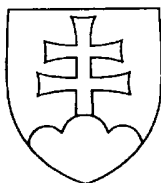


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ
PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA

- (22) Dátum podania prihlášky: **15. 12. 2001**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **00128477.7**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **23. 12. 2000**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **EP**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **8. 1. 2004**
Vestník ÚPV SR č.: **1/2004**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/EP01/14842**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO02/051831**

(11), (21) Číslo dokumentu:

780-2003

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁷:

**C07D401/00,
C07D213/30,
C07D333/16,
C07D333/58,
A61K 31/38,
A61K 31/435**

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

(72) Pôvodca: **Nazaré Marc, Eppstein, DE;
Will David William, Kriftel, DE;
Peyman Anuschirwan, Kelkheim, DE;
Matter Hans, Langensfeld, DE;
Zoller Gerhard, Schöneck, DE;
Gerlach Uwe, Hattersheim, DE;**

(74) Zástupca: **Čechvalová Dagmar, Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Oxybenzamidové deriváty ako inhibítory faktora Xa a spôsob ich výroby**

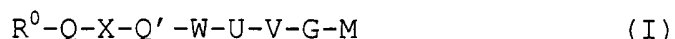
(57) Anotácia:
Opisujú sa zlúčeniny vzorca (I), R⁰-Q-X-Q'-W-U-V-G-M (I). Zlúčeniny vzorca (I) sú cenné farmakologicky aktívne zlúčeniny. Vykazujú silný antitrombotický účinok a sú vhodné, napríklad na terapiu a profylaxiu kardiovaskulárnych ochorení, ako sú tromboembolické ochorenia alebo restenózy. Zlúčeniny sú reverzibilnými inhibítormi enzýmov krvného zrážania faktora Xa (FXa) a/alebo faktora VIIa (FVIIa) a môžu byť všeobecne použité v podmienkach, v ktorých je nežiaduca aktivita prítomného faktora Xa a/alebo faktora VII alebo na liečenie alebo prevenciu podmienok, pri ktorých je potrebné inhibovať faktor Xa a/alebo VIIa. Ďalej je opísaný spôsob výroby zlúčenín vzorca (I), ich využitie, obzvlášť ako aktívnych zložiek vo farmaceutikách a farmaceutické prípravky, ktoré ich obsahujú.

SK 780-2003 A3

Oxybenzamidové deriváty ako inhibítory faktora Xa a spôsob ich výroby

Oblasť techniky

Tento vynález opisuje zlúčeniny vzorca I,



kde R^0 , Q, X, Q', W, U, V, G, M majú ďalej uvedený význam. Zlúčeniny vzorca I sú cenné farmakologicky aktívne zlúčeniny. Vykazujú silný antitrombotický účinok a sú vhodné, napríklad, na terapiu a profylaxiu kardiovaskulárnych ochorení ako je tromboembolické ochorenie alebo restenóza. Zlúčeniny sú reverzibilnými inhibítormi enzýmov krvného zrážania faktora Xa (FXa) a/alebo faktora VIIa (FVIIa) a môžu byť všeobecne použité v podmienkach, v ktorých je nežiaduca aktivita prítomného faktora Xa a/alebo faktora VII alebo na liečenie alebo prevenciu, pri ktorej je myslené inhibovanie faktora Xa a/alebo VIIa. Vynález sa ďalej zaoberá spôsobom výroby zlúčenin vzorca I, ich využitím, obzvlášť ako aktívnych zložiek vo farmaceutikách a farmaceutických prípravkoch, ktoré ich obsahujú.

Doterajší stav techniky

Normálna homeostáza je výsledkom zložitej rovnováhy medzi procesom iniciácie trombov, ich vzniku a rozpúšťania trombov. Zložité interakcie medzi krvnými bunkami, špecifickými krvnými proteínami a vaskulárnym povrchom udržujú tekutosť krvi až do vzniku poranenia a straty krvi (EP-A-987274). Mnoho významných ochorení sa vzťahuje k abnormálnej homeostáze. Napríklad, lokálny vznik trombov vyvolaný prasknutím aterosklerotického plaku je hlavnou príčinou akútneho infarktu myokardu a nestabilnej angíny pectoris. Liečenie okluzívnych

koronárnych trombov buď pomocou trombolytickej terapie alebo perkutánnou angioplastiou môže byť sprevádzané akútnym trombolytickým upchaním postihnutých ciev.

Existuje tu trvalá potreba bezpečných a účinných terapeutických antikoagulantov na obmedzenie alebo prevenciu tvorby trombov. Je navyše žiaduce vyvinúť činidlá, ktoré inhibujú koaguláciu bez toho, aby priamo inhibovali trombín, ale ktoré inhibujú iné kroky v koagulačnej kaskáde ako napríklad aktivitu faktora Xa a/alebo faktora VIIa. Je známe, že inhibítory faktora Xa vykazujú nižšie riziko krvácania ako inhibítory trombínu (A. E. P. Adang a J. B. M. Rewinkel, *Drugs of the Future* 2000, 25, 369-383).

Nízkomolekulové inhibítory krvného zrážania špecifické k faktoru Xa, ktoré sú účinné avšak nemajú nežiaduce vedľajšie efekty boli opísané, napríklad vo WO-A-95/29189. Avšak, okrem toho, aby sme mali účinný inhibítor krvného zrážania špecifický k faktoru Xa, je potrebné, aby tieto inhibítory mali tiež ďalšie výhodné vlastnosti ako napríklad stabilitu v plazme a pečeni a selektivitu vzhľadom na iné serínové proteázy, ktorých inhibícia nie je žiaduca, ako napríklad trombín. Existuje tu trvalá potreba ďalších nízkomolekulových inhibítorov krvného zrážania špecifických k faktoru Xa, ktoré by boli účinné a zároveň vykazovali uvedené výhody.

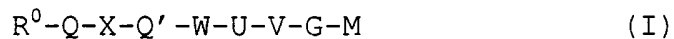
Špecifická inhibícia katalytického komplexu faktora VIIa a tkaniva s využitím monoklonálnych protilátok (WO-A-92/06711) alebo proteínu ako je chlórmetylketónom inaktivovaný faktor VIIa (WO-A-96/12800, WO-A-97/47651) je extrémne účinným prostriedkom na kontrolu vzniku trombov spôsobeného akútnym poranením cievy alebo trombotických komplikácií spôsobených bakteriálnou septicémiou. Existujú tu experimentálne dôkazy indikujúce, že inhibícia aktivity faktora VIIa/tkanivového faktora inhibuje restenózu po balónkovej angioplastii. Štúdie krvácania pri paviánoch naznačujú, že inhibície komplexu faktora

VIIa/tkanivového faktora vykazuje najširšie bezpečnostné okno pokiaľ ide o terapeutickú účinnosť a riziko krvácania zo všetkých testovaných antikoagulačných prístupov, vrátane inhibície trombínu, inhibície doštičiek a inhibície faktora Xa. Niektoré inhibítory faktora VIIa boli už opísané. Napríklad, EP-A-987274 opisuje zlúčeniny obsahujúce tripeptidovú jednotku, ktorá inhibuje faktor VIIa. Avšak, profil vlastností týchto zlúčenín nie je ideálny, a pretrváva tu teda potreba ďalších nízkomolekulových inhibítorov krvného zrážania inhibujúceho faktor VIIa.

Podstata vynálezu

Tento vynález uspokojuje uvedené potreby tým, že poskytuje nové zlúčeniny vzorca I, ktoré inhibujú aktivitu faktora Xa a/alebo faktora VIIa a sú vhodnými činidlami na inhibovanie nežiaduceho krvného zrážania a vzniku trombov.

I) Vynález sa teda týka zlúčenín vzorca I,



kde

R^0 je 1. monocyklický alebo bicyklický 5- až 14-členný aryl, kde aryl je nesubstituovaný alebo nezávisle na sebe mono-, di- alebo trisubstituovaný s R^2 , alebo

2. monocyklický alebo bicyklický 5- až 14-členný heteroaryl, obsahujúci žiadny, jeden, dva, tri alebo štyri heteroatómy vybrané zo skupiny dusík, síra alebo kyslík,

kde heteroaryl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^2 ,

R^2 je halogén, skupina $-NO_2$, skupina $-CN$, skupina $-C(O)-NH_2$, skupina $-OH$, skupina $-NH_2$, skupina $-NH-C(O)$, skupina $-NH-C(O)-(C_1-C_8)$ -alkyl, skupina $-NH-C(O)-(C_1-C_8)$ -alkyl, skupina

-(C₁-C₈)-alkyl, kde alkyl je v každom prípade nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s halogénom, skupinou -NH₂, skupinou -OH alebo metoxyskupinou, alebo -(C₁-C₈)-alkyloxyskupinou, kde alkyloxyskupina je nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe s halogénom, skupinou -NH₂, skupinou -OH alebo metoxyskupinou,

Q a Q' sú nezávisle na sebe identické alebo rozdielne a sú priama väzba, skupina -(CH₂)_r-O-(CH₂)_s-, kde r a s sú nezávisle na sebe celé čísla nula, 1, 2 alebo 3, skupina -C(O)-; skupina -O-, skupina -NR¹⁰-, skupina -C(O)-NR¹⁰-, skupina -NR¹⁰-C(O)-, skupina -S-, skupina -S(O)-, skupina -SO₂-, skupina -NR¹⁰-SO₂-, skupina -SO₂-NR¹⁰-, skupina -(C₁-C₆)-alkylén, kde alkylén je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s halogénom, skupinou -NH₂ alebo skupinou -OH; alebo -(C₃-C₆)-cykloalkylén, kde cykloalkylén je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s halogénom, skupinou -NH₂ alebo skupinou -OH;

X je priama väzba, 3- až 7-členný heteroaryl, -(C₁-C₆)-alkylénová skupina, kde alkylén je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s halogénom, skupinou -NH₂ alebo skupinou -OH; alebo -(C₃-C₆)-cykloalkylénová skupina, kde cykloalkylén je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s halogénom, skupinou -NH₂ alebo skupinou -OH;

za predpokladu, že ak Q alebo Q' je -(C₁-C₆)-alkylénová skupina, potom X je -O-, -S-, skupina -NR¹⁰-, skupina -C(O)-, skupina -C(O)NR¹⁰-, skupina -NR¹⁰-C(O)-, skupina -S(O)-, skupina -SO₂-, skupina -NR¹⁰-SO₂- alebo skupina -SO₂-NR¹⁰-;

s tou podmienkou, že ak X je priama väzba, -Q-X-Q'- nie je O-O, O-S, S-O, S-S, SO₂-SO₂, SO-SO, SO-SO₂, SO₂-SO, SO₂-S, S-SO₂, SO-S, S-SO; s tou podmienkou, že ak X je kyslíkový atóm alebo atóm síry, potom Q a Q' nie sú kyslík alebo siera;

a s ďalšou podmienkou, že ak X je S(O) alebo SO₂, potom Q a Q' nie sú kyslíkový atóm alebo atóm síry;

W je 1. 1- a 5- až 14- členný aryl, kde aryl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R¹,

2. 5- až 14- členný heteroaryl, kde heteroaryl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R¹,

3. 4- až 15- členná mono- alebo polycyklická skupina, kde spomínaná mono- alebo polycyklická skupina je nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe s R¹, alebo

4. 4- až 15- členná mono- alebo polycyklická skupina, obsahujúca jeden, dva, tri alebo štyri heteroatómy, ako je dusík, síra alebo kyslík, kde spomínaná mono- alebo polycyklická skupina je nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe s R¹,

za predpokladu, že ak W je šesťčlenná arylová alebo heteroarylová skupina, potom Q' a U nie sú navzájom v orto-polohu;

R¹ je 1. halogén,

2. skupina -NO₂,

3. skupina -CN,

4. skupina-NR⁴R⁵, kde R⁴ a R⁵ sú definované za týmto,

5. -O-(C₁-C₈)-alkyl, kde alkyl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R¹³,

6. skupina -OH,

7. skupina -SO₂-NH₂,

8. (C_1-C_8) -alkyloxyskupina, kde alkylová skupina je nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe s R^{13} ,

9. (C_6-C_{14}) -arylová skupina, kde aryl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^{13} ,

10. (C_1-C_8) -alkylová skupina, kde alkyl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^{13} ,

11. hydroxykarbonyl- (C_1-C_8) -alkylureido-skupina, kde alkyl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^{13} ,

12. (C_1-C_8) -alkyloxykarbonyl- (C_1-C_8) -alkylureido-skupina, kde alkyl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^{13} ,

13. (C_1-C_8) -alkylsulfonyl-skupina, kde alkyl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^{13} ,

14. skupina $-NH-C(O)$,

15. skupina $-NH-C(O)-(C_1-C_8)$ -alkyl,

16. skupina $-NH-C(O)-(C_1-C_8)$ -alkyl,

17. skupina $-C(O)-NR^4R^5$, kde R^4 a R^5 sú definované za týmto,

18. skupina $-COOH$;

19. skupina $-C(O)-(C_1-C_8)$ -alkyl, kde alkyl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^{13} ,

20. skupina $-C(O)-O-(C_1-C_4)$ -alkyl, kde alkyl je ne-

substituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^{13} ,

21. skupina $-C(O)-NR^{11}R^{12}$,

22. skupina $-C(NH)-NH_2$,

23. skupina $-NH-C(O)-NH_2$,

24. skupina $-S-(C_1-C_8)$ -alkyl, kde alkyl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^{13} ,

25. skupina $-(C_1-C_8)$ -alkyltio, kde alkyl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^{13} , alebo

26. skupina $R^{11}R^{12}N-$, alebo

dva R^1 zvyšky viazané na susedné kruhové uhlíkové atómy spoločne s uhlíkovými atómami, ku ktorým sú pripojené, tvoria dioxalánový kruh alebo aromatický kruh kondenzovaný s W, kde kruh tvorený dvoma R^1 zvyškami je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na-sebe s R^{13} ,

R^{11} a R^{12} spoločne s dusíkovým atómom, ku ktorému sú viazané, tvoria nasýtený alebo nenasýtený 5- až 6-členný monocyklický heterocyklický kruh, ktorý okrem dusíkového atómu, nesúceho R^{11} a R^{12} , môže obsahovať jeden alebo dva identické alebo rôzne kruhové heteroatómy vybrané zo skupiny kyslík, síra a dusík, a kde

jeden alebo dva kruhové uhlíkové atómy môžu byť substituované oxoskupinou za vzniku $-C(O)-$ zvyšku,

R^{13} je halogén, skupina $-NO_2$, skupina $-CN$, skupina $-CH$, skupina $-(C_1-C_8)$ -alkyl, $-(C_1-C_8)$ -alkyloxyskupina, skupina $-CF_3$, $-C(O)-NH_2$, skupina $-NH_2$ alebo zvyšok V-G-M, kde V, G a M sú definované za týmto,

R^{10} je vodíkový atóm alebo $-(C_1-C_4)$ -alkylová skupina,

U a G sú nezávisle na sebe identické alebo rôzne a sú priama väzba, skupina $-(CH_2)_m-$, skupina $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$, skupina $-(CH_2)_m-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$, skupina $-(CH_2)_m-SO_2-(CH_2)_n-$, skupina $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$, skupina $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-(CH_2)_n-$, skupina $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_n-$, skupina $-(CH_2)_m-C(O)-(CH_2)_n-$, skupina $-(CH_2)_m-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n-$, skupina $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-(CH_2)_n-$, skupina $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n-$, skupina $-(CH_2)_m-CH(OH)-(CH_2)_n-$, skupina $-(CH_2)_m-O-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$ alebo skupina $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-O-(CH_2)_n-$,

n a m sú nezávisle na sebe identické alebo rôzne a sú celé čísla nula, 1, 2, 3, 4, 5 alebo 6, kde alkylénové zvyšky, ktoré sú tvorené s $-(CH_2)_m-$ alebo $-(CH_2)_n-$ sú nesubstituované alebo mono-, di- alebo trisubstituované nezávisle na sebe s $-(C_1-C_4)$ -alkylovou skupinou; skupinou $-C(O)-OH$, $-C(O)-O-(C_1-C_4)$ -alkylovou skupinou, skupinou $-C(O)-NR^4R^5$, skupinou $-SO_2$, skupinou $-NR^4R^5$ alebo $-(C_1-C_8)$ -alkylsulfonylovou skupinou,

R^4 a R^5 sú nezávisle na sebe identické alebo rôzne a sú vodíkový atóm; $-(C_1-C_8)$ -alkylová skupina, kde alkyl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^{13} , skupina $-(C_6-C_{14})$ -aryl- (C_1-C_4) -alkyl-, kde alkyl a aryl je nezávisle na sebe nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný s R^{13} , skupina $-(C_6-C_{14})$ -aryl-, kde aryl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^{13} , $-(C_6-C_{14})$ -heteroarylová skupina, kde heteroaryl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^{13} alebo skupina $-(C_6-C_{14})$ -heteroaryl- (C_1-C_4) -alkyl-, kde alkyl a heteroaryl sú nezávisle na sebe nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný s R^{13} , alebo

R^4 a R^5 spoločne s dusíkovým atómom, ku ktorému sú viazané, tvoria nasýtený 5-až 7-členný monocyklický heterocyklický kruh, ktorý okrem dusíkového atómu nesúceho R^4 a R^5 môže obsahovať jeden alebo dva identické alebo rôzne kruhové heteroatómy vybrané

zo skupiny kyslík, síra a dusík; kde spomínaný heterocyklický kruh je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^{13} ,

V je 1. priama väzba,

2. $-(C_1-C_6)$ -alkylénová skupina, ktorá je rozvetvená alebo nerozvetvená, a ktorá je nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe s halogénom, skupinou $=O$, skupinou $-CN$, skupinou $-OH$, skupinou $-NR^4R^5$, skupinou $-C(O)-OH$, skupinou $-C(O)-O-(C_1-C_4)$ -alkyl, skupinou $-SO_2-NR^4R^5$, skupinou $-C(O)-NR^4R^5$ alebo $-(C_1-C_8)$ -alkylsulfonyl skupinou,

3. 3- až 7-členná cyklická skupina, obsahujúca až 1, 2, 3 alebo 4 heteroatómy vybrané zo skupiny dusík, síra alebo kyslík, kde spomínaná cyklická skupina je nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe s R^{13} ,

4. 6- až 14-členný aryl, kde aryl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^{14} , alebo

5. heteroarylová skupina, kde spomínaný heteroaryl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^{14} ,

R^{14} je R^1 , halogén, skupina $-OH$, skupina $-NR^4R^5$, skupina $=O$, $-(C_1-C_4)$ -alkylová skupina, $-(C_1-C_4)$ -alkoxylová skupina, skupina $-NO_2$, skupina $-C(O)-OH$, skupina $-CN$, skupina $-C(O)-O-(C_1-C_4)$ -alkyl, skupina $-C(O)-NR^4R^5$, skupina $-(C_1-C_8)$ -alkylsulfonyl, skupina $-O$ -heteroaryl, skupina $-NR^{10}-C(O)-NH-(C_1-C_8)$ -alkyl, skupina $-NR^{10}-C(O)-NH-[(C_1-C_8)$ -alkyl] $_2$, skupina $-SO_2-NR^4R^5$, skupina $-SR^4$, alebo skupina $-SO_2$, kde R^4 , R^5 a R^{10} sú definované pred týmto, a

M je 1. vodíkový atóm,

2. $-(C_1-C_8)$ -alkylová skupina, kde alkyl je nesubsti-

tuovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^{14} ,

3. skupina $-C(O)-NR^4R^5$,

4. $-(C_6-C_{14})$ -arylová skupina, kde aryl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^{14} ,

5. $-(C_6-C_{14})$ -heteroarylová skupina, kde heteroaryl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^{14} ,

6. 3- až 7-členná cyklická skupina, kde spomínaná cyklická skupina je nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe s R^{14} ,

7. 3- až 7-členná cyklická skupina, obsahujúca až 1, 2, 3 alebo 4 heteroatómy vybrané zo skupiny dusík, síra alebo kyslík, kde spomínaná cyklická skupina je nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe s R^{14} , kde R^{14} je definovaný pred týmto,

8. skupina $-NH-CH(NA^1)(NA^2)$, kde A^1 a A^2 sú nezávisle na sebe identické alebo rozdielne a sú vodíkový atóm alebo $-(C_1-C_8)$ -alkylová skupina, alebo A^1 a A^2 spoločne s dusíkovým atómom, ku ktorému sú viazané, tvoria nasýtený 5- alebo 6-členný monocyklický heterocyklický kruh, ktorý je nasýtený alebo aromatický, alebo

9. skupina $-CH(NA^1)(NA^2)$, kde A^1 a A^2 sú nezávisle na sebe identické alebo rôzne a sú vodíkový atóm alebo $-(C_1-C_8)$ -alkylová skupina, alebo A^2 spoločne s dusíkovým atómom, ku ktorému je viazaný, tvorí nasýtený 5- alebo 6-členný monocyklický heterocyklický kruh, ktorý obsahuje 2 dusíkové atómy a je nasýtený alebo aromatický,

vo všetkých ich stereoizomérnych formách a ich zmesiach

v ľubovoľnom pomere, polymorfné formy a ich zmesi v ľubovoľnom pomere a ich fyziologicky tolerovateľné soli.

II) Preferované sú zlúčeniny vzorca I, kde

R^0 je fenyl, kde fenyl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^2 ,

pyridyl, kde pyridyl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^2 ,

pyrimidyl, kde pyrimidyl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^2 , alebo

naftyl, kde naftyl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^2 ,

R^2 je definovaný pred týmto a kde alkylový alebo alkyloxy zvyšok je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s aminovým zvyškom alebo metoxy zvyškom,

Q a Q' sú definované pred týmto a kde alkylénový alebo cykloalkylénový zvyšok je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe so skupinou $-NH_2$ alebo skupinou $-OH$;

X je definovaný pred týmto,

W je fenyl, pyridyl, pyrimidyl, benzoxazol, benzotiazol, indol, benzo[1,3]dioxol alebo naftyl, kde W je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^1 ,

za predpokladu, že ak W je šesťčlenná arylová alebo heteroarylová skupina, Q' a U nie sú navzájom v orto-polohe;

R^1 , R^{10} , R^{11} , R^{12} a R^{13} sú definované pred týmto,

U a G sú nezávisle na sebe identické alebo rôzne a sú priama väzba, skupina $-(CH_2)_m$, skupina $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$, skupina $-(CH_2)_m-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$, skupina $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-NR^{13}-(CH_2)_n$,

skupina $-(\text{CH}_2)_m\text{-NR}^{10}\text{-C(O)-}(\text{CH}_2)_n$, skupina $-(\text{CH}_2)_m\text{-C(O)-}(\text{CH}_2)_n$,
 skupina $-(\text{CH}_2)\text{-S-}(\text{CH}_2)_n$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-SO}_2\text{-NR}^{10}\text{-}(\text{CH}_2)_n$, skupina
 $-(\text{CH}_2)_m\text{-NR}^{10}\text{-SO}_2\text{-}(\text{CH}_2)_n$, skupina $-(\text{CH}_2)_m\text{-NR}^{10}\text{-SO}_2\text{-NR}^{10}\text{-}(\text{CH}_2)_n$ alebo
 skupina $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH(OH)-}(\text{CH}_2)_n$,

kde n , m , R^4 a R^5 sú definované pred týmto,

V a M sú definované pred týmto,

vo všetkých ich stereoizoméroch a ich zmesiach v ľubovoľnom pomere a ich fyziologicky prijateľné soli.

III) Obzvlášť preferované sú zlúčeniny vzorca I, kde

R^0 je fenyl, kde fenyl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^2 ,

pyridyl, kde pyridyl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^2 ,

pyrimidyl, kde pyrimidyl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^2 , alebo

naftyl, kde naftyl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^2 ,

R^2 je halogén, skupina $-\text{CN}$, skupina $-\text{NH}_2$, skupina $-\text{C(O)-NH}_2$, $-(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-alkylová}$ skupina alebo $-(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-alkyloxyskupina}$, kde alkylový alebo alkyloxy zvyšok je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s aminovým zvyškom alebo metoxy zvyškom,

Q a Q' sú nezávisle na sebe identické alebo rôzne a sú priama väzba, skupina $-\text{C(O)-}$; skupina $-\text{O-}$, skupina $-\text{NR}^{10}\text{-}$, skupina $-\text{C(O)-NR}^{10}\text{-}$, skupina $-\text{NR}^{10}\text{-C(O)-}$, skupina $-\text{SO}_2\text{-}$, skupina $-\text{NR}^{10}\text{-SO}_2\text{-}$, skupina $-\text{SO}_2\text{-NR}^{10}\text{-}$, $-(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-alkylénová}$ skupina, kde alkylén je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s halogénom; alebo $-(\text{C}_3\text{-C}_6)\text{-cykloalkylénová}$ skupina, kde cykloalkylén je

nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s halogénom;

X je priama väzba, $-(C_1-C_3)$ -alkylénová skupina, kde alkylén je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s halogénom; alebo $-(C_3-C_6)$ -cykloalkylénová skupina, kde cykloalkylén je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s halogénom;

za predpokladu, že ak Q alebo Q' je $-(C_1-C_3)$ -alkylén, potom X je skupina $-O-$, skupina $-NR^{10}-$, skupina $-C(O)-$, skupina $-C(O)-NR^{10}-$, skupina $-NR^{10}-C(O)-$, skupina $-SO_2-$, skupina $-NR^{10}-SO_2-$ alebo skupina $-SO_2-NR^{10}-$;

s tou podmienkou, že ak X je priama väzba, fragment $-Q-X-Q'$ nie je skupina $O-O$, skupina SO_2-SO_2 , alebo skupina $SO-SO_2$, a

s tou podmienkou, že ak X je kyslíkový atóm, potom Q a Q' nie je kyslíkový atóm alebo atóm síry, a

s tou podmienkou, že ak X je skupina SO_2 , potom Q a Q' nie sú kyslíkový atóm alebo atóm síry;

W je fenyl, pyridyl, pyrimidyl, benzoxazol, benzotiazol, indol, benzo[1,3]dioxol alebo naftyl, kde W je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^1 ,

za predpokladu, že ak W je šesťčlenná arylová alebo hetero-arylová skupina, Q' a U nie sú navzájom v orto-polohe;

R^1 je 1. halogén,

2. skupina $-NO_2$,

3. skupina $-CN$,

4. skupina $-NH_2$,

5. skupina (C_1-C_6) -alkylaminoskupina, kde alkyl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle

na sebe s R^{13} ,

6. skupina $-OH$,

7. skupina $-SO_2-NH_2$,

8. (C_1-C_6) -alkyloxyskupina, kde alkyl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^{13} ,

9. (C_6-C_{14}) -arylová skupina, kde aryl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^{13} ,

10. (C_1-C_6) -alkylová skupina, kde alkyl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^{13} ,

11. hydroxykarbonyl- (C_1-C_6) -alkylureido-skupina, kde alkyl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^{13} ,

12. (C_1-C_6) -alkyloxykarbonyl- (C_1-C_6) -alkylureido-skupina, kde alkyl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^{13} ,

13. (C_1-C_6) -alkylsulfonyl-skupina, kde alkyl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^{13} ,

14. bis[(C_1-C_6) -alkyl]amínová skupina, kde alkyl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^{13} ,

15. skupina $-C(O)-NH_2$,

16. skupina $-C(O)-OH$,

17. $-C(O)-(C_1-C_6)$ -alkylová skupina, kde alkyl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^{13} ,

18. $-C(O)-NH-(C_1-C_6)$ -alkylová skupina, kde alkyl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^{13} ,

19. skupina $-C(O)-NH-[(C_1-C_6)\text{-alkyl}]_2$, kde alkyl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^{13} ,

20. skupina $-C(NH)-NH_2$,

21. ureido-skupina,

22. $-(C_1-C_6)$ -alkyltio skupina, kde alkyl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^{13} , alebo

23. skupina $R^{11}R^{12}N-$, alebo

dva R^1 zvyšky viazané na susedné kruhové uhlíkové atómy spoločne s uhlíkovými atómami, ku ktorým sú pripojené, tvoria aromatický kruh kondenzovaný k W, kde kruh tvorený dvoma R^1 zvyškami je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^{13} ,

R^{11} a R^{12} spoločne s dusíkovým atómom, ku ktorému sú viazané, tvoria nasýtený alebo nenasýtený 5- až 6-členný monocyklický heterocyklický kruh, ktorý okrem dusíkového atómu, nesúceho R^{11} a R^{12} , môže obsahovať jeden alebo dva identické alebo rôzne kruhové heteroatómy vybrané zo skupiny kyslík, síra a dusík, a kde

jeden alebo dva kruhové uhlíkové atómy môžu byť substituované oxoskupinou za vzniku $-C(O)-$ zvyšku,

R^{13} je halogén, skupina $-CN$, $-(C_1-C_6)$ -alkylová skupina, $-(C_1-C_6)$ -alkyloxyskupina, skupina $-CF_3$, skupina $-C(O)-NH_2$ alebo skupina $-NH_2$,

R^{10} je vodíkový atóm alebo $-(C_1-C_4)$ -alkylová skupina,

U a G sú nezávisle na sebe identické alebo rozdielne a sú priama väzba, skupina $-(\text{CH}_2)_m$, skupina $-(\text{CH}_2)_m\text{-O-}(\text{CH}_2)_n-$, skupina $-(\text{CH}_2)_m\text{-C(O)-NR}^{10}\text{-}(\text{CH}_2)_n$, skupina $-(\text{CH}_2)_m\text{-NR}^{10}\text{-C(O)-NR}^{10}\text{-}(\text{CH}_2)_n-$, skupina $-(\text{CH}_2)_m\text{-NR}^{10}\text{-C(O)-}(\text{CH}_2)_n$, skupina $-(\text{CH}_2)_m\text{-C(O)-}(\text{CH}_2)_n$, skupina $-(\text{CH}_2)\text{-S-}(\text{CH}_2)_n$, skupina $-(\text{CH}_2)_m\text{-SO}_2\text{-NR}^{10}\text{-}(\text{CH}_2)_n$, skupina $-(\text{CH}_2)_m\text{-NR}^{10}\text{-SO}_2\text{-}(\text{CH}_2)_n$, alebo skupina $-(\text{CH}_2)_m\text{-NR}^{10}\text{-SO}_2\text{-NR}^{10}\text{-}(\text{CH}_2)_n$,

n a m sú nezávisle na sebe identické alebo rozdielne a sú celé čísla nula, 1, 2 alebo 3, kde alkylénové zvyšky sú nesubstituované alebo mono-, di- alebo trisubstituované nezávisle na sebe s $-(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -alkylovou skupinou; skupina $-\text{C(O)-OH}$, skupina $-\text{C(O)-O-}(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -alkyl, skupina $-\text{C(O)-NR}^4\text{R}^5$, skupina $-\text{SO}_2$, skupina $-\text{NR}^4\text{R}^5$ alebo $-(\text{C}_1\text{-C}_8)$ -alkylsulfonylová skupina,

R^4 a R^5 sú nezávisle na sebe identické alebo rozdielne a sú vodíkový atóm, $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alkylová skupina, kde alkyl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^{13} , $-(\text{C}_6\text{-C}_{14})$ -aryl- $-(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -alkylová skupina, kde alkyl a aryl je navzájom nezávisle nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný s R^{13} , $-(\text{C}_6\text{-C}_{14})$ -arylová skupina, kde aryl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^{13} , $-(\text{C}_6\text{-C}_{14})$ -heteroarylová skupina, kde heteroaryl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný navzájom nezávisle s R^{13} alebo $-(\text{C}_6\text{-C}_{14})$ -heteroaryl- $-(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -alkylová skupina, kde alkyl a heteroaryl je nezávisle na sebe nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný s R^{13} , alebo

R^4 a R^5 spoločne s dusíkovým atómom, ku ktorému sú pripojené, tvoria nasýtený 5- až 7-členný monocyklický heterocyklický kruh, ktorý okrem dusíkového atómu nesúceho R^4 a R^5 môže obsahovať jeden alebo dva identické alebo rozdielne kruhové heteroatómy vybrané zo skupiny kyslík, síra a dusík; pričom spomínaný heterocyklický kruh je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^{13} ,

V je 1. priama väzba,

2. $-(C_1-C_4)$ -alkylénová skupina, ktorá je rozvetvená alebo nerozvetvená, a ktorá je nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná navzájom nezávisle s halogénom, skupinou $=O$, skupinou $-CN$, skupinou $-OH$, skupinou $-NR^4R^5$, skupinou $-C(O)-OH$, $-C(O)-O-(C_1-C_4)$ -alkylovou skupinou, skupinou $-SO_2$, skupinou $-NR^4R^5$, skupinou $-C(O)-NR^4R^5$ alebo $-(C_1-C_8)$ -alkylsulfonylovou skupinou,

3. 5- až 7-členná cyklická skupina, obsahujúca až 1, 2, 3 alebo 4 heteroatómy vybrané zo skupiny dusík, síra alebo kyslík, kde spomínaná cyklická skupina je nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe s R^{14} ,

4. 6- až 14-členný aryl, kde aryl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^{14} , alebo

5. heteroarylová skupina, kde spomínaný heteroaryl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^{14} ,

R^{14} je halogén, skupina $-OH$, skupina $-NR^4R^5$, skupina $=O$, $-(C_1-C_4)$ -alkylová skupina, $-(C_1-C_4)$ -alkoxyskupina, skupina $-NO_2$, skupina $-C(O)-OH$, skupina $-CN$, $-C(O)-O-(C_1-C_4)$ -alkylová skupina, skupina $-C(O)-NR^4R^5$, $-(C_1-C_8)$ -alkylsulfonylová skupina, skupina $-C(O)-NR^4R^5$, skupina $-SO_2-NR^4R^5$, skupina $-C(O)-NH-(C_1-C_3)$ -alkyl, skupina $-C(O)-NH-[(C_1-C_8)$ -alkyl] $_2$, skupina $-NR^{10}-C(O)-NH-(C_1-C_8)$ -alkyl, skupina $-C(O)-NH_2$ alebo skupina $-NR^{10}-C(O)-NH-[(C_1-C_8)$ -alkyl] $_2$,

kde R^4 , R^5 a R^{10} sú definované už pred týmto, a

M je 1. vodíkový atóm,

2. $-(C_1-C_8)$ -alkylová skupina, kde alkyl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe

s R^{14} ,

3. skupina $-C(O)-NR^4R^5$,

4. $-(C_6-C_{14})$ -arylová skupina, kde aryl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný navzájom nezávisle s R^{14} ,

5. $-(C_6-C_{14})$ -heteroarylová skupina, kde heteroaryl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^{14} ,

6. 5- až 7-členná cyklická skupina, kde spomínaná cyklická skupina je nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe s R^{14} , alebo

7. 5- až 7-členná cyklická skupina, obsahujúca až 1, 2, 3 alebo 4 heteroatómy vybrané zo skupiny dusík, síra alebo kyslík, kde spomínaná cyklická skupina je nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe s R^{14} , kde R^{14} je definovaný už pred týmto,

vo všetkých ich stereoizomérnych formách a ich zmesiach v ľubovoľnom pomere, a ich fyziologicky prijateľné soli.

IV) Ďalej sú preferované zlúčeniny vzorca I, kde

R^0 je fenyl, kde fenyl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^2 , alebo

pyridyl, kde pyridyl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^2 ,

R^2 je halogén, skupina $-CN$, skupina $-C(O)-NH_2$, $-(C_1-C_4)$ -alkylová skupina alebo skupina $-(C_1-C_4)$ -alkyloxy, kde alkylový alebo alkyloxy zvyšok je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný navzájom nezávisle s amínovým zvyškom alebo a metoxy zvyškom,

Q a Q' sú nezávisle na sebe identické alebo rozdielne a sú priama väzba, skupina $-C(O)-$; skupina $-O-$, skupina $-NR^{10}-$, skupina $-C(O)-NR^{10}-$, skupina $-NR^{10}-C(O)-$, skupina $-SO_2-$, skupina $-NR^{10}-SO_2-$, skupina $-SO_2-NR^{10}-$, alebo $-(C_1-C_4)$ -alkylénová skupina,

X je priama väzba alebo $-(C_1-C_3)$ -alkylénová skupina,

za predpokladu, že ak Q alebo Q' je $-(C_1-C_3)$ -alkylénová skupina, potom X je skupina $-O-$, skupina $-NR^{10}-$, skupina $-C(O)-$; skupina $-C(O)-NR^{10}-$, skupina $-NR^{10}-C(O)-$, skupina $-SO_2-$, skupina $-NR^{10}-SO_2-$ alebo skupina $-SO_2-NR^{10}-$;

s tou podmienkou, že ak X je priama väzba, fragment $-Q-X-Q'-$ nie je $O-O$ alebo SO_2-SO_2 ;

a tou podmienkou, že ak X je kyslíkový atóm, potom Q a Q' nie sú kyslíkový atóm alebo atóm síry; a

s ďalšou podmienkou, že ak X je SO_2 , potom Q a Q' nie sú kyslíkový atóm alebo atóm síry;

W je fenyl, pyridyl alebo pyrimidyl, kde W je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^1 ,

za predpokladu, že Q' a U nie sú navzájom v orto-polohe;

R^1 je 1. halogén,

2. skupina $-NO_2$,

3. skupina $-CN$,

4. skupina $-NH_2$,

5. (C_1-C_4) -alkylaminová skupina, kde alkyl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^{13} ,

6. skupina $-OH$,

7. skupina $-\text{SO}_2-\text{NH}_2$,
8. (C_1-C_4) -alkyloxyskupina, kde alkyl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^{13} ,
9. $(\text{C}_6-\text{C}_{14})$ -arylová skupina, kde aryl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^{13} ,
10. (C_1-C_4) -alkylová skupina, kde alkyl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^{13} ,
11. hydroxykarbonyl- (C_1-C_4) -alkylureido-skupina, kde alkyl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^{13} ,
12. (C_1-C_4) -alkyloxykarbonyl- (C_1-C_4) -alkylureido-skupina, kde alkyl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^{13} ,
13. (C_1-C_4) -alkylsulfonylová skupina, kde alkyl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^{13} ,
14. bis[(C_1-C_4) -alkyl]aminoskupina, kde alkyl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^{13} ,
15. skupina $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$,
16. skupina $-\text{C}(\text{O})-\text{OH}$,
17. $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -alkylová skupina, kde alkyl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^{13} ,
18. $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -alkylová skupina, kde alkyl je

nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^{13} ,

19. skupina $-C(O)-NH-[(C_1-C_4)\text{-alkyl}]_2$, kde alkyl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^{13} ,

20. skupina $-C(NH)-NH_2$,

21. ureidoskupina,

22. $-(C_1-C_4)\text{-alkyltioskupina}$, kde alkyltio je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^{13} , alebo

23. skupina $R^{11}R^{12}N-$, alebo

dva R^1 zvyšky viazané k susedným kruhovým atómom spoločne s atómami uhlíka ku ktorým sú viazané, tvoria aromatický kruh kondenzovaný k W, kde kruh tvorený dvoma R^1 zvyškami je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný navzájom nezávisle s R^{13} ,

R^{11} a R^{12} spoločne s dusíkovým atómom ku ktorému sú viazané, tvoria nasýtený alebo nenasýtený 5- až 6-členný monocyklický heterocyklický kruh, ktorý okrem dusíka nesúceho R^{11} a R^{12} , môže obsahovať jeden alebo dva identické alebo rozdielne kruhové heteroatómy vybrané zo skupiny kyslík, síra a dusík,

R^{13} je halogén, skupina $-CN$, $-(C_1-C_4)\text{-alkylová skupina}$, $-(C_1-C_4)\text{-alkyloxyskupina}$, skupina $-CF_3$, skupina $-C(O)-NH_2$ alebo skupina $-NH_2$,

R^{10} je vodíkový atóm alebo $-(C_1-C_4)\text{-alkylová skupina}$,

U a G sú navzájom nezávisle identické alebo rozdielne a sú priama väzba, skupina $-(CH_2)_m$, skupina $-(CH_2)_m-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n$, skupina $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n$, skupina $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-$
 $-(CH_2)_n$, skupina $-(CH_2)_m-C(O)-(CH_2)_n$, $-(CH_2)_m-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n$, alebo

skupina $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^{10}-\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_n$,

n a m sú nezávisle na sebe identické alebo rozdielne a sú celé čísla nula, 1, 2 alebo 3, kde alkylénové zvyšky sú nesubstituované alebo mono-, di- alebo trisubstituované nezávisle na sebe s $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -alkylovou skupinou; skupinou $-\text{C}(\text{O})-\text{OH}$, skupinou $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -alkyl alebo skupina $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^4\text{R}^5$,

R^4 a R^5 sú nezávisle na sebe identické alebo rozdielne a sú vodíkový atóm, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -alkylová skupina; kde alkyl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^{13} , $-(\text{C}_6-\text{C}_{14})$ -aryl- (C_1-C_4) -alkylová skupina, kde alkyl a aryl sú navzájom nezávisle nesubstituované alebo mono-, di- alebo trisubstituované s R^{13} , $-(\text{C}_6-\text{C}_{14})$ -arylová skupina, kde aryl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^{13} , $-(\text{C}_6-\text{C}_{14})$ -heteroarylová skupina, kde heteroaryl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^{13} alebo $-(\text{C}_6-\text{C}_{14})$ -heteroaryl- $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -alkylová skupina, kde alkyl a heteroaryl sú navzájom nezávisle nesubstituované alebo mono-, di- alebo trisubstituované s R^{13} , alebo

R^4 a R^5 spoločne s dusíkovým atómom ku ktorému sú viazané, tvoria nasýtený alebo nenasýtený 5- až 7-členný monocyklický heterocyklický kruh, ktorý okrem dusíkového atómu nesúceho R^4 a R^5 môže obsahovať jeden alebo dva identické alebo rozdielne kruhové heteroatómy vybrané zo skupiny kyslík, síra a dusík, kde spomínaný heterocyklický kruh je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný navzájom nezávisle s R^{13} ,

V je 1. priama väzba,

2. $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -alkylénová skupina, ktorá je rozvetvená alebo nerozvetvená, a ktorá je nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe s halogénom, skupinou $=\text{O}$, skupinou $-\text{CN}$, skupinou $-\text{OH}$, skupinou $-\text{NR}^4\text{R}^5$, skupinou $-\text{C}(\text{O})-\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -alkylovou skupinou, skupinou $-\text{SO}_2-\text{NR}^4\text{R}^5$,

skupinou $-C(O)-NR^4R^5$ alebo $-(C_1-C_4)$ -alkylsulfonylovou skupinou,

3. 5- až 7-členná cyklická skupina, obsahujúca až 1, 2, 3 alebo 4 heteroatómy vybrané zo skupiny dusík, síra alebo kyslík, kde spomínaná cyklická skupina je nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe s R^{14} ,

4. 6- až 14-členná arylová skupina, kde aryl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^{14} , alebo

5. 6- až 14-členná heteroarylová skupina, kde spomínaný heteroaryl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^{14} ,

R^{14} je halogén, skupina $-OH$, skupina $-NR^4R^5$, skupina $=O$, $-(C_1-C_4)$ -alkylová skupina, $-(C_1-C_4)$ -alkoxylová skupina, skupina $-NO_2$, skupina $-C(O)-OH$, skupina $-CN$, $-C(O)-O-(C_1-C_4)$ -alkylová skupina, skupina $-C(O)-NR^4R^5$, $-(C_1-C_8)$ -alkylsulfonylová skupina, skupina $-C(O)-NR^4R^5$, skupina $-SO_2-NR^4R^5$, skupina $-C(O)-NH-(C_1-C_8)$ -alkyl, skupina $-C(O)-NH-[(C_1-C_8)$ -alkyl] $_2$, skupina $-NR^{10}-C(O)-NH-(C_1-C_8)$ -alkyl, skupina $-C(O)-NH_2$ alebo skupina $-NR^{10}-C(O)-NH-[(C_1-C_8)$ -alkyl] $_2$, kde R^4 , R^5 a R^{10} sú definované pred týmto, a

M je 1. vodíkový atóm,

2. $-(C_1-C_8)$ -alkylová skupina, kde alkyl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^{14} ,

3. skupina $-C(O)-NR^4R^5$,

4. $-(C_6-C_{14})$ -arylová skupina, kde aryl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^{14} ,

5. $-(C_6-C_{14})$ -heteroarylová skupina, kde heteroaryl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný

nezávisle na sebe s R^{14} ,

6. 5- až 7-členná cyklická skupina, kde spomínaná cyklická skupina je nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe s R^{14} , alebo

7. 5- až 7-členná cyklická skupina, obsahujúca až 1, 2, 3 alebo 4 heteroatómy vybrané zo skupiny dusík, síra alebo kyslík, kde spomínaná cyklická skupina je nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe s R^{14} , kde R^{14} je definovaný pred týmto,

vo všetkých ich stereoizomérnych formách a ich zmesiach ľubovoľného pomeru a ich fyziologicky prijateľné soli.

V) Ďalšie zvlášť preferované sú zlúčeniny vzorca I, kde

R^0 je fenyl, kde fenyl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^2 , alebo

pyridyl, kde pyridyl je nesubstituovaný mono- alebo disubstituovaný nezávisle s R^2 ,

R^2 je halogén, skupina $-CN$, skupina $-C(O)-NH_2$, $-(C_1-C_3)$ -alkylová skupina alebo skupina $-(C_1-C_3)$ -alkyloxy, kde alkyloxy zvyšok je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný navzájom nezávisle s amínovým zvyškom alebo a metoxy zvyškom,

Q a Q' sú nezávisle na sebe identické alebo rozdielne a sú priama väzba, skupina $-C(O)-$; skupina $-O-$, skupina $-NR^{10}-$, skupina $-C(O)-NR^{10}-$, skupina $-NR^{10}-C(O)-$, skupina $-SO_2-$, skupina $-NR^{10}-SO_2-$, skupina $-SO_2-NR^{10}-$, alebo $-(C_1-C_4)$ -alkylénová skupina,

X je priama väzba alebo $-(C_1-C_3)$ -alkylénová skupina,

za predpokladu, že ak Q alebo Q' je $-(C_1-C_3)$ -alkylénová skupina, potom X je skupina $-O-$, skupina $-NR^{10}-$, skupina $-C(O)-$; skupina $-C(O)-NR^{10}-$, skupina $-NR^{10}-C(O)-$, skupina $-SO_2-$, skupina

$-\text{NR}^{10}-\text{SO}_2-$ alebo skupina $-\text{SO}_2-\text{NR}^{10}-$;

s tou podmienkou, že ak X je priama väzba, fragment $-\text{Q}-\text{X}-\text{Q}'-$ nie je O-O alebo SO_2-SO_2 ;

a tou podmienkou, že ak X je kyslíkový atóm, potom Q a Q' nie sú kyslíkový atóm alebo atóm síry; a

s ďalšou podmienkou, že ak X je SO_2 , potom Q a Q' nie sú kyslíkový atóm alebo atóm síry;

W je fenyl, pyridyl alebo pyrimidyl, kde W je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^1 ,

za predpokladu, že Q' a U nie sú navzájom v orto-polche;

R^1 je 1. halogén,

2. skupina $-\text{NO}_2$,

3. skupina $-\text{CN}$,

4. skupina $-\text{NH}_2$,

5. (C_1-C_4) -alkylamínová skupina, kde alkyl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^{13} ,

6. skupina $-\text{OH}$,

7. skupina $-\text{SO}_2-\text{NH}_2$,

8. (C_1-C_4) -alkyloxyskupina, kde alkyl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^{13} ,

9. $(\text{C}_6-\text{C}_{14})$ -arylová skupina, kde aryl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^{13} ,

10. (C₁-C₄)-alkylová skupina, kde alkyl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R¹³,

11. (C₁-C₄)-alkylsulfonylová skupina, kde alkyl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R¹³,

12. bis[(C₁-C₄)-alkyl]aminoskupina, kde alkyl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R¹³,

13. skupina -C(O)-NH₂,

14. skupina -C(O)-OH,

15. -C(O)-(C₁-C₄)-alkylová skupina, kde alkyl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R¹³,

16. -C(O)-NH-(C₁-C₄)-alkylová skupina, kde alkyl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R¹³,

17. skupina -C(O)-NH-[(C₁-C₄)-alkyl]₂, kde alkyl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R¹³,

18. skupina -C(NH)-NH₂,

19. ureidoskupina,

20. -(C₁-C₄)-alkyltioskupina, kde alkyltioskupina je nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe s R¹³, alebo

21. skupina R¹¹R¹²N-, alebo

dva R¹ zvyšky viazané k susedným kruhovým atómom spoločne s atómami uhlíka ku ktorým sú viazané, tvoria aromatický kruh

kondenzovaný k W, kde kruh tvorený dvoma R^1 zvyškami je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný navzájom nezávisle s R^{13} ,

R^{11} a R^{12} spoločne s dusíkovým atómom ku ktorému sú viazané, tvoria nasýtený alebo nenasýtený 5- až 6-členný monocyklický heterocyklický kruh, ktorý okrem dusíka nesúceho R^{11} a R^{12} , môže obsahovať jeden alebo dva identické alebo rozdielne kruhové heteroatómy vybrané zo skupiny kyslík, síra a dusík,

R^{13} je halogén, skupina $-CN$, $-(C_1-C_4)$ -alkylová skupina, $-(C_1-C_4)$ -alkyloxyskupina, skupina $-CF_3$, skupina $-C(O)-NH_2$ alebo skupina $-NH_2$,

R^{10} je vodíkový atóm alebo $-(C_1-C_4)$ -alkylová skupina,

U je priama väzba, skupina $-(CH_2)_m$, skupina $-(CH_2)_m-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n$, skupina $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-(CH_2)_n$, skupina $-(CH_2)_m-C(O)-(CH_2)_n$, $-(CH_2)_m-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n$, alebo skupina $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-(CH_2)_n$,

n a m sú nezávisle na sebe identické alebo rozdielne a sú celé čísla nula, 1, 2 alebo 3, kde alkylénové zvyšky sú nesubstituované alebo mono-, di- alebo trisubstituované nezávisle na sebe s $-(C_1-C_4)$ -alkylovou skupinou; skupinou $-C(O)-OH$, skupinou $-C(O)-O-(C_1-C_4)$ -alkyl alebo skupina $-C(O)-NR^4R^5$,

R^4 a R^5 sú nezávisle na sebe identické alebo rozdielne a sú vodíkový atóm, $-(C_1-C_6)$ -alkylová skupina; kde alkyl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^{13} , $-(C_6-C_{14})$ -aryl- $-(C_1-C_4)$ -alkylová skupina, kde alkyl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituované s R^{13} , $-(C_6-C_{14})$ -aryl-- $-(C_1-C_4)$ -skupina, kde alkylová skupina, kde alkyl a aryl sú navzájom nezávislé nesubstituované alebo mono-, di- alebo trisubstituované s R^{13} , $-(C_6-C_{14})$ -arylová skupina, kde aryl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný ne-

závisle na sebe s R^{13} alebo (C_6-C_{14}) -heteroarylová skupina, kde heteroaryl je nezávisle s R^{13} alebo (C_6-C_{14}) -heteroaryl- (C_6-C_{14}) -heteroaryl je navzájom nezávisle nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný s R^{13} , alebo

R^4 a R^5 spoločne s dusíkovým atómom ku ktorému sú viazané, tvoria nasýtený alebo nenasýtený 5- až 7-členný monocyklický heterocyklický kruh, ktorý okrem dusíkového atómu nesúceho R^4 a R^5 môže obsahovať jeden alebo dva kruhové heteroatómy vybrané zo skupiny kyslík, síra a dusík, kde spomínaný heterocyklický kruh je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný navzájom nezávisle s R^{13} ,

G je priama väzba, skupina $-(CH_2)_m$, skupina $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n$, skupina $-(CH_2)_m-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n$, skupina $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n$, skupina $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-(CH_2)_n$, skupina $-(CH_2)_m-C(O)-(CH_2)_n$, skupina $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_n$, skupina $-(CH_2)_m-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n$, skupina $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-(CH_2)_n$, skupina $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n$ alebo skupina $-(CH_2)_m-SO_2-(CH_2)_n$,

kde n , m , a R^{10} sú definované už pred týmto

V je 1. priama väzba,

2. $-(C_1-C_4)$ -alkylénová skupina, ktorá je rozvetvená alebo nerozvetvená, a ktorá je nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe s halogénom, skupinou $=O$, skupinou $-CN$, skupinou $-NR^4R^5$, skupinou $-C(O)-OH$, $-C(O)-O-(C_1-C_4)$ -alkylovou skupinou, skupinou $-SO_2-NR^4R^5$, skupinou $-C(O)-NR^4R^5$ alebo $-(C_1-C_4)$ -alkylsulfonylovou skupinou,

3. 5- až 7-členná cyklická skupina, obsahujúca až 1, 2, 3 alebo 4 heteroatómy vybrané zo skupiny dusík, síra alebo kyslík, kde spomínaná cyklická skupina je nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe s R^{14} ,

4. 6- až 14-členná arylová skupina, kde aryl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle

na sebe s R^{14} , alebo

5. 6- až 14-členná heteroarylová skupina, kde spomínaný heteroaryl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^{14} ,

R^{14} je halogén, skupina $-OH$, skupina $-NR^4R^5$, skupina $=O$, $-(C_1-C_4)$ -alkylová skupina, $-(C_1-C_4)$ -alkoxylová skupina, skupina $-NO_2$, skupina $-C(O)-OH$, skupina $-CN$, $-C(O)-O-(C_1-C_4)$ -alkylová skupina, skupina $-C(O)-NR^4R^5$, $-(C_1-C_8)$ -alkylsulfonylová skupina, skupina $-C(O)-NR^4R^5$, skupina $-SO_2-NR^4R^5$, skupina $-C(O)-NH-(C_1-C_8)$ -alkyl, skupina $-C(O)-NH-[(C_1-C_8)$ -alkyl] $_2$, skupina $-NR^{10}-C(O)-NH-(C_1-C_8)$ -alkyl, skupina $-C(O)-NH_2$ alebo skupina $-NR^{10}-C(O)-NH-[(C_1-C_8)$ -alkyl] $_2$, kde R^4 , R^5 a R^{10} sú definované pred týmto, a

M je 1. vodíkový atóm,

2. $-(C_1-C_4)$ -alkylová skupina, kde alkyl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^{14} ,

3. skupina $-C(O)-NR^4R^5$,

4. $-(C_6-C_{14})$ -arylová skupina, kde aryl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^{14} ,

5. $-(C_6-C_{14})$ -heteroarylová skupina, kde heteroaryl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^{14} ,

6. 5- až 7-členná cyklická skupina, kde spomínaná cyklická skupina je nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe s R^{14} , alebo

7. 5- až 7-členná cyklická skupina, obsahujúca až 1, 2, 3 alebo 4 heteroatómy vybrané zo skupiny dusík, síra alebo kyslík, kde spomínaná cyklická skupina je nesubstituovaná alebo

mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe s R^{14} , kde R^{14} je definovaný pred týmto,

vo všetkých ich stereoizomérnych formách a ich zmesiach ľubovoľného pomeru a ich fyziologicky prijateľné soli.

VI) Ďalšie zvlášť preferované zlúčeniny sú zlúčeniny vzorca I, kde

R^0 je fenyl, kde fenyl je nesubstituovaný alebo mono- alebo disubstituovaný nezávisle na sebe s R^2 , alebo

pyridyl, kde pyridyl je nesubstituovaný alebo mono-, disubstituovaný nezávisle na sebe s R^2 ,

R^2 je halogén, skupina $-CN$, skupina $-C(O)-NH_2$, $-(C_1-C_3)$ -alkylová skupina, alebo $-(C_1-C_3)$ -alkyloxyskupina, kde alkylový- alebo alkyloxy zvyšok je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný navzájom nezávisle s amínovým zvyškom alebo metoxy zvyškom,

Q a Q' sú navzájom nezávisle identické alebo rozdielne a sú priama väzba, skupina $-C(O)-$; skupina $-O-$, skupina $-NR^{10}-$, skupina $-C(O)-NR^{10}-$, $-NR^{10}-C(O)-$, skupina $-SO_2-$, skupina $-NR^{10}-SO_2-$, skupina $-SO_2-NR^{10}-$, alebo $-(C_1-C_4)$ -alkylénová skupina,

X je priama väzba alebo $-(C_1-C_3)$ -alkylénová skupina,

za predpokladu, že ak Q alebo Q' je $-(C_1-C_3)$ -alkylénová skupina, potom X je skupina $-O-$, skupina $-NR^{10}-$, skupina $-C(O)-$, skupina $-C(O)-NR^{10}-$, skupina $-NR^{10}-C(O)-$, skupina $-SO_2-$, skupina $-NR^{10}-SO_2-$ alebo skupina $-SO_2-NR^{10}-$;

s tou podmienkou, že ak X je priama väzba, potom fragment $-Q-XQ'$ nie je skupina $O-O$ alebo skupina SO_2-SO_2 ;

a s tou podmienkou, že ak X je kyslíkový atóm, potom Q a Q' nie sú kyslíkový atóm alebo atóm síry; a

a s ďalšou podmienkou, že ak X je SO_2 , potom Q a Q' nie sú kyslíkový atóm alebo atóm síry;

W je fenyl alebo pyridyl, kde W je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^1 ,

za predpokladu, že Q' a U nie sú navzájom v orto-polche;

R^1 je 1. halogén,

2. skupina $-\text{NO}_2$,

3. skupina $-\text{CN}$,

4. skupina $-\text{NH}_2$,

5. $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -alkylaminoskupina, kde alkyl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^{13} ,

6. skupina $-\text{OH}$,

7. skupina $-\text{SO}_2\text{-NH}_2$,

8. $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -alkyloxyskupina, kde alkyl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^{13} ,

9. $(\text{C}_6\text{-C}_{14})$ -arylová skupina, kde aryl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^{13} ,

10. $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -alkylová skupina, kde alkyl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^{13} ,

11. $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -alkylsulfonylová skupina, kde alkyl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^{13} ,

12. bis $[(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -alkyl]amínová skupina, kde alkyl je ne-

substituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^{13} ,

13. skupina $-C(O)-NH_2$,

14. skupina $-C(O)-OH$,

15. $-C(O)-(C_1-C_4)$ -alkylová skupina, kde alkyl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^{13} ,

16. $-C(O)-NH-(C_1-C_4)$ -alkylová skupina, kde alkyl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^{13} ,

17. skupina $-C(O)-NH-[(C_1-C_4)\text{-alkyl}]_2$, kde alkyl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^{13} ,

18. skupina $-C(NH)-NH_2$,

19. ureidoskupina,

20. $-(C_1-C_4)$ -alkyltioskupina, kde alkyltioskupina je nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe s R^{13} , alebo

21. skupina $R^{11}R^{12}N-$, alebo

dva R^1 zvyšky viazané k susedným kruhovým uhlíkovým atómom spoločne s uhlíkovými atómami, ku ktorým sú viazané, tvoria aromatický kruh kondenzovaný k W, kde kruh tvorený dvoma R^1 zvyškami je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^{13} ,

R^{11} a R^{12} spoločne s dusíkovým atómom, ku ktorému sú viazané, tvoria nasýtený alebo nenasýtený 5- až 6-členný monocyklický heterocyklický kruh, ktorý okrem dusíkového atómu nesúceho R^{11} a R^{12} môže obsahovať jeden alebo dva identické alebo rozdielne

kruhové heteroatómy vybrané zo skupiny kyslík alebo dusík,

R^{13} je halogén, skupina $-CN$, $-(C_1-C_4)$ -alkylová skupina, $-(C_1-C_4)$ -alkyloxyskupina, skupina $-CF_3$, skupina $-C(O)-NH_2$ alebo skupina $-NH_2$,

R^{10} je vodíkový atóm alebo $-(C_1-C_4)$ -alkylová skupina,

U je priama väzba, skupina $-(CH_2)_m$, skupina $-(CH_2)_m-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n$, skupina $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-(CH_2)_n$, skupina $-(CH_2)_m-C(O)-(CH_2)_n$, skupina $-(CH_2)_m-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n$, alebo skupina $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-(CH_2)_n$,

n a m sú nezávisle na sebe identické alebo rozdielne a sú celé čísla nula, 1, 2 alebo 3, kde alkylénové zvyšky sú nesubstituované alebo mono-, di- alebo trisubstituované nezávisle na sebe s $-(C_1-C_4)$ -alkylovou skupinou; skupinou $-C(O)-OH$, skupinou $-C(O)-O-(C_1-C_4)$ -alkyl alebo skupinou $-C(O)-NR^4R^5$,

R^4 a R^5 sú nezávisle na sebe identické alebo rozdielne a sú vodíkový atóm, $-(C_1-C_6)$ -alkylová skupina, kde alkyl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^{13} , $-(C_6-C_{14})$ -aryl- $-(C_1-C_4)$ -alkylová skupina, kde alkyl a aryl sú navzájom nezávisle nesubstituované alebo mono-, di- alebo trisubstituované s R^{13} , skupina $-(C_6-C_{14})$ -arylová skupina, kde aryl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^{13} , $-(C_6-C_{14})$ -heteroarylová skupina, kde heteroaryl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^{13} alebo $-(C_6-C_{14})$ -heteroaryl- $-(C_1-C_4)$ -alkylová skupina, kde alkyl a heteroaryl sú navzájom nezávisle nesubstituované alebo mono-, di- alebo trisubstituované s R^{13} , alebo

R^4 a R^5 spoločne s dusíkovým atómom, ku ktorému sú viazané, tvoria nasýtený 5- až 7-členný monocyklický heterocyklický kruh, ktorý okrem dusíkoveho atómu nesúceho R^4 a R^5 môže obsahovať jeden alebo dva identické alebo rozdielne kruhové heteroatómy

vybrané zo skupiny kyslík, síra a dusík; kde spomínaný heterocyklický kruh je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^{13} , G je priama väzba, skupina $-(CH_2)_m$, skupina $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n$, skupina $-(CH_2)_m-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n$, skupina $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n$, skupina $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-(CH_2)_n$, skupina $-(CH_2)_m-C(O)-(CH_2)_n$, skupina $-(CH_2)-S-(CH_2)_n$, skupina $-(CH_2)_m-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n$, skupina $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-(CH_2)_n$, skupina $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n$ alebo skupina $-(CH_2)_m-SO_2-(CH_2)_n$,

kde n , m , a R^{10} sú definované už pred týmto,

V je 1. priama väzba,

2. $-(C_1-C_4)$ -alkylénová skupina, ktorá je rozvetvená alebo nerozvetvená, a ktorá je nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe s halogénom, skupinou $=O$, skupinou $-CN$, skupinou $-NR^4R^5$, skupinou $-C(O)-OH$, skupinou $-C(O)-O-(C_1-C_4)$ -alkyl, skupinou $-SO_2-NR^4R^5$, skupinou $-C(O)-NR^4R^5$ alebo $-(C_1-C_4)$ -alkylsulfonylovou skupinou,

3. 5- až 7-členná cyklická skupina, obsahujúce až 1, 2, 3 alebo 4 heteroatómy vybrané zo skupiny dusík, síra alebo kyslík, kde spomínaná cyklická skupina je nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe s R^{14} ,

4. 6- až 14-členná arylová skupina, kde aryl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^{14} , alebo

5. 6- až 14-členná heteroarylová skupina, kde spomínaný heteroaryl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^{14} ,

R^{14} je halogén, skupina $-OH$, skupina $-NR^4R^5$, skupina $=O$, skupina $-(C_1-C_4)$ -alkyl, $-(C_1-C_4)$ -alkoxylová skupina, skupina $-NO_2$, skupina $-C(O)-OH$, skupina $-CN$, skupina $-C(O)-O-(C_1-C_4)$ -alkyl, skupina $-C(O)-NR^4R^5$, $-(C_1-C_8)$ -alkylsulfonylová skupina, skupina

$-C(O)-NR^4R^5$, skupina $-SO_2-NR^4R^5$, skupina $-C(O)-NH-(C_1-C_8)$ -alkyl, skupina $-C(O)-NH-[(C_1-C_8)$ -alkyl] $_2$, skupina $-NR^{10}-C(O)-NH-(C_1-C_8)$ --alkyl, skupina $-C(O)-NH_2$ alebo skupina $-NR^{10}-C(O)-NH-[(C_1-C_8)$ -alkyl] $_2$,

kde R^4 , R^5 a R^{10} sú definované už pred týmto, a

M je 1. vodíkový atóm,

2. $-(C_1-C_4)$ -alkylová skupina, kde alkyl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^{14} ,

3. skupina $-C(O)-NR^4R^5$,

4. $-(C_6-C_{14})$ -arylová skupina, kde aryl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^{14} ,

5. $-(C_6-C_{14})$ -heteroarylová skupina; kde heteroaryl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^{14} ,

6. 5- až 7-členná cyklická skupina, kde spomínaná cyklická skupina je nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe s R^{14} , alebo

7. 5- až 7-členná cyklická skupina, obsahujúca až 1, 2, 3 alebo 4 heteroatómy vybrané zo skupiny dusík, síra alebo kyslík, kde spomínaná cyklická skupina je nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe s R^{14} , kde R^{14} je definovaný pred týmto

vo všetkých ich stereoizomérnych formách a ich zmesiach v ľubovoľnom pomere a ich fyziologicky prijateľné soli.

