



(19) REPUBLIKA HRVATSKA  
DRŽAVNI ZAVOD ZA  
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(10) Identifikator  
dokumenta:

HR P20031028 A2

HR P20031028 A2

(12) PRIJAVA PATENTA

(51) Int. cl.<sup>7</sup>: C 07 D 215/36  
A 61 K 31/33  
A 61 P 9/06  
C 07 D 401/12  
C 07 D 333/34  
C 07 D 405/12  
C 07 D 261/10  
C 07 D 271/12  
C 07 D 213/71

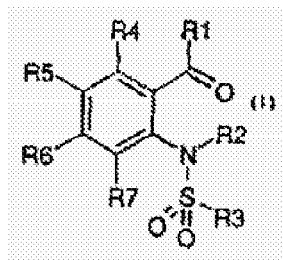
(21) Broj prijave u HR: P20031028A  
(22) Datum podnošenja prijave patenta u HR: 11.12.2003.  
(43) Datum objave prijave patenta u HR: 31.10.2005.  
(86) Broj međunarodne prijave: PCT/EP02/05956  
Datum podnošenja međunarodne prijave 31.05.2002.  
(87) Broj međunarodne objave: WO 02/100825  
Datum međunarodne objave 19.12.2002.

(31) Broj prve prijave: 101 28 331.8 (32) Datum podnošenja prve prijave: 12.06.2001. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: DE

(71) Podnositelj prijave: Aventis Pharma Deutschland GmbH, Brüningstrasse 50, 65929 Frankfurt, DE  
(72) Izumitelji: Joachim Brendel, Landgrabenstrasse 23, 61118 Bad Vilbel, DE  
Thomas Böhme, Hängenstrasse 49, 65428 Rüsselsheim, DE  
Stefan Peukert, Heiligkreuzgasse 9a, 60313 Frankfurt, DE  
Heinz-Werner Kleemann, Mainstrasse 29, 65474 Bischofsheim, DE  
(74) Punomoćnik: CPZ - CENTAR ZA PATENTE d.d., ZAGREB, HR

(54) Naziv izuma: **AMIDI ANTRANILNE KISELINE S HETEROARILSULFONILNIM BOČNIM LANCEM, POSTUPAK ZA NJIHOVU PROIZVODNJU, NJIHOVA UPOTREBA KAO LIJEKA ILI DIJAGNOSTIKA, KAO I FARMACEUTSKI PRIPRAVCI KOJI IH SADRŽE**

(57) Sažetak: Izum se odnosi na spojeve formule (I),

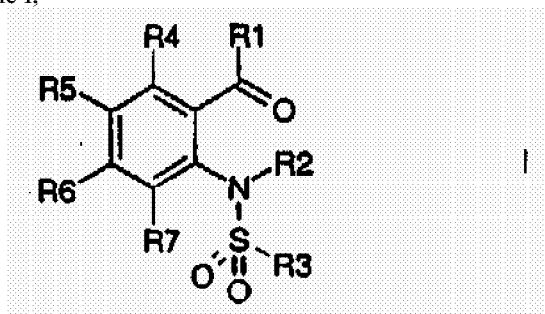


u kojoj R(1) - R(7) imaju značenja navedena u patentnim zahtjevima. Ovi spojevi djeluju na kalijev kanal Kv1.5 i inhibiraju kalijevu struju u atriju ljudskog srca koju se označava kao "ultra-rapidly activating delayed rectifier". Zbog toga su oni posebno prikladni za upotrebu kao nove antiaritmijske tvari, posebno za liječenje i profilaksu atrijalne aritmije, npr. atrijalne fibrilacije (AF) ili atrijalnog treperenja.

HR P20031028 A2

## OPIS IZUMA

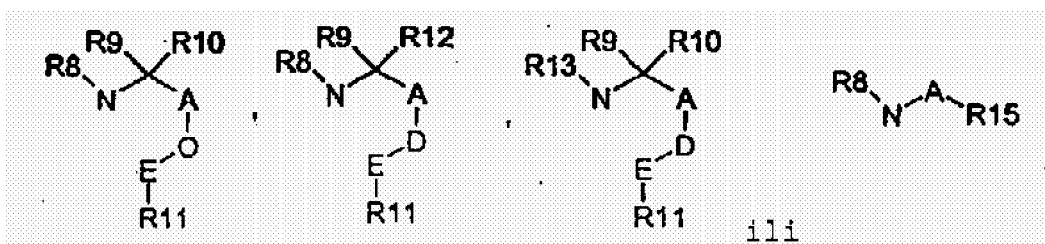
Izum se odnosi na spojeve formule I,



- 5 u kojoj R(1), R(2), R(3), R(4), R(5), R(6) i R(7) imaju u nastavku navedena značenja, kao i na njihovu upotrebu, posebno u lijekovima.

U gornjoj formuli I

R(1) je



10

A je  $-C_2H_{2n}-$ ;

n = 0, 1, 2, 3, 4 ili 5;

D je veza ili  $-O-$ ;

E je  $-C_mH_{2m}-$ ;

15 m = 0, 1, 2, 3, 4 ili 5;

R(8) je vodik, alkil s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma ili  $C_pH_{2p}-R(14)$ ;

p je 0, 1, 2, 3, 4 ili 5;

R(14) je fenil, naftil ili heteroaril,

20 pri čemu fenil, naftil i heteroaril nisu supstituirani ili su supstituirani s 1, 2 ili 3 supstituenta odabrana iz skupine koju čine F, Cl, Br, I,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $NO_2$ , CN, COOMe,  $CONH_2$ , COMe,  $NH_2$ , OH, alkil s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma, alkoksi s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma, dimetilainino, sulfamoil, metilsulfonil i metilsulfonilamino;

R(9) je vodik ili alkil s 1, 2, 3, 4, 5 ili 6 C-atoma;

R(10) je vodik, alkil s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma, fenil, naftil ili heteroaril,

25 pri čemu fenil, naftil i heteroaril nisu supstituirani ili su supstituirani s 1, 2 ili 3 supstituenta odabrana iz skupine koju čine F, Cl, Br, I,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $NO_2$ , CN, COOMe,  $CONH_2$ , COMe,  $NH_2$ , OH, alkil s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma, alkoksi s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma, dimetilamino, sulfamoil, metilsulfonil i metilsulfonilamino;

R(11) je cikloalkil s 3, 4, 5 ili 6 C-atoma, fenil, naftil, tienil, furil, piridil, pirazinil, pirimidinil, piridazinil, indolil, indazolil, kinolil, izokinolil, ftalazinil, kinoksalinil, kinazolinil ili kinolinil,

30 pri čemu fenil, naftil, tienil, furil, piridil, pirazinil, pirimidinil, piridazinil, indolil, indazolil, kinolil, izokinolil, ftalazinil, kinoksalinil, kinazolinil ili kinolinil nisu supstituirani ili su supstituirani s 1, 2 ili 3 supstituenta odabrana iz skupine koju čine F, Cl, Br, I,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $NO_2$ , CN, COMe,  $NH_2$ , OH, alkil s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma, alkoksi s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma, dimetilamino, sulfamoil, metilsulfonil i metilsulfonil-amino;

R(12) je alkil s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma, alkinil s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma, cikloalkil s 3, 4, 5 ili 6 C-atoma, fenil, naftil ili heteroaril,

35 pri čemu fenil, naftil i heteroaril nisu supstituirani ili su supstituirani s 1, 2 ili 3 supstituenta odabrana iz skupine koju čine F, Cl, Br, I,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $NO_2$ , CN, COOMe,  $CONH_2$ , COMe,  $NH_2$ , OH, alkil s 1, 2, 3 ili 4 C atoma, alkoksi s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma, dimetilamino, sulfamoil, metilsulfonil i metilsulfonilamino;

R(13) je  $C_pH_{2p}-R(14)$ ;

p je 0, 1, 2, 3, 4 ili 5;

40 R(15) je cikloalkil s 3, 4, 5, 6, 7 ili 8 C-atoma;

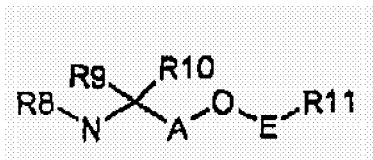
R(2) je vodik ili alkil s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma;

R(3) je heteroaril,

45 pri čemu heteroaril nije supstituiran ili je supstituiran s 1, 2 ili 3 supstituenta odabrana iz skupine koju čine F, Cl, Br, I,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $NO_2$ , CN, COOMe,  $CONH_2$ , COMe,  $NH_2$ , OH, alkil s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma, alkoksi s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma, dimetilamino, sulfamoil, metilsulfonil i metilsulfonilamino;

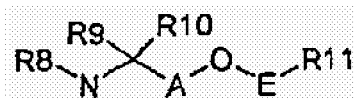
R(4), R(5), R (6) i R(7) su međusobno neovisno vodik, F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOMe, CONH<sub>2</sub>, COMe, NH<sub>2</sub>, OH, alkil s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma, alkoksi s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma, dimetilamino, sulfamoil, metilsulfonyl i metilsulfonylamino; kao i njihove farmaceutski podnošljive soli.

- 5 Prednost se daje spojevima formule I u kojoj R(1) predstavlja



- A je -C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>-;  
n je 0, 1, 2 ili 3;
- 10 E je -C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>-;  
m je 0, 1, 2 ili 3;
- R(8) je vodik, alkil s 1, 2 ili 3 C-atoma ili C<sub>p</sub>H<sub>2p</sub>-R(14);  
p je 0, 1, 2, ili 3;
- R(14) je fenil, naftil ili heteroaril,
- 15 pri čemu fenil, naftil i heteroaril nisu supstituirani ili su supstituirani s 1, 2 ili 3 supstituenta odabrana iz skupine koju čine F, Cl, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CN, COOMe, CONH<sub>2</sub>, COMe, NH<sub>2</sub>, OH, alkil s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma, alkoksi s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma, dimetilamino, sulfamoil, metilsulfonyl i metilsulfonylamino;
- R(9) je vodik ili alkil s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma;
- R(10) je vodik, alkil s 1, 2 ili 3 C-atoma, fenil, naftil ili heteroaril, naftil,
- 20 pri čemu fenil, naftil i heteroaril nisu supstituirani ili su supstituirani s 1, 2 ili 3 supstituenta odabrana iz skupine koju čine F, Cl, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CN, COOMe, CONH<sub>2</sub>, COMe, NH<sub>2</sub>, OH, alkil s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma, alkoksi s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma, dimetilamino, sulfamoil, metilsulfonyl : metilsulfonylamino;
- R(11) je fenil, naftil, tienil, furil, piridil, pirazinil, pirimidinil, plridazinil, indolil, indazolil, kinolil, izokinolil, ftalazinil, kinoksalinil, kinazol inil ili kinolinil,
- 25 pri čemu fenil, naftil, tienil, furil, piridil, pirazinil, pirimidinil, piridazinil, indolil, indazolil, kinolil, izokinolil, ftalazinil, kinoksalinil, kinazolinil ili kinolinil nisu supstituirani ili su supstituirani s 1, 2 ili 3 spstituenta odabrana iz skupine koju čine F, Cl, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CN, COMe, NH<sub>2</sub>, OH, alkil s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma, alkoksi s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma, dimetilamino, sulfamoil, metilsulfonyl i metilsulfonylamino;
- R(2) je vodik ili alkil s 1, 2 ili 3 C-atoma;
- 30 R(3) je heteroaril,
- pri čemu heteroaril nije supstituiran ili je supstituiran s 1, 2 ili 3 supstituenta odabrana iz skupine koju čine F, Cl, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CN, COOMe, CONH<sub>2</sub>, COMe, NH<sub>2</sub>, OH, alkil s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma, alkoksi s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma, dimetilamino, sulfamoil, metilsulfonyl i metilsulfonylamino;
- R(4), R(5), R(6) i R(7) su međusobno neovisno vodik, F, Cl, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CN, COMe, OH, alkil s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma,
- 35 metoksi, etoksi, dimetilamino, sulfamoil, metilsulfonyl i metilsulfonylamino; kao i njihovim farmaceutski podnošljivim solima.

Posebnu prednost daje se spojevima formule I u kojoj R(1) predstavlja



- 40 A je -C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>-;  
n je 0 ili 1;
- E -C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>-;  
m je 0 ili 1;
- 45 R(8) je vodik, alkil s 1, 2 ili 3 C-atoma ili C<sub>p</sub>H<sub>2p</sub>-R(14);  
p je 0 ili 1;
- R(14) fenil, naftil ili heteroaril,
- pri čemu fenil, naftil i heteroaril nisu supstituirani ili su supstituirani s 1 ili 2 supstituenta odabrana iz skupine koju čine
- 50 F, Cl, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CN, COMe, alkil s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma, metoksi, etoksi, dimetilamino, sulfamoil, metilsulfonyl i metilsulfonylamino;
- R(9) je vodik, metil ili etil;
- R(10) je vodik, alki l s 1, 2 ili 3 C-atoma, fenil, naftil ili heteroaril,

pri čemu fenil, naftil i heteroaril nisu supstituirani ili su supstituirani s 1 ili 2 supstituenta odabrana iz skupine koju čine F, Cl, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CN, COMe, alkil s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma, metoksi, etoksi, dimetilamino, sulfamoil, metilsulfonil i metilsulfonilamino;

R(11) je fenil, naftil, piridil, pirazinil, pirimidinil, piridazinil, indolil, indazolil, kinolil, izokinolil, ftalazinil, kinoksalinil, kinazolinil ili kinolinil,

pri čemu fenil, naftil, piridil, pirazinil, pirimidinil, piridazinil, indolil, indazolil, kinolil, izokinolil, ftalazinil, kinoksalinil, kinazolinil ili kinolinil nisu supstituirani ili su supstituirani s 1 ili 2 supstituenta odabrana iz skupine koju čine F, Cl, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CN, COMe, alkil s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma, metoksi, etoksi, dimetilamino, sulfarnoil, metilsulfonil i metilsulfonilamino;

R(2) je vodik, metil ili etil;

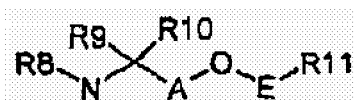
R(3) je heteroaril,

pri čemu heteroaril nije supstituiran ili je supstituiran s 1 ili 2 supstituenta odabrana iz skupine koju čine F, Cl, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CN, COMe, alkil s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma, metoksi, etoksi, dimetilamino, sulfamoil, metilsulfonil i metilsulfonilamino;

R(4), R(5), R(6) i R(7) su međusobno neovisno vodik, F, Cl, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CN, COMe, OH, alkil s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma, metoksi, etoksi, dimetilamino, sulfamoil, metil-sulfonil i metilsulfonilamino, kao i njihovim farmaceutski podnošljivim solima.

Posve posebnu prednost daje se spojevima formule I u kojoj

R(1) predstavlja



A je -C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>-;

n je 0 ili 1;

E je -C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>-;

m je 0 ili 1;

R(8) je vodik, alkil s 1, 2 ili 3 C-atoma ili C<sub>p</sub>H<sub>2p</sub>-R(14);

p je 0 ili 1;

R(14) fenil, naftil ili heteroaril,

pri čemu fenil, naftil i heteroaril nisu supstituirani ili su supstituirani s 1 ili 2 supstituenta odabrana iz skupine koju čine F, Cl, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CN, COMe, metil, metoksi, dimetilamino, sulfamoil ili metilsulfonil;

R(9) je vodik, metil ili etil;

R(10) je vodik, alkil s 1, 2 ili 3 C-atoma, fenil, naftil ili heteroaril,

pri čemu fenil, naftil i heteroaril nisu supstituirani ili su supstituirani s 1 ili 2 supstituenta odabrana iz skupine koju čine F, Cl, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CN, COMe, metil, metoksi, etoksi, dimetilamino, sulfamoil ili metilsulfonil;

R(11) je fenil, naftil, piridil, pirazinil, pirimidinil, piridazinil, iridolil, indazolil, kinolil, izokinolil, ftalazinil, kinoksalinil, kinazolinil ili kinolinil,

pri čemu fenil, naftil, piridil, pirazinil, pirimidinil, piridazinil, indolil, indazolil, kinolil, izokinolil, ftalazinil, kinoksalinil, kinazolinil ili kinolinil nisu supstituirani ili su supstituirani s 1 ili 2 supstituenta odabrana iz skupine koju čine F, Cl, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CN, COMe, metil, metoksi, etoksi, dimetilamino, sulfamoil ili metilsulfonil;

R(2) je vodik;

R(3) je heteroaril,

pri čemu heteroaril nije supstituiran ili je supstituiran s 1 ili 2 supstituenta odabrana iz skupine koju čine F, Cl, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CN, COMe, metil, metoksi, etoksi, dimetilamino, sulfamoil ili metilsulfonil;

R(4) je vodik, F, Cl, CF<sub>3</sub>, metil ili metoksi;

R(5) je vodik, F, Cl, CF<sub>3</sub>, metil, metoksi, COMe, OCF<sub>3</sub>, CN ili OH;

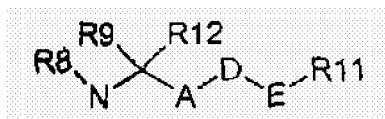
R(6) je vodik, F, Cl, CF<sub>3</sub>, metil, metoksi ili OH;

R(7) je vodik, F, Cl, CF<sub>3</sub>, metil, etil, metoksi ili OH;

kao i njihovim farmaceutski podnošljivim solima.

Također, prednost se daje i spojevima formule I u kojoj

R(1) predstavlja



A je -C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>-;

n je 0, 1, 2 ili 3;

D je veza ili -O-;

E je -C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>-;

m je 0, 1, 2 ili 3;

R(8) je vodik, alkil s 1, 2 ili 3 C-atoma ili  $C_pH_{2p-}$

R(14);

p je 0, 1, 2, ili 3;

5 R(14) je fenil, naftil ili heteroaril,

pri čemu fenil, naftil i heteroaril nisu supstituirani ili su supstituirani s 1, 2 ili 3 supstituenta odabrana iz skupine koju čine F, Cl,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ , CN, COOMe,  $CONH_2$ , COMe,  $NH_2$ , OH, alkil s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma, alkoksi s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma, dimetilamino, sulfamoil, metilsulfonil i metilsulfonilamino;

R(9) je vodik ili alkil s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma;

10 R(11) je fenil, naftil, piridil, pirazinil, pirimidinil, piridazinil, indolil, indazolil, kinolil, izokinolil, ftalazinil, kinoksalinil, kinazolinil ili kinolinil,

pri čemu fenil, naftil, piridil, pirazinil, pirimidinil, piridazinil, indolil, indazolil, kinolil, izokinolil, ftalazinil, kinoksalinil, kinazolinil ili kinolinil nisu supstituirani ili su supstituirani s 1, 2 ili 3 supstituenta odabrana iz skupine koju čine F, Cl,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ , CN, COMe,  $NH_2$ , OH, alkil s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma, alkoksi s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma, dimetilamino, sulfamoil, metilsulfonil i metilsulfonilamino;

15 R(12) je alkil s 1, 2 ili 3 C-atoma, alkinil s 1, 2 ili 3 C-atoma, cikloalkil s 3, 4, 5 ili 6 C-atoma, fenil, naftil ili heteroaril,

pri čemu fenil, naftil i heteroaril nisu supstituirani ili su supstituirani s 1, 2 ili 3 supstituenta odabrana iz skupine koju čine F, Cl,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ , CN, COOMe,  $CONH_2$ , COMe,  $NH_2$ , OH, alkil s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma, alkoksi s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma, dimetilamino, sulfamoil, metilsulfonil i metilsulfonilamino;

20 R(2) je vodik ili alkil s 1, 2 ili 3 C-atoma;

R(3) je heteroaril,

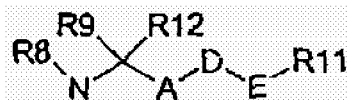
pri čemu heteroaril nije supstituiran ili je supstituiran s 1, 2 ili 3 supstituenta odabrana iz skupine koju čine F, Cl,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ , CN, COOMe,  $CONH_2$ , COMe,  $NH_2$ , OH, alkil s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma, alkoksi s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma, dimetilamino, sulfamoil, metilsulfonil i metilsulfonilamino;

25 R(4), R(5), R(6) i R(7) su međusobno neovisno vodik,

F, Cl,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ , CN, COMe, OH, alkil s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma, metoksi, etoksi, dimetilamino, sulfamoil, metilsulfonil i metilsulfonilamino; i njihovim farmakološki podnošljivim solima.

Takoder, posebnu prednost daje se i spojevima formule I u kojoj

30 R (1) predstavlja



A je  $-C_nH_{2n-}$ ;

n je 0 ili 1;

D je veza ili  $-O-$ ;

35 E je  $-C_mH_{2m-}$ ;

m je 0 ili 1;

R(8) je vodik, alkil s 1, 2 ili 3 C-atoma ili  $C_pH_{2p-}R(14)$ ;

p je 0 ili 1;

R(14) je fenil, naftil ili heteroaril,

40

pri čemu fenil, naftil i heteroaril nisu supstituirani ili supstituirani s 1 ili 2 supstituenta odabrana iz skupine koju čine F, Cl,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ , CM, COMe, alkil s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma, metoksi, fitoksi, dimetilamino, sulfamoil, metilsulfonil i metilsulfonilamino;

45 R(9) je vodik, metil ili etil;

R(11) je fenil, naftil, piridil, pirazini 1, pirimidinil, piridazinil, indolil, indazolil, kinolil, izokinolil, ftalazinil, kinoksalinil, kinazolinil ili kinolinil,

50 pri čemu fenil, naftil, piridil, pirazinil, pirimidinil, piridazinil, indolil, indazolil, kinolil, izokinolil, ftalazinil, kinoksalinil, kinazolinil ili kinolinil nisu supstituirani ili su supstituirani s 1 ili 2 supstituenta odabrana iz skupine koju čine F, Cl,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ , CN, COMe, alkil s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma, metoksi, etoksi, dimetilamino, sulfamoil, metilsulfonil i metilsulfonilamino;

55 R(12) je alkil s 1, 2 ili 3 C-atoma, etinil, ciklopropil, fenil, naftil ili heteroaril,

pri čemu fenil, naftil i heteroaril nisu supstituirani ili su supstituirani s 1 ili 2 supstituenta odabrana iz skupine koju čine F, Cl,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ , CN, COMe, alkil s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma, metoksi, etoksi, dimetilamino, sulfamoil, metilsulfonil i metilsulfonilamino;

R(2) je vodik, metil ili etil;

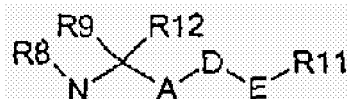
R(3) je heteroaril,

5 pri čemu heteroaril nije supstituiran ili je supstituiran s 1 ili 2 supstituenta odabrana iz skupine koju čine F, Cl, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CN, COMe, alkil s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma, metoksi, etoksi/ dimetilamino, sulfamoil, metilsulfonyl i metilsulfonylamino;

10 R(4), R(5), R(6) i R(7) su međusobno neovisno vodik, F, Cl, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CN, COMe, OH, alkil s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma, metoksi, etoksi, dimetilamino, sulfamoil, metil-sulfonyl i metilsulfonylamino; i njihovim farmakološki podnošljivim solima.