VII) Ďalšie zvlášť preferované zlúčeniny sú zlúčeniny vzorca I, kde

R^0 je $-(C_6-C_{14})$ -arylová skupina, kde aryl je vybraný zo skupiny obsahujúcej fenyl, naftyl, bifenylyl, fluorenyl a antracenylyl a je nesubstituovaný alebo mono- alebo disubstituovaný nezávisle na sebe s R^2 , alebo

$-(C_6-C_{14})$ -heteroarylová skupina, kde heteroaryl je vybraný zo skupiny obsahujúcej aziridín, oxirán, azetidín, pyrol, furán, tiofén, dioxol, imidazol, pyrazol, oxazol, izoxazol, tiazol, izotiazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, tetrazol, pyridín, pyrán, tiopyrán, pyridazín, pyrimidín, pyrazín, 1,2-oxazín, 1,3-oxazín, 1,4-oxazín, 1,2-tiazín, 1,3-tiazín, 1,4-tiazín, 1,2,3-triazín, 1,2,4-triazín, 1,3,5-triazín, azepín, 1,2-diazepín, 1,3-diazepín, 1,4-diazepín, indol, izoindol, benzofurán, benzotiofén, 1,3-benzodioxol, indazol, chróman, benzimidazol, benzoxazol, benzotiazol, chinolín, izochinolín, izochróman, cinolín, chinazolín, chinoxalín, ftalazín, pteridín pyridyl, pyridopyridíny, pyridoimidazoly, pyridopyrimidíny a purín a je nesubstituovaný alebo mono- alebo disubstituovaný nezávisle na sebe s R^2 ,

R^2 je halogén, skupina $-CN$, skupina $-C(O)-NH_2$, $-(C_1-C_3)$ -alkylová skupina, alebo $-(C_1-C_3)$ -alkyloxyskupina, kde alkylový alebo alkyloxy zvyšok je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s aminovým zvyškom alebo metoxy zvyškom,

Q je priama väzba

Q' je $-O-$,

X je $-(C_1-C_3)$ -alkylénová skupina,

W je $-(C_6-C_{14})$ -arylová skupina, kde aryl je vybraný zo skupiny obsahujúcej fenyl, naftyl, bifenylyl, fluorenyl a antracenylyl, alebo

$-(C_6-C_{14})$ -heteroarylová skupina, kde heteroaryl je vybraný zo skupiny obsahujúcej aziridín, oxirán, azetidín, pyrol, furán,

tiofén, dioxol, imidazol, pyrazol, oxazol, izoxazol, tiazol, izotiazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, tetrazol, pyridín, pyrán, tiopyrán, pyridazín, pyrimidín, pyrazín, 1,2-oxazín, 1,3-oxazín, 1,4-oxazín, 1,2-tiazín, 1,3-tiazín, 1,4-tiazín, 1,2,3-triazín, 1,2,4-triazín, 1,3,5-triazín, azepín, 1,2-diazepín, 1,3-diazepín, 1,4-diazepín, indol, izoindol, benzofurán, benzotiofén, 1,3-benzodioxol, indazol, chróman, benzimidazol, benzoxazol, benzotiazol, chinolín, izochinolín, izochróman, cinolín, chinazolín, chinoxalín, ftalazín, pteridín, pyridyl, pyridopyridíny, pyridoimidazoly, pyridopyrimidíny a purín, kde W je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^1 ,

za predpokladu, že Q' a U sú vo vzájomnej substitučnej polohe 1,2- alebo 1,3-; a ďalej za predpokladu, že ak Q' a U sú v 1,3-substitučnej polohe, potom poloha 2 je nesubstituovaná,

- R^1 je 1. halogén,
2. skupina $-NO_2$,
 3. skupina $-CN$,
 4. skupina $-NH_2$,
 5. (C_1-C_4) -alkylamínová skupina, kde alkyl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^{13} ,
 6. skupina $-OH$,
 7. skupina $-SO_2-NH_2$,
 8. (C_1-C_4) -alkyloxyskupina, kde alkyl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^{13} ,
 9. $-(C_6-C_{14})$ -arylová skupina, kde aryl je vybraný zo skupiny obsahujúcej fenyl, naftyl, bifenylyl, fluorenyl a

antracenylyl a je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^{13} ,

10. (C_1-C_4) -alkylová skupina, kde alkyl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^{13} ,

11. (C_1-C_4) -alkylsulfonylová skupina, kde alkyl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^{13} ,

12. skupina bis $[(C_1-C_4)$ -alkyl]amino, kde alkyl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^{13} ,

13. skupina $-C(O)-NH_2$,

14. skupina $-C(O)-OH$,

15. $-C(O)-(C_1-C_4)$ -alkylová skupina, kde alkyl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^{13} ,

16. $-C(O)-NH-(C_1-C_4)$ -alkylová skupina, kde alkyl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^{13} ,

17. $-C(O)-NH-[(C_1-C_4)$ -alkyl] $_2$, kde alkyl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^{13} ,

18. skupina $-C(NH)-NH_2$,

19. ureidoskupina,

20. $-(C_1-C_4)$ -alkyltioskupiny, kde alkyltioskupina je nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe s R^{13} , alebo

21. skupina $R^{11}R^{12}N-$,

R^{11} a R^{12} spoločne s dusíkovým atómom, ku ktorému sú viazané, tvoria zvyšok vybraný zo skupiny obsahujúcej piperidín, morfolín, piperazín, tiomorfolín, pyrrolidín, pyrrolidinón a ketopiperazín

R^{13} je halogén, skupina $-CN$, $-(C_1-C_4)$ -alkylová skupina, $-(C_1-C_4)$ -alkyloxyskupina, skupina $-CF_3$, skupina $-C(O)-NH_2$ alebo skupina $-NH_2$,

R^{10} je vodíkový atóm alebo $-(C_1-C_4)$ -alkylová skupina,

U je $-(CH_2)_m-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n$, kde n a m sú nezávisle na sebe identické alebo rozdielne a sú celé čísla nula, 1 alebo 2,

R^4 a R^5 sú nezávisle na sebe identické alebo rozdielne a sú vodíkový atóm, $-(C_1-C_6)$ -alkylová skupina, kde alkyl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^{13} , skupina $-(C_6-C_{14})$ -aryl- (C_1-C_4) -alkyl-,

kde aryl je rovnaký ako v definícii W a alkyl a aryl sú nezávisle na sebe nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný s R^{13} , $-(C_6-C_{14})$ -arylová skupina,

kde aryl je rovnaký ako v definícii W a je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^{13} , $-(C_6-C_{14})$ -heteroaryl, kde heteroaryl je rovnaký ako v definícii W a je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^{13} alebo $-(C_6-C_{14})$ -heteroaryl- (C_1-C_4) alkyl-, kde heteroaryl je rovnaký ako v definícii W a alkyl a heteroaryl sú navzájom nezávisle nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný s R^{13} , alebo

R^4 a R^5 spoločne s dusíkovým atómom, ku ktorému sú viazané, tvoria zvyšok vybraný zo skupiny obsahujúcej aziridín, oxirán, azetidín, pyrol, furán, tiofén, dioxol, imidazol, pyrazol, oxazol, izoxazol, tiazol, izotiazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, tetrazol, pyridín, pyrán, tiopyrán, pyridazín, pyrimidín, pyrazín, 1,2-oxazín, 1,3-oxazín, 1,4-oxazín, 1,2-

tiazín, 1,3-tiazín, 1,4-tiazín, 1,2,3-triazín, 1,2,4-triazín, 1,3,5-triazín, azepín, 1,2-diazepín, 1,3-diazepín a 1,4-diazepín; kde spomínaný zvyšok je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^{13} ,

G je priama väzba, skupina $-(CH_2)_m$, skupina $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n$, skupina $-(CH_2)_m-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n$, skupina $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n$, skupina $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-(CH_2)_n$, skupina $-(CH_2)_m-C(O)-(CH_2)_n$, skupina $-(CH_2)_m-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n$, skupina $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-(CH_2)_n$, skupina $-(CH_2)_m-SO_2-(CH_2)_n$ alebo skupina $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n$,

kde n , m , a R^{10} sú definované už pred týmto

V je 1. 5- až 7-členná cyklická skupina vybraná zo skupiny obsahujúcej pyrolín, pyrrolidín, tetrahydrofurán, tetrahydrotiofén, dihydropyridín, tetrahydropyridín, piperidín, 1,3-dioxolán, 2-imidazolín, imidazolidín, 4,5-dihydro-1,3-oxazol, 1,3-oxazolidín, 4,5-dihydro-1,3-tiazol, 1,3-tiazolidín, perhydro-1,4-dioxán, piperazín, perhydro-1,4-oxazín (= morfolín), perhydro-1,4-tiazín (= tiomorfolín), perhydroazepín, indolín, izoindolín, 1,2,3,4-tetrahydrochinolín a 1,2,3,4-tetrahydroizochinolín, kde spomínaná cyklická skupina je nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe s R^{14} ,

2. $-(C_6-C_{14})$ -arylová skupina, kde aryl je vybraný zo skupiny obsahujúcej fenyl, naftyl, bifenylyl, fluorenyl a antracenylyl a je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^{14} , alebo

3. $-(C_6-C_{14})$ -heteroarylová skupina, kde heteroaryl je vybraný zo skupiny obsahujúcej aziridín, oxirán, azetidín, pyról, furán, tiofén, dioxol, imidazol, pyrazol, oxazol, izoxazol, tiazol, izotiazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, tetrazol, pyridín, pyrán, tiopyrán, pyridazín, pyrimidín, pyrazín, 1,2-oxazín, 1,3-oxazín, 1,4-oxazín, 1,2-tiazín, 1,3-tiazín,

1,4-tiazín, 1,2,3-triazín, 1,2,4-triazín, 1,3,5-triazín, azepín, 1,2-diazepín, 1,3-diazepín, 1,4-diazepín, indol, izoindol, benzofurán, benzotiofén, 1,3-benzodioxol, indazol, chróman, benzimidazol, benzoxazol, benzotiazol, chinolín, izochinolín, izochróman, cinolín, chinazolín, chinoxalín, ftalazín, pteridín, pyridyl, pyridopyridíny, pyridoimidazoly, pyridopyrimidíny a purín, kde spomínaný heteroaryl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^{14} ,

R^{14} je halogén, skupina $-OH$, skupina $-NR^4R^5$, skupina $=O$, skupina $-(C_1-C_4)$ -alkyl, skupina $-(C_1-C_4)$ -alkoxyl, skupina $-NO_2$, skupina $-C(O)-OH$, skupina $-CN$, $-C(O)-O-(C_1-C_4)$ -alkylová skupina, skupina $-C(O)-NR^4R^5$, $-(C_1-C_8)$ -alkylsulfonylová skupina, skupina $-C(O)-NH_2$, skupina $-SO_2-NR^4R^5$, skupina $-C(O)-NH-(C_1-C_8)$ -alkyl, skupina $-C(O)-NH-[(C_1-C_8)$ -alkyl] $_2$, skupina $-NR^{10}-C(O)-NH-(C_1-C_8)$ -alkyl, skupina $-C(O)-NH_2$ alebo skupina $-NR^{10}-C(O)-NH-[(C_1-C_8)$ -alkyl] $_2$,

kde R^4 , R^5 a R^{10} sú definované už pred týmto, a

M je 1. vodíkový atóm,

2. $-(C_1-C_4)$ -alkylová skupina, kde alkyl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^{14} ,

3. skupina $-C(O)-NR^4R^5$,

4. 5- až 7-členná cyklická skupina vybraná zo skupiny obsahujúcej pyrolín, pyrrolidín, tetrahydrofurán, tetrahydrotiofén, dihydropyridín, tetrahydropyridín, piperidín, 1,3-dioxolán, 2-imidazolín, imidazolidín, 4,5-dihydro-1,3-oxazol, 1,3-oxazolidín, 4,5-dihydro-1,3-tiazol, 1,3-tiazolidín, perhydro-1,4-dioxán, piperazín; perhydro-1,4-oxazín, perhydro-1,4-tiazín, perhydroazepín, indolín, izoindolín, 1,2,3,4-tetrahydrochinolín a 1,2,3,4-tetrahydroizochinolín, kde spomínaná cyklická skupina je

nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe s R^{14} ,

5. $-(C_6-C_{14})$ -arylová skupina, kde aryl je vybraný zo skupiny obsahujúcej fenyl, naftyl, bifenylyl, fluorenyl a antracenylyl a je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^{14} , alebo

6. $-(C_6-C_{14})$ -heteroarylová skupina, kde heteroarylyl je vybraný zo skupiny obsahujúcej aziridín, oxirán, azetidín, pyrol, furán, tiofén, dioxol, imidazol, pyrazol, oxazol, izoxazol, tiazol, izotiazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, tetrazol, pyridín, pyrán, tiopyrán, pyridazín, pyrimidín, pyrazín, 1,2-oxazín, 1,3-oxazín, 1,4-oxazín, 1,2-tiazín, 1,3-tiazín, 1,4-tiazín, 1,2,3-triazín, 1,2,4-triazín, 1,3,5-triazín, azepín, 1,2-diazepín, 1,3-diazepín, 1,4-diazepín, indol, izoindol, benzofurán, benzotiofén, 1,3-benzodioxol, indazol, chróman, benzimidazol, benzoxazol, benzotiazol, chinolín, izochinolín, izochróman, cinolín, chinazolín, chinoxalín, ftalazín, pteridín, pyridyl, pyridopyridíny; pyridoimidazoly; pyridopyrimidíny a purín, kde spomínaný heteroaryl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný navzájom nezávisle s R^{14} ,

vo všetkých ich stereoizomérnych formách a ich zmesiach v ľubovoľnom pomere a ich fyziologicky prijateľné soli.

VIII) Ešte viac preferované zlúčeniny sú zlúčeniny vzorca I, kde

R^0 je fenyl, kde fenyl je nesubstituovaný alebo mono- alebo disubstituovaný navzájom nezávisle s R^2 , alebo

pyridyl, kde pyridyl je nesubstituovaný alebo mono-, disubstituovaný nezávisle na sebe s R^2 ,

R^2 je halogén alebo skupina $-CN$,

Q je priama väzba

Q' je -O-,

X je etylén,

W je fenyl alebo pyridyl, kde W je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^1 ,

za predpokladu, že Q' a U sú navzájom v 1,2- alebo 1,3-substitučných polohách a poloha 2 je nesubstituovaná,

R^1 je halogén, skupina $-NO_2$, skupina $-CN$, skupina $-NH_2$, (C_1-C_4) -alkylamínová skupina, kde alkyl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^{13} , skupina $-OH$, skupina $-SO_2-NH_2$,

(C_1-C_4) -alkyloxyskupina, kde alkyl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^{13} , (C_6-C_{14}) -arylová skupina, kde aryl je vybraný zo skupiny obsahujúcej fenyl, naftyl, bifenylyl, fluorenyl a antracenylyl

a je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^{13} , (C_1-C_4) -alkylová skupina, kde alkyl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^{13} , (C_1-C_4) -alkylsulfonylová skupina, kde alkyl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^{13} ,

bis[(C_1-C_4) -alkyl]amínová skupina, kde alkyl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^{13} , skupina $-C(O)-NH_2$, skupina $-C(O)-OH$, skupina $-C(O)-(C_1-C_4)$ -alkyl, kde alkyl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^{13} , $-C(O)-NH-$ (C_1-C_4) -alkylová skupina, kde alkyl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^{13} ,

skupina $-C(O)-NH-[(C_1-C_4)$ -alkyl] $_2$, kde alkyl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe

s R^{13} , skupina $-C(NH)-NH_2$, ureidoskupina,

(C_1-C_4) -alkyltio, kde alkyltio je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^{13} , alebo skupina $R^{11}R^{12}N-$,

R^{11} a R^{12} spoločne s dusíkovým atómom, ku ktorému sú viazané, tvoria skupinu vybranú zo skupiny obsahujúcej piperidín, morfolín, piperazín, tiomorfolín, pyrrolidín, pyrrolidinón a ketopiperazín

R^{13} je halogén, skupina $-CN$, $-(C_1-C_4)$ -alkylová skupina, $-(C_1-C_4)$ -alkyloxyskupina, skupina $-CF_3$, skupina $-C(O)-NH_2$ alebo skupina $-NH_2$,

R^{10} je vodíkový atóm alebo metyl,

U je skupina $-(CH_2)_m-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n$, kde n je nula, 1 alebo 2, m je nula alebo 1,

R^4 a R^5 sú nezávisle na sebe identické alebo rozdielne a sú vodíkový atóm, $-(C_1-C_6)$ -alkylová skupina, kde alkyl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^{13} , $-(C_6-C_{14})$ -fenyl- (C_1-C_4) -alkylová skupina, kde alkyl a fenyl je navzájom nezávisle nesubstituovaný alebo mono-, di-, alebo trisubstituovaný s R^{13} , $-(C_6-C_{14})$ -fenylová skupina, kde fenyl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^{13} , (C_6-C_{14}) -heteroarylová skupina, kde heteroaryl je vybraný zo skupiny obsahujúcej aziridín, oxirán, azetidín, pyrol, furán, tiofén, dioxol, imidazol, pyrazol, oxazol, izoxazol, tiazol, izotiazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, tetrazol, pyridín, pyrán, tiopyrán, pyridazín, pyrimidín, pyrazín, 1,2-oxazín, 1,3-oxazín, 1,4-oxazín, 1,2-tiazín, 1,3-tiazín, 1,4-tiazín, 1,2,3-triazín, 1,2,4-triazín, 1,3,5-triazín, azepín, 1,2-diazepín, 1,3-diazepín a 1,4-diazepín a je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^{13}

alebo $-(C_6-C_{14})$ -heteroaryl- (C_1-C_4) -alkylová skupina, kde alkyl a heteroaryl sú definované pred týmto a sú nezávisle na sebe nesubstituované alebo mono-, di- alebo trisubstituované s R^{13} , alebo

R^4 a R^5 spoločne s dusíkovým atómom, ku ktorému sú viazané, tvoria zvyšok vybraný zo skupiny obsahujúcej aziridín, oxirán, azetidín, pyrol, furán, tiofén, dioxol, imidazol, pyrazol, oxazol, izoxazol, tiazol, izotiazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, tetrazol, pyridín, pyrán, tiopyrán, pyridazín, pyrimidín, pyrazín, 1,2-oxazín, 1,3-oxazín, 1,4-oxazín, 1,2-tiazín, 1,3-tiazín, 1,4-tiazín, 1,2,3-triazín, 1,2,4-triazín, 1,3,5-triazín, azepín, 1,2-diazepín, 1,3-diazepín a 1,4-diazepín; kde spomínaný zvyšok je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^{13} ,

G je priama väzba, skupina $-(CH_2)_m$, skupina $-(CH_2)_m-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n$, skupina $-(CH_2)_m-C(O)-(CH_2)_n$, skupina $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n$, skupina $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-(CH_2)_n$, skupina $-(CH_2)_m-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n$ alebo skupina $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-(CH_2)_n$, kde n , m , a R^{10} sú definované pred týmto,

V je 1. 5- až 7-členná cyklická skupina vybraná zo skupiny obsahujúcej pyrolín, pyrrolidín, tetrahydrofurán, tetrahydrotiofén, dihydropyridín, tetrahydropyridín, piperidín, 1,3-dioxolán, 2-imidazolín, imidazolidín, 4,5-dihydro-1,3-oxazol, 1,3-oxazolidín, 4,5-dihydro-1,3-tiazol, 1,3-tiazolidín; perhydro-1,4-dioxán, piperazín, perhydro-1,4-oxazín (= morfolín), perhydro-1,4-tiazín (= tiomorfolín), perhydroazepín, indolín, izoindolín, 1,2,3,4-tetrahydrochinolín a 1,2,3,4-tetrahydroizochinolín, kde spomínaná cyklická skupina je nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe s R^{14} ,

2. $-(C_6-C_{14})$ -arylová skupina, kde aryl je vybraný zo skupiny obsahujúcej fenyl, naftyl, bifenylyl, fluorenyl a antracenylyl a je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo

trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^{14} , alebo

3. $-(C_6-C_{14})$ -heteroarylová skupina, kde heteroarylaryl je vybraný zo skupiny obsahujúcej aziridín, oxirán, azetidín, pyrol, furán, tiofén, dioxol, imidazol, pyrazol, oxazol, izoxazol, tiazol, izotiazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, tetrazol, pyridín, pyrán, tiopyrán, pyridazín, pyrimidín, pyrazín, 1,2-oxazín, 1,3-oxazín, 1,4-oxazín, 1,2-tiazín, 1,3-tiazín, 1,4-tiazín, 1,2,3-triazín, 1,2,4-triazín, 1,3,5-triazín, azepín, 1,2-diazepín, 1,3-diazepín, 1,4-diazepín, indol, izoindol, benzofurán, benzotiofén, 1,3-benzodioxol, indazol, chróman, benzimidazol, benzoxazol, benzotiazol, chinolín, izochinolín, izochróman, cinolín, chinazolín, chinoxalín, ftalazín, pteridín pyridyl, pyridopyridíny, pyridoimidazoly, pyridopyrimidíny a purín, kde spomínaný heteroaryl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^{14} ,

R^{14} je halogén, skupina $-OH$, skupina $-NR^4R^5$, skupina $=O$, $-(C_1-C_4)$ -alkylová skupina, $-(C_1-C_4)$ -alkoxylová skupina, skupina $-C(O)-OH$, skupina $-CN$, skupina $-C(O)-O-(C_1-C_4)$ -alkyl, skupina $-C(O)-NR^4R^5$, $-(C_1-C_8)$ -alkylsulfonylová skupina, $-C(O)-NH_2$, skupina $-SO_2-NR^4R^5$, skupina $-C(O)-NH-(C_1-C_8)$ -alkyl, skupina $-C(O)-NH-[(C_1-C_8)-alkyl]_2$, kde R^4 alebo R^5 sú definované pred týmto, a

M je 1. vodíkový atóm,

2. $-(C_1-C_4)$ -alkylová skupina, kde alkyl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^{14} ,

3. skupina $-C(O)-NR^4R^5$,

4. 5- až 7-členná cyklická skupina vybraná zo skupiny obsahujúcej pyrrolidín, tetrahydrofurán, tetrahydrotiofén, dihydropyridín, tetrahydropyridín, piperidín, 1,3-dioxolán, 2-imi-

dazolín, imidazolidín, 4,5-dihydro-1,3-oxazol, 1,3-oxazolidín, 4,5-dihydro-1,3-tiazol, 1,3-tiazolidín, perhydro-1,4-dioxán, piperazín, perhydro-1,4-oxazín; perhydro-1,4-tiazín, perhydroazepín, indolín, izoindolín, 1,2,3,4-tetrahydrochinolín a 1,2,3,4-tetrahydroizochinolín, kde spomínaná cyklická skupina je nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná navzájom nezávisle s R^{14} ,

5. $-(C_6-C_{14})$ -arylová skupina, kde aryl je vybraný zo skupiny obsahujúcej fenyl, naftyl, bifenylyl, fluorenyl a antracenylyl a je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^{14} , alebo

6. $-(C_6-C_{14})$ -heteroarylová skupina, kde heteroarylaryl je vybraný zo skupiny obsahujúcej aziridín, oxirán, azetidín, pyrol, furán, tiofén, dioxol, imidazol, pyrazol, oxazol, izoxazol, tiazol, izotiazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol; tetrazol, pyridín, pyrán, tiopyrán, pyridazín, pyrimidín, pyrazín, 1,2-oxazín, 1,3-oxazín, 1,4-oxazín, 1,2-tiazín, 1,3-tiazín, 1,4-tiazín, 1,2,3-triazín, 1,2,4-triazín, 1,3,5-triazín, azepín, 1,2-diazepín, 1,3-diazepín, 1,4-diazepín, indol, izoindol, benzofurán, benzotiofén, 1,3-benzodioxol, indazol, chróman, benzimidazol, benzoxazol, benzotiazol, chinolín, izochinolín, izochróman, cinolín, chinazolín, chinoxalín, ftalazín, pteridín, pyridyl, pyridopyridíny, pyridoimidazoly, pyridopyrimidíny a purín, kde spomínaný heteroaryl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^{14} ,

vo všetkých ich stereoizomérnych formách a zmesiach v ľubovoľnom pomere a ich fyziologicky prijateľné soli.

IX) Ďalším predmetom vynálezu sú zlúčeniny vzorca I, kde

R^0 je fenyl, kde fenyl je nesubstituovaný alebo mono- alebo disubstituovaný navzájom nezávisle s R^2 , alebo

pyridyl, kde pyridyl je nesubstituovaný alebo mono-, disubstituovaný nezávisle na sebe s R^2 ,

R^2 je chlór,

Q je priama väzba

Q' je -O-,

X je etylén,

W je fenyl alebo pyridyl, kde W je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^1 ,

za predpokladu, že Q' a U sú navzájom v 1,2- alebo 1,3-substitučných polohách a poloha 2 je nesubstituovaná,

R^1 je halogén, skupina $-NO_2$, skupina $-CN$, skupina $-NH_2$, (C_1-C_4) -alkylamínová skupina, kde alkyl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^{13} , skupina $-OH$, skupina $-SO_2-NH_2$, (C_1-C_4) -alkyloxyskupina, kde alkyl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^{13} , fenyl, kde fenyl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^{13} , (C_1-C_4) -alkylová skupina, kde alkyl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^{13} , (C_1-C_4) -alkylsulfonylová skupina, kde alkyl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný navzájom nezávisle s R^{13} , skupina bis $[(C_1-C_4)$ -alkyl]amínová skupina, kde alkyl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^{13} , skupina $-C(O)-NH_2$, skupina $-C(O)-OH$, $-C(O)-(C_1-C_4)$ -alkylová skupina, kde alkyl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^{13} , $-C(O)-NH-(C_1-C_4)$ -alkylová skupina, kde alkyl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^{13} ,

skupina $-C(O)-NH-[(C_1-C_4)$ -alkyl] $_2$, kde alkyl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný

nezávisle na sebe s R^{13} , skupina $-C(NH)-NH_2$, ureidoskupina, (C_1-C_4) -alkyltioskupina, kde alkyltioskupina je nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe s R^{13} , alebo $R^{11}R^{12}N-$,

R^{11} a R^{12} spoločne s dusíkovým atómom, ku ktorému sú pripojené, tvoria zvyšok vybraný zo skupiny obsahujúcej pyridín, fenyl, pyrazín, pyrimidín, pyrán, triazol, tetrahydropyridín, pyrrolidín, tetrazol, imidazol, imidazolín, furopyridín, cyklické guanidínium, pyrolopyridín a oxadiazol,

R^{13} je halogén, skupina $-CN$, $-(C_1-C_4)$ -alkylová skupina, $-(C_1-C_4)$ -alkyloxyskupina, skupina $-CF_3$, skupina $-C(O)-NH_2$ alebo skupina $-NH_2$,

R^{10} je vodíkový atóm alebo metyl,

U je skupina $-(CH_2)_m-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n$, kde n je nula, 1 alebo 2, m je nula alebo 1,

R^4 a R^5 sú nezávisle na sebe identické alebo rozdielne a sú vodíkový atóm, $-(C_1-C_6)$ -alkylová skupina, kde alkyl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^{13} , skupina $-(C_6-C_{14})$ -fenyl- (C_1-C_4) -alkyl-, kde alkyl a fenyl je navzájom nezávisle nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný s R^{13} , skupina $-(C_6-C_{14})$ -fenylová skupina, kde fenyl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^{13} ,

heteroaryl vybraný zo skupiny obsahujúcej pyridín, pyrazín, pyrimidín, pyrán, triazol, tetrahydropyridín, pyrrolidín, tetrazol, imidazol, imidazolín, furopyridín, cyklické guanidínium, pyrolopyridín a oxadiazol, kde heteroaryl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^{13} , alebo

R^4 a R^5 spoločne s dusíkovým atómom, ku ktorému sú pripojené, tvoria zvyšok vybraný zo skupiny obsahujúcej

aziridín, oxirán, azetidín, pyrol, furán, tiofén, dioxol, imidazol, pyrazol, oxazol, izoxazol, tiazol, izotiazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, tetrazol, pyridín, pyrán, tiopyrán, pyridazín, pyrimidín, pyrazín, 1,2-oxazín, 1,3-oxazín, 1,4-oxazín, 1,2-tiazín, 1,3-tiazín, 1,4-tiazín, 1,2,3-triazín, 1,2,4-triazín, 1,3,5-triazín, azepín, 1,2-diazepín, 1,3-diazepín a 1,4-diazepín; kde spomínaný zvyšok je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^{13}

G je priama väzba, skupina $-(CH_2)_m$, skupina $-(CH_2)_m-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n$, skupina $-(CH_2)_m-C(O)-(CH_2)_n$, skupina $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n$, skupina $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-(CH_2)_n$, skupina $-(CH_2)_m-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n$ alebo skupina $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-(CH_2)_n$,

kde n , m , a R^{10} sú definované pred týmto

V je tetrahydropyridín, piperidín, fenyl, piperazín alebo kde spomínané skupiny sú nesubstituované alebo mono-, di- alebo trisubstituované nezávisle na sebe s R^{14} ,

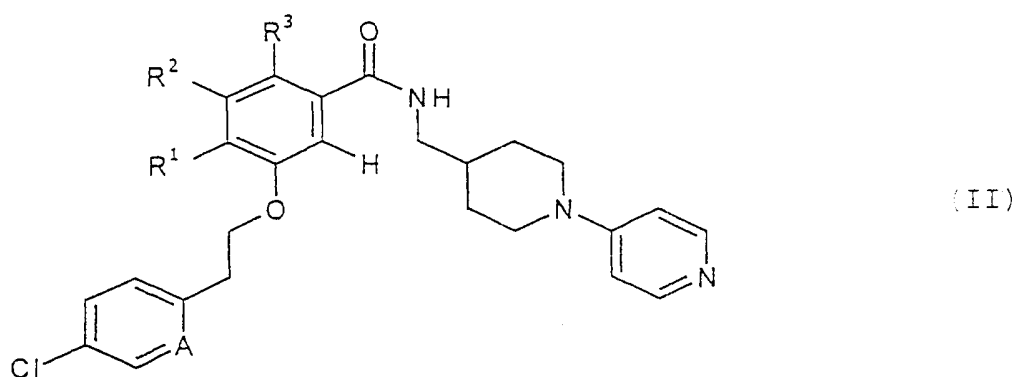
R^{14} je halogén, skupina $-OH$, skupina $-NR^4R^5$, skupina $=O$, $-(C_1-C_4)$ -alkylová skupina, $-(C_1-C_4)$ -alkoxylová skupina, skupina $-C(O)-OH$, skupina $-CN$, $-C(O)-O-(C_1-C_4)$ -alkylová skupina, skupina $-C(O)-NR^4R^5$, $-(C_1-C_8)$ -alkylsulfonylová skupina, skupina $-C(O)-NH_2$, skupina $-SO_2-NR^4R^5$, $-C(O)-NH-(C_1-C_5)$ -alkylová skupina, skupina $-C(O)-NH-[(C_1-C_8)-alkyl]_2$, kde R^4 alebo R^5 sú definované pred týmto, a

M je vodíkový atóm, $-(C_1-C_4)$ -alkylová skupina, kde alkyl je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s R^{14} , skupina $-C(O)-NR^4R^5$, alebo zvyšok vybraný zo skupiny obsahujúcej pyridín, fenyl, pyrazín, pyrimidín, pyrán, triazol, cyklohexyl, tetrahydropyridín, pyrrolidín, tetrazol, imidazol, imidazolín, furopyridín, cyklické guanidínium, pyrolopyridín alebo oxadiazol,

vo všetkých ich stereoizomérnych formách a ich zmesiach

vo všetkých pomeroch a ich fyziologicky prijateľné soli.

X) Ďalším predmetom vynálezu sú zlúčeniny vzorca II,



kde A je uhlíkový atóm alebo atóm dusíka, kde uhlíkový atóm môže byť nesubstituovaný alebo substituovaný s Cl, F alebo Br,

R^1 , R^2 a R^3 sú nezávisle na sebe vodíkový atóm, F, Cl, skupina $-O-CH_3$, skupina $-CH_3$, skupina $-C(O)-N(CH_2-CH_3)_2$, skupina $-C(O)-NH_2$, alebo skupina $-C(O)-NH-CH_2$ -piperidín-pyridín,

vo všetkých ich stereoizomérnych formách a ich zmesiach v ľubovoľnom pomere, polymorfne formy a ich zmesi v ľubovoľnom pomere a ich fyziologicky prijateľné soli.

Všeobecne, význam ľubovoľnej skupiny, zvyšku, heteroatómu, čísla a pod., ktoré sa môžu vyskytnúť viac ako jedenkrát v zlúčenine vzorca I, je nezávislý na význame tejto skupiny, zvyšku, heteroatómu, čísla a pod. v ľubovoľnom výskyte. Všetky skupiny, zvyšky, heteroatómy, čísla a pod., ktoré sa môžu vyskytovať viac ako jedenkrát v zlúčenine vzorca I, môžu byť identické alebo rozdielne.

V tomto vynáleze termín alkyl označuje v najširšom slova zmysle uhľovodíkový zvyšok, ktorý môže byť lineárny, to znamená s rovným reťazcom, alebo rozvetvený, a ktorý môže byť acyklický alebo cyklický zvyšok alebo zahŕňa kombináciu acyklickej a cyklickej podjednotky. Ďalej termín alkyl výslovne zahŕňa nasýtené skupiny rovnako ako skupiny nenasýtené, pričom tieto

môžu obsahovať jednu alebo viacej, napríklad, jednu, dve alebo tri dvojité väzby a/alebo trojité väzby, za predpokladu, že dvojité väzby nie sú umiestnené v alkylovom cykle takým spôsobom, že by vznikol aromatický cyklus. Všetky tieto tvrdenia tiež platia pokiaľ sa alkylová skupina vyskytuje ako substituent na ďalšom zvyšku, napríklad v alkyloxyzvyšku, alkyloxykarbonylovom zvyšku alebo arylalkylovom zvyšku. Príklady alkylových zvyškov obsahujúcich 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 alebo 8 uhlíkových atómov sú metyl, etyl, propyl, butyl, pentyl, hexyl, heptyl alebo oktyl, n-izoméry všetkých týchto zvyškov, izopropyl, izobutyl, 1-metylbutyl, izopentyl, neopentyl, 2,2-dimetylbutyl, 2-metylpentyl, 3-metylpentyl, izohexyl, sek-butyl, t-Bu, terc-pentyl, sek-butyl, terc-butyl alebo terc-pentyl.

Nenasýtené alkylové zvyšky sú napríklad, alkenylové zvyšky ako napríklad vinyl, 1-propenyl, 2-propenyl (= alyl), 2-butenyl, 3-butenyl, 2-metyl-2-butenyl, 3-metyl-2-butenyl, hexenyl alebo 1,3-pentadienyl, alebo alkynylové zvyšky ako napríklad etynyl, 1-propynyl, 2-propynyl (= propargyl) alebo 2-butynyl. Alkylové zvyšky môžu byť tiež nenasýtené, ak sú substituované.

Príklady cyklických alkylových zvyškov sú cykloalkylové zvyšky obsahujúce 3, 4, 5 alebo 6 kruhových atómov uhlíka ako sú napr. cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl alebo cyklohexyl, ktoré môžu byť tiež substituované a/alebo nenasýtené. Nenasýtené cyklické alkylové skupiny a nenasýtené cykloalkylové skupiny ako napríklad, cyklopentenyl alebo cyklohexenyl, môžu byť pripojené ľubovoľným uhlíkovým atómom.

Samozrejme, cyklická alkylová skupina musí obsahovať aspoň tri uhlíkové atómy a nenasýtená alkylová skupina musí obsahovať aspoň dva uhlíkové atómy. Je teda nutné chápať, že skupiny ako (C₁-C₃)-alkyl zahŕňajú okrem iného nasýtený acyklický (C₁-C₃)-alkyl, (C₃-C₆)-cykloalkyl, a nenasýtený (C₂-C₃)-alkyl ako napríklad (C₂-C₃)-alkenyl alebo (C₂-C₃)-alkynyl. Podobne, skupinu ako (C₁-C₄)-alkyl je nutné chápať tak, že zahŕňa okrem iného

nasýtený acyklický (C₁-C₄)-alkyl, nenasýtený (C₂-C₄)-alkyl ako (C₂-C₄)-alkenyl alebo (C₂-C₄)-alkynyl.

Pokiaľ nie je uvedené inak, termín alkyl výhodne zahŕňa acyklické nasýtené uhľovodíkové zvyšky, ktoré majú od jedného do šesť uhľíkových atómov a ktoré môžu byť lineárne alebo rozvetvené. Zvláštna skupina nasýtených acyklických alkylových zvyškov je tvorená (C₁-C₄)-alkylovými zvyškami ako metyl, etyl, n-propyl, izopropyl, n-butyl, izobutyl, sek-butyl a t-Bu.

Pokiaľ nie je uvedené inak, bez ohľadu na ľubovoľné konkrétne substituenty viazané k alkylovým skupinám, ktoré sú indikované v definícii zlúčenín vzorca I, alkylové skupiny môžu byť všeobecne nesubstituované alebo substituované jedným alebo viacerými, napríklad jeden, dva alebo tri, identické alebo rozdielnymi substituentami. Ľubovoľný typ substituentov v substituovaných alkylových zvyškoch môžu byť prítomné v ľubovoľnej požadovanej polohe za predpokladu, že substitúcia nevedie k nestabilnej molekule. Príklady substituovaných alkylových zvyškov sú alkylové zvyšky, v ktorých jeden alebo viacej, napríklad 1, 2, alebo 3 vodíkové atómy sú nahradené s atómom halogénu, konkrétne fluorovým atómom.

Termín mono- alebo bicyklická 5- až 14-členná arylóvá skupina označuje napríklad fenyl, bifenyl alebo naftyl.

Termín mono- alebo bicyklické 5- až 14-členné heteroaryly označuje (C₅-C₁₄)-aryl, v ktorom jeden alebo viacej z 5 až 10 kruhových atómov je nahradených heteroatómami ako sú dusík, kyslík alebo síra. Príklady sú pyridyl; ako je 2-pyridyl, 3-pyridyl alebo 4-pyridyl; pyrolyl; ako je 2-pyrolyl a 3-pyrolyl; furyl; ako je 2-furyl a 3-furyl; tienyl; ako je 2-tienyl a 3-tienyl; imidazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, izoxazolyl, tiazolyl, izotiazolyl, tetrazolyl, pyridazinylyl, pyrazinylyl, pyrimidinylyl, indolyl, izoindolyl, indazolyl, ftalazinylyl, chinolyl, izochinolyl alebo chinoxalinylyl alebo fenylpyridyl.

Termín R^{11} a R^{12} spoločne s dusíkovým atómom, ku ktorému sú pripojené, tvoria nasýtený alebo nenasýtený 5- až 6-členný monocyklický heterocyklický kruh, označuje pyrol, piperidín, pyrrolidín, morfolín, piperazín, pyridín, pyrimidín, imidazol alebo tiomorfolín.

Termín aryl označuje monocyklický alebo polycyklický uhľovodíkový zvyšok, v ktorom je prítomný aspoň jeden karbocyklický kruh, ktorý má konjugovaný pi elektrónový systém. V (C_6-C_{14}) -arylovom zvyšku je prítomných od 6 do 14 kruhových uhlíkových atómov. Príklady (C_6-C_{14}) -arylových zvyškov sú fenyl, naftyl, bifenylyl, fluorenyl alebo antracenylyl. Pokiaľ nie je uvedené inak, a bez ohľadu na ľubovoľné konkrétne substituenty viazané k arylovej skupine, ktoré sú indikované v definícii zlúčeniny vzorca I, arylové zvyšky, napríklad fenyl, naftyl alebo fluorenyl, môžu byť všeobecne nesubstituované alebo substituované s jedným alebo viacerými, napríklad jedným, dvoma alebo tromi identickými alebo rozdielnymi substituentami. Arylové zvyšky môžu byť viazané prostredníctvom ľubovoľnej požadovanej polohy, v substituovaných arylových zvyškoch môžu byť substituenty prítomné v ľubovoľnej požadovanej polohe.

Pokiaľ nie je uvedené inak, a bez ohľadu na ľubovoľné konkrétne substituenty viazané na arylové skupiny, ktoré sú indikované v definícii zlúčenín vzorca I, substituenty, ktoré môžu byť prítomné v substituovaných arylových skupinách sú napr. (C_1-C_8) -alkyl, obzvlášť (C_1-C_4) -alkyl, ako sú metyl, etyl alebo *t*-Bu, hydroxyl, (C_1-C_8) -alkyloxy, obzvlášť (C_1-C_4) -alkyloxy, ako napríklad metoxy, etoxy alebo *tert*-butoxy, metyléndioxy, etyléndioxy, F, Cl, Br, I, kyano, nitro, trifluórmetyl, trifluórmetoxy, hydroxymetyl, formyl, acetyl, amino, mono- alebo di- (C_1-C_4) -alkylamino, $((C_1-C_4)$ -alkyl)karbonylamino ako napríklad acetylamino, hydroxykarbonyl; $((C_1-C_4)$ -alkyloxy)karbonyl, karbamoyl, benzyl prípadne substituovaný vo fenylovej skupine, prípadne substituovaný fenyl, prípadne substituovaný fenoxyl alebo benzyloxy prípadne substituovaný vo fenylovej skupine.

Substituovaná arylová skupina, ktorá je prítomná v konkrétnej polohe zlúčeniny vzorca I, môže byť nezávisle na ostatných arylových skupinách substituovaná so substituentami vybranými z ľubovoľnej požadovanej podskupiny substituentov uvedenej pred týmto a/alebo v konkrétnej definícii tejto skupiny. Napríklad, substituovaná arylová skupina môže byť substituovaná jedným alebo viacerými identickými alebo rozdielnymi substituentami vybranými zo skupiny obsahujúcej (C₁-C₄)-alkyl, hydroxyl, (C₁-C₄)-alkyloxy, F, Cl, Br, I, kyano, nitro, trifluórmetyl, amino, fenyl, benzyl, fenoxi a benzyloxy. Všeobecne, výhodne nie viac ako dve nitro skupiny sú prítomné v zlúčenine vzorca I.

Pri monosubstituovaných fenylových zvyškoch môže byť substituent lokalizovaný v polohe 2-, polohe 3- alebo v polohe 4-, pričom polohy 3- a 4- sú preferované. Pokiaľ fenylová skupina nesie dva substituenty, môžu byť lokalizované v 2,3-polohách, 2,4-polohách, 2,5-polohách, 2,6-polohách, 3,4-polohách alebo 3,5-polohách. Pokiaľ fenylový zvyšok nesie tri substituenty môžu byť substituenty lokalizované v 2,3,4-polohách, 2,3,5-polohách, 2,3,6-polohách, 2,4,5-polohách, 2,4,6-polohách, alebo 3,4,5-polohách. Naftylové zvyšky môžu byť 1-naftyl a 2-naftyl. Pri substituovaných naftylových zvyškoch môžu byť substituenty lokalizované v ľubovoľných polohách, napríklad v monosubstituovaných 1-naftylových zvyškoch v polohách 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, alebo 8- a v monosubstituovaných 2-naftylových zvyškoch v polohe 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, alebo 8-. Bifenylylové zvyšky môžu byť 2-bifenylyl, 3-bifenylyl a 4-bifenylyl. Fluorenylové zvyšky môžu byť 1-, 2-, 3-, 4- alebo 9-fluorenyl. Pri monosubstituovaných fluorenylových zvyškoch viazaných prostredníctvom polohy 9- je substituent výhodne prítomný v polohe 1-, 2-, 3- alebo 4-.

4- až 15-členná mono- alebo polycyklická skupina, ktorá môže obsahovať žiadny, jeden, dva, tri alebo štyri heteroatómy, ako je dusík, síra alebo kyslík zahŕňa skupiny obsahujúce 4 až 15

kruhových atómov v materskom monocyklickom alebo bicyklickom karbocyklickom alebo heterocyklickom kruhovom systéme. Pri monocyklických skupinách karbocyklický alebo heterocyklický kruh je výhodne 5-členný, 6-členný alebo 7-členný kruh, obzvlášť výhodne 5-členný alebo 6-členný kruh. Aj pri bicyklických skupinách sú výhodne prítomné dva kondenzované kruhy, kde jeden z nich je a 5-členný kruh alebo 6-členný karbocyklický alebo heterocyklický kruh a druhý z nich je 5-členný alebo 6-členný heterocyklický alebo karbocyklický kruh, to znamená bicyklický kruh výhodne obsahuje 8, 9 alebo 10 kruhových atómov, obzvlášť výhodne 9 alebo 10 kruhových atómov. To zahŕňa nasýtené karbocyklické alebo heterocyklické kruhové systémy, ktoré neobsahujú žiadnu dvojitú väzbu v rámci kruhu, rovnako ako mono-nenasýtené a poly-nenasýtené karbocyklické alebo heterocyklické kruhové systémy, ktoré obsahujú jednu alebo viacej, napríklad, jednu, dve, tri, štyri alebo päť dvojitých väzieb v rámci kruhu, za predpokladu, že vzniknutý systém je stabilný. Nenasýtené kruhy môžu byť nearomatické alebo aromatické, to znamená dvojité väzby v rámci kruhu v tejto skupine môžu byť usporiadané takým spôsobom, že vzniká konjugovaný systém pí elektrónov. Aromatické kruhy v skupine môžu byť 5-členné alebo 6-členné kruhy, to znamená aromatické skupiny v skupine obsahujú 5 až 10 kruhových atómov. Aromatické kruhy v tejto skupine teda zahŕňajú 5-členné a 6-členné monocyklické karbocykly alebo heterocykly a bicyklické karbocykly alebo heterocykly zložené z dvoch 5-členných kruhov, jedného 5-členného kruhu a jedného 6-členného kruhu, alebo dvoch 6-členných kruhov. Pri bicyklických aromatických skupinách jeden alebo obe kruhy môžu obsahovať heteroatómy. Aromatické skupiny môžu byť tiež označované obvyklým termínom aryl alebo heteroaryl, pre ktoré zodpovedajúcim spôsobom platia všetky pred týmto aj za týmto uvedené definície a vysvetlenia.

Príklady karbocyklických skupín sú cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl, cykloheptyl a cyklooktyl, dekahydronaf-

talín, twistán (= tricyklo[4.4.0.0^{3,8}]dekán), adamantán (= tricyklo[3.3.1.1^{3,7}]dekán), noradamantán (= tricyklo[3.3.1.0^{3,7}]nonán), tricyklo[2.2.1.0^{2,6}]heptán, tricyklo[5.3.2.0^{4,9}]do-dekán, tricyklo[5.4.0.0^{2,9}]undekán alebo tricyklo[5.5.1.0^{3,11}]tridekán.

V heterocyklických skupinách sú výhodne prítomné 1, 2, 3 alebo 4 identické alebo rozdielne kruhové heteroatómy vybrané zo skupiny dusík, kyslík a síra. Obzvlášť výhodné je ak sú v týchto skupinách prítomné jeden alebo dva identické alebo rozdielne heteroatómy vybrané zo skupiny dusík, kyslík a síra. Kruhové heteroatómy môžu byť prítomné v ľubovoľnom počte a v ľubovoľnej požadovanej vzájomnej pozícii za predpokladu, že vzniknutý heterocyklický systém je známy v obore a je stabilný a vhodný ako podskupina v liekovej zlúčenine. Príklady materských štruktúr heterocyklov, od ktorých môžu byť odvodené 4 až 15-členné mono- alebo polycyklické skupiny, ako sú aziridín, oxirán, azetidín, pyrol, furán, tiofén, dioxol, imidazol, pyrazol, oxazol, izoxazol, tiazol, izotiazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, tetrazol, pyridín, pyrán, tiopyrán, pyridazín, pyrimidín, pyrazín, 1,2-oxazín, 1,3-oxazín, 1,4-oxazín, 1,2-tiazín, 1,3-tiazín, 1,4-tiazín, 1,2,3-triazín, 1,2,4-triazín, 1,3,5-triazín, azepín, 1,2-diazepín, 1,3-diazepín, 1,4-diazepín, indol, izoindol, benzofurán, benzotiofén, 1,3-benzodioxol, indazol, benzimidazol, benzoxazol, benzotiazol, chinolín, izochinolín, chróman, izochróman, cinnolín, chinazolín, chinoxalín, ftalazín, pyridoimidazoly, pyridopyridíny, pyridopyrimidíny, purín, pteridín a pod. rovnako ako kruhové systémy, ktoré vznikajú z uvedených heterocyklov fúziou (alebo kondenzáciou) karbocyklického kruhu, napríklad benzokondenzované, cyklopentakondenzované, cyklohexakondenzované alebo cykloheptakondenzované deriváty týchto heterocyklov.

Fakt, že mnohé z pred týmto uvedených názvov heterocyklov sú chemické mená nenasýtených alebo aromatických kruhových systémov nepredpokladá, že 4 až 15-členná mono- alebo polycyklická skupina musí byť odvodená len zo zodpovedajúceho nenasýteného

kruhového systému. Mená tu uvedené slúžia len k opisu kruhového systému s ohľadom na veľkosť kruhu a počet heteroatómov a ich relatívnu polohu. Ako bolo vysvetlené pred týmto, 4- až 15-členná mono- alebo polycyklická skupina môže byť nasýtená alebo čiastočne nenasýtená alebo aromatická a môže byť teda odvodená nie len od už pred týmto uvedených heterocyklov samotných, ale tiež od všetkých ich parciálne alebo celkom hydrogenovaných analógov a tiež od ich viac nenasýtených analógov pokiaľ je to možné. Ako príklady kompletne alebo parciálne hydrogenovaných analógov pred týmto uvedených heterocyklov, od ktorých môže byť odvodená táto skupina, môžeme uviesť nasledujúce: pyrolín, pyrolidín, tetrahydrofurán, tetrahydrotiofén, dihydropyridín, tetrahydropyridín, piperidín, 1,3-dioxolán, 2-imidazolín, imidazolidín, 4,5-dihydro-1,3-oxazol, 1,3-oxazolidín, 4,5-dihydro-1,3-tiazol, 1,3-tiazolidín, perhydro-1,4-dioxán, piperazín, perhydro-1,4-oxazín (= morfolín), perhydro-1,4-tiazín (= tiomorfolín), perhydroazepín, indolín, izoindolín, 1,2,3,4-tetrahydrochinolín, 1,2,3,4-tetrahydroizochinolín, a pod.

4- až 15-členná mono- alebo polycyklická skupina môže byť viazaná prostredníctvom ľubovoľného kruhového uhlíkového atómu, a v prípade dusíkových heterocyklov prostredníctvom vhodného kruhového dusíkového atómu. Teda napríklad, pyrolylový zvyšok môže byť 1-pyrolyl, 2-pyrolyl alebo 3-pyrolyl, pyrolidinylový zvyšok môže byť pyrolidín-1-yl (= pyrolidino), pyrolidín-2-yl alebo pyrolidín-3-yl, pyridinylový zvyšok môže byť pyridín-2-yl, pyridín-3-yl alebo pyridín-4-yl, piperidinylový zvyšok môže byť piperidín-1-yl (= piperidino), piperidín-2-yl, piperidín-3-yl alebo piperidín-4-yl. Furyl môže byť 2-furyl alebo 3-furyl, tienyl môže byť 2-tienyl alebo 3-tienyl, imidazolyl môže byť imidazol-1-yl, imidazol-2-yl, imidazol-4-yl alebo imidazol-5-yl, 1,3-oxazolyl môže byť 1,3-oxazol-2-yl, 1,3-oxazol-4-yl alebo 1,3-oxazol-5-yl, 1,3-tiazolyl môže byť 1,3-tiazol-2-yl, 1,3-tiazol-4-yl alebo 1,3-tiazol-5-yl, pyrimidinyl môže byť py-

rimidín-2-yl, pyrimidín-4-yl (= 6-pyrimidinyl) alebo 5-pyrimidinyl, piperazinylyl môže byť piperazín-1-yl (= piperazín-4-yl = piperazino) alebo piperazín-2-yl. Indolylyl môže byť indol-1-yl, indol-2-yl, indol-3-yl, indol-4-yl, indol-5-yl, indol-6-yl alebo indol-7-yl. Podobne, benzimidazolylové, benzoxazolylové a benzotiazolové zvyšky môžu byť viazané prostredníctvom 2-polohy a prostredníctvom ľubovoľnej polohy 4, 5, 6 a 7. Chinolinylyl môže byť chinolín-2-yl, chinolín-3-yl, chinolín-4-yl, chinolín-5-yl, chinolín-6-yl, chinolín-7-yl alebo chinolín-8-yl, izochinolinylyl môže byť izochinolín-1-yl, izochinolín-3-yl, izochinolín-4-yl, izochinolín-5-yl, izochinolín-6-yl, izochinolín-7-yl alebo izochinolín-8-yl. Okrem toho, že môžu byť viazané prostredníctvom ľubovoľnej polohy naznačenej pre chinolinylyl a izochinolinylyl, 1,2,3,4-tetrahydrochinolinylyl a 1,2,3,4-tetrahydroizochinolinylyl môže byť tiež viazaný prostredníctvom dusíkových atómov v 1-polohy a popri prípade 2-polohy.

Pokiaľ nie je uvedené inak a bez ohľadu na konkrétne substituenty viazané na 4 až 15-člennú mono- alebo polycyklickú skupinu alebo na ľubovoľnú inú heterocyklickú skupinu, ktorá je indikovaná v definícii zlúčeniny vzorca I, 4 až 15-členná mono- alebo polycyklická skupina môže byť nesubstituovaná alebo substituovaná na kruhových uhlíkových atómoch s jedným alebo viacerými, napríklad jedným, dvoma, tromi, štyrmi alebo piatimi identickými alebo rozdielnymi substituentami ako napríklad (C₁-C₈)-alkylová skupina, zvlášť (C₁-C₄)-alkylová skupina, (C₁-C₈)-alkyloxyskupina, zvlášť (C₁-C₄)-alkyloxyskupina, (C₁-C₄)-alkyltio skupina, halogén, nitroskupina, aminoskupina, skupina ((C₁-C₄)-alkyl)karbonylamino ako sú acetylamino skupina, trifluórmetylová skupina, trifluórmetyloxyskupina, hydroxylová skupina, oxoskupina, hydroxy-(C₁-C₄)-alkylová skupina ako napr. hydroxymetylová alebo 1-hydroxyetylová alebo 2-hydroxyetylová skupina, metyléndioxyskupina, etyléndioxyskupina, formylová skupina, acetyl skupina, kyanoskupina, aminosulfonylová skupina, metylsulfonylová skupina, hydroxykarbonylová skupina, aminokar-

bonylová skupina, (C₁-C₄)-alkyloxykarbonylová skupina, prípadne substituovaný fenyl, prípadne substituovaná fenoxyskupina, benzyl prípadne substituovaný vo fenylovej skupine, benzyloxyskupina prípadne substituovaná vo fenylovej skupine, a pod. Substituenty môžu byť prítomné v ľubovoľnej požadovanej polohe, za predpokladu, že vzniká stabilná molekula. Samozrejme, oxoskupina nemôže byť prítomná na aromatickom kruhu. Každý vhodný kruhový dusíkový atóm vo 4- až 15-člennej mono- alebo polycyklickej skupine môže byť nezávisle na sebe nesubstituovaný, to znamená nesúci vodíkový atóm, alebo môže byť substituovaný, to znamená nesúci substituent ako (C₁-C₈)-alkylová skupina, napríklad (C₁-C₄)-alkylová skupina ako napríklad metyl alebo etyl, prípadne substituovaný fenyl, fenyl-(C₁-C₄)-alkylová skupina, napríklad benzyl, prípadne substituovaný vo fenylovej skupine, hydroxy-(C₂-C₄)-alkylová skupina ako napríklad 2-hydroxyetyl, acetyl alebo ďalšia acylová skupina, metylsulfonylová alebo iná sulfonylová skupina, aminokarbonylová skupina, (C₁-C₄)-alkyloxy-karbonylová skupina a pod. Všeobecne, v zlúčeninách vzorca I môžu byť dusíkaté heterocykly prítomné tiež ako N-oxidy alebo ako kvartérne soli. Kruhové atómy síry môžu byť oxidované na sulfoxid alebo na sulfón.