Također, posve posebnu prednost daje se i spojevima formule I u kojoj

R(1) predstavlja



15 A je -C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>-;

n je 0 ili 1;

D je veza ili -O-;

E je C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>-;

m je 0 ili 1;

20 R(8) je vodik, alkil s 1, 2 ili 3 C-atoma ili C<sub>p</sub>H<sub>2p</sub>-R(14);

p je 0 ili 1;

R(14) je fenil, naftil ili heteroaril,

25 pri čemu fenil, naftil i heteroaril nisu supstituirani ili su supstituirani s 1 ili 2 supstituenta odabrana iz skupine koju čine F, Cl, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CN, COMe, metil, metoksi, etoksi, dimetilamino, sulfamoil, metilsulfonyl i metilsulfonylamino;

R(9) je vodik, etil ili metil;

R(11) je fenil, naftil, piridil, pirazinil, pirimidinil, piridazinil, indolil, indazolil, kinolil, izokinolil, ftalazinil, kinoksalinil, kinazolinil ili kinolinil,

30 pri čemu fenil, naftil, piridil, pirazinil, pirimidinil, piridazinil, indolil, indazolil, kinolil, izokinolil, ftalazinil, kinoksalinil, kinazolinil ili kinolinil nisu supstituirani ili su supstituirani s 1 ili 2 supstituenta odabrana iz skupine koju čine F, Cl, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CN, COMe, metoksi, etoksi, dimetilamino, sulfamoil i metilsulfonyl;

35 R(12) je alkil s 1, 2 ili 3 C-atoma, etinil, ciklopropil, fenil, naftil ili heteroaril,

pri čemu fenil, naftil i heteroaril nisu supstituirani ili su supstituirani s 1 ili 2 supstituenta odabrana iz skupine koju čine F, Cl, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CN, COMe, etoksi, dimetilamino, sulfamoil, metilsulfonyl i metilsulfonylamino;

R(2) je vodik;

40 R(3) je heteroaril,

pri čemu heteroaril nije supstituiran ili je supstituiran s 1 ili 2 supstituenta odabrana iz skupine koju čine F, Cl, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CN, COMe, metil, metoksi, etoksi, dimetilamino, sulfamoil i metilsulfonyl;

R(4) je vodik, F, Cl, CF<sub>3</sub>, metil ili metoksi;

45 R(5) je vodik, F, Cl, CF<sub>3</sub>, metil, metoksi, COMe, OCF<sub>3</sub>, CN ili OH;

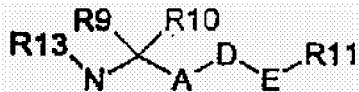
R(6) je vodik, F, Cl, CF<sub>3</sub>, metil ili metoksi ili OH;

R(7) je vodik, F, Cl, CF<sub>3</sub>, metil, etil, metoksi ili OH;

i njihovim farmakološki podnošljivim solima.

50 Prednost se također daje spojevima formule I u kojoj

R(1) predstavlja skupinu



u kojoj

A je -C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>-;

55 n = 0, 1, 2 ili 3;

D je veza ili -O-;

E je -C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>-;

m je 0, 1, 2 ili 3;

R(9) je vodik ili alkil s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma;

R(10) je vodik, alkil s 1, 2 ili 3 C-atoma, fenil, naftil ili heteroaril,

- 5 pri čemu fenil, naftil i heteroaril nisu supstituirani ili su supstituirani s 1, 2 ili 3 supstituenta odabrana iz skupine koju čine F, Cl, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CN, COOMe, CONH<sub>2</sub>, COMe, NH<sub>2</sub>, OH, alkil s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma, alkoksi s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma, dimetilamino, sulfamoil, metilsulfonyl i metilsulfonylamino;

10 R(11) je fenil, naftil, tienil, furanil, piridil, pirazinil, pirimidinil, piridazinil, indolil, indazolil, kinolil, izokinolil, ftalazinil, kinoksalinil, kinazolinil ili kinolinil,

15 pri čemu fenil, naftil, tienil, furanil, piridil, pirazinil, pirimidinil, piridazinil, indolil, indazolil, kinolil, izokinolil, ftalazinil, kinoksalinil, kinazolinil ili kinolinil nisu supstituirani ili su supstituirani s 1, 2 ili 3 supstituenta odabrana iz skupine koju čine F, Cl, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CN, COMe, NH<sub>2</sub>, OH, alkil s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma, alkoksi s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma, dimetilamino, sulfamoil, metilsulfonyl i metilsulfonylamino;

R(13) je C<sub>p</sub>H<sub>2p</sub>-R(14);

p je 0, 1, 2 ili 3;

R(14) je fenil, naftil ili heteroaril,

20 pri čemu fenil, naftil i heteroaril nisu supstituirani ili su supstituirani s 1, 2 ili 3 supstituenta odabrana iz skupine koju čine F, Cl, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CN, COOMe, CONH<sub>2</sub>, COMe, NH<sub>2</sub>, OH, alkil s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma, alkoksi s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma, dimetilamino, sulfamoil, metilsulfonyl i metilsulfonylamino;

25 R(2) je vodik ili alkil s 1, 2 ili 3 C-atoma;

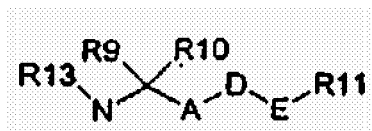
R(3) je heteroaril,

30 pri čemu heteroaril nije supstituiran ili je supstituiran s 1, 2 ili 3 supstituenta odabrana iz skupine koju čine F, Cl, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CN, COOMe, CONH<sub>2</sub>, COMe, NH<sub>2</sub>, OH, alkil s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma, alkoksi s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma, dimetilamino, sulfamoil, metilsulfonyl i metilsulfonylamino;

35 R(4), R(5), R(6) i R(7) su međusobno neovisno vodik, F, Cl, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CN, COMe, OH, alkil s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma, metoksi, etoksi, dimetilamino, sulfamoil, metilsulfonyl i metilsulfonylamino; kao i njihovim farmaceutski podnošljivim solima.

Posebnu prednost se također daje spojevima formule I u kojoj

R(1) predstavlja



A je -C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>-;

40 n je 0 ili 1;

D je veza ili -O-;

E je -C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>-;

m je 0 ili 1;

R(9) je vodik, metil ili etil;

45 R(10) je vodik, alkil s 1, 2 ili 3 C-atoma, fenil, naftil ili heteroaril,

pri čemu fenil, naftil i heteroaril nisu supstituirani ili su supstituirani s 1 ili 2 supstituenta odabrana iz skupine koju čine F, Cl, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CN, COMe, alkil s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma, NH<sub>2</sub>, OH, alkil s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma, metoksi, etoksi, dimetilamino, sulfamoil, metilsulfonyl i metilsulfonylamino;

50 R(11) je fenil, naftil, piridil, pirazinil, pirimidinil, piridazinil, indolil, indazolil, kinolil, izokinolil, ftalazinil, kinoksalinil, kinazolinil ili kinolinil,

55 pri čemu fenil, naftil, piridil, pirazinil, pirimidinil, piridazinil, indolil, indazolil, kinolil, izokinolil, ftalazinil, kinoksalinil, kinazolinil ili kinolinil nisu supstituirani ili su supstituirani s 1 ili 2 supstituenta odabrana iz skupine koju čine F, Cl, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CN, COMe, alkil s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma, metoksi, etoksi, dimetilamino, sulfamoil, metilsulfonyl i metilsulfonylamino;

R(13) je C<sub>p</sub>H<sub>2p</sub>-R(14);

p je 0 ili 1;

R(14) je fenil, naftil ili heteroaril,

5 pri čemu fenil, naftil i heteroaril nisu supstituirani ili su supstituirani s 1 ili 2 supstituenta odabrana iz skupine koju čine F, Cl, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CN, COMe, alkil s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma, metoksi, etoksi, dimetilamino, sulfamoil, metilsulfonil i metilsulfonilamino;

R(2) je vodik, metil ili etil;

R(3) je heteroaril,

10

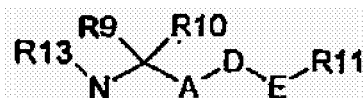
pri čemu heteroaril nije supstituiran ili je supstituiran s 1 ili 2 supstituenta odabrana iz skupine koju čine F, Cl, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CN, COMe, alkil s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma, metoksi, etoksi, dimetilamino, sulfamoil, metilsulfonil i metilsulfonilamino;

15 R(4), R(5), R(6) i R(7) su međusobno neovisno vodik, F, Cl, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CN, COMe, OH, alkil s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma, metoksi, etoksi, dimetilamino, sulfamoil, metilsulfonil i metilsulfonilamino; kao i njihovim farmaceutski podnošljivim solima.

Posve posebnu prednost se također daje spojevima formule I u kojoj

20

R(1) predstavlja



A je -C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>-;

n je 0 ili 1;

25 D je veza ili -O-;

E je -C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>-; m je 0 ili 1;

R(9) je vodik, metil ili etil;

R(10) je vodik, alkil s 1, 2 ili 3 C-atoma, fenil, naftil ili heteroaril,

30 pri čemu fenil, naftil i heteroaril nisu supstituirani ili su supstituirani s 1 ili 2 supstituenta odabrana iz skupine koju čine F, Cl, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CN, COMe, metil, metoksi, etoksi, dimetilamino, sulfamoil, metilsulfonil i metilsulfonilamino;

R(11) je fenil, naftil, piridil, pirazinil, pirimidinil, piridazinil, indolil, indazolil, kinolil, izokinolil, ftalazinil, kinoksalinil, kinazolinil ili kinolinil,

35 pri čemu fenil, naftil, piridil, pirazinil, pirimidinil, piridazinil, indolil, indazolil, kinolil, izokinolil, ftalazinil, kinoksalinil, kinazolinil ili kinolinil nisu supstituirani ili su supstituirani s 1 ili 2 supstituenta odabrana iz skupine koju čine F, Cl, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CN, COMe, metil, metoksi, etoksi, dimetilamino, sulfamoil i metilsulfonil;

R(13) je C<sub>p</sub>H<sub>2p</sub>-R(14);

40 p je 0 ili 1;

R(14) je fenil, naftil ili heteroaril,

pri čemu fenil, naftil i heteroaril nisu supstituirani ili su supstituirani s 1 ili 2 supstituenta odabrana iz skupine koju čine F, Cl, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CN, COMe, metoksi, etoksi, dimetilamino, sulfamoil i metilsulfonil;

45 R(2) je vodik;

R(3) je heteroaril,

pri čemu heteroaril nije supstituiran ili je supstituiran s 1, 2 ili 3 supstituenta odabrana iz skupine koju čine F, Cl, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CN, COMe, metoksi, etoksi, dimetilamino, sulfamoil i metilsulfonil;

R(4) je vodik, F, Cl, CF<sub>3</sub>, metil ili metoksi;

50 R(5) je vodik, F, Cl, CF<sub>2</sub>, metil, metoksi, COMe, OCF<sub>3</sub>, CH ili OH;

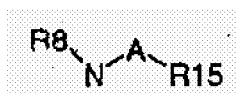
R(6) je vodik, F, Cl, CF<sub>3</sub>, metil, metoksi ili OH;

R(7) je vodik, F, Cl, CF<sub>3</sub>, metil, etil, metoksi ili OH;

kao i njihovim farmaceutski podnošljivim solima.

55 Prednost se također daje spojevima formule I u kojoj

R(1) predstavlja





A je  $-C_nH_{2n-}$ ;

n je 0, 2 ili 3;

R (8) je vodik, alkil s 1, 2 ili 3 C-atoma ili  $C_pH_{2p}-R$  (14);

p je 0, 1, 2, ili 3;

5 R(14) je fenil, naftil ili heteroaril,

pri čemu fenil, naftil i heteroaril nisu supstituirani ili su supstituirani s 1, 2 ili 3 supstituenta odabrana iz skupine koju čine F, Cl,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ , CH, COOMe,  $CONH_2$ , COMe,  $NH_2$ , OH, alkil s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma, a 1 koks i si, 2, 3 ili 4 C-atoma, dimetilamino, sulfamoil, metilsulfonyl i metilsulfonylamino;

10 R(2) je vodik ili alkil s 1, 2 ili 3 C-atoma;

R(3) heteroaril,

pri čemu heteroaril nije supstituiran ili je supstituiran s 1, 2 ili 3 supstituenta odabrana iz skupine koju čine F, Cl,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ , CN, COOMe,  $CONH_2$ , COMe,  $NH_2$ , OH, alkil s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma, alkoksi s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma, dimetilamino, sulfamoil, metilsulfonyl i metilsulfonylamino;

15

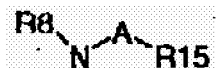
R(4), R(5), R(6) i R(7) su međusobno neovisno vodik, F, Cl,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ , CN, COMe, OH, alkil s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma, metoksi, etoksi, dimetilamino, sulfamoil, metil-sulfonyl i metilsulfonylamino;

R(15) je cikloalkil s 3, 4, 5, 6 ili 7 C-atoma; kao i njihovim farmaceutski podnošljivim solima.

20

Posebnu prednost se također daje spojevima formule I u kojoj

R(1) predstavlja



A je  $-C_nH_{2n-}$ ;

25 n je 0 ili 1;

R(8) je vodik, alkil s 1, 2 ili 3 C-atoma ili  $C_pH_{2p}-R$  (14);

p je 0 ili 1;

R(14) je fenil, naftil ili heteroaril,

30 pri čemu fenil, naftil i heteroaril nisu supstituirani ili su supstituirani s 1 ili 2 supstituenta odabrana iz skupine koju čine F, Cl,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ , CN, COMe, alkil s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma, metoksi, etoksi, dimetilamino, sulfamoil, metilsulfonyl i metilsulfonylamino;

R(2) je vodik, metil ili etil;

R(3) je heteroaril,

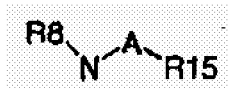
35 pri čemu heteroaril nije supstituiran ili je supstituiran s 1 ili 2 supstituenta odabrana iz skupine koju čine F, Cl,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ , CN, COMe, alkil s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma, metoksi, etoksi, dimetilamino, sulfamoil, metil-sulfonyl i metilsulfonylamino;

40 R(4), R(5), R (6) i R (7) su međusobno neovisno vodik, F, Cl,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ , CN, COMe, OH, alkil s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma, metoksi, etoksi, dimetilamino, sulfamoil, metilsulfonyl i metilsulfonylamino;

R(15) je cikloalkil s 3, 4, 5, 6 ili 7 C-atoma; kao i njihovim farmaceutski podnošljivim solima.

Posve posebnu prednost se također daje spojevima formule I u kojoj

45 R (1) predstavlja



A je  $-C_nH_{2n-}$ ;

n je 0 ili 1;

R(8) je vodik, alkil s 1, 2 ili 3 C-atoma ili  $C_pH_{2p}-$

50 R(14);

p je 0 ili 1;

R(14) je fenil, naftil ili heteroaril,

pri čemu fenil, naftil i heteroaril nisu supstituirani ili su supstituirani s 1 ili 2 supstituenta odabrana iz skupine koju čine F, Cl,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ , CN, COMe, metil, metoksi, etoksi, dimetilamino, sulfamoil i metilsulfonyl;

55 R(2) je vodik;

R(3) je heteroaril,

pri čemu heteroaril nije supstituiran ili je supstituiran s 1 ili 2 supstituenta odabrana iz skupine koju čine F, Cl,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ , CN, COMe, metil, metoksi, etoksi, dimetilamino, sulfamoil ili metilsulfonyl;

R(4) je vodik, F, Cl, CF<sub>3</sub>, metil ili metoksi;

R(5) je vodik, F, Cl, CF<sub>3</sub>, metil, metoksi, COMe, OCF<sub>3</sub>, CN ili OH;

R(6) je vodik, F, Cl, CF<sub>3</sub>, metil, metoksi ili OH;

R(7) je vodik, F, Cl, CF<sub>3</sub>, metil, etil, metoksi ili OH;

5 R(15) je cikloalkil s 3, 4, 5, 6 ili 7 C-atoma; kao i njihovim farmaceutski podnošljivim solima.

10 Kao heteroarilni ostaci podrazumijevaju se posebno ostaci koji se odvođe od fenila ili naftila, u kojima je jedna ili je više CH skupina zamijenjeno s N i/ili u kojima su najmanje dvije susjedne CH skupine zamijenjene sa S, NH ili O (uz tvorbu peteročlanog aromatskog prstena). Nadalje, jedan ili obadva atoma mjesta kondenzacije mogu biti N atomi bicikličkog ostatka N (kao u indolizinilu).

15 Kao heteroarilni ostaci podrazumijevaju se posebno furanil, tienil, pirolil, imidazolil, pirazilil, triazolil, tetrazolil, oksazolil, izoksazolil, tiazolil, izotiazolil, piridil, pirazinil, pirimidinil, piridazinil, indolil, indazolil, kinolil, izokinolil, ftalazinil, kinoksalinil, kinazolilnil, kinolinil.

20 Alkilni radikali i alkilenski radikali mogu imati ravan lanac ili mogu biti razgranati. To se također odnosi na alkilenske radikale formula C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>, C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub> i C<sub>p</sub>H<sub>2p</sub>. Alkilni radikali i alkilenski radikali mogu također imati ravan lanac ili mogu biti razgranati ako su supstituirani ili ako su sadržani u drugim radikalima, npr. u alkoksi radikalima ili u fluoriranom alkilnom radikalima. Primjeri, alki lnih radikala jesu metil, etil, n-propil, izopropil, n-butil, izobutil, sek-butil, terc-butil, n-pentil, izopentil, neopentil, n-heksil, 3,3-dimetilbutil, heptil, oktil, nonil, decil, undecil, dodecil, tridecil, tetradecil, pentadecil, heksadecil, heptadecil, oktadecil, nonadecil, cikozil. Dvovalentni radikali derivirani od tih radikala, npr. metilen, 1,1-etilen, 1,2-etilen, 1,1-propilen, 1,2-propilen, 2,2-propilen, 1,3-propilen, 1,1-butnlen, 1,4-butilen, 1,5-pentilen, 2,2-dimetil-1,3-propilen, 1,6-heksilen, itd. su primjeri alkilenskih radikala.

25 Ako spojevi formule I sadrže jednu ili više kiselih ili bazičnih skupina ili jedan ili više bazičnih heterocikla, izum također uključuje odgovarajuće fiziološki ili toksikološki podnošljive soli, posebno farmaceutski upotrebljive soli. Tako se spojevi formule I koji nose kiselinsku skupina, npr. jednu ili više COOH skupina, mogu upotrijebiti, na primjer, kao soli alkalijskih metala, ponajprije kao natrijeve ili kalijeve soli, ili kao soli zemno alkalijskih metala, npr. kalcijeve ili magnezijeve soli, ili kao amonijeve soli, npr. kao soli s amonijakom ili s organskim aminima ili amino kiselinama. 30 Spojevi formule I koji nose jednu ili više bazičnih, tj. skupina koje se mogu protonirati, ili ako sadrže jedan ili više bazičnih heterocikličkih pristenova, oni se također mogu upotrijebiti u obliku njihovih fiziološki podnošljivih kiselinskih adicijskih soli s anorganskim ili organskim kiselinama, na primjer kao hidrokloridi, fosfati, sulfati, metansulfonati, acetati, laktati, maleati, fumarati, malati, glukonati, itd. Ako spojevi formule I sadrže istovremeno u molekuli kiselinsku i bazičnu skupinu, osim opisanih oblika soli, izum također uključuje i unutarnje soli, betaine. Soli se 35 mogu dobiti od spojeva formule I u skladu s uobičajenim postupcima, na primjer, spajanjem s kiselinom ili s bazom u otapalu ili disperzantu ili, alternativno, anionskom izmjenom iz drugih soli.

40 Ako su odgovarajuće supstituirani, spojevi formule I mogu postojati u stereoisomernim oblicima. Ako spojevi formule I sadrže jedno ili više središta asimetrije, oni mogu međusobno neovisno imati S konfiguraciju ili R konfiguraciju. Izum uključuje sve moguće stereoisomere, npr. enantiomere ili diastereomere, i smjese dvaju ili više stereoisomernih oblika, npr. enantiomera i/ili diastereomera u bilo kojem željenom omjeru. Izum tako uključuje enantiomere, npr. u enantiomerno čistom obliku, i to kao lijevozakrećuće i kao desnozakrećuće antipode, i u obliku smjese dvaju enantiomera u različitim omjerima ili u obliku racemata. Pojedinačni stereoisomeri se mogu proizvesti, po želji, 45 rastavljanjem smjese uobičajenim metodama ili, na primjer, stereoselektivnom sintezom. Ako su prisutni mobilni vodikovi atomi, predloženi izum također uključuje sve tautomerne oblike spojeva formule I.

50 Spojevi formula I prema izumu i njihove fiziološki podnošljive soli mogu se upotrijebiti u životinjama, ponajprije u sisavcima, i posebno u ljudima kao lijekovi, kao takovi, u međusobnim mješavinama ili u obliku farmaceutskih pripravaka. Predloženi izum se također odnosi na spojeve formula T i njihove fiziološki podnošljive soli, koji se upotrebljavaju kao lijekovi, na njihovu upotrebu za liječenje i profilaksu spomenutih sindroma i na njihovu upotrebu za proizvodnju lijekova koji djeluju u smislu blokiranja K<sup>+</sup>-kanala. Osim toga, predloženi izum odnosi se na farmaceutske pripravke koji kao aktivan sastojak sadrže učinkovitu dozu barem jednog spoja formule I i/ili njegove fiziološki podnošljive soli zajedno s uobičajenim farmaceutski besprijekornim nosačem i pomoćnim sredstvima. Farmaceutski 55 pripravci sadrže, na primjer, 0,1 do 90 mas. % spoja formule I i/ili njegove fiziološki podnošljive soli. Farmaceutski pripravci mogu se proizvesti na poznat način. U tu svrhu spojevi formule I i/ili njihove fiziološki podnošljive soli se mogu dovesti u oblik prikladan za aplikaciju ili u oblik za doziranje, zajedno s jednim ili više krutih ili tekućih farmaceutskih nosača i/ili pomoćnih sredstava i, po želji, zajedno s drugim farmaceutski aktivnim spojevima, koji se zatim može upotrijebiti kao lijek u humanoj medicini ili veterini.

60 Lijekovi koji sadrže spojeve formula I prema izumu i/ili njihove fiziološki podnošljive soli mogu se dati, na primjer, oralno, parenteralno, npr. intravenski, rektalno, inhalacijom ili lokalno, pri čemu prednostan način aplikacije ovisi o pojedinačnom slučaju, npr. o dotičnoj kliničkoj slici bolesti koju se želi liječiti.

Na temelju stručnog znanja stručnjak može odabrati prikladne pomoćne tvari za željenu farmaceutsku formulaciju. Osim otapala, sredstava za tvorbu gela, osnove za čepiće, pomoćnih tvari za tablete i drugih nosača aktivnih spojeva, također je moguća upotreba, na primjer, antioksidanata, disperzanata, emulgatora, sredstava protiv stvaranja pjene, sredstava za korekciju okusa, konzervansa, sredstava za pospješivanje otapanja, sredstava za postizanje depot efekta, pufera ili bojila.

Za postizanje korisnog terapijskog djelovanja, spojevi formule I mogu se također kombinirati s drugim farmaceutski aktivnim spojevima. Tako, na primjer, u liječenju kardiovaskularnih oboljenja moguće su korisne kombinacije s kardiovaskularno učinkovitim tvarima, Prikladni sudionici kombinacija tog tipa, a koji mogu biti korisni za kardiovaskularna oboljenja, jesu, na primjer, drugi antiaritmici, tj. razred I, razred II ili razred III antiaritmika, kao što su blokeri  $IK_S$  ili  $IK_r$  kanala, npr. dofetilid, ili nadalje sredstva za sniženje krvnog tlaka kao što su ACE inhibitori (na primjer enalapril, kaptopril, ramipril), angiotenzin antagonisti, aktivatori K kanala i također blokeri alfa- i beta-receptora, ali također i simpatomimetski spojevi i spojevi koji imaju adrenergno djelovanje, i također inhibitori izmjene  $Na^+/H^+$ , antagonisti kalcijevih kanala, inhibitori Cosfodiesteraze i druge tvari koje imaju pozitivno inotropno djelovanje, kao što su digitalis glikozidi ili diuretici.

Za oblik koji se može dati oralno, aktivni spojevi se pomiješaju s dodacima koji su prikladni za tu svrhu, kao što su nosači, stabilizatori ili inertna sredstva za razrađivanje, i uobičajenim postupcima se dovedu u oblik prikladan za aplikaciju, kao što su tablete, prevučene tablete, tvrde želatinske kapsule, vodene, alkoholne ili uljne otopine. Inertni nosači koji se mogu upotrijebiti jesu, na primjer, guma arabika, magnezijev oksid, magnezijev karbonat, kalijev fosfat, laktoza, glukoza ili škrob, posebno kukuruzni škrob. U tom slučaju, pripravak se može proizvesti u obliku, na primjer, suhih ili vlažnih granula. Mogući uljni nosači ili otapala jesu, na primjer, biljna ili životinjska ulja, kao što je suncokretovo ulje ili riblje jetreno ulje. Moguća otapala za vodene ili alkoholne otopine jesu, na primjer, voda, etanol ili otopine šećera ili njihove mješavine. Daljnja pomoćna sredstva koja se također mogu upotrijebiti i za druge oblike aplikacije, jesu na primjer, polietilen glikoli i polipropilen glikoli.

Za supkutanu ili intravensku aplikaciju, aktivni spojevi se mogu prevesti u otopinu, suspenziju ili emulziju, po želji zajedno s drugim tvarima koje su uobičajene za tu svrhu, kao što su sredstva za pospješivanje otapanja, emulgatori ili druga pomoćna sredstva. Spojevi formula I i njihove fiziološki podnošljive soli mogu se također liofilizirati i dobiveni liofilizati se mogu upotrijebiti, na primjer, za proizvodnju injekcijskih ili infuzijskih pripravaka. Moguća otapala su, na primjer, voda, fiziološka otopina soli ili alkoholi, npr. etanol, propanol, glicerol, a također i otopine šećera kao što su otopine glukoze ili manitola ili alternativno mješavine raznih spomenutih otapala.

Prikladne farmaceutske formulacije za aplikaciju u obliku aerosola ili spreja jesu, na primjer, otopine, suspenzije ili emulzije aktivnih spojeva formula I a i lb ili njihovih fiziološki podnošljivih soli u farmaceutski prihvatljivom otapalu, kao što je, posebno, etanol ili voda, ili mješavina takovih otapala. Prema potrebi, formulacija može također dodatno sadržavati i druge farmaceutske pomoćne tvari kao što su površinski aktivne tvari, emulgatori i stabilizatori, te također potisni plinovi. Takav pripravak može sadržavati aktivan spoj, na primjer, koncentracijom od približno 0,1 do 10, posebno približno 0,3 do 3 mas. %.

Doziranje aktivne tvari formule I koju se daje, ili njezine fiziološki podnošljive soli, ovisi o pojedinačnom slučaju i ono se mora prilagoditi stanju pojedinačnog slučaja kao kako je to uobičajeno za optimalno djelovanje. Tako ono ovisi, naravno, o učestalosti aplikacije i o jačini i trajanju djelovanja spoja u svakom slučaju primjene u terapiji ili profilaksi, ali također i o naravi i ozbiljnosti bolesti koju se liječi, te o spolu, starosti, težini i pojedinačnoj reakciji čovjeka, ili životinje koju se liječi, te o tome da li se terapiju provodi u akutnom slučaju ili profilaktički. Uobičajena dnevna doza spoja formule I kad se daje pacijentu težine približno 75 kg je 0,001 mg/kg tjelesne težine do 100 mg/kg tjelesne težine, ponajprije 0,01 mg/kg tjelesne težine do 20 mg/kg tjelesne težine. Dozu se može dati u obliku pojedinačne doze ili u više doza, npr. 2, 3 ili 4 pojedinačne doze. Posebno, kod liječenja akutnog slučaja kardijalne aritmije, na primjerna intenzivnoj njezi, također može biti korisna parenteralna aplikacija injekcijom ili infuzijom, npr. intravenskom trajnom infuzijom.

Spojevi formule I prema izumu djeluju na takozvani kalijev kanal  $Kv1.5$  i u humanoj srčanoj pretkljetki inhibiraju kalijevu struju koju se označava kao "ultra-rapidly activating delayed rectifier". Ovi spojevi su stoga posebno prikladni kao nove antiaritmijske aktivne tvari, naročito za liječenje i profilaksu aritmija pretkljetke, npr. treperenja pretkljetke (atrijalna fibrilacija, AF) ili poskakivanja pretkljetke (atrijalno poskakivanje).

Atrijalna fibrilacija (AF) i atrijalno poskakivanje su najčešće trajne kardijalne aritmije. One se češće pojavljuju s povećanjem starosti i često dovode do pogubnih posljedica, kao što je na primjer moždani udar. AF pogađa otprilike 1 milijun Amerikanaca godišnje i dovodi do više od 80.000 slučajeva udara kapi svake godine u SAD. Sada se upotrebljavaju antiaritmici I i III razreda koji smanjuju ponavljanje AF-a, ali se primjenjuju samo ograničeno zbog njihovih mogućih proaritmijskih sporednih učinaka. Zbog toga postoji velika medicinska potreba za razvojem boljih

lijekova za liječenje atrijalnih aritmija (S. Nattel, Am. Heart J. 130, 1995, 1094-1106; "Newer developments in the management of atrial fibrillation").

5 Pokazalo se je, da je većina supraventrikularnih aritmija posljedica takozvanih "reentry" pobudnih valova. Takove reentrije se pojavljuju kad srčano tkivo ima nisku vodljivost i kad istovremeno ima vrlo kratke refraktorske periode. Povećanje miokardijalnog vremena refrakcije produljenjem akcijskog potencijala je priznati mehanizam za završetak aritmije ili za sprečavanje njezinog nastanka (T. J. Colatsky et al, Drug Dev. Res. 19, 1990, 129-140; "Potassium channels as targets for antiarrhythmic drug action"). Duljina akcijskog potencijala je uglavnom uvjetovana mjerom repolarizirajućih struja  $K^+$  koje istječu iz stanice preko različitih  $K^+$  kanala. Pri tome, posebno veliko značenje pridaje se 10 takozvanom "delayed rectifier"-u  $I_K$ , koji se sastoji iz 3 različite komponente,  $I_{K_r}$ ,  $I_{K_s}$  i  $I_{K_{ur}}$ .

Najpoznatiji razred III antiaritmika (npr. dofetilid, E4031 i d-sotalol) uglavnom ili isključivo blokiraju kalijeve kanale  $I_{K_r}$ , koji se brzo aktiviraju, a koji se mogu dokazati kako u stanicama humanog ventrikula, tako također i u atriju. Međutim, pokazalo se je da ti spojevi pri niskoj ili normalnoj srčanoj frekvenciji imaju i povećani proaritmički rizik, pri 15 čemu su opažene aritmije koje se nazivaju "torsades de pointes" (D.M. Roden, Am. J. Cardiol. 72, 1993, 44B-49B; "Current status of class III antiarrhythmic drug therapy"). Pored te visoke, u nekim slučajevima smrtonosne opasnosti pri niskoj frekvenciji, pod uvjetima tahikardije, u kojoj je posebno potrebno takovo djelovanje, pronađeno je smanjenje djelovanja  $I_{K_r}$  blokera ("negative use-dependence").

20 Dok se neki od tih nedostataka možda mogu prevladati pomoću blokera s komponentom polagane aktivacije ( $I_{K_s}$ ), njihovo djelovanje do sada nije bilo potvrđeno, jer nisu poznata nikakva klinička istraživanja s upotrebom blokera  $I_{K_s}$  kanala.

"Posebno brzo" aktivirajuća i vrlo polagano inaktivirajuća komponenta "delayed rectifier-a"  $I_{K_{ur}}$  (= ultra-rapidly activating delayed rectifier), koja odgovara kanalu  $Kv1,5$ , ima posebno veliku ulogu u periodu repolarizacije u humanom atriju. Inhibicija  $I_{K_{ur}}$  kalijeve izlazne struje je stoga, u usporedbi s inhibicijom  $I_{K_r}$  ili  $I_{K_s}$ , posebno učinkovita metoda produljenje atrijalnog akcijskog potencijala i stoga za završetak ili prevenciju atrijalne aritmije. Matematički modeli humanog akcijskog potencijala navode na zaključak da bi pozitivan učinak blokade  $I_{K_{ur}}$ -a trebao biti posebno 30 izražen upravo pod patološkim uvjetima kronične atrijalne fibrilacije (M. Courtemanche, R.J. Ramirez, S. Nattel, Cardiovascular Research 1999, 42, 477-489; "Ionic targets for drug therapy and atrial fibrillation-induced electrical remodeling: insights from mathematical model").

Suprotno od  $I_{K_r}$  i  $I_{K_s}$ , koji se također pojavljuju u humanoj ventrikuli,  $I_{K_{ur}}$  imaju doduše važnu ulogu u humanom atriju, ali ne u ventrikuli. Zbog toga, u slučaju inhibicije  $I_{K_{ur}}$  protoka, suprotno blokadi  $I_{K_r}$  ili  $I_{K_s}$ , rizik proaritmijskog djelovanja na ventrikulu je od početka isključen (Z. Wang et al, Circ. Res. 73, 1993, 1061-1076; "Sustained Depolarisation-Induced Outward Current in Human Atrial Myocytes"; G.R. Li et al, Circ. Res. 78, 1996, 689-696; "Evidence for Two Components of Delayed Rectifier K<sup>+</sup>-Current in Human Ventricular Myocytes"; G.J. Amos et al, J. Physiol. 491, 1996, 31-50; "Differences between outward currents of human atrial and subepicardial ventricular myocytes"). 35

Međutim, antiaritmici koji djeluju preko selektivne blokade  $I_{K_{ur}}$  struje ili  $Kv1,5$  kanala, do sada nisu bili dostupni na tržištu. Doduše, za brojne farmaceutski aktivne spojeve (npr. tedisamil, bupivakain ili sertindol), bilo je u stvari opisano djelovanje u smislu blokiranja  $Kv1,5$ , ali ovdje  $Kv1,5$  blokada predstavlja u svakom slučaju samo sporedni učinak, pored drugih glavnih djelovanja tih tvari. 40

U W0 98 04 521 se zahtjeva ju aminoindani kao bloker: kalijevih kanala koji blokiraju kanal  $Kv1,5$ . U W0 98 18 475 i W0 98 18 476 se zahtjeva upotreba različitih piridazinona i fosfinoksida kao antiaritmici, koji djeluju preko blokade  $I_{K_{ur}}$ . Međutim, isti spojevi su ranije bili opisani kao imunosupresanti (W0 96 25 936). Spojevi opisani u ovim 50 navedenim patentnim prijavama su strukturno potpuno drugačiji od spojeva prema izumu ove prijave.

Sada je iznenađujuće pronađeno da su amidi hetero-arilsulfonil-antranilne kiseline formule I prema izumu jaki blokera humanog  $Kv1,5$  kanala. Oni se stoga mogu upotrijebiti kao novi antiaritmici koji imaju posebno povoljan profil sigurnosti. Ovi spojevi su posebno prikladni za liječenje supraventrikularnih aritmija, npr. atrijalne fibrilacije ili atrijalnog poskakivanja. 55

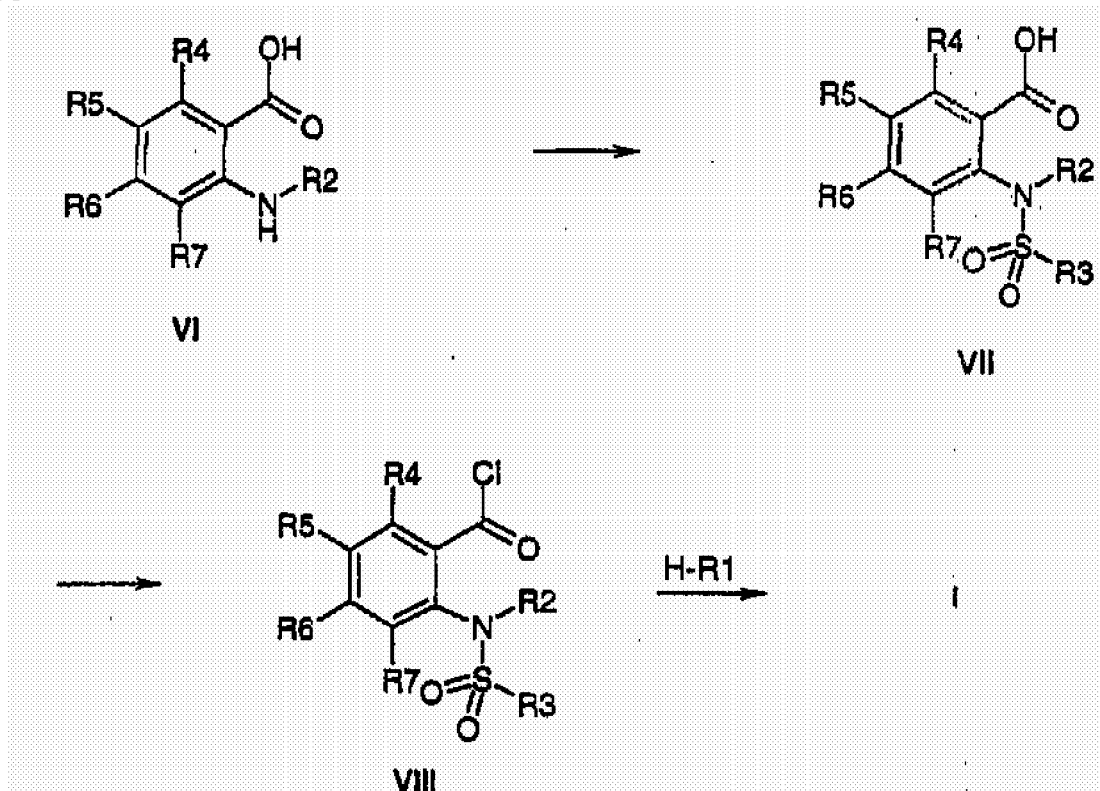
Spojevi prema izumu su do sada bili nepoznati. Nekoliko strukturno srodnih spojeva opisano je i raspravljano u WO 0002851, EP 0686 625 A1 i u EP O 947 500 A1. Međutim, za tamo opisane derivate antranilne kiseline nije poznato nikakvo djelovanje u smislu blokiranja kalijevog kanala.

60 Prema shemi 1 spojevi prema izumu mogu se proizvesti tako da aminokarbonska kiselina formule VI reagira najprije u otapalu kao što je voda, piridin ili eter u prisutnosti baze sa sulfonil kloridom formule R(3)-SO<sub>2</sub>-Cl ili s anhidridom sulfonske kiseline. Kao baze u obzir dolaze anorganske baze, kao na primjer natrijev karbonat ili organske baze, kao na

primjer piridin ili trietilamin. Dobivenu sulfonilaminokarbonsku kiselinu formule VII može se aktivirati u kiselinski klorid, na primjer, reakcijom s reagentom za kloriranje kao što je, na primjer, fosforni pentaklorid, fosforni oksiklorid ili tionilklorid, u inertnom otapalu, u kiselinski klorid formule VIII i zatim on reagira s aminom formule H-R(1) u naslovni spoj formule I. Međutim, aktiviranje skupine karbonske kiseline u spoju formule VII može se također provesti i na drugačiji način, na primjer jednom od brojnih metoda koje su stručnjaku dostupne, a koje se u kemiji peptida primjenjuju za stvaranje amidnih veza, na primjer prevođenjem u miješani anhidrid ili u aktivirani ester ili upotrebom karbodiimida kao što je dicikloheksilkarbodiimid.

Pretvorba aktivirane sulfonilaminokarbonske kiseline s aminom formule H-R(1) odvija se ponajprije u inertnom otapalu kao što je, na primjer, piridin, tetrahidrofuran ili toluol bez dodatka ili s dodatkom inertne pomoćne baze, na primjer tercijarnog amina ili piridina.

Shema 1

15 **Popis kratica**

- BuLi = butil-litij  
 CDI = karbonildiimidazol  
 DIC = diizopropilkarbodiimid  
 DIP = diizopropil eter  
 20 DIPEA = diizopropiletilamin  
 DMAP = 4-dimetilaminopiridin  
 DMF = N,N-dimetilformamid  
 EDAC = N-etil-H'-(3-dimetilaminopropil)-karbodiimid hidroklorid  
 EE = etil ester octene kiseline  
 25 Fp, - Tal. = talište (ako nije navedeno drugačije tališta se odnose na neočišćen sirov proizvod; zbog toga tališta dotičnih čistih tvari mogu biti znatno viša)  
 HOBT = 1-hidroksi-1H-benzotriazol  
 LM = otapalo  
 Me = metil  
 30 MTB = t-butilmetil eter  
 RT = sobna temperatura  
 THF = tetrahidrofuran  
 TOTU = O-[(cijano(etoksikarbonil)metilen)amino]-1,1,3,3-tetrametiluronijev tetrafluorborat

35

**Opći propis 1**

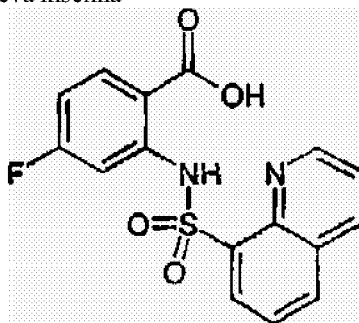
Reakcija antranilne kiseline sa sulfonil kloridom u o-sulfonilaminobenzojevu kiselinu (analogno Organic Syntheses 1952, 32, 8)

- 5 U otopinu od 260 g (2,4 mola) natrijevog karbonata i 1 mola odgovarajuće antranilne kiseline u 1,5 l vode pri 60°C doda se u obrocima 1,2 mola odgovarajućeg klorida sulfonske kiseline. Reakcijsku smjesu se grije do potpune pretvorbe (pribl, 1-6 h) pri 60-80°C, pri čemu se prema potrebi može dodati još klorida sulfonske kiseline. Kad se ohladi, reakcijsku smjesu se prolje u 500 ml 6 molarne solne kiseline i izlučeni talog se odsisa i osuši u sušilici pri 45°C u vakuumu. Ako se proizvod ne izluči kao kristaliničan, on se može izolirati ekstrakcijom s etil esterom octene kiseline.

10

**Intermedijat 1a**

4-fluor-2-(kinolin-8-sulfonilamino)benzojeva kiselina

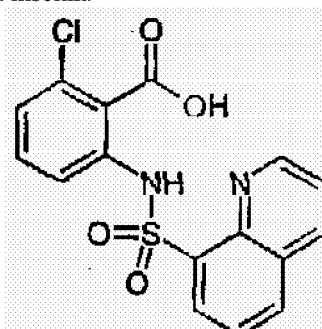


15

Prema općem propisu 1 iz 5,0 g 2-amino-4-fluor-benzojeve kiseline i 8,8 g 8-kinilinsulfonil klorida dobiveno je 7,6 g naslovnog spoja kao bijela kruta tvar. Tal.: 248°C; MS (ES): 347 (M+1).

**Intermedijat 1b**

6-klor-2-(kinolin-8-sulfonilamino)benzojeva kiselina

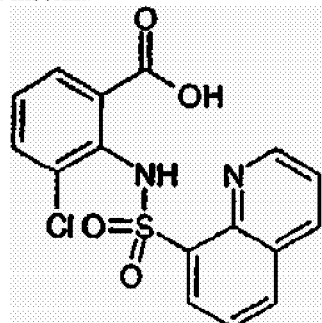


20

Prema općem propisu 1 iz 5,0 g 2-amino-6-klorbenzojeve kiseline i 8,0 g 8-kinilinsulfonil klorida dobiveno je 8,3 g naslovnog spoja kao kruta tvar. Tal.: 88°C; MS (ES) : 363 (M+1).

**Intermedijat 1c**

3-klor-2-(kinolin-8-sulfonilamino)benzojeva kiselina

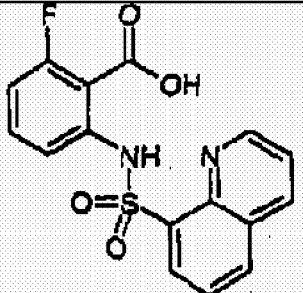
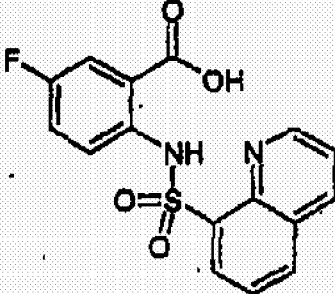
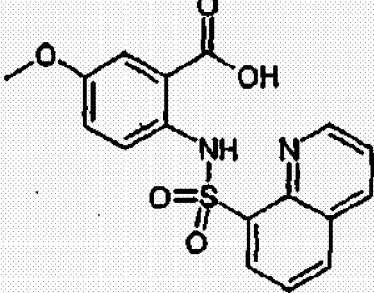


25

Prema općem propisu 1 iz 5,0 g 2-amino-6-klorbenzojeve kiseline i 8,0 g 8-kinilinsulfonil klorida dobiveno je 4,1 g naslovnog spoja. MS (ES): 363 (M+1).

30

Prema općem propisu 1 sintetizirani su između ostalog slijedeći daljnji intermedijati:

Intermedijati	Struktura	Masa
1 d		347 (M+1)
1 e		347 (M+1)
1 f		359 (M+1)

**Opći propis 2**

Pretvorba sulfonilaminobenzojeve kiseline u odgovarajuće kiselinske kloride

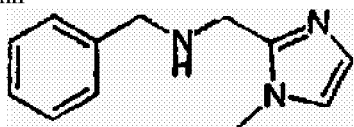
- 5 A) S fosfor pentakloridom  
8 molova sulfonilaminobenzojeve kiseline suspendira se u 15 ml suhog toluola i pri sobnoj temperaturi se polako doda 9,6 molova fosfor pentaklorida. Smjesu se miješa 3 h pri 50°C, ohladi se na 0°C, kiselinski klorid se odsisa, ispere se s malo toluola i osuši pri 45°C u vakuumskoj sušilici.
- 10 B) S tionil kloridom  
8 molova sulfonilaminobenzojeve kiseline u 6 ml tionil klorida grije se 3 h pri 60°C, koncentrira i ostatak se dva puta ispri s toluolom.

**Opći propis 3 A**

- 15 Priprava sekundarnog amina reduktivnim aminiranjem  
0,18 mola primarnog amina se otopi u 200 ml metanola, pomiješa se s 0,09 mola aldehida, 0,18 mola natrijevog cijanoborhidrida kao i 0,18 mola ledene octene kiseline i miješa se i 6 h pri sobnoj temperaturi. Otopinu se koncentrira, preuzme se u octeni ester i ispere se dva puta s otopinom NaHCO<sub>3</sub>. Organsku fazu se koncentrira i ostatak se destilira u visokom vakuumu. Kod teško hlapljivih sekundarnih amina, hlapjivi sastojci se izdestiliraju i ostatak se otopi u eter/THF-u i pomiješa se s eterskom otopinom HCl i izlučeni hidroklorid se odsisa, ispere s eterom i osuši. Dobiveni sekundarni amin se koristi bez daljnjeg čišćenja za reakciju sa sulfonilaminobenzoil kloridima ili sa sulfonilaminobenzojevom kiselinom.
- 20

**Intermedijati 3a**

Benzil-(1-metil-1H-imidazol-2-ilmetil)-amin

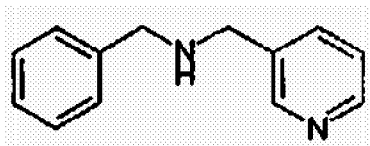


5 Hidroklorid (20,5 g) je proizveden prema općem radnom propisu 3A iz 19,4 g benzilamina i 10 g formil-1-metilimidazola.

MS (ES+):  $m/z = 202 (M+1)^+$ .

**Intermedijati 3b**

Benzil-piridin-3-ilmetilamin

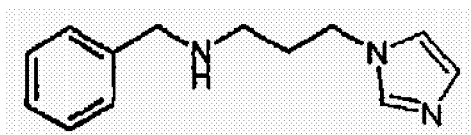


10 Sekundarni amin (2,8 g) je proizveden prema općem radnom propisu 3A iz 4,32 g 3-piridilmetilamina i 2,12 g benzaldehida nakon destilacije u kuglastoj cijevi pod 0,1 mbarom i pri 130°C.

MS (ES+):  $m/z = 199 (M+1)^+$ .