Teda, napríklad tetrahydrotienylový zvyšok môže byť prítomný ako S,S-dioxotetrahydrotienylový zvyšok alebo tiomorfolínylový zvyšok ako tiomorfolín-4-yl môže byť prítomný ako 1-oxo-tiomorfolín-4-yl alebo 1,1-dioxo-tiomorfolín-4-yl. Substituovaná 4- až 15-členná mono- alebo polycyklická skupina, ktorá môže byť prítomná v konkrétnej polohe zlúčeniny vzorca I, môže byť nezávisle na ďalších skupinách substituovaná substituentami vybranými z požadovanej podskupiny substituentov uvedených pred týmto a/alebo v definícii tejto skupiny.

Príklady 5- až 7-členného monocyklického heterocyklického kruhu, obsahujúceho aspoň jeden dusíkový atóm a prípadne substituovaného oxoskupinou, sú piperidín, morfolín, piperazín, tiomorfolín, pyrrolidín, pyrrolidinón, a ketopiperazín.

3- až 7-členná monocyklická skupina, ktorá môže obsahovať žiadny, jeden, dva, tri alebo štyri heteroatómy ako je dusík, síra alebo kyslík, zahŕňajú skupiny obsahujúce 3 až 7 kruhových atómov v materskom monocyklickom karbocyklickom alebo heterocyklickom kruhovom systéme. Karbocyklický alebo heterocyklický kruh je výhodne 5-členný alebo 6-členný kruh. To zahŕňa nasýtené karbocyklické alebo heterocyklické kruhové systémy, ktoré neobsahujú žiadnu dvojitú väzbu v kruhu, rovnako ako mono-nenasýtené a poly-nenasýtené karbocyklické alebo heterocyklické kruhové systémy, ktoré obsahujú jednu alebo viac, napríklad jednu, dve alebo tri dvojitú väzby v kruhu, za predpokladu, že vzniknutý systém je stabilný. Nenasýtené kruhy môžu byť nearomatické alebo aromatické, to znamená dvojitú väzbu v kruhu v tejto skupine môžu byť usporiadané takým spôsobom, že vzniká konjugovaný systém pi elektrónov. Aromatické kruhy v tejto skupine teda zahŕňajú 5-členné a 6-členné monocyklické karbocykly alebo heterocykly. Aromatické skupiny môžu byť tiež označované obvyklým termínom aryl alebo heteroaryl, pre ktoré platia zodpovedajúcim spôsobom všetky definície a vysvetlenia uvedené pred týmto alebo za týmto.

Príklady karbocyklických skupín sú cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl, cykloheptyl a cyklooktyl.

V heterocyklických skupinách sú výhodne prítomné 1, 2, 3 alebo 4 identické alebo rozdielne kruhové heteroatómy vybrané zo skupiny dusík, kyslík a síra. Obzvlášť preferované v týchto skupinách sú jeden alebo dva identické alebo rozdielne heteroatómy vybrané zo skupiny dusík, kyslík a síra. Kruhové heteroatómy môžu byť prítomné v ľubovoľnom počte a v ľubovoľnej vzájomnej polohe za predpokladu, že vzniknutý heterocyklický systém je známy v obore a je stabilný a vhodný ako podskupina v liekovej zlúčenine. Príklady materských štruktúr heterocyklov, od ktorých môže byť odvodená 3- až 7-členná monocyklická skupina, sú aziridín, oxirán, azetidín, pyrol, furán, tiofén, dioxol, imidazol, pyrazol, oxazol, izoxazol, tiazol, izotiazol,

1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, tetrazol, pyridín, pyrán, tiopyrán, pyridazín, pyrimidín, pyrazín, 1,2-oxazín, 1,3-oxazín, 1,4-oxazín, 1,2-tiazín, 1,3-tiazín, 1,4-tiazín, 1,2,3-triazín, 1,2,4-triazín, 1,3,5-triazín, azepín, 1,2-diazepín, 1,3-diazepín, 1,4-diazepín a pod.

Fakt, že mnohé z pred týmto uvedených názvov heterocyklov sú chemické mená nenasýtených alebo aromatických kruhových systémov nepredpokladá, že 3- až 7-členná monocyklická skupina musí byť odvodená len od zodpovedajúceho nenasýteného kruhového systému. Mená tu uvedené slúžia len k opisu kruhového systému s ohľadom na veľkosť kruhu a počet heteroatómov a ich relatívnu polohu. Ako to bolo vysvetlené pred týmto, 3- až 7-členná monocyklická skupina môže byť nasýtená alebo čiastočne nenasýtená alebo aromatická a môže byť teda odvodená nie len od už uvedených heterocyklov samotných, ale tiež od všetkých ich parciálne alebo celkom hydrogenovaných analógov a tiež od ich viac nenasýtených analógov pokiaľ je to možné. Ako príklady kompletne alebo parciálne hydrogenovaných analógov pred týmto uvedených heterocyklov, od ktorých môže byť odvodená táto skupina, môžeme uviesť nasledujúce: pyrolín, pyrolidín, tetrahydrofurán, tetrahydrotiofén, dihydropyridín, tetrahydropyridín, piperidín, 1,3-dioxolán, 2-imidazolín, imidazolidín, 4,5-dihydro-1,3-oxazol, 1,3-oxazolidín, 4,5-dihydro-1,3-tiazol, 1,3-tiazolidín, perhydro-1,4-dioxán, piperazín, perhydro-1,4-oxazín (= morfolín), perhydro-1,4-tiazín (= tiomorfolín), perhydroazepín a pod.

3- až 7-členná monocyklická skupina môže byť viazaná prostredníctvom ľubovoľného kruhového uhlíkového atómu a v prípade dusíkatých heterocyklov prostredníctvom ľubovoľného kruhového dusíkového atómu. Tak napríklad, pyrolylový zvyšok môže byť 1-pyrolyl, 2-pyrolyl alebo 3-pyrolyl, pyrolidinylový zvyšok môže byť pyrolidín-1-yl (= pyrolidino), pyrolidín-2-yl alebo pyrolidín-3-yl, pyridinylový zvyšok môže byť pyridín-2-yl, pyridín-3-yl alebo pyridín-4-yl, piperidinylový zvyšok môže byť piperidín-1-yl (= piperidino), piperidín-2-yl, piperidín-3-yl

alebo piperidín-4-yl. Furyl môže byť 2-furyl alebo 3-furyl, tienyl môže byť 2-tienyl alebo 3-tienyl, imidazolyl môže byť imidazol-1-yl, imidazol-2-yl, imidazol-4-yl alebo imidazol-5-yl, 1,3-oxazolyl môže byť 1,3-oxazol-2-yl, 1,3-oxazol-4-yl alebo 1,3-oxazol-5-yl, 1,3-tiazolyl môže byť 1,3-tiazol-2-yl, 1,3-tiazol-4-yl alebo 1,3-tiazol-5-yl, pyrimidinyl môže byť pyrimidín-2-yl, pyrimidín-4-yl (= 6-pyrimidinyl) alebo 5-pyrimidinyl, piperazinyl môže byť piperazín-1-yl (= piperazín-4-yl = piperazino) alebo piperazín-2-yl.

Pokiaľ nie je uvedené inak a bez ohľadu na konkrétne substituenty viazané na 3- až 7-člennú monocyklickú skupinu alebo na ľubovoľnú inú heterocyklickú skupinu, ktorá je indikovaná v definícii zlučeniný vzorca I, môže byť nesubstituovaná alebo substituovaná na kruhových uhlíkových atómoch s jedným alebo viacerými, napríklad jedným, dvoma, tromi, štyrmi alebo piatimi identickými alebo rozdielnymi substituentami ako je napríklad (C₁-C₈)-alkylová skupina, zvlášť (C₁-C₄)-alkylová skupina, (C₁-C₈)-alkyloxyskupina, zvlášť (C₁-C₄)-alkyloxyskupina; (C₁-C₄)-alkyltioskupina, halogén, nitro-skupina, aminoskupina, ((C₁-C₄)-alkyl)karbonylamínová skupina ako acetylamínoskupina, trifluórmetylová skupina, trifluórmetoxy-skupina, hydroxylová skupina, oxoskupina, hydroxy-(C₁-C₄)-alkylová skupina ako napríklad hydroxymetylová alebo 1-hydroxyetylová alebo 2-hydroxyetylová skupina, metyléndioxyskupina, etyléndioxyskupina, formylová skupina, acetyl-skupina, kyanoskupina, aminosulfonylová skupina, metylsulfonylová skupina, hydroxykarbonylová skupina, aminokarbonylová skupina; (C₁-C₄)-alkyloxykarbonylová skupina, prípadne substituovaný fenyl, prípadne substituovaná fenoxyskupina, benzyl prípadne substituovaný vo fenylovej skupine, benzyloxyskupina prípadne substituovaná vo fenylovej skupine, a pod. Substituenty môžu byť prítomné v ľubovoľnej požadovanej pozícii za predpokladu, že vznikne stabilná molekula. Samozrejme, oxo skupina nemôže byť prítomná v aromatickom kruhu. Každý vhodný kruhový dusíkový atóm

v 3- až 7-člennej monocyklickej skupine môže byť navzájom nezávisle nesubstituovaný, to znamená nesúci vodíkový atóm, alebo môže byť substituovaný, to znamená nesúci substituent ako napríklad (C₁-C₈)-alkylovú skupinu, napríklad (C₁-C₄)-alkylová skupina ako napríklad metyl alebo etyl, prípadne substituovaný fenyl, fenyl-(C₁-C₄)-alkylová skupina, napríklad benzyl, prípadne substituovaný vo fenylovej skupine, hydroxy-(C₂-C₄)-alkylová skupina ako napríklad 2-hydroxyetyl, acetyl alebo ďalšia acylová skupina, metylsulfonylová alebo iná sulfonylová skupina, aminokarbonylová skupina, (C₁-C₄)-alkyloxykarbonylová skupina a pod. Všeobecne, v zlúčeninách vzorca I môžu byť dusíkaté heterocykly prítomné tiež ako N-oxidy alebo ako kvartérne soli. Kruhové atómy síry môžu byť oxidované na sulfoxid alebo na sulfón. Teda, napríklad tetrahydrotienylový zvyšok môže byť prítomný ako S,S-dioxotetrahydrotienylový zvyšok alebo tiomorfolínylový zvyšok ako tiomorfolín-4-yl môže byť prítomný ako 1-oxo-tiomorfolín-4-yl alebo 1,1-dioxo-tiomorfolín-4-yl. Substituovaná 3- až 7-členná monocyklická skupina, ktorá môže byť prítomná v konkrétnej polohe zlúčeniny vzorca I, môže byť nezávisle na ďalších skupinách substituovaná substituentami vybranými z požadovanej podskupiny substituentov uvedených pred týmto a/alebo v definícii tejto skupiny.

Halogén je fluór, chlór, bróm alebo jód, výhodne fluór, chlór alebo bróm, zvlášť výhodný je chlór alebo bróm.

Opticky aktívne uhlíkové atómy prítomné v zlúčeninách vzorca I môžu byť navzájom nezávisle v R konfigurácii alebo v S konfigurácii. Zlúčeniny vzorca I môžu byť prítomné vo forme čistých enantiomérov alebo čistých diastereoizomérov alebo vo forme zmesí enantiomérov a/alebo diastereoizomérov, napríklad vo forme racemátov. Tento vynález sa vzťahuje na čisté enantioméry a zmesi enantiomérov rovnako ako na čisté diastereoizoméry a zmesi diastereoizomérov. Vynález zahŕňa zmesi dvoch alebo viacerých ako dvoch stereoizomérov vzorca I, a zahŕňa všetky pomery stereoizomérov v zmesi. V prípade, že

zlúčeniny vzorca I môžu byť prítomné ako E a Z izoméry (alebo ako cis a trans izoméry), vynález sa vzťahuje ako na čisté E izoméry tak aj na čisté Z izoméry a na zmesi E/Z izomérov vo všetkých pomeroch. Vynález tiež zahŕňa všetky tautoméne formy zlúčenín vzorca I.

Diastereoizoméry, vrátane E/Z izomérov, môžu byť separované na jednotlivé izoméry, napríklad pomocou chromatografie. Racemáty môžu byť separované na dva enantioméry pomocou obvyklých metód, napríklad chromatografií na chirálnej fáze alebo rezolúcie napr. pomocou kryštalizácie diastereoizomérnych solí získaných s opticky aktívnymi kyselinami alebo bázami. Stereochemicky uniformné zlúčeniny vzorca I môžu byť tiež získané použitím stereochemicky uniformných východiskových materiálov alebo s využitím stereoselektívnych reakcií.

Výber zabudovania stavebného kameňa s R alebo S konfiguráciou do zlúčeniny vzorca I, alebo v prípade aminokyselinových jednotiek prítomných v zlúčenine vzorca I výber zabudovania stavebných kameňov označovaných ako D- alebo L-aminokyselinové zlúčeniny, môže závisieť napr. na požadovaných charakteristikách zlúčeniny vzorca I. Napríklad, zabudovanie D-aminokyselinových stavebných blokov môže mať za následok zvýšenie stability in vitro alebo in vivo. Zabudovaním D-aminokyselinového stavebného bloku sa môže tiež docieľiť požadované zvýšenie alebo zníženie farmakologickej aktivity zlúčeniny. V niektorých prípadoch môže byť vhodné nechať zlúčeninu aktívnu len po krátky časový interval. V takom prípade môže zabudovanie L-aminokyselinového stavebného bloku do zlúčeniny dovoliť endogénnym peptidázam individuálne natrávenie zlúčeniny in vivo, čím sa limituje expozícia jedinca aktívnej zlúčeniny. Podobný efekt môže byť pozorovaný v zlúčeninách podľa tohto vynálezu zmenou konfigurácie v inom stavebnom bloku z konfigurácie S na konfiguráciu R alebo obrátene. Ak sa vezmú do úvahy medicínalne potreby, odborník v obore môže určiť potrebné charakteristiky, napríklad

preferovanú stereochemiu požadovanej zlúčeniny podľa tohto vynálezu.

Fyziologicky prijateľné soli zlúčenín vzorca I sú netoxické soli, ktoré sú fyziologicky akceptovateľné, zvlášť farmaceuticky využiteľné soli. Takéto soli zlúčenín vzorca I obsahujúce kyslé skupiny, napríklad karboxylovú skupinu COOH, sú napríklad soli alkalických kovov alebo kovov alkalických zemín ako sú sodné soli, draselné soli, horečnaté soli a vápenaté soli, a také soli s fyziologicky tolerovateľnými kvartérnymi amónnymi iónami ako je tetrametylamónium alebo tetraetylamónium, kyslé adičné soli s amoniakom a fyziologicky tolerovateľné organické amíny, ako je metylamín, dimetylamín, trimetylamín, etylamín, trietylamín, etanolamín alebo tris-(2-hydroxyetyl)amín. Bázické skupiny obsiahnuté vo vzorci I, napríklad aminoskupiny alebo guanidínové skupiny, tvoria adičné soli s kyselinami ako napríklad kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina sírová, kyselina dusičná alebo kyselina fosforečná alebo s organickými karboxylovými kyselinami a sulfónovými kyselinami ako sú kyselina mravčia, kyselina octová, kyselina šťavelová, kyselina citrónová, kyselina mliečna, kyselina jablčná, kyselina jantárová, kyselina malónová, kyselina benzoová, kyselina maleínová, kyselina fumárová, kyselina vínna, kyselina metánsulfónová alebo kyselina p-toluénsulfónová. Zlúčeniny vzorca I, ktoré zároveň obsahujú bázické skupiny a kyslé skupiny, napr. guanidínová skupina a karboxylová skupina, môžu byť tiež prítomné ako zwitterióny (betaíny), ktoré sú také zahrnuté v tomto vynáleze.

Soli zlúčenín vzorca I môžu byť získané obvyklými spôsobmi známymi odborníkom v obore, napríklad kombinovaním zlúčeniny vzorca I s anorganickou alebo organickou kyselinou alebo bázou v rozpúšťadle alebo dispergačnom činidle, alebo z iných solí pomocou výmeny katiónov alebo výmeny aniónov. Tento vynález tiež zahŕňa všetky soli zlúčenín vzorca I, ktoré sú vďaka svojej nízkej fyziologickej tolerovateľnosti nevhodné na priame

použitie ako farmaceutiká, avšak sú vhodné napríklad ako intermediáty na uskutočňovanie ďalších chemických modifikácií zlúčenín vzorca I alebo ako východiskové látky na prípravu fyziologicky tolerovateľných solí. Tento vynález ďalej zahŕňa všetky solváty zlúčenín vzorca I, napríklad hydráty alebo adukty s alkoholmi.

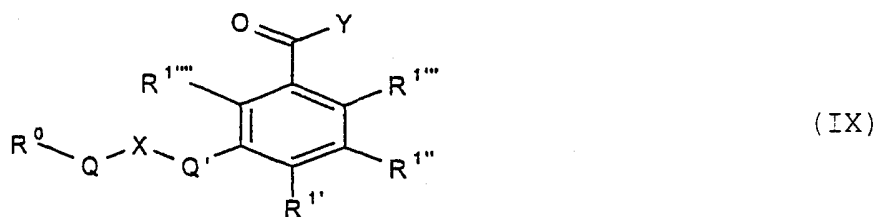
Vynález tiež zahŕňa deriváty a modifikácie zlúčenín vzorca I, napríklad proliečivá, chránené formy a ďalšie fyziologicky tolerovateľné deriváty, rovnako ako aktívne metabolity zlúčenín vzorca I. Vynález sa zvlášť vzťahuje na proliečivá a chránené formy zlúčenín vzorca I, ktoré môžu byť prevedené na zlúčeniny vzorca I vo fyziologických podmienkach. Vhodné proliečivá zlúčenín vzorca I, to znamená chemicky modifikované deriváty zlúčenín vzorca I majúce vlastnosti, ktoré sú vylepšené požadovaným spôsobom, napr. s ohľadom na rozpustnosť, biodostupnosť alebo trvanie akcie, sú známe odborníkom v obore. Detailnejšie informácie týkajúce sa proliečiv je možné nájsť v štandardnej literatúre, ako napríklad v Design of Prodrugs, H. Bundgaard (ed.), Elsevier, 1985, Fleisher et al., Advanced Drug Delivery Reviews 19 (1996) 115-130; alebo H. Bundgaard, Drugs of the Future 16 (1991) 443, ktoré sú tu všetky zahrnuté ako referencie. Vhodné proliečivá zlúčenín vzorca I sú zvlášť acylové proliečivá a karbamátové proliečivá acylovateľných dusík-obsahujúcich skupín ako sú aminoskupiny a guanidínové skupiny a tiež esterové proliečivá a amidové proliečivá karboxylových skupín, ktoré môžu byť prítomné v zlúčeninách vzorca I. Pri acylových proliečivách a karbamátových proliečivách sú jeden alebo viac, napríklad jeden alebo dva vodíkové atómy na atómoch dusíka, nahradené s acylovou skupinou alebo karbamátovou skupinou, výhodne (C₁-C₆)-alkyloxykarbonylovou skupinou. Vhodné acylové skupiny a karbamátové skupiny pre acylové proliečivá a karbamátové proliečivá sú, napríklad skupina R^{P1}-CO- a skupina R^{P2}O-CO-, kde R^{P1} je vodík, (C₁-C₁₈)-alkylová skupina, (C₃-C₉)-cykloalkylová skupina,

(C₃-C₈)-cykloalkyl-(C₁-C₄)-alkylová skupina, (C₆-C₁₄)-arylová skupina, skupina Het-, (C₆-C₁₄)-aryl-(C₁-C₄)-alkylová skupina alebo Het-(C₁-C₄)-alkylová skupina a kde R^{P2} má význam uvedený pre R^{P1} s výnimkou vodíka.

XI) Tento vynález sa tiež vzťahuje na spôsoby prípravy, ktorými je možné získať zlúčeniny vzorca I, a ktoré zahŕňajú uskutočnenie jedného alebo viac syntetických krokov opísaných za týmto. Zlúčeniny vzorca I môžu byť všeobecne pripravené využitím postupov opísaných za týmto, spoločne so syntetickými postupmi známymi odborníkom v obore organickej syntézy (pozri napr. J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 4. vydanie, John Wiley & Sons, 1992), alebo ich variantami ako je zrejme odborníkom v obore, napr. pomocou konvergentnej syntézy, spojením dvoch alebo viacerých fragmentov, ktoré môžu byť odvodené retrosynteticky zo vzorca I a syntéza týchto fragmentov je známa odborníkom v obore. Počas prípravy zlúčenín vzorca I môže byť všeobecne výhodné alebo nevyhnutné zaviesť funkčné skupiny, ktoré môžu viesť k nežiaducim reakciám alebo vedľajším reakciám v zodpovedajúcich syntetických krokoch, vo forme prekurzorových skupín, ktoré môžu byť neskôršie prevedené na požadované funkčné skupiny alebo dočasne chránených funkčných skupín pomocou stratégie využitia chrániacich skupín vhodných pre daný syntetický problém. Tieto stratégie sú dobre známe odborníkom v obore (pozri napr. Greene a Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, 1991 alebo P. Kocienski, *Protecting Groups*, Thieme 1994). Ako príklady prekurzorových skupín môžu byť spomenuté nitroskupina a kyanoskupina, ktoré môžu byť neskôršie prevedené redukciou, napríklad katalytickou hydrogenáciou, na aminoskupinu, popripade na aminometylovú skupinu. Chrániace skupiny môžu tiež mať význam tuhej fázy a štiepenia z tuhej fázy na odstránenie chrániacej skupiny. Použitie týchto techník je známe odborníkom v obore a je opísané napr. v (Burgess K. (Ed.) *Solid Phase Organic Synthesis*, New York, Wiley 2000). Napríklad, fenolická hydroxyskupina môže byť

pripojená k tritylovanej polystyrénovej živici, ktorá slúži ako chrániaca skupina, a molekula sa odštiepi z tejto živice pomocou TFA v neskoršom štádiu syntézy.

Napríklad, na prípravu jednej zo zlúčenín vzorca I, kde W je fenyl a kde U má význam skupiny $-(CH_2)_0C(O)NR^{10}(CH_2)_1-$, sa môže použiť stavebný blok vzorca XI,



kde R^0 , Q, Q', X sú definované pred týmto pre zlúčeninu vzorca I, avšak funkčné skupiny zlúčeniny XI môžu byť prípadne prítomné vo forme prekurzorových skupín alebo môžu byť chránené chrániacimi skupinami známymi odborníkom v obore, napr. aminoskupina môže byť ochránená s *tert*-butyloxykarbonylovou skupinou alebo benzyloxykarbonylovou skupinou. $R^{1'}$, $R^{1''}$, $R^{1'''}$, $R^{1''''}$ sú definované ako vodík alebo ako R^1 , ktorá má rovnaký význam ako vo vzorci zlúčeniny I, avšak môže byť prípadne prítomná vo forme prekurzorovej skupiny alebo môže byť ochránená chrániacou skupinou známou odborníkom v obore, napr. hydroxyskupina môže byť pripojená k polystyrénovej živici a Y je nukleofilne substituovateľná odstupujúca skupina alebo hydroxyskupina, ktorá môže byť tiež pripojená k polystyrénovej živici. Táto zlúčenina sa nechá reagovať s fragmentom vzorca XII



kde R^{10} , V, G a M sú definované pred týmto pre zlúčeniny vzorca I, avšak funkčné skupiny vzorca XII môžu byť prípadne prítomné vo forme prekurzorových skupín alebo môžu byť chránené pomocou chrániacich skupín.

Skupina COY vo vzorci XI je výhodne karboxylová funkčná skupina COOH alebo aktivovaný derivát karboxylovej kyseliny. Y

teda môže byť napríklad hydroxylová skupina, halogén, zvlášť chlór alebo bróm, alkoxylová skupina, zvlášť metoxyskupina alebo etoxyskupina, aryloxyskupina, napríklad fenoxyskupina alebo pentafluórfenoxyskupina, fenyltioskupina, metyltioskupina, 2-pyridyltioskupina alebo zvyšok dusíkatého heterocyklu viazaného cez dusíkový atóm, zvlášť zvyšok azolu ako napríklad 1-imidazolylová skupina. Y môže ďalej byť napríklad skupina ((C₁-C₄)-alkyl)-O-CO-O- alebo tozylsulfonyloxyskupina a aktivovaným derivátom kyseliny teda môže byť zmiešaný anhydrid.

Ak Y je hydroxylová skupina, potom karboxylová kyselina sa najskôr vhodne aktivuje, napríklad jednou z mnohých rôznych metód používaných v peptidovej kopulácii, ktoré sú dobre známe odborníkom v obore. Príklady vhodných aktivačných činidiel sú O-((kyano(etoxykarbonyl)metylén)amino)-1,1,3,3-tetrametylurónium tetrafluoroborát (TOTU); (König et al., Proc. 21st Europ. Peptide Symp. 1990 (eds. Giralt, Andreu), Escom, Leiden 1991, str. 143), O-(benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametylurónium hexafluórfosfát (HBTU), O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametylurónium hexafluórfosfát (HATU) (L. A. Carpino, J. Am. Chem. Soc. 1993, 115, 4397), dietylfosforyl kyanid (DEPC), bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-fosforyl chlorid (BOP-Cl) alebo karbodiimidy ako dicyklohexylkarbo-diimid alebo diizopropylkarbodiimid. Aktivácia karboxylovej kyseliny sa môže výhodne uskutočňovať napr. prevedením karboxylovej funkcie na pentafluorofenylový ester s využitím dicyklohexylkarbodiimidu a pentafluorofenolu. Ďalšia preferovaná metóda je aktivácia karboxylovej kyseliny ako karbonylimidazolid s N,N-karbonyldiimidazolom (CDI). Množstvo vhodných metód na prípravu aktivovaných derivátov karboxylových kyselín je tiež detailne opísaných v literárnych zdrojoch J. March, Advanced Organic Chemistry, 4. vydanie, John Wiley & Sons, 1992. Aktivácia a následná reakcia so zlúčeninou vzorca III sa obvykle uskutočňuje v prítomnosti inertného rozpúšťadla alebo riedidla, napríklad DCM, chloroformu, THF, dietyléteru, n-heptánu, n-hexánu, n-pen-

tánu, cyklohexánu, diizopropyléteru, metyl-terc-butyléteru, acetonitrilu, DMF, DMSO, dioxánu, toluénu, benzénu, etyl-acetátu alebo zmesi týchto rozpúšťadiel, pokiaľ je to potrebné za prídavku bázy ako napríklad terc-butoxidu draselného alebo tributylamínu alebo trietylamínu alebo diizopropyletylamínu.

Vzniknutý produkt je zlúčeninou vzorca I, kde funkčné skupiny môžu byť tiež prítomné vo forme prekurzorových skupín alebo môžu byť ochránené chrániacimi skupinami. Ak sú stále ešte prítomné nejaké chrániace skupiny alebo prekurzorové skupiny, sú tieto odstránené známym spôsobom (pozri Greene a Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, 1991 nebo P. Kocienski, *Protecting Groups*, Thieme 1994) alebo môžu byť prípadne prevedené na požadované finálne skupiny. Napríklad, pokiaľ je karboxylová skupina chránená vo forme terc-butylového esteru a má byť ako finálna zlúčenina pripravená voľná karboxylová kyselina, chrániaca skupina môže byť odstránená reakciou s trifluóroctovou kyselinou, chlorovodíkovou kyselinou a tercbutyloxykarbonylová chrániaca skupina môže byť odstránená reakciou trifluóroctovou kyselinou alebo kyselinou chlorovodíkovou. Pokiaľ je to potrebné, so získanou zlúčeninou môžu byť uskutočnené ďalšie reakcie pomocou štandardných procesov, napríklad acylačnej reakcie alebo esterifikačnej reakcie alebo môžu byť zlúčeniny prevedené na fyziologicky tolerovateľné soli alebo proliečivá pomocou štandardných metód známych odborníkom v obore.

Zvlášť skupiny prítomné v zlúčeninách vzorca XI môžu byť modifikované množstvom reakcií a tak môžu byť získané požadované zvyšky R^1 , $R^{1'}$, $R^{1''}$ a $R^{1'''}$. Napríklad, nitroskupiny môžu byť redukované na aminoskupiny pomocou rôznych redukčných činidiel, ako sú sulfidy, ditioničitany a komplexné hydridy alebo pomocou katalytickej hydrogenácie. Redukcia nitroskupiny môže byť uskutočnená tiež v neskoršom štádiu syntézy zlúčenín vzorca I a redukcia nitroskupiny na aminoskupinu môže byť uskutočnená simultánne s reakcou uskutočňovanou na inej funkčnej skupine,

napríklad ak reagujú skupiny ako napríklad kyanoskupina s hydrogénsulfidom alebo ak sa skupina hydrogenuje. Esterové skupiny prítomné v benzénovom jadre môžu byť hydrolyzované na zodpovedajúcej karboxylovej kyseline, ktorá môže po aktivácii reagovať s amínmi alebo alkoholmi v štandardných podmienkach. Éterové skupiny prítomné v benzénovom jadre, napríklad benzyloxyskupiny alebo iné ľahko odštiepiteľné éterové skupiny, môžu byť štiepené za vzniku hydroxylových skupín, ktoré potom môžu reagovať s mnohými činidlami, napríklad esterifikačnými činidlami alebo aktivačnými činidlami dovoľujúcimi náhradu hydroxylovej skupiny inou skupinou. Skupiny obsahujúce síru môžu reagovať podobne. Na zavedenia zvyškov pripojených ku zlúčeninám vzorca XI, môžu byť aminoskupiny potom modifikované pomocou štandardných metód alkylácie, napríklad reakcia so (substituovanými) alkylhalogenidmi alebo redukčná aminácia karbonylových zlúčenín, podľa štandardných acylačných postupov, napríklad reakciou s aktivovanými derivátmi karboxylových kyselín ako sú chloridy, anhydridy, aktivované estery alebo iné alebo reakciou karboxylových kyselín v prítomnosti aktivačného činidla alebo podľa štandardných postupov pre sulfonáciu, napríklad reakcia so sulfonylchloridmi. Halogény alebo hydroxylové skupiny prítomné v štruktúre vzorca I môžu byť prostredníctvom triflátu alebo nonaflátu alebo primárneho amínu prostredníctvom ich diazóniových solí alebo po prevedení na zodpovedajúce stannány alebo borónové kyseliny prevedené na mnoho ďalších funkčných skupín ako napríklad skupinu -CN, skupinu -CF₃, étery, kyseliny, amidy, amíny, alkyl- alebo arylové skupiny za pomoci prechodných kovov, menovite paládiových alebo niklových katalyzátorov alebo pomocou solí medi a reakčných činidiel uvedených v citovanej literatúre (F. Diederich, P. Stang, *Metal Catalyzed Cross-coupling Reactions*, Wiley-VCH, 1998; alebo M. Beller, C. Bolm, *Transition Metals for Organic Synthesis*, Wiley-VCH, 1998; J. Tsuji, *Palladium Reagents and Catalysts*, Wiley, 1996; J. Hartwig, *Angew. Chem.* 110 (1998) 2154; B. Yang, S. Buchwald, *J. Organomet. Chem.* 576 (1999) 125;

S. Wagaw, S. Buchwald *J. Org. Chem.* 61 (1996) 7240; J. Wolfe, S. Buchwald *J. Org. Chem.* 65 (2000) 1144; D. Old, J. Wolfe, S. Buchwald *J. Am. Chem. Soc.* 120 (1998) 9722; J. Hartwig, M. Kawatsura, S. Hauck, K. Shaughnessy L. Alcazar-Roman, *J. Org. Chem.* 64 (1999) 5575, J. Woffe, H. Tomori, J. Sadighi, J. Yin, S. Buchwald, *J. Org. Chem.* 65 (2000) 1158; T. Sakamoto, K. Ohsawa, *J. Chem. Soc. Perkin Trans f*, (1999) 2323; D. Nichols, S. Frescas, D. Marona-Lewicka, X. Huang, B. Roth, G. Gudelsky, J. Nash, *J. Med. Chem.* 37 (1994) 4347; P. Lam, C. Clark, S. Saubern, J. Adams, M. Winters, D. Chan, A. Combs, *Tetrahedron Lett.*, 39, (1998) 2941; D. Chan, K. Monaco, R. Wang, M. Winters, *Tetrahedron Lett.* 39, (1998) 2933; D. Su, J. Duan, Q. Chen, *Tetrahedron Lett.* 32 (1991) 7689; F. Qing, J. Fan, H. Sun, X. Yue, *J. Chem. Perkin Trans. 1* (1997) 3053; V. Farina, V. Krishnamurthy, W. Scott, *The Stiffe Reaction*, Wiley, 1994).

Na pripojenie skupín $R^0-Q-X-Q'$ k W vo vzorci XI je odborníkom v obore známych niekoľko štandardných metód (pozri napr. J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 4. vydanie, John Wiley & Sons, 1992). Avšak, zvlášť Mitsunobu reakcia môže byť cennou reakciou (O. Mitsunobu, *Synthesis* 1981, 1) a ďalšie modifikované procedúry môžu byť dokonca ešte užitočnejšie (A. Tunoori, D. Dutta, G. Gunda, *Tetrahedron Lett.* 39 (1998) 8751; J. Pelletier, S. Kincaid, *Tetrahedron Lett.* 41 (2000) 797; D. L. Hughes, R. A. Reamer, J. J. Bergan, E. J. J. Grabowski, *J. Am. Chem. Soc.* 110 (1998) 6487; D. J. Camp, I. D. Jenkins, *J. Org. Chem.* 54 (1989) 3045; D. Crich, H. Dyker, R. J. Harris, *J. Org. Chem.* 54 (1989) 257).

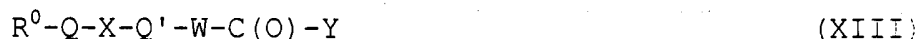
Na modifikovanie počas priebehu syntézy alebo prípravy skupín $R^0-Q-X-Q'$ alebo Y pripojených k benzénovému jadrú s využitím metodológie paralelnej syntézy môžu byť okrem mnohých veľmi dobre známych reakcií užitočné paládiové katalyzátory. Také reakcie ako je Suzukiho kopulácia, Stilleho reakcia, Heckova reakcia, Sonogashirova kopulácia alebo Buchwald-Hartwigova aminácia, sú veľmi dobre známe odborníkom v obore.

(F. Diederich, P. Stang, Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions, WileyVCH, 1998; alebo M. Beller, C. Bolm, Transition Metals for Organic Synthesis, Wiley-VCH, 1998; J. Tsuji, Palladium Reagents and Catalysts, Wiley, 1996; J. Hartwig, Angew. Chem. 110 (1998) 2154; B. Yang, S. Buchwald, J. Organomet. Chem. 576 (1999) 125; J. Woffe, S. Buchwald J. Org. Chem. 65 (2000) 1144; D. Old, J. Wolfe, S. Buchwald J. Am. Chem. Soc. 120 (1998) 9722; J. Hartwig, M. Kawatsura, S. Hauck, K. Shaughnessy L. Alcazar-Roman, J. Org. Chem. 64 (1999) 5575, J. Woffe, H. Tomori, J. Sadighi, J. Yin, S. Buchwald, J. Org. Chem. 65 (2000) 1185; P. Lam, C. Clark, S. Saubern, J. Adams, M. Winters, D. Chan, A. Combs, Tetrahedron Lett. 39 (1998) 2941; D. Chan, K. Monaco, R. Wang, M. Winters, Tetrahedron Lett. 39 (1998) 2933; J. Wolfe, H. Tomori, J. Sadight, J. Yin, S. Buchwald, J. Org. Chem. 65 (2000) 1158; V. Farina, V. Krishnamurthy, W. Scott, The Stille Reaction, Wiley, 1994).

Pokiaľ zvyšok Y v zlúčenine vzorca I obsahuje primárny alebo sekundárny dusíkový atóm a je zvyšok, v ktorom sú funkčné skupiny v rámci zvyšku Y prítomné v chránenej forme alebo vo forme prekursorovej skupiny, ktoré doposiaľ neboli zavedené počas predchádzajúceho kroku, môžu byť také zvyšky zavedené na dusíkovú pozíciu pomocou konvenčných literárnych procedúr dobre známych odborníkov v obore N-alkylácia, reduktívna aminácia, N-arylácia, N-acylácia alebo N-sulfonylácia dusíkových atómov. Východisková zlúčenina, ktorá má byť použitá v takýchto reakciách, nesie na dusíku vodíkový atóm. N-alkylácia dusíkového atómu môže byť napr. uskutočnená v štandardných podmienkach, výhodne v prítomnosti bázy s využitím zlúčeniny obsahujúcej odstupujúcu skupinu ako napr. halogén ako chlór, bróm alebo jód alebo sulfonyloxyskupinu ako je tosyloxy, mezyloxy alebo trifluórmetylsulfonyloxy. Odstupujúca skupina môže byť napr. tiež hydroxylová skupina, ktorá je za účelom dosiahnutia alkylačnej reakcie aktivovaná pomocou konvenčných aktivačných techník. Na prípravu zlúčenín vzorca I, kde G je priame spojenie

a aromatická skupina je priamo viazaná na dusíkový atóm v Y, môžu byť použité štandardné arylačné reakcie. Napríklad, fluoridy ako alkylfluórbenzoáty alebo 4-fluórfenyl-metyl-sulfonyl môžu byť použité ako arylačné činidlá. Okrem toho, arylácia dusíku s heterocyklami v zlúčeninách vzorca I sa ľahko dosahuje dobre známou štandardnou substitučnou reakciou zodpovedajúcich heteroarylchloridov alebo triflátov. Alternatívne, široké spektrum substituovaných arylchloridov, arylbromidov, aryljodidov alebo aryltriflátov môžu slúžiť ako arylačné činidlá v reakciách sprostredkovaných soľami medi a/alebo paládia podľa R. Sarges, H. Howard, K. Koe, A. Weissmann, J. Med. Chem, 32 (1989) 437; P. Unangst, D. Connor, R. Stabler, R. Weikert, J. Heterocycl. Chem, 24 (1987) 811; G. Tokmakov, I. Grandberg, Tetrahedron, 51 (1995) 2091; D. Old, M. Harris, S. Buchwald, Org. Lett. 2 (2000) 1403, G. Mann, J. Hartwig, M. Driver, C. Fernandez-Rivas, J. Am. Chem. Soc. 120 (1998) 827; J. Hartwig, M. Kawatsura, S. Hawk, K. Shaughnessy, L. J. Org. Chem. 64 (1999) 5575. Okrem toho, tieto arylácie môžu byť uskutočnené reakciou širokého spektra substituovaných arylborónových kyselín ako je demonštrované napr. v W. Mederski, M. Lefort, M. Germann, D. Kux, Tetrahedron 55 (1999) 12757; P. Lam, C. Clark, S. Saubern, J. Adams, M. Winters, D. Chan, A. Combs, Tetrahedron Lett. 39 (1998) 2941; D. Chan, K. Monaco, R. Wang, M. Winters, Tetrahedron Lett. 39 (1998) 2933.

Ďalšie zlúčeniny vzorca I môžu byť pripravené podobným spôsobom ako bolo opísané pred touto kopuláciou zlúčeniny vzorca XIII so zlúčeninou vzorca XII.



kde R^0 , Q, X, Q', W a Y sú definované pred týmto pre zlúčeniny vzorca I, avšak funkčné skupiny môžu byť prípadne prítomné vo forme prekurzorových skupín alebo môžu byť ochránené chrániacimi skupinami známymi odborníkom v obore, napr. aminoskupina môže byť chránená s *tert*-butyloxykarbonylovou

skupinou alebo benzyloxykarbonylovou skupinou alebo hydroxylová skupina môže byť pripojená na polystyrénovú živicu.

Pred týmto spomínané reakcie určené na prevedenie funkčných skupín sú ďalej obsiahle opísané v učebniciach organickej chémie ako je M. Smith, J. March, March's Advanced Organic Chemistry, Wiley-VCH, 2001 a in treatises like Houben-Weyl, "Methoden der Organischen Chemie" (Methods of Organic Chemistry), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Germany, nebo "Organic Reactions", John Wiley & Sons, New York, alebo R. C. Larock, "Comprehensive Organic Transformations", Wiley-VCH, 2. vydání (1999), B. Trost, I. Fleming (eds.) Comprehensive Organic Synthesis, Pergamon, 1991, kde je možné nájsť detaily týkajúce sa reakcií a primárnych literárnych zdrojov. Zlúčeniny vzorca XI, XII a XIII sa pripravujú metódami dobre známymi odborníkom v obore s využitím štandardných procedúr. Vzhľadom na fakt, že v tomto vynáleze sú funkčné skupiny pripojené k vysoko funkcionalizovanému systému, môže byť v niektorých prípadoch nevyhnutné konkrétne adaptovať reakčné podmienky alebo vybrať konkrétne činidlo z mnohých činidiel, ktoré môžu byť v princípe použité pre danú reakciu, alebo je nutné prijať špecifické opatrenia na dosiahnutie požadovanej konverzie, napr. použitie techniky chrániacich skupín. Avšak nájdenie vhodného reakčného variantu a reakčných podmienok v takom prípade nerobí problémy odborníkom v obore.

Preferované metódy zahŕňajú, avšak výpočet nie je obmedzený, metódy uvedené v príkladoch.

Zlúčeniny podľa tohto vynálezu sú inhibítory serínovej proteázy, ktoré inhibujú aktivitu krvných koagulačných enzýmov faktora Xa a/alebo faktora VIIa. Obzvlášť sú vysoko aktívnymi inhibítormi faktora Xa. Sú špecifickými inhibítormi serínovej proteázy, pretože významne neinhibujú aktivitu ďalších proteáz, ktorých inhibícia nie je žiaduca. Aktivita zlúčenín vzorca I môže byť určená napríklad pomocou za týmto opísaných stanovení alebo ďalšími stanoveniami známymi odborníkom v obore. Pokiaľ

ide o inhibíciu faktora Xa, preferované uskutočnenie tohto vynálezu zahŕňa zlúčeniny, ktoré majú $K_i \leq 1$ pre inhibíciu faktora Xa ako bolo určené za týmto opísaným stanovením, sa súčasťou inhibíciou faktora VIIa alebo bez nej, a ktoré výhodne významne neinhibujú aktivitu ďalších proteáz zahrnutých pri koagulácii a fibrinolýze, ktorých inhibícia nie je žiaduca (s využitím rovnakej koncentrácie inhibítora). Zlúčeniny podľa tohto vynálezu inhibujú katalytickú aktivitu faktora Xa buď priamo, v rámci protitrombinázového komplexu alebo ako rozpustná jednotka, alebo nepriamo inhibovaním zabudovania faktora Xa do protrombinázového komplexu.

XI) Tento vynález sa tiež vzťahuje na zlúčeniny vzorca I a/alebo ich fyziologicky tolerovateľné soli a/alebo ich proliečivá a ich použitie ako farmaceutiká (alebo medikamenty), použitie zlúčenín vzorca I a/alebo ich fyziologicky tolerovateľných solí a/alebo ich proliečiv na výrobu farmaceutík na inhibíciu faktora Xa a/alebo faktora VIIa alebo na ovplyvňovanie koagulácie krvi, zápalové odozvy alebo fibrinolýzy alebo na terapiu alebo profylaxiu chorôb spomínaných pred týmto alebo za týmto, napríklad na výrobu farmaceutík na terapiu a profylaxiu kardiovaskulárneho ochorenia, trombo-embolického ochorenia alebo restenózy. Vynález sa tiež vzťahuje na použitie zlúčenín vzorca I a/alebo ich fyziologicky tolerovateľných solí a/alebo ich proliečiv na inhibíciu faktora Xa a/alebo faktora VIIa alebo na ovplyvňovanie krvnej koagulácie alebo fibrinolýzy alebo na terapiu alebo profylaxiu chorôb spomínaných pred týmto alebo za týmto, napríklad na použitie pri terapii a profylaxii kardiovaskulárnych porúch, trombo-embolických ochorení alebo restenózy a ďalej spôsobov liečenia majúcich tieto účely vrátane spôsobov spomínanej terapie a profylaxie. Tento vynález sa tiež týka farmaceutických preparátov (alebo farmaceutických prípravkov), ktoré obsahujú účinné množstvo aspoň jednej zlúčeniny vzorca I a/alebo jej fyziologicky tolerovateľnej soli a/alebo jej proliečiv spoločne

s bežným farmaceuticky prijateľným nosičom, to znamená jedného alebo viacerých farmaceuticky prijateľných nosičov alebo excipientov a/alebo pomocných látok alebo aditív.

XII) Preferované je liečenie takých stavov ako je abnormálny vznik trombov, akútny infarkt myokardu, nestabilná angína pectoris, tromboembolizmus, akútne upchatie žíl spojené s trombolytickou terapiou alebo perkutánne transluminálne koronárnej angioplastie, prechodný ischemický atak, mŕtvica, patologický vznik trombov ku ktorému dochádza v žilách dolných končatín po chirurgickom zákroku v brušnej oblasti, kolena alebo v oblasti bedier, riziko pulmonálneho tromboembolizmu alebo roztrúsená systematická intravaskulárna koagulatopatia vyskytujúca sa vo vaskulárnom systéme počas septického šoku, niektoré vírusové infekcie alebo rakovina.

Zlúčeniny vzorca I a ich fyziologicky tolerovateľné soli a ich proliečivá môžu byť podávané živočíchom, výhodne cicavcom, a zvlášť výhodne ľuďom ako farmaceutiká na terapiu alebo profylaxiu. Zlúčeniny môžu byť podávané samotné alebo v zmesiach s ďalšou zlúčeninou alebo vo forme farmaceutického prípravku, ktorý dovoľuje enterálne alebo parenterálne podávanie.

Farmaceutiká môžu byť podávané orálne, napríklad vo forme piluliek, tabliet, lakovaných tabliet, potahovaných tabliet, granulí, tuhých alebo mäkkých želatínových kapsulí, roztokov, sirupov, emulzií, suspenzií alebo aerosólových zmesí. Podávanie však môže byť tiež uskutočňované rektálne, napríklad formou čapíkov, alebo parenterálne, napríklad intravenózne, intramuskulárne alebo subkutánne, vo forme injekčných roztokov alebo infúzných roztokov, mikrokapsulí, implantátov alebo kusov, alebo perkutánne alebo miestne, napríklad vo forme mazania, roztokov alebo tinktúr alebo inými spôsobmi, napr. pomocou aerosólov alebo nazálnych sprejov.

Farmaceutické prípravky podľa tohto vynálezu sa pripravujú spôsobmi známymi odborníkom v obore, pričom sa okrem zlúčeniny

(zlúčenín) vzorca I a/alebo jej (ich) fyziologicky tolerovateľných solí a/alebo jej (ich) proliečiv používajú farmaceuticky akceptovateľné inertné anorganické a/alebo organické nosiče. Na výrobu piluliek, tabliet, potaňovaných tabliet a tuhých želatínových kapsulí je možné využiť napr. laktózu, kukuričný škrob alebo ich deriváty, talok, steárovú kyselinu alebo ich soli a pod. Nosiče pre mäkké želatínové kapsule a čapíky sú napr. tuky, vosky, polotuhé a kvapalné polyoly, prírodné alebo stužené oleje a pod. Vhodné nosiče na výrobu roztokov, napr. injekčných roztokov alebo emulzií alebo sirupov, sú napr. voda, solanka, alkoholy, glycerín, polyoly, sacharóza, invertný cukor, glukóza, rastlinné oleje a pod. Vhodné nosiče pre mikrokapsule, implantáty alebo tyče sú napr. kopolyméry glykólovej kyseliny a kyseliny mliečnej. Farmaceutické prípravky normálne obsahujú okolo 0,5% až 90% (hmotn.) zlúčeniny vzorca I a/alebo ich fyziologicky tolerovateľné soli a/alebo ich proliečivá. Množstvo aktívnej zložky vzorca I a/alebo ich fyziologicky tolerovateľných solí a/alebo ich proliečiv vo farmaceutických prípravkoch sa normálne pohybuje od 0,5 mg do asi 1000 mg, výhodne od asi 1 mg do približne 500 mg.

Okrem aktívnych zložiek vzorca I a/alebo ich fyziologicky prijateľných solí a/alebo proliečiv a nosičov môžu farmaceutické prípravky obsahovať aditíva ako sú napr. plnidlá, dezintegračné látky, spojivá, lubrikanty, zmáčacie činidlá, stabilizátory, emulgátory, prezervatíva, sladiace činidlá, farbiace látky, chuťové látky, aromatizátory, zahusťovadlá, riedidlá, puľrovacie zlúčeniny, rozpúšťadlá, solubilizačné činidlá, činidlá na dosiahnutie usadzovacieho efektu, soli pre zmenu osmotického tlaku, potahovacie činidlá alebo antioxidanty. Môžu tiež obsahovať jednu alebo viac zlúčenín vzorca I a/alebo ich fyziologicky tolerovateľných solí a/alebo ich proliečiv. V prípade, že farmaceutický prípravok obsahuje dve alebo viac zlúčenín vzorca I, výber jednotlivých zlúčenín sa uskutočňuje

podľa konkrétneho celkového farmakologického profilu farmakologického prípravku. Napríklad, vysoko účinná zlúčenina s kratšou dobou účinku môže byť kombinovaná s dlhodobo aktívnou látkou nižšej účinnosti. Flexibilita, ktorú dovoľuje výber substituentov v zlúčenine vzorca I, dovoľuje vysokú mieru kontroly biologických a fyziologických vlastností zlúčenín a tým selekciu takýchto zlúčenín. Okrem toho, mimo aspoň jednu zlúčeninu vzorca I a/alebo jej fyziologicky tolerovateľnej soli a/alebo jej proliečiv môže farmaceutický prípravok tiež obsahovať jednu alebo viac ďalších terapeuticky alebo profylakticky aktívnych zlúčenín.

Ako inhibitory faktora Xa a/alebo faktora VIIa, zlúčeniny vzorca I a ich fyziologicky tolerovateľné soli a ich proliečivá sú všeobecne vhodné na terapiu a profylaxiu podmienok, pri ktorých aktivita faktora Xa a/alebo faktora VIIa hraje rolu alebo má nežiaduci rozsah, alebo ktoré môžu byť výhodne ovplyvnené inhibíciou faktora Xa a/alebo faktora VIIa alebo znížením ich aktivity, alebo na prevenciu, tlmenie alebo liečenie ochorení, kde lekár požaduje inhibovanie faktora Xa a/alebo VIIa alebo zníženie ich aktivity. Pretože inhibícia faktora Xa a/alebo faktora VIIa má vplyv na krvnú koaguláciu a fibrinolýzu, zlúčeniny vzorca I a ich fyziologicky tolerovateľné soli a ich proliečivá sú všeobecne vhodné na znižovanie krvného zrážania alebo na terapiu a profylaxiu podmienok, v ktorých aktivita krvného koagulačného systému hraje rolu alebo má nežiaduci rozsah, alebo ktoré môžu byť výhodne ovplyvnené znížením krvného zrážania alebo na prevenciu, tlmenie alebo liečenie ochorení, kde lekári požadujú zníženie aktivity krvného koagulačného systému. Konkrétny subjekt tohto vynálezu je teda znižovanie alebo inhibícia nechceného krvného zrážania, zvlášť pri jedincoch, pričom sa im podáva účinné množstvo zlúčeniny vzorca I alebo jej fyziologicky tolerovateľnej soli alebo jej proliečiv, rovnako ako farmaceutické prípravky s ich obsahom.

Podmienky, v ktorých zlúčenina vzorca I môže byť výhodne

použitá, zahŕňa napríklad kardiovaskulárne poruchy, tromboembolické ochorenia alebo komplikácie spojené s napr. infekciou alebo chirurgickým zákrokom. Zlúčeniny podľa tohto vynálezu môžu byť tiež použité k znižovaniu zápalovej odozvy. Príklady konkrétnych porúch na liečenie alebo profylaxiu, v ktorých môžu byť zlúčeniny vzorca I použité, sú koronárne srdcové ochorenia, infarkt myokardu, angina pectoris, vaskulárna restenóza, napr. restenóza po angioplastii ako PTCA, akútne syndróm respiračný (= dychová tieseň dospelých), multiorgánové zlyhanie, mŕtvica a porucha roztrúseného intravaskulárneho zrážania. Príklady zodpovedajúcich komplikácií spojených s chirurgickým zákrokom sú trombózy ako napríklad trombóza hlbokých žíl a trombóza proximálnych žíl, ktorá sa môže vyskytnúť po chirurgickom zákroku. Pokiaľ ide o ich farmakologickú aktivitu, zlúčeniny podľa tohto vynálezu môžu nahradiť alebo doplniť ostatné antikoagulačné činidlá ako je heparín. Použitie zlúčeniny podľa tohto vynálezu môže viesť napríklad k úspore peňazí v porovnaní s ďalšími antikoagulantami.

Pri používaní zlúčenín vzorca I sa môže dávka zlúčeniny pohybovať v širokých limitoch, a ako je bežné a je známe lekárom, musí sa upraviť podľa konkrétnych podmienok v každom jednotlivom prípade. Závisí to napr. od konkrétnej použitej zlúčenine, od druhu a závažnosti liečeného ochorenia, od spôsobu a časového rozvrhu podávania alebo od toho, či sa lieči akútne alebo chronické ochorenie alebo či sa uskutočňuje profylaxia. Vhodné dávkovanie môže byť uskutočnené s využitím klinického prístupu, ktorý je dobre známy odborníkom v obore. Všeobecne, denná dávka na dosiahnutie požadovaných výsledkov pri dospelom pacientovi s telesnou hmotnosťou 75 kg sa pohybuje od 0,01 mg/kg do 100 mg/kg, výhodne od 0,1 mg/kg do 50 mg/kg, zvlášť výhodne od 0,1 mg/kg do 10 mg/kg (vo všetkých prípadoch v mg na kg telesnej hmotnosti). Denná dávka môže byť rozdelená, zvlášť v prípade podávania relatívne veľkých množstiev, na niekoľko častí, napríklad na 2, 3 alebo 4 časti pre podávanie. Ako

obvykle, v závislosti na konkrétnom chovaní môže byť nevyhnutné meniť indikované denné dávky smerom hore alebo smerom dole.

Zlúčenina vzorca I môže byť výhodne použitá ako antikoagulant mimo jedinca. Napríklad, účinné množstvo zlúčeniny podľa tohto vynálezu môže byť kontaktované s čerstvo odobratou krvnou vzorkou kvôli prevencii koagulácie krvnej vzorky. Ďalej, zlúčenina vzorca I a jej soli môžu byť použité na diagnostické účely, napr. pri *in vitro* diagnóze alebo ako doplnok pri biochemickom výskume. Zlúčenina vzorca I môže byť napr. použitá pri stanovení a identifikácii prítomnosti faktora Xa a/alebo faktora VIIa alebo na izoláciu faktora Xa a/alebo faktora VIIa v prakticky čistej forme. Zlúčenina podľa tohto vynálezu môže byť označená s napr. rádioizotopom a označená zlúčenina naviazaná na faktor Xa a/alebo faktor VIIa môže byť potom detekovaná s využitím rutinných metód užitočných pri detekcii konkrétnej značky. Zlúčenina vzorca I alebo jej soľ teda môže byť použitá ako sonda na detekciu lokalizácie a množstva aktivity faktora Xa a/alebo VIIa *in vivo*, *in vitro* alebo *ex vivo*.

Okrem toho, zlúčeniny vzorca I môžu byť použité ako syntetické intermediáty na prípravu ďalších zlúčenín, zvlášť ďalších farmaceuticky aktívnych ingrediencií, ktoré sa dajú získať zo zlúčenín vzorca I, napríklad zavedením substituentov alebo modifikácií funkčných skupín.

Všeobecné syntetické postupy na prípravu zlúčenín užitočných podľa tohto vynálezu sú opísané v príkladoch uvedených za týmto. Tam kde je to nutné, sú vysvetlené konkrétne procedúry a rôzne aspekty tohto vynálezu. Nasledujúce príklady sú určené skôr na ilustráciu tohto vynálezu a nemajú byť obmedzením ducha vynálezu. Odborníci v obore ľahko pochopia, že pri syntéze zlúčenín podľa tohto vynálezu môžu byť použité známe varianty reakčných podmienok a procesov uvedených v príkladoch.

Je zrejmé, že zmeny, ktoré významne neovplyvňujú aktivitu

rôznych uskutočnení tohto vynálezu, sú zahrnuté v rámci tohto vynálezu. Nasledujúce príklady sú tedy určené na ilustrovanie a nemajú byť obmedzením tohto vynálezu.

Príklady uskutočnenia vynálezu

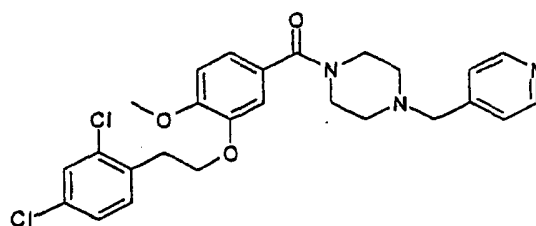
Použité skratky:

terc-butyl	tBu	
2,2'-bis(difenylfosfino-1,1'-binaftyl		Binap
Bis-(oxo-3-oxazolidinyl)-fosforyl chlorid		BOP-Cl
dibenzylidénacetón	dba	
dichlórmetán	DCM	
dietyl-azodikarboxylát	DEAD	
4-dimetylamino-pyridín	DIAD	
N,N-dimetylformamid	DMF	
dimetylsulfoxid	DMSO	
O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametylrónium- hexafluórfosfát	HATU	
N-etylmorfolín	NEM	
metanol	MeOH	
tetrahydrofurán	THF	
trifluóroctová kyselina	TFA	
O-((Etoxykarbonyl)kyanometylénamino)-N,N,N',N'-tetrametyl- uróniumtetrafluoroborát	TOTU	

Ak je v poslednom kroku syntézy zlúčeniny použitá kyselina

ako napríklad kyselina trifluóroctová alebo kyselina octová, napr. ak sa použila trifluóroctová kyselina na odstránenie terc-butylovej skupiny alebo ak bola zlúčenina čistená chromatograficky s využitím eluentu, ktorý obsahuje takúto kyselinu, v niektorých prípadoch v závislosti na spracovaní, napríklad pri lyofilizačnom procese, sa zlúčenina získala čiastočne alebo celkom vo forme soli použitej kyseliny, napríklad vo forme soli kyseliny octovej alebo soli kyseliny trifluóroctovej alebo soli kyseliny chlorovodíkovej.

Príklad 1: {3-[2-(2,4-Dichlór-fenyl)-etoxy]-4-metoxy-fenyl}-(4-pyridín-4-ylmetyl-piperazín-1-yl)-metanón

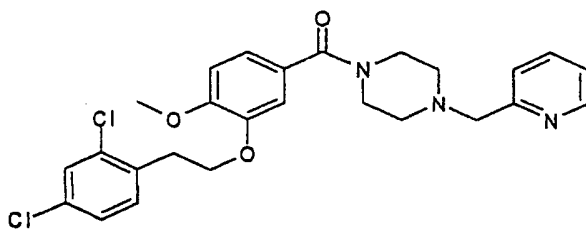


0,100 g (0,29 mmol) 3-[2-(2,4-Dichlór-fenyl)-etoxy]-4-metoxy-benzoovej kyseliny sa rozpustilo vo 2 ml DMF a nechalo sa reagovať s 0,146 ml (1,16 mmol) N-NEM a 51 mg (0,29 mmol) 1-pyridín-4-ylmetyl-piperazínu a 0,098 g (0,3 mmol) TOTU. Roztok sa miešal 1 hod za laboratórnej teploty. Rozpúšťadlo sa odstránilo za zníženého tlaku, zvyšok sa rozpustil v dichlórmetáne a roztok sa premyl trikrát s nasýteným vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného. Organická fáza sa sušila so síranom sodným, pre-filtrovala sa a rozpúšťadlo sa odstránilo za zníženého tlaku. Zvyšok sa chromatografoval na silikagéli eluovanom zmesou n-heptán/etylacetát (1/1), etylacetát a etylacetát/MeOH (10/1).

Výťažok 102 mg.

MS (ES⁺): m/e = 500 (M⁺).

Príklad 2: {3-[2-(2,4-Dichlórfenyl)-etoxy]-4-metoxy-fenyl)-(4-pyridín-2-ylmetyl-piperazín-1-yl)-metanón

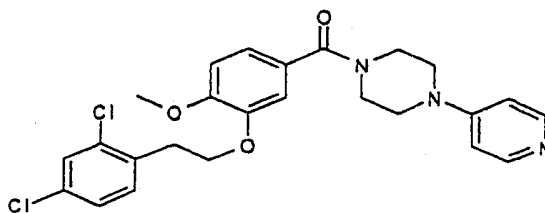


0,100 g (0,29 mmol) 3-[2-(2,4-Dichlór-fenyl)-etoxy]-4-metoxy-benzoovej kyseliny sa rozpustilo v 2 ml DMF a nechalo sa reagovať s 0,146 ml (1,16 mmol) N-NEM a 51 mg (0,29 mmol) 1-pyridín-2-ylmetyl-piperazínu a 0,098 g (0,3 mmol) TOTU. Roztok sa miešal počas 1 hodiny za laboratórnej teploty. Rozpúšťadlo sa odstránilo za zníženého tlaku, zvyšok sa rozpustil v dichlórmétáne a roztok sa premyl trikrát s nasýteným vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného. Organická fáza sa sušila so síranom sodným, prefiltrovala sa a rozpúšťadlo sa odstránilo za zníženého tlaku. Zvyšok sa chromatografoval na silikagéli eluovanom zmesou n-heptán/etylacetát (1/1), etylacetát a potom etylacetát/MeOH (10/1).

Výťažok 93 mg.

MS (ES⁺): m/e = 500 (M⁺)

Príklad 3: {3-[2-(2,4-Dichlórfenyl)-etoxy]-4-metoxyfenyl)-(4-pyridín-4-yl-piperazín-1-yl)-metanón



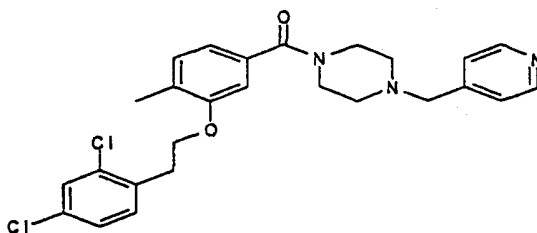
0,100 g (0,29 mmol) 3-[2-(2,4-Dichlórfenyl)-etoxy]-4-metoxy-benzoovej kyseliny sa rozpustilo v 2 ml DMF a nechalo sa

reagovať s 0,146 ml (1,16 mmol) N-NEM a 47 mg (0,29 mmol) 1-pyridín-4-yl-piperazínu a 0,098 g (0,3 mmol) TOTU. Roztok sa miešal počas 1 hodiny za laboratórnej teploty. Rozpúšťadlo sa odstránilo za zníženého tlaku, zvyšok sa rozpustil v dichlórmetáne a roztok sa premyl trikrát s nasýteným vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného. Organická fáza sa sušila so síranom sodným, prefiltrovala a rozpúšťadlo sa odstránilo za zníženého tlaku. Zvyšok sa chromatografoval na silikagéli eluovanom zmesou n-heptán/etylacetát (1/1), etylacetát a potom etylacetát/MeOH (10/1).

Výťažok 40 mg.

MS (ES⁺): m/e = 486 (M⁺)

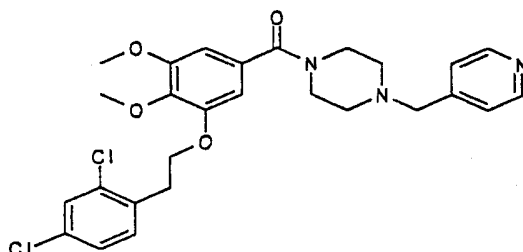
Príklad 4: {3-[2-(2,4-Dichlór-fenyl)-etoxy]-4-metylfenyl}-(4-pyridín-4-ylmetyl-piperazín-1-yl)-metanón



0,094 g (0,29 mmol) 3-[2-(2,4-dichlór-fenyl)-etoxy]-4-metyl-benzoovej kyseliny sa rozpustilo v 2 ml DMF a nechalo sa reagovať s 0,146 ml (1,16 mmol) N-NEM a 51 mg (0,29 mmol) 1-pyridín-4-ylmetyl-piperazínu a 0,098 g (0,3 mmol) TOTU. Roztok sa miešal 16 hodín za laboratórnej teploty. Rozpúšťadlo sa odstránilo za zníženého tlaku, zvyšok sa rozpustil v dichlórmetáne a roztok sa premyl trikrát s nasýteným vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného. Organická fáza sa sušila so síranom sodným, prefiltrovala a rozpúšťadlo sa odstránilo za zníženého tlaku. Zvyšok sa chromatografoval na silikagéli eluovanom dichlórmetánom a potom zmesou dichlórmetán/MeOH (20/1). Výťažok 82 mg.

MS (ES⁺): m/e = 484 (M⁺).

Príklad 5: {3-[2-(2,4-Dichlór-fenyl)-etoxy]-4,5-dimetoxy-fenyl}-
-(4-pyridín-4-ylmetyl-piperazín-1-yl)-metanón



(i) metyl ester 3-hydroxy-4,5-dimetoxy-benzoovej kyseliny

5 g (27,2 mmol) 3-Hydroxy-4,5-dimetoxy-benzoovej kyseliny sa pridalo pri teplote 0 °C ku 100 ml nasýteného roztoku HCl v MeOH. Roztok sa miešal počas 16 hodín za laboratórnej teploty. Rozpúšťadlo sa odstránilo za zníženého tlaku. Zvyšok sa chromatografoval na silikagéli eluovanom zmesou etylacetát/n-heptán (2/1).

Výťažok 4,66 g.

MS (CI⁺): m/e = 212,2 (M⁺).

(ii) 3-[2-(2,4-Dichlórfenyl)-etoxy]-4,5-dimetoxy-benzoová kyselina

2 g (9,42 mmol) metyl esteru 3-hydroxy-4,5-dimetoxy-benzoovej kyseliny sa rozpustilo v 100 ml bezvodého tetrahydrofuránu. K tomuto roztoku sa pridalo 1,98 g (10,37 mmol) 2-(2,4-dichlórfenyl)-etanolu, 9,415 g (ekvivalentne k 28,27 mmol PPh₃) trifenylofosfínom derivatizovaného polystyrénu a 4,924 g (28,27 mmol) DEAD. Roztok sa pretrepával počas 16 hodín za laboratórnej teploty. Polymér sa prefiltroval a premyl s etyl-acetátom. Rozpúšťadlo sa odstránilo za zníženého tlaku. Zvyšok sa rozpustil v etylacetáte a roztok sa premyl trikrát s vodou a dvakrát s nasýteným vodným roztokom chloridu sodného.

Organická fáza sa sušila so síranom horečnatým, prefiltrovala a rozpúšťadlo sa odstránilo za zníženého tlaku.

Zvyšok sa rozpustil v 20 ml dioxánu. K roztoku sa pridalo 1 ml vody a potom 2 N vodný roztok NaOH až do hodnoty pH 13. Reakčný roztok sa zahrieval na teplotu 60 °C počas 10 hodín. Roztok sa ochladil na teplotu 0 °C, pridalo sa 5 ml vody a potom koncentrovaná chlorovodíková kyselina až do hodnoty pH 1 až 2, pričom došlo k vyvrážaniu produktu z roztoku. Produkt sa odfiltroval a sušil za zníženého tlaku.

Výťažok 3,3 g.

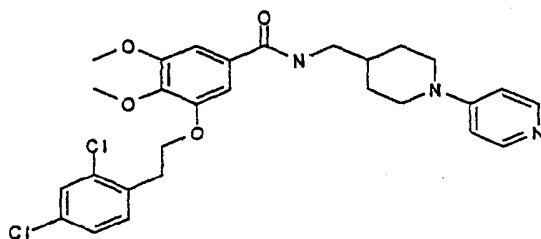
MS (ES⁺): m/e = 369 (M-H)⁺.

(iii) 3-[2-(2,4-Dichlórfenyl)-etoxy]-4,5-dimetoxy-fenyl)-
-(4-pyridín-4-ylmetyl-piperazín-1-yl)-metanón

0,100 g (0,269 mmol) 3-[2-(2,4-Dichlórfenyl)-etoxy]-4,5-dimetoxy-benzoovej kyseliny sa rozpustilo v 2 ml DMF a nechalom sa reagovať s 0,124 g (1,08 mmol) N-NEM a 0,0477 g (0,27 mmol) 1-pyridín-4-ylmetyl-piperazínu a 0,088 g (0,269 mmol) TOTU. Roztok sa miešal počas 16 hodín za laboratórnej teploty. Rozpúšťadlo sa odstránilo za zníženého tlaku, zvyšok sa rozpustil v etylacetáte a roztok sa premyl dvakrát s nasýteným vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a jedenkrát s nasýteným vodným roztokom chloridu sodného. Organická fáza sa sušila so síranom horečnatým, prefiltrovala sa a rozpúšťadlo sa odstránilo za zníženého tlaku. Zvyšok sa chromatografoval na silikagéli s využitím gradiendu 0-17% MeOH v dichlórmétáne.

Výťažok 23,8 mg. MS (ES⁺): m/e = 530 (M⁺).

Príklad 6: 3-[2-(2,4-Dichlórfenyl)-etoxy]-4,5-dimetoxy-N-(3,4,-
5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmetyl)-benzamid

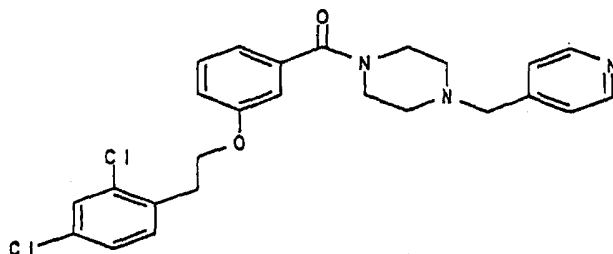


0,100 g (0,269 mmol) 3-[2-(2,4-Dichlór-fenyl)-etoxy]-4,5-dimetoxy-benzoovej kyseliny sa rozpustilo v 2 ml DMF a nechalo sa reagovať s 0,372 g (3,23 mmol) N-NEM a 0,144 mg (0,27 mmol) C-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-metylamín tris-trifluóracetátovej soli a 0,088 g (0,269 mmol) TOTU. Roztok sa miešal počas 16 hodín za laboratórnej teploty. Rozpúšťadlo sa odstránilo za zníženého tlaku, zvyšok sa rozpustil v etylacetáte a roztok sa premyl dvakrát s nasýteným vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a jedenkrát s nasýteným vodným roztokom chloridu sodného. Organická fáza sa sušila so síranom horečnatým, prefiltrovala a rozpúšťadlo sa odstránilo za zníženého tlaku. Zvyšok sa chromatografoval na silikagéli eluovanom s gradientom 0-17% MeOH v dichlórmetáne.

Výťažok 19,2 mg.

MS (ES⁺): m/e = 544 (M⁺)

Príklad 7: {3-[2-(2,4-Dichlór-fenyl)-etoxy]-fenyl}-(4-pyridín-4-ylmetyl-piperazín-1-yl)-metanón



(i) metylester 3-[2-(2,4-dichlór-fenyl)-etoxy]-benzoovej kyseliny

2 g (13,1 mmol) metylesteru 3-hydroxybenzoovej kyseliny a 4,75 g (18,1 mmol) trifenylfosfínu sa rozpustilo v 48 ml bezvodého tetrahydrofuránu. Roztok sa ochladil na teplotu 0 °C a roztok 3,04 g (17,5 mmol) DEAD v 7 ml bezvodého tetrahydrofuránu sa prikvapával počas 20 min. Roztok sa miešal za laboratórnej teploty počas 45 min a potom sa pridal roztok 2,76 g (14,5 mmol) 2-(2,4-dichlórfenyl)-etanol v 3 ml bezvodého tetrahydrofuránu. Reakcia sa miešala počas 16 hodín za laboratórnej teploty. Rozpúšťadlo sa odstránilo za zníženého tlaku. Zvyšok sa chromatografoval na silikagéli eluovanom zmesou etylacetát/n-heptán (4/1).

Výťažok 2,6 g.

MS (CI⁺): m/e = 325 (M⁺).

(ii) 3-[2-(2,4-Dichlór-fenyl)-etoxy]-benzoovej kyseliny

1 g (3,07 mmol) metylesteru 3-[2-(2,4-dichlórfenyl)-etoxy]-benzoovej kyseliny sa rozpustilo v 20 ml dioxánu. K roztoku sa pridal 2 N vodný roztok NaOH až do hodnoty pH 13. Reakčná zmes sa miešala a zahrievala na teplotu 50 °C počas 3 hodín, a potom sa miešala za laboratórnej teploty počas 16 hodín. Potom sa pridalo 5 ml vody, následne koncentrovaná kyselina chlorovodíková až do hodnoty pH 1 až 2, pričom produkt sa z roztoku vyzrážal. Suspenzia sa miešala počas 30 min, produkt sa potom odfiltroval a sušil za zníženého tlaku. Výťažok 0,92 g. MS (CI⁺): m/e = 311 (M⁺).

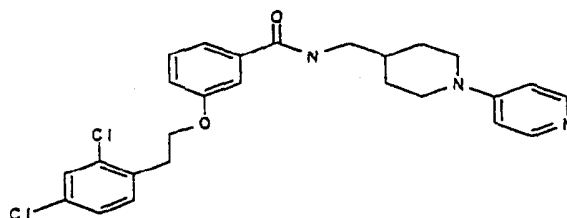
(iii) {3-[2-(2,4-Dichlór-fenyl)-etoxy]-fenyl}-(4-pyridín-4-ylmetyl-piperazín-1-yl)-metanón

0,100 g (0,321 mmol) 3-[2-(2,4-dichlórfenyl)-etoxy]-benzoovej kyseliny sa rozpustilo v 2 ml DMF a nechalo sa reagovať s 0,148 g (1,28 mmol) N-NEM a 0,105 g (0,321 mmol) TOTU a 0,0569 g (0,32 mmol) 1-pyridín-4-ylmetyl-piperazínu. Roztok sa miešal počas 16 hodín za laboratórnej teploty. Rozpúšťadlo sa

odstránilo za zníženého tlaku, zvyšok sa rozpustil v etylacetáte a roztok sa premyl dvakrát s nasýteným vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a jedenkrát s nasýteným vodným roztokom chloridu sodného. Organická fáza sa sušila so síranom horečnatým, prefiltrovala sa a rozpúšťadlo sa odstránilo za zníženého tlaku. Zvyšok sa chromatografoval na silikagéli eluovanom s gradientom 0-17% MeOH v dichlórmetáne.

Výtazok 84 mg. MS (ES⁺): m/e = 470 (M⁺).

Príklad 8: 3-[2-(2,4-Dichlórphenyl)-etoxy]-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmetyl)-benzamid

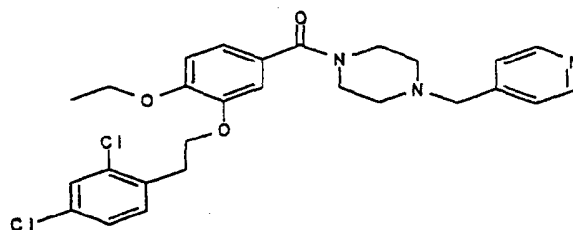


0,100 g (0,321 mmol) 3-[2-(2,4-Dichlórphenyl)-etoxy]-benzoovej kyseliny sa rozpustilo v 2 ml DMF a nechalo sa reagovať s 0,148 g (1,28 mmol) N-NEM a 0,105 g (0,321 mmol) TOTU a 0,123 g (0,64 mmol) C-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-metylamínu. Roztok sa miešal počas 16 hodín za laboratórnej teploty. Rozpúšťadlo sa odstránilo za zníženého tlaku, zvyšok sa rozpustil v etylacetáte a roztok sa premyl dvakrát s nasýteným vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a jedenkrát s nasýteným vodným roztokom chloridu sodného. Organická fáza sa sušila so síranom horečnatým, prefiltrovala sa a rozpúšťadlo sa odstránilo za zníženého tlaku. Zvyšok sa chromatografoval na silikagéli eluovanom gradientom 0 až 17% MeOH v dichlórmetáne.

Výtazok 73 mg.

MS (ES⁺): m/e = 484 (M⁺)

Príklad 9: {3-[2-(2,4-Dichlór-fenyl)-etoxy]-4-etoxy-fenyl}-(4-pyridín-4-ylmetyl-piperazín-1-yl)-metanón



(i) etylester-4-etoxy-3-hydroxy-benzoovej kyseliny

5 g (27,2 mmol) etylesteru 3,4-dihydroxy-benzoovej kyseliny sa rozpustilo v 100 ml DMF a pridalo sa 3,75 g (27,2 mmol) uhličitanu draselného. Roztok sa ochladil na teplotu 0 °C a potom sa prikvapával roztok 2,96 g (27,2 mmol) etylbromidu v 10 ml DMF. Roztok sa miešal počas 16 hodín za laboratórnej teploty (RT). Rozpúšťadlo sa odstránilo za zníženého tlaku. Zvyšok sa rozpustil v etylacetáte a roztok sa premyl trikrát s vodou a dvakrát s nasýteným vodným roztokom chloridu sodného. Organická fáza sa sušila so síranom horečnatým, prefiltrovala sa a rozpúšťadlo sa odstránilo za zníženého tlaku. Zvyšok sa chromatografoval na silikagéli eluovanom zmesou etylacetát/n-heptán (1/4).

Výťažok 1,84 g. MS (CI⁺): m/e = 211,1 (M+H)⁺.

(ii) etylester 3-[2-(2,4-Dichlór-fenyl)-etoxy]-4-etoxy-benzoovej kyseliny

0,5 g (2,38 mmol) etylesteru 4-etoxy-3-hydroxybenzoovej kyseliny sa rozpustilo v 10 ml bezvodého tetrahydrofuránu. K tomuto roztoku sa pridalo 0,5 g (2,62 mmol) 2-(2,4-dichlór-fenyl)-etanolu, 2,38 g (ekvivalentne k 7,13 mmol PPh₃) trifenyfosfínom derivatizovaného polystyrénu a 1,24 g (7,13 mmol) DEAD. Roztok sa pretrepával počas 16 hodín za laboratórnej teploty. Polymér sa prefiltroval a premyl s etylacetátom. Rozpúšťadlo sa odstránilo za zníženého tlaku.

Zvyšok sa rozpustil v etylacetáte a roztok sa premyl trikrát s vodou a dvakrát s nasýteným vodným roztokom chloridu sodného. Organická fáza sa sušila so síranom horečnatým, prefiltrovala sa a rozpúšťadlo sa odstránilo za zníženého tlaku. Zvyšok sa chromatografoval na silikagéli eluovanom zmesou etylacetát/n-heptán (1/4).

Výťažok 300 mg.

LC-MS (ES⁺): m/e = 383 (M)⁺

(iii) 3-[2-(2,4-Dichlór-fenyl)-etoxy]-4-etoxy-benzoovej kyseliny

0,300 g (0,78 mmol) etylesteru 3-[2-(2,4-dichlórfenyl)-etoxy]-4-etoxy-benzoovej kyseliny sa rozpustilo v 10 ml dioxánu. Potom sa k roztoku pridal 2 N vodný roztok NaOH až do hodnoty pH 13. Reakčná zmes sa zahrievala na teplotu 60 °C počas 10 hodín. Pridalo sa 5 ml vody, nasledované prídavkom koncentrovanej chlorovodíkovej kyseliny až do hodnoty pH 1-2, pričom produkt sa vyzrážal z roztoku. Suspenzia sa miešala počas 30 min, produkt sa potom odfiltroval a sušil za zníženého tlaku. Výťažok 0,205 g. MS (CI⁺): m/e = 355 (M⁺)

(iv) {3-2-(2,4-Dichlór-fenyl)-etoxy]-4-etoxy-fenyl)-(4-pyridín-4-ylmetyl-piperazín-1-yl)-metanón

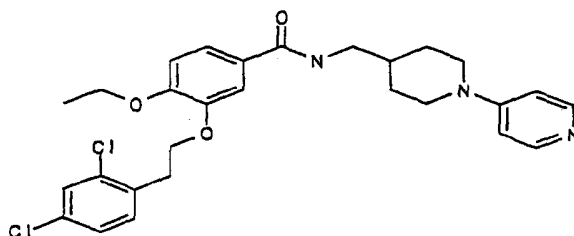
0,050 g (0,141 mmol) 3-[2-(2,4-Dichlór-fenyl)-etoxy]-4-etoxy-benzoovej kyseliny sa rozpustilo v 2 ml DMF a nechalo sa reagovať s 0,065 g (0,564 mmol) N-NEM a 0,046 g (0,141 mmol) TOTU a 0,025 g (0,141 mmol) 1-pyridín-4-ylmetyl-piperazínu. Roztok sa miešal počas 16 hodín za laboratórnej teploty. Rozpúšťadlo sa odstránilo za zníženého tlaku, zvyšok sa rozpustil v etylacetáte a roztok sa premyl dvakrát s nasýteným vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a jedenkrát s nasýteným vodným roztokom chloridu sodného. Organická fáza sa sušila so síranom horečnatým, prefiltrovala a rozpúšťadlo sa

odstránilo za zníženého tlaku. Zvyšok sa čistil pomocou preparatívnej RP HPLC eluovanej pomocou gradiendu 0-100% acetonitrilu vo vode (+0.01% trifluóroctovej kyseliny). Po lyofilizácii sa produkt získal vo forme trifluóracetátovej soli.

Výťažok 28,6 mg.

MS (ES⁺): m/e = 514 (M⁺)

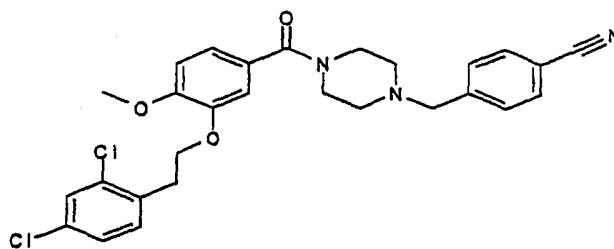
Príklad 10: 3-[2-(2,4-Dichlór-fenyl)-etoxy]-4-etoxy-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmetyl)-benzamid



0,050 g (0,141 mmol) 3-[2-(2,4-dichlór-fenyl)-etoxy]-4-etoxy-benzoovej kyseliny sa rozpustilo v 2 ml DMF a nechalo sa reagovať s 0,163 g (1,41 mmol) N-NEM a 0,046 g (0,141 mmol) TOTU a 0,075 g (0,141 mmol) C-(3,4,5,6-tetrahydro-2H[1,4']bipyridinyl-4-yl)-metylamin tris-trifluóracetátovej soli. Roztok sa miešal počas 16 hodín za laboratórnej teploty. Rozpúšťadlo sa odstránil za zníženého tlaku, zvyšok sa rozpustil v etyl-acetáte a roztok sa premyl dvakrát s nasýteným vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a jedenkrát s nasýteným vodným roztokom chloridu sodného. Organická fáza sa sušila so síranom horečnatým, prefiltrovala sa a rozpúšťadlo bolo odstránené za zníženého tlaku. Zvyšok sa čistil pomocou preparatívnej RP-HPLC eluovanej s gradiendom 0 až 100% acetonitrilu vo vode (+0.01% trifluóroctovej kyseliny). Po lyofilizácii sa produkt získal vo forme trifluóracetátovej soli.

Výťažok 26,1 mg. MS (ES⁺): m/e = 528 (M⁺)

Príklad 11 : 4-(4-{3-[2-(2,4-Dichlórphenyl)-etoxy]-4-metoxy-benzoyl}-piperazín-1-ylmetyl)-benzoni-tril



(i) tBu-ester 4-(3-[2-(2,4-Dichlórphenyl)-etoxy]-4-metoxy-benzoyl)-piperazín-1-karboxylovej kyseliny

3 g (9 mmol) 3-[2-(2,4-Dichlórphenyl)-etoxy]-4-metoxy-benzoovej kyseliny sa rozpustilo v 30 ml DMF a nechalo sa reagovať s 4,6 ml (36 mmol) N-NEM a 3,2 g (9,9 mmol) TOTU a 1,67 g (9 mmol) tBu-ester piperazín-1-karboxylovej kyseliny. Roztok sa miešal počas 40 min za laboratórnej teploty. Rozpúšťadlo bolo odstránené za zníženého tlaku, zvyšok sa rozpustil v dichlórmetáne a roztok sa premyl trikrát s nasýteným vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného. Organická fáza sa sušila so síranom sodným, prefiltrovala sa a rozpúšťadlo bolo odstránené za zníženého tlaku. Zvyšok sa chromatografoval na silikagéli, kde sa eluoval zmesou n-heptán/etylacetát (1:1).

Výťažok 4,2 g. MS (ES⁺): m/e = 509 (M⁺).

(ii) {3-[2-(2,4-Dichlórphenyl)-etoxy]-4-metoxy-fenyl}-piperazín-1-yl-metanón, hydrochloridová soľ

4,2 g (8,2 mmol) tBu-ester 4-(3-[2-(2,4-Dichlórphenyl)-etoxy]-4-metoxy-benzoyl)-piperazín-1-karboxylovej kyseliny sa rozpustilo v 25 ml MeOH. K tomuto roztoku sa pridalo 100 ml nasýteného roztoku HCl v MeOH. Roztok sa miešal 30 min za laboratórnej teploty. Rozpúšťadlo sa odstránilo za zníženého tlaku. Zvyšok sa dvakrát spracoval s toluénom, ktorý bol odstránený za zníženého tlaku.

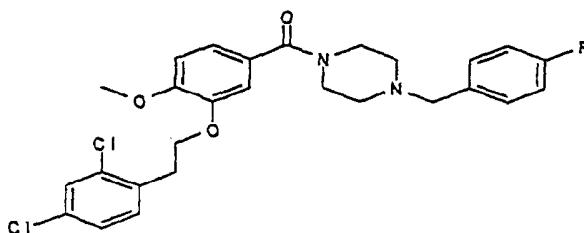
Výťažok 3,8 g. MS (ES⁺): m/e = 409 (M⁺)

(iii) 4-(4-{3-[2-(2,4-Dichlórphenyl)-etoxy]-4-metoxy-benzoyl)-piperazín-1-ylmetyl)benzonitril

0,050 g (0,112 mmol) {3-[2-(2,4-Dichlórphenyl)-etoxy]-4-metoxy-fenyl}-piperazín-1-yl-metanón, hydrochloridovej soli sa rozpustilo v 3 ml DMF. K roztoku sa pridalo 61,9 mg (0,448 mmol) uhličitanu draselného, nasledovne 0,022 g (0,11 mmol) 4-brómmetyl-benzonitril. Reakčný roztok sa miešal počas 16 hodín za laboratórnej teploty. Rozpúšťadlo bolo odstránené za zníženého tlaku, zvyšok sa rozpustil v etylacetáte, roztok bol premytý dvakrát s vodou a jedenkrát s nasýteným vodným roztokom chloridu sodného. Organická fáza sa sušila so síranom horečnatým, prefiltrovala sa a rozpúšťadlo bolo odstránené za zníženého tlaku. Zvyšok sa chromatografoval na silikagéli eluovanom zmesou n-heptán/etylacetát (1/1) a dichlórmetán/MeOH (10/1).

Výťažok 33 mg. MS (ES⁺): m/e = 524 (M⁺)

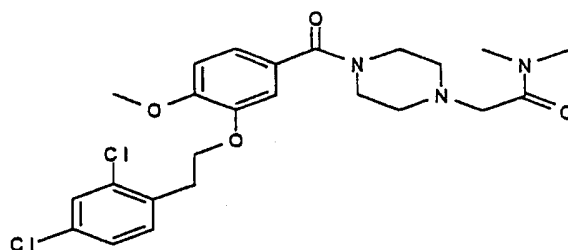
Príklad 12: {3-[2-(2,4-Dichlórphenyl)-etoxy]-4-metoxy-fenyl}-[4-(4-fluórbenzyl)-piperazín-1-yl]-metanón



0,050 g (0,112 mmol) {3-[2-(2,4-Dichlórphenyl)-etoxy]-4-metoxy-fenyl}-piperazín-1-yl-metanón, hydrochloridovej soli sa rozpustilo v 3 ml DMF. K roztoku sa pridalo 61,9 mg (0,448 mmol) uhličitanu draselného, následne 0,021 g (0,11 mmol) 1-brómmetyl-4-fluór-benzénu. Reakčný roztok sa miešal počas 16 hodín za laboratórnej teploty. Rozpúšťadlo sa odstránilo za zníženého tlaku, zvyšok sa rozpustilo v etylacetáte a roztok

bol premytý dvakrát s vodou a jedenkrát s nasýteným vodným roztokom chloridu sodného. Organická fáza sa sušila so síranom horečnatým, prefiltrovala sa a rozpúšťadlo bolo odstránené za zníženého tlaku. Zvyšok sa chromatografoval na silikagéli eluovanom zmesou n-heptán/etylacetát (1/1), a potom zmesou dichlórmetán/MeOH (10/1). Výťažok 42,5 mg. MS (ES⁺): m/e = 517 (M⁺).

Príklad 13: 2-(4-{3-[2-(2,4-Dichlórphenyl)-etoxy]-4-metoxy-benzoyl}-piperazín-1-yl)-N,N-dimetyl-acetamid

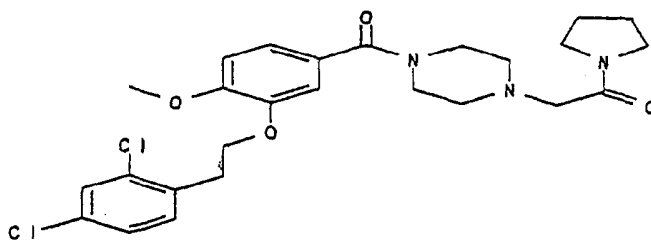


0,050 g (0,112 mmol) {3-[2-(2,4-Dichlórphenyl)-etoxy]-4-metoxy-fenyl}-piperazín-1-yl-metanón, hydrochloridovej soli sa rozpustilo v 3 ml DMF. K roztoku sa pridalo 61,9 mg (0,448 mmol) uhličitanu draselného, následne 0,016 g (0,13 mmol) 2-chlór-N,N-dimetyl-acetamid. Reakčný roztok sa pretrepával počas 32 hodín za laboratórnej teploty. Rozpúšťadlo bolo odstránené za zníženého tlaku. Zvyšok sa chromatografoval na silikagéli kde bol eluovaný s gradiendom 0-17% MeOH v dichlórmetáne, následne ďalším čistením pomocou preparatívnej RP-HPLC eluovanej s gradiendom 0 až 100% acetonitrilu vo vode (+0.01% trifluóroctovej kyseliny). Po lyofilizácii sa produkt získal vo forme trifluóracetátovej soli.

Výťažok 20,5 mg.

MS (ES⁺): m/e = 494 (M⁺).

Príklad 14: 2-(4-{3-[2-(2,4-Dichlórphenyl)-etoxy]-4-metoxy-benzoyl}-piperazín-1-yl)-1-pyrolidín-1-yl-etanón

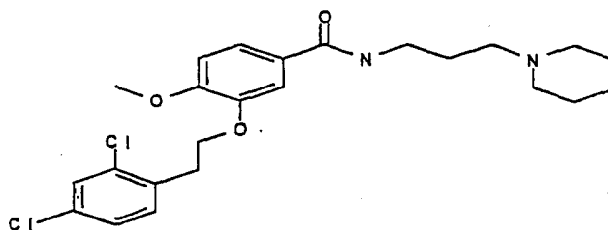


0,102 g (0,3 mmol) 3-[2-(2,4-Dichlórphenyl)-etoxy]-4-metoxy-benzoovej kyseliny sa rozpustilo v 3 ml DMF. K roztoku sa pridalo 138,2 mg (1,2 mmol) N-NEM a 0,098 g (0,3 mmol) TOTU následne prídavok 0,059 g (0,3 mmol) 2-piperazín-1-yl-1-pyrrolidín-1-yl-etanónu. Reakčný roztok sa miešal počas 4 hodín za laboratórnej teploty. Rozpúšťadlo bolo odstránené za zníženého tlaku, zvyšok bol rozpustený v etylacetáte a roztok bol premytý trikrát s nasýteným vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného. Organická fáza sa sušila so síranom sodným, prefiltrovaná a rozpúšťadlo bolo odstránené za zníženého tlaku. Zvyšok sa čistil pomocou preparatívnej RP-HPLC eluovanej s gradiendom 0-100% acetonitril vo vode (+0,01% trifluóroctovej kyseliny). Po lyofilizácii sa produkt získal vo forme trifluóracetátovej soli.

Výtťažok 74 mg.

MS (ES⁺): m/e = 520 (M⁺).

Príklad 15: 3-[2-(2,4-Dichlórphenyl)-etoxy]-4-metoxy-N-(3-piperidín-1-yl-propyl)-benzamid



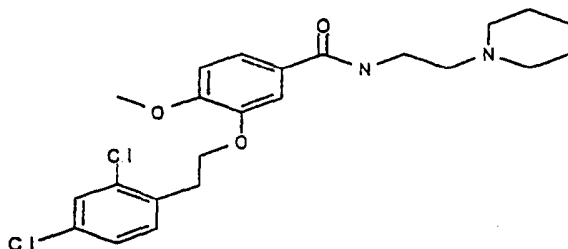
0,075 g (0,22 mmol) 3-[2-(2,4-Dichlórphenyl)-etoxy]-4-metoxy-benzoovej kyseliny sa rozpustilo v 3 ml DMF. K roztoku

bolo pridaných 101,3 mg (0,88 mmol) N-NEM a 0,072 g (0,22 mmol) TOTU, následne prídavok 0,031 g (0,22 mmol) 3-piperidín-1-yl-propylamínu. Reakčný roztok sa miešal počas 4 hodín za laboratórnej teploty. Rozpúšťadlo bolo odstránené za zníženého tlaku, zvyšok bol rozpustený v etylacetáte a roztok bol premytý trikrát s nasýteným vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného. Organická fáza bola sušená so síranom sodným, prefiltrovaná a rozpúšťadlo bolo odstránené za zníženého tlaku. Zvyšok bol čistený pomocou preparatívnej RP-HPLC eluovanej s gradiendom 0-100% acetonitrilu vo vode (+0,01% trifluóroctovej kyseliny). Po lyofilizácii sa produkt získal vo forme trifluóracetátovej soli.

Výťažok 50 mg.

MS (ES⁺): m/e = 465 (M⁺).

Príklad 16: 3-[2-(2,4-Dichlór-fenyl)-etoxy]-4-metoxy-N-(2-piperidín-1-yl-etyl)-benzamid



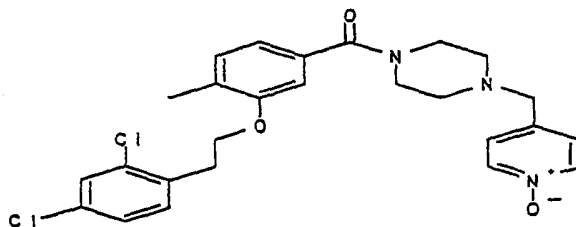
0,075 g (0,22 mmol) 3-[2-(2,4-Dichlórfenyl)-etoxy]-4-metoxy-benzoovej kyseliny sa rozpustilo v 3 ml DMF. K roztoku bolo pridaných 101,3 mg (0,88 mmol) N-NEM a 0,072 g (0,22 mmol) TOTU následne prídavkom 0,028 g (0,22 mmol) 2-piperidín-1-yl-etylamínu. Reakčný roztok sa miešal počas 4 hodín za laboratórnej teploty. Rozpúšťadlo bolo odstránené za zníženého tlaku, zvyšok sa rozpustil v etylacetáte a roztok bol premytý trikrát s nasýteným vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného. Organická fáza sa sušila so síranom sodným, prefiltrovaná a rozpúšťadlo bolo odstránené za zníženého

tlaku. Zvyšok sa čistil pomocou preparatívnej RP-HPLC eluovanej s gradiendom 0 až 100% acetonitril vo vode (+0,01% trifluóroctovej kyseliny). Po lyofilizácii sa produkt získal vo forme trifluóracetátovej soli.

Výťažok 50 mg.

MS (ES⁺): m/e = 451 (M⁺)

Príklad 17: (3-[2-(2,4-Dichlór-fenyl)-etoxy]-4-metyl-fenyl)-[4-(1-oxy-pyridín-4-ylmetyl)-piperazín-1-yl]-metanón

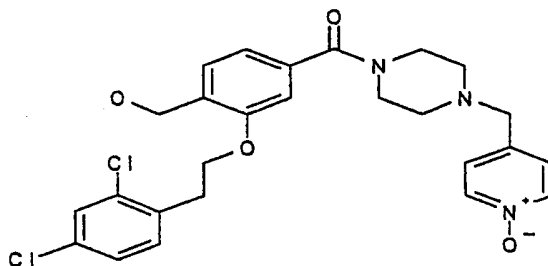


0,020 g (0,04 mmol) (3-[2-(2,4-Dichlórfenyl)-etoxy]-4-metyl-fenyl)-(4-pyridín-4-ylmetyl-piperazín-1-yl)-metanónu bolo rozpustených v 1 ml dichlórmetánu. K tomuto roztoku sa pridalo 15,2 mg (0,06 mmol) meta-chlórperbenzoovej kyseliny. Reakčná zmes sa miešala za laboratórnej teploty počas 16 hodín, a potom sa odstránilo rozpúšťadlo za zníženého tlaku. Zvyšok sa chromatografoval na silikagéli eluovanom s gradiendom 0 až 17% MeOH v dichlórmetáne.

Výťažok 5 mg.

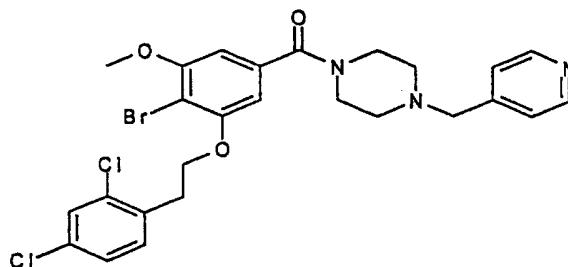
MS (ES⁺): m/e = 500 (M⁺)

Príklad 18: (3-[2-(2,4-Dichlór-fenyl)-etoxy]-4-hydroxymetyl-fenyl)-[4-(1-oxy-pyridín-4-ylmetyl)-piperazín-1-yl]-metanón



Táto zlúčenina sa izolovala chromatograficky z reakcie opisanej v príklade 17. Výťažok 2 mg. MS (ES^+): $m/e = 516$ (M^+).

Príklad 19: {4-Bróm-3-[2-(2,4-dichlórfenyl)-etoxy]-5-metoxyfenyl)-(4-pyridín-4-ylmetyl-piperazín-1-yl)-metanón



(i) 4-Bróm-3-[2-(2,4-dichlórfenyl)-etoxy]-5-metoxy-benzoová kyselina

0,2 g (0,49 mmol) 4-Bróm-3-[2-(2,4-dichlórfenyl)-etoxy]-5-hydroxy-benzoovej kyseliny bolo rozpustených v 5 ml DMF a 0,272 mg (1,97 mmol) uhličitanu draselného sa pridalo k tomuto roztoku. Roztok sa ochladil na teplotu $0^{\circ}C$ a potom sa pridalo 0,699 g (4,9 mmol) metylbromidu. Roztok sa miešal počas 16 hodín za laboratórnej teploty. Rozpúšťadlo bolo odstránené za zníženého tlaku. Zvyšok sa chromatografoval na silikagéli eluovanom zmesou etylacetát/n-heptán (1/1). Vzniknutá zlúčenina sa rozpustila v 10 ml dioxánu a 1 ml vody. K tomuto roztoku sa pridala 2 N vodný roztok NaOH až do hodnoty pH 13. Reakčný roztok sa zahrieval na teplotu $60^{\circ}C$ počas 4 hodín. Potom sa pridalo 5 ml vody, následne prídavok koncentrovanej chlorovodíkovej kyseliny až do hodnoty pH 1-2, pričom došlo k vyzrážaniu produktu z roztoku. Suspenzia sa miešala 30 min, produkt sa

prefiltroval a sušil za zníženého tlaku.

Výťažok 120 mg.

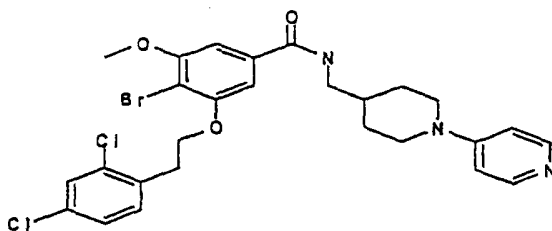
MS (ES⁻): m/e = 416.9 (M-H)⁻.

(ii) {4-Bróm-3-[2-(2,4-dichlórfenyl)-etoxy]-5-metoxýfenyl)-
-(4-pyridín-4-ylmetylpiperazín-1-yl)-metanón

0,05 g (0,119 mmol) 4-Bróm-3-[2-(2,4-dichlórfenyl)-etoxy]-5-metoxý-benzoovej kyseliny sa rozpustilo v 2 ml DMF a nechalo sa reagovať s 0,055 g (0,476 mmol) N-NEM a 0,039 g (0,119 mmol) TOTU a 0,021 g (0,12 mmol) 1-pyridín-4-ylmetylpiperazínu. Roztok sa miešal počas 16 hodín za laboratórnej teploty. Rozpúšťadlo bolo odstránené za zníženého tlaku, zvyšok sa rozpustil v acetonitrile a zvyšok sa čistil pomocou preparatívnej RP-HPLC eluovanej s gradiendom 0 až 100% acetonitrilu vo vode (+0,01% trifluóroctovej kyseliny). Po lyofilizácii sa produkt získal vo forme trifluóroacetátovej soli.

Výťažok 35,5 mg. MS (ES⁺): m/e = 578 (M+H)⁺.

Príklad 20: 4-Bróm-3-[2-(2,4-dichlórfenyl)-etoxy]-5-metoxý-N-
-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmetyl)-benzamid

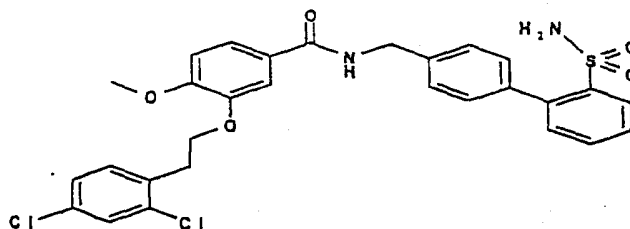


0,05 g (0,119 mmol) 4-Bróm-3-[2-(2,4-dichlórfenyl)-etoxy]-5-metoxý-benzoovej kyseliny sa rozpustilo v 2 ml DMF a nechalo sa reagovať s 0,055 g (0,476 mmol) N-NEM a 0,039 g (0,119 mmol) TOTU a 0,063 g (0,12 mmol) C-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-metylamín tris-trifluóroacetátovej soli. Roztok sa miešal počas 16 hodín za laboratórnej teploty. Rozpúšťadlo bolo odstránené za zníženého tlaku, zvyšok bol

rozpustený v acetonitrile a zvyšok sa čistil pomocou preparatívnej RP-HPLC eluovanej s gradiendom 0 až 100% acetonitrilu vo vode (+0,01% trifluóroctovej kyseliny). Po lyofilizácii sa produkt získal vo forme trifluóracetátovej soli.

Výtazok 34,3 mg. MS (ES⁺): m/e = 592 (M+H)⁺.

Príklad 21: 3-[2-(2,4-Dichlór-fenyl)-etoxy]-4-metoxy-N-(2'-sulfamoyl-bifenyl-4-ylmetyl)-benzamid



(i) Dimetylaminometylénamid 4'-aminometyl-bifenyl-2-sulfónovej kyseliny

1,5 g dimetylaminometylénamidu 4'-formyl-bifenyl-2-sulfónovej kyseliny pripravenej podľa H. Jendralla et al. (Liebigs Ann. 1995, 1253-7) v 15 ml MeOH sa nechalo reagovať s 208,6 mg NaCNBH₃ a reakcia sa miešala počas 4 hodín za laboratórnej teploty. Hodnota pH sa adjustovala na 4,0, reakčná zmes sa prefiltrovala, rozpúšťadlo bolo odstránené za zníženého tlaku a zvyšok sa chromatografoval na silikagéli eluovanom s gradiendom 10-20% MeOH v dichlórmetáne.

Výtazok 912 mg. MS (ES⁺): m/e = 318 (M+H⁺).

(ii) Hydrochlorid amidu 4'-aminometyl-bifenyl-2-sulfónovej kyseliny

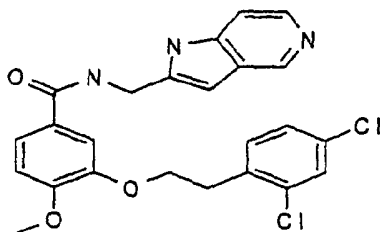
400 mg dimetylaminometylénamidu 4'-aminometyl-bifenyl-2-sulfónovej kyseliny sa nechalo reagovať s 10 ml MeOH a 4 ml konc. HCl a refluxovať počas 1 hodiny. Rozpúšťadlo a HCl sa

odparilo a produkt sa ďalej použil bez ďalšieho čistenia.

(iii) 3-[2-(2,4-Dichlór-fenyl)-etoxy]-4-metoxy-N-(2'-sulfamoyl-bifenyl-4-ylmetyl) benzamid

77 mg hydrochloridu amidu 4'-aminometyl-bifenyl-2-sulfónovej kyseliny sa nechalo reagovať so 100 mg 3-[2-(2,4-dichlór-fenyl)-etoxy]-4-metoxy-benzoovej kyseliny, 111 mg HATU a 0,2 ml DIPEA v 3 ml DMF počas 1 hodiny za laboratórnej teploty. Hodnota pH sa adjustovala na 4,0, rozpúšťadlo sa odparilo, zvyšok sa rozpustil v dichlórmetáne a extrahoval sa nasýteným roztokom chloridu sodného. Po odparení rozpúšťadla sa produkt čistil pomocou preparatívnej RP-HPLC eluovanej s gradiendom 0-100% acetonitrilu vo vode (+0,01% trifluóroctovej kyseliny). Po lyofilizácii sa produkt získal vo forme trifluóracetátovej soli. Výťažok: 33 mg. MS (ES⁺): m/e = 585,1; 587,0 (M+H⁺).

Príklad 22: 3-[2-(2,4-Dichlór-fenyl)-etoxy]-4-metoxy-N-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridín-2-ylmetyl)-benzamid



(i) Metylester 3-hydroxy-4-metoxy-benzoovej kyseliny

10 ml tionylchloridu sa pridalo do 250 ml MeOH pri teplote 0 °C. Roztok sa miešal počas 10 min a pridalo sa 25 g 3-hydroxy-4-metoxybenzoovej kyseliny. Reakcia sa miešala 16 hodín za laboratórnej teploty a potom zahrievala na teplotu 50 °C počas 3 hodín. Rozpúšťadlo sa odparilo za zníženého tlaku. Zvyšok sa priamo použil do nasledujúcej reakcie.

(ii) metylester 3-[2-(2,4-dichlórfenyl)-etoxy]-4-metoxy-benzoovej kyseliny

20 g trifenyľfosfinu a 10 g metylesteru 3-hydroxy-4-metoxy-benzoovej kyseliny sa rozpustilo v 200 ml bezvodého THF. Roztok sa ochladil na teplotu 0 °C až 10 °C a počas 20 minút sa prikvapkal roztok 11,4 ml DEAD v 30 ml bezvodého THF. Reakcia sa zahriala na laboratórnu teplotu a miešala sa 45 min. Potom sa za chladenia pridal roztok 11,3 ml 2-(2,4-dichlórfenyl)-etanolu v 10 ml bezvodého THF. Reakčná zmes sa miešala za laboratórnej teploty počas 16 h, a rozpúšťadlo sa potom odparilo za zníženého tlaku. Zvyšok sa spracoval zo zmesi n-heptán:etylacetát (1:1). Filtrát sa odparil za zníženého tlaku. Produkt sa čistil pomocou chromatografie na silikagéli, eluovanom zmesou heptán:etylacetát/4:1, potom zmesou n-heptán:etylacetát/3:1.

Výťažok 17 g.

(iii) 3-[2-(2,4-Dichlórfenyl)-etoxy]-4-metoxy-benzoová kyselina

17 g metylesteru 3-[2-(2,4-Dichlórfenyl)-etoxy]-4-metoxy-benzoovej kyseliny sa rozpustilo v 200 ml zmesi MeOH: voda/3:1. K roztoku sa pridal 4,1 g monohydrátu hydroxidu lítneho a reakcia sa miešala za laboratórnej teploty počas 16 hodín a potom 2 hodiny pri teplote 90 °C. Roztok sa ochladil na laboratórnu teplotu, potom okyslil s polovične-koncentrovanou chlorovodíkovou kyselinou. Rozpúšťadlo bolo odstránené za zníženého tlaku a zvyšok sa premyl dvakrát s teplou vodou z dôvodu odstránenia solí. Takto získaná kyselina sa použila v nasledujúcej reakcii bez ďalšieho čistenia.

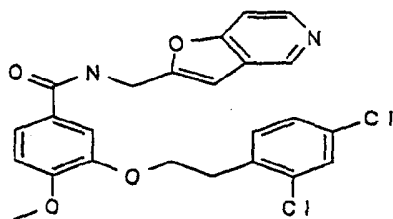
(iv) 3-[2-(2,4-Dichlór-fenyl)-etoxy]-4-metoxy-N-(1H-pyrolo[3,2-c]pyridín-2-ylmetyl)-benzamid

K roztoku 100 mg 3-[2-(2,4-dichlór-fenyl)-etoxy]-4-metoxy-benzoovej kyseliny v 1 ml DMF sa pridal 53 mg karbonyldiimidazolu. Zmes sa miešala 2 hodiny za laboratórnej teploty a potom sa pridal 48 mg C-(1H-pyrolo[3,2-c]pyridín-2-yl)-metylamín tris-trifluóracetátu (pripraveného adaptáciou

procedúry opísanej v F. Ujjainwalla, D. Warner; *Tertrahedron Lett.* 1998, 39, 5355 a L. Xu, I. Lewis, S. Davidsen, J. Summers, *Tertrahedron Lett.* 1998, 39, 5159] a zmes sa miešala cez noc po prídavku 5 mg DMAP. Rozpúšťadlo bolo odstránené za zníženého tlaku a zvyšok sa čistil pomocou preparatívnej HPLC (C_{18} -reverzná fáza; eluované s $H_2O/MeCN$ gradiendom s 0,5% TFA). Frakcie obsahujúce produkt sa odparili a lyofilizovali. Produkt sa získal vo forme trifluóracetátovej soli.

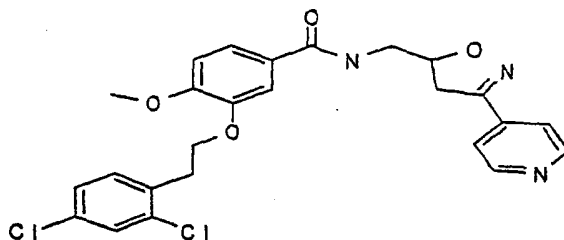
Výťažok 48 mg. MS (ESI⁺): 470, chlórové štiepenie

Príklad 23: 3-(2-(2,4-Dichlórphenyl)-etoxy]-N-furo[3,2-c]pyridín-2-ylmetyl-4-metoxy-benzamid



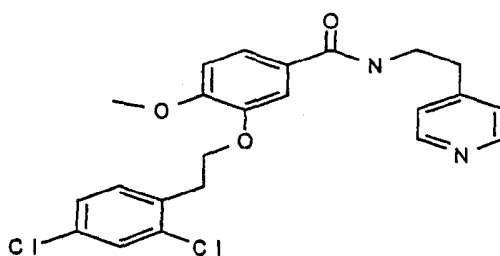
Titulná zlúčenina bola pripravená analogicky ako v príklade 22 s tým rozdielom, že bol použitý C-Furo[3,2-c]pyridín-2-yl-metylamin [pripravený adaptáciou postupu opísaného v F. Ujjainwalla, D. Warner; *Tertrahedron Lett.* 1998, 39, 5355 a L. Xu, I. Lewis, S. Davidsen, J. Summers, *Tertrahedron Lett.* 1998, 39, 5159] namiesto C-(1H-pyrol[3,2-c]pyridín-2-yl)-metylaminu. MS (ESI⁺): 471, chlórové štiepenie

Príklad 24: 3-[2-(2,4-Dichlórphenyl)-etoxy]-4-metoxy-N-(3-pyridín-4-yl-4,5-dihydroizoxazol-5-ylmetyl)-benzamid



Titulná zlúčenina bola pripravená analogicky ako v príklade 22 s tým rozdielom, že C-(3-Pyridín-4-yl-4,5-dihydro-izoxazol-5-yl)-metylamín bol použitý namiesto C-(1H-Pyrolo[3,2-c]pyridín-2-yl)-metylamínu. MS (ESI⁺): 500, chlórové štiepenie

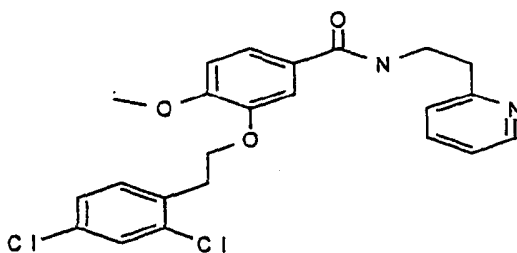
Príklad 25: 3-[2-(2,4-Dichlórphenyl)-etoxy]-4-metoxy-N-(2-pyridín-4-yl-etyl)benzamid



Titulná zlúčenina bola pripravená analogicky ako v príklade 22 s tým rozdielom, že 2-pyridín-4-yl-etylamin bol použitý namiesto C-(1H-pyrolo[3,2-c]pyridín-2-yl)metylamínu.

MS (ESI⁺): 445, chlórové štiepenie

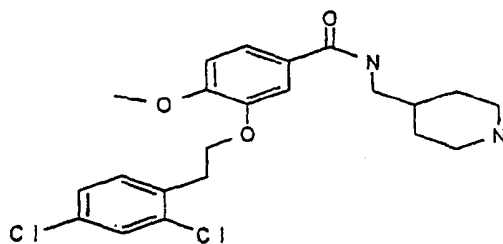
Príklad 26: 3-[2-(2,4-Dichlórphenyl)-etoxy]-4-metoxy-N-(2-pyridín-2-yl-etyl)benzamid



Titulná zlúčenina bola pripravená analogicky ako v príklade 22 s tým rozdielom, že 2-pyridín-2-yl-etylamin bol použitý namiesto C-(1H-pyrolo[3,2-c]pyridín-2-yl)metylamínu.

MS (ESI⁺): 445, chlórové štiepenie

Príklad 27: 3-[2-(2,4-Dichlórphenyl)-etoxy]-4-metoxy-N-piperidín-4-ylmetylbenzamid

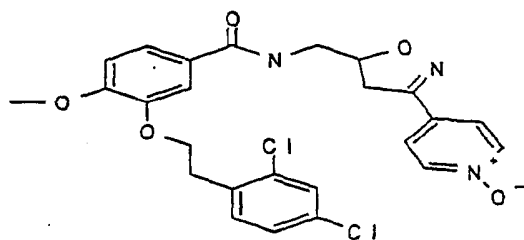


K roztoku 3 g 3-[2-(2,4-dichlór-fenyl)-etoxy]-4-metoxý-benzoovej kyseliny v 20 ml CH₂Cl₂ sa pridalo 4,5 ml N-NEM a potom 2,9 g TOTU. Zmes sa miešala počas 1 hodiny za laboratórnej teploty a pridalom sa 2,8 g tBu-esteru 4-aminometýl-piperidín-1-karboxylovej kyseliny v 10 ml CH₂Cl₂ a zmes sa miešala 2 hodiny. Reakčná zmes sa nariedila s 50 ml CH₂Cl₂ a premyla s nasýteným vodným roztokom NaHCO₃. Organická vrstva sa sušila nad Na₂SO₄. Po odstránení rozpúšťadla sa biely zvyšok rekryštalizoval z etylacetátu za vzniku 4,8 g BOC-chráneného derivátu. Tento kryštalický materiál sa suspendoval v zmesi EtOH/HCl za laboratórnej teploty. Po 3 hodinách sa získal čirý roztok.

Odstránenie rozpúšťadla za zníženého tlaku poskytlo bielu penu. Výťažok: 3,7 g MS (ESI⁺) 437, chlórové štiepenie

Alternatívne, zlúčenina môže byť získaná aktiváciou s karbonylimidazolom a následnou reakciou aktivovaného intermediátu s C-piperidín-4-yl-metylaminom.

Príklad 28: 3-[2-(2,4-Dichlór-fenyl)-etoxy]-N-[3-(1-hydroxy-pyridín-4-yl)-4,5-dihydro-izoxazol-5-ylmetyl]-4-metoxý-benzamid

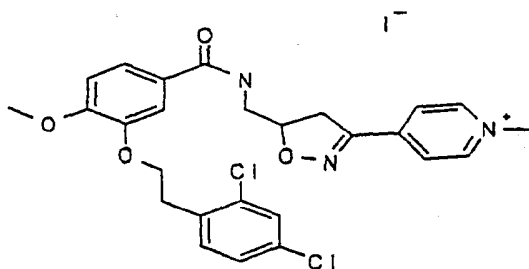


K roztoku 100 mg 3-[2-(2,4-dichlór-fenyl)-etoxy]-4-metoxý-

-N-(3-pyridín-4-yl)-4,5-dihydro-izoxazol-5-ylmetyl)-benzamidu v 5 ml CH_2Cl_2 sa pridalo 70 mg MCPBA za laboratórnej teploty a zmes sa miešala cez noc. Rozpúšťadlo bolo odstránené za zníženého tlaku a zvyšok sa čistil pomocou preparatívnej HPLC (C_{18} -reverzná fáza, eluovanej s $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ gradiendom s 0,5% TFA). Frakcie obsahujúce produkt boli odparené a lyofilizované. Produkt sa získal vo forme trifluóracetátovej soli.

Výťažok: 50 mg MS (ESI^+): 516, chlórové štiepenie

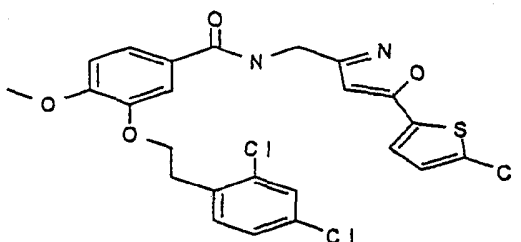
Výťažok 29: 3-[2-(2,4-Dichlórfenyl)-etoxy]-N-[3-(1-metyl-pyridín-4-ium)-4,5-dihydro-izoxazol-5-ylmetyl]-4-metoxy-benzamidyl-jodid



K roztoku 30 mg (0,06 mmol) 3-[2-(2,4-dichlór-fenyl)-etoxy]-4-metoxy-N-(3-pyridín-4-yl-4,5-dihydro-izoxazol-5-ylmetyl)-benzamidu v 5 ml acetónu sa pridalo 0,3 ml MeI za laboratórnej teploty a zmes sa miešala 2 dni. Produkt sa vyzrážal z roztoku ako žltá tuhá látka a izoloval sa filtráciou.