**Intermedijati 3c**

Benzil-(3-imidazol-1-il-propil)-amin

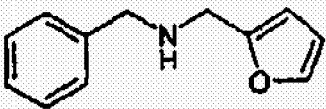

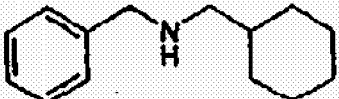
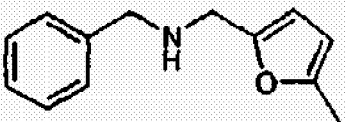
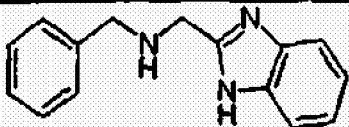
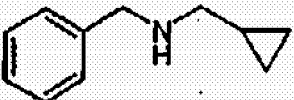
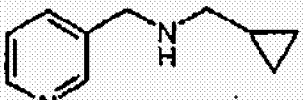
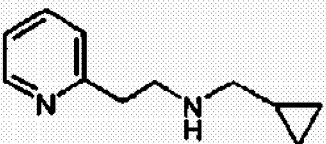


15 Sekundarni amin (3,5 g) je proizveden prema općem radnom propisu 3A iz 12,5 g 3-imidazol-1-il-propilamina i 5,3 g benzaldehida nakon destilacije u kuglastoj cijevi pod 0,1 mbarom i pri 130°C.

20 MS (ES+):  $m/z = 216 (M+1)^+$ .

Prema općem radnom propisu 3A proizvedeni su, između ostalog, sljedeći daljnji intermedijati:



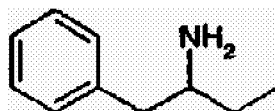
Intermedijjat	Struktura	Masa
3 d		188 (M+1)
3 e		199 (M+1)
3 f		204 (M+1)
3 g		202 (M+1)
3 h		238 (M+1)
3 i		162 (M+1)
3 j		163 (M+1)
3 k		177 (M+1)

**Opći propis 3B**Priprava  $\alpha$ -razgranatih amina iz ketona

- 5 U otopinu od 200 molova hidroksilamonijevog klorida i 200 ml natrijevog acetata u 120 ml vode pri 30°C dokaplje se otopinu od 67 molova odgovarajućeg ketona u 120 ml etanola i grije se do potpune pretvorbe (1-3 h) pri 60°C. Kad se ohladi, reakcijsku smjesu se razrijedi s vodom i izlučeni oksim se odsisa ili se, ako je potrebno, izolira ekstrakcijom. Dobiveni proizvod se otopi u 100 ml metanola, 100 ml THF-a i 10 ml koncentrirane otopine amonijaka i hidrira se u prisutnosti Raney-nikla pri sobnoj temperaturi i pod normalnim tlakom do prestanka vezanja vodika. Katalizator se odfiltrira, ostatak se koncentrira, a dobivena reakcijska smjesa sadrži odgovarajući amin, koji se prema potrebi očisti kromatografijom.
- 10

**Intermedijjat 3 I**

1-benzil-propilamin

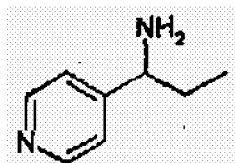


15

Prema općem propisu 3B iz 10 g 1-fenil-2-butanona dobiveno je 4,5 g naslovnog spoja.

### Intermedijat 3m

1-piridin-4-il-propilamin

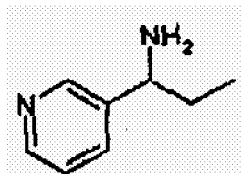


5

U skladu s općim radnim propisom 3B iz 10 g 4-propionilpiridina dobiveno je 10,2 g naslovnog spoja.

### Intermedijat 3n

1-piridin-3-il-propilamin

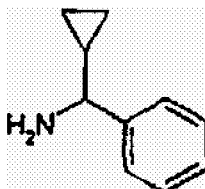


10

U skladu s općim radnim propisom 3B iz 1 g 4-propionilpiridina dobiveno je 0,9 g naslovnog spoja.

### Intermedijat 3o

1-ciklopropil-1-fenilmetilamin hidroklorid



15

a) N-(ciklopropilfenilmetil)-formamid

14,8 g (0,1 mol) ciklopropilfenil ketona, 11,4 ml (0,3 mol) mravlje kiseline i 20 ml (0,5 mola) formamida grije se 18 h pri 160°C. Kad se ohladi, pomiješa se sa 100 ml vode i 2 puta se ekstrahira sa po 50 ml etera, Fazu u eteru se ispere s 50 ml 10%-tne otopine Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, osuši se preko Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> i koncentrira. Dobije se 13,6 g (77,4 mmolova) žutog ulja.

20

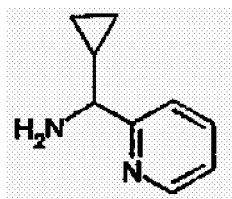
b) 1-ciklopropil-1-fenilmetilamin hidroklorid

13,6 g (77,4 mmolova) N-(ciklopropilfenilmetil)-formamida (vidi a) grije se 18 h u 100 ml 2N HCl pod refluksom. Kad se ohladi ekstrahira se 2 x sa po 50 ml diklormetana i vodenu fazu se koncentrira. Ostatak se preuzme u 30 ml 2-propanola, zagrije se do ključanja i preko noći se hladi u hladnjaku. Izlučeni kristali 1-ciklo-propil-1-fenilmetil-amin hidroklorida (3,85 g, 21 mmol) se odsisaju i osuše u vakuumskoj sušilici.

25

### Intermedijat 3p

Ciklopropilpiridin-2-il-metilamin hidroklorid



30

a) Ciklopropilpiridin-2-il-metilenamin

U 100 ml (160 mmolova) otopine n-BuLi u 300 ml dietil etera pri -70°C dokaplje se u roku od 20 minuta 25 g (157,5 mmolova) 2-brompiridina u 100 ml dietil etera. Tamno crvenu otopinu se miješa 5 h i zatim se pomiješa s 8,8 g (131 mmol) nitrila ciklopropankarbonske kiseline u 100 ml etera. Smjesu se miješa 30 minuta pri -70°C, zagrije se na sobnu temperaturu i još se miješa 30 minuta. Zatim se doda 15 g Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> x 10H<sub>2</sub>O i miješa se još 1 h. Crvenu otopinu se pomiješa s Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, odfiltrira se i koncentrira. Proizvod se izdestilira u kuglastoj cijevi za destilaciju pri 75°C-120°C/0,3 mbara kao svjetlo žuto ulje (18,6 g, 127 mmolova) i čuva se pri -18°C.

35

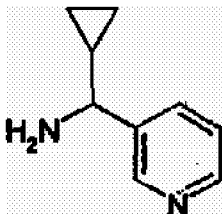
b) Ciklopropilpiridin-2-il-metilamin hidroklorid

2,72 g (18,6 mmol) ciklopropilpiridin-2-il-metilen-amina (vidi a) otopi se u 35 ml suhog metanola. Pri 0°C doda se u obrocima 0,69 g (18,6 mmolova) NaBH<sub>4</sub>. Nakon 30 minuta pri 0°C miješa se 2 h pri sobnoj temperaturi, s 1 M HCl se namjesti na pH 3, metanol se izvuče na rotacijskom isparivaču i ostatak se osuši smrzavanjem. Dobije se 8,8 g ciklopropilpiridin-2-il-metilamin hidroklorida koji je pomiješan s anorganskim solima i bornom kiselinom.

40

**Intermedijati 3q**

Ciklopropilpiridin-3-il-metilamin hidroklorid



5

a) Ciklopropilpiridin-3-il-metilenamin

U skladu s propisom za intermedijati 3p iz 8,8 g (131 mmola) nitrila ciklopropankarbonske kiseline, 25 g (157,5 mmolova) 3-brompiridina i 173 mmola otopine n-BuLi nakon destilacije u kuglastoj cijevi (130°C/0,2 mbara) izolirano je 7,5 g (51 mmol) imina kao žuto ulje.

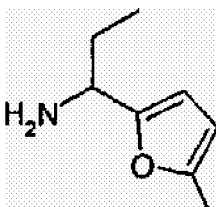
10

b) ciklopropilpiridin-3-il-metilamin hidroklorid

U skladu s propisom za intermedijati 3p iz 7,5 g (51,5 mmola) imina (vidi a) i 1,9 g (51,4 mmola) NaBH<sub>4</sub> dobiveno je 16,6 g ciklopropilpiridin-3-il-metilamin hidroklorida koji je pomiješan s anorganskim solima i bornom kiselinom.

15 **Intermedijati 3r**

1-(5-metil-furan-2-il)-propilamin

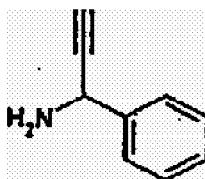


20

K 5 g (36 mmolova) 2-metil-5-propionilfurana i 28,2 g (366 mmolova) amonijevog acetata u 300 ml metanola stavi se u obrocima i uz miješanje 11,35 g (180 mmolova) natrijevog cijanborhidrida i pusti se reagirati 18 h pri sobnoj temperaturi. Smjesu se maksimalno koncentrira, pomiješa se s 200 ml diklormetana i organsku fazu se ispere 3 puta sa po 50 ml otopine NaHCO<sub>3</sub>, osuši se preko Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> i koncentrira. Dobije se 3,9 g (28 mmolova) amina u obliku svjetlo žutog ulja.

25 **Intermedijati 3s**

1-fenil-prop-2-inilamin hidroklorid

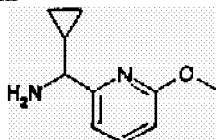


30

Ovaj spoj je dobiven analogno propisu Bjorn M. Nilssona et al., J. Heterocycl. Chem. (1989), 26 (2), 269-75, počevši od 1-fenil-2-propinilalkohola Ritterovom reakcijom i na kraju kiselim hidrolizom.

**Intermedijati 3t**

C-ciklopropil-C-(6-metoksi-piridin-2-il)-metilamin



35

a) Ciklopropankarbaldehid-O-benziloksim

6,7 g (95,6 mmolova) ciklopropankarbaldehida miješa se zajedno s 15,3 g (95,6 mmolova) O-benzilhidroksilamina i 15,7 g (191,2 mmola) natrijevog acetata u 250 ml etanola 18 h pri sobnoj temperaturi, koncentrira se i pomiješa s Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Ostatak se ekstrahira 3 puta sa po 50 ml diklormetana, organsku fazu se koncentrira i sirov proizvod se očisti kromatografijom na silika gelu. Dobije se 5 g (28,6 mmolova) bezbojne tekućine.

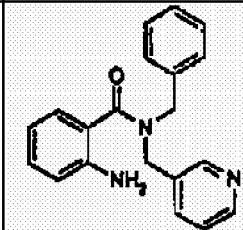
40

- b) O-benzil-N-[ciklopropil-(6-metoksipiridin-2-il)-metil]-hidroksilamin  
3,76 g (20 mmolova) 2-brom-6-metoksipiridina u 20 ml THF-a pomiješa se pri  $-78^{\circ}\text{C}$  s 8,8 ml (22 mmola) n-BuLi (2,5 M u toluolu). Nakon 30 minuta tu tamno crvenu otopinu doda se k otopini od 1,4 g (8 mmolova) ciklopropan karbaldehid-O-benziloksima (vidi a) i 2,52 ml (20 mmolova) BFA-eterata u 40 ml toluola, koju se 15 minuta miješa pri  $-78^{\circ}\text{C}$ . Miješa se 4 h  $-78^{\circ}\text{C}$ , polako se zagrije na sobnu temperaturu, pomiješa se s vodom i zatim se namjesti lužnato sa zasićenom otopinom  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . Organsku fazu se odvoji, vodenu fazu se ekstrahira s toluolom i sjedinjene organske faze se osuše preko  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  i koncentriraju. Sirov proizvod se preuzme u 12 ml acetonitrila, netopivi sastojci se odvoje i proizvod se izolira pomoću preparativne HPLC (650 mg, crveno ulje).
- 10 c) C-ciklopropil-C-(6-metoksi-piridin-2-il)-metilamin  
650 mg (2,3 mmola) O-benzil-N-[ciklopropil-(6-metoksi-piridin-2-il)-metil]-hidroksilamina (vidi b) se otopi u 18 ml ledene octene kiseline i razrijedi se s 18 ml vode. Doda se 3,3 g cinkovog praha i suspenziju se dovede do reakcije tako da se drži 24 h u kupelji s ultrazvukom. Smjesu se filtrira preko dijatomejske zemlje, ispere se s polu-koncentriranom octenom kiselinom, filtrat se djelomično koncentrira i sa zasićenom otopinom  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  namjesti se na pH 11. Ekstrahira se 3 puta sa po 100 ml diklorometana, osuši se preko  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  i koncentrira. Dobije se 0,4 g (2,2 mmola) proizvoda u obliku tamno crvenog ulja.

#### **Opći propis 4 A**

- 20 Priprava amida 2-aminobenzojeve kiseline iz 2-nitro-benzojeve kiseline  
Odgovarajuću 2-nitrobenzojevu kiselinu se najprije analogno općim propisima 2 i 5 prevode s dotičnim arninom u amid 2-nitrobenzojeve kiseline. Zatim se 4 mmola amida 2-nitrobenzojeve kiseline hidrira u 50 ml THF-a i 50 ml metanola u prisutnosti 10%-tnog paladija na ugljenu (količina na vrhu noža) pri sobnoj temperaturi i pod normalnim tlakom. Katalizator se odsisa, reakcijsku smjesu se koncentrira i dobije se odgovarajući amid 2-amino-benzojeve kiseline.

- 25 Na taj način sintetiziran je između ostalih slijedeći intermedijat:

Intermedijat	Struktura	Masa
4a		31S(M+1)

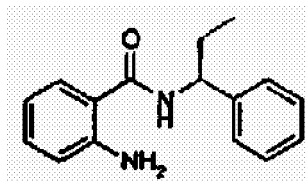
#### **Opći propis 4 B**

- 30 Priprava amida 2-aminobenzojeve kiseline iz anhidrida izatonske kiseline

Otopinu od 20 mmol anhidrida izatonske kiseline i 22 mmola odgovarajućeg amina u 75 ml DMF-a grije se do potpune pretvorbe pri  $60^{\circ}\text{C}$ . Reakcijsku smjesu se pomiješa sa 100 ml vode i proizvod se odsisa ili se izolira ekstrakcijom.

- 35 **Intermedijat 4b**

(S)-2-amino-N-(1-fenil-propil)-benzamid



- 40 U skladu s općim propisom 4b iz 3 g (S)-1-fenil-propilamina i 3,2 g izatonskog anhidrida nakon 2 h pri  $60^{\circ}\text{C}$  dobiveno je 3,4 g naslovnog spoja.

#### **Opći propis 5**

Pretvorba sulfonilaminobenzoil klorida s aminima

- 45 U otopinu od 0,66 mmola dotičnog amina i 0,9 mmola trietilamina u 3 ml metilen klorida doda se 0,6 mmola dotičnog sulfonilaminobenzoil klorida i reakcijsku smjesu se miješa preko noći pri sobnoj temperaturi. Reakcijsku smjesu se razrijedi s 5 ml vode i 10 ml metilen klorida i organsku fazu se zatim ispere uzastopce s 1 M otopinom solne kiseline i

sa zasićenom otopinom natrijevog bikarbonata. Nakon sušenja preko magnezijevog sulfata, otopinu se koncentrira u vakuumu i proizvod se, prema potrebi, očisti preparativnom HPLC ili kromatografijom na stupcu.

### Opći propis 6

5 Pretvorba sulfonylaminobenzojeve kiseline s aminima

U otopinu od 0,42 mola odgovarajuće sulfonylaminobenzojeve kiseline, 0,44 mola HOBt-a i 0,44 mola EDAC-a u 5 ml THF-a pri 0°C dokaplje se 0,44 mola dotičnog amina i miješa se 4 do 12 h pri sobnoj temperaturi. Reakcijsku smjesu se razrijedi s i s razrijeđenom solnom kiselinom i ispere se s otopinom natrijevog bikarbonata. Nakon sušenja preko magnezijevog sulfata i koncentriranja u vakuumu dobije se odgovarajući amid, koji se prema potrebi očisti pomoću preparativne HPLC.

### Opći propis 7

15 Pretvorba amida 2-aminobenzojeve kiseline sa sulfonyl-kloridima

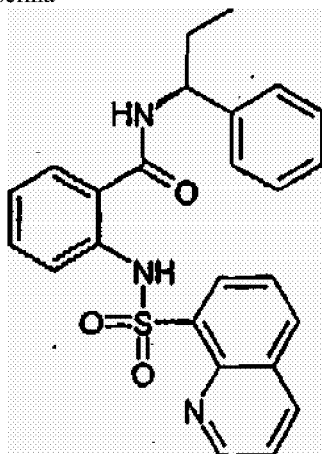
U otopinu od 0,2 mola odgovarajućeg amida 2-amino-benzojeve kiseline (intermedijat 4) i 0,6 mola piridina u 5 ml metilen klorida dokaplje se otopinu od 0,3 mola odgovarajućeg sulfonyl klorida u 2 ml metilen klorida pri 0°C i miješa se preko noći pri sobnoj temperaturi. Organsku fazu se ispere s vodom, s razrijeđenom solnom kiselinom i s otopinom natrijevog bikarbonata i dobiveni sirov proizvod se prema potrebi očisti pomoću preparativne HPLC.

20

### Primjer 1

(S)-N-(1-fenil-propil)-2-(kinolin-8-sulfonylamino)-benzamid

a) 2-(kinolin-8-sulfonylamino)-benzojeva kiselina



25

U otopinu od 1,32 g Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> u 10 ml vode pri 60°C dokaplje se u obrocima 690 mg antranične kiseline. Miješa se 10 minuta pri toj temperaturi, zatim se pri 70°C doda u obrocima 1,25 g 8-kinolinsulfonyl klorida. Miješa se 5 sati pri 70°C i zatim se doda još 230 mg kinolinsulfonyl klorida. Miješa se 2 sata pri 70°C i zatim se reakcijsku smjesu ohladi na sobnu temperaturu. S 2N vodenom otopinom HCl namjesti se na pH 1 i suspenziju se miješa još jedan sat pri sobnoj temperaturi. Zatim se talog odfiltrira, osuši se pod blagim vakuumom pri 60°C i dobije se 1,57 g bezbojne, amorfne krute tvari.

30

MS(ESI): 329 (M+H)<sup>+</sup>

b) 2-(kinolin-8-sulfonylamino)-benzoil klorid

35 100 mg 2-(kinolin-8-sulfonylamino)-benzojeve kiseline otopi se u 1 ml SOCl<sub>2</sub> i kuha se 4 sata i 30 minuta pod povratnim hladilom. Zatim se hlapljivi sastojci odstrane u vakuumu, ostatak se preuzme u 10 ml toluola i zatim se ponovno hlapljivi sastojci odstrane u vakuumu. Dobije se 120 mg kiselinskog klorida, koji se dalje pretvara bez čišćenja.

c) (S)-N-(1-fenil-propil)-2-(kinolin-8-sulfonylamino)-benzamid

40 120 mg 2-(kinolin-8-sulfonylamino)-benzoil klorida se suspendira u 4 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i pri sobnoj temperaturi se doda 85 μl trietilamina. Zatim se doda otopinu od 41 mg (S)-1-fenilpropilamina u 2 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i miješa se 18 sati pri sobnoj temperaturi. Reakcijsku smjesu se razrijedi s 50 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i ispere se 2 puta sa po 20 ml zasićene vodene otopine Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Vodenu fazu se zatim ekstrahira s daljnjih 20 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, sjedinjene organske faze se osuše preko Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> otapalo se odstrani u vakuumu. Kromatografijom ostatka na silika gelu s MTB/DIP 1:1 dobije se 77 mg amorfne krute tvari.

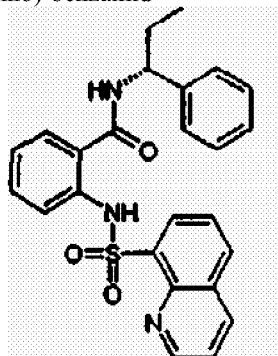
45

R<sub>f</sub> (MTB/DIP 1;1) = 0,31 MS (ES): 446 (M+H)<sup>+</sup>

Naslovni spojevi primjera 2-11 sintetizirani su analogno primjeru 1:

**Primjer 2**

(R)-N-(1-fenil-propil)-2-(kinolin-8-sulfonilamino)-benzamid



5

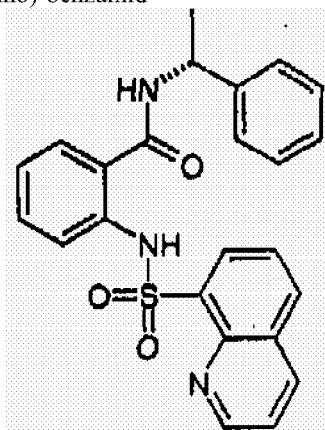
$R_f$  (MTB/DIP 1:1) - 0,31

MS (ES): 446 (M+H)

**Primjer 3**

10

(R)-N-(1-fenil-etil)-2-(kinolin-8-sulfonilamino)-benzamid



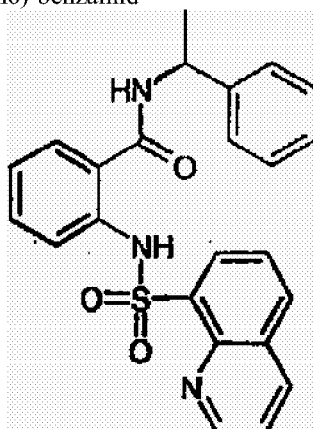
$R_f$  (MTB/DIP 1:1) - 0,25

MS (ES) : 432 (M+H)

15

**Primjer 4**

(S)-N-(1-fenil-etil)-2-(kinolin-8-sulfonilamino)-benzamid



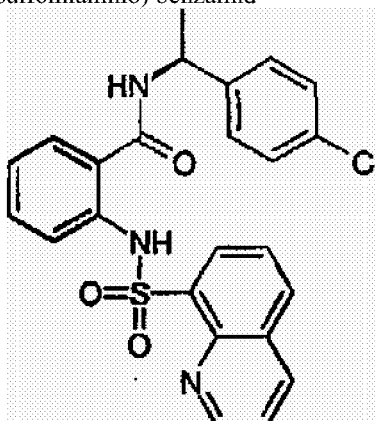
20

$R_f$  (MTB/DIP 1:1) = 0,25

MS (ES): 432 (M+H)<sup>+</sup>

**Primjer 5**

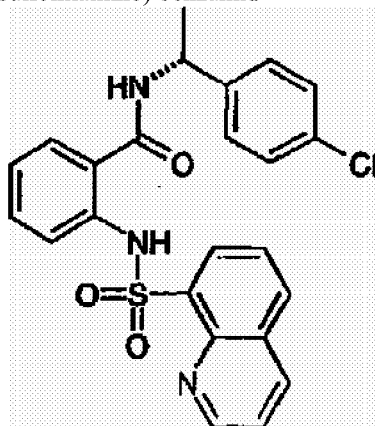
(S)-N-[1-(4-klor-fenil)-etil]-2-(kinolin-8-sulfonilamino) benzamid



5  $R_f$  (MTB/DIP 1:1) = 0,23  
MS (ES) : 466 (M+H)<sup>+</sup>

**Primjer 6**

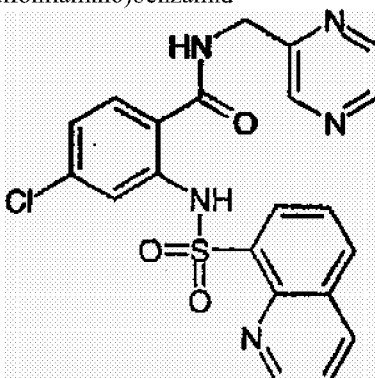
10 (R)-N-[1-(4-klor-fenil)-etil]-2-(kinolin-8-sulfonilamino) benzamid



$R_f$  (MTB/DIP 1:1) 0,23  
MS (ES): 466 (M+H)<sup>+</sup>

15 **Primjer 7**

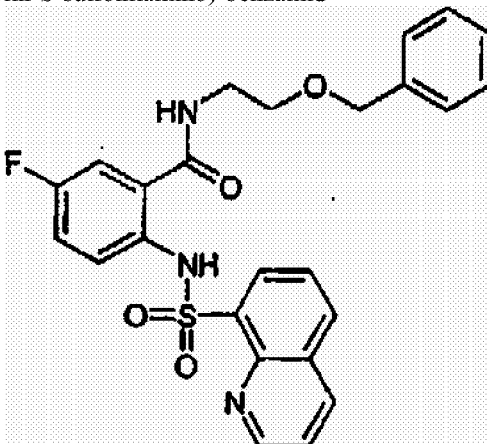
4-klor-N-pirazin-2-ilmetil-2-(kinolin-8-sulfonilamino)benzamid