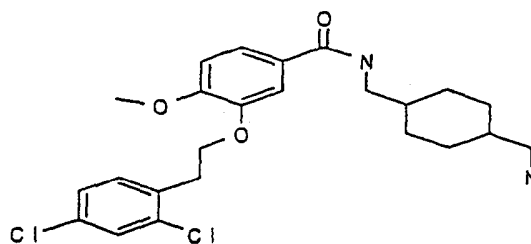
Výťažok: 25 mg MS (ESI^+): 515, chlórové štiepenie

Príklad 30: N-[5-(5-Chlór-tiofén-2-yl)-izoxazol-3-ylmetyl]-3-[2-(2,4-dichlórfenyl)-etoxy]-4-metoxy-benzamid



K roztoku 250 mg hexametyléntetraamínu (1,8 mmol) v 8 ml CHCl_3 sa pridalo 500 mg (1,8 mmol) 3-brómmetyl-5-(5-chlór-tiofén-2-yl)-izoxazolu [Ewing, William R.; Becker, Michael R.; Choi-Sledeski, Yong Mi; Pauls, Heinz W.; He, Wei; Condon, Stefen M.; Davis, Roderick S.; Hanney, Barbara A.; Spada, Alfred P.; Burns, Christopher J.; Jiang, John Z.; Li, Aiwen; Myers, Michael R.; Lau, Wan F.; Poli, Gregory B; PCT Int. Appl. (2001), 460 pp. WO 0107436 A2]. a reakčná zmes sa miešala pri teplote $50\text{ }^\circ\text{C}$ počas 1 hodiny a potom udržiavala ďalšie 3 hodiny za laboratórnej teploty. Rozpúšťadlo bolo odstránené za zníženého tlaku a zvyšok sa rozpustil v 5 ml EtOH a 2 ml koncentrovanej HCl. Tento roztok sa zahrieval na teplotu $50\text{ }^\circ\text{C}$ počas 5 hodín a zrazenina sa odfiltravala. Alikvótny podiel (68 mg) získaného amínu bol potom kopulovaný so 100 mg (0,29 mmol) 3-[2-(2,4-dichlór-fenyl)-etoxy]-4-metoxybenzoovej kyseliny predtým aktivovanej prídavkom 95 mg OTU a 150 mg N-NEM v 2 ml CH_2Cl_2 . Zmes sa miešala cez noc pri laboratórnej teplote, rozpúšťadlo bolo odstránené za zníženého tlaku. Zvyšok sa nechal reagovať s 3 ml nasýteného roztoku NaHCO_3 a prefiltravol cez chem elut[®] kartridž eluovaním s etylacetátom. Po zakoncentrovaní za zníženého tlaku a čistení pomocou preparatívnej HPLC (C_{18} -reverzná fáza, eluovanie s $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ gradiendom s 0,5% TFA) boli frakcie obsahujúce produkt odparené a lyofilizované. Produkt sa získal vo forme trifluóracetátovej soli. Výťažok 10 mg MS (ESI⁺): 537, chlórové štiepenie

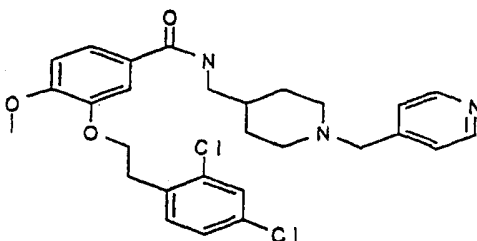
Príklad 31: N-(4-Aminometyl-cyklohexylmetyl)-3-[2-(2,4-dichlór-fenyl)-etoxy]-4-metoxy-benzamid



K roztoku 100 mg 3-[2-(2,4-dichlór-fenyl)-etoxy]-4-metoxy-benzoovej kyseliny v 2 ml CH_2Cl_2 sa pridalo 150 μl N-NEM a následne 96 mg TOTU. Zmes sa miešala 1 hodinu za laboratórnej teploty a pridalo sa 83 mg C-(4-aminometyl-cyklohexyl)-metylamínu v 1 ml CH_2Cl_2 a zmes sa miešala ďalšie 2 hodiny a rozpúšťadlo bolo potom odstránené za zníženého tlaku. Zvyšok bol rozpustený v 3 ml nasýteného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a prefiltrovaný cez chem elut® kartridž s eluovaním s etylacetátom. Po zakoncentrovaní za zníženého tlaku a čistení pomocou preparatívnej HPLC (C_{18} -reverzná fáza, eluované s $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ gradiendom s 0,5% TFA). Frakcie obsahujúce produkt boli odparené a lyofilizované. Produkt sa získal vo forme trifluóracetátovej soli.

Výtazok: 32 mg MS (ESI⁺): 465, chlórové štiepenie

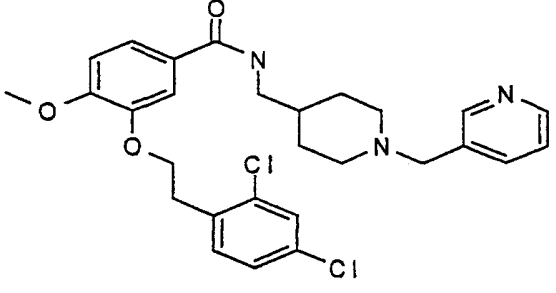
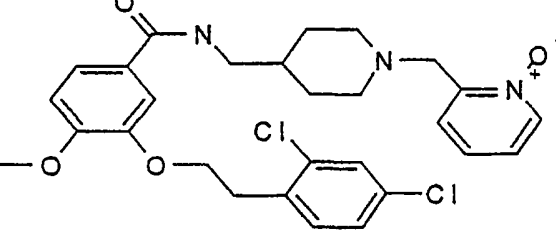
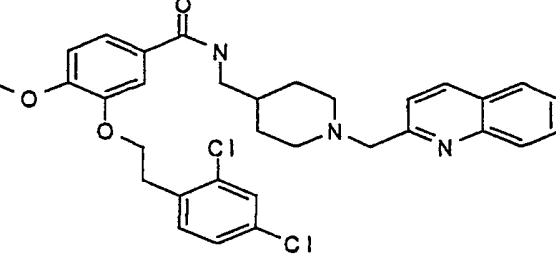
Príklad 32: 3-[2-(2,4-Dichlór-fenyl)-etoxy]-4-metoxy-N-(1-pyridín-4-ylmetyl-piperidín-4-ylmetyl)-benzamid

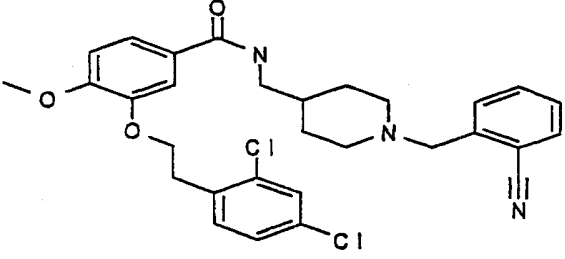
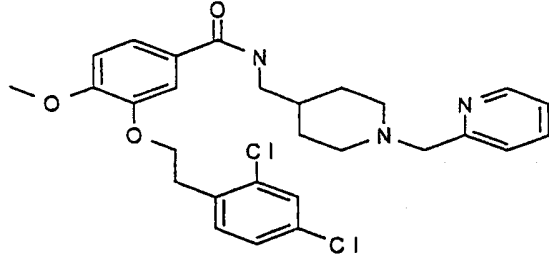
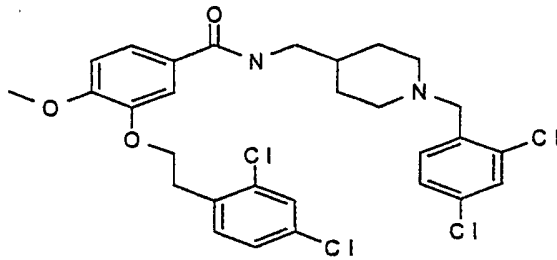


Suspenzia 120 mg 3-[2-(2,4-dichlór-fenyl)-etoxy]-4-metoxy-N-piperidín-4-ylmetyl-benzamidu, 50 mg 4-pikolylochlorid hydrochloridu a 110 mg Cs_2CO_3 v 2 ml DMF sa miešal za laboratórnej teploty cez noc. Reakčná zmes sa nariedila s 2 ml vody, prefiltrovala sa cez chem elut® kartridž a eluovala sa s etylacetátom. Po zakoncentrovaní za zníženého tlaku a čistení pomocou preparatívnej HPLC (C_{18} -reverzná fáza, eluovanie s $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ gradiendom s 0,5% TFA). Frakcie obsahujúce produkt boli odparené a lyofilizované. Produkt sa získal vo forme trifluóracetátovej soli.

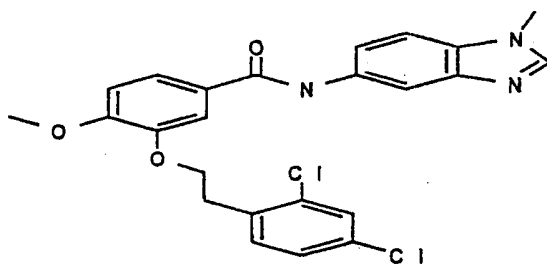
Výťažok 22 mg MS (ESI⁺): 528, chlórové štiepenie

Analogicky k príkladu 32 boli s využitím podobnej procedúry pripravené nasledujúce zlúčeniny.

Príklad	Štruktúra	MS (ESI+)
33		527 chlórové štiepenie
34		544 chlórové štiepenie
35		578 chlórové štiepenie

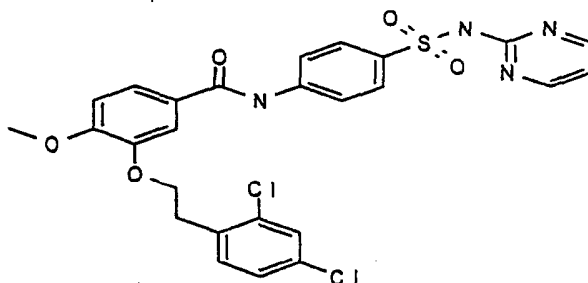
36		552 chlórové štiepenie
37		527 chlórové štiepenie
38		595 chlórové štiepenie

Príklad 39: 3-(2-(2,4-Dichlór-fenyl)-etoxy]-4-metoxy-N-(1-metyl-1H-benzoimidazol-5-yl)-benzamid



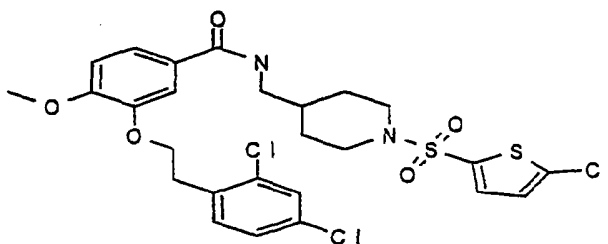
Táto zlúčenina bola pripravená analogicky k Príkladu 31 využívajúceho 1-metyl-1H-benzoimidazol-5-ylamín ako amínový komponent. MS (ESI⁺): 470, chlórové štiepenie

Príklad 40: 3-[2-(2,4-Dichlór-fenyl)-etoxy]-4-metoxy-N-[4-(pyrimidín-2-ylsulfamoyl)-fenyl]-benzamid



K roztoku 100 mg 3-[2-(2,4-dichlór-fenyl)-etoxy]-4-metoxy-benzoovej kyseliny v 2 ml CH_2Cl_2 sa pridalo 150 μl TEA a následne 77 mg TFFH. Zmes sa miešala počas 1 hodiny za laboratórnej teploty a pridalo sa 87 mg 4-amino-N-pyrimidín-2-yl-benzénsulfonamidu v 1 ml CH_2Cl_2 a zmes sa miešala cez noc nasledovaná odstránením rozpúšťadla za zníženého tlaku. Zvyšok bol rozpustený v 3 ml nasýteného roztoku NaHCO_3 a prefiltroval sa cez chem elut® kartridž a eluoval s etylacetátom. Po zakoncentrovaní za zníženého tlaku a čistení pomocou preparatívnej HPLC (C_{18} -reverzná fáza, eluované s $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ gradiendom s 0,5% TFA). Frakcie obsahujúce produkt boli odparené a lyofilizované. Produkt sa získal vo forme trifluóracetátovej soli. Výťažok 11 mg MS (ESI⁺): 573, chlórové štiepenie

Príklad 41: N-[1-(5-Chlór-tiofén-2-sulfonyl)-piperidín-4-ylmetyl]-3-(2-(2,4-dichlór-fenyl)-etoxy)-4-metoxy-benzamid

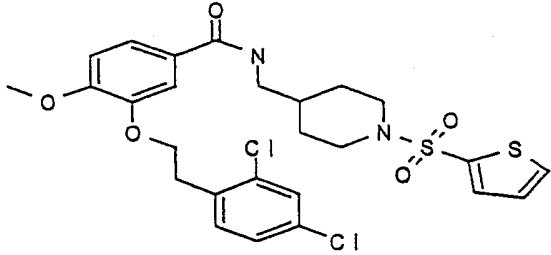
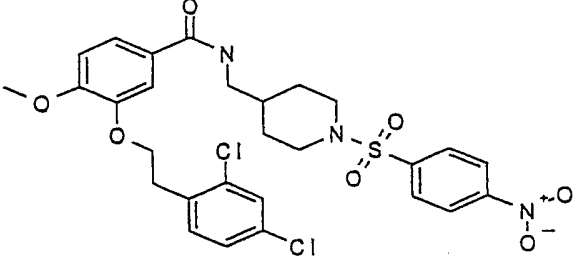
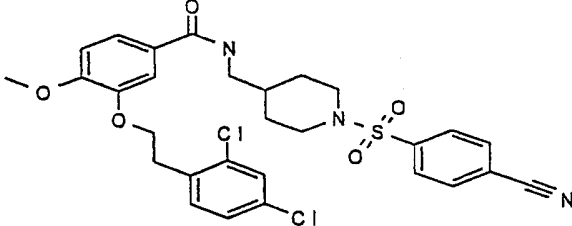
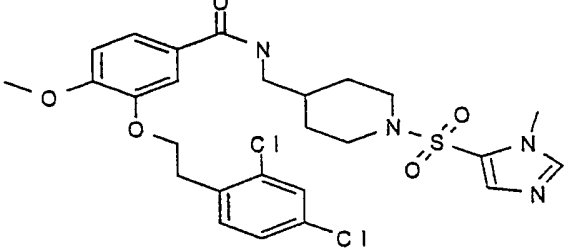
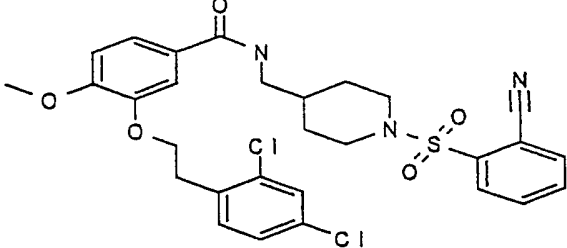


K roztoku 50 mg (0,14 mmol) 3-[2-(2,4-dichlór-fenyl)-etoxy]-4-metoxy-N-piperidín-4-ylmetyl-benzamidu a 200 µl TEA v 3 ml DMF/CH₂Cl₂ 1:2, bolo za laboratórnej teploty pridaných 73 mg 5-chlór-tiofén-2-sulfonyl chlorid. Reakčná zmes bola miešaná cez noc a potom bola zakoncentrovaná za zníženého tlaku. Zvyšok bol rozpustený v 1 ml (0,5 M) roztoku NaOH a prefiltrovaný cez chem elut® kartridž eluovanou s etylacetátom. Po zakoncentrovaní za zníženého tlaku a čistení pomocou preparatívnej HPLC (C₁₈-reverzná fáza, eluovanie s H₂O/MeCN gradiendom s 0,5% TFA), frakcie obsahujúce produkt boli odparené a lyofilizované. Produkt sa získal vo forme trifluóracetátovej soli.

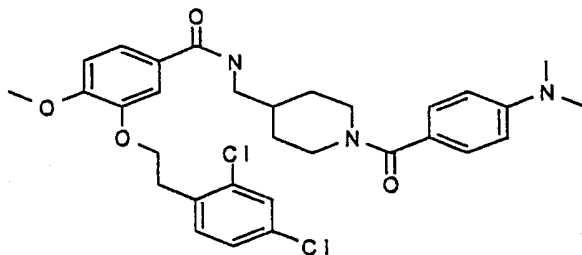
Výťažok: 15 mg

MS (ESI⁺): 617, chlórové štiepenie

Analogicky s príkladom 42 boli podobným spôsobom pripravené nasledujúce zlúčeniny:

Príklad	Štruktúra	MS (ESI+)
43		583 chlórové štiepenie
44		624 chlórové štiepenie
45		602 chlórové štiepenie
46		581 chlórové štiepenie
47		602 chlórové štiepenie

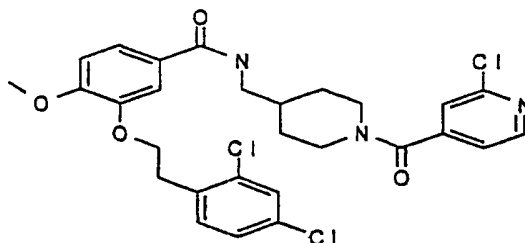
Príklad 48: 3-[2-(2,4-Dichlór-fenyl)-etoxy]-N-[1-(4-dimetylami-no-benzoyl)piperidín-4-ylmetyl]-4-metoxy-benzamid



K roztoku 50 mg (0,14 mmol) 3-[2-(2,4-dichlór-fenyl)-etoxy]-4-metoxy-N-piperidín-4-ylmetyl-benzamidu a 200 μ l TEA v 3 ml DMF/CH₂Cl₂ 1:2, sa pridalo 61 mg 4 dimetylamino-benzoylchlorid hydrochloridu za laboratórnej teploty. Reakčná zmes sa miešala cez noc nasledovalo zakoncentrovanie za zníženého tlaku. Zvyšok bol rozpustený v 1 ml (0,5 M) roztoku NaOH a bol prefiltrovaný cez chem elut® kartridž eluovanou s etylacetátom. Po zakoncentrovaní za zníženého tlaku a čistení pomocou preparatívnej HPLC (C₁₈-reverzná fáza, eluovaná s H₂O/MeCN gradiendom s 0,5% TFA). Frakcie obsahujúce produkt boli odparené a lyofilizované. Produkt sa získal vo forme trifluóracetátovej soli.

Výťažok: 10 mg MS (ESI⁺): 584, chlórové štiepenie

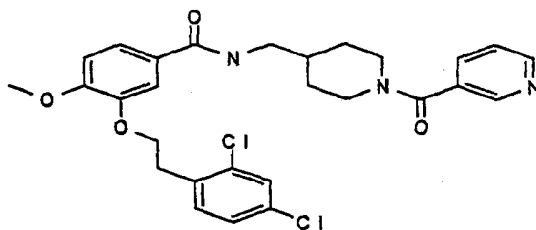
Príklad 49: N-[1-(2-Chlór-pyridín-4-karbonyl)-piperidín-4-ylmetyl]-3-[2-(2,4-dichlór-fenyl)-etoxy]-4-metoxy-benzamid



Titulná zlúčenina bola pripravená analogicky ako v príklade 48 s využitím 2-chlórisonikotinoyl chloridu hydrochloridu ako acylačných komponentov.

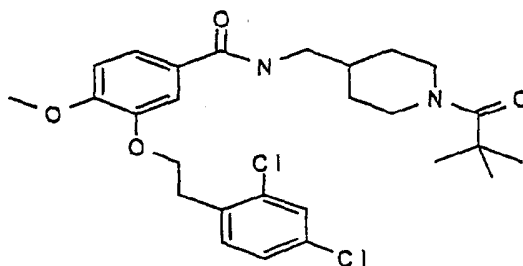
MS (ESI⁺): 576, chlórové štiepenie

Príklad 50: 3-[2-(2,4-Dichlór-fenyl)-etoxy]-4-metoxy-N-[1-(pyridín-3-karbonyl)-piperidín-4-ylmetyl]-benzamid



Titulná zlúčenina bola pripravená analogicky ako v príklade 48 s využitím nikotinoylchloridu hydrochloridu ako acylačného činidla. MS (ESI+): 542, chlórové štiepenie

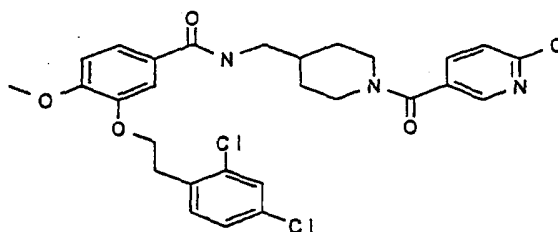
Príklad 51: 3-[2-(2,4-Dichlór-fenyl)-etoxy]-N-[1-(2,2-dimetylpropionyl)-piperidín-4-ylmetyl]-4-metoxy-benzamid



Táto zlúčenina bola pripravená analogicky ako v Príklade 48 s využitím anhydridu kyseliny pivalovej ako acylačného komponenta.

MS (ESI+): 521, chlórové štiepenie

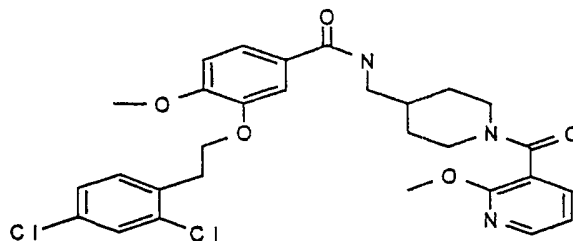
Príklad 52: 3-[2-(2,4-Dichlór-fenyl)-etoxy]-N-[1-(6-hydroxypyridín-3-karbonyl)-piperidín-4-ylmetyl]-4-metoxy-benzamid



K roztoku 100 mg 3-[2-(2,4-dichlór-fenyl)-etoxy]-4-metoxy-N-piperidín-4-ylmetyl-benzamidu v 2 ml CH₂Cl₂ sa postupne pridalo 150 µl N-NEM a 150 mg TOTU. Zmes sa miešala počas 1 hodiny za laboratórnej teploty a pridalo sa 70 mg 6-hydroxy-nikotínovej kyseliny v 1 ml CH₂Cl₂ a zmes sa miešala ďalšie 2 hodiny a potom sa rozpúšťadlo odparilo za zníženého tlaku. Zvyšok bol rozpustený v 3 ml nasýteného roztoku NaHCO₃ a prefiltraval sa cez chem elut® kartridž eluovanou s etylacetátom. Po zakoncentrovaní za zníženého tlaku a čistenia pomocou preparatívnej HPLC (C₁₈ reverzná fáza, eluované s H₂O/MeCN gradiendom s 0,5% TFA). Frakcie obsahujúce produkt boli odparené a lyofilizované. Produkt sa získal vo forme trifluóracetátovej soli.

Výťažok: 45 mg MS (ESI⁺): 558, chlórové štiepenie

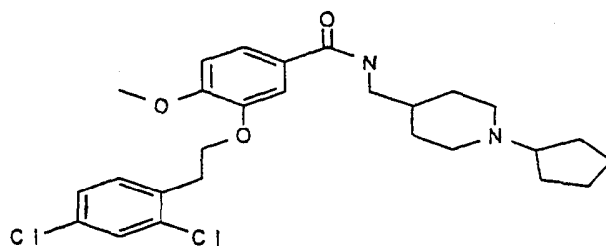
Príklad 53: 3-[2-(2,4-Dichlór-fenyl)-etoxy]-4-metoxy-N-[1-(2-metoxy-pyridín-3-karbonyl)-piperidín-4-ylmetyl]-benzamid



Titulná zlúčenina bola pripravená analogicky ako v príklade 52 s využitím 2-metoxynikotínovej kyseliny ako acylačný komponent.

MS (ESI⁺): 572, chlórové štiepenie

Príklad 54: N-(1-Cyklopentyl-piperidín-4-ylmetyl)-3-[2-(2,4-dichlór-fenyl)-etoxy]-4-metoxy-benzamid

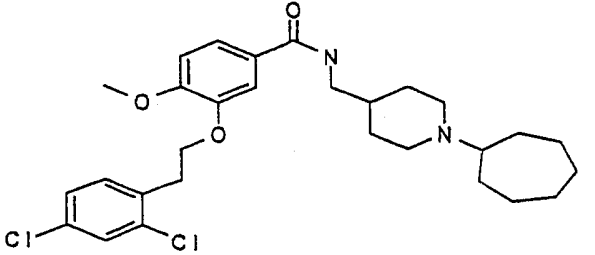
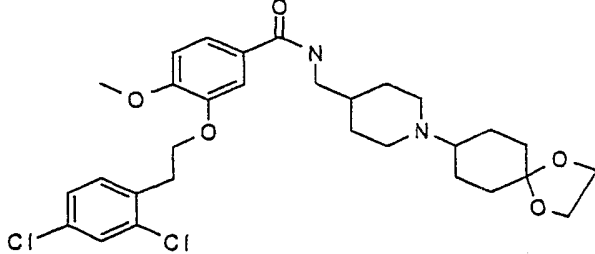
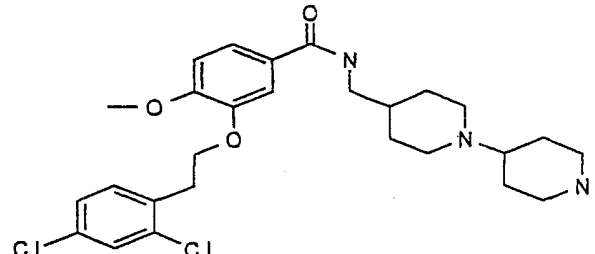
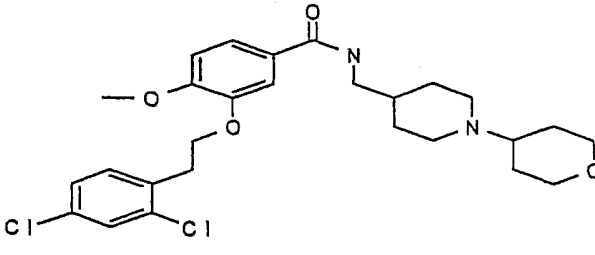


K roztoku 100 mg 3-[2-(2,4-dichlór-fenyl)-etoxy]-4-metoxy-N-piperidín-4-ylmetyl-benzamidu a 35 mg cyklopentanónu v 2 ml acetonitrilu sa pridalo 27 mg $\text{Na}(\text{CN})\text{BH}_3$. Zmes sa miešala za laboratórnej teploty cez noc a potom sa zahrievala na teplotu $80\text{ }^\circ\text{C}$ počas 4 hodín. Rozpúšťadlo bolo odstránené za zníženého tlaku a zvyšok sa čistil pomocou preparatívnej HPLC (C_{18} reverzná fáza, eluovaná s $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ gradiendom s 0,5% TFA). Frakcie obsahujúce produkt boli odparené a lyofilizované. Produkt sa získal ako trifluóracetátová soľ.

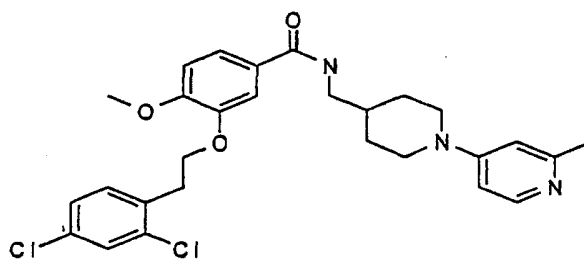
Výtazok: 47 mg. MS (ESI⁺): 505, chlórové štiepenie

Analogicky k príkladu 54 boli s využitím podobnej procedúry pripravené nasledujúce zlúčeniny:

Príklad	Štruktúra	MS (ESI ⁺)
55		479 chlórové štiepenie
56		519 chlórové štiepenie

57		533 chlórové štiepenie
58		577 chlórové štiepenie
59		520 chlórové štiepenie
60		521 chlórové štiepenie

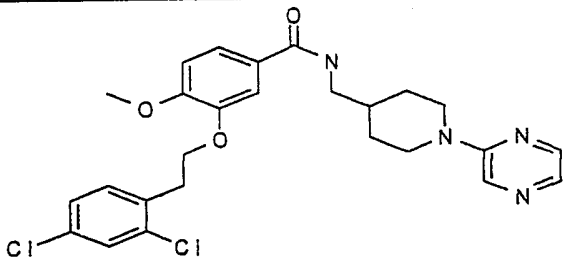
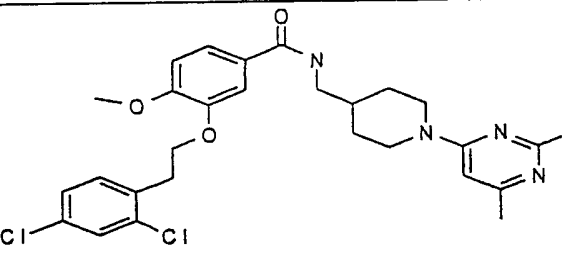
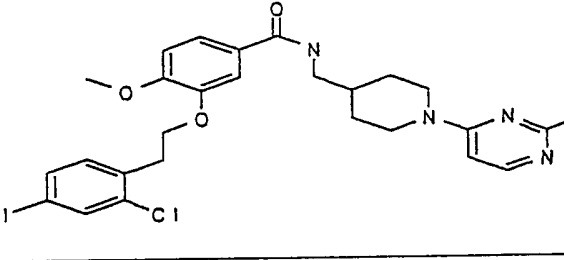
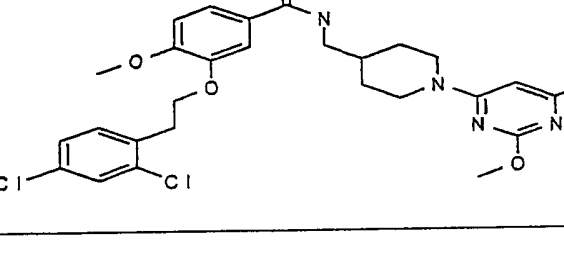
Príklad 61: 3-[2-(2,4-Dichlór-fenyl)-etoxy]-4-metoxy-N-(2'-metyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmetyl)-benzamid

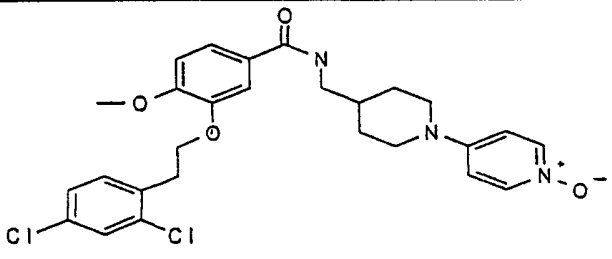


Roztok 100 mg 3 [2-(2,4-dichlór-fenyl)-etoxy]-4-metoxy-N-piperidín-4-ylmetyl-benzamidu a 60 mg 4-chlór-2-pikolínu v 6 ml

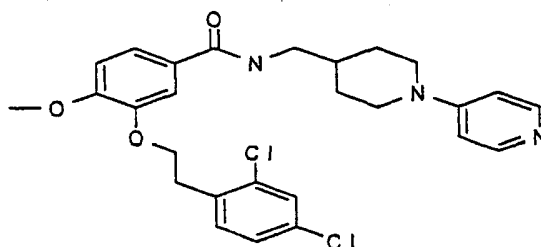
n-BuOH/NEt₃ 5:1 sa zahrieval do refluxu cez noc. Rozpúšťadlo bolo odstránené za zníženého tlaku a zvyšok sa čistil pomocou preparatívnej HPLC (C₁₈ reverzná fáza, eluované s H₂O/MeCN gradiendom s 0,5% TFA). Frakcie obsahujúce produkt boli odparené a lyofilizované. Produkt sa získal vo forme trifluóracetátovej soli. Výťažok: 67 mg MS (ESI⁺): 528, chlórové štiepenie

Analogicky k príkladu 61 boli s využitím podobnej procedúry pripravené nasledujúce zlúčeniny:

Príklad	Štruktúra	MS (ESI+)
62		515 chlórové štiepenie
63		544 chlórové štiepenie
64		561 chlórové štiepenie
65		575 chlórové štiepenie

66		530 chlórové štiepenie
----	------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------

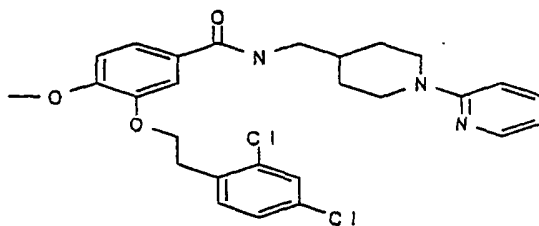
Príklad 67: 3-[2-(2,4-Dichlór-fenyl)-etoxy]-4-metoxy-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']-bipyridinyl-4-ylmetyl)-benzamid



Zmes 110 mg (0,25 mmol) 3-[2-(2,4-dichlór-fenyl)-etoxy]-4-metoxy-N-piperidín-4-ylmetyl-benzamidu, 49 mg (0,49 mmol) 4-brómpyridín hydrochloridu, 57 mg t-butoxidu sodného v 5 ml THF sa premývala argónom počas 10 min. Potom sa pridalo 15 mg (+)R-Binap a 15 mg Pd(OAc)₂ pod argónovou atmosférou a zmes sa zahrievala do refluxu cez noc. Zvyšok sa rozpustil v 3 ml nasýteného roztoku NaHCO₃ a prefiltroval cez chem elut® kartridž eluovanou s etylacetátom. Rozpúšťadlo bolo odstránené za zníženého tlaku a zvyšok sa čistil pomocou preparatívnej HPLC (C₁₈ reverzná fáza, eluované s H₂O/MeCN gradiendom s 0,5% TFA). Frakcie obsahujúce produkt sa odparili a lyofilizovali. Produkt sa získal vo forme trifluóracetátovej soli.

Výťažok: 35 mg MS (ESI⁺): 514, chlórové štiepenie

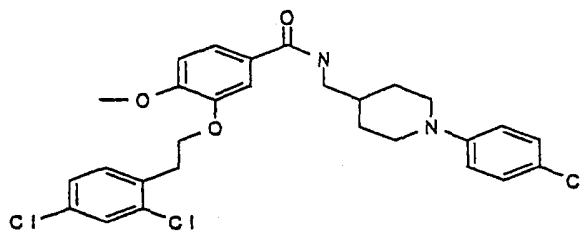
Príklad 68: 3-[2-(2,4-Dichlór-fenyl)-etoxy]-4-metoxy-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-ylmetyl)-benzamid



Táto zlúčenina bola pripravená analogicky k príkladu 67 s využitím 2-brómpyridín hydrochloridu ako kopulovacej zložky.

MS (ESI⁺): 514, chlórové štiepenie

Príklad 69: N-[1-(4-Chlór-fenyl)-piperidín-4-ylmetyl]-3-[2-(2,4-dichlór-fenyl)etoxy]-4-metoxy-benzamid



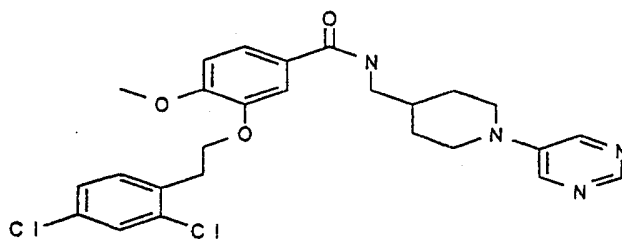
Zmes 100 mg (0,2 mmol) 3-[2-(2,4-dichlór-fenyl)-etoxy]-4-metoxy-N-piperidín-4-ylmetyl-benzamidu, 66 mg (0,34 mmol) 4-brómchlórbenzénu, 33 mg t-butoxidu sodného v 5 ml THF bola premývaná argónom 10 min. Potom sa pridalo 37 mg dppf a 5 mg Pd(OAc)₂ pod argónovou atmosférou a zmes sa zahrievala do refluxu cez noc. Zvyšok sa rozpustil v 3 ml nasýteného roztoku NaHCO₃ a prefiltroval cez chem elut® kartridž eluovanou s etylacetátom. Rozpúšťadlo bolo odstránené za zníženého tlaku a zvyšok sa čistil pomocou preparatívnej HPLC (C₁₈ reverzná fáza, eluovaná s H₂O/MeCN gradiendom s 0,5% TFA). Frakcie obsahujúce produkt boli odparené a lyofilizované. Produkt sa získal vo forme trifluóracetátovej soli.

Výťažok: 47 mg MS (ESI⁺): 547, chlórové štiepenie

Analogicky k príkladu 69 boli s využitím podobnej procedúry pripravené nasledujúce zlúčeniny:

Príklad	Štruktúra	MS (ESI+)
70		538 chlórové štiepenie
71		591 chlórové štiepenie
72		585 chlórové štiepenie
73		544 chlórové štiepenie

Príklad 74: 3-[2-(2,4-Dichlór-fenyl)-etoxy]-4-metoxy-N-(1-pyrimidín-5-yl-piperidín-4-ylmetyl)-benzamid

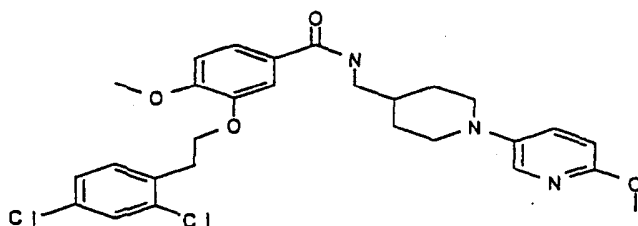


Zmes 100 mg (0,2 mmol) 3-[2-(2,4-dichlór-fenyl)-etoxy]-4-metoxy-N-piperidín-4-ylmetyl-benzamidu, 50 mg (0,32 mmol) 4-

-brómpyrimidínu, 70 mg t-butoxidu sodného v 5 ml dioxánu bolo premývaných argónom 10 min. Potom sa pridalo 37 mg 2-(dicyklohexylfosfino)bifenylu a 20 mg $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ pod argónovou atmosférou a zmes sa zahrievala do varu cez noc. Zvyšok sa rozpustil v 3 ml nasýteného roztoku NaHCO_3 a prefiltroval cez chem elut® kartridž eluovanou s etylacetátom. Potom sa rozpúšťadlo odstránilo za zníženého tlaku a zvyšok sa čistil pomocou preparatívnej HPLC (C_{18} reverzná fáza, eluované s $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ gradiendom s 0,5% TFA). Frakcie obsahujúce produkt boli odparené a lyofilizované. Produkt sa získal vo forme trifluóracetátovej soli.

Výťažok: 21 mg MS (ESI^+): 515, chlórové štiepenie

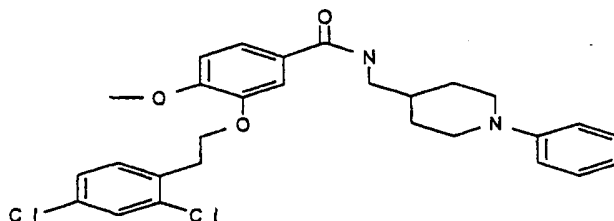
Príklad 75: 3-[2-(2,4-Dichlór-fenyl)-etoxy]-4-metoxy-N-(6'-metoxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,3']bipyridinyl-4-ylmetyl)-benzamid



Zmes 100 mg (0,2 mmol) 3-[2-(2,4-dichlór-fenyl)-etoxy]-4-metoxy-N-piperidín-4-ylmetyl-benzamidu, 55 mg (0,32 mmol) 5-bróm-2-metoxypyridínu, 70 mg t-butoxidu sodného v 5 ml dioxánu bola premývaná argónom 10 min. Potom sa pridalo 37 mg 2-(dicyklohexylfosfino)bifenylu a 20 mg $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ pod argónovou atmosférou a zmes sa zahrievala do varu cez noc. Zvyšok sa rozpustil v 3 ml nasýteného roztoku NaHCO_3 a prefiltroval cez chem elut® kartridž eluovanou s etylacetátom. Následne bolo rozpúšťadlo odstránené za zníženého tlaku a zvyšok sa čistil pomocou preparatívnej HPLC (C_{18} reverzná fáza, eluované s $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ gradiendom s 0,5% TFA). Frakcie obsahujúce produkt boli odparené a lyofilizované. Produkt sa získal vo forme

trifluóracetátovej soli. Výťažok: 52 mg MS (ESI⁺): 544, chlórové štiepenie.

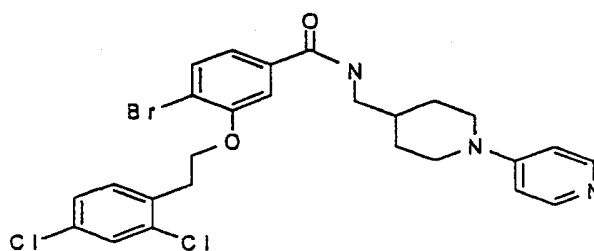
Príklad 76: 3-[2-(2,4-Dichlór-fenyl)-etoxy]-4-metoxy-N-(1-fenyl-piperidín-4-ylmetyl)-benzamid



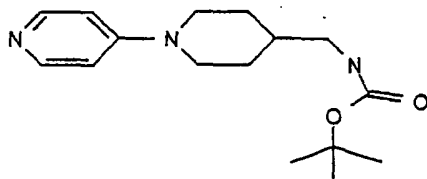
Zmes 100 mg (0,2 mmol) 3-[2-(2,4-dichlór-fenyl)-etoxy]-4-metoxy-N-piperidín-4-ylmetyl-benzamidu, 50 mg (0,32 mmol) brómbenzénu, 70 mg terc-butoxidu sodného v 5 ml dioxánu bola premývaná s argónom 10 minút. Potom sa pridalo pod argónovou atmosférou 37 mg 2-(dicyklohexyl-fosfino)bifenyly a 20 mg Pd₂(dba)₃ a zmes sa zahrievala do varu cez noc. Zvyšok sa rozpustil v 3 ml nasýteného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a prefiltraval cez chem elut® kartridž eluovanou s etylacetátom. Rozpúšťadlo bolo potom odstránené za zníženého tlaku a zvyšok sa čistil pomocou preparatívnej HPLC (C₁₈ reverzná fáza, eluované s H₂O/MeCN gradiendom s 0,5% TFA). Frakcie obsahujúce produkt boli odparené a lyofilizované.

Výťažok: 14 mg MS (ESI⁺): 513, chlórové štiepenie

Príklad 77: 4-Bróm-3-[2-(2,4-dichlór-fenyl)-etoxy]-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmetyl)-benzamid

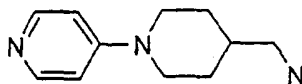


(i) t-Bu-ester (3,4,5,6-Tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmetyl)-karbámovej kyseliny



Suspenzia 5 g (23,3 mmol) *tert*-butylesteru piperidín-4-ylmetyl-karbámovej kyseliny, 3,85 g (25,7 mmol) 4-chlórpyridín hydrochloridu v 15 ml *n*-BuOH/H₂O/NEt₃ 1:1:1 sa zahrievala do refluxu 3 dni. Po odstránení rozpúšťadla za zníženého tlaku bol zvyšok čistený pomocou chromatografie na silikagéli s CH₂Cl₂/MeOH 100:1 → 50:1 → 10:1 - 5:1 za vzniku bielej tuhej látky.

(ii) C-(3,4,5,6-Tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-metyl-amin-tris-trifluóracetát



K roztoku 4,58 g *t*Bu-esteru (3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmetyl)-karbámovej kyseliny v 12 ml CH₂Cl₂ sa pridalo 12 ml TFA za laboratórnej teploty. Reakčná zmes sa miešala 30 min, roztok sa nariedil s 20 ml toluénu a bol odparený za zníženého tlaku. Zvyšok sa dvakrát vydestiloval s toluénom a potom použil v nasledujúcej reakcii bez ďalšieho čistenia.

(iii) metylester 4-bróm-3-hydroxy-benzoovej kyseliny

1,5 ml tionylchloridu sa pridalo do 40 ml MeOH pri teplote 0 °C. Roztok sa miešal 10 minút a pridalo sa 5 g 4-bróm-3-hydroxy-benzoovej kyseliny. Reakcia sa miešala 16 hodín za laboratórnej teploty a potom sa zahrievala na teplotu 50 °C počas 3 hodín. Rozpúšťadlo bolo odstránené za zníženého tlaku. Zvyšok sa použil priamo v nasledujúcom kroku. Výťažok 5,92 g.

(iv) metylester 4-bróm-3-[2-(2,4-dichlórphenyl)-etoxy]-

-benzoovej kyseliny

1,6 g trifenyľfosfínu a 1 g metylesteru 4-bróm-3-hydroxy-benzoovej kyseliny sa rozpustilo v 15 ml bezvodého THF. Roztok sa ochladil na teplotu 0 °C až 10 °C a počas 20 minút bol prikvapkaný roztok 0,88 ml DEAD v 5 ml bezvodého THF. Reakcia sa zahriala na laboratórnu teplotu a miešala sa 45 minút. Potom sa za chladenia pridal roztok 0,69 ml 2-(2,4-dichlór-fenyl)-etanolu v 2 ml bezvodého THF. Reakcia sa miešala za laboratórnej teploty počas 3 hodín, a rozpúšťadlo bolo potom odstránené za zníženého tlaku. Zvyšok sa rozpustil v zmesi n-heptán:etylacetát /1:1. Filtrát sa sušil za zníženého tlaku. Produkt sa čistil chromatografiou na silikagéli, eluovanom zmesou n-heptán:etylacetát /4:1 až n-heptán:etylacetát /1:1. Výťažok 2 g.

(v) 4-Bróm-3-[2-(2,4-dichlór-fenyl)-etoxy]-benzoovej kyseliny

2 g metylesteru 4-bróm-3-[2-(2,4-dichlór-fenyl)-etoxy]-benzoovej kyseliny sa rozpustilo v 10 ml zmesi MeOH:voda/3:1. K roztoku sa pridal 230 mg hydroxidu lítneho monohydrátu a reakčná zmes sa miešala za laboratórnej teploty počas 16 hodín a potom 2 hodiny pri teplote 50 °C. Roztok sa ochladil na laboratórnu teplotu, potom sa okyslil s polokoncentrovanou chlorovodíkovou kyselinou. Suspenzia bola zakoncentrovaná za zníženého tlaku a potom extrahovaná s etylacetátom. Organická vrstva sa sušila nad Na₂SO₄ a rozpúšťadlo bolo odstránené za zníženého tlaku za vzniku bielej tuhej látky.

Výťažok 2,2 g.

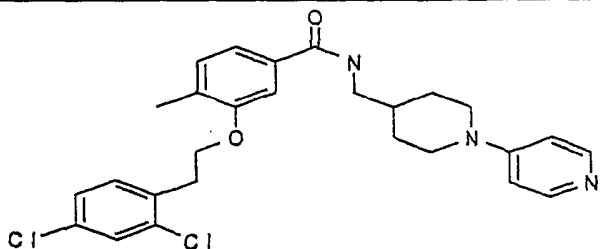
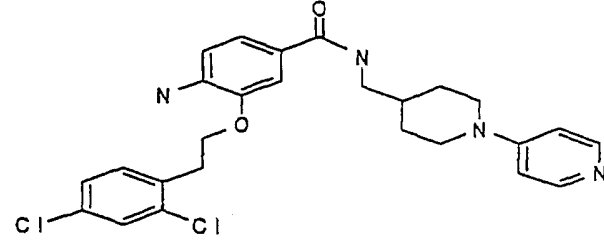
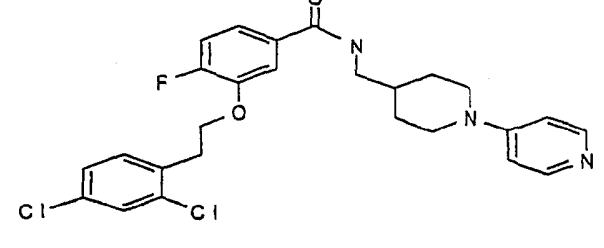
(vi) 4-Bróm-3-[2-(2,4-dichlór-fenyl)-etoxy]-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmetyl)-benzamid

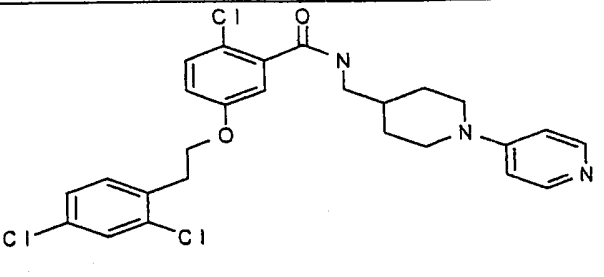
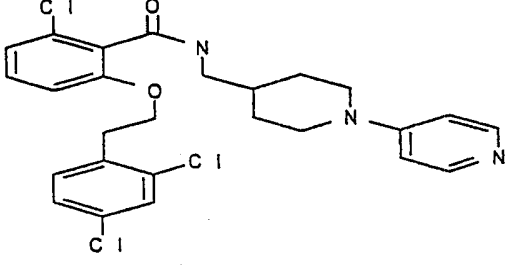
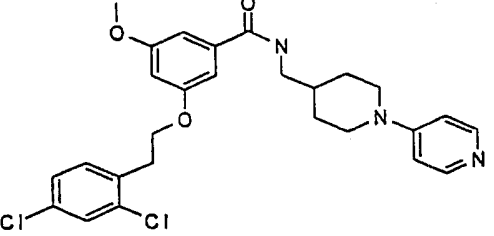
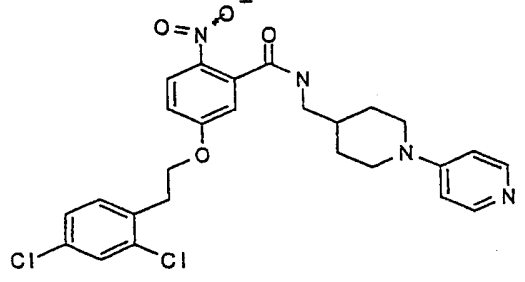
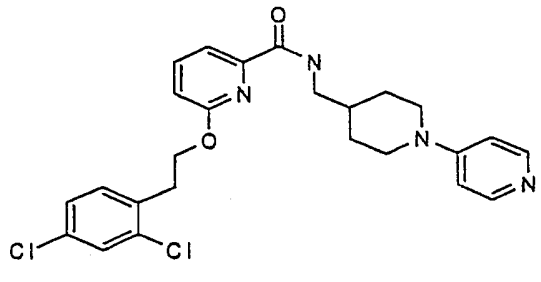
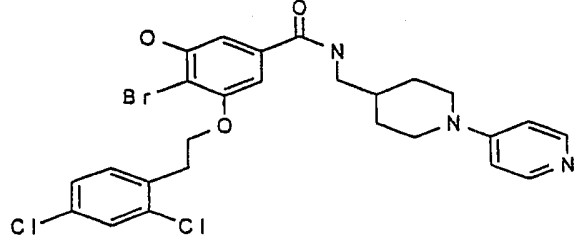
K roztoku 200 mg 4-bróm-3-[2-(2,4-dichlór-fenyl)-etoxy]-benzoovej kyseliny v 4 ml dichlórmetánu bolo pridaných postupne 259 µl N-NEM a 168 mg TOTU. Zmes sa miešala 1 hodinu

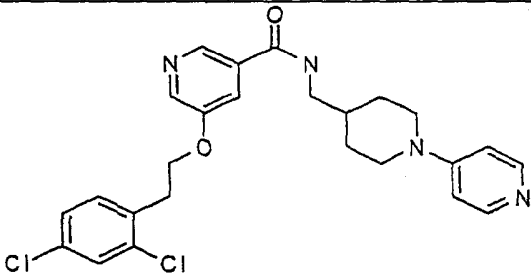
za laboratórnej teploty a pridalo sa 272 mg C-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-(1,4']bipyridinyl-4-yl)-metylamín-tris-trifluóracetátu v 1 ml dichlórmetánu a reakčná zmes sa miešala ďalšie 2 hodiny. Rozpúšťadlo bolo odstránené za zníženého tlaku. Zvyšok sa rozpustil v 3 ml nasýteného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a prefiltroval sa cez chem elut® kartridž eluovanou s etylacetátom. Po zakoncentrovaní za zníženého tlaku a čistení pomocou preparatívnej HPLC (C₁₈ reverzná fáza, eluované s H₂O/MeCN gradiendom s 0,5% TFA). Frakcie obsahujúce produkt boli odparené a lyofilizované. Produkt sa získal vo forme trifluóracetátovej soli.

Výťažok: 178 mg MS (ESI⁺): 563, chlórové štiepenie

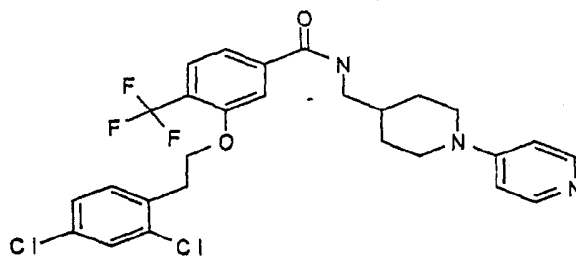
Analogicky k príkladu 77 boli s využitím podobnej procedúry pripravené nasledujúce zlúčeniny:

Príklad	Štruktúra	MS (ESI ⁺)
78		498 chlórové štiepenie
79		499 chlórové štiepenie
80		502 chlórové štiepenie

81		518 chlórové štiepenie
82		518 chlórové štiepenie
83		514 chlórové štiepenie
84		529 chlórové štiepenie
85		485 chlórové štiepenie
86		579 chlórové štiepenie

87		485 chlórové štiepenie
----	------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------

Príklad 88: 3-[2-(2,4-Dichlór-fenyl)-etoxy]-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmetyl)-4-trifluórmetyl-benzamid



(i) 3-Hydroxy-4-jód-benzoová kyselina

K roztoku 26 g 3-hydroxybenzoovej kyseliny a 43 g Na_2CO_3 v 45 mg H_2O sa pri teplote $100\text{ }^\circ\text{C}$ prikvapkal roztok 48 g KI a 48 g jódu v 135 ml H_2O . Zmes sa zahrievala ďalšie 3 hodiny a potom bola ochladená na laboratórnu teplotu a okyslená s koncentrovanou HCl . Titulná zlúčenina sa vyžrážala vo forme bielej tuhej látky a odfiltrovala sa.

Výťažok 20 g.

(ii) metylester 3-hydroxy-4-jódbenzoovej kyseliny

5 ml tionylchloridu sa pridalo do 120 ml MeOH pri teplote $0\text{ }^\circ\text{C}$. Roztok sa miešal 10 min a pridalo sa 20 g 4-jód-3hydroxy-benzoovej kyseliny. Reakčná zmes sa miešala 16 hodín za laboratórnej teploty a potom sa zahrievala na teplotu $50\text{ }^\circ\text{C}$ počas 3 hodín. Rozpúšťadlo bolo odstránené za zníženého tlaku. Zvyšok sa použil priamo v nasledujúcom

kroku. Výťažok 21 g.

(iii) metylester 4-jód-3-[2-(2,4-dichlórfenyl)-etoxy]-benzoovej kyseliny

6,6 g trifenyľfosfínu a 5 g metylesteru 4-jód-3-hydroxy-benzoovej kyseliny sa rozpustilo v 65 ml bezvodého THF. Roztok sa ochladil na teplotu 0 °C až 10 °C a bol prikvapkaný roztok 3,7 ml DEAD v 7,5 ml bezvodého THF počas 20 min. Reakcia sa zahriala na laboratórnu teplotu a miešala sa 45 minút. Potom sa pridal roztok 2,8 ml 2-(2,4-dichlórfenyl)-etanolu v 3 ml bezvodého THF za chladenia. Reakcia sa miešala za laboratórnej teploty počas 3 hodín, rozpúšťadlo bolo odstránené za zníženého tlaku. Zvyšok sa nechal rozpustiť v zmesi n-heptán:etylacetát /1:1. Filtrát sa sušil za zníženého tlaku. Produkt sa čistil chromatografiou na silikagéli, eluovanom zmesou heptán:etylacetát/4:1 až n-heptán:etylacetát /1:1.

Výťažok 8 g.

(iv) metylester 3-[2-(2,4-dichlór-fenyl)-etoxy]-4-trifluór-metylbenzoovej kyseliny

K suspenzii 800 mg metylesteru 4-jód-3-[2-(2,4-dichlór-fenyl)-etoxy]-benzoovej kyseliny, 520 mg CuI a 160 mg KF v 5 ml DMF sa prikvapkalo 0,57 ml metylesteru chlórdifluóroctovej kyseliny pri teplote 120 °C a zmes sa miešala cez noc. Po prídavku 5 ml nasýteného vodného roztoku NH₄Cl sa suspenzia prefiltrovala cez chem elut® kartridž eluovanom s etylacetátom. Po zakoncentrovaní za zníženého tlaku a čistení pomocou preparatívnej HPLC (C₁₈ reverzná fáza, eluovaná s H₂O/MeCN gradiendom s 0,5% TFA). Frakcie obsahujúce produkt boli odparené a lyofilizované. Produkt sa získal vo forme trifluóracetátovej soli.

Výťažok: 720 mg MS (ESI⁺): 451, chlórové štiepenie

(v) 3-[2-(2,4-Dichlór-fenyl)-etoxy]-4-trifluórmetyl-benzoová

kyselina

500 mg metylesteru 3-[2-(2,4-dichlór-fenyl)-etoxy]-4-trifluórmetyl-benzoovej kyseliny sa rozpustilo v 10 ml MeOH:voda/3:1. K roztoku sa pridalo 230 mg monohydrátu hydroxidu lítneho a reakcia sa miešala za laboratórnej teploty počas 16 hodín a potom 2 hodiny pri teplote 50 °C. Roztok sa ochladil na laboratórnu teplotu, potom sa okyslil pomocou polokoncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej. Roztok sa zakoncentroval za zníženého tlaku a potom extrahoval s etylacetátom. Organická vrstva sa sušila nad Na₂SO₄ a rozpúšťadlo sa odstránilo za zníženého tlaku za vzniku bielej tuhej látky.

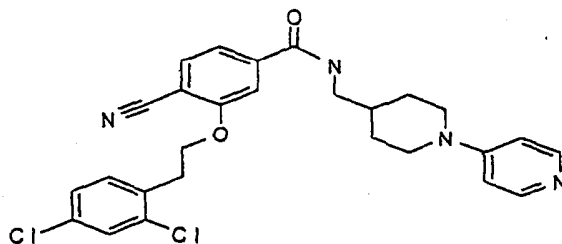
Výťažok: 480 mg.

(vi) 3-[2-(2,4-Dichlór-fenyl)-etoxy]-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmetyl)-4-trifluórmetyl-benzamid

K roztoku 200 mg 3-[2-(2,4-dichlór-fenyl)-etoxy]-4-trifluórmetyl-benzoovej kyseliny v 4 ml dichlórmetánu bolo pridaných 1 ml N-NEM a následne 237 mg TOTU. Zmes sa miešala počas 1 hodiny za laboratórnej teploty a pridalo sa 282 mg C-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-metylamínu-tris-trifluóracetátu v 1 ml dichlórmetánu a zmes sa miešala ďalšie 2 hodiny. Rozpúšťadlo bolo potom odstránené za zníženého tlaku. Zvyšok bol rozpustený v 3 ml nasýteného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a prefiltroval sa cez chem elut® kartridž eluovaným s etylacetátom. Po zakoncentrovaní za zníženého tlaku a čistení pomocou preparatívnej HPLC (C₁₈ reverzná fáza, eluovaná s H₂O/MeCN gradiendom s 0,5% TFA). Frakcie obsahujúce produkt boli odparené a lyofilizované. Produkt sa získal ako trifluóracetátová soľ.

Výťažok: 180 mg MS (ESI⁺): 552, chlórové štiepenie

Príklad 89: 4-Kyano-3-(2-(2,4-dichlór-fenyl)-etoxy)-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H[1,4']bipyridinyl-4-ylmetyl)-benzamid



(i) metylester 4-kyano-3-[2-(2,4-dichlór-fenyl)-etoxy]-benzoovej kyseliny

Suspenzia 800 mg metylesteru 4-jód-3-[2-(2,4-dichlór-fenyl)-etoxy]-benzoovej kyseliny, 180 mg CuCN, 312 mg Et₄NCN v 8 ml dioxánu bola premývaná s argónom 10 minút. Potom bolo pridaných 91 mg Pd₂(dba)₃ a 111 mg dppf a zmes bola zahrievaná pod refluxom cez noc. Po pridaní 5 ml nasýteného vodného NH₄Cl bola suspenzia prefiltrovaná cez chem elut® kartridž eluovanou s etylacetátom. Po zakoncentrovaní za zníženého tlaku a čistení pomocou preparatívnej HPLC (C₁₈ reverzná fáza, eluovanej s H₂O/MeCN gradiendom s 0,5% TFA) boli frakcie obsahujúce produkt odparené a lyofilizované.

Výťažok: 500 mg MS (ESI⁺): 350, chlórové štiepenie

(ii) 4-Kyano-3-[2-(2,4-dichlór-fenyl)-etoxy]-benzoovej kyseliny

500 mg metylesteru 4-kyano-3-[2-(2,4-dichlór-fenyl)-etoxy]-benzoovej kyseliny bolo rozpustených v 50 ml zmesi MeOH:voda/3:1. Potom sa pridal 1 g monohdrátu hydroxidu lítneho a reakcia sa miešala za laboratórnej teploty počas 16 hodín a potom 2 hodiny pri teplote 50°C. Roztok sa ochladil na laboratórnu teplotu, potom sa okyslil pomocou polokoncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej. Suspenzia bola zakoncentrovaná za zníženého tlaku a potom extrahovaná s etylacetátom. Organická vrstva sa sušila nad Na₂SO₄ a rozpúšťadlo bolo odstránené za zníženého tlaku za vzniku bielej tuhej látky.