20  $R_f$  (EE) = 0,10  
MS (ES): 454 (M+H)<sup>+</sup>

**Primjer 8**

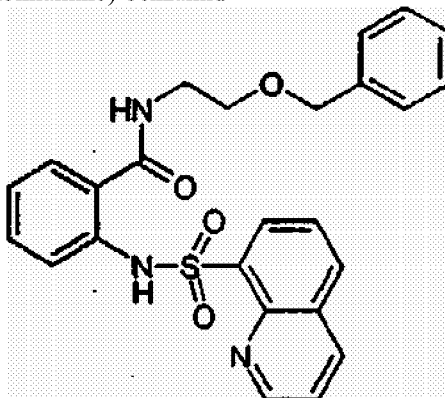
N-(2-benziloksi-etil)-5-fluor-2-(kinolin-5-sulfonilamino)-benzamid



5  $R_f$  (MTB/DIP 1:1) = 0,24  
MS (ES): 480 (M+H)<sup>+</sup>

**Primjer 9**

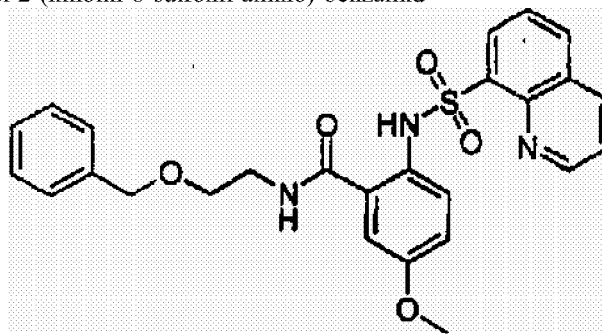
10 N-(2-benziloksi-etil)-2-(kinolin-8-sulfonilamino)-benzamid



$R_f$  (MTB) = 0,36  
MS (ES): 462 (M+H)<sup>+</sup>

15 **Primjer 10**

N-(2-benziloksi-etil)-5-metoksi-2-(kinolin-8-sulfonil-amino)-benzamid



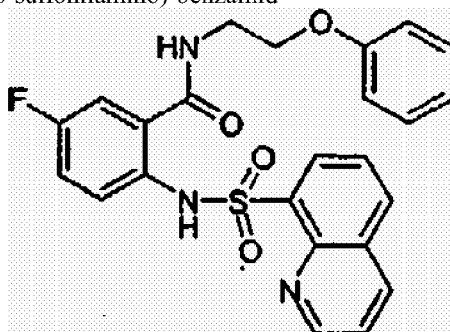
MS (ES): 492 (M+H)<sup>+</sup>

20



**Primjer 11**

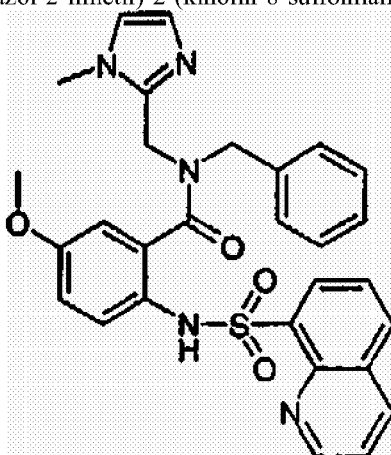
5-fluor-N-(2-fenoksi-etil)-2-(kinolin-8-sulfonilamino)-benzamid



5  $R_f$  (MTB/DIP 1:1) = 0,29  
MS (ES): 466 (M+H)<sup>+</sup>

**Primjer 12**

10 N-benzil-5-metoksi-N-(1-metil-1H-imidazol-2-ilmetil)-2-(kinolin-8-sulfonilamino)-benzamid



a) Benzil-(1-metil-1H-imidazol-2-ilmetil)-amin

15 19,4 g (0,18 mola) benzilamina otopi se u 200 ml metanola i pomiješa se s 10 g (0,09 mola) formil-1-metil-imidazola, 11/4 g natrijevog cijanoborhidrida (0,18 mola) kao i 10,9 g (0,18 mola) ledene octene kiseline i miješa se 16 h pri sobnoj temperaturi. Otopinu se koncentrira, preuzme se u EE i ispere se dva puta s otopinom NaHCO<sub>3</sub>. Organsku fazu se osuši, koncentrira i još prisutan benzil-amin se izdestilira pod laganim vakuumom. Ostatak se otopi u dietil eter/THF 1:1 i pomiješa sa zasićenom otopinom HCl u dietil eteru. Izlučeni hidroklorid (20,5 g) se odsisa, ispere s dietil eterom i osuši u vakuumu. MS (ES): 202 (M+H)<sup>+</sup>

20 b) N-benzil-5-metoksi-N-(1-metil-1H-imidazol-2-ilmetil)-2-(kinolin-8-sulfonilamino)-benzamid

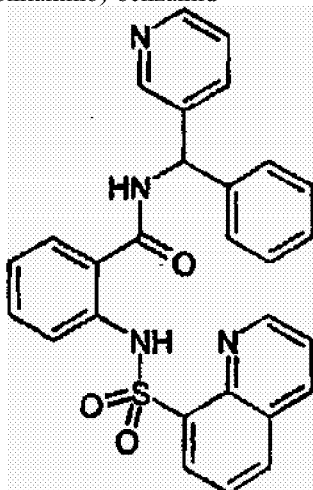
66 mg benzil-(1-metil-1H-imidazol-2-ilmetil)-amina reagira kao što je opisano pod Ic), čime se dobije se 78 mg naslovnog spoja kao amorfnu krutu tvar.

 $R_f$  (EE) = 0,09MS (ES): 542 (M+H)<sup>+</sup>

25

**Primjer 13**

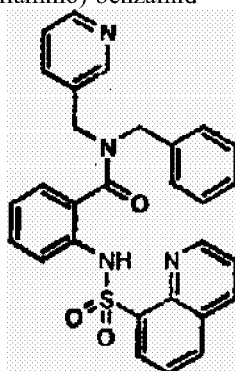
N-(fenil-piridin-3-il-metil)-2-(kinolin-8-sulfonilamino)-benzamid



- 5 Analogno primjeru 1 reagira 120 mg fenil-piridin-3-il-metilamina (Synthesis 1976, 593) sa 450 mg 2-(kinolin-8-sulfonil amino) -benzoil klorida i dobije se 130 mg amorfnе krute tvari.

R<sub>f</sub> (EE) = 0,29MS (ES): 495 (M+H)<sup>+</sup>**10 Primjer 14**

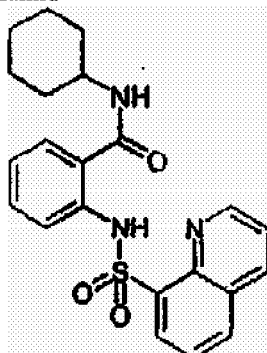
N-benzil-N-piridin-3-ilmetil-2-(kinolin-8-sulfonilamino)-benzamid



- 15 Analogno primjeru 1 reagira 99 mg N-benzil-N-(3-piridilmetil) amina (intermedijat 3b) s 87 mg 2-(kinolin-8-sulfonil amino)-benzoil klorida i dobije se 66 mg amorfnе bijele krute tvari.

MS (ES): 509 (M+H)<sup>+</sup>**Primjer 15**

- 20 N-cikloheksil-2-(kinolin-8-sulfonilamino)-benzamid



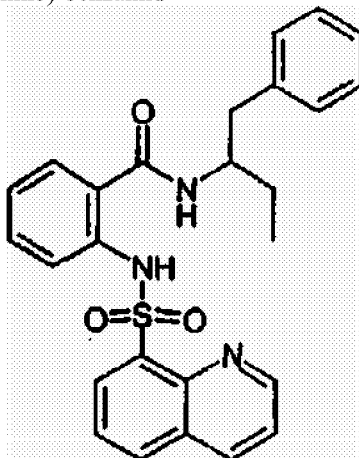
Analogno primjeru 1 reagira 50 mg cikloheksilamina s 87 mg 2-(kinolin-sulfonilamino)-benzoil klorida i dobije se 59 mg amorfnе bijele krute tvari.

MS (ES): 410 (M+H)<sup>+</sup>

Naslovni spojevi primjera 16-44 sintetizirani su analogno primjeru 1.

**Primjer 16**

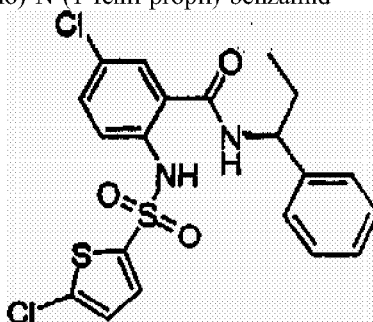
- 5 N-(1-benzil-propil)-2-(kinolin-8-sulfonilamino)-benzamid



Naslovni spoj je dobiven iz 2-(kinolin-8-sulfonil-amino)-benzoil klorida (primjer 1b) i 1-benzilpropilamina (intermedijjat 31). MS (E3): 460 (M+H)<sup>+</sup>

10 **Primjer 17**

- (S)-5-klor-2-(5-klor-tiofen-2-sulfonilamino)-N-(1-fenil-propil)-benzamid

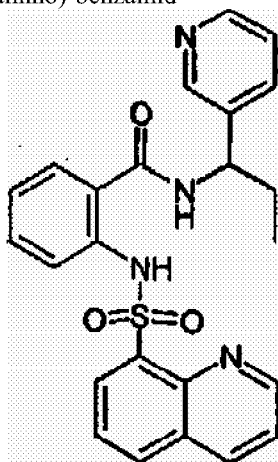


M5 (ES): 469 (M+H)<sup>+</sup>

15

**Primjer 18**

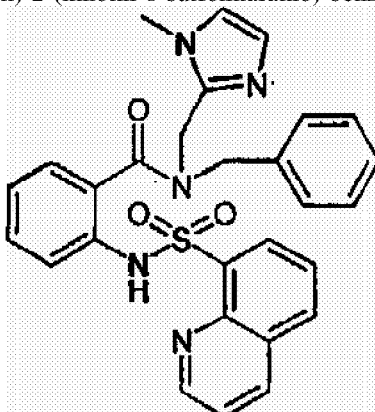
- N-(1-Piridin-3-il-propil)-2-(kinolin-8-sulfonilamino)-benzamid



- 20 Naslovni spoj je dobiven iz 2-(kinolin-8-sulfonil-amino)-benzoil klorida (primjer 1b) i 1-piridin-3-il-propilamina (intermedijjat 3n). MS (ES): 447 (M+H)<sup>+</sup>

**Primjer 19**

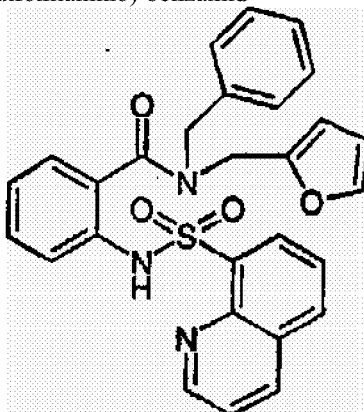
N-benzil-N-(1-metil-1H-imidazol-2-ilmetil)-2-(kinolin-8-sulfonilaraino)-benzamid



5 MS (ES): 512 (M+H)<sup>+</sup>

**Primjer 20**

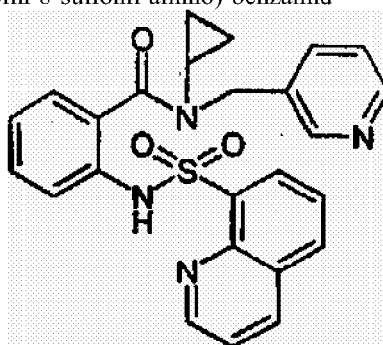
N-benzil-N-furan-2-ilmetil-2-(kinolin-8-sulfonilamino)-benzamid



10 MS (ES): 498 (M+H)<sup>+</sup>

**Primjer 21**

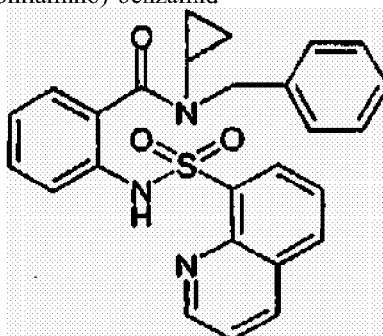
15 N-ciklopropil-N-piridin-3-ilmetil-2-(kinolin-8-sulfonil-amino)-benzamid



MS (ES) =: 459 (M+H)<sup>+</sup>

**Primjer 22**

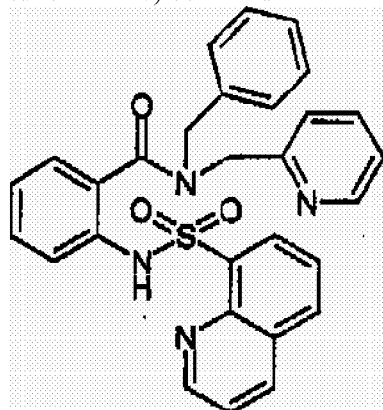
N-benzil-N-ciklopropil-2-(kinolin-8-sulfonilamino)-benzamid



5 MS (ES): 458 (M+H)<sup>+</sup>

**Primjer 23**

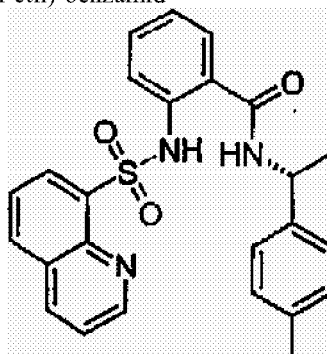
N-benzil-N-piridin-2-ilmetil-2-(kinolin-8-sulfonilamino)-benzamid



10 MS (ES): 509 (M+H)<sup>+</sup>

**Primjer 24**

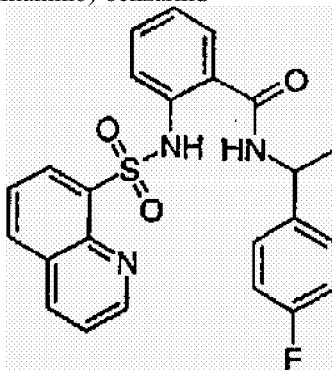
15 (R)-2-(kinolin-8-sulfonilamino)-N-(1-p-tolil-ctil)-benzamid



MS (ES): 446 (M+H)<sup>+</sup>

**Primjer 25**

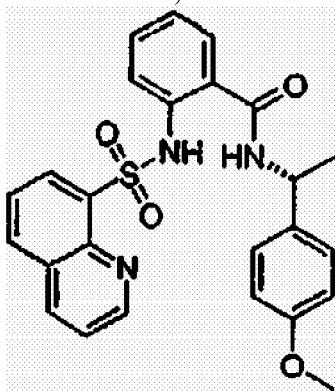
N-[1-(4-fluor-fenil)-etil]-2-(kinolin-8-sulfonilamino)-benzamid



5 MS (ES): 450 (M+H)<sup>+</sup>

**Primjer 26**

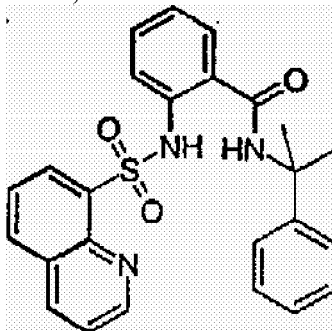
(R)-N-[1-(4-metoksi-fenil)-etil]-2-(kinolin-8-sulfonil-amino)-benzamid



10 MS (ES): 462 (M+H)<sup>+</sup>

**Primjer 27**

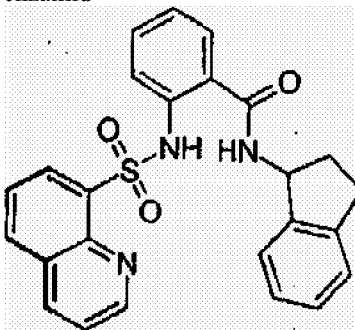
15 N-(1-metil-1-fenil-etil)-2-(kinolin-8-sulfonilamino)-benzamid



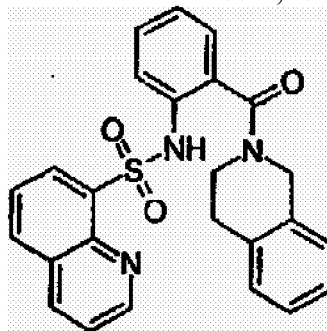
MS (ES): 446 (M+H)<sup>+</sup>

**Primjer 28**

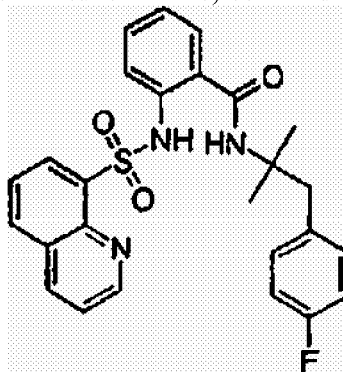
N-indan-1-il-2-(kinolin-8-sulfonilamino)-benzamid

5 MS (ES): 444 (M+H)<sup>+</sup>**Primjer 29**

Kinolin-8-sulfonska kiselina [2-(3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-karbonil)-fenil]-amid

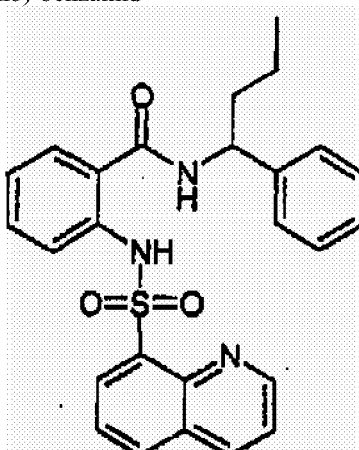
10 MS (ES): 444 (M+H)<sup>+</sup>**Primjer 30**

15 N-[2-(4-fluor-fenil)-1,1-dimetil-etil]-2-(kinolin-8-sulfonilamino)-benzamid

MS (ES): 478 (M+H)<sup>+</sup>

**Primjer 31**

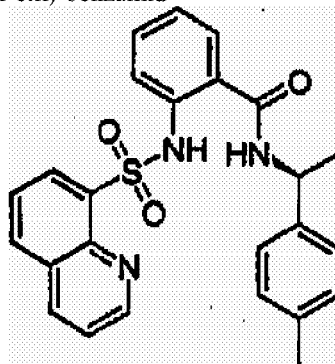
N-(1-fenil-butil)-2-(kinolin-8-sulfonilamino)-benzamid



5 MS (ES): 460 (M+H)<sup>+</sup>

**Primjer 32**

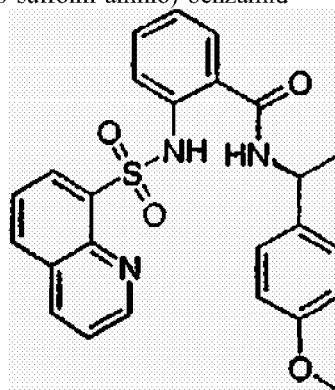
(S)-2-(kinolin-8-sulfonilamino)-N-(1-p-tolil-etil)-benzamid



10 MS (ES): 446 (M+H)<sup>+</sup>

**Primjer 33**

15 (S)-N-[1-(4-metoksi-fenil)-etil]-2-(kinolin-8-sulfonil-amino)-benzamid

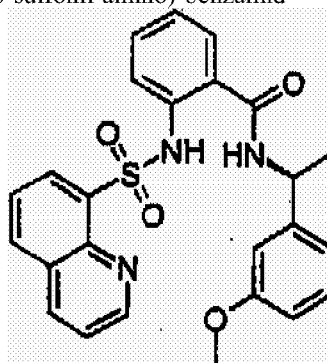


M5 (ES): 462 (M+H)<sup>+</sup>

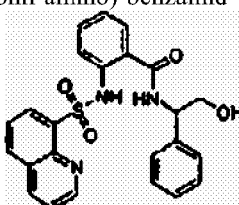


**Primjer 34**

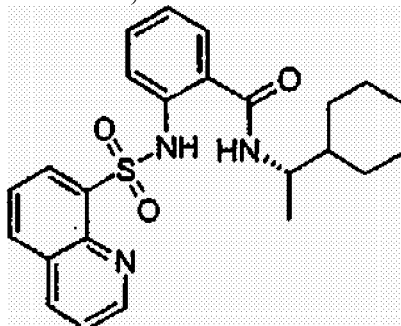
(S)-N-[1-(3-metoksi-fenil)-etil]-2-(kinolin-8-sulfonil-amino)-benzamid

5 MS (ES): 462 (M+H)<sup>+</sup>**Primjer 35**

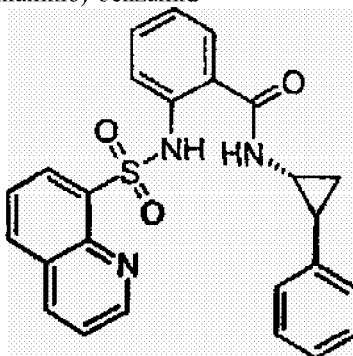
(R)-N-(2-hidroksi-1-fenil-etil)-2-(kinolin-8-sulfonil-amino)-benzamid

10 MS (ES): 448 (M+H)<sup>+</sup>**Primjer 36**

15 (S)-N-(1-cikloheksil-etil)-2-(kinolin-8-sulfonil-amino)-benzamid

MS (ES): 438 (M+H)<sup>+</sup>**Primjer 37**

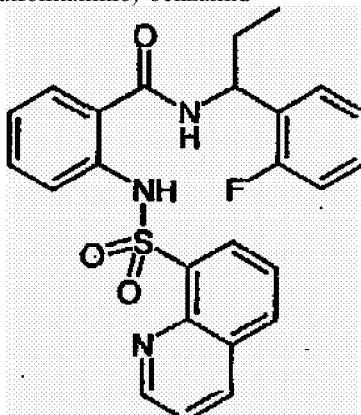
20 N-(2-fenil-ciklopropil)-2-(kinolin-8-sulfonil-amino)-benzamid

MS (ES): 444 (M+H)<sup>+</sup>

25

**Primjer 38**

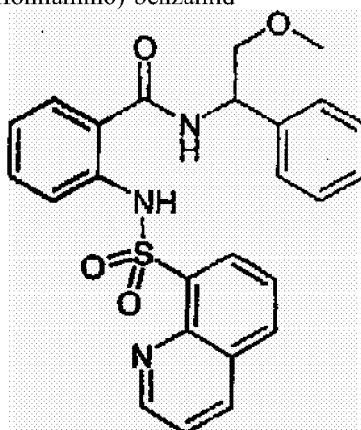
N-[1-(2-fluor-fenil)-propil]-2-(kinolin-8-sulfonilamino)-benzamid



5 MS (ES): 464 (M+H)<sup>+</sup>

**Primjer 39**

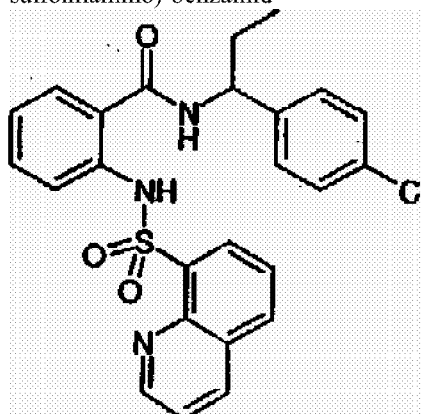
N-(2-metoksi-1-fenil-etil)-2-(kinolin-8-sulfonilamino)-benzamid



10 MS (ES): 462 (M+H)<sup>+</sup>

**Primjer 40**

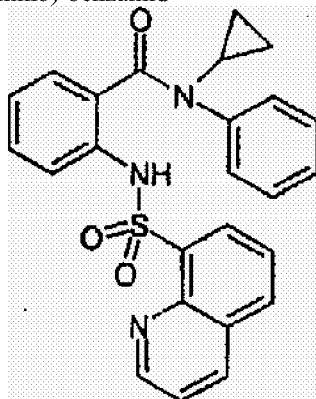
15 N-[1-(4-klor-fenil)-propil]-2-(kinolin-8-sulfonilamino)-benzamid



MS (ES): 480 (M+H)<sup>+</sup>

**Primjer 41**

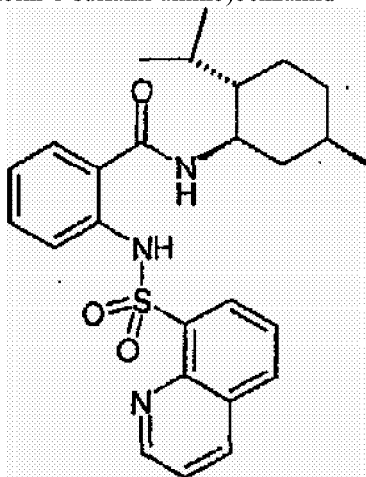
N-ciklopropil-N-fenil-2-(kinolin-8-sulfonilamino)-benzamid



5 MS (ES): 444 (M+H)<sup>+</sup>

**Primjer 42**

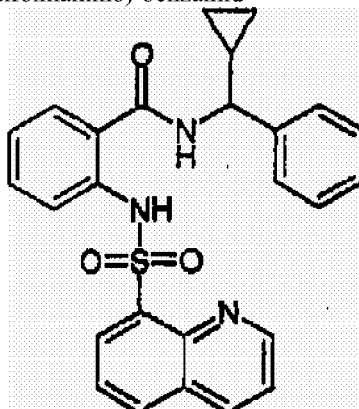
N-(2-izopropil-5-metil-cikloheksil)-2-(kinolin-8-sulfonil-amino)benzamid



10 MS (ES): 466 (M+H)<sup>+</sup>

**Primjer 43**

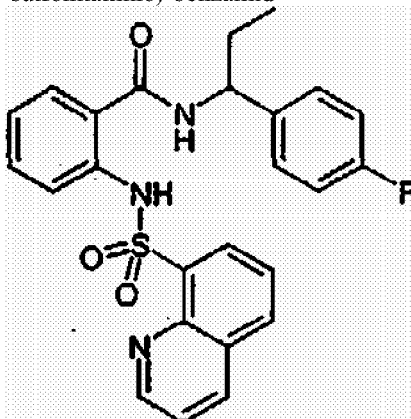
15 N-(ciklopropil-fenil-metil)-2-(kinolin-8-sulfonilamino)-benzamid



MS (ES): 458 (M+H)<sup>+</sup>

**Primjer 44**

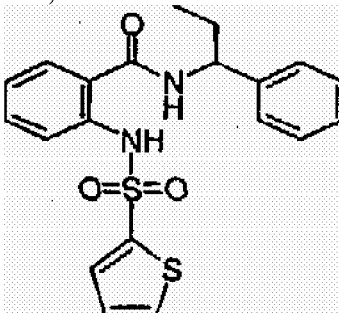
N-[1-(4-fluor-fenil)-propil]-2-(kinolin-8-sulfonilamino)-benzamid

5 MS (ES): 464 (M+H)<sup>+</sup>

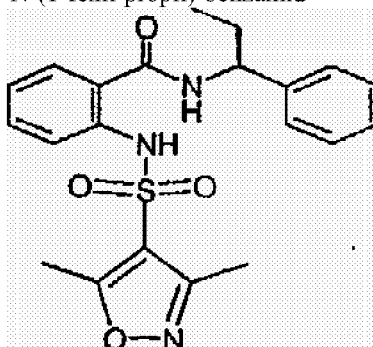
Naslovni spojevi primjera 45-51 dobiveni su iz (S)-2-amino-N-(1-fenil-propil)-benzamida (intermedijat 4b) po općem propisu 7.

10 **Primjer 45**

(S)-N-(1-fenil-propil)-2-(tiofen-2-sulfonilamino)-benzamid

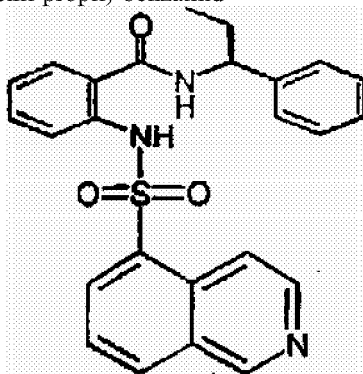
15 MS (ES): 401 (M+H)<sup>+</sup>**Primjer 46**

2-(3,5-dimetil-izoksazol-4-sulfonilamino)-N-(1-fenil-propil)-benzamid

20 MS (ES): 414 (M+H)<sup>+</sup>

**Primjer 47**

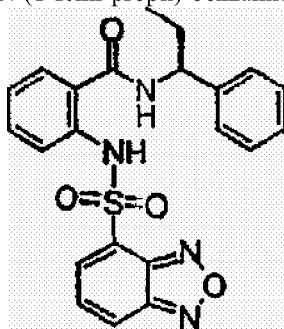
(S)-2-(izokinolin-5-sulfonilamino)-N-(1-fenil-propil)-benzamid



5 MS (ES): 446 (M+H)<sup>+</sup>

**Primjer 48**

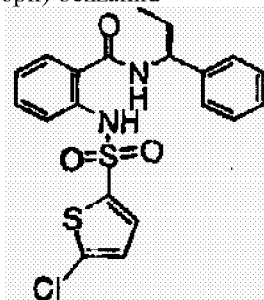
2-(benzo f [1,2,5]oksadiazol-4-sulfonilamino)-N-(1-fenil-propil)-benzamid



10 MS (ES): 437 (M+H)<sup>+</sup>

**Primjer 49**

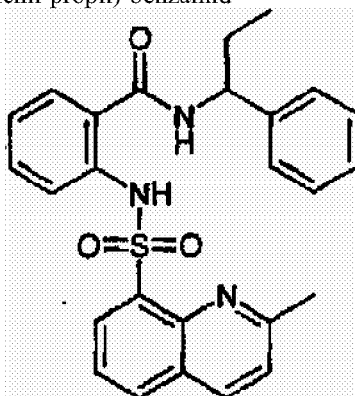
15 2-(5-klor-tiofen-2-sulfonilamino)-N-(1-fenil-propil)-benzamid



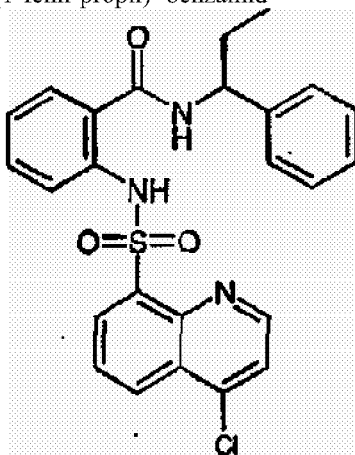
MS (ES); 435 (M+H)<sup>+</sup>

**Primjer 50**

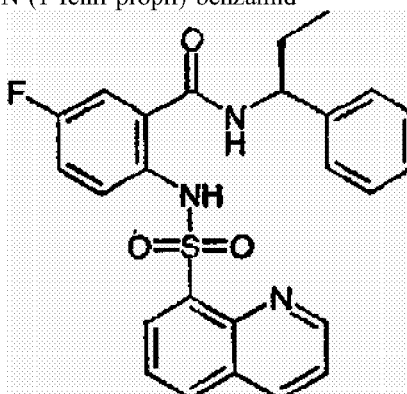
2-(2-metil-kinolin-8-sulfonilamino)-N-(1-fenil-propil)-benzamid

5 MS (ES): 460 (M+H)<sup>+</sup>**Primjer 51**

(S)-2-(4-klor-kinolin-8-sulfonilamino)-N-(1-fenil-propil)-benzamid

10 MS (ES): 480 (M+H)<sup>+</sup>**Primjer 52**

15 (S)-5-fluor-2-(kinolin-8-sulfonilamino)-N-(1-fenil-propil)-benzamid



a) 5-fluor-2-(kinolin-8-sulfonilamino)-benzojska kiselina  
 Reakcijsku smjesu od 10,0 g (64 mol) 5-fluor-2-amino-benzojske kiseline, 16,3 g (193 mola) natrijevog hidrogen-karbonata i 16,3 g 8-kinolinsulfonil klorida u 325 ml vode i 325 ml octenog estera miješa se preko noći pri sobnoj temperaturi. Vodenu fazu se odvoji i ekstrahira se jednom s 50 ml octenog estera. Zatim se vodenu fazu zakiseli s konc. solnom kiselinom i miješa se 2 h. Izlučeni talog se odsisa i u osuši u vakuumu, čime se dobije 19/5 g 5-fluor-2-(kinolin-8-sulfonilamino)-benzojske kiseline.

20

b) 5-fluor-2-(kinolin-8-sulfonilamino)-N-(1-fenil-propil)-benzamid

Iz 5,5 g (15,9 molova) 5-fluor-2-(kinolin-8-sulfonil-amino)-benzojeve kiseline i 2,3 g (16,7 molova) (S)-fenil-propil amina prema općem propisu 6 dobiveno je 5,7 g naslovnog spoja.

Tal.: 163°C;

5 MS (ES): 464 (M+H)<sup>+</sup>

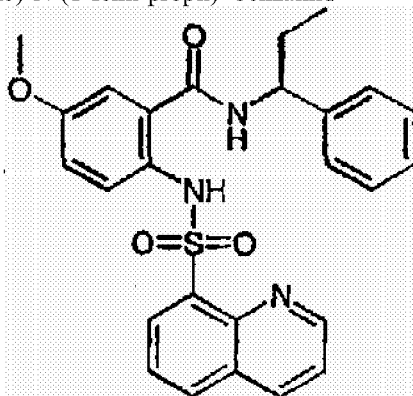
c) (S)-5-fluor-2-(kinolin-8-sulfonilamino)-N-(1-fenil-propil) -benzamid natrijeva sol

U otopinu od 5 g spoja iz primjera 52 u 120 ml octenog estera doda se 2 ml 30%-tne otopine natrijevog metanolata. Izlučenu natrijevu sol se odsisa i prekrizalizira iz 25 ml etanola, čime se dobije 3,3 g naslovnog spoja.

10 Naslovni spojevi primjera 53-58 proizvedeni su iz odgovarajućih intermedijata 1 i (S)-fenilpropilarnina prema općem propisu 6.

### Primjer 53

15 (S)-5-metoksi-2-(kinolin-8-sulfonilamino)-N-(1-fenil-propil) -benzamid

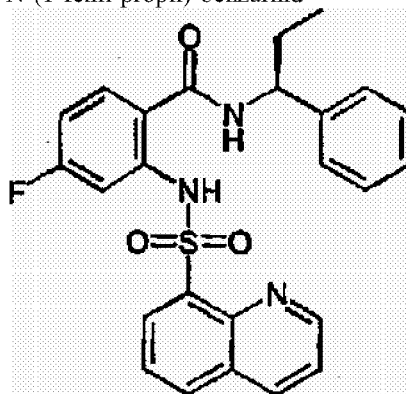


MS (ES); 476 (M+H)<sup>+</sup>

### Primjer 54

20

(S)-4-fluor-2-(kinolin-8-sulfonilamino)-N-(1-fenil-propil)-benzamid

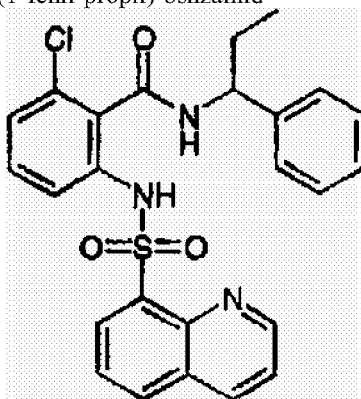


MS (ES): 464 (M+H)<sup>+</sup>

25

**Primjer 55**

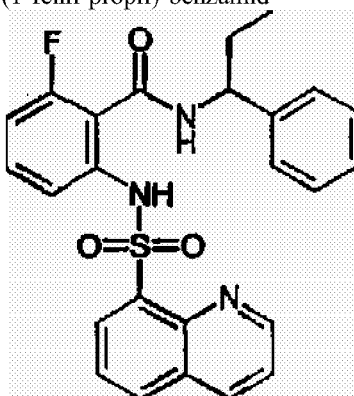
(S)-6-klor-2-(kinolin-8-sulfonilamino)-N-(1-fenil-propil)-benzamid



5 MS (ES): 480 (M+H)<sup>+</sup>

**Primjer 56**

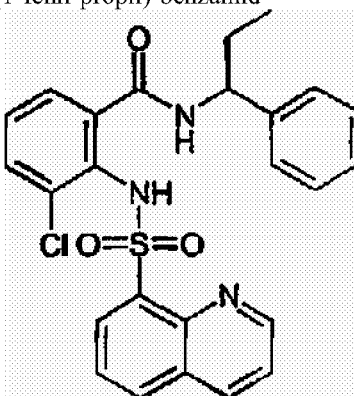
(S)-6-fluor-2-(kinolin-8-sulfonilamino)-N-(1-fenil-propil)-benzamid



10 MS (ES): 464 (M+H)<sup>+</sup>

**Primjer 57**

15 (S)-3-klor-2-(kinolin-8-sulfonilamino)-N-(1-fenil-propil)-benzamid

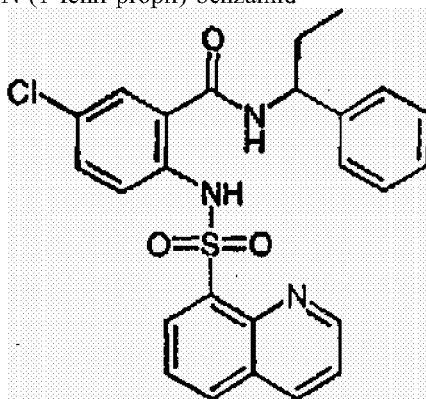


10 MS (ES): 480 (M+H)<sup>+</sup>



**Primjer 58**

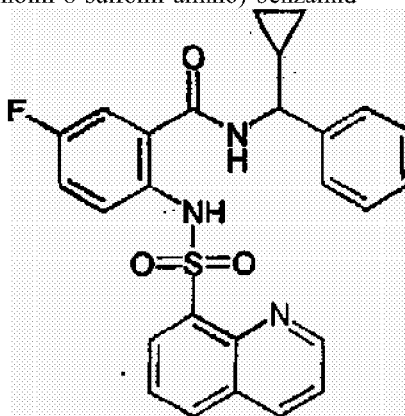
(S)-5-klor-2-(kinolin-8-sulfonilamino)-N-(1-fenil-propil)-benzamid

5 MS (ES) : 480 (M+H)<sup>+</sup>

Naslovni spojevi primjera 59-60 proizvedeni su iz odgovarajućih intermedijata 1 i  $\alpha$ -ciklopropilbenzilamina (intermedijat 3o) prema općem propisu 6.

10 **Primjer 59**

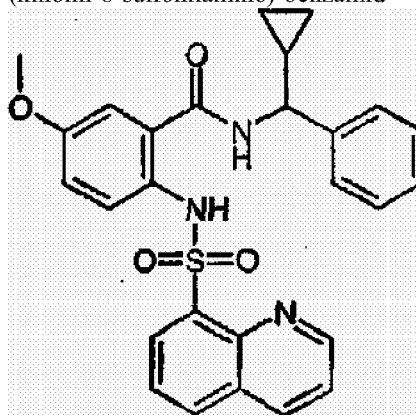
N-(ciklopropil-fenil-metil)-5-fluor-2-(kinolin-8-sulfonil-amino)-benzamid

MS (ES): 476 (M+H)<sup>+</sup>

15

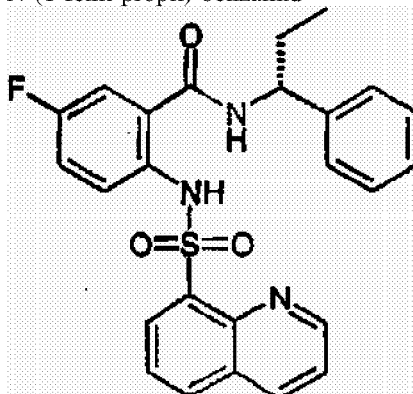
**Primjer 60**

N-(ciklopropil-fenil-metil)-5-metoksi-2-(kinolin-8-sulfonilamino)-benzamid

20 MS (ES): 488 (M+H)<sup>+</sup>

**Primjer 61**

(R)-5-fluor-2-(kinolin-8-sulfonilamino)-N-(1-fenil-propil)-benzamid



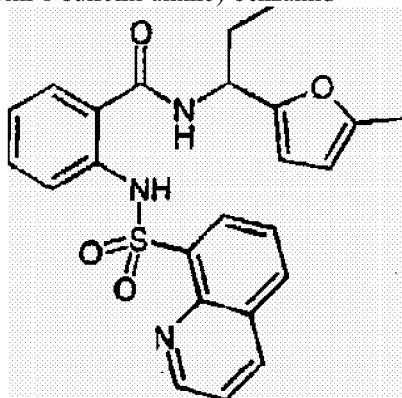
5 Naslovni spoj je dobiven analogno primjer 52 iz (R) -fenilpropilamina.  
MS (ES): 464 (M+H)<sup>+</sup>

Naslovni spojevi primjera 62-63 proizvedeni su iz odgovarajućih intermedijata 1 i 1-(5-metil-furan-2-il)-propilamina (intermedijata 3r) prema općem propisu 5.

10

**Primjer 62**

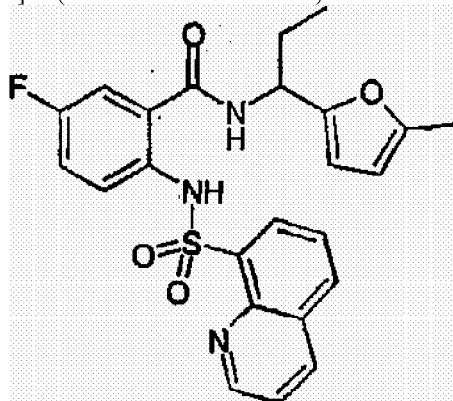
N-[1-(5-metil-furan-2-il)-propil]-2-(kinolin-8-sulfonil-amino)-benzamid



15 MS (ES): 450 (M+H)<sup>+</sup>

**Primjer 63**

5-fluor-N-[1-(5-metil-furan-2-il)-propil]-2-(kinolin-8-sulfonilamino)-benzamid



20

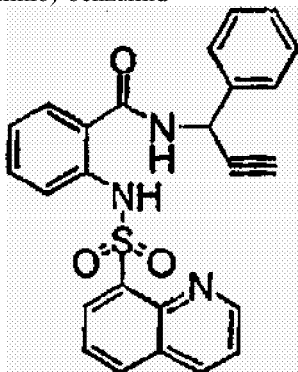
MS (ES): 468 (M+H)<sup>+</sup>

Naslovni spojevi primjera 64-66 proizvedeni su iz odgovarajućih intermedijata 1 i 1-fenil-prop-2-inilamina (intermedijata 3s) prema općem propisu 5.

25

**Primjer 64**

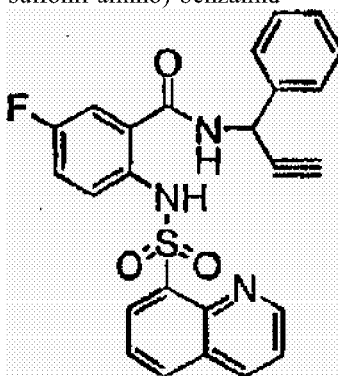
N-(1-fenil-prop-2-inil)-2-(kinolin-8-sulfonilamino)-benzamid



5 MS (ES): 442 (M+H)<sup>+</sup>

**Primjer 65**

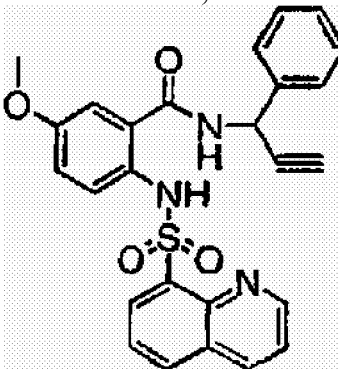
5-fluor-N-(1-fenil-prop-2-inil)-2-(kinolin-8-sulfonil-amino)-benzamid



10 MS (ES); 460 (M+H)<sup>+</sup>

**Primjer 66**

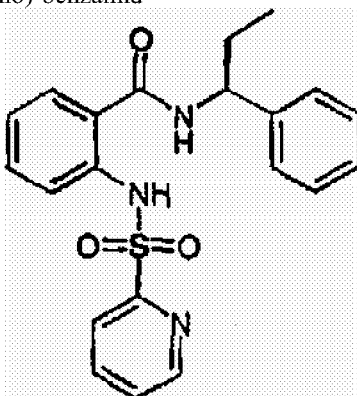
15 5-metoksi-N-(1-fenil-prop-2-inil)-2-(kinolin-8-sulfonil-amino)-benzamid



MS (ES): 472 (M+H)<sup>+</sup>

**Primjer 67**

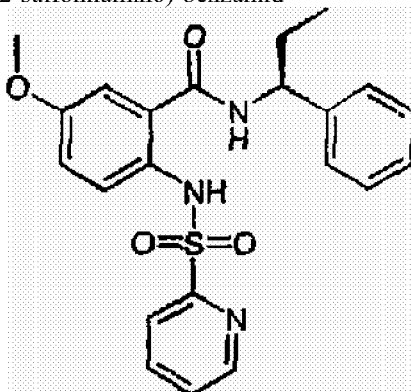
N-(1-fenil-propil)-2-(piridin-2-sulfonilamino)-benzamid



- 5 a) Klorid piridin-2-sulfonske kiseline (analogno J. Org. Chem. 54, 2, 1989, 389-393).  
60,4 molova 2-merkaptopiridina se otopi u 100 ml solne kiseline (20%) i ohladi se na 2-5°C. Zatim se 30 minuta kroz otopinu pušta plinoviti klor tako da temperatura ne prijeđe 5°C. Tada se doda još 50 ml vode. Vodenu fazu se ekstrahira s eterom (3 x 100 ml), ispere se za zasićenom otopinom natrijevog hidrogenkarbonata, osuši (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) i koncentrira.  
Iskorištenje : 4,52 g (42 %).
- 10 b) Prema općem propisu 1 iz 100 mg (S)-2-amino-N-(1-fenil-propil)-benzamida i 70 mg klorida piridin-2-sulfonske kiseline dobiveno je 11 mg H-(1-fenil-propil)-2-(piridin-2-sulfonilamino)-benzamida kao bijela kruta tvar.  
MS (ES): 396 (M+H)<sup>+</sup>

**15 Primjer 68**

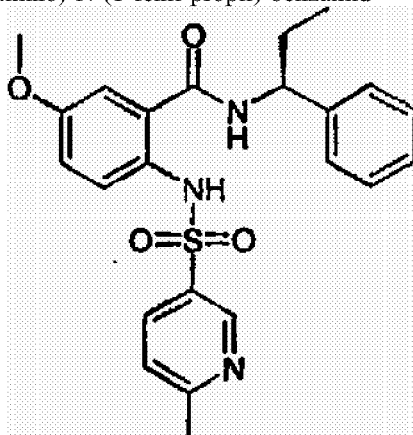
5-metoksi-N-(1-fenil-propil)-2-(piridin-2-sulfonilamino)-benzamid



- 20 Prema općem propisu 7 iz 100 mg (S)-2-amino-5-metoksi-N-(1-fenil-propil)-benzamida i 62 mg klorida piridin-2-sulfonske kiseline dobiveno je 30 mg naslovnog spoja kao bijela kruta tvar.  
MS (ES) : 426 (M+H)<sup>+</sup>

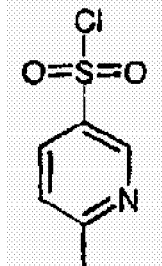
**Primjer 69**

5-metoksi-2-(6-itietil-piridin-3-sulfonilamino)-N-(1-fenil-propil)-benzamid



- 5 a) 6-metil-piridin-3-sulfonska kiselina (analogno J, Amer. Chem. Soc. 65, 1943, 2233-2236).  
K 0,408 mola oleuma (20%-tni slobodni sumporni trioksid) doda se kap po kap tijekom 10 minuta uz hlađenje s ledom 0,1 mola 2-pikolina. Zatim se doda 0,843 mola živinog sulfata i miješa se 24 h pri 230°C. Zatim se sumpornu kiselinu izdestiljira pod vakuumom. Proizvod se izluči dodatkom 200 ml acetonitrila. Proizvod se odsisa, ispere se s malo acetonitrila i osuši pri 100°C.
- 10 Iskorištenje : 8,16 g (48%).

b) Klorid 6-metil-piridin-3-sulfonske kiseline (analogno J. Org. Chem. 54, 2, 1989, 389-393),



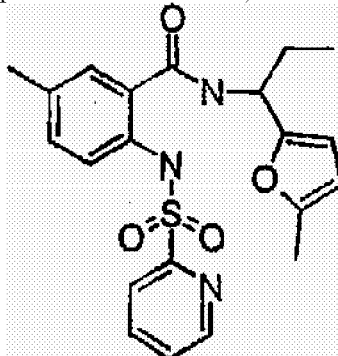
- 15 Smjesu od 47,1 mola 6-metil-piridin-3-sulfonske kiseline i 56,5 molova fosforog pentaklorida suspendira se u 80 ml klorida fosforog oksida i miješa se 24 h pri 120°C. Otopinu se koncentrira pod vakuumom i uz hlađenje se oprezno doda vodu. Vodenu fazu se zatim ekstrahira s eterom (3 x 100 ml), osuši (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) i koncentrira. Iskorištenje: 0,6 g (7%).