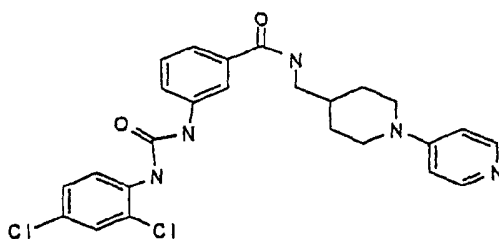
Výťažok: 480 mg

(iii) 4-Kyano-3-[2-(2,4-dichlórfenyl)-etoxy]-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmetyl)-benzamid

K roztoku 200 mg 4-kyano-3-[2-(2,4-dichlórfenyl)-etoxy]-benzoovej kyseliny v 4 ml dichlórmétanu sa pridalo 1 ml N-NEM následne s 237 mg TOTU. Zmes sa miešala počas 1 hodiny za laboratórnej teploty a pridalo sa 282 mg C-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-metylamin tris trifluóracetátu v 1 ml dichlórmétanu a reakčná zmes sa miešala ďalšie 2 hodiny. Rozpúšťadlo sa potom odstránilo za zníženého tlaku. Zvyšok sa rozpustil v 3 ml nasýteného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a prefiltroval sa cez chem elut® kartridž eluovanou s etylacetátom. Po zakoncentrovaní za zníženého tlaku a čistení pomocou preparatívnej HPLC (C₁₈ reverzná fáza, eluované s H₂O/MeCN gradiendom s 0,5% TFA) boli frakcie obsahujúce produkt odparené a lyofilizované. Produkt sa získal vo forme trifluóracetátovej soli.

Výťažok: 124 mg MS (ESI⁺): 509, chlórové štiepenie

Príklad 90: 3-[3-(2,4-Dichlór-fenyl)-ureido]-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmetyl)-benzamid



(i) 3-[3-(2,4-Dichlór-fenyl)-ureido]-benzoová kyselina

K roztoku 200 mg metylesteru 3-izokyanato-benzoovej kyseliny v 2 ml etylacetátu sa prikvapkal roztok 162 mg 2,4-dichlóranilínu v 1 ml etylacetátu. Zmes sa miešala 5 hodín za laboratórnej teploty a rozpúšťadlo bolo odstránené za zníženého

tlaku a zvyšok sa rozpustil v 5 ml zmesi MeOH/THF/H₂O 2:2:1. Potom sa pridalo 100 mg monohydrátu hydroxidu lítneho a zmes sa miešala cez noc pri laboratórnej teplote. Rozpúšťadlo bolo odstránené za zníženého tlaku a zvyšok sa okyslil prídavkom 5 ml polokoncentrovanej HCl. Vyzrážaná kyselina bola prefiltrovaná a usušená.

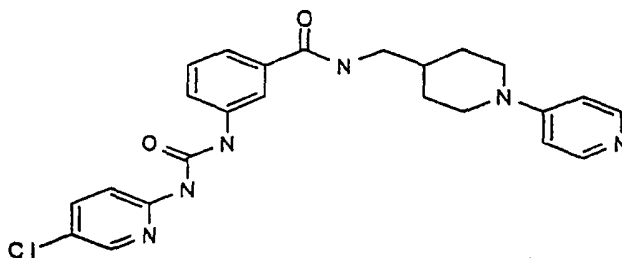
(ii) 3-[3-(2,4-Dichlór-fenyl)-ureido]-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmetyl)-benzamid

K roztoku 100 mg 3-[3-(2,4-dichlór-fenyl)-ureido]-benzoovej kyseliny v 5 ml etylacetátu sa pridalo 0,5 ml NEt₃ a 102 mg BOP-Cl. Po 10 min sa pridalo 100 mg C-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-metylamin tris trifluóracetátu v 1 ml dichlórmetánu a zmes sa miešala 2 hodiny za laboratórnej teploty. Rozpúšťadlo bolo potom odstránené za zníženého tlaku. Zvyšok sa rozpustil v 3 ml nasýteného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a prefiltroval cez chem elut® kartridž eluovanej s etylacetátom. Po zakoncentrovaní za zníženého tlaku sa zvyšok čistil pomocou preparatívnej HPLC (C₁₈ reverzná fáza, eluovaná s H₂O/MeCN gradiendom s 0,5% TFA). Frakcie obsahujúce produkt boli odparené a lyofilizované. Produkt sa získal vo forme trifluóracetátovej soli.

Výťažok: 73 mg

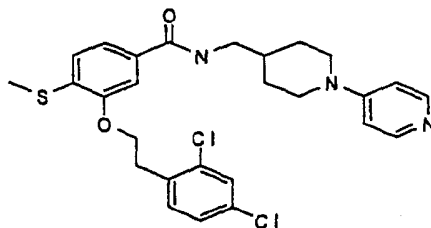
MS (ESI⁺): 498, chlórové štiepenie

Príklad 91: 3-[3-(5-Chlór-pyridín-2-yl)-ureido]-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmetyl)-benzamid



Táto zlúčenina bola pripravená analogicky ako v príklade 90 s využitím 5-chlór-pyridín-2-ylamínu ako aminové komponenty. MS (ESI⁺): 465, chlórové štiepenie

Príklad 92: 3-[2-(2,4-Dichlór-fenyl)-etoxy]-4-metylsulfanyl-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmetyl)-benzamid



(i) 3-[2-(2,4-Dichlór-fenyl)-etoxy]-4-metylsulfanyl-benzoová kyselina

K roztoku 300 mg metylesteru 3-[2-(2,4-dichlór-fenyl)-etoxy]-4-fluórbenzoovej kyseliny v 0,5 ml DMSO sa pridalo 70 mg NaSMe a zmes sa miešala cez noc. Po pridani 0,3 ml H₂O a 20 mg monohydrátu hydroxidu lítneho k roztoku sa zmes miešala 5 hodín a potom okyslila pomocou riedenej kyseliny chlorovodíkovej. Zmes sa extrahovala s etylacetátom, organická vrstva sa sušila nad Na₂SO₄. Odstránenie rozpúšťadla malo za následok vznik kyseliny vo forme žltej tuhej látky.

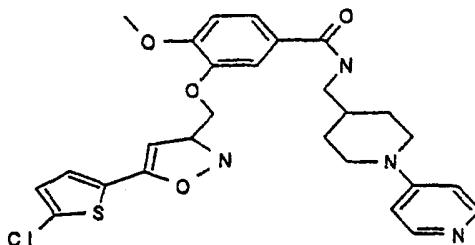
(ii) 3-[2-(2,4-Dichlór-fenyl)-etoxy]-4-metylsulfanyl-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmetyl)-benzamid

K roztoku 120 mg 3-[2-(2,4-dichlór-fenyl)-etoxy]-4-metylsulfanyl-benzoovej kyseliny v 5 ml etylacetátu sa pridalo 0,5 ml NEt₃ a 102 mg BOP-Cl. Zmes sa miešala 10 min a pridalo sa 100 mg C-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-metylamín tris-trifluóracetátu v 1 ml dichlórmetánu a zmes sa miešala počas 10 hodín za laboratórnej teploty s následným odstránením rozpúšťadla za zníženého tlaku. Zvyšok sa rozpustil v 3 ml nasýteného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a prefiltraval cez chem elut® kartridž eluovanou s etylacetátom.

Po zakoncentrovani za zníženeho tlaku a čisteni pomocou preparatívnej HPLC (C_{18} reverzná fáza, eluovaná s $H_2O/MeCN$ gradiendom s 0,5% TFA). Frakcie obsahujúce produkt boli odparené a lyofilizované. Produkt sa získal vo forme trifluóracetátovej soli.

Výťažok: 57 mg MS (ESI⁺): 530, chlórové štiepenie

Príklad 93: 3-[5-(5-Chlór-tiofén-2-yl)-izoxazol-3-ylmetoxy]-4-metoxy-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmetyl)-benzamid



(i) 3-[5-(5-Chlór-tiofén-2-yl)-izoxazol-3-ylmetoxy]-4-metoxy-benzoová kyselina

K roztoku 145 mg metylesteru 3-hydroxy-4-metoxy-benzoovej kyseliny v 2 ml DMF sa pridalo 200 mg 3-brómmetyl-5-(5-chlór-tiofén-2-yl)-izoxazolu [pripraveného podľa postupu v príklade 30] a 325 mg Cs_2CO_3 . Zmes sa miešala počas 3 hodín za laboratórnej teploty a potom sa nariedila s 1 ml H_2O a 1 ml EtOH. Po prídavku 500 mg lítium-hydroxid monohydrátu sa suspenzia miešala cez noc. Potom sa rozpúšťadlo odstránilo za zníženeho tlaku a prídavkom riedenej kyseliny chlorovodíkovej sa vyzrážala kyselina vo forme bielej zrazeniny, ktorá sa odfiltrovala.

(ii) 3-[5-(5-Chlór-tiofén-2-yl)-izoxazol-3-ylmetoxy]-4-metoxy-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmetyl)-benzamid

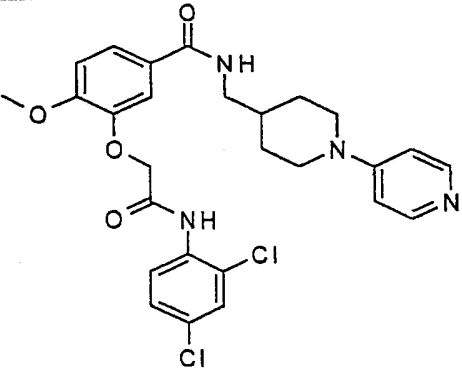
K roztoku 180 mg 3-[5-(5-chlór-tiofén-2-yl)-izoxazol-3-

-ylmetoxy]-4-metoxybenzoovej kyseliny v 5 ml etylacetátu sa pridalo 0,5 ml NEt_3 a 250 mg BOP-Cl. Po 30 min sa pridalo 200 mg C-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-metylamín tris trifluóracetátu v 1 ml dichlórmetánu a zmes sa miešala 10 hodín za laboratórnej teploty. Rozpúšťadlo sa odstránilo za zníženého tlaku. Zvyšok sa rozpustil v 3 ml nasýteného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a prefiltroval cez chem elut® kartridž eluovanou s etylacetátom. Po zakoncentrovaní za zníženého tlaku a čistení pomocou preparatívnej HPLC (C_{18} reverzná fáza, eluované s $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ gradiendom s 0,5% TFA). Frakcie obsahujúce produkt boli odparené a lyofilizované. Produkt sa získal vo forme trifluóracetátovej soli.

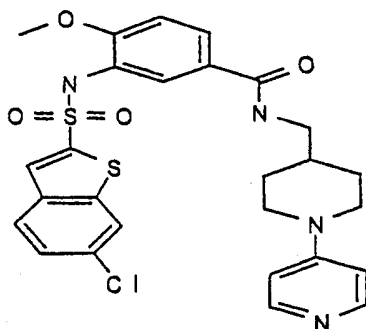
Výťažok: 157 mg MS (ESI^+): 539, chlórové štiepenie

Analogicky k príkladu 93 boli s využitím podobnej procedúry pripravené nasledujúce zlúčeniny:

Príklad	Štruktúra	MS (ESI^+)
94		509 chlórové štiepenie
95		558

96		543 chlórové štiepenie
----	------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------

Príklad 97: 3-(6-Chlór-benzo[b]tiofén-2-sulfonylamino)-4-metoxý-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmetyl)-benzamid



(i) 3-(6-Chlór-benzo[b]tiofén-2-sulfonylamino)-4-metoxý-benzoová kyselina

K roztoku 36 mg metylesteru 3-amino-4-metoxý-benzoovej kyseliny v 1 ml acetonitrilu a 0,1 ml NEt_3 sa pridalo 50 mg 6-chlór-benzo[b]tiofén-2-sulfonyl chloridu [pripravený podľa postupu opísanom v Ewing, William R.; Becker, Michael R.; Choi-Sledeski, Yong Mi; Pauls, Heinz W.; He, Wei; Condon, Stefan M.; Davis, Roderick S.; Hanney, Barbara A.; Spada, Alfred P.; Burns, Christopher J.; Jiang, John Z.; Li, Aiwen; Myers, Michael R.; Lau, Wan F.; Poli, Gregory B., PCT Int. Appl. (1999), 300 pp.W099/37304] za laboratórnej teploty. Zmes sa miešala za laboratórnej teploty počas 5 hodín, potom sa nariedila s 2 ml zmesi $\text{MeOH/THF/H}_2\text{O}$ 2:2:1. Po prídavku 100 mg monohydrátu hydroxidu lítneho sa suspenzia miešala cez noc. Odstránenie rozpúšťadla a prídavok riedenej kyseliny chlorovodíkovej

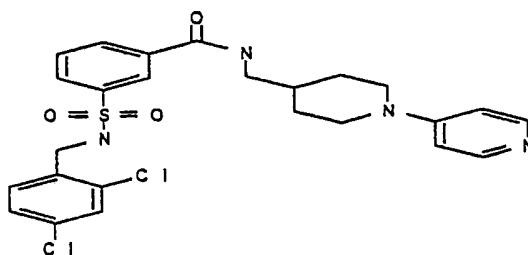
poskytlo kyselinu vo forme bielej zrazeniny.

(ii) 3-(6-Chlór-benzo[b]tiofén-2-sulfonylamino)-4-metoxy-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmetyl)-benzamid

K roztoku 80 mg 3-(6-Chlór-benzo[b]tiofén-2-sulfonylamino)-4-metoxybenzoovej kyseliny v 5 ml etylacetátu sa pridalo 0,1 ml NEt_3 a 100 mg BOP-Cl. Po 30 min sa pridalo 200 mg C-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-metylamin-tris-trifluór-acetátu v 1 ml CH_2Cl_2 a zmes sa miešala počas 10 hodín za laboratórnej teploty a následne sa odstránilo rozpúšťadlo za zníženého tlaku. Zvyšok sa rozpustil v 3 ml nasýteného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a prefiltroval cez chem elut® kartridž eluovanou s etylacetátom. Po zakoncentrovaní za zníženého tlaku a čistení pomocou preparatívnej HPLC (C_{18} reverzná fáza, eluované s $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ gradiendom s 0,5% TFA) sa frakcie obsahujúce produkt odparili a lyofilizovali. Produkt sa získal vo forme trifluóracetátovej soli.

Výťažok: 44 mg MS (ESI^+): 571, chlórové štiepenie

Príklad 98: 3-(2,4-Dichlór-benzylsulfamoyl)-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmetyl)-benzamid



(i) 3-(2,4-Dichlór-benzylsulfamoyl)-benzoová kyselina

K roztoku 1,3 g 2,4-dichlór-benzylamínu a 5 mg DMAP v 10 ml pyridínu sa prikvapkalo 1 g 3-chlórsulfonylbenzoovej kyseliny v 10 ml etylacetátu. Zmes sa miešala cez noc a rozpúšťadlo bolo odstránené za zníženého tlaku a zvyšok sa rozpustil v 10 ml riedenej kyseliny chlorovodíkovej a extrahoval s etylacetátom.

Organická vrstva sa sušila nad Na₂SO₄ a zakoncentrovala za vzniku kyseliny vo forme žltej tuhej látky.

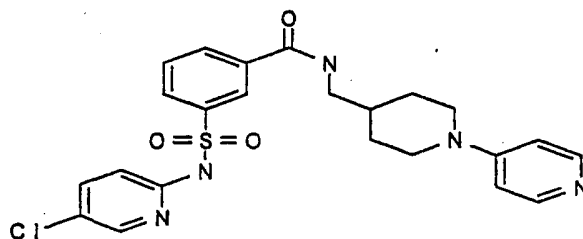
(ii) 3-(2,4-Dichlór-benzylsulfamoyl)-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmetyl)-benzamid

K roztoku 100 mg 3-(2,4-dichlór-benzylsulfamoyl)-benzoovej kyseliny v 4 ml dichlórmetánu sa pridalo 259 µl N-NEM a potom 47 mg TOTU. Zmes sa miešala počas 1 hodiny za laboratórnej teploty a pridalo sa 172 mg C-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-metylamin-tris-trifluóracetátu v 1 ml dichlórmetánu a reakčná zmes sa miešala ďalšie 2 hodiny a rozpúšťadlo bolo potom odparené za zníženého tlaku. Zvyšok sa rozpustil v 3 ml nasýteného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a prefiltroval cez chem elut® kartridž eluovanou s etylacetátom. Po zakoncentrovaní za zníženého tlaku a čistení pomocou preparatívnej HPLC (C₁₈ reverzná fáza, eluované s H₂O/MeCN gradiendom s 0,5% TFA) boli frakcie obsahujúce produkt odparené a lyofilizované. Produkt sa získal vo forme trifluóracetátovej soli.

Výťažok: 32 mg

MS (ESI⁺): 533, chlórové štiepenie

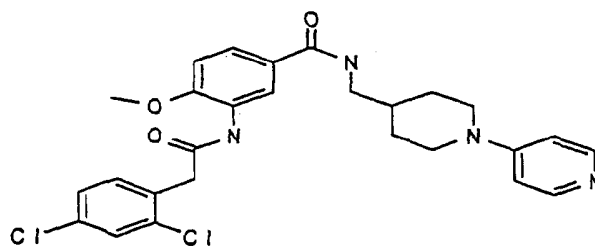
Príklad 99: 3-(5-Chlór-pyridín-2-ylsulfamoyl)-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmetyl)-benzamid



Táto zlúčenina bola pripravená analogicky podľa príkladu 95 s využitím 5-chlór-pyridín-2-ylamínu ako aminového komponentu.

MS (ESI⁺): 486, chlórové štiepenie

Príklad 100: 3-[2-(2,4-Dichlór-fenyl)-acetylamino]-4-metoxy-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmetyl)-benzamid



(i) metylester 3-[2-(2,4-dichlór-fenyl)-acetylamino]-4-metoxy-benzoovej kyseliny

K roztoku 1,1 g metylesteru 3-amino-4-metoxy-benzoovej kyseliny a 1 g (2,4-dichlór-fenyl)-octovej kyseliny v 15 ml dichlórmetánu, sa pridalo 2,7 ml NEt_3 a 1,24 g BOP-Cl a 10 mg DMAP. Reakčná zmes sa miešala cez noc a rozpúšťadlo bolo odparené za zníženého tlaku a zvyšok sa priamo čistil pomocou chromatografie na silikagéli eluovanom zmesou etylacetát/heptán 1:5 \rightarrow 1:1 za vzniku esteru vo forme žltého oleja.

(ii) 3-[2-(2,4-Dichlór-fenyl)-acetylamino]-4-metoxy-benzoová kyselina

K roztoku 400 mg metylesteru 3-[2-(2,4-dichlór-fenyl)-acetylamino]-4-metoxybenzoovej kyseliny v 5 ml $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ 2:1 sa pridalo 56 mg monohydrátu hydroxidu lítneho a reakčná zmes sa miešala cez noc. Suspenzia bola nariedená s 5 ml koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej a vysrážala sa kyselina. Po filtrácii bol filtračný koláč premytý dvakrát s vodou a potom sa sušil za vzniku kyseliny vo forme bieleho prášku.

(iii) 3-[2-(2,4-Dichlór-fenyl)-acetylamino]-4-metoxy-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H[1,4']bipyridinyl-4-ylmetyl)-benzamid

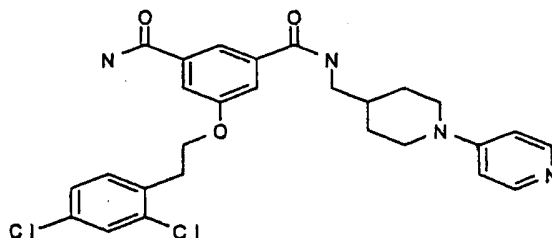
K roztoku 150 mg 3-[2-(2,4-dichlór-fenyl)-acetylamino]-4-metoxy-benzoovej kyseliny v 4 ml dichlórmetánu sa pridalo 259 μl N-NEM a následne 70 mg TOTU. Reakčná zmes sa miešala 1

hodinu za laboratórnej teploty a pridalo sa 268 mg C-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-metylamín-tris-trifluóracetátu v 1 ml dichlórmetánu a zmes sa miešala ďalšie 2 hodiny. Rozpúšťadlo bolo potom odparené za zníženého tlaku. Zvyšok sa rozpustil v 3 ml nasýteného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a prefiltraval cez chem elut® kartridž eluovanou s etylacetátom. Po zakoncentrovaní za zníženého tlaku a čistení pomocou preparatívnej HPLC (C₁₈ reverzná fáza, eluovaná s H₂O/MeCN gradiendom s 0,5% TFA) boli frakcie obsahujúce produkt odparené a lyofilizované. Produkt sa získal vo forme trifluóracetátovej soli.

Výťažok: 97 mg

MS (ESI⁺): 527, chlórové štiepenie

Príklad 101: 5-[2-(2,4-Dichlór-fenyl)-etoxy]-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmetyl)-izoftalamid



(i) dimetyľester 5-[2-(2,4-dichlór-fenyl)-etoxy]-izoftalovej kyseliny

1,75 g trifenylfosfínu a 1 g dimetyľesteru 5-hydroxy-izoftalovej kyseliny sa rozpustilo v 17 ml bezvodého THF. Roztok sa ochladil na teplotu 0-10°C a pridali sa roztok 1 ml DEAD v 1 ml bezvodého THF po kvapkách počas 20 min. Reakčná zmes sa zahriala na laboratórnu teplotu a miešala sa 45 min. Potom sa za chladenia pridali roztok 11,3 ml 2-(2,4-dichlórofenyl)-etanolu v 1 ml bezvodého THF. Reakčná zmes sa miešala za laboratórnej teploty počas 16 h, a rozpúšťadlo bolo potom odstránené za zníženého tlaku. Zvyšok sa spracoval zmesou

n-heptán:etylacetát /1:1. Filtrát sa sušil za zníženého tlaku a produkt sa čistil pomocou chromatografiie na silikagéli, eluovanom zmesou n-heptán:etylacetát /4:1 až n-heptán:etylacetát /3:1.

(ii) 5-[2-(2,4-Dichlór-fenyl)-etoxy]-izoftalová kyselina

500 mg dimetylesteru 5-[2-(2,4-Dichlór-fenyl)-etoxy]-izoftalovej kyseliny sa rozpustilo v 50 ml zmesi MeOH:voda/3:1. Potom sa do roztoku pridalo 1 g monohydrátu hydroxidu lítneho a reakcia sa miešala za laboratórnej teploty počas 16 hodín a potom 2 hodiny pri teplote 50°C. Roztok sa ochladil na laboratórnu teplotu a potom okyslil s polokonzentrovanou chlorovodíkovou kyselinou. Suspenzia bola zakonzentrovaná za zníženého tlaku a potom extrahovaná s etylacetátom. Organická vrstva sa sušila nad Na₂SO₄ a rozpúšťadlo bolo odparené za zníženého tlaku za vzniku bielej tuhej látky.

(iii) 5-[2-(2,4-Dichlór-fenyl)-etoxy]-izoftalámová kyselina

K roztoku 100 mg 5-[2-(2,4-dichlór-fenyl)-etoxy]-izoftalovej kyseliny v 3 ml THF sa pridalo 46 mg N,N-karbonyldimidazolu za laboratórnej teploty. Zmes sa miešala 1 hodinu a pridalo sa 0,5 ml koncentrovaného vodného roztoku NH₃ a reakčná zmes sa miešala ďalšie 4 hodiny. Zakonzentrovanie za zníženého tlaku a čistenie pomocou preparatívnej HPLC (C₁₈ reverzná fáza, eluovaná s H₂O/MeCN gradiendom s 0,5% TFA). Frakcie obsahujúce produkt boli odparené a lyofilizované za vzniku bielej tuhej látky. Produkt sa získal vo forme trifluóracetátovej soli.

(iv) 5-[2-(2,4-Dichlór-fenyl)-etoxy]-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmetyl)-izoftalamid

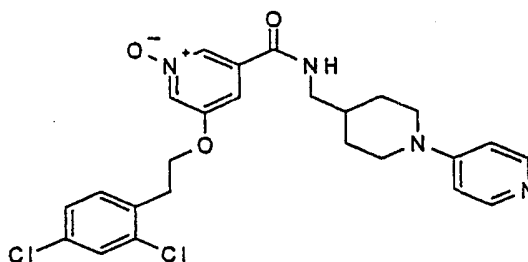
K roztoku 40 mg 5-[2-(2,4-dichlór-fenyl)-etoxy]-izoftalámovej kyseliny v 2 ml dichlórmetánu sa pridalo 59 µl N-NEM a následne 37 mg TOTU. Reakčná zmes sa miešala počas 1 hodiny pri laboratórnej teplote a pridalo sa 43 mg C-(3,4,5,6-tetrahyd-

ro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-metylamín-tris-trifluóracetátu v 1 ml dichlórmetánu a zmes sa miešala ďalšie 2 hodiny. Rozpúšťadlo sa potom odstránilo za zníženého tlaku. Zvyšok sa rozpustil v 3 ml nasýteného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a prefiltroval sa cez chem elut® kartridž eluovanou s etylacetátom. Po zakoncentrovaní za zníženého tlaku a čistení pomocou preparatívnej HPLC (C₁₈ reverzná fáza, eluovaná s H₂O/MeCN gradiendom s 0,5% TFA). Frakcie obsahujúce produkt boli odparené a lyofilizované. Produkt sa získal vo forme trifluóracetátovej soli.

Výťažok: 12 mg

MS (ESI⁺): 527, chlórové štiepenie

Príklad 102: 5-[2-(2,4-Dichlór-fenyl)-etoxy]-1-oxy-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmetyl)-nikotínamid



(i) metylester 5-hydroxy-1-oxy-nikotínovej kyseliny

K roztoku 600 mg metylester 5-hydroxy-nikotínovej kyseliny v 8 ml dichlórmetánu sa pridalo 880 mg MCPBA pri teplote 0 °C. Po miešaní pri laboratórnej teplote cez noc bolo rozpúšťadlo odstránené za zníženého tlaku. Zvyšok sa extrahoval zmesou etylacetát/heptán 1:1. Produkt sa izoloval filtráciou ako biela tuhá látka a použil sa bez ďalšieho čistenia v následnej reakcii.

Výťažok: 600 mg.

(ii) metylester 5-[2-(2,4-Dichlór-fenyl)-etoxy]-1-oxy-niko-

tínovej kyseliny

1,4 g difenyl-2-pyridylfosfinu a 600 mg metylesteru 5-hydroxy-1-oxy-nikotínovej kyseliny a pridalo sa 0,5 ml 2-(2,4-dichlórfenyl)-etanolu v 16 ml bezvodého THF. Roztok sa ochladil na teplotu 0-10°C a pridali sa roztok 1,22 g di-terc-butyl-azodikarboxylátu v 1 ml bezvodého THF počas 20 min. Reakčná zmes sa zahriala na laboratórnu teplotu a miešala sa cez noc. Po prídavku 14 ml nasýteného metanolickeho HCl sa reakčná zmes miešala počas 1 hodiny a rozpúšťadlo sa odparilo za zníženého tlaku. Zvyšok sa rozpustil v dichlórmetáne a extrahoval sa s polokoncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou. Organická vrstva bola odparená za zníženého tlaku a zvyšok sa použil v nasledujúcej reakcii bez ďalšieho čistenia.

Výťažok: 1,2 g

(iii) 5-[2-(2,4-Dichlór-fenyl)-etoxy]-1-oxy-nikotínová kyselina

1,2 g metylester 5-[2-(2,4-dichlór-fenyl)-etoxy]-1-oxy-nikotínovej kyseliny sa rozpustilo v 15 ml zmesi MeOH/voda 3:1. Potom sa pridalo k roztoku 200 mg monohydrátu hydroxidu lítneho a reakcia sa miešala za laboratórnej teploty počas 16 hodín. Roztok sa okyslil s polokoncentrovanou chlorovodíkovou kyselinou až do vyvrážania produktu. Po filtrácii sa získala biela tuhá látka.

Výťažok: 900 mg

(iv) 5-[2-(2,4-Dichlór-fenyl)-etoxy]-1-oxy-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmetyl)-nikotínamid

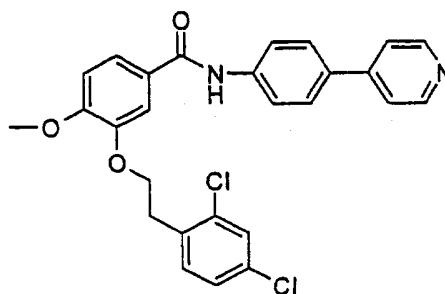
K roztoku 100 mg 5-[2-(2,4-dichlór-fenyl)-etoxy]-1-oxy-nikotínovej kyseliny v 4 ml dichlórmetánu sa pridalo 150 µl N-NEM a následne 50 mg TOTU. Zmes sa miešala počas 1 hodiny za laboratórnej teploty a pridalo sa 223 mg C-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-metylamín-tris-trifluóracetátu

v 1 ml dichlórmetánu a zmes sa miešala cez noc, pričom sa rozpúšťadlo odstránilo za zníženého tlaku. Zvyšok sa rozpustil v 3 ml nasýteného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a prefiltroval cez chem elut® kartridž eluovanou s etylacetátom. Po zakoncentrovaní za zníženého tlaku a čistení pomocou preparatívnej HPLC (C₁₈ reverzná fáza, eluovaná s H₂O/MeCN gradiendom s 0,5% TFA). Frakcie obsahujúce produkt boli odparené a lyofilizované. Produkt sa získal vo forme trifluóracetátovej soli.

Výťažok: 55 mg

MS (ESI⁺): 501, chlórové štiepenie

Príklad 103: 3-[2-(2,4-Dichlór-fenyl)-etoxy]-4-metoxy-N-(4-pyridín-4-yl-fenyl)-benzamid



(i) 3-[2-(2,4-dichlór-fenyl)-etoxy]-4-metoxy-benzamidoyl-4-fenyl-borónová kyselina

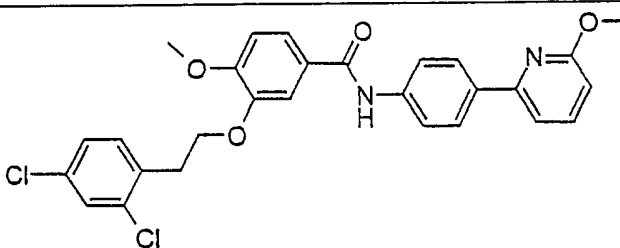
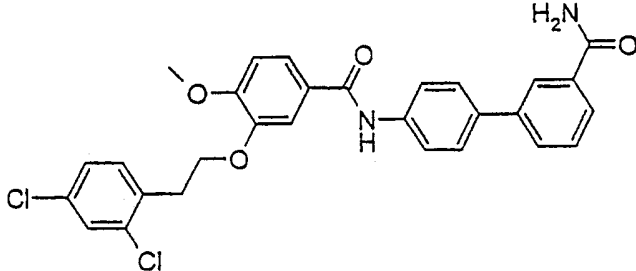
K roztoku 3,8 g 3-[2-(2,4-dichlór-fenyl)-etoxy]-4-metoxy-benzoovej kyseliny v 20 ml dichlórmetánu sa pridalo 5,6 ml N-NEM a následne 3,6 g TOTU. Zmes sa miešala počas 1 hodiny pri laboratórnej teplote a pridal sa 4-aminofenyl borónová kyselina v 10 ml dichlórmetánu a zmes sa miešala cez noc, pričom sa rozpúšťadlo odstránilo za zníženého tlaku. Zvyšok sa rozpustil v 10 ml nasýteného roztoku hydrogenuhličitanu sodného prefiltroval cez chem elut® kartridž eluovanou s etylacetátom. Po zakoncentrovaní za zníženého tlaku sa zvyšok podrobil nasledujúcej reakcii bez ďalšieho čistenia.

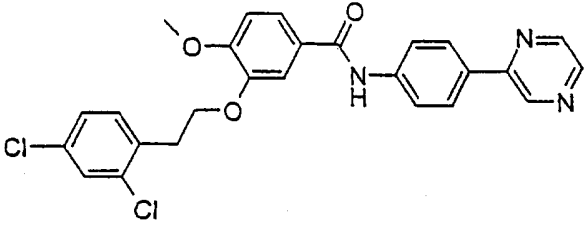
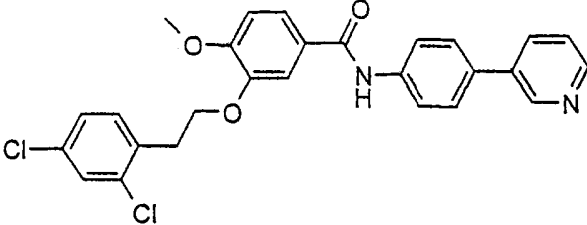
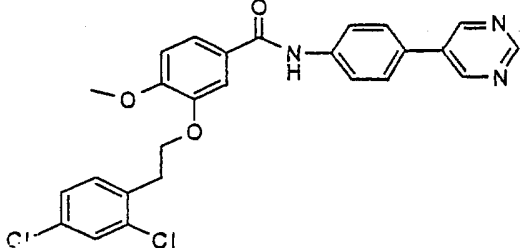
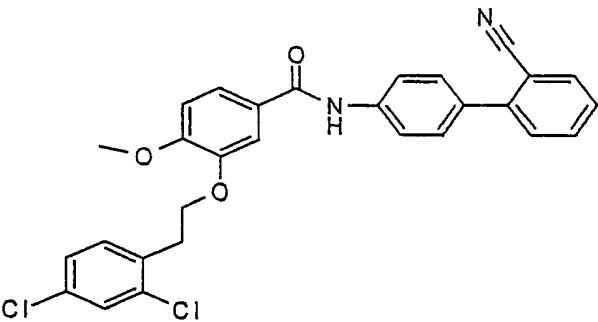
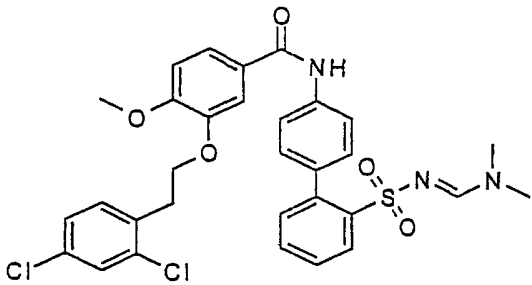
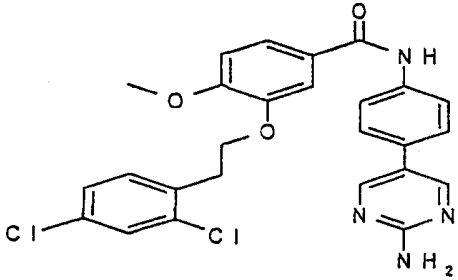
(ii) 3-[2-(2,4-Dichlór-fenyl)-etoxy]-4-metoxy-N-(4-pyridín-4-yl-fenyl)-benzamid

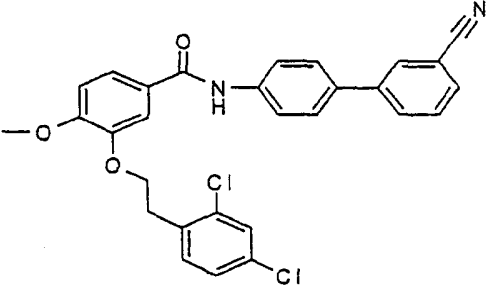
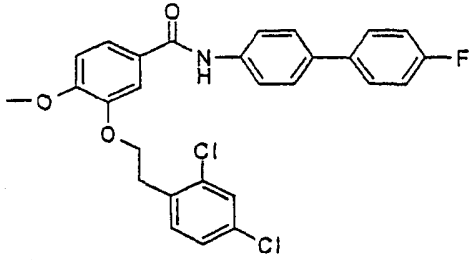
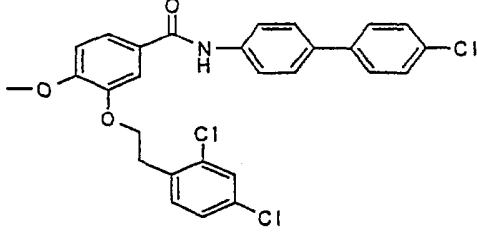
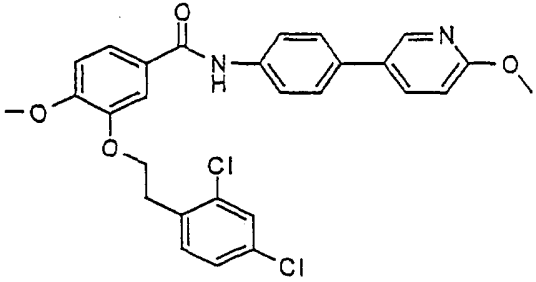
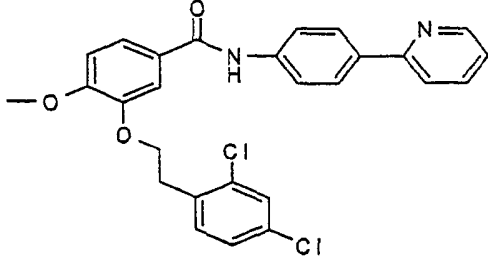
Zmes 100 mg 3-[2-(2,4-dichlór-fenyl)-etoxy]-4-metoxy-benzamidoyl-4-fenyl-borónovej kyseliny, 64 mg 4-brómpyridín hydrochloridu, 0,2 ml vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného (10 M) v 5 ml DME sa premývala s argónom 10 minút. Potom sa pridalo 5 mg Pd(PPh₃)₃ pod argónovou atmosférou a zmes sa zahrievala do varu cez noc. Zvyšok sa rozpustil v 3 ml nasýteného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a prefiltraval sa cez chem elut® kartridž eluovanou s etylacetátom. Potom bolo rozpúšťadlo odstránené za zníženého tlaku a zvyšok sa čistil pomocou preparatívnej HPLC (C₁₈ reverzná fáza, eluovaná s H₂O/MeCN gradiendom s 0,5% TFA). Frakcie obsahujúce produkt boli odparené a lyofilizované. Produkt sa získal vo forme trifluóracetátovej soli.

Výťažok: 8 mg MS (ESI⁻): 493, chlórové štiepenie

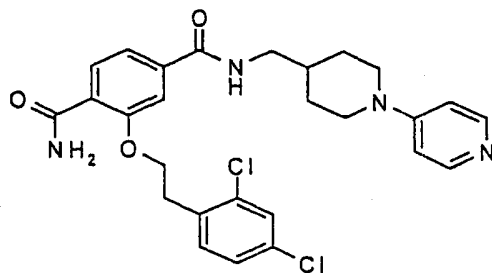
Analogicky k príkladu 103 boli s využitím podobného postupu pripravené nasledujúce zlúčeniny:

Príklad	Štruktúra	MS (ESI+)
104		523 chlórové štiepenie
105		535 chlórové štiepenie

106		494 chlórové štiepenie
107		493 chlórové štiepenie
108		494 chlórové štiepenie
109		517 chlórové štiepenie
110		626 chlórové štiepenie
111		508 chlórové štiepenie

112		517 chlórové štiepenie
113		510 chlórové štiepenie
114		528 chlórové štiepenie
115		523 chlórové štiepenie
116		493 chlórové štiepenie

Príklad 117: 2-[2-(2,4-Dichlórphenyl)-etoxy]-N4-(3,4,5,6-tetrahydro-2H[1,4']bipyridinyl-4-ylmetyl)-tereftalamid



(i) metylester 3-[2-(2,4-dichlórfenyl)-etoxy]-tereftalámovej kyseliny

K roztoku 100 mg metylesteru 4-kyano-3-[2-(2,4-dichlórfenyl)-etoxy]-benzoovej kyseliny vo 2 ml DMSO sa pridalo 93 mg K_2CO_3 a potom 68 μ l H_2O_2 (35%) za laboratórnej teploty. Po miešaní za laboratórnej teploty sa zmes rozpustená v 5 ml etylacetátu a 3 ml vody a prefiltrovala sa cez chem elut® kartridž eluovanou s etylacetátom. Po odstránení rozpúšťadla za zníženého tlaku sa surový produkt použil v nasledujúcej reakcii bez ďalšieho čistenia.

Výťažok: 103 mg

(ii) 3-[2-(2,4-Dichlór-fenyl)-etoxy]-tereftalámová kyselina

103 mg metylesteru 3-[2-(2,4-dichlórfenyl)-etoxy]-tereftalámovej kyseliny sa rozpustilo v 1,2 ml zmesi MeOH/voda 3:1. K roztoku sa pridalo 14 mg monohydrátu hydroxidu lítneho a reakcia sa miešala za laboratórnej teploty počas 16 hodín a potom 2 hodiny pri teplote $50^\circ C$. Roztok sa ochladil na laboratórnu teplotu, potom sa okyslil s polo-koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou. Suspenzia sa zakoncentrovala za zníženého tlaku a potom extrahovala s etylacetátom. Organická vrstva sa sušila nad Na_2SO_4 a rozpúšťadlo bolo odstránené za zníženého tlaku za vzniku bielej tuhej látky.

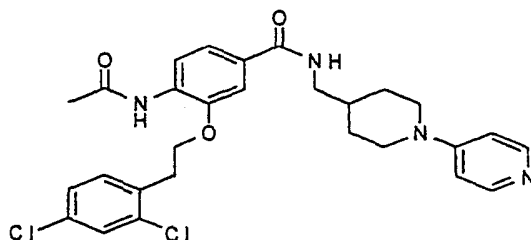
Výťažok: 50 mg

(iii) 2-[2-(2,4-Dichlór-fenyl)-etoxy]-N-4-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[9,4]-bipyridinyl-4-ylmetyl)-tereftalamid

K roztoku 50 mg 3-[2-(2,4-dichlór-fenyl)-etoxy]-tereftalámovej kyseliny v 2 ml dichlórmetánu sa pridalo 100 μ l N-NEM a následne 27 mg TOTU. Zmes sa miešala počas 1 hodiny za laboratórnej teploty a pridalo sa 82 mg C-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-metylamínu-tris-trifluóracetátu v 1 ml dichlórmetánu a zmes sa miešala ďalšie 2 hodiny, pričom sa rozpúšťadlo odstránilo za zníženého tlaku. Zvyšok sa rozpustil v 3 ml nasýteného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a prefiltroval cez chem elut® kartridž eluovanou s etylacetátom. Po zakoncentrovaní za zníženého tlaku a čistení pomocou preparatívnej HPLC (C_{18} reverzná fáza, eluovaná s $H_2O/MeCN$ gradiendom s 0,5% TFA) boli frakcie obsahujúce produkt odparené a lyofilizované. Produkt sa získal vo forme trifluóracetátovej soli.

Výťažok: 8 mg MS (ESI⁺): 527, chlórové štiepenie

Príklad 118: 4-Acetylamino-3-[2-(2,4-dichlór-fenyl)-etoxy]-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmetyl)-benzamid

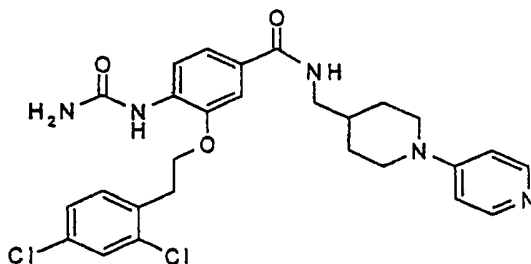


K roztoku 50 mg 4-amino-3-[2-(2,4-dichlór-fenyl)-etoxy]-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmetyl)-benzamid a 42 μ l NEt_3 v 1 ml acetonitrilu sa pridalo 30 μ l anhydridu kyseliny octovej za laboratórnej teploty. Reakčná zmes sa miešala cez noc. Zmes sa rozpustila v 3 ml nasýteného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a prefiltrovala sa cez chem efut® kartridž eluovanou s etylacetátom. Po zakoncentrovaní za zníženého tlaku a čistení pomocou preparatívnej HPLC (C_{18} reverzná fáza, eluovaná s $H_2O/MeCN$ gradiendom s 0,5% TFA) sa frakcie obsahujúce produkt odparili a lyofilizovali. Produkt sa

získal vo forme trifluóracetátovej soli.

Výtazok: 15 mg MS (ESI⁺): 541, chlórové štiepenie

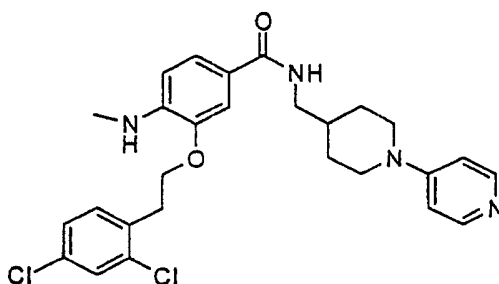
Príklad 119: 3-[2-(2,4-Dichlór-fenyl)-etoxy]-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']-bipyridinyl-4-ylmetyl)-4-ureido-benzamid



Roztok 50 mg 4-amino-3-[2-(2,4-dichlór-fenyl)-etoxy]-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']-bipyridinyl-4-ylmetyl)-benzamid a 13 mg KCNO vo 2 ml anhydridu kyseliny octovej sa miešal cez noc pri laboratórnej teplote. Zmes sa rozpustila v 5 ml nasýteného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a prefiltrovala cez chem elut® kartridž eluovanou s etylacetátom. Po zakoncentrovaní za zníženého tlaku a čistení pomocou preparatívnej HPLC (C₁₈ reverzná fáza, eluovaná s H₂O/MeCN gradiendom s 0,5% TFA) sa frakcie obsahujúce produkt odparili a lyofilizovali. Produkt sa získal vo forme trifluóracetátovej soli.

Výtazok: 8 mg MS (ESI⁺): 541, chlórové štiepenie

Príklad 120: 3-[2-(2,4-Dichlór-fenyl)-etoxy]-4-metylamino-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']-bipyridinyl-4-ylmetyl)-benzamid



(i) metylester 3-[2-(2,4-dichlór-fenyl)-etoxy]-4-metyl-

-aminobenzoovej kyseliny

K roztoku 500 mg metylester 4-amino-3-[2-(2,4-dichlór-fenyl)-etoxy]-benzoovej kyseliny vo 2,5 ml acetonitrilu sa pridalo 0,5 ml MeI a reakčná zmes sa miešala cez noc pri laboratórnej teplote. Po zakoncentrovaní za zníženého tlaku a čistení pomocou preparatívnej HPLC (C₁₈ reverzná fáza, eluovaná s H₂O/MeCN gradiendom s 0,5% TFA) sa frakcie obsahujúce produkt odparili a lyofilizovali. Produkt sa získal vo forme trifluóracetátovej soli.

(ii) 3-[2-(2,4-Dichlórphenyl)-etoxy]-4-metylamino-benzoová kyselina

K roztoku 100 mg metylesteru 3-[2-(2,4-dichlórphenyl)-etoxy]-4-metylamino-benzoovej kyseliny v 3 ml zmesi MeOH:voda/3:1 sa pridalo 14 mg monohydrátu hydroxidu lítneho a reakcia sa miešala za laboratórnej teploty počas 16 hodín. Roztok sa okyslil pomocou polokoncentrovanej chlorovodíkovej kyseliny a rozpúšťadlo sa odstránilo za zníženého tlaku. Surová kyselina sa podrobila následnej amidovej kopulácii bez ďalšieho čistenia.

(iii) 3-[2-(2,4-Dichlórphenyl)-etoxy]-4-metylamino-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']-bipyridinyl-4-ylmetyl)-benzamid

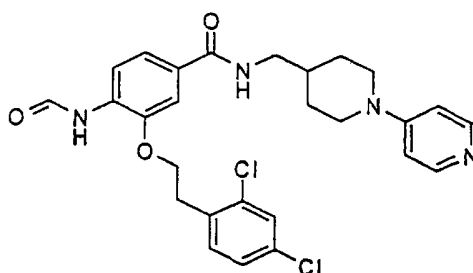
K roztoku 60 mg 3-[2-(2,4-dichlórphenyl)-etoxy]-4-metylamino-benzoovej kyseliny v 1 ml dichlórmetánu sa pridalo 100 µl N-NEM a následne 30 mg TOTU. Reakčná zmes sa miešala 1 hodinu za laboratórnej teploty a pridalo sa 106 mg C-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']-bipyridinyl-4-yl)-metylamín-tris-trifluóracetátu v 1 ml dichlórmetánu a reakčná zmes sa miešala cez noc, pričom sa rozpúšťadlo odstránilo za zníženého tlaku. Zvyšok sa rozpustil v 3 ml nasýteného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a prefiltroval cez chem elut® kartridž eluovanou s etylacetátom. Po zakoncentrovaní za zníženého tlaku a čistení pomocou preparatívnej HPLC (C₁₈ reverzná fáza, eluovaná s H₂O/MeCN

gradiendom s 0,5% TFA) sa frakcie obsahujúce produkt odparili a lyofilizovali. Produkt sa získal vo forme trifluóracetátovej soli.

Výtazok: 12 mg

MS (ESI⁺): 513, chlórové štiepenie

Príklad 121: 3-[2-(2,4-Dichlórfenyl)-etoxy]-4-formylaminc-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']-bipyridinyl-4-ylmethyl)-benzamid

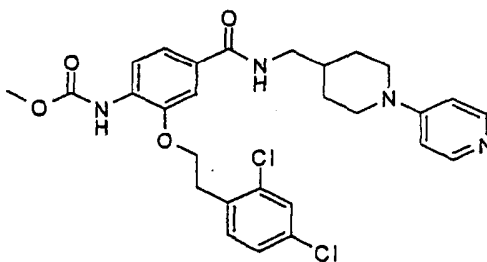


Roztok 50 mg 4-amino-3-[2-(2,4-dichlór-fenyl)-etoxy]-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmetyl)-benzamid v 0,2 ml kyseliny mravčej sa zahrieval na 100°C počas 1 hodiny. Zmes sa čistila pomocou preparatívnej HPLC (C₁₈ reverzná fáza, eluovaná s H₂O/MeCN gradiendom s 0,5% TFA) a frakcie obsahujúce produkt boli odparené a lyofilizované. Produkt sa získal vo forme trifluóracetátovej soli.

Výtazok: 25 mg

MS (ESI⁺): 527, chlórové štiepenie

Príklad 122: metylester {2-[2-(2,4-dichlór-fenyl)-etoxy]-4-[(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmetyl)-karbamoyl]-fenyl}-karbámovej kyseliny

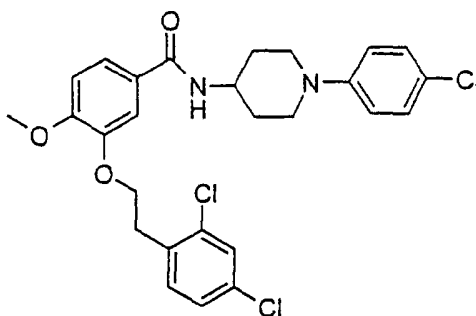


K roztoku 50 mg 4-amino-3-[2-(2,4-dichlórfenyl)-etoxy]-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmetyl)-benzamidu sa pridalo 20 μ l NEt_3 v 1 ml dichlórmetanu a 10 μ l metylesteru chlórnavčej kyseliny za laboratórnej teploty. Reakčná zmes sa miešala cez noc a potom sa zakoncentrovala a čistila pomocou preparatívnej HPLC (C_{18} reverzná fáza, eluovaná s $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ gradiendom s 0,5% TFA). Frakcie obsahujúci produkt sa odparili a lyofilizovali. Produkt sa získal vo forme trifluóracetátovej soli.

Výťažok: 25 mg

MS (ESI⁺): 557, chlórové štiepenie

Príklad 123: N-[1-(4-Chlórfenyl)-piperidín-4-yl]-3-[2-(2,4-dichlórfenyl)-etoxy]-4-metoxy-benzamid



(i) *tert*-butylester 4-{3-[2-(2,4-Dichlórfenyl)-etoxy]-4-metoxy-benzoylamino}-piperidín-1-karboxylovej kyseliny

K roztoku 1 g 3-[2-(2,4-dichlórfenyl)-etoxy]-4-metoxy-benzoovej kyseliny v 15 ml dichlórmetanu sa pridalo 1,5 ml N-NEM a následne 962 mg TOTU. Reakčná zmes sa miešala počas 1 hodiny za laboratórnej teploty a pridalo sa 881 mg Boc-(4-

-amino)piperidínu v 5 ml dichlórmetánu a reakčná zmes sa miešala ďalšie 2 hodiny. Potom sa pridalo 20 ml nasýteného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva sa oddelila a sušila nad Na_2SO_4 a rozpúšťadlo sa odparilo. Zvyšok sa rekryštalizoval zo zmesi etylacetát/heptán za vzniku bieleho prášku.

Výťažok: 1,4 g

(ii) 3-[2-(2,4-Dichlórfenyl)-etoxy]-4-metoxy-N-piperidín-4-yl-benzamid

1,4 g terc-butylesteru 4-{3-[2-(2,4-dichlór-fenyl)-etoxy]-4-metoxy-benzoylamino}-piperidín-1-karboxylovej kyseliny sa suspendovalo v 20 ml HCl v etanole za laboratórnej teploty. Po 2 hodinách sa získal čirý roztok. Prídavok 50 ml toluénu nasledovaný odparením rozpúšťadla a opakovaným odparením zvyšku s toluénom poskytlo produkt vo forme bielej peny.

Výťažok: 1 g

(iii) N-[1-(4-Chlór-fenyl)-piperidín-4-yl]-3-[2-(2,4-dichlórfenyl)-etoxy]-4-metoxybenzamid

Zmes 100 mg 3-[2-(2,4-dichlórfenyl)-etoxy]-4-metoxy-N-piperidín-4-ylbenzamid hydrochloridu (0,2 mmol), 62 mg (0,33 mmol) 4-brómchlórbenzénu, 73 mg terc-butoxidu sodného v 5 ml dioxánu bola premývaná s argónom 10 minút. Potom sa pridalo 37 mg 2-(dicyklohexylfosfino)bifenyl a 20 mg $\text{Pd}(\text{dba})_3$ a reakčná zmes sa zahrievala do varu cez noc. Zvyšok sa rozpustil v 3 ml nasýteného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a prefiltroval cez chem elut® kartridž eluovanú s etylacetátom. Následné odstránenie rozpúšťadla za zníženého tlaku a čistenie pomocou preparatívnej HPLC (C_{18} reverzná fáza, eluovaná s $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ gradiendom s 0,5% TFA). Frakcie obsahujúce produkt boli odparené a lyofilizované. Produkt sa získal vo forme trifluóracetátovej soli.

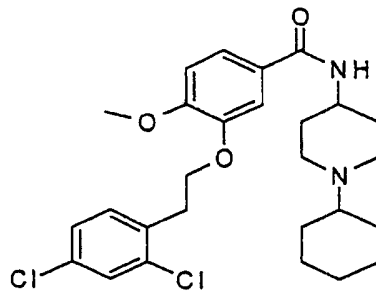
Výtazok: 3 mg

MS (ESI⁺): 533, chlórové štiepenie

Analogicky k príkladu 123 boli s využitím podobného postupu pripravené nasledujúce zlúčeniny:

Príklad	Štruktúra	MS (ESI ⁺)
124		533 chlórové štiepenie
125		516 chlórové štiepenie
126		501 chlórové štiepenie
127		524 chlórové štiepenie

Príklad 128: N-(1-Cyklohexyl-piperidín-4-yl)-3-[2-(2,4-dichlór-fenyl)-etoxy]-4-metoxy-benzamid



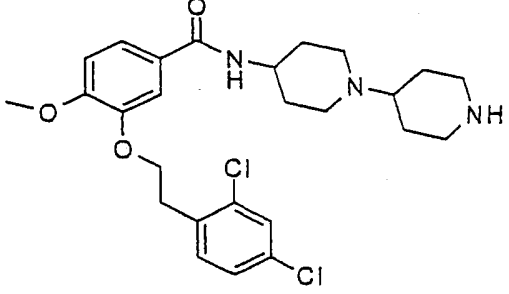
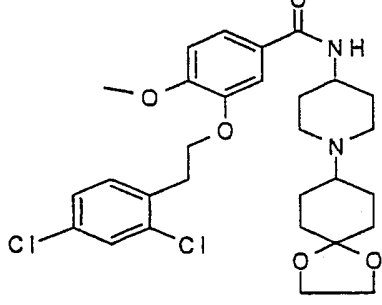
K roztoku 100 mg 3-[2-(2,4-dichlór-fenyl)-etoxy]-4-metoxy-N-piperidín-4-ylbenzamid hydrochloridu a 43 mg cyklohexanónu v 2 ml acetonitrilu sa pridalo 27 mg $\text{Na}(\text{CN})\text{BH}_3$. Reakčná zmes sa miešala za laboratórnej teploty cez noc a potom bola zahrievaná na teplotu 80°C počas 4 hodín. Po odstránení rozpúšťadla za zníženého tlaku a čistenia pomocou preparatívnej HPLC (C_{18} reverzná fáza, eluovaná s $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ gradiendom s 0,5% TFA) boli frakcie obsahujúce produkt odparené a lyofilizované. Produkt sa získal vo forme trifluóracetátovej soli.

Výťažok: 26 mg

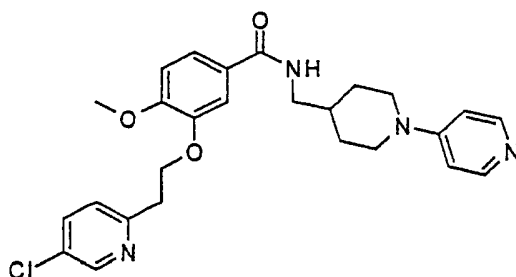
MS (ESI⁺): 505, chlórové štiepenie

Analogicky k príkladu 128 boli s využitím podobného postupu pripravené nasledujúce zlúčeniny:

Príklad	Štruktúra	MS (ESI ⁺)
129		507 chlórové štiepenie

130		506 chlórové štiepenie
131		563 chlórové štiepenie

Príklad 132: 3-[2-(5-Chlór-pyridín-2-yl)-etoxy]-4-metoxy-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmetyl)-benzamid



(i) 5-Chlór-2-vinyl-pyridín

Roztok 2 g 2,5-dichlórpyridínu a 4,3 g tributylvinylstanánu v 20 ml toluénu sa premýval argónom počas 15 min. Potom sa pod argónovou atmosférou pridalo 50 mg $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ a reakčná zmes sa zahrievala do refluxu počas 3 hodín. Po odstránení rozpúšťadla za zníženého tlaku sa zvyšok rozpustil v etylacetáte a nasýtenom vodnom roztoku KF. Filtrácia cez chem elut® kartridž eluovanou s etylacetátom a odparenie rozpúšťadla poskytlo svetlo hnedý olej.

Výťažok: 2 g

(ii) 2-(5-Chlór-pyridín-2-yl)-etanol

K roztoku 2 g 5-chlór-2-vinyl-pyridínu v 10 ml THF sa pridalo po kvapkách 86 ml roztoku 9-BBN v THF (0,5 M) za laboratórnej teploty. Po 1 hodine sa pridalo 2,2 ml vodného roztoku NaOH (10%) a potom sa opatrne pridal 25 ml H₂O₂ (35%). Táto reakčná zmes sa miešala cez noc pri laboratórnej teplote. Potom sa pridal nasýtený roztok uhličitanu sodného a 20 ml etylacetátu a organická vrstva sa oddelila. Po odstránení rozpúšťadla za zníženého tlaku a čistení pomocou preparatívnej HPLC (C₁₈ reverzná fáza, eluovaná H₂O/MeCN gradiendom s 0,5% TFA) boli frakcie obsahujúce produkt odparené a lyofilizované. Produkt sa získal vo forme trifluóracetátovej soli.

Výtťažok: 1,5 g

(iii) metylester 3-[2-(5-chlór-pyridín-2-yl)-etoxy]-4-metoxy-benzoovej kyseliny

K roztoku 400 mg metylesteru 3-hydroxy-4-metoxy-benzoovej kyseliny sa pridalo 346 mg 2-(5-chlór-pyridín-2-yl)-etanolu, 1800 mg polymérom viazaného trifenylfosfínu (Fluka, 3 mmol trifenylfosfínové živice) a 1015 µl DEAD a reakčná zmes sa pretrepávala cez noc pri laboratórnej teplote. Po filtrácii, odparení rozpúšťadla bol zvyšok čistený pomocou preparatívnej HPLC (C₁₈ reverzná fáza, eluovaná s H₂O/MeCN gradiendom s 0,5% TFA). Frakcie obsahujúce produkt boli odparené a lyofilizované. Produkt sa získal vo forme trifluóroacetátovej soli.

Výtťažok: 530 mg

(iv) 3-[2-(5-Chlór-pyridín-2-yl)-etoxy]-4-metoxy-benzoová kyselina

85 mg metylesteru 3-[2-(5-chlórpyridín-2-yl)-etoxy]-4-metoxybenzoovej kyseliny sa rozpustilo v 1,2 ml zmesi MeOH:voda/3:1. Potom sa do roztoku pridalo 30 mg lítium-hydroxid monohydrátu a reakcia sa miešala za laboratórnej teploty počas

16 hodín. Reakčná zmes sa okyslila s polokoncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou. Suspenzia sa zakoncentrovala za zníženého tlaku, odparila dvakrát spoločne s toluénom (2x10 ml) a potom priamo použila do nasledujúcej kopulácii.