- 20 c) Prema općem propisu 7 iz 445 mg (S)-2-amino-5-metoksi-N-(1-fenil-propil)-benzamida i 300 mg klorida 6-metil-piridin-3-sulfonske kiseline dobiveno je 67 mg 5-metoksi-2-(6-metil-piridin-3-sulfonilamino)-N-(1-fenil-propil)-benz-amida kao bijela kruta tvar.  
MS (ES): 440 (M+H)<sup>+</sup>

**Primjer 70**

25

5-metil-N-[1-(5-metilfuran-2-il)-propil]-2-(piridin-2-sulfonilamino)-benzamid



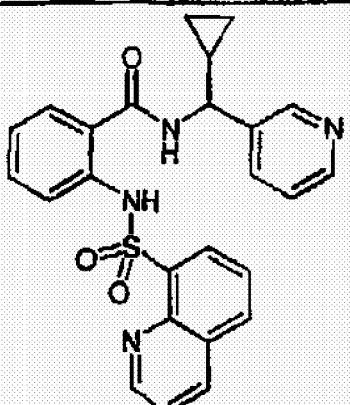
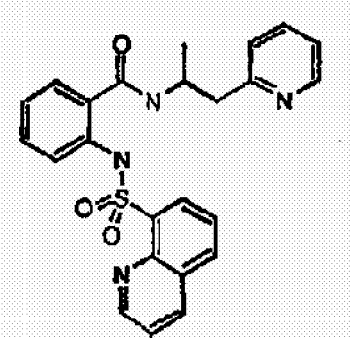
- a) 5-metil-N-[1-(5-metilfuran-2-il)-propil]-2-nitrobenzamid 2 g (10 molova) klorida 2-nitro-5-metilbenzojeve kiseline i 1,39 g (10 molova) 1-(5-metil-furan-2-il)-propilamina (= intermedijat 3r) reagira zajedno s 1,3 ml DIPEA u 20 ml

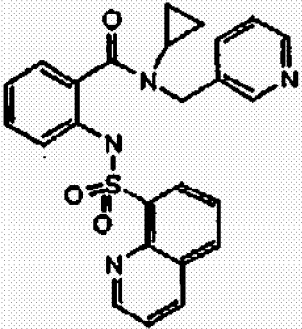
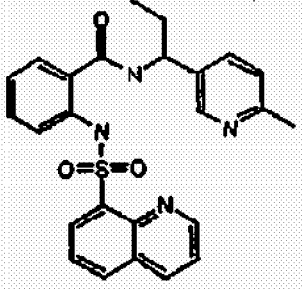
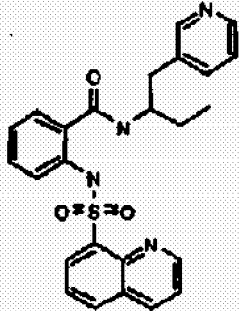
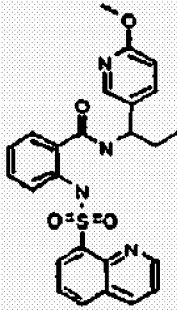
diklormetana 18 h pri sobnoj temperaturi. Smjesu se ra zri jedi s diklormetanom, osuši se preko  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  i očisti kromatografijom na silika gelu. Dobije se 1,14 g (3,8 mola) svjetlo žute krute tvari.

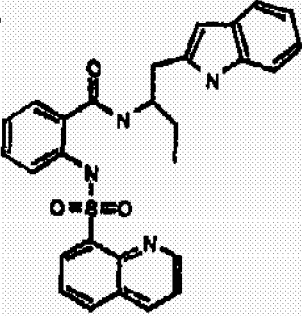
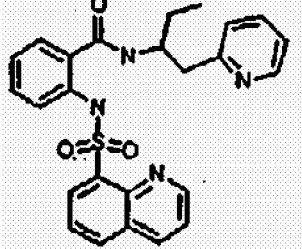
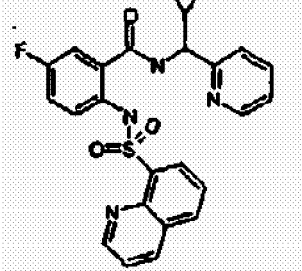
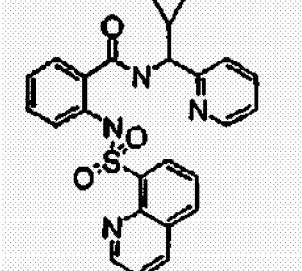
b) 2-amino-5-metil-N-[1-(5-metilfuran-2-il)-propil]-benzamid

- 5 1,14 g (3,8 mola) 5-metil-N-[1-(5-metilfuran-2-il)-propil]-2-nitro-benzamida (vidi a) otopi se u 20 ml metanola i hidrira se s 1 g paladija na ugljenu (10%) pri sobnoj temperaturi pod normalnim tlakom. Nakon filtriranja i koncentriranja dobije se 0,9 g (3,3 mola) krute tvari, c) 5-metil-N-[1-(5-metilfuran-2-il)-propil]-2-(piridin-2-sulfonilamino)-benzamid
- 10 100 mg (0,37 mola) 2-amino-5-metil-N-[1-(5-metilfuran-2-il)-propil]-benzamida (vidi b) i 117 mg (0,66 mola) 2-piridin sulfonil klorid hidroklorida se otopi u 1 ml piridina i reagira 18 h pri sobnoj temperaturi. Reakcijsku smjesu se koncentrira i primjer spoja 70 (61 mg, 0,12 mol) se izolira kao trifluoracetat pomoću preparativne HPLC nakon sušenja smrzavanjem.

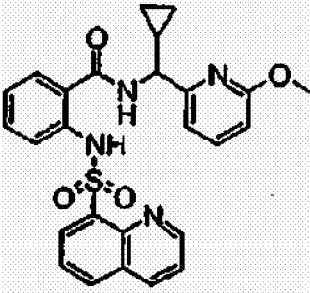
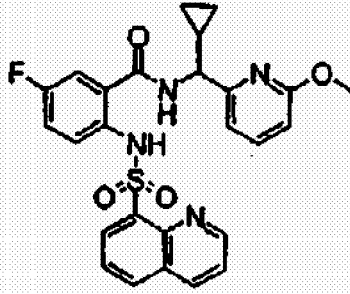
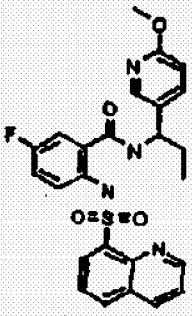
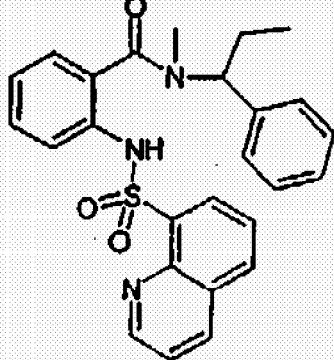
Analogno gore opisanim primjerima dobiveni su slijedeći spojevi:

Primjer	Struktura	Masa
71		459 (M+1)
72		447 (M+1)

73		459 (M+1)
74		461 (M+1)
75		461 (M+1)
76		477 (M+1)

77		499 (M+1)
78		461 (M+1)
79		477 (M+1)
80		459 (M+1)



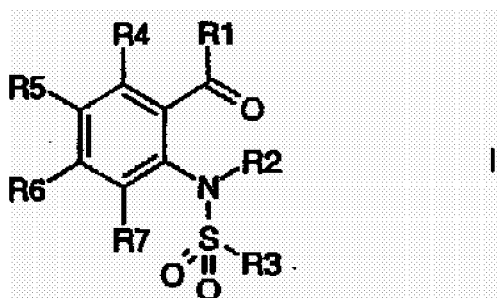
<p>81</p>		<p>489 (M+1)</p>
<p>82</p>		<p>507 (M+1)</p>
<p>83</p>		<p>495 (M+1)</p>
<p>84</p>		<p>460 (M+1)</p>

5

10

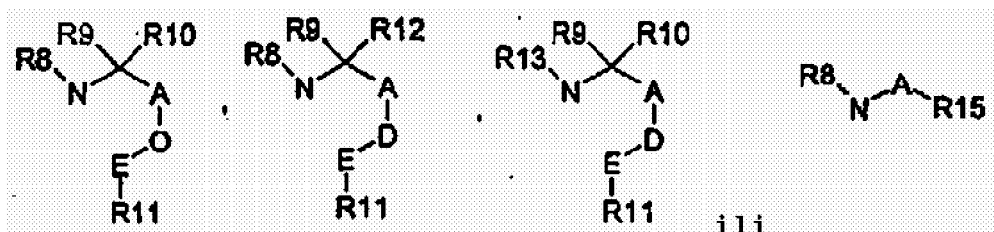
## PATENTNI ZAHTJEVI

## 1. Spojevi formule I



I

5 u kojoj  
R(1) je



ili

A je  $-C_2H_{2n}-$ ;

n = 0, 1, 2, 3, 4 ili 5;

D je veza ili  $-O-$ ;

E je  $-C_mH_{2m}-$ ;

m = 0, 1, 2, 3, 4 ili 5;

R(8) je vodik, alkil s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma ili  $C_pH_{2p}-R(14)$ ;

p je 0, 1, 2, 3, 4 ili 5;

R(14) je fenil, naftil ili heteroaril,

pri čemu fenil, naftil i heteroaril nisu supstituirani ili su supstituirani s 1, 2 ili 3 supstituenta odabrana iz skupine koju čine F, Cl, Br, I,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $NO_2$ , CN, COOMe,  $CONH_2$ , COMe,  $NH_2$ , OH, alkil s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma, alkoksi s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma, dimetilainino, sulfamoil, metilsulfonyl i metilsulfonylamino;

R(9) je vodik ili alkil s 1, 2, 3, 4, 5 ili 6 C-atoma;

R(10) je vodik, alkil s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma, fenil, naftil ili heteroaril,

pri čemu fenil, naftil i heteroaril nisu supstituirani ili su supstituirani s 1, 2 ili 3 supstituenta odabrana iz skupine koju čine F, Cl, Br, I,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $NO_2$ , CN, COOMe,  $CONH_2$ , COMe,  $NH_2$ , OH, alkil s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma, alkoksi s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma, dimetilamino, sulfamoil, metilsulfonyl i metilsulfonylamino;

R(11) je cikloalkil s 3, 4, 5 ili 6 C-atoma, fenil, naftil, tienil, furil, piridil, pirazinil, pirimidinil, piridazinil, indolil, indazolil, kinolil, izokinolil, ftalazinil, kinoksalinil, kinazolinil ili kinolinil,

pri čemu fenil, naftil, tienil, furil, piridil, pirazinil, pirimidinil, piridazinil, indolil, indazolil, kinolil, izokinolil, ftalazinil, kinoksalinil, kinazolinil ili kinolinil nisu supstituirani ili su supstituirani s 1, 2 ili 3 supstituenta odabrana iz skupine koju čine F, Cl, Br, I,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $NO_2$ , CN, COMe,  $NH_2$ , OH, alkil s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma, alkoksi s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma, dimetilamino, sulfamoil, metilsulfonyl i metilsulfonylamino;

R(12) je alkil s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma, alkinil s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma, cikloalkil s 3, 4, 5 ili 6 C-atoma, fenil, naftil ili heteroaril,

pri čemu fenil, naftil i heteroaril nisu supstituirani ili su supstituirani s 1, 2 ili 3 supstituenta odabrana iz skupine koju čine F, Cl, Br, I,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $NO_2$ , CN, COOMe,  $CONH_2$ , COMe,  $NH_2$ , OH, alkil s 1, 2, 3 ili 4 C atoma, alkoksi s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma, dimetilamino, sulfamoil, metilsulfonyl i metilsulfonylamino;

R(13) je  $C_pH_{2p}-R(14)$ ;

p je 0, 1, 2, 3, 4 ili 5;

R(15) je cikloalkil s 3, 4, 5, 6, 7 ili 8 C-atoma;

R(2) je vodik ili alkil s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma;

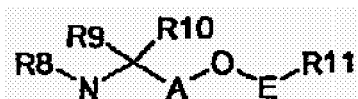
R(3) je heteroaril,

pri čemu heteroaril nije supstituiran ili je supstituiran s 1, 2 ili 3 supstituenta odabrana iz skupine koju čine F, Cl, Br, I,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $NO_2$ , CN, COOMe,  $CONH_2$ , COMe,  $NH_2$ , OH, alkil s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma, alkoksi s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma, dimetilamino, sulfamoil, metilsulfonyl i metilsulfonylamino;

R(4), R(5), R(6) i R(7) su međusobno neovisno vodik, F, Cl, Br, I,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $NO_2$ , CN, COOMe,  $CONH_2$ , COMe,  $NH_2$ , OH, alkil s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma, alkoksi s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma, dimetilamino, sulfamoil, metilsulfonyl i metilsulfonylamino; kao i njihove farmaceutski podnošljive soli.

2. Spojevi formule I prema zahtjevu 1, **naznačeni time**, da

R (1) predstavlja



A je  $-C_nH_{2n-}$ ;

n je 0, 1, 2 ili 3;

E je  $-C_mH_{2m-}$ ;

m je 0, 1, 2 ili 3;

R(8) je vodik, alkil s 1, 2 ili 3 C-atoma ili  $C_pH_{2p}-R(14)$ ;

p je 0, 1, 2, ili 3;

R(14) je fenil, naftil ili heteroaril,

pri čemu fenil, naftil i heteroaril nisu supstituirani ili su supstituirani s 1, 2 ili 3 supstituenta odabrana iz skupine koju čine F, Cl,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ , CN, COOMe,  $CONH_2$ , COMe,  $NH_2$ , OH, alkil s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma, alkoksi s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma, dimetilamino, sulfamoil, metilsulfonyl i metilsulfonylamino;

R(9) je vodik ili alkil s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma;

R(10) je vodik, alkil s 1, 2 ili 3 C-atoma, fenil, naftil ili heteroaril, naftil,

pri čemu fenil, naftil i heteroaril nisu supstituirani ili su supstituirani s 1, 2 ili 3 supstituenta odabrana iz skupine koju čine F, Cl,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ , CN, COOMe,  $CONH_2$ , COMe,  $NH_2$ , OH, alkil s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma, alkoksi s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma, dimetilamino, sulfamoil, metilsulfonyl : metilsulfonylamino;

R(11) je fenil, naftil, tienil, furil, piridil, pirazinil, pirimidinil, piridazinil, indolil, indazolil, kinolil, izokinolil, ftalazinil, kinoksalinil, kinazol inil ili kinolinil,

pri čemu fenil, naftil, ticnil, furil, piridil, pirazinil, pirimidinil, piridazinil, indolil, indazolil, kinolil, izokinolil, ftalazinil, kinoksalinil, kinazolinil ili kinolinil nisu supstituirani ili su supstituirani s 1, 2 ili 3 spstituenta odabrana iz skupine koju čine F, Cl,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ , CN, COMe,  $NH_2$ , OH, alkil s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma, alkoksi s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma, dimetilamino, sulfamoil, metilsulfonyl i metilsulfonylamino;

R(2) je vodik ili alkil s 1, 2 ili 3 C-atoma;

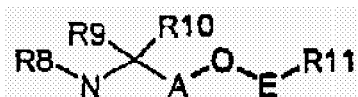
R(3) je heteroaril,

pri čemu heteroaril nije supstituiran ili je supstituiran s 1, 2 ili 3 supstituenta odabrana iz skupine koju čine F, Cl,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ , CN, COOMe,  $CONH_2$ , COMe,  $NH_2$ , OH, alkil s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma, alkoksi s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma, dimetilamino, sulfamoil, metilsulfonyl i metilsulfonylamino;

R(4), R(5), R(6) i R(7) su međusobno neovisno vodik, F, Cl,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ , CN, COMe, OH, alkil s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma, metoksi, etoksi, dimetilamino, sulfamoil, metilsulfonyl i metilsulfonylamino; kao i njihovim farmaceutski podnošljivim solima.

3. Spojevi formule I prema zahtjevu 1 ili 2, **naznačeni time**, da

R(1) predstavlja



A je  $-C_nH_{2n-}$ ;

n je 0 ili 1;

E  $-C_mH_{2m-}$ ;

m je 0 ili 1;

R(8) je vodik, alkil s 1, 2 ili 3 C-atoma ili  $C_pH_{2p}-R(14)$ ;

p je 0 ili 1;

R(14) fenil, naftil ili heteroaril,

pri čemu fenil, naftil i heteroaril nisu supstituirani ili su supstituirani s 1 ili 2 supstituenta odabrana iz skupine koju čine F, Cl,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ , CN, COMe, alkil s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma, metoksi, etoksi, dimetilamino, sulfamoil, metilsulfonyl i metilsulfonylamino;

R(9) je vodik, metil ili etil;

R(10) je vodik, alki l s 1, 2 ili 3 C-atoma, fenil, naftil ili heteroaril,

pri čemu fenil, naftil i heteroaril nisu supstituirani ili su supstituirani s 1 ili 2 supstituenta odabrana iz skupine koju čine F, Cl,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ , CN, COMe, alkil s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma, metoksi, etoksi, dimetilamino, sulfamoil, metilsulfonyl i metilsulfonylamino;

R(11) je fenil, naftil, piridil, pirazinil, pirimidinil, piridazinil, indolil, indazolil, kinolil, izokinolil, ftalazinil, kinoksalinil, kinazolinil ili kinolinil,

pri čemu fenil, naftil, piridil, pirazinil, pirimidinil, piridazinil, indolil, indazolil, kinolil, izokinolil, ftalazinil, kinoksalinil, kinazolinil ili kinolinil nisu supstituirani ili su supstituirani s 1 ili 2 supstituenta odabrana iz skupine koju čine F, Cl,  $CF_3$ ,  $OCFs$ , CN, COMe, alkil s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma, metoksi, etoksi, dimetilamino, sulfarnoil, metilsulfonyl i metilsulfonylamino;

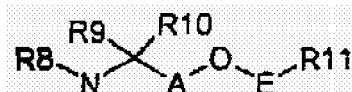
R(2) je vodik, metil ili etil;

R(3) je heteroaril,

pri čemu heteroaril nije supstituiran ili je supstituiran s 1 ili 2 supstituenta odabrana iz skupine koju čine F, Cl, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CN, COMe, alkil s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma, metoksi, etoksi, dimetilamino, sulfamoil, metilsulfonyl i metilsulfonylamino;

R(4), R(5), R(6) i R(7) su međusobno neovisno vodik, F, Cl, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CN, COMe, OH, alkil s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma, metoksi, etoksi, dimetilamino, sulfamoil, metil-sulfonyl i metilsulfonylamino, kao i njihovim farmaceutski podnošljivim solima.

4. Spojevi I prema zahtjevima 1 do 3, **naznačeni time**, da R(1) predstavlja



A je -C<sub>n</sub>H<sub>2n-</sub>;

n je 0 ili 1;

E je -C<sub>m</sub>H<sub>2m-</sub>;

m je 0 ili 1;

R(8) je vodik, alkil s 1, 2 ili 3 C-atoma ili C<sub>p</sub>H<sub>2p</sub>-R(14);

p je 0 ili 1;

R(14) fenil, naftil ili heteroaril,

pri čemu fenil, naftil i heteroaril nisu supstituirani ili su supstituirani s 1 ili 2 supstituenta odabrana iz skupine koju čine F, Cl, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CN, COMe, metil, metoksi, dimetilamino, sulfamoil ili metilsulfonyl;

R(9) je vodik, metil ili etil;

R(10) je vodik, alkil s 1, 2 ili 3 C-atoma, fenil, naftil ili heteroaril,

pri čemu fenil, naftil i heteroaril nisu supstituirani ili su supstituirani s 1 ili 2 supstituenta odabrana iz skupine koju čine F, Cl, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CN, COMe, metil, metoksi, etoksi, dimetilamino, sulfamoil ili metilsulfonyl;

R(11) je fenil, naftil, piridil, pirazinil, pirimidinil, piridazinil, iridolil, indazolil, kinolil, izokinolil, ftalazinil, kinoksalinil, kinazolinil ili kinolinil,

pri čemu fenil, naftil, piridil, pirazinil, pirimidinil, piridazinil, indolil, indazolil, kinolil, izokinolil, ftalazinil, kinoksalinil, kinazolinil ili kinolinil nisu supstituirani ili su supstituirani s 1 ili 2 supstituenta odabrana iz skupine koju čine F, Cl, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CN, COMe, metil, metoksi, etoksi, dimetilamino, sulfamoil ili metilsulfonyl;

R(2) je vodik;

R(3) je heteroaril,

pri čemu heteroaril nije supstituiran ili je supstituiran s 1 ili 2 supstituenta odabrana iz skupine koju čine F, Cl, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CN, COMe, metil, metoksi, etoksi, dimetilamino, sulfamoil ili metilsulfonyl;

R(4) je vodik, F, Cl, CF<sub>3</sub>, metil ili metoksi;

R(5) je vodik, F, Cl, CF<sub>3</sub>, metil, metoksi, COMe, OCF<sub>3</sub>, CN ili OH;

R(6) je vodik, F, Cl, CF<sub>3</sub>, metil, metoksi ili OH;

R(7) je vodik, F, Cl, CF<sub>3</sub>, metil, etil, metoksi ili OH;

kao i njihovim farmaceutski podnošljivim solima.