Výťažok: 50 mg

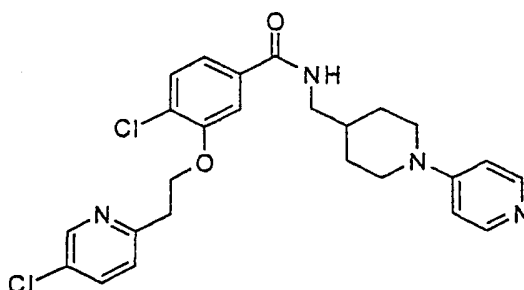
3-[2-(5-Chlórpyridín-2-yl)-etoxy]-4-metoxy-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmetyl)-benzamid

K roztoku 50 mg 3-[2-(5-chlórpyridín-2-yl)-etoxy]-4-metoxy-benzoovej kyseliny v 5 ml etylacetátu sa pridalo 0,1 ml NEt_3 a 100 mg BOP-CI. Po 30 min sa pridalo 200 mg C-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-metylamín-tris-trifluór-acetátu v 1 ml dichlórmetánu a zmes sa miešala 10 hodín za laboratórnej teploty, pričom sa rozpúšťadlo odstránilo za zníženého tlaku. Zvyšok sa rozpustil v 3 ml nasýteného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a prefiltroval cez chem elut® kartridž eluovanou s etylacetátom. Po zakoncentrovaní za zníženého tlaku a čistení pomocou preparatívnej HPLC (C_{18} reverzná fáza, eluovaná s $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ gradiendom s 0,5% TFA) boli frakcie obsahujúce produkt odparené a lyofilizované. Produkt sa získal vo forme trifluóracetátovej soli.

Výťažok: 16 mg MS

(ESI⁺): 480, chlórové štiepenie

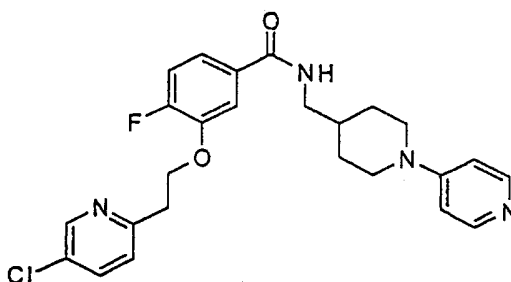
Príklad 133: 4-Chlór-3-[2-(5-chlórpyridín-2-yl)-etoxy]-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmetyl)-benzamid



Táto zlúčenina bola pripravená analogicky podľa príkladu 132 s využitím etylesteru 4-chlór-3-hydroxy-benzoovej kyseliny ako kopulovacieho komponentu.

MS (ESI⁺): 485, chlórové štiepenie

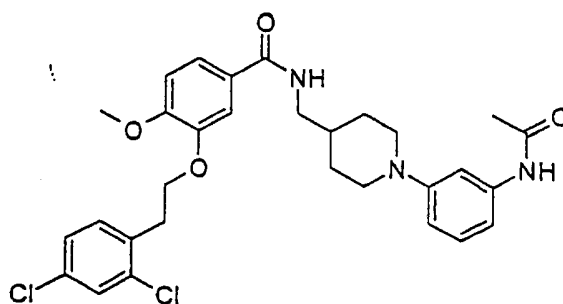
Príklad 134: 3-[2-(5-Chlór-pyridín-2-yl)-etoxy]-4-fluór-N(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmetyl)-benzamid



Táto zlúčenina bola pripravená analogicky podľa príkladu 132 s využitím etylesteru 4-fluór-3-hydroxy-benzoovej kyseliny ako kopulovacieho komponentu.

MS (ESI⁺): 569, chlórové štiepenie

Príklad 135: N-[1-(3-Acetylaminofenyl)-piperidín-4-ylmetyl]-3-[2-(2,4-dichlórfenyl)-etoxy]-4-metoxybenzamid



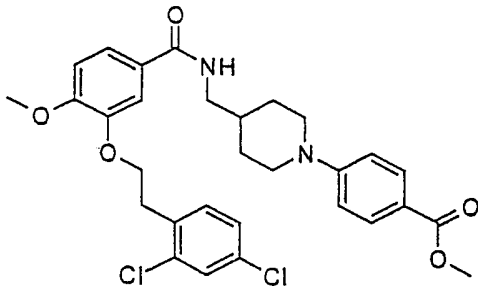
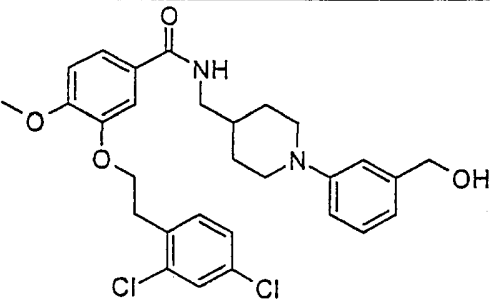
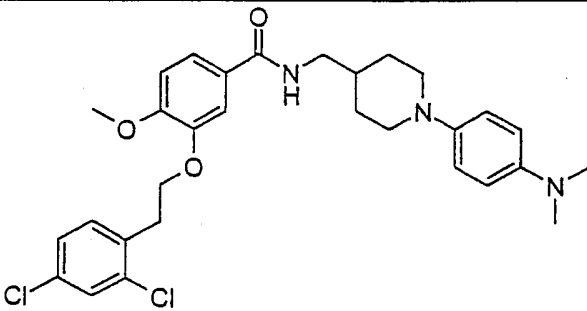
K roztoku 50 mg 3-[2-(2,4-dichlórfenyl)-etoxy]-4-metoxy-N-piperidín-4-ylmetyl-benzamid hydrochloridu sa pridalo 38 mg 3-acetamidoborónovej kyseliny v 1 ml dichlórmétánu, 100 mg molekulových sít 3A, 38,5 mg Cu(OAc)₂ a 25 µl pyridínu. Suspenzia sa miešala 3 dni, potom sa pridalo 3 ml nasýteného roztoku

hydrogenuhličitanu sodného a zmes sa prefiltrovala cez chem elut® kartridž eluovanú s etylacetátom. Po zakoncentrovaní za zníženého tlaku a čistení pomocou preparatívnej HPLC (C₁₈ reverzná fáza, eluovaná s H₂O/MeCN gradiendom s 0,5% TFA) boli frakcie obsahujúce produkt odparené a lyofilizované. Produkt sa získal vo forme trifluóroacetátovej soli.

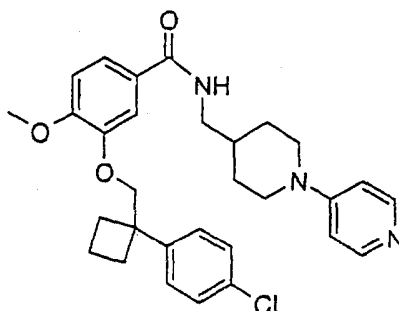
Výťažok: 2 mg

MS (ESI⁺):, chlórové štiepenie

Analogicky k príkladu 135 boli s využitím podobného postupu pripravené nasledujúce zlúčeniny:

Príklad	Štruktúra	MS (ESI+)
136		571 chlórové štiepenie
137		543 chlórové štiepenie
138		556 chlórové štiepenie

Príklad 139: 3-[1-(4-Chlór-fenyl)-cyklobutylmetoxy]-4-metoxy-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmetyl)-benzamid



(i) [1-(4-Chlór-fenyl)-cyklobutyl]-metanol

K roztoku 1 g 1-(4-chlór-fenyl)-cyklobutánkarboxylovej kyseliny v 15 ml THF sa pri teplote 0°C prikvapávalo 9,5 ml $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ v THF (1 M). Reakčná zmes bola zahrievaná do refluxu počas 2 hodín a potom opäť ochladená na 0°C a opatrne sa pridávalo 30 ml metanolu. Po odparení rozpúšťadla bol zvyšok dvakrát oddestilovaný s toluénom. Surový produkt sa podrobil ďalšej reakcii bez následného čistenia.

(ii) 3-(1-(4-Chlór-fenyl)-cyklobutylmetoxy)-4-metoxy-benzoová kyselina

K roztoku 300 mg metylesteru 3-hydroxy-4-metoxy-benzoovej kyseliny sa pridalo 388 mg [1-(4-chlór-fenyl)-cyklobutyl]-metanolu, 1645 mg trifenylofosfínu viazaného na polymér (Fluka, 3 mmol trifenylofosfín/g živice) a 762 μl DEAD a zmes sa pretrepávala cez noc pri laboratórnej teplote. Po filtrácii a odparení rozpúšťadla bol zvyšok rozpustený v 5 ml $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ 3:1 a pridalo sa 20 mg LiOH monohydrátu. Zmes sa zahrievala na teplotu 60°C počas 2 hodín a zmes sa okyslila pomocou polokoncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej a prefiltrovala cez chem elut® kartridž eluovanú s etylacetátom. Po zakoncentrovaní za zníženého tlaku sa surový produkt podrobil ďalšej reakcii bez následného čistenia.

(iii) 3-[1-(4-Chlór-fenyl)-cyklobutylmetoxy]-4-metoxy-N-

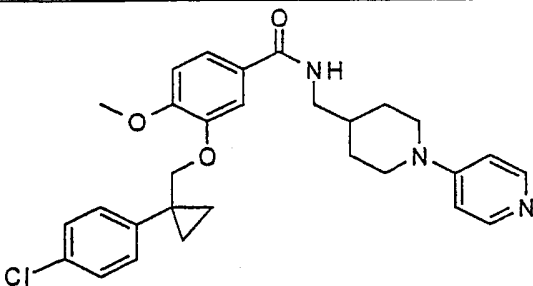
-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmetyl)-benzamid

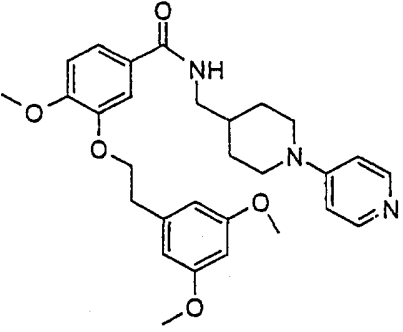
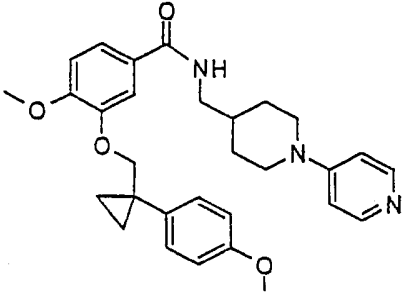
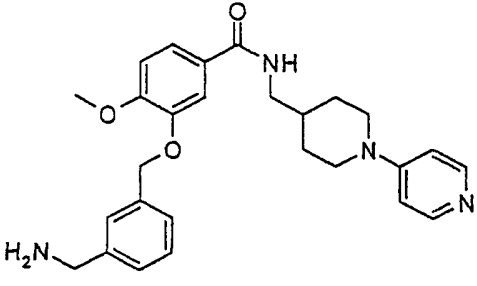
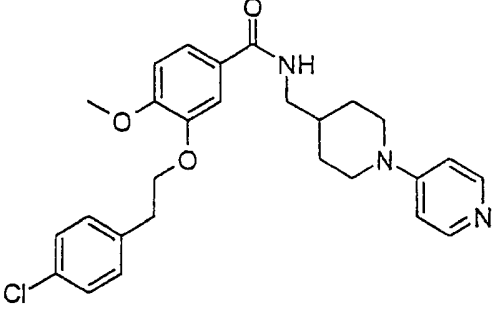
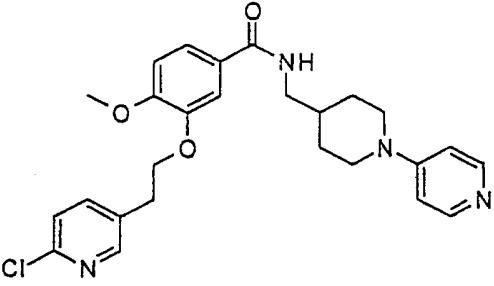
K roztoku 50 mg kyseliny v 5 ml etylacetátu sa pridalo 0,1 ml NEt_3 a 100 mg BOP-Cl. Po 30 min sa pridalo 111 mg C-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-metylamín-tris-trifluór-acetátu v 1 ml dichlórmetánu a zmes sa miešala 10 hodín za laboratórnej teploty, pričom bolo rozpúšťadlo odstránené za zníženého tlaku. Zvyšok sa rozpustil v 3 ml nasýteného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a prefiltrovala cez chem elut® kartridž eluovanú s etylacetátom. Po zakoncentrovaní za zníženého tlaku a čistení pomocou preparatívnej HPLC (C_{18} reverzná fáza, eluovaná s $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ gradiendom s 0,5% TFA). Frakcie obsahujúce produkt boli odparené a lyofilizované. Produkt sa získal vo forme trifluóracetátovej soli.

Výťažok: 10 mg

MS (ESI⁺): 520, chlórové štiepenie

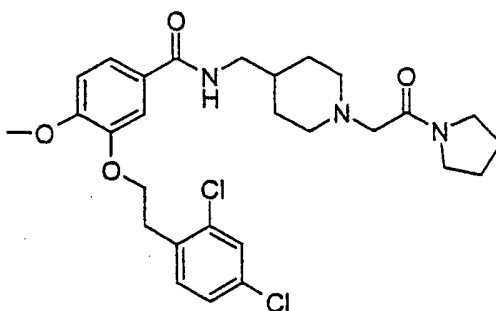
Analogicky k príkladu 139 boli s využitím podobného postupu pripravené nasledujúce zlúčeniny:

Príklad	Štruktúra	MS (ESI ⁺)
140		506 chlórové štiepenie

141		505 chlórové štiepenie
142		502 chlórové štiepenie
143		460 chlórové štiepenie
144		480 chlórové štiepenie
145		480 chlórové štiepenie

Príklad 146: 3-[2-(2,4-Dichlórfenyl)-etoxy]-4-metoxy-N-[1-(2-

-oxo-2-pyrolidín-1-yl-etyl)-piperidín-4-ylmetyl]-benzamid



(i) [4-((3-[2-(2,4-Dichlór-fenyl)-etoxy]-4-metoxy-benzoyl-amino)-metyl)-piperidín-1-yl]-octová kyselina

K 1 g 3-[2-(2,4-dichlór-fenyl)-etoxy]-4-metoxy-N-piperidín-4-ylmetyl-benzamid hydrochloridu a 400 mg NaOH v 50 ml EtOH/H₂O 1:1 sa pridalo 0,35 g brómoctovej kyseliny za laboratórnej teploty. Reakčná zmes sa miešala cez noc a potom sa okyslila s polokoncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou. Po odparení rozpúšťadla sa zvyšok odparil s toluénom. Voskovitá hnedá tuhá látka sa podrobila ďalšej reakcii bez následného čistenia.

Výťažok: 1,1 g

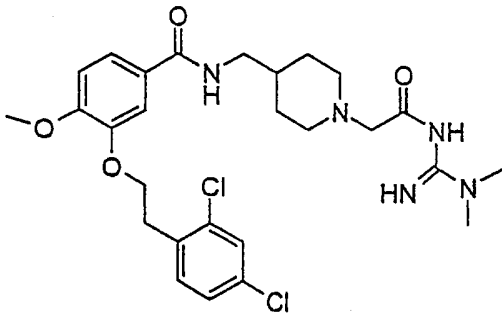
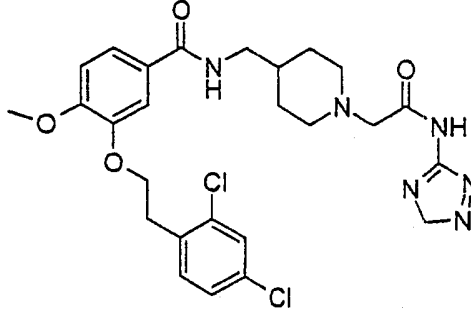
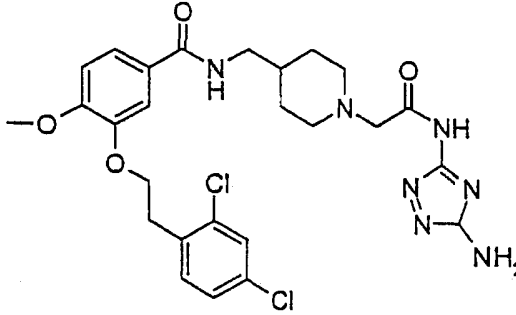
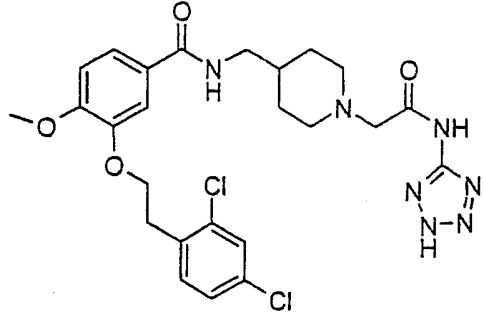
(ii) 3-[2-(2,4-Dichlór-fenyl)-etoxy]-4-metoxy-N-[1-(2-oxo-2-pyrolidín-1-yl-etyl)-piperidín-4-ylmetyl]-benzamid

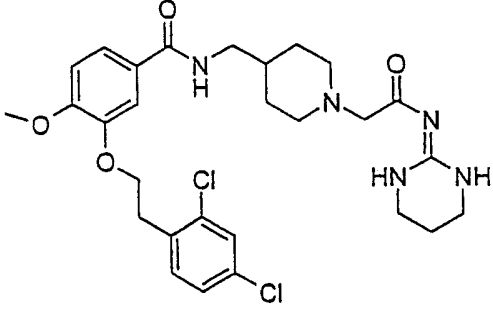
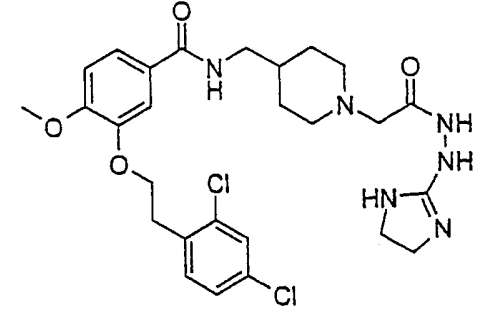
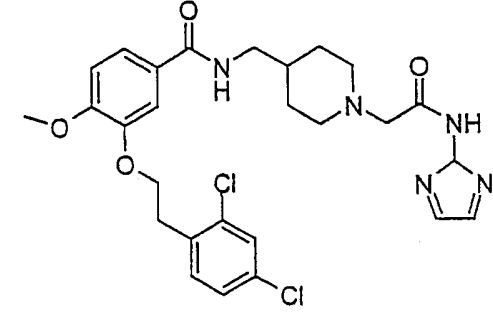
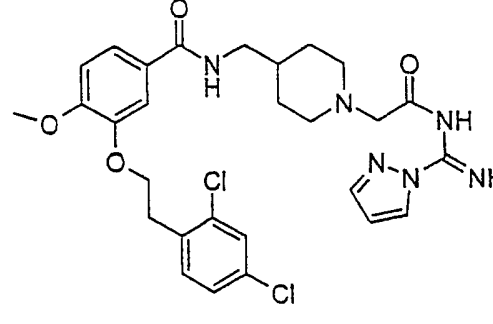
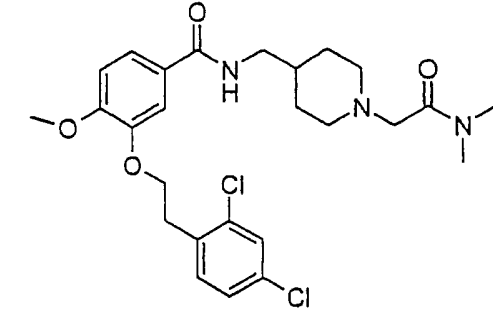
K roztoku 60 mg [4-((3-[2-(2,4-dichlór-fenyl)-etoxy]-4-metoxy-benzoylamino)metyl)-piperidín-1-yl]-octovej kyseliny sa pridalo 100 µl NEt₃ v 2 ml THF a 30 mg CDI a reakčná zmes sa miešala 2 hodiny za laboratórnej teploty. Potom sa pridalo 18 mg pyrolidínu a reakcia sa miešala ďalších 16 hodín. Po odstránení rozpúšťadla bol zvyšok priamo čistený pomocou preparatívnej HPLC (C₁₈ reverzná fáza, eluovaná s H₂O/MeCN gradiendom s 0,5% TFA). Frakcie obsahujúce produkt boli odparené a lyofilizované. Produkt sa získal vo forme trifluóracetátovej soli.

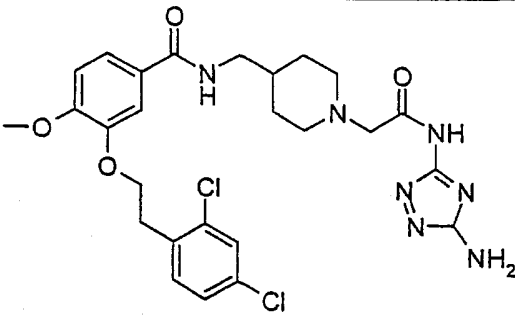
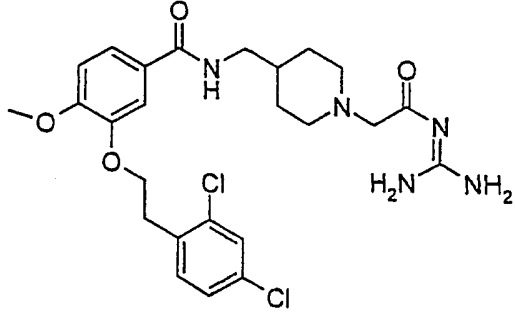
Výťažok: 12 mg

MS (ESI⁺): 547, chlórové štiepenie

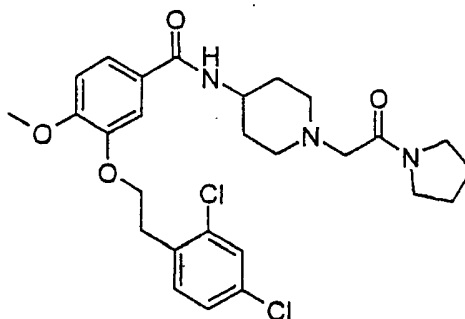
Analogicky k príkladu 146 boli s využitím podobného postupu pripravené nasledujúce zlúčeniny:

Príklad	Štruktúra	MS (ESI+)
147		564 chlórové štiepenie
148		564 chlórové štiepenie
149		576 chlórové štiepenie
150		562 chlórové štiepenie

151		576 chlórové štiepenie
152		577 chlórové štiepenie
153		560 chlórové štiepenie
154		587 chlórové štiepenie
155		522 chlórové štiepenie

156		576 chlórové štiepenie
157		536 chlórové štiepenie

Príklad 158: 3-[2-(2,4-Dichlór-fenyl)-etoxy]-4-metoxy-N-[1-(2-oxo-2-pyrolidín-1-yletyl)-piperidín-4-yl]-benzamid



(i) (4-{3-[2-(2,4-Dichlór-fenyl)-etoxy]-4-metoxy-benzoylamino}-piperidín-1-yl)-octová kyselina

K 360 mg 3-[2-(2,4-dichlór-fenyl)-etoxy]-4-metoxy-N-piperidín-4-yl-benzamid hydrochloridu a 162 mg NaOH v 20 ml EtOH/H₂O 1:1 sa pridalo 142 mg brómoctovej kyseliny za laboratórnej teploty. Reakčná zmes sa miešala cez noc a bola okyslená s polokoncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou. Po odparení rozpúšťadla sa zvyšok odparil s toluénom. Vosková hnedá tuhá látka sa podrobila následnej reakcii bez ďalšieho čistenia.

Výtazok: 330 mg

(iii) 3-[2-(2,4-Dichlór-fenyl)-etoxy]-4-metoxy-N-[1-(2-oxo-2-pyrolidín-1-yl-etyl)-piperidín-4-yl]-benzamid

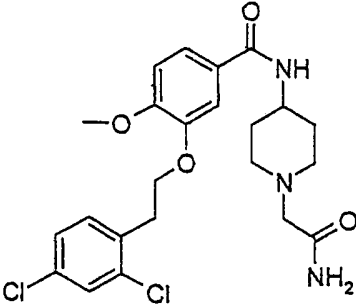
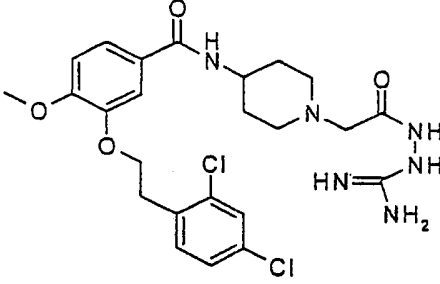
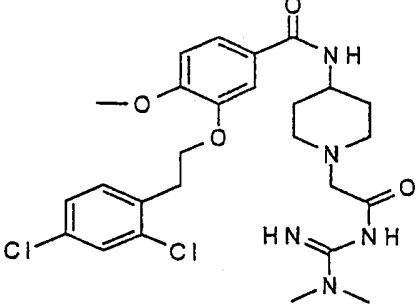
K roztoku 60 mg (4-(3-[2-(2,4-dichlór-fenyl)-etoxy]-4-metoxy-benzoylamino}piperidín-1-yl)-octovej kyseliny sa pridalo 100 μ l NEt_3 v 2 ml DMF a 30 mg CDI a reakčná zmes sa miešala 2 hodiny za laboratórnej teploty. Potom sa pridalo 18 mg pyrolidínu a reakčná zmes sa ďalej miešala 16 hodín. Po odstránení rozpúšťadla bol zvyšok podrobený čisteniu pomocou preparatívnej HPLC (C_{18} reverzná fáza, eluovaná s $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ gradiendom s 0,5% TFA). Frakcie obsahujúce produkt boli odparené a lyofilizované. Produkt sa získal vo forme trifluóracetátovej soli.

Výtazok: 22 mg

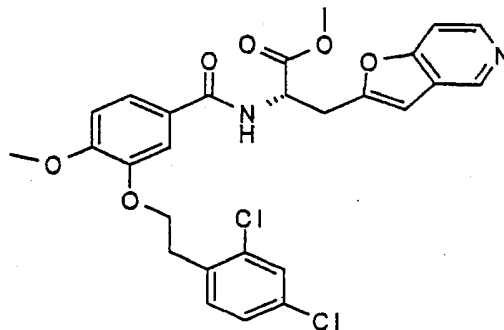
MS (ESI^+): 534, chlórové štiepenie

Analogicky k príkladu 158 boli s využitím podobného postupu pripravené nasledujúce zlúčeniny:

Príklad	Štruktúra	MS (ESI^+)
159		522 chlórové štiepenie

160		563 chlórové štiepenie
161		537 chlórové štiepenie
162		550 chlórové štiepenie

Príklad 163: metylester 2-{3-[2-(2,4-dichlórfenyl)-etoxy]-4-metoxy-benzoylamino}-3-furo[3,2-c]pyridín-2-yl-propiónovej kyseliny



(i) 3-jód-pyridín-4-ól

Roztok 20 g 4-hydroxypyridínu a 13 g Na₂SO₄ v 50 ml vody sa

zahrieval na teplotu 100°C. K tejto zmesi sa prikvapkal roztok 27 g I₂ a 28 g KI. Po 3 hodinách sa zmes premyla s etylacetátom. Zakoncentrovanie vodnej vrstvy viedlo k vyzrážaniu produktu, ktorý sa izoloval filtráciou.

Výtazok: 12,5 g

(ii) metylester 2-{3-[2-(2,4-Dichlórfenyl)-etoxy]-4-metoxy-benzoyl-amino}-pent-4-ynovej kyseliny

K roztoku 1 g 3-[2-(2,4-dichlórfenyl)-etoxy]-4-metoxy-benzoovej kyseliny v 15 ml dichlórmétáne sa pridalo 1,5 ml N-NEM a následne 1,1 g TOTU. Zmes sa miešala počas 1 hodiny za laboratórnej teploty a pridalo sa 500 mg metylesteru 2-aminopent-4-ynovej kyseliny hydrochloridu v 5 ml dichlórmétáne a zmes sa miešala cez noc a pridalo 20 ml nasýteného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva sa oddelila a sušila nad Na₂SO₄ a rozpúšťadlo sa odparilo. Zvyšok sa čistil preparatívnou HPLC (C₁₈ reverzná fáza, eluovaná s H₂O/MeCN gradiendom s 0,5% TFA). Frakcie obsahujúce produkt sa odparili a lyofilizovali. Produkt sa získal vo forme trifluóracetátovej soli.

Výtazok: 1,4 g

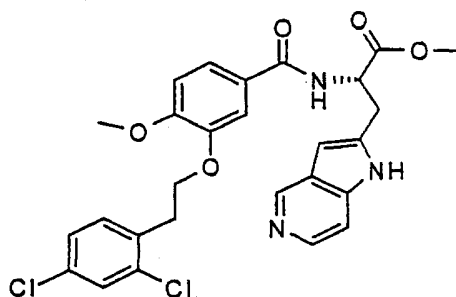
(iii) metylester 2-{3-[2-(2,4-Dichlórfenyl)-etoxy]-4-metoxy-benzoylamino}-3-furo[3,2-c]pyridín-2-yl-propiónovej kyseliny

Roztok 100 mg metylester 2-{3-[2-(2,4-dichlórfenyl)-etoxy]-4-metoxy-benzoylamino}-pent-4-ynovej kyseliny, 74 mg 3-jód-pyridín-4-ólu, 123 µl NEt₃, 1 mg CuI v 3 ml DMF sa premývalo s argónom počas 15 min. Potom sa pridalo 8 mg Pd(PPh₃)₂Cl₂, pod argónovou atmosférou a zmes sa zahrievala na teplotu 100°C počas 2 hodín. Po ochladení na teplotu 50 °C sa pridalo 66 µl DBU a zmes sa miešala 2 hodiny pri tejto teplote. Zvyšok sa rozpustil v 3 ml nasýteného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a

prefiltroval cez chem elut® kartridž eluovanou s etylacetátom. Potom sa rozpúšťadlo odstránilo za zníženého tlaku a zvyšok čistil pomocou preparatívnej HPLC (C₁₈ reverzná fáza, eluovaná s H₂O/MeCN gradiendom s 0,5% TFA). Frakcie obsahujúce produkt boli odparené a lyofilizované. Produkt sa získal vo forme trifluóracetátovej soli.

Výťažok: 6 mg

Príklad 164: metylester 2-(3-[2-(2,4-dichlórphenyl)-etoxy]-4-metoxy-benzoylamino)-3-(1H-pyrido[3,2-c]pyridín-2-yl)-propiónovej kyseliny



(i) *tert*-butylester (3-jód-pyridín-4-yl)-karbámovej kyseliny

K roztoku 20 g 4-aminopyridínu v 50 ml kyseliny octovej sa pridalo 46 g ICl za laboratórnej teploty. Reakčná zmes sa zahrievala na teplotu 100°C počas 4 hodín a reakcia sa potom zastavila prídavkom 100 ml vody. Hodnota pH sa adjustovala na 9 prídavkom vodného roztoku Na₂CO₃ nasledovaným prídavkom Na₂SO₄. Extrakcia vodného roztoku sa uskutočnila s etylacetátom. Organická vrstva sa sušila nad Na₂SO₄ a rozpúšťadlo bolo odstránené za zníženého tlaku. Zvyšok sa rozpustil v 70 ml dichlórmetánu a 15 ml NEt₃. Potom sa pridalo 20 g Boc₂O za laboratórnej teploty a reakčná zmes sa miešala cez noc. Po odstránení rozpúšťadla sa zvyšok chromatografoval na silikagéli zmesou heptán/etylacetát za vzniku hnedej tuhej látky.

Výťažok: 20 g

(ii) *tert*-butylester 2-(2-(3-[2-(2,4-dichlórfenyl)-etoxy]-4-metoxy-benzoylamino)-2-metoxykarbonyl-etyl)-pyrolo[3,2-c]-pyridín-1-karboxylová kyselina

Roztok 100 mg metylesteru 2-(3-[2-(2,4-dichlórfenyl)-etoxy]-4-metoxy-benzoylamino)-pent-4-ynovej kyseliny, 106 mg *tert*-butylesteru (3-jód-pyridín-4-yl)-karbámovej kyseliny, 123 μ l NEt_3 , 1 mg CuI v 3 ml DMF sa premývala s argónom počas 15 min. Potom sa pridalo 8 mg $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ pod argónovou atmosférou a zmes sa zahrievala na teplotu 100 °C počas 2 hodín. Po ochladení na teplotu 50 °C sa pridalo 66 μ l DBU, nasledované miešaním zmesi počas 2 hodín pri tejto teplote. Zvyšok sa rozpustil v 3 ml nasýteného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a prefiltroval cez chem elut® kartridž eluovanou s etylacetátom. Nasledovalo odstránenie rozpúšťadla za zníženého tlaku a čistenie pomocou preparatívnej HPLC (C_{18} reverzná fáza, eluovaná s $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ gradiendom s 0,5% TFA). Frakcie obsahujúce produkt sa odparili a lyofilizovali. Produkt sa získal vo forme trifluóracetátovej soli.

Výtťažok: 9 mg

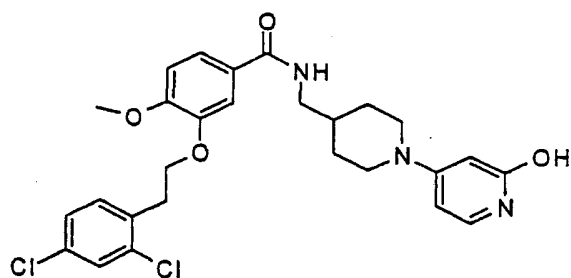
(iii) metylester 2-(3-[2-(2,4-dichlórfenyl)-etoxy]-4-metoxy-benzoylamino)-3-(1H-pyrolo[3,2-c]pyridín-2-yl)-propiónovej kyseliny

K roztoku 9 mg *tert*-butylesteru 2-(2-(3-[2-(2,4-dichlórfenyl)-etoxy]-4-metoxy-benzoylamino)-2-metoxykarbonyl-etyl)-pyrolo[3,2-c]pyridín-1-karboxylovej kyseliny v 1 ml dichlórmétánu sa prikvapkalo 0,5 ml TFA pri teplote 0 °C. Po 1 hodine sa pridalo 5 ml toluénu a rozpúšťadlo sa odstránilo za zníženého tlaku za vzniku hnedej peny. Produkt sa získal vo forme trifluóracetátovej soli.

Výtťažok: 5 mg

Príklad 165: 3-[2-(2,4-Dichlórfenyl)-etoxy]-N-(2'-hydroxy-3,4,-

5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmetyl)-4-metoxy-benzamid



(i) *tert*-butylester (2'-Hydroxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmetyl)-karbámovej kyseliny

K roztoku 500 mg 2,4-dihydroxypyridínu v DMF sa pridalo 216 mg NaH (60% v minerálnom oleji) za laboratórnej teploty. Po 30 min sa pridala N-fenyltrifluórmetylsulfonamid a zmes sa miešala počas 1 hodiny. Potom sa pridalo 960 mg (boc-aminometyl)piperidínu a reakčná zmes sa miešala cez noc. Zmes sa vyliala do vody a extrahovala sa s etylacetátom a organická vrstva sa sušila nad Na₂SO₄. Následné odstránenie rozpúšťadla za zníženého tlaku a čistenie pomocou preparatívnej HPLC (C₁₈ reverzná fáza, eluovaná s H₂O/MeCN gradiendom s 0,5% TFA) boli frakcie obsahujúce produkt odparené a lyofilizované. Produkt sa získal vo forme trifluóracetátovej soli.

Výťažok: 1,2 g

(ii) 4-Aminometyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-2'-ol

K roztoku 500 mg *tert*-butylesteru (2'-hydroxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmetyl)karbámovej kyseliny v 5 ml dichlórmetánu sa prikvapalo 3 ml TFA pri teplote 0 °C. Po 16 hodinách sa pridalo 20 ml toluénu a rozpúšťadlo sa odstránilo za zníženého tlaku za vzniku hnedej peny.

Výťažok: 503 mg

(iii) 3-[2-(2,4-Dichlórphenyl)-etoxy]-N-(2'-hydroxy-3,4,5,6-

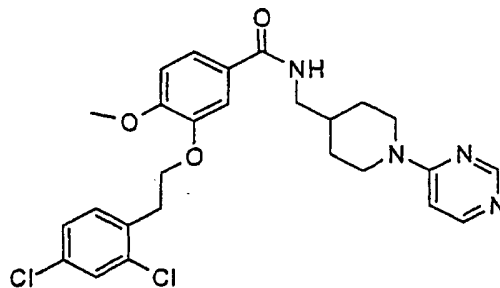
-tetrahydro-2H-[1,4']-bipyridinyl-4-ylmetyl)-4-metoxy-benzamid

K roztoku 200 mg 3-[2-(2,4-dichlórfenyl)-etoxy]-4-metoxy-benzoovej kyseliny v 5 ml dichlórmétánu sa pridalo 300 μ l N-NEM a potom 192 mg TOTU. Zmes sa miešala 1 hodinu za laboratórnej teploty a pridalo sa 243 mg 4-aminometyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']-bipyridinyl-2'-ól-tris-trifluóracetátu v 1 ml dichlórmétánu a zmes sa miešala cez noc, pričom sa rozpúšťadlo odstránilo za zníženého tlaku. Zvyšok sa rozpustil v 5 ml nasýteného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a prefiltroval cez chem elut® kartridž eluovanou s etylacetátom. Po zakoncentrovaní za zníženého tlaku a čistení pomocou preparatívnej HPLC (C_{18} reverzná fáza, eluovaná s $H_2O/MeCN$ gradiendom s 0,5% TFA) boli frakcie obsahujúce produkt odparené a lyofilizované. Produkt sa získal vo forme trifluóracetátovej soli.

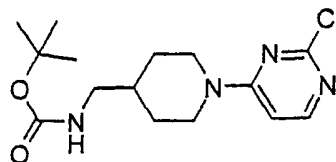
Výťažok: 85 mg

MS (ESI⁺): 530, chlórové štiepenie

Príklad 166 : 3-[2-(2,4-Dichlórfenyl)-etoxy]-4-metoxy-N-(1-pyrimidín-4-ylpiperidín-4-ylmetyl)-benzamid



(i) *tert*-butylester [1-(2-chlór-pyrimidín-4-yl)-piperidín-4-ylmetyl]-karbámovej kyseliny

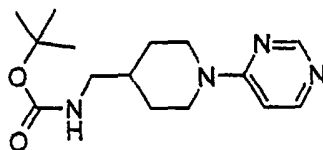


terc-Butylester piperidín-4-ylmetyl-karbámovej kyseliny (2 g, 9,33 mmol), 2,4-dichlórpyrimidín (1,67 g, 11,2 mmol) a etyl-diizopropyl-amín (2,41 g, 18,66 mmol) boli zahrievané do refluxu v 100 ml etanolu počas 4 hodín. Reakčná zmes sa odparila za zníženého tlaku, rozpustila v etylacetáte a extrahovala s vodným roztokom (pH4). Organická vrstva sa sušila nad $MgSO_4$ a odparila za vzniku zmesi hlavného izoméru terc-butylesteru [1-(2-chlór-pyrimidín-4-yl)-piperidín-4-ylmetyl]-karbámovej kyseliny a stopy terc-butylesteru [1-(4-chlór-pyrimidín-2-yl)-piperidín-4-ylmetyl]-karbámovej kyseliny.

Výťažok: 2,67 g (87%)

MS: 327,1/329,1 (M+H)⁺

(ii) terc-butylester (1-pyrimidín-4-yl-piperidín-4-ylmetyl)-karbámovej kyseliny

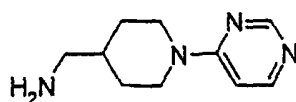


terc-butylester [1-(2-chlór-pyrimidín-4-yl)-piperidín-4-ylmetyl]-karbámovej kyseliny (400 mg) sa rozpustil v 100 ml metanolu. Po prídavku 50 mg paládia na aktívnom uhlí (10%) sa zaviedol vodík a aparátúra sa pretrepávala počas 3 hodín. Po odfiltrovaní katalyzátora sa roztok odparil.

Výťažok: 350 mg

MS: 293,2 (M+H)⁺.

(iii) C-(1-Pyrimidín-4-yl-piperidín-4-yl)-metylamín



terc-Butylester (1-pyrimidín-4-yl-piperidín-4-ylmetyl)-karbámovej kyseliny (400 mg) a 50% vodný roztok trifluóroctovej kyseliny (5 ml) sa miešalo 24 hodín za laboratórnej teploty. Zmes sa odparila a lyofilizovala. Produkt sa získal vo forme trifluóracetátovej soli.

Výtazok: 519 mg,

MS: 193,2 (M+H)⁺

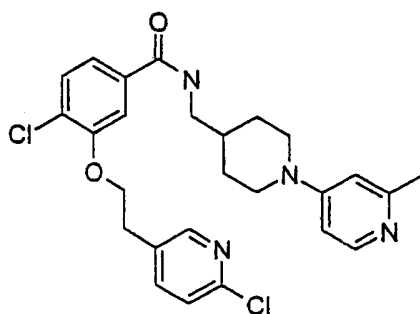
(iv) 3-[2-(2,4-Dichlórfenyl)-etoxy]-4-metoxy-N-(1-pyrimidín-4-yl-piperidín-4-ylmetyl)-benzamid

K roztoku 70 mg 3-[2-(2,4-dichlórfenyl)-etoxy]-4-metoxy-benzoovej kyseliny v 3 ml dichlórmétanu sa pridalo 200 μ l N-NEM a potom 120 mg TOTU. Zmes sa miešala počas 1 hodiny za laboratórnej teploty a pridalo sa 120 mg C-(1-pyrimidín-4-yl-piperidín-4-yl)-metylamín-tris-trifluóracetátu v 1 ml dichlórmétanu a zmes sa miešala cez noc, pričom sa rozpúšťadlo odstránilo za zníženého tlaku. Zvyšok sa rozpustil v 5 ml nasýteného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a prefiltroval sa cez chem elut® kartridž eluovanou s etylacetátom. Po zakoncentrovaní za zníženého tlaku a čistení pomocou preparatívnej HPLC (C₁₈ reverzná fáza, eluovaná s H₂O/MeCN gradiendom s 0,5% TFA) boli frakcie obsahujúce produkt odparené a lyofilizované. Produkt sa získal vo forme trifluóracetátovej soli.

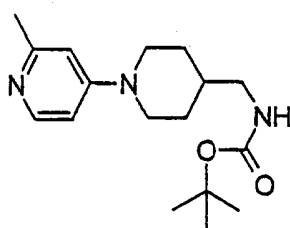
Výtazok: 8 mg

MS (ESI⁺): 515, chlórové štiepenie

Príklad 167: 4-Chlór-3-[2-(6-chlór-pyridín-3-yl)-etoxy]-N-(2'-metyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmetyl)-benzamid

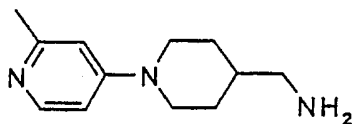


(i) *tert*-butylester (2'-metyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']-bipyridinyl-4-ylmetyl)-karbámovej kyseliny



Suspenzia 1 g *t*Bu-ester piperidín-4-ylmetyl-karbámovej kyseliny, 0,65 g 4-chlórpicolínu v 5 ml *n*-BuOH/H₂O/NEt₃ 1:1:1 sa zahrievala do refluxu 3 dni. Po odstránení rozpúšťadla za zníženého tlaku sa zvyšok čistil chromatografiou na silikagéli s využitím zmesi CH₂Cl₂/MeOH 100:1 -> 50:1 ->10:1 - 5:1 za vzniku bielej tuhej látky.

(ii) C-(2'-Metyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']-bipyridinyl-4-yl)-metylamin-*tris*-trifluóracetát



K roztoku 1,24 g *tert*-butylesteru (2'-metyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']-bipyridinyl-4-ylmetyl)karbámovej kyseliny v 5 ml dichlórmetánu sa pridalo 2 ml TFA za laboratórnej teploty. Reakčná zmes sa miešala 30 minút a nariedila sa s 20 ml toluénu a odparila za zníženého tlaku. Zvyšok sa dvakrát destiloval s toluénom a použil v nasledujúcej reakcii bez ďalšieho čistenia.

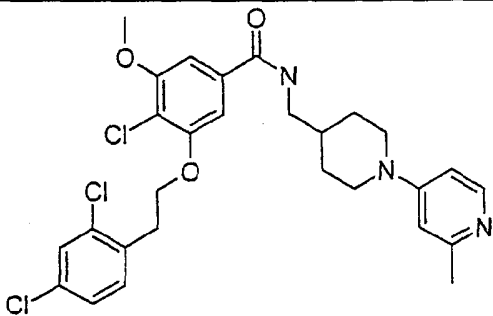
(iii) 4-Chlór-3-[2-(6-chlór-pyridín-3-yl)-etoxy]-N-(2'-metyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']-bipyridinyl-4-ylmetyl)-benzamid

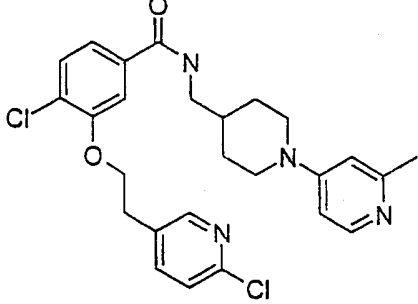
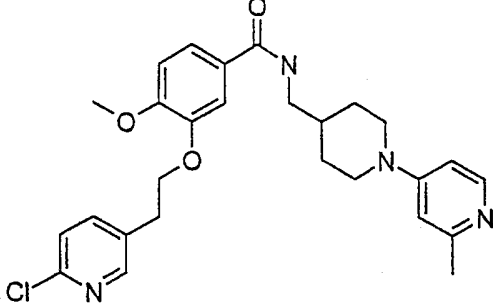
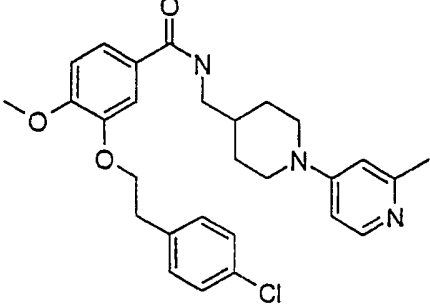
K roztoku 100 mg 3-[2-(5-chlór-pyridín-2-yl)-etoxy]-4-metoxy-benzoovej kyseliny v 5 ml etylacetátu sa pridalo 0,1 ml NEt_3 a 150 mg BOP-Cl. Po 30 min sa pridalo 124 mg C-(2'-metyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']-bipyridinyl-4-yl)-metylamin-tris-trifluóracetátu v 1 ml dichlórmetánu počas 10 hodínach za laboratórnej teploty, pričom sa rozpúšťadlo odstránilo za zníženého tlaku. Zvyšok sa rozpustil v 3 ml nasýteného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a prefiltraval cez chem elut® kartridž eluovanou s etylacetátom. Po zakoncentrovaní za zníženého tlaku a čistení pomocou preparatívnej HPLC (C_{18} reverzná fáza, eluovaná s $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ gradiendom s 0,5% TFA) sa frakcie obsahujúce produkt odparili a lyofilizovali. Produkt sa získal vo forme trifluóracetátovej soli.

Výťažok: 18 mg

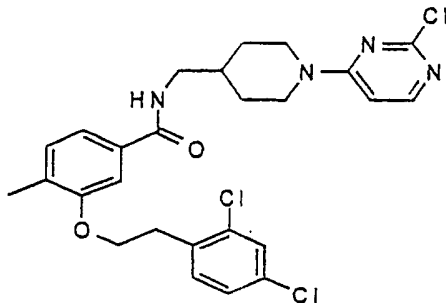
MS (ESI^+): 484, chlórové štiepenie

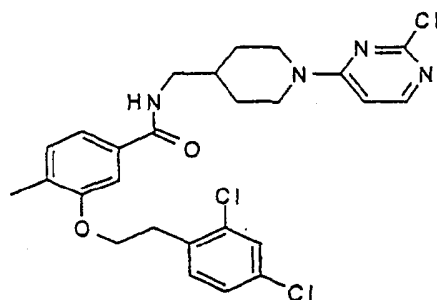
Analogicky k príkladu 167 boli s využitím podobného postupu pripravené nasledujúce zlúčeniny:

Príklad	Štruktúra	MS (ESI^+)
168		562 chlórové štiepenie

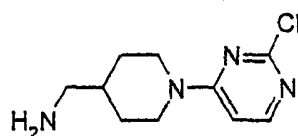
169		484 chlórové štiepenie
170		499 chlórové štiepenie
171		494 chlórové štiepenie

Príklad 172: N-[1-(2-Chlór-pyrimidín-4-yl)-piperidín-4-ylmetyl]-
-3-[2-(2,4-dichlórfenyl)-etoxy]-4-metyl-benzamid





(i) C-[1-(2-Chlór-pyrimidín-4-yl)-piperidín-4-yl]-metylamín



terc-butylester [1-(2-chlór-pyrimidín-4-yl)-piperidín-4-yl-metyl]-karbámovej kyseliny (200 mg) sa miešal s 50% vodnou trifluóroctovou kyselinou (5 ml) 24 hodín za laboratórnej teploty. Zmes sa odparila a lyofilizovala. Produkt sa získal vo forme trifluóracetátovej soli.

Výťažok: 300 mg

MS: 227,2/229,2 (M+H)⁺

(ii) N-[1-(2-Chlór-pyrimidín-4-yl)-piperidín-4-ylmetyl]-3-[2-(2,4-dichlór-fenyl)-etoxy]-4-metyl-benzamid

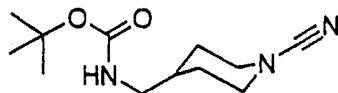
3-[2-(2,4-Dichlór-fenyl)-etoxy]-4-metyl-benzoová kyselina (50 mg, 0,15 mmol) a trietylamin (46,7 mg, 0,46 mmol) sa rozpustilo v 5 ml dichlórmetánu. Po ochladení na teplotu -15 °C sa pridal etyl-chlórformiát (18,4 mg, 0,17 mmol) v 5 ml dichlórmetánu a zmes sa miešala za laboratórnej teploty počas 24 hodín. Zmes sa odparila a tuhá látka sa premyla s roztokom hydrogenuhličitanu sodného a vodou a sušila sa.

Výťažok: 37 mg (37%)

MS: 533,1/535,1 (M+H)⁺

Príklad 173: N-[1-(5-Amino-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-piperidín-4-ylmetyl]-3-[2-(2,4-dichlór-fenyl)-etoxy]-4-metyl-benzamid

(i) *tert*-butylester (1-kyano-piperidín-4-ylmetyl)-karbámovej kyseliny

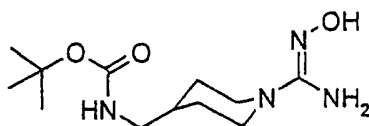


tert-butylester piperidín-4-ylmetyl-karbámovej kyseliny (4 g, 18,66 mmol) sa suspenzoval v 120 ml acetonitrilu. Pridal sa suchý uhličitan draselný (2,837 g, 20,53 mmol). Potom sa pridala brómacetonitril (3,72 ml, 5 mmolárny roztok, 18,66 mmol) (argónová atmosféra) a zmes sa miešala 3 hodiny. Po prídavku vodného roztoku FeSO₄ v etylacetáte sa vyzrážaná tuhá látka odfiltrovala a organická vrstva sa oddelila, sušila a odparila.

Výťažok: 4,04 g (90%)

MS: 240,2 (M+H)⁺

(ii) *tert*-butylester [1-(N-hydroxykarbamimidoyl)-piperidín-4-ylmetyl]-karbámovej kyseliny

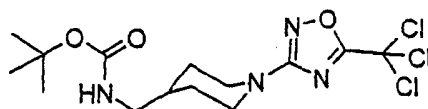


tert-butylester (1-kyano-piperidín-4-ylmetyl)-karbámová kyselina (2 g, 8,36 mmol), hydroxylamín hydrochlorid (3,48 g, 50,14 mmol) a trietylamin (5,92 g, 58,5 mmol) sa miešali v 30 ml izopropanolu za laboratórnej teploty počas 4 hodín. Zmes sa odparila. Po prídavku vody (pH4) a etylacetátu, organická vrstva sa oddelila a odparila.

Výťažok: 1,3 g (57%)

MS: 273,2 (M+H)⁺

(iii) *tert*-butylester [1-(5-trichlórmetyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-piperidín-4-ylmetyl]-karbámovej kyseliny

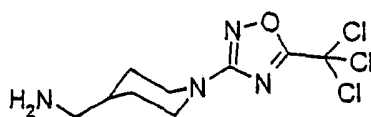


Anhydrid kyseliny trichlóroctovej (1,24 g, 4 mmol) sa pri teplote 0 °C pridal k roztoku *tert*-butylesteru [1-(N-hydroxykarbamimidoyl)-piperidín-4-ylmetyl]-karbámovej kyseliny (1 g, 3,67 mmol) v 80 ml tetrahydrofuránu. Teplota sa zvýšila na laboratórnu teplotu a reakčná zmes sa miešala 3 hodiny. Po prídavku trietylamínu (0,74 ml, 7,34 mmol) sa zmes zahrievala na teplotu 70 °C počas 2 hodín a odparila sa. Zvyšok sa nariedil s vodou a extrahoval s etylacetátom. Organická vrstva sa sušila s MgSO₄, odparila a čistila pomocou stĺpcovej chromatografie (RP18, acetonitril/voda). Produkt sa získal vo forme trifluóracetátovej soli.

Výťažok: 1,07 g (73%)

MS: 399,0/401,1 (M+H)⁺

(iv) C-[1-(5-Trichlórmetyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-piperidín-4-yl]-metylamín; zlúčenina s trifluóroctovou kyselinou

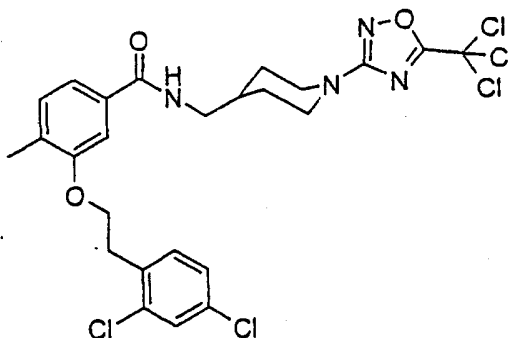


tert-butylester [1-(5-trichlórmetyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-piperidín-4-ylmetyl]-karbámovej kyseliny (500 mg, 1,25 mmol) a 30% vodnej trifluóroctovej kyseliny (5 ml) sa miešal 24 hodín za laboratórnej teploty. Zmes sa odparila a lyofilizovala. Produkt obsahoval prebytok trifluóroctovej kyseliny.

Výťažok: 577 mg

MS: 298,9/300,9 (M+H)⁺

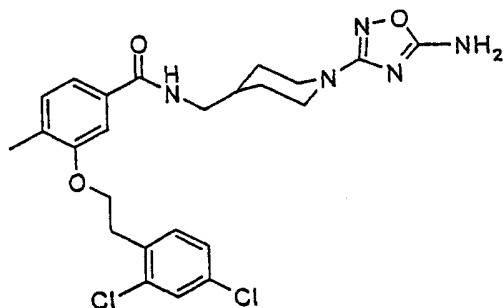
(v) 3-[2-(2,4-Dichlórphenyl)-etoxy]-4-metyl-N-[1-(5-trichlór-metyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-piperidín-4-ylmetyl]-benzamid



3-[2-(2,4-Dichlórphenyl)-etoxy]-4-metyl-benzoová kyselina (200 mg, 0,615 mmol) sa rozpustila v 5 ml DMF. Po ochladení na teplotu -15 °C sa pridalo HATU (257,34 mg, 0,676 mmol) a N-etylmorfolín (283,3 mg, 2,46 mmol). Zmes sa miešala pri teplote 0°C počas 15 minút a potom 30 minút za laboratórnej teploty. Potom sa pridala C-[1-(5-trichlórmetyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-piperidín-4-yl]-metylamin; zlúčenina s trifluóroctovou kyselinou (254,4 mg, 0,615 mmol) a zmes sa miešala počas 1 hodiny a odparila sa za zníženého tlaku. Zvyšok sa rozpustil v roztoku hydrogenuhličitanu sodného a extrahoval s etylacetátom. Organická vrstva sa sušila s MgSO₄ a odparila sa. Surový materiál sa použil bez ďalšieho čistenia.

Výtazok: 250 mg

(vi) N-[1-(5-Amino-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-piperidín-4-ylmetyl]-3-[2-(2,4-dichlórphenyl)etoxy]-4-metyl-benzamid; zlúčenina s trifluóroctovou kyselinou

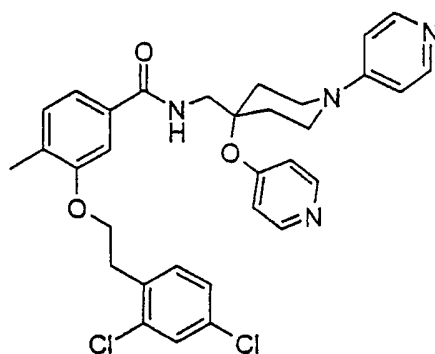


Surový 3-[2-(2,4-dichlórfenyl)-etoxy]-4-metyl-N-[1-(5-tri-chlórmetyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-piperidín-4-ylmetyl]-benzamid (250 mg) sa rozpustil v 60 ml metanolu (obsahujúcom amoniak, 7 molárny) v autokláve pri tlaku 50 bar a teplote 50°C počas 24 hodín. Zmes sa odparila za zníženého tlaku a čistila na RP18 (5 µm) (gradiend acetonitril/voda (obsahujúci 0,1% trifluóroctovej kyseliny) 90:10 až 0:100). Frakcie obsahujúce produkt sa odparili a lyofilizovali. Produkt sa získal vo forme trifluóracetátovej soli.

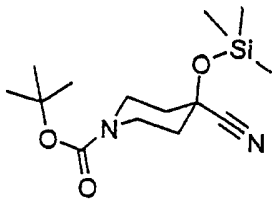
Výťažok: 18 mg

MS: 504,3/506,3 (M+H)⁺

Príklad 174: 3-[2-(2,4-Dichlórfenyl)-etoxy]-4-metyl-N-[4-(pyri-dín-4-yloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']-bipyridinyl-4-ylme-tyl]-benzamid



(i) *tert*-butylester 4-kyano-4-trimetylsilanyloxy-piperidín-1-karboxylovej kyseliny

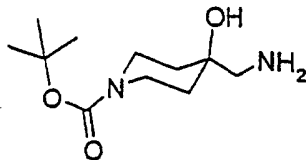


tert-butylester 4-oxo-piperidín-1-karboxylovej kyseliny (6,48 g, 32,52 mmol) sa rozpustil v 50 ml tetrahydrofuránu. Pri teplote 0 °C sa pridal trimetylsililkyanid (5,08 g, 51,38 mmol) a jodid zinočnatý (87 mg, 0,27 mmol). Zmes sa miešala 3 hodiny pri teplote 0°C a potom 3 hodiny pri teplote 60°C. Tuhá látka sa prefiltrovala, filtrát sa odparil a surový produkt sa použil bez ďalšieho čistenia.

Výťažok: 7,54 g

MS: 299,1 (M+H)⁺

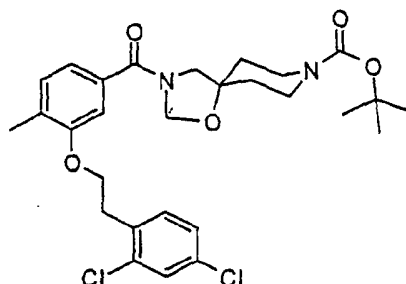
(ii) tert-butylester 4-aminometyl-4-hydroxy-piperidín-1-karboxylovej kyseliny



tert-butylester 4-kyano-4-trimetylsilanyloxy-piperidín-1-karboxylovej kyseliny (7,5 g) sa rozpustilo v 100 ml tetrahydrofuránu pod argónovou atmosférou. Potom sa pri teplote 0 °C po kvapkách pridal roztok lítiumalumínium hydridu v tetrahydrofuráne (30 ml, 1 molárny). Reakčná zmes sa miešala 15 hodín za laboratórnej teploty a potom sa za chladenia pomaly pridal roztok hydroxidu sodného (20%). Tuhá látka sa prefiltrovala po nariedení zmesou s etylacetátom a organická vrstva sa odparila. Surový materiál obsahuje zmes požadovaného produktu (MS: 231,2 (M+H)⁺) a zodpovedajúceho trimetylsilyléteru (MS: 303,1 (M+H)⁺) a použil sa bez ďalšieho čistenia.