5. Spojevi formule I prema zahtjevu I, **naznačeni time**, da R(1) predstavlja



A je -C<sub>n</sub>H<sub>2n-</sub>;

n je 0, 1, 2 ili 3;

D je veza ili -O-;

E je -C<sub>m</sub>H<sub>2m-</sub>;

m je 0, 1, 2 ili 3;

R(8) je vodik, alkil s 1, 2 ili 3 C-atoma ili C<sub>p</sub>H<sub>2p</sub>-

R(14);

p je 0, 1, 2, ili 3;

R(14) je fenil, naftil ili heteroaril,

pri čemu fenil, naftil i heteroaril nisu supstituirani ili su supstituirani s 1, 2 ili 3 supstituenta odabrana iz skupine koju čine F, Cl, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CN, COOMe, CONH<sub>2</sub>, COMe, NH<sub>2</sub>, OH, alkil s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma, alkoksi s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma, dimetilamino, sulfamoil, metilsulfonyl i metilsulfonylamino;

R(9) je vodik ili alkil s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma;

R(11) je fenil, naftil, piridil, pirazinil, pirimidinil, piridazinil, indolil, indazolil, kinolil, izokinolil, ftalazinil, kinoksalinil, kinazolinil ili kinolinil,

pri čemu fenil, naftil, piridil, pirazinil, pirimidinil, piridazinil, indolil, indazolil, kinolil, izokinolil, ftalazinil, kinoksalinil, kinazolinil ili kinolinil nisu supstituirani ili su supstituirani s 1, 2 ili 3 supstituenta odabrana iz skupine

koju čine F, Cl, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CN, COMe, NH<sub>2</sub>, OH, alkil s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma, alkoksi s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma, dimetilamino, sulfamoil, metilsulfonil i metilsulfonilamino;

R(12) je alkil s 1, 2 ili 3 C-atoma, alkinil s 1, 2 ili 3 C-atoma, cikloalkil s 3, 4, 5 ili 6 C-atoma, fenil, naftil ili heteroaril,

5 pri čemu fenil, naftil i heteroaril nisu supstituirani ili su supstituirani s 1, 2 ili 3 supstituenta odabrana iz skupine koju čine F, Cl, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CN, COOMe, CONH<sub>2</sub>, COMe, NH<sub>2</sub>, OH, alkil s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma, alkoksi s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma, dimetilamino, sulfamoil, metilsulfonil i metilsulfonilamino;

R(2) je vodik ili alkil s 1, 2 ili 3 C-atoma;

R(3) je heteroaril,

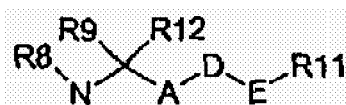
10 pri čemu heteroaril nije supstituiran ili je supstituiran s 1, 2 ili 3 supstituenta odabrana iz skupine koju čine F, Cl, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CN, COOMe, CONH<sub>2</sub>, COMe, NH<sub>2</sub>, OH, alkil s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma, alkoksi s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma, dimetilamino, sulfamoil, metilsulfonil i metilsulfonilamino;

R(4), R(5), R(6) i R(7) su međusobno neovisno vodik,

15 F, Cl, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CN, COMe, OH, alkil s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma, metoksi, etoksi, dimetilamino, sulfamoil, metilsulfonil i metilsulfonilamino; i njihovim farmakološki podnošljivim solima.

6. Spojevi I prema zahtjevima 1 i/ili 5, **naznačeni** time, da

R(1) predstavlja



A je -C<sub>n</sub>H<sub>2n-</sub>; n je 0 ili 1;

20 D je veza ili -O-;

E je -C<sub>m</sub>H<sub>2m-</sub>;

m je 0 ili 1;

R(8) je vodik, alkil s 1, 2 ili 3 C-atoma ili C<sub>p</sub>H<sub>2p</sub>-R(14);

p je 0 ili 1;

25 R(14) je fenil, naftil ili heteroaril,

pri čemu fenil, naftil i heteroaril nisu supstituirani ili supstituirani s 1 ili 2 supstituenta odabrana iz skupine koju čine F, Cl, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CN, COMe, alkil s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma, metoksi, etoksi, dimetilamino, sulfamoil, metilsulfonil i metilsulfonilamino;

R(9) je vodik, metil ili etil;

30 R(11) je fenil, naftil, piridil, pirazinil, pirimidinil, piridazinil, indolil, indazolil, kinolil, izokinolil, ftalazinil, kinoksalinil, kinazolinil ili kinolinil,

pri čemu fenil, naftil, piridil, pirazinil, pirimidinil, piridazinil, indolil, indazolil, kinolil, izokinolil, ftalazinil, kinoksalinil, kinazolinil ili kinolinil nisu supstituirani ili su supstituirani s 1 ili 2 supstituenta odabrana iz skupine koju čine F, Cl, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CN, COMe, alkil s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma, metoksi, etoksi, dimetilamino, sulfamoil, metilsulfonil i metilsulfonil amino;

35 R(12) je alkil s 1, 2 ili 3 C-atoma, etinil, ciklopropil, fenil, naftil ili heteroaril,

pri čemu fenil, naftil i heteroaril nisu supstituirani ili su supstituirani s 1 ili 2 supstituenta odabrana iz skupine koju čine F, Cl, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CN, COMe, alkil s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma, metoksi, etoksi, dimetilamino, sulfamoil, metilsulfonil i metilsulfonilamino;

40 R(2) je vodik, metil ili etil;

R(3) je heteroaril,

pri čemu heteroaril nije supstituiran ili je supstituiran s 1 ili 2 supstituenta odabrana iz skupine koju čine F, Cl, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CN, COMe, alkil s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma, metoksi, etoksi, dimetilamino, sulfamoil, metilsulfonil i metilsulfonilamino;

45 R(4), R(5), R(6) i R(7) su međusobno neovisno vodik, F, Cl, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CN, COMe, OH, alkil s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma, metoksi, etoksi, dimetilamino, sulfamoil, metilsulfonil i metilsulfonilamino; i njihove farmakološki podnošljive soli.

7. Spojevi formule I prema zahtjevima 1, 5 i/ili 6, **naznačeni** time, da

R(1) predstavlja



50 A je -C<sub>n</sub>H<sub>2n-</sub>;

n je 0 ili 1;

D je veza ili -O-;

E je C<sub>m</sub>H<sub>2m-</sub>;

55 m je 0 ili 1;

R(8) je vodik, alkil s 1, 2 ili 3 C-atoma ili C<sub>p</sub>H<sub>2p</sub>-R(14);

p je 0 ili 1;

R(14) je fenil, naftil ili heteroaril,

pri čemu fenil, naftil i heteroaril nisu supstituirani ili su supstituirani s 1 ili 2 supstituenta odabrana iz skupine koju čine F, Cl, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CN, COMe, metil, metoksi, etoksi, dimetilamino, sulfamoil, metilsulfonyl i metilsulfonylamino;

5 R(9) je vodik, etil ili metil;

R(11) je fenil, naftil, piridil, pirazinil, pirimidinil, piridazinil, indolil, indazolil, kinolil, izokinolil, ftalazinil, kinoksalinil, kinazolinil ili kinolinil,

10 pri čemu fenil, naftil, piridil, pirazinil, pirimidinil, piridazinil, indolil, indazolil, kinolil, izokinolil, ftalazinil, kinoksalinil, kinazolinil ili kinolinil nisu supstituirani ili su supstituirani s 1 ili 2 supstituenta odabrana iz skupine koju čine F, Cl, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CN, COMe, metoksi, etoksi, dimetilamino, sulfamoil i metilsulfonyl;

R(12) je alkil s 1, 2 ili 3 C-atoma, etinil, ciklopropil, fenil, naftil ili heteroaril,

pri čemu fenil, naftil i heteroaril nisu supstituirani ili su supstituirani s 1 ili 2 supstituenta odabrana iz skupine koju čine F, Cl, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CN, COMe, etoksi, dimetilamino, sulfamoil, metilsulfonyl i metilsulfonylamino ;

R(2) je vodik;

15 R (3) je heteroaril, pri čemu heteroaril nije supstituiran ili je supstituiran s 1 ili 2 supstituenta odabrana iz skupine koju čine F, Cl, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CN, COMe, metil, metoksi, etoksi, dimetilamino, sulfamoil i metilsulfonyl;

R(4) je vodik, F, Cl, CF<sub>3</sub>, metil ili metoksi;

R(5) je vodik, F, Cl, CF<sub>3</sub>, metil, metoksi, COMe, OCF<sub>3</sub>, CN ili OH;

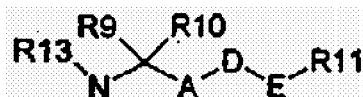
R(6) je vodik, F, Cl, CF<sub>3</sub>, metil ili metoksi;

20 R(7) je vodik, F, Cl, CF<sub>3</sub>, metil, metoksi ili OH;

i njihove farmakološki podnošljive soli.

8. Spojevi formule I prema zahtjevu 1, **naznačeni time**, da

R(1) predstavlja skupinu



25 u kojoj

A je -C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>-;

n = 0, 1, 2 ili 3;

D je veza ili -O-;

E je -C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>-;

30 m je 0, 1, 2 ili 3;

R(9) je vodik ili alkil s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma;

R(10) je vodik, alkil s 1, 2 ili 3 C-atoma, fenil, naftil ili heteroaril,

35 pri čemu fenil, naftil i heteroaril nisu supstituirani ili su supstituirani s 1, 2 ili 3 supstituenta odabrana iz skupine koju čine F, Cl, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CN, COOMe, CONH<sub>2</sub>, COMe, NH<sub>2</sub>, OH, alkil s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma, alkoksi s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma, dimetilamino, sulfamoil, metilsulfonyl i metilsulfonylamino;

R(11) je fenil, naftil, tienil, furanil, piridil, pirazinil, pirimidinil, piridazinil, indolil, indazolil, kinolil, izokinolil, ftalazinil, kinoksalinil, kinazolinil ili kinolinil,

40 pri čemu fenil, naftil, tienil, furanil, piridil, pirazinil, pirimidinil, piridazinil, indolil, indazolil, kinolil, izokinolil, ftalazinil, kinoksalinil, kinazolinil ili kinolinil nisu supstituirani ili su supstituirani s 1, 2 ili 3 supstituenta odabrana iz skupine koju čine F, Cl, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CN, COMe, NH<sub>2</sub>, OH, alkil s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma, alkoksi s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma, dimetilamino, sulfamoil, metilsulfonyl i metilsulfonylamino;

R(13) je C<sub>p</sub>H<sub>2p</sub>-R(14);

p je 0, 1, 2 ili 3;

R(14) je fenil, naftil ili heteroaril,

45 pri čemu fenil, naftil i heteroaril nisu supstituirani ili su supstituirani s 1, 2 ili 3 supstituenta odabrana iz skupine koju čine F, Cl, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CN, COOMe, CONH<sub>2</sub>, COMe, NH<sub>2</sub>, OH, alkil s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma, alkoksi s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma, dimetilamino, sulfamoil, metilsulfonyl i metilsulfonylamino;

R(2) je vodik ili alkil s 1, 2 ili 3 C-atoma;

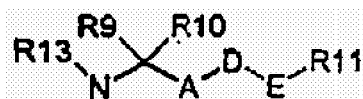
R(3) je heteroaril,

50 pri čemu heteroaril nije supstituiran ili je supstituiran s 1, 2 ili 3 supstituenta odabrana iz skupine koju čine F, Cl, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CN, COOMe, CONH<sub>2</sub>, COMe, NH<sub>2</sub>, OH, alkil s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma, alkoksi s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma, dimetilamino, sulfamoil, metilsulfonyl i metilsulfonylamino;

R(4), R(5), R(6) i R(7) su međusobno neovisno vodik, F, Cl, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CN, COMe, OH, alkil s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma, metoksi, etoksi, dimetilamino, sulfamoil, metilsulfonyl i metilsulfonylamino; kao i njihove farmaceutski podnošljive soli.

55 9. Spojevi formule I prema zahtjevima 1 i/ili 8, **naznačeni time**, da

R(1) predstavlja



A je  $-C_nH_{2n-}$ ;

n je 0 ili 1;

D je veza ili  $-O-$ ;

E je  $-C_mH_{2m-}$ ;

m je 0 ili 1;

R(9) je vodik, metil ili etil;

R(10) je vodik, alkil s 1, 2 ili 3 C-atoma, fenil, naftil ili heteroaril,

pri čemu fenil, naftil i heteroaril nisu supstituirani ili su supstituirani s 1 ili 2 supstituenta odabrana iz skupine koju čine F, Cl,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ , CN, COMe, alkil s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma,  $NH_2$ , OH, alkil s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma, metoksi, etoksi, dimetilamino, sulfamoil, metilsulfonyl i metilsulfonylamino;

R(11) je fenil, naftil, piridil, pirazinil, pirimidinil, piridazinil, indolil, indazolil, kinolil, izokinolil, ftalazinil, kinoksalinil, kinazolinil ili kinolinil,

pri čemu fenil, naftil, piridil, pirazinil, pirimidinil, piridazinil, indolil, indazolil, kinolil, izokinolil, ftalazinil, kinoksalinil, kinazolinil ili kinolinil nisu supstituirani ili su supstituirani s 1 ili 2 supstituenta odabrana iz skupine koju čine F, Cl,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ , CN, COMe, alkil s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma, metoksi, etoksi, dimetilamino, sulfamoil, metilsulfonyl i metilsulfonylamino;

R(13) je  $C_pH_{2p}-R(14)$ ;

p je 0 ili 1;

R(14) je fenil, naftil ili heteroaril,

pri čemu fenil, naftil i heteroaril nisu supstituirani ili su supstituirani s 1 ili 2 supstituenta odabrana iz skupine koju čine F, Cl,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ , CN, COMe, alkil s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma, metoksi, etoksi, dimetilamino, sulfamoil, metilsulfonyl i metilsulfonylamino;

R(2) je vodik, metil ili etil;

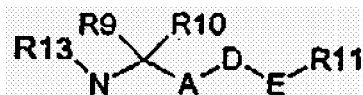
R(3) je heteroaril,

pri čemu heteroaril nije supstituiran ili je supstituiran s 1 ili 2 supstituenta odabrana iz skupine koju čine F, Cl,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ , CN, COMe, alkil s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma, metoksi, etoksi, dimetilamino, sulfamoil, metilsulfonyl i metilsulfonylamino;

R(4), R(5), R(6) i R(7) su međusobno neovisno vodik, F, Cl,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ , CN, COMe, OH, alkil s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma, metoksi, etoksi, dimetilamino, sulfamoil, metilsulfonyl i metilsulfonylamino; kao i njihove farmaceutski podnošljive soli.

10. Spojevi formule I prema zahtjevima 1, 8 i/ili 9, **naznačeni time**, da

R(1) predstavlja



A je  $-C_nH_{2n-}$ ;

n je 0 ili 1;

D je veza ili  $-O-$ ;

E je  $-C_mH_{2m-}$ ;

m je 0 ili 1;

R(9) je vodik, metil ili etil;

R(10) je vodik, alkil s 1, 2 ili 3 C-atoma, fenil, naftil ili heteroaril,

pri čemu fenil, naftil i heteroaril nisu supstituirani ili su supstituirani s 1 ili 2 supstituenta odabrana iz skupine koju čine F, Cl,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ , CN, COMe, metil, metoksi, etoksi, dimetilamino, sulfamoil, metilsulfonyl i metilsulfonylamino;

R(11) je fenil, naftil, piridil, pirazinil, pirimidinil, piridazinil, indolil, indazolil, kinolil, izokinolil, ftalazinil, kinoksalinil, kinazolinil ili kinolinil,

pri čemu fenil, naftil, piridil, pirazinil, pirimidinil, piridazinil, indolil, indazolil, kinolil, izokinolil, ftalazinil, kinoksalinil, kinazolinil ili kinolinil nisu supstituirani ili su supstituirani s 1 ili 2 supstituenta odabrana iz skupine koju čine F, Cl,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ , CN, COMe, metil, metoksi, etoksi, dimetilamino, sulfamoil i metilsulfonyl;

R(13) je  $C_pH_{2p}-R(14)$ ;

p je 0 ili 1;

R(14) je fenil, naftil ili heteroaril,

pri čemu fenil, naftil i heteroaril nisu supstituirani ili su supstituirani s 1 ili 2 supstituenta odabrana iz skupine koju čine F, Cl,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ , CN, COMe, metoksi, etoksi, dimetilamino, sulfamoil i metilsulfonyl;

R(2) je vodik;

R(3) je heteroaril,

pri čemu heteroaril nije supstituiran ili je supstituiran s 1, 2 ili 3 supstituenta odabrana iz skupine koju čine F, Cl, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CN, COMe, metoksi, etoksi, dimetilamino, sulfamoil i metilsulfonil;

R(4) je vodik, F, Cl, CF<sub>3</sub>, metil ili metoksi;

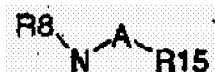
R(5) je vodik, F, Cl, CF<sub>3</sub>, metil, metoksi, COMe, OCF<sub>3</sub>, CN ili OH;

R(6) je vodik, F, Cl, CF<sub>3</sub>, metil, metoksi ili OH;

R(7) je vodik, F, Cl, CF<sub>3</sub>, metil, etil, metoksi ili OH; kao i njihove farmaceutske podnošljive soli.

11. Spojevi formule I prema zahtjevu 1, **naznačeni time**, da

R(1) predstavlja



A je -C<sub>n</sub>H<sub>2n-</sub>;

n je 0, 2 ili 3;

R(8) je vodik, alkil s 1, 2 ili 3 C-atoma ili C<sub>p</sub>H<sub>2p-</sub>

R(14);

p je 0, 1, 2, ili 3;

R(14) je fenil, naftil ili heteroaril,

pri čemu fenil, naftil i heteroaril nisu supstituirani ili su supstituirani s 1, 2 ili 3 supstituenta odabrana iz skupine koju čine F, Cl, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CN, COOMe, CONH<sub>2</sub>, COMe, NH<sub>2</sub>, OH, alkil s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma, alkoksi si, 2, 3 ili 4 C-atoma, dimetilamino, sulfamoil, metilsulfonil i metilsulfonilamino;

R(2) je vodik ili alkil s 1, 2 ili 3 C-atoma;

R(3) heteroaril,

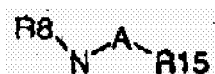
pri čemu heteroaril nije supstituiran ili je supstituiran s 1, 2 ili 3 supstituenta odabrana iz skupine koju čine F, Cl, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CN, COOMe, CONH<sub>2</sub>, COMe, NH<sub>2</sub>, OH, alkil s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma, alkoksi s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma, dimetilamino, sulfamoil, metilsulfonil i metilsulfonilamino;

R(4), R(5), R(6) i R(7) su međusobno neovisno vodik, F, Cl, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CN, COMe, OH, alkil s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma, metoksi, etoksi, dimetilamino, sulfamoil, metil-sulfonil i metilsulfonilamino;

R(15) je cikloalkil s 3, 4, 5, 6 ili 7 C-atoma; kao i njihove farmaceutske podnošljive soli.

12. Spojevi formule I prema zahtjevima 1 i/ili 11, **naznačeni time**, da

R(1) predstavlja



A je -C<sub>n</sub>H<sub>2n-</sub>;

n je 0 ili 1;

R(8) je vodik, alkil s 1, 2 ili 3 C-atoma ili C<sub>p</sub>H<sub>2p-</sub>R(14);

p je 0 ili 1;

R(14) je fenil, naftil ili heteroaril,

pri čemu fenil, naftil i heteroaril nisu supstituirani ili su supstituirani s 1 ili 2 supstituenta odabrana iz skupine koju čine F, Cl, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CN, COMe, alkil s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma, metoksi, etoksi, dimetilamino, sulfamoil, metilsulfonil i metilsulfonilamino;

R(2) je vodik, metil ili etil;

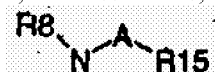
R(3) je heteroaril,

pri čemu heteroaril nije supstituiran ili je supstituiran s 1 ili 2 supstituenta odabrana iz skupine koju čine F, Cl, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CN, COMe, alkil s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma, metoksi, etoksi, dimetilamino, sulfamoil, metilsulfonil i metilsulfonilamino;

R(4), R(5), R(6) i R(7) su međusobno neovisno vodik, F, Cl, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CN, COMe, OH, alkil s 1, 2, 3 ili 4 C-atoma, metoksi, etoksi, dimetilamino, sulfamoil, metilsulfonil i metilsulfonilamino;

R(15) je cikloalkil s 3, 4, 5, 6 ili 7 C-atoma; kao i njihove farmaceutske podnošljive soli.

13. Spojevi formule I prema zahtjevima 1, 11 i/ili 12, **naznačeni time**, da R(1) predstavlja



A je -C<sub>n</sub>H<sub>2n-</sub>;

n je 0 ili 1;

R(8) je vodik, alkil s 1, 2 ili 3 C-atoma ili C<sub>p</sub>H<sub>2p-</sub>R(14);

p je 0 ili 1;

R(14) je fenil, naftil ili heteroaril,

pri čemu fenil, naftil i heteroaril nisu supstituirani ili su supstituirani s 1 ili 2 supstituenta odabrana iz skupine koju čine F, Cl, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CN, COMe, metil, metoksi, etoksi, dimetilamino, sulfamoil i metilsulfonil;

R(2) je vodik;

R(3) je heteroaril,

pri čemu heteroaril nije supstituiran ili je supstituiran s 1 ili 2 supstituenta odabrana iz skupine koju čine F, Cl, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CN, COMe, metil, metoksi, etoksi, dimetilamino, sulfamoil ili metilsulfonil;



R(4) je vodik, F, Cl, CF<sub>3</sub>, metil ili metoksi;

R (5) je vodik, F, Cl, CF<sub>3</sub>, metil, metoksi, COMe, OCF<sub>3</sub>, CN ili OH;

R(6) je vodik, F, Cl, CF<sub>3</sub>, metil, metoksi ili OH;

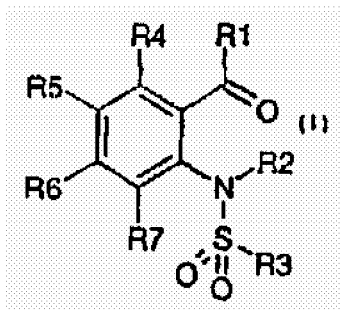
R(7) je vodik, F, Cl, CF<sub>3</sub>, metil, etil, metoksi ili OH;

R(15) je cikloalkil s 3, 4, 5, 6 ili 7 C-atoma; kao i njihove farmaceutske podnošljive soli.

14. Spojevi formule I prema jednom ili više zahtjeva 1 do 13 i njihove fiziološki podnošljive soli, **naznačeni time**, da se oni upotrebljavaju kao lijek.
15. Farmaceutski pripravak, **naznačen time**, da on kao aktivnu tvar sadrži učinkovitu količinu najmanje jednog spoja formule I prema jednom ili više zahtjeva 1 do 13 i/ili njegove fiziološki podnošljive soli, zajedno s farmaceutski prihvatljivim nosačima i dodatnim tvarima, i prema potrebi još jednu ili više drugih farmakološki aktivnih tvari.
16. Upotreba spoja formule I prema jednom ili više zahtjeva 1 do 13 i/ili njegove fiziološki podnošljive soli, **naznačena time**, da se on koristi za proizvodnju lijeka koji blokira K<sup>+</sup>-kanal za terapiju i profilaksu bolesti posredovanih s K<sup>+</sup>-kanalom.
17. Upotreba spoja formule I prema jednom ili više zahtjeva 1 do 13 i/ili njegove fiziološki podnošljive soli, **naznačena time**, da se on koristi za proizvodnju lijeka za terapiju ili profilaksu poremećaja srčanog ritma koji se mogu odstraniti produljenjem akcijskog potencijala.
18. Upotreba spoja formule I prema jednom ili više zahtjeva 1 do 13 i/ili njegove fiziološki podnošljive soli, **naznačena time**, da se on koristi za proizvodnju lijeka za terapiju ili profilaksu reentry aritmija.
19. Upotreba spoja formule I prema jednom ili više zahtjeva 1 do 13 i/ili njegove fiziološki podnošljive soli, **naznačena time**, da se on koristi za proizvodnju lijeka za terapiju ili profilaksu supraventrikularnih aritmija.
20. Upotreba spoja formule I prema jednom ili više zahtjeva 1 do 13 i/ili njegove fiziološki podnošljive soli, **naznačena time**, da se on koristi za proizvodnju lijeka za terapiju ili profilaksu atrijalnih fibrilacija ili atrijalnog poskakivanja.
21. Farmaceutski pripravak, **naznačen time**, da on kao aktivnu tvar sadrži učinkovitu količinu najmanje jednog spoja formule I prema jednom ili više zahtjeva 1 do 13 i/ili njegove fiziološki podnošljive soli, kao i beta-blokera, zajedno s farmaceutski prihvatljivim nosačima i pomoćnim tvarima.

## SAŽETAK

Izum se odnosi na spojeve formule (I),



u kojoj R(1) - R(7) imaju značenja navedena u patentnim zahtjevima. Ovi spojevi djeluju na kalijev kanal Kv1.5 i inhibiraju kalijevu struju u atriju ljudskog srca koju se označava kao "ultra-rapidly activating delayed rectifier". Zbog toga su oni posebno prikladni za upotrebu kao nove antiaritmijske tvari, posebno za liječenje i profilaksu atrijalne aritmije, npr. atrijalne fibrilacije (AF) ili atrijalnog treperenja.