Výťažok: 2,1 g

(iii) *tert*-butylester 3-{3-[2-(2,4-dichlór-fenyl)-etoxy]-4-metyl-benzoyl}-1-oxa-3,8-diaza-spiro[4,5]dekán-8-karboxylovej kyseliny

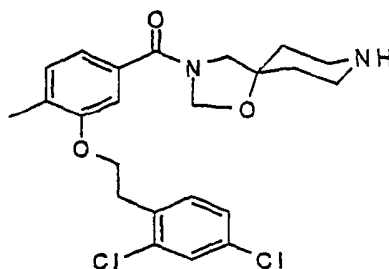


3-[2-(2,4-Dichlór-fenyl)-etoxy]-4-metyl-benzoová kyselina (300 mg, 0,922 mmol) a surový *tert*-butylester 4-aminometyl-4-hydroxy-piperidín-1-karboxylovej kyseliny (212,5 mg, 0,922 mmol) sa rozpustilo v 5 ml DMF. Po ochladiení na teplotu -15°C sa pridalo HATU (386 mg, 1 mmol) a N-etylmorfolín (318,9 mg, 2,77 mmol). Zmes sa miešala pri teplote 0°C počas 2 hodín a za laboratórnej teploty 15 hod, sa odparila a čistila na RP18 (5 μm) (gradiend acetonitril/voda 90:10 až 0:100). Frakcie obsahujúce produkt sa odparili a lyofilizovali. Produkt sa získal vo forme trifluóracetátovej soli.

Výťažok: 155 mg (31%)

MS: 549,2 (M+H)⁺

(iv) {3-[2-(2,4-Dichlór-fenyl)-etoxy]-4-metyl-fenyl}-(1-oxa-3,8-diaza-spiro[4,5]dec-3-yl)-metanón



tert-butylester 3-{3-[2-(2,4-dichlór-fenyl)-etoxy]-4-metyl-benzoyl}-1-oxa-3,8-diaza-spiro[4,5]dekán-8-karboxylovej

kyseliny (41 mg, 0,075 mmol) sa miešal v 80% vodnej trifluór-octovej kyseliny (2 ml) počas 24 hodín za laboratórnej teploty. Zmes sa odparila a lyofilizovala. Produkt sa získal vo forme trifluóracetátovej soli.

Výtťažok: 42 mg (100%)

MS: 449,1/451.1 (M+H)⁺

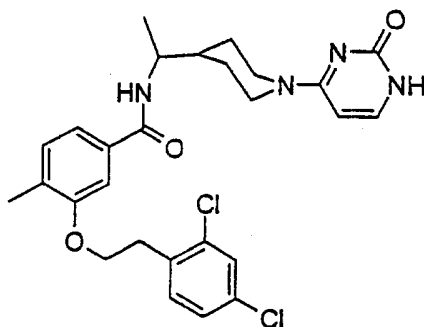
(v) 3-[2-(2,4-Dichlór-fenyl)-etoxy]-4-metyl-N-[4-(pyridín-4-yloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmetyl]-benzamid

{3-[2-(2,4-Dichlór-fenyl)-etoxy]-4-metyl-fenyl}-(1-oxa-3,8-diaza-spiro[4,5]dec-3-yl)metanón; zlúčenina s trifluóroctovou kyselinou (42 mg, 0,075 mmol), 4-chlór-pyridín hydrochlorid (33,5 mg, 0,22 mmol) a trietylamin (37,7 mg, 0,37 mmol) sa zahrievali v 10 ml n-butanolu pod refluxom počas 7 dní. Zmes sa odparila a čistila chromatografiou na RP18 (5 µm) (gradiend acetonitril/voda (obsahujúci 0,1% trifluóroctovej kyseliny) 90:10 až 0:100). Frakcie obsahujúce produkt sa odparili a lyofilizovali. Produkt sa získal vo forme trifluóracetátovej soli.

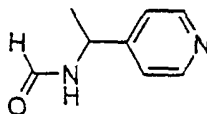
Výtťažok: 14 mg (23%)

MS: 591,3/593,3 (M+H)⁺

Príklad 175: 3-[2-(2,4-Dichlór-fenyl)-etoxy]-4-metyl-N-{1-[1-(2-oxo-1,2-dihydropyrimidín-4-yl)-piperidín-4-yl]-etyl}-benzamid



(i) N-(1-Pyridín-4-yl-etyl)-formamid

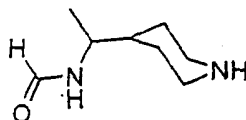


1-Pyridín-4-yl-etanón (24,2 g, 199,77 mmol) a 10 ml mravčej kyseliny sa zahrievalo na teplotu 180°C a pridal sa formamid (126 g, 2,797 mol) v 10 ml mravčej kyseliny počas 30 min. Zmes sa miešala počas 90 min, ochladila a naliala do 100 ml vody. Po prídavku roztoku koncentrovaného hydroxidu sodného až do hodnoty pH 13 sa produkt extrahoval s dietyléterom. Organická vrstva sa sušila nad MgSO₄ a odparila. Čistenie pomocou destilácie (165 °C/4 mbar) poskytlo čistý produkt.

Výťažok: 17,9 g (60%)

MS: 151,1 (M+H)⁺.

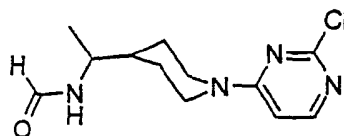
(ii) N-(1-Piperidín-4-yl-etyl)-formamid



N-(1-Pyridín-4-yl-etyl)-formamid (1,86 g, 12,38 mmol) sa rozpustil v 50 ml kyseliny octovej. Po prídavku Rh (5% na Al₂O₃, 307 mg) sa zmes hydrogenovala s vodíkom s tlakom 10 bar pri teplote 100°C počas 120 hodín. Zmes sa odparila a lyofilizovala. Surový materiál sa použil bez ďalšieho čistenia. Výťažok: 2,52 g

MS: 157,2 (M+H)⁺

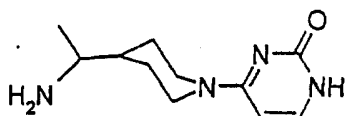
(iii) N-((1-[1-(2-Chlór-pyrimidín-4-yl)-piperidín-4-yl]-



N-(1-Piperidín-4-yl-etyl)-formamid; zlúčenina s kyselinou octovou (350 mg, 1,61 mmol), 2,4-dichlórpyrimidín (265 mg, 1,78 mmol) a etyl-diizopropylamín (848 mg, 6,56 mmol) v 20 ml etanolu sa zahrievali do refluxu počas 5 hodín. Zmes sa odparila a zvyšok sa rozpustil vo vode a extrahoval s etylacetátom. Organická vrstva sa sušila nad $MgSO_4$ a odparila. Výťažok: 246 mg (46%)

MS: 269,2 (M+H)⁺

(vi) 4-[4-(1-Amino-etyl)-piperidín-1-yl]-1-H-pyrimidín-2-ón

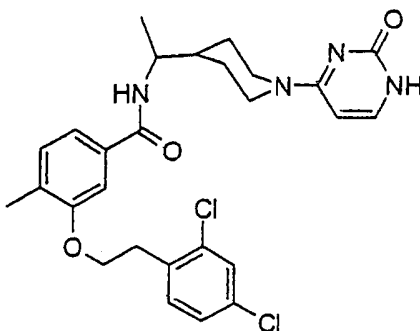


N-{1-[1-(2-Chlór-pyrimidín-4-yl)-piperidín-4-yl]-etyl}-formamid (240 mg, 0,89 mmol) v 10 ml 6 N chlorovodíkovej kyseliny sa zahrievala do refluxu počas 1 hodiny. Reakčná zmes sa odparila a lyofilizovala.

Výťažok: 200 mg

MS: 223,3 (M+H)⁺

(v) 3-[2-(2,4-Dichlórphenyl)-etoxy]-4-metyl-N-{1-[1-(2-oxo-1,2-dihydro-pyrimidín-4-yl)-piperidín-4-yl]-etyl}-benzamid



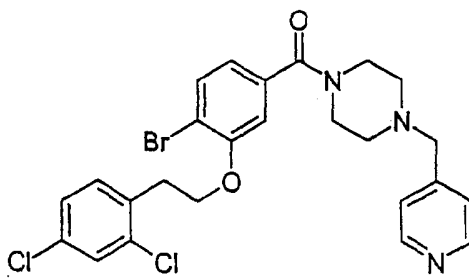
3-[2-(2,4-Dichlórphenyl)-etoxy]-4-metyl-benzoová kyselina (50 mg, 0,15 mmol) a 4-[4-(1-amino-etyl)-piperidín-1-yl]-1H-pyrimidín-2-ón hydrochlorid (39,8 mg, 0,15 mmol) sa rozpustilo

v 3 ml DMF. Po ochladení na teplotu $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ sa pridalo HATU (64 mg, 0,17 mmol) a N-etylmorfolín (53,1 mg, 0,46 mmol). Zmes sa miešala pri teplote $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ počas 2 hodín a potom za laboratórnej teploty počas 5 hodín. Zmes sa odparila a čistila na RP18 ($5\text{ }\mu\text{m}$) (gradiend acetonitril/voda = 90:10 až 0:100). Frakcie obsahujúce produkt boli odparené a lyofilizované. Produkt sa získal vo forme trifluóracetátovej soli.

Výťažok: 33 mg (40%)

MS: 529.3/531.3 (M+H)*

Príklad 176: {4-Bróm-3-[2-(2,4-dichlór-fenyl)-etoxy]-fenyl}-[4-pyridín-4-ylmetylpiperazín-1-yl]-metanón

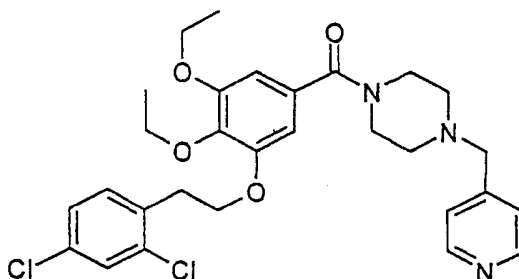


0,05 g (0,13 mmol) 4-bróm-3-[2-(2,4-dichlór-fenyl)-etoxy]-benzoovej kyseliny sa rozpustilo v 3 ml DMF a nechalo sa reagovať s 0,059 g (0,51 mmol) NEM a 0,042 g (0,13 mmol) TOTU a 0,023 g (0,13 mmol) 1-pyridín-4-ylmetyl-piperazínu. Roztok sa miešal počas 16 hodín za laboratórnej teploty. Rozpúšťadlo sa odstránilo za zníženého tlaku, zvyšok sa rozpustil v acetonitrile a čistil sa pomocou preparatívnej RPHPLC eluovanej s gradiendom od 0 do 100% acetonitrilu vo vode (+0,01% trifluóroctovej kyseliny). Po lyofilizácii sa produkt získal vo forme trifluóracetátovej soli.

Výťažok 44,4 mg

MS (ES⁺): m/e = 550 (M+H)⁺

Príklad 177: {3-[2-(2,4-Dichlór-fenyl)-etoxy]-4,5-dietoxy-fenyl}-
-(4-pyridín-4-ylmetyl-piperazín-1-yl)-metanón (S0013313)



(i) etylester 3,4-dietoxy-5-hydroxy-benzoovej kyseliny

5 g (25,2 mmol) etylesteru 3,4,5-trihydroxy-benzoovej kyseliny sa rozpustilo v 20 ml DMF a pri teplote 0°C sa nechalo reagovať s 13,95 g (100,9 mmol) uhličitanu draselného a 6,185 g (56,7 mmol) etylbromidu. Roztok sa miešal 16 hodín za laboratórnej teploty. Rozpúšťadlo sa odstránilo za zníženého tlaku, zvyšok sa rozpustil v etylacetáte a roztok sa premyl trikrát s vodou a dvakrát s nasýteným vodným roztokom chloridu sodného. Organická fáza sušila so síranom horečnatým, prefiltrovala a rozpúšťadlo bolo odstránené za zníženého tlaku. Zvyšok sa chromatografoval na silikagéli eluovanom zmesou n-heptán/etylacetát (5/1).

Výťažok 1,2 g.

MS (ES⁺): m/e = 255 (M+H⁺)

(ii) etylester 3-[2-(2,4-Dichlór-fenyl)-etoxy]-4,5-dietoxy-
-benzoovej kyseliny

1,0 g (3,93 mmol) etylesteru 3,4-dietoxy-5-hydroxy-benzoovej kyseliny sa rozpustilo v 20 ml bezvodého tetrahydrofuránu. K tomuto roztoku sa pridalo 0,83 g (4,33 mmol) 2-(2,4-dichlór-fenyl)-etanolu, 3,93 g (ekvivalentne k 11,8 mmol PPh₃) trifenyľfosfínu viazaného na polystyrén a 2,05 g (11,8 mmol)

DEAD. Roztok sa pretrepával 16 hodín za laboratórnej teploty. Polymér sa prefiltraval a premyl s etylacetátom. Rozpúšťadlo bolo odstránené za zníženého tlaku. Zvyšok sa rozpustil v etylacetáte a roztok sa premyl trikrát s vodou a dvakrát s nasýteným vodným roztokom chloridu sodného. Organická fáza sušila so síranom horečnatým, prefiltrovala a rozpúšťadlo sa odstránilo za zníženého tlaku. Zvyšok sa chromatografoval na silikagéli eluovanom zmesou etylacetát/n-heptán (1/5).

Výťažok 660 mg.

LC-MS (ES⁺): m/e = 427 (M)⁺

(iii) 3-[2-(2,4-Dichlórfenyl)-etoxy]-4,5-dietoxy-benzoová kyselina

0,66 g (1,54 mmol) etylesteru 3-[2-(2,4-dichlórfenyl)-etoxy]-4,5-dietoxy-benzoovej kyseliny sa rozpustilo v 6 ml dioxánu. Potom sa pridalo 5 ml vody a 2 N vodný NaOH až do hodnoty pH 13. Reakčný roztok sa zahrieval na teplotu 60°C počas 4 hodín a potom sa miešal za laboratórnej teploty počas 16 hodín. Reakčný roztok sa potom ochladil na teplotu 0°C a pridala sa koncentrovaná kyselina chlorovodíková až do pH 1-2, pričom sa produkt vyzrážal z reakčnej zmesi. Suspenzia sa miešala 30 min, produkt sa potom odfiltraval a sušil za zníženého tlaku.

Výťažok 0,571 g.

MS (ES⁺): m/e = 399 (M⁺).

(iv) {3-[2-(2,4-Dichlór-fenyl)-etoxy]-4,5-dietoxy-fenyl}-(4-pyridín-4-ylmetylpiperazín-1-yl)-metanón

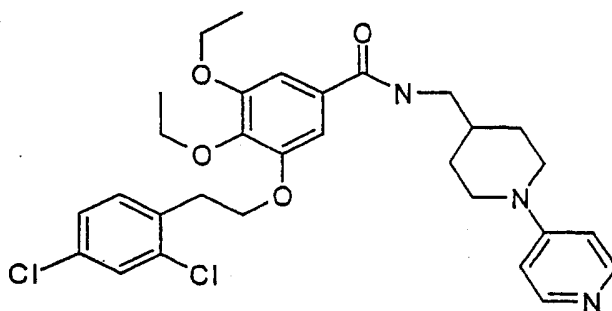
0,05 g (0,13 mmol) 3-[2-(2,4-dichlórfenyl)-etoxy]-4,5-dietoxybenzoovej kyseliny sa rozpustilo v 2 ml DMF a nechalo sa reagovať s 0,059 g (0,51 mmol) NEM a 0,041 g (0,13 mmol) TOTU a 0,022 g (0,13 mmol) 1-pyridín-4-ylmetyl-piperazínu. Roztok sa miešal počas 16 hodín za laboratórnej teploty. Rozpúšťadlo bolo

odstránené za zníženého tlaku, zvyšok sa rozpustil v acetonitrile a čistil pomocou preparatívnej RP HPLC eluovanej s gradiendom 0 až 100% acetonitrile vo vode (+0,01% trifluóroctovej kyseliny). Po lyofilizácii sa produkt získal vo forme trifluóracetátovej soli.

Výťažok 17,8 mg.

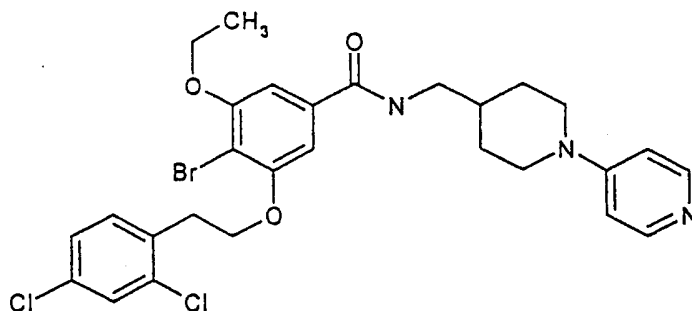
MS (ES⁺): m/e = 558 (M+H)⁺

Príklad 178: 3-[2-(2,4-Dichlór-fenyl)-etoxy]-4,5-dietoxy-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmetyl)-benzamid



0,050 g (0,13 mmol) 3-[2-(2,4-dichlór-fenyl)-etoxy]-4,5-dietoxy-benzoovej kyseliny sa rozpustilo v 2 ml DMF a nechalo sa reagovať s 0,058 g (0,5 mmol) NEM a 0,041 g (0,13 mmol) TOTU a 0,0671 g (0,13 mmol) C-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']-bipyridinyl-4-yl)-metylamin-*tris*-trifluóracetátovej soli. Roztok sa miešal počas 16 hodín za laboratórnej teploty. Rozpúšťadlo bolo odstránené za zníženého tlaku, zvyšok sa rozpustil v etylacetáte a roztok sa premyl dvakrát s nasýteným vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a jedenkrát s nasýteným vodným roztokom chloridu sodného. Organická fáza sa sušila so síranom horečnatým, prefiltrovala a rozpúšťadlo bolo odstránené za zníženého tlaku. Zvyšok sa čistil pomocou preparatívnej RP-HPLC eluovanej s gradiendom 0 až 100% acetonitrilu vo vode (+0,01% trifluóroctovej kyseliny). Po lyofilizácii sa produkt získal vo forme trifluóracetátovej soli. Výťažok 35,3 mg. MS (ES⁺): m/e = 572 (M⁺)

Príklad 179: 4-Bróm-3-[2-(2,4-dichlór-fenyl)-etoxy]-5-etoxy-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']-bipyridinyl-4-ylmetyl)-benzamid (S0013436)



(i) etylester 4-bróm-3-[2-(2,4-dichlór-fenyl)-etoxy]-5-etoxy-benzoovej kyseliny

200 mg (0,49 mmol) 4-bróm-3-[2-(2,4-dichlór-fenyl)-etoxy]-5-hydroxybenzoovej kyseliny sa rozpustilo v 5 ml DMF a nechalo sa reagovať pri teplote 0°C s 272 mg (1,97 mmol) uhličitanu draselného a 537 mg (4,93 mmol) etylbromidu. Roztok sa miešal počas 16 hodín za laboratórnej teploty. Rozpúšťadlo bolo odstránené za zníženého tlaku, zvyšok sa rozpustil v etylacetáte a roztok sa premyl trikrát s vodou a dvakrát s nasýteným vodným roztokom chloridu sodného. Organická fáza sa sušila so síranom horečnatým, prefiltrovala sa a rozpúšťadlo bolo odstránené za zníženého tlaku.

Výťažok 219 mg. MS (ES⁺): m/e = 463 (M+H⁺)

(ii) 4-Bróm-3-[2-(2,4-dichlór-fenyl)-etoxy]-5-etoxy-benzoovej kyseliny

0,21 g (0,47 mmol) etylesteru 4-bróm-3-[2-(2,4-dichlór-fenyl)-etoxy]-5-etoxy-benzoovej kyseliny sa rozpustilo v 6 ml dioxánu. Potom sa k roztoku pridalo 6 ml vody a 2 N vodného NaOH až do hodnoty pH 13. Reakčný roztok sa zahrieval pri teplote 60°C počas 4 hodín a miešala sa za laboratórnej teploty počas 16

hodín. Reakčný roztok sa ochladil na 0°C a pridala sa koncentrovaná kyselina chlorovodíková až do hodnoty pH 1-2, pričom sa produkt vyzrážal z reakčnej zmesi. Suspenzia sa miešala 30 min, produkt sa potom odfiltroval a sušil za zníženého tlaku.

Výťažok 0,175 g.

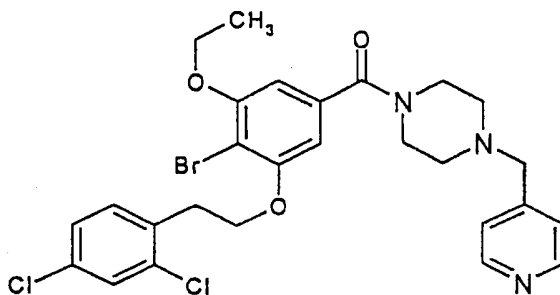
MS (ES⁺): m/e = 434 (M⁺)

(iii) 4-Bróm-3-[2-(2,4-dichlórfenyl)-etoxy]-5-etoxy-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmetyl)-benzamid

0,050 g (0,12 mmol) 4-bróm-3-[2-(2,4-dichlórfenyl)-etoxy]-5-etoxy-benzoovej kyseliny sa rozpustilo v 3 ml DMF a nechalo sa reagovať s 0,053 g (0,46 mmol) NEM a 0,038 g (0,12 mmol) TOTU a 0,061 g (0,12 mmol) C-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-yl)-metylamin-tris-trifluóracetátovej soli. Roztok sa miešal 16 hodín za laboratórnej teploty. Rozpúšťadlo bolo odstránené za zníženého tlaku. Zvyšok sa čistil pomocou preparatívnej RP-HPLC eluovanej s gradiendom 0 až 100% acetonitrilu vo vode (+0,01% trifluóroctovej kyseliny). Po lyofilizácii sa produkt získal vo forme trifluóracetátovej soli. Výťažok 42 mg.

MS (ES⁺): m/e = 608 (M+H⁺)

Príklad 180: {4-Bróm-3-[2-(2,4-dichlórfenyl)-etoxy]-5-etoxy-fenyl)-(4-pyridín-4-ylmetyl-piperazín-1-yl)-metanón (S0013437)

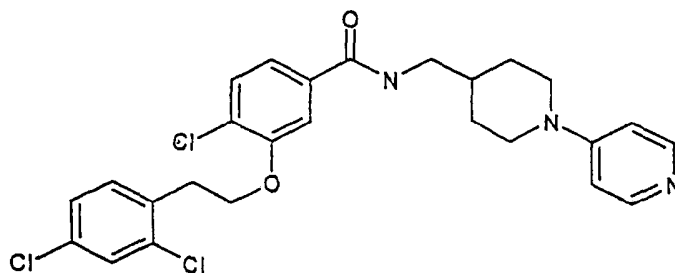


0,050 g (0,12 mmol) 4-bróm-3-[2-(2,4-dichlórfenyl)-etoxy]-5-etoxybenzoovej kyseliny sa rozpustilo v 3 ml DMF a nechalo sa

reagovať s 0,053 g (0,46 mmol) NEM a 0,038 g (0,12 mmol) TOTU a 0,020 g (0,12 mmol) 1-pyridín-4-ylmetyl-piperazínu. Roztok sa miešal počas 16 hodín za laboratórnej teploty. Rozpúšťadlo bolo odstránené za zníženého tlaku, zvyšok sa rozpustil v acetonitrile a zvyšok sa čistil pomocou preparatívnej RP-HPLC eluovanej s gradiendom 0 až 100% acetonitrilu vo vode (+0,01% trifluóroctovej kyseliny). Po lyofilizácii sa produkt získal vo forme trifluóracetátovej soli. Výťažok 17,8 mg.

MS (ES⁺): m/e = 594 (M+H)⁺

Príklad 181: 4-Chlór-3-[2-(2,4-dichlórfenyl)-etoxy]-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmetyl)-benzamid (S0013438)



(i) metylester-4-chlór-3-hydroxy-benzoovej kyseliny

5 g (29 mmol) 4-chlór-3-hydroxy-benzoovej kyseliny sa suspendovalo v 30 ml nasýteného metanolického HCl a miešalo za laboratórnej teploty počas 16 hodín. Potom sa pridalo 20 ml nasýteného metanolického HCl a reakčná zmes sa miešala za laboratórnej teploty ďalších 16 hodín. Rozpúšťadlo bolo odstránené za zníženého tlaku, a zvyšok sa sušil za zníženého tlaku.

Výťažok 5,3 g.

MS (ES⁺): m/e = 187 (M+H)⁺

(ii) metylester 4-chlór-3-[2-(2,4-dichlór-fenyl)-etoxy]-benzoovej kyseliny

2,0 g (10,72 mmol) metylester 4-chlór-3-hydroxy-benzoovej

kyseliny sa rozpustilo v 20 ml bezvodého tetrahydrofuránu. K tomuto roztoku sa pridalo 2,25 g (11,79 mmol) 2-(2,4-dichlórfenyl)-etanolu, 10,71 g (ekvivalentne k 32,2 mmol PPh₃) trifenyľfosfínu viazaného na polystyrén a 5,6 g (32,2 mmol) DEAD. Roztok sa pretrepával počas 16 hodín za laboratórnej teploty. Polymér sa odfiltroval a premyl s etylacetátom. Rozpúšťadlo bolo odstránené za zníženého tlaku. Zvyšok sa rozpustil v etylacetáte a roztok sa premyl trikrát s vodou a dvakrát s nasýteným vodným roztokom chloridu sodného. Organická fáza sa sušila so síranom horečnatým, prefiltrovala a rozpúšťadlo bolo odstránené za zníženého tlaku. Zvyšok sa chromatografoval na silikagéli eluovanom zmesou etylacetát /n-heptán (1/6).

Výťažok 3 g.

LC-MS (ES⁺): m/e = 359 (M)⁺

(iii) 4-Chlór-3-[2-(2,4-dichlór-fenyl)-etoxy]-benzoovej kyseliny

1,0 g (2,78 mmol) metylesteru 4-chlór-3-[2-(2,4-dichlór-fenyl)-etoxy]-benzoovej kyseliny sa rozpustilo v 10 ml dioxánu. Potom sa pridalo 5 ml vody a 2 N vodný NaOH až do hodnoty pH 13. Reakčný roztok sa zahrieval pri teplote 60°C počas 4 hodín a miešal sa za laboratórnej teploty počas 16 hodín. Reakčný roztok sa ochladil na teplotu 0°C a pridala sa koncentrovaná kyselina chlorovodíková až do hodnoty pH 1-2, pričom sa produkt vyzrážal z reakčného roztoku. Suspenzia bola miešaná počas 30 min, produkt sa potom odfiltroval a sušil za zníženého tlaku.

Výťažok 0,91 g.

MS (ES⁺): m/e = 345 (M⁺)

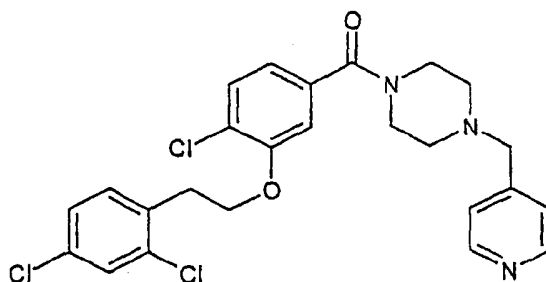
(iv) 4-Chlór-3-[2-(2,4-dichlór-fenyl)-etoxy]-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmetyl)-benzamid

0,050 g (0,15 mmol) 4-chlór-3-[2-(2,4-dichlór-fenyl)-etoxy]-benzoovej kyseliny sa rozpustilo v 3 ml DMF a nechalo sa reagovať s 0,067 g (0,58 mmol) NEM a 0,048 g (0,15 mmol) TOTU a 0,077 g (0,14 mmol) C-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']-bipyridinyl-4-yl)-metylamín-tris-trifluóracetátovej soli. Roztok sa miešal počas 16 hodín za laboratórnej teploty. Rozpúšťadlo bolo odstránené za zníženého tlaku. Zvyšok sa čistil preparatívnou RP-HPLC eluované s gradiendom 0 až 100% acetonitrilu vo vode (+0,01% trifluóroctovej kyseliny). Po lyofilizácii sa produkt získal vo forme trifluóracetátovej soli.

Výťažok 45,7 mg.

MS (ES⁺): m/e = 518 (M⁺)

Príklad 182: {4-Chlór-3-[2-(2,4-dichlór-fenyl)-etoxy]-fenyl)-(4-pyridín-4-ylmetyl-piperazín-1-yl)-metanón (S0013439)

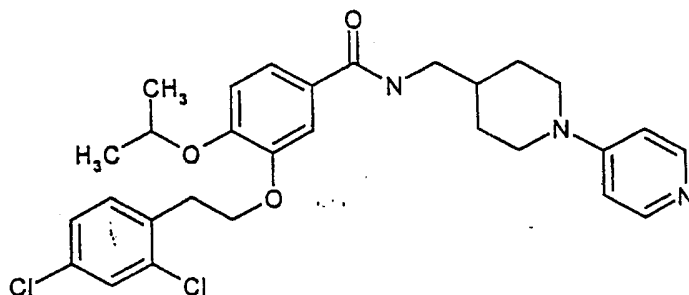


0,050 g (0,15 mmol) 4-chlór-3-[2-(2,4-dichlór-fenyl)-etoxy]-benzoovej kyseliny sa rozpustilo v 3 ml DMF a nechalo sa reagovať s 0,067 g (0,58 mmol) NEM a 0,048 g (0,15 mmol) TOTU a 0,026 g (0,15 mmol) 1-pyridín-4-ylmetyl-piperazínu. Roztok sa miešal počas 16 hodín za laboratórnej teploty. Rozpúšťadlo bolo odstránené za zníženého tlaku. Zvyšok sa čistil pomocou preparatívnej RP-HPLC eluovanej s gradiendom 0 až 100% acetonitrilu vo vode (+0,01% trifluóroctovej kyseliny). Po lyofilizácii sa produkt získal vo forme trifluóracetátovej soli.

Výťažok 62,6 mg.

MS (ES⁺): m/e = 504 (M⁺)

Príklad 183: 3-[2-(2,4-Dichlórphenyl)-etoxy]-4-izopropoxy-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']-bipyridinyl-4-ylmetyl)-benzamid
(S0013552)



(i) etylester 3-hydroxy-4-izopropoxy-benzoovej kyseliny

5 g (27,5 mmol) etylesteru 3,4-dihydroxy-benzoovej kyseliny sa rozpustilo v 110 ml DMF a pri teplote 0 °C sa nechalo reagovať s 3,8 g (27,5 mmol) uhličitanu draselného a 3,38 g (27,5 mmol) izopropylbromidu. Roztok sa miešal počas 16 hodín za laboratórnej teploty, a potom sa pridalo ďalších 1,014 g (8,3 mmol) izopropylbromidu. Reakčný roztok sa zahrieval pri teplote 50 °C počas 3 hodín. Rozpúšťadlo bolo odstránené za zníženého tlaku, zvyšok sa rozpustil v etylacetáte a roztok bol premytý trikrát s vodou a dvakrát s nasýteným vodným roztokom chloridu sodného. Organická fáza sa sušila so síranom horečnatým, prefiltrovala sa a rozpúšťadlo bolo odstránené za zníženého tlaku. Zvyšok sa chromatografoval na silikagéli eluovanom s n-heptán/etylacetátom (5/1). Výťažok 2,45 g. MS (ES⁺): m/e = 225 (M+H⁺).

(ii) etylester 3-[2-(2,4-dichlórphenyl)-etoxy]-4-izopropoxy-benzoovej kyseliny

1,5 g (6,69 mmol) etylesteru 3-hydroxy-4-izopropoxy-benzoovej kyseliny sa rozpustilo v 20 ml bezvodého tetrahydrofuránu.

K tomuto roztoku sa pridalo 1,4 g (7,36 mmol) 2-(2,4-dichlórfenyl)-etanolu, 6,7 g (ekvivalentne k 20 mmol PPh₃) trifenyľfosfínu viazaného na polystyrén a 3,5 g (20 mmol) DEAD. Roztok sa pretrepával počas 16 hodín za laboratórnej teploty. Polymér sa odfiltroval a premyl s etylacetátom. Rozpúšťadlo bolo odstránené za zníženého tlaku. Zvyšok sa rozpustil v etyl

acetáte a roztok sa premyl trikrát s vodou a dvakrát s nasýteným vodným roztokom chloridu sodného. Organická fáza sa sušila so síranom horečnatým, prefiltrovala a rozpúšťadlo bolo odstránené za zníženého tlaku. Zvyšok sa chromatografoval na silikagéli eluovanom zmesou etylacetát/n-heptán (1/6)

Výťažok 0,77 g.

LC-MS (ES⁺): m/e = 397 (M)⁺

(iii) 3-[2-(2,4-Dichlórfenyl)-etoxy]-4-izopropoxy-benzoovej kyseliny

0,75 g (1,89 mmol) etylesteru 3-[2-(2,4-dichlórfenyl)-etoxy]-4-izopropoxy-benzoovej kyseliny sa rozpustilo v 15 ml dioxánu. Potom sa pridalo 5 ml vody a 2 N vodný NaOH až do hodnoty pH 13. Reakčný roztok sa zahrieval na teplotu 60 °C počas 4 hodín a miešal sa za laboratórnej teploty počas 16 hodín. Reakčný roztok sa ochladil na teplotu 0 °C a pridala sa koncentrovaná kyselina chlorovodíková až do pH 1-2, pričom sa produkt vyzrážal z reakčného roztoku. Suspenzia sa miešala počas 30 min, produkt sa potom odfiltroval a sušil za zníženého tlaku.

Výťažok 0,630 g.

MS (ES⁺): m/e = 369 (M⁺)

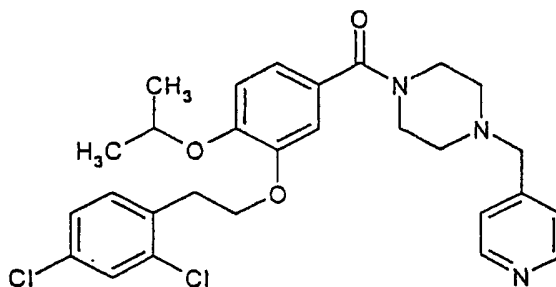
(iv) 3-[2-(2,4-Dichlór-fenyl)-etoxy]-4-izopropoxy-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmetyl)-benzamid

0,050 g (0,14 mmol) 3-[2-(2,4-dichlórfenyl)-etoxy]-4-izopropoxy-benzoovej kyseliny sa rozpustilo v 3 ml DMF a nechalo sa

reagovať s 0,062 g (0,54 mmol) NEM a 0,044 g (0,14 mmol) TOTU a 0,072 g (0,14 mmol) C-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-metylamín-tris-trifluóracetátovej soli. Roztok sa miešal počas 16 hodín za laboratórnej teploty. Rozpúšťadlo bolo odstránené za zníženého tlaku. Zvyšok sa čistil pomocou preparatívnej RP-HPLC eluovanej s gradiendom 0 až 100% acetonitrilu vo vode (+0,01% trifluóroctovej kyseliny). Po lyofilizácii sa produkt získal vo forme trifluóracetátovej soli. Výťažok 27,9 mg.

MS (ES⁺): m/e = 542 (M⁺)

Príklad 184: (3-[2-(2,4-Dichlórphenyl)-etoxy]-4-izopropoxy-fenyl)-(4-pyridín-4-ylmetyl-piperazín-1-yl)-metanón



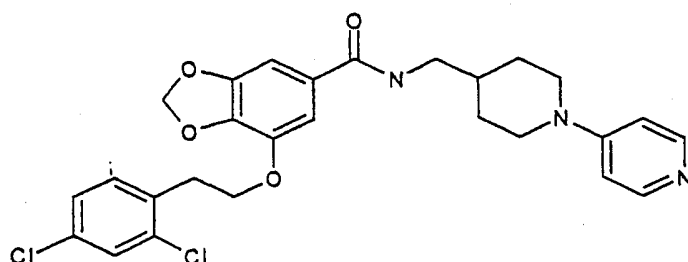
0,050 g (0,14 mmol) 3-[2-(2,4-dichlórphenyl)-etoxy]-4-izopropoxy-benzoovej kyseliny sa rozpustilo v 3 ml DMF a nechalo sa reagovať s 0,062 g (0,54 mmol) NEM a 0,044 g (0,14 mmol) TOTU a 0,024 g (0,14 mmol) 1-pyridín-4-ylmetyl-piperazínu. Roztok sa miešal počas 16 hodín za laboratórnej teploty. Rozpúšťadlo bolo odstránené za zníženého tlaku. Zvyšok sa čistil pomocou preparatívnej RP-HPLC eluovanej s gradiendom 0 až 100% acetonitrilu vo vode (+0,01% trifluóroctovej kyseliny). Po lyofilizácii sa produkt získal ako trifluóracetátová soľ.

Výťažok 44,3 mg.

MS (ES⁺): m/e = 528 (M⁺)

Príklad 185: (3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']-bipyridinyl-4-ylme-

tyl)-amid-7-[2-(2,4-dichlór-fenyl)-etoxy]-benzo[1,3]-dioxol-5-
-karboxylovej kyseliny



(i) etylester 7-hydroxy-benzo-[1,3]dioxol-5-karboxylovej
kyseliny

5 g (25,2 mmol) etylesteru 3,4,5-trihydroxy-benzoovej
kyseliny sa rozpustilo v 50 ml DMF a pri teplote 0 °C sa nechalo
reagovať s 13,95 g (101 mmol) uhličitanu draselného a 4,39 g
(25,2 mmol) dibrómmetánu. Reakčný roztok sa zahrieval
pri teplote 60 °C počas 3 hodín. Rozpúšťadlo bolo odstránené
za zníženého tlaku, zvyšok sa rozpustil v etylacetáte a roztok
sa premyl trikrát s vodou a dvakrát s nasýteným vodným roztokom
chloridu sodného. Organická fáza sa sušila so síranom
horečnatým, prefiltrovala sa a rozpúšťadlo bolo odstránené
za zníženého tlaku. Zvyšok sa chromatografoval na silikagéli.
eluovanom zmesou n-heptán/etylacetát (3/1)

Výťažok 0,45 g.

MS (ES⁺): m/e = 211 (M+H⁺)

(ii) etylester 7-[2-(2,4-dichlór-fenyl)-etoxy]-benzo[1,3]-
dioxol-5-karboxylovej kyseliny

410 mg (1,95 mmol) etylesteru 7-hydroxy-benzo[1,3]dioxol-5--
karboxylovej kyseliny sa rozpustilo v 20 ml bezvodého
tetrahydrofuránu. K tomuto roztoku sa pridalo 410 mg (2,15 mmol)
2-(2,4-dichlór-fenyl)-etanolu, 1,9 g (ekvivalentne k 5,85 mmol
PPh₃) trifenylfosfinu viazaného na polystyrén a 1,0 g (5,85 mmol)
DEAD. Reakčný roztok sa pretrepával počas 16 hodín za

laboratornej teploty. Polymér sa odfiltroval a premyl s etylacetátom. Rozpúšťadlo bolo odstránené za zníženého tlaku. Zvyšok sa rozpustil v etylacetáte a roztok sa premyl trikrát s vodou a dvakrát s nasýteným vodným roztokom chloridu sodného. Organická fáza sa sušila so síranom horečnatým, prefiltrovala a rozpúšťadlo bolo odstránené za zníženého tlaku. Zvyšok sa chromatografoval na silikagéli eluovanom zmesou etylacetát/n-heptán(1/5)

Výťažok 0,41 g.

LC-MS (ES⁺): m/e = 383 (M)⁺

(iii) 7-[2-(2,4-Dichlórfenyl)-etoxy]-benzo[1,3]dioxol-5-karboxylová kyselina

0,41 g (1,07 mmol) etylesteru 7-[2-(2,4-dichlórfenyl)-etoxy]-benzo-[1,3]dioxol-5-karboxylovej kyseliny sa rozpustilo v 15 ml dioxánu. Potom sa pridalo 5 ml vody a 2 N vodný NaOH až do hodnoty pH 13. Reakčný roztok sa zahrieval pri teplote 60 °C počas 4 hodín a miešal sa za laboratórnej teploty počas 16 hodín. Reakčný roztok sa ochladil na teplotu 0 °C a koncentrovaná kyselina chlorovodíková sa pridala až do hodnoty pH 1-2, pričom sa produkt vyzrážal z reakčného roztoku. Suspenzia sa miešala počas 30 min, produkt potom odfiltroval a sušil za zníženého tlaku.

Výťažok 0,35 g.

MS (ES⁺): m/e = 355 (M⁺)

(iv) (3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmetyl)-amid kyseliny 7-[2-(2,4-dichlór-fenyl)-etoxy]-benzo[1,3]dioxol-5-karboxylovej

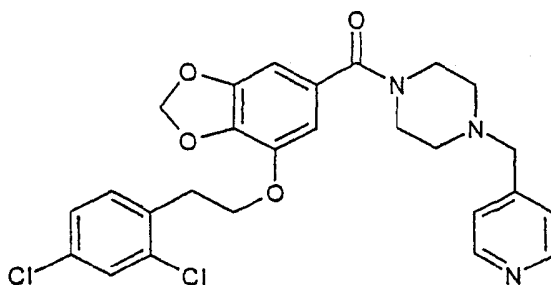
0,050 g (0,14 mmol) 7-[2-(2,4-dichlór-fenyl)-etoxy]-benzo[1,3]dioxol-5-karboxylovej kyseliny sa rozpustilo v 3 ml DMF a nechalo sa reagovať s 0,065 g (0,56 mmol) NEM a 0,046 g

(0,14 mmol) TOTU a 0,075 g (0,14 mmol) C-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-metylamín-tris-trifluóracetátovej soli. Roztok sa miešal počas 16 hodín za laboratórnej teploty. Rozpúšťadlo bolo odstránené za zníženého tlaku. Zvyšok sa čistil pomocou preparatívnej RP-HPLC eluovanej s gradiendom 0 až 100% acetonitrilu vo vode (+0,01% trifluóroctová kyselina). Po lyofilizácii sa produkt získal vo forme trifluóracetátovej soli.

Výťažok 47,4 mg.

MS (ES⁺): m/e = 528 (M⁺)

Príklad 186: {7-[2-(2,4-Dichlórphenyl)-etoxy]-benzo[1,3]-dioxol-5-yl)-(4-pyridín-4-ylmetyl-piperazín-1-yl)-metanón

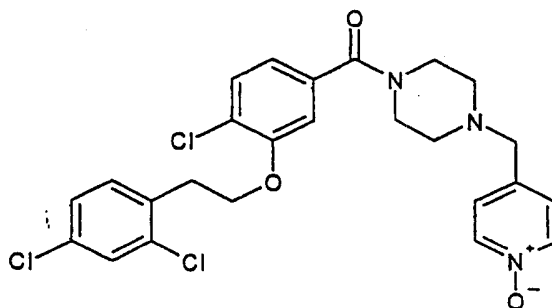


0,050 g (0,14 mmol) 7-[2-(2,4-dichlórphenyl)-etoxy]-benzo[1,3]dioxol-5-karboxylovej kyseliny sa rozpustilo v 3 ml DMF a nechalom sa reagovať s 0,065 g (0,56 mmol) NEM a 0,046 g (0,14 mmol) TOTU a 0,025 g (0,14 mmol) 1-pyridín-4-ylmetyl-piperazínu. Roztok sa miešal počas 16 hodín za laboratórnej teploty. Rozpúšťadlo bolo odstránené za zníženého tlaku. Zvyšok sa čistil pomocou preparatívnej RP-HPLC eluovanej s gradiendom 0 až 100% acetonitrilu vo vode (+0,01% trifluóroctovej kyseliny). Po lyofilizácii sa produkt získal vo forme trifluóroacetátovej soli. Výťažok 74,9 mg.

MS (ES⁺): m/e = 514 (M⁺).

Príklad 187: {4-Chlór-3-[2-(2,4-dichlórphenyl)-etoxy]-fenyl}-[4-

-(1-oxy-pyridín-4-ylmetyl)-piperazín-1-yl]-metanón

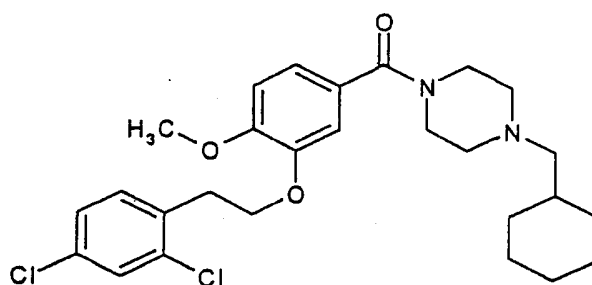


10 mg (0,01 mmol) (4-chlór-3-[2-(2,4-dichlórfenyl)-etoxy]-fenyl)-(4-pyridín-4-ylmetyl-piperazín-1-yl)-metanónu sa rozpustilo v 0,5 ml dichlórmétánu a pridalo sa 3,5 mg (0,01 mmol) 3-chlórperbenzoovej kyseliny. Roztok sa ponechal stáť počas 1 hodiny za laboratórnej teploty. Rozpúšťadlo sa odstránilo za zníženého tlaku. Zvyšok sa čistil pomocou preparatívnej RP-HPLC eluovanej s gradiendom 0 až 100% acetonitrilu vo vode (+0,01% trifluóroctovej kyseliny). Po lyofilizácii sa produkt získal vo forme trifluóracetátovej soli.

Výťažok 5,2 mg.

MS (ES⁺): m/e = 520 (M⁺)

Príklad 188: (4-Cyklohexylmetyl-piperazín-1-yl)-(3-[2-(2,4-dichlór-fenyl)-etoxy]-4-metoxy-fenyl)-metanón



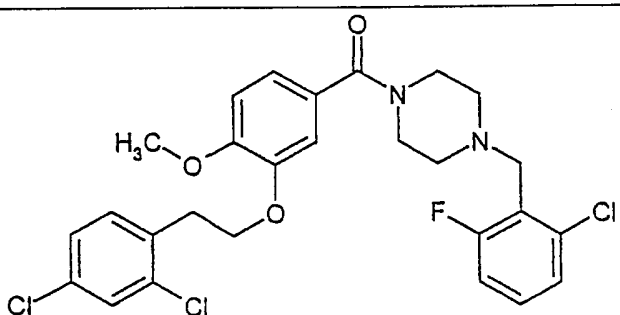
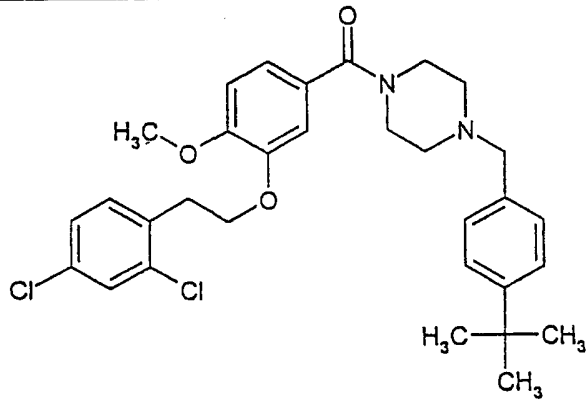
3-[2-(2,4-Dichlórfenyl)-etoxy]-4-metoxy-benzoová kyselina

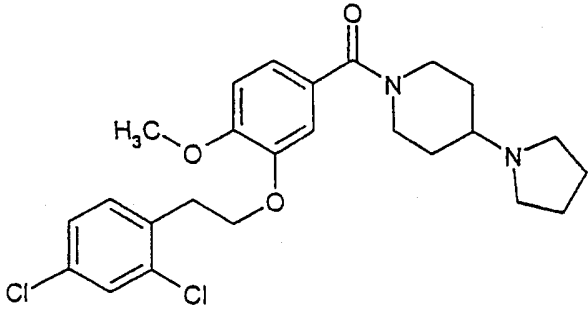
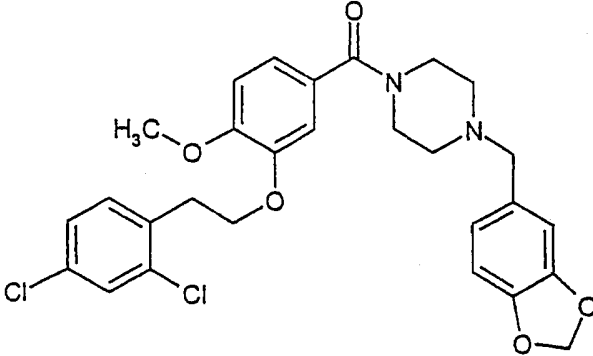
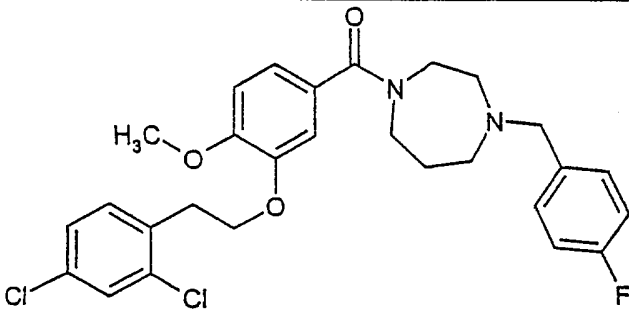
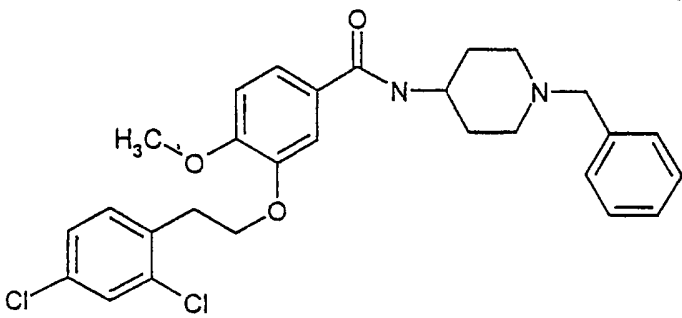
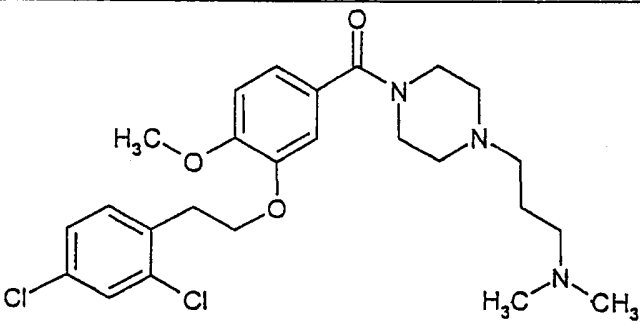
0,050 g (0,15 mmol) 3-[2-(2,4-dichlór-fenyl)-etoxy]-4-metoxybenzoovej kyseliny sa rozpustilo v 3 ml DMF a nechalo sa reagovať s 0,067 g (0,59 mmol) NEM a 0,048 g (0,15 mmol) TOTU a

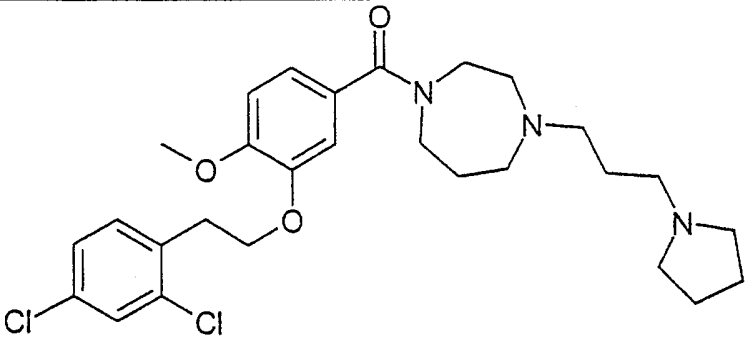
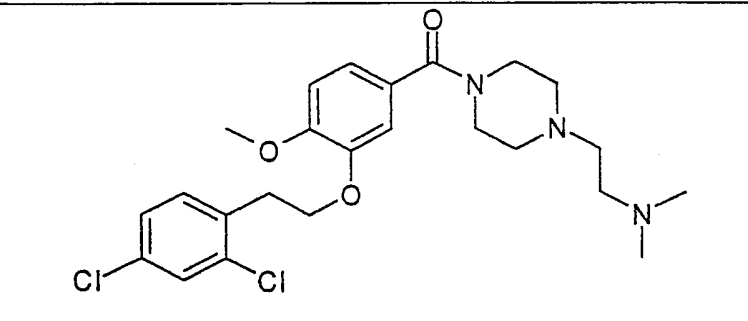
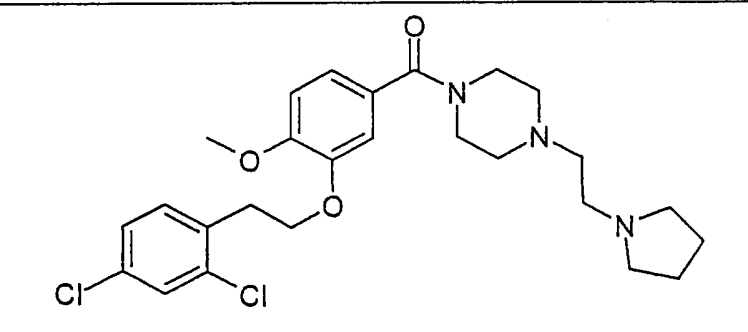
0,027 g (0,15 mmol) 1-cyklohexylmetyl-piperazínu. Roztok sa miešal počas 16 hodín za laboratórnej teploty. Rozpúšťadlo sa odstránilo za zníženého tlaku. Zvyšok sa čistil pomocou preparatívnej RP-HPLC eluovanej s gradiendom 0 až 100% acetonitrilu vo vode (+0,01% trifluóroctovej kyseliny). Po lyofilizácii sa produkt získal vo forme trifluóracetátovej soli. Výťažok 66,7 mg.

MS (ES⁺): m/e = 505 (M⁺)

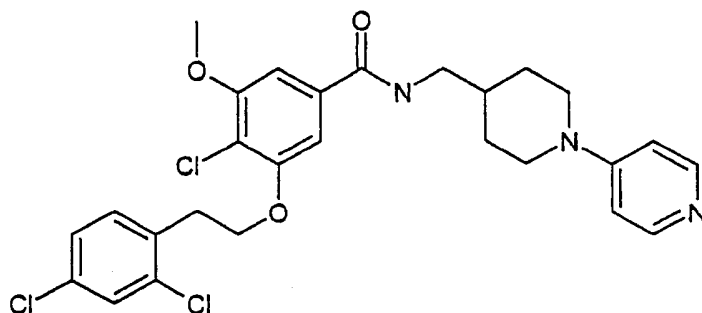
Nasledujúce zlúčeniny boli pripravené analogicky k príkladu 188:

Príklad	Štruktúra	MS (ES ⁺)
189		551
190		555

191	 <chem>COc1ccc(cc1OCc2cc(Cl)cc(Cl)c2)C(=O)N3CCCCC3N4CCCC4</chem>	477
192	 <chem>COc1ccc(cc1OCc2cc(Cl)cc(Cl)c2)C(=O)N3CCCCC3CN(C3c4cc5occc5cc43)</chem>	543
193	 <chem>COc1ccc(cc1OCc2cc(Cl)cc(Cl)c2)C(=O)N1CCN(C1CNc2ccc(F)cc2)</chem>	531
194	 <chem>COc1ccc(cc1OCc2cc(Cl)cc(Cl)c2)C(=O)N1CCCCC1CNc2ccccc2</chem>	513
195	 <chem>COc1ccc(cc1OCc2cc(Cl)cc(Cl)c2)C(=O)N1CCCCC1CN(C)CC</chem>	494

196		534
197		480
198		506

Príklad 199: 4-Chlór-3-[2-(2,4-dichlór-fenyl)-etoxy]-5-metoxy-
-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']-bipyridinyl-4-ylmetyl)-benzamid



(i) metylester 4-chlór-3,5-dihydroxybenzoovej kyseliny

10 g (42,9 mmol) 4-bróm-3,5-dihydroxybenzoovej kyseliny sa

suspendovalo v 40 ml NMP a nechalo sa reagovať s 6,37 g (64,3 mmol) CuCl. Reakcia sa zahrievala na teplotu 205 °C počas 2 hodín. Roztok sa nalial do 1 l vody. Vzniknutá zrazenina sa odfiltrovala. Produkt sa extrahoval za vzniku roztoku pomocou etylacetátu. Organická fáza sa premyla dvakrát s nasýteným vodným roztokom chloridu sodného. Organická fáza sa sušila so síranom sodným, prefiltrovala sa a rozpúšťadlo sa odstránilo za zníženého tlaku. Zvyšok sa rozpustil v nasýtenom metanolickej HCl a miešal sa za laboratórnej teploty počas 16 hodín. Rozpúšťadlo sa odstránilo za zníženého tlaku. Zvyšok sa chromatografoval na silikagéli eluovanom zmesou dichlórmetán/metanol (10/1).

Výťažok 3,9 g.

MS (ES⁺): m/e = 203 (M+H⁺).

(ii) metylester 4-chlór-3-hydroxy-5-metoxybenzoovej kyseliny

3,9 g (19,3 mmol) metylesteru 4-chlór-3,5-dihydroxybenzoovej kyseliny sa rozpustilo v 250 ml DMF a pri teplote 0 °C sa nechalo reagovať s 8,6 g (62 mmol) uhličitanu draselného a 2,72 g (19,2 mmol) jódmétánu. Reakčný roztok sa miešal za laboratórnej teploty počas 16 hodín. Rozpúšťadlo sa odstránilo za zníženého tlaku, zvyšok sa rozpustil v etylacetáte a tento roztok sa premyl trikrát s vodou a dvakrát s nasýteným vodným roztokom chloridu sodného. Organická fáza sa sušila so síranom sodným, prefiltrovala sa a rozpúšťadlo sa odstránilo za zníženého tlaku. Zvyšok sa chromatografoval na silikagéli eluovanom zmesou n-heptán/etylacetát (5/1).

Výťažok 1,2 g.

MS (ES⁺): m/e = 217 (M+H⁺).

(iii) metylester 4-chlór-3-[2-(2,4-dichlórphenyl)-etoxy]-5-metoxybenzoové kyseliny

500 mg (2,31 mmol) metylesteru 4-chlór-3-hydroxy-5-metoxy-benzoovej kyseliny sa rozpustilo v 15 ml bezvodého tetrahydrofurána. K tomuto roztoku sa pridalo 485 mg (2,54 mmol) 2-(2,4-dichlórfenyl)-etanolu, 2,3 g (ekvivalentne k 6,92 mmol PPh₃) trifenylfosfínu viazaného na polystyrén a 1,2 g (6,92 mmol) DEAD. Roztok sa prertrepával počas 16 hodín za laboratórnej teploty. Polymér sa odfiltroval a premyl s etylacetátom. Rozpúšťadlo sa odstránilo za zníženého tlaku. Zvyšok sa chromatografoval na silikagéli eluovanom zmesou etylacetát/n-heptán (1/5).

Výťažok 0,66 g

LC-MS (ES⁺): mle = 389 (M)⁺

(iii) 4-Chlór-3-[2-(2,4-dichlór-fenyl)-etoxy]-5-metoxy-benzoová kyselina

0,51 g (1,31 mmol) metylesteru 4-chlór-3-[2-(2,4-dichlór-fenyl)-etoxy]-5-metoxy-benzoovej kyseliny sa rozpúšťalo v 15 ml dioxánu. Potom sa pridalo 5 ml vody a 2 N vodného roztoku NaOH až do hodnoty pH 13. Reakčný roztok sa zahrieval pri teplote 60 °C počas 4 hodín a miešal sa za laboratórnej teploty počas 16 hodín. Reakčný roztok sa ochladil na teplotu 0°C a koncentrovaná kyselina chlorovodíková sa pridala až do hodnoty pH 1-2, pričom došlo k vysráženiu produktu z roztoku. Suspenzia sa mieša počas 30 min, produkt sa potom odfiltroval a sušil za zníženého tlaku.

Výťažok 0,46 g. MS (ES⁺): m/e = 375 (M⁺)

(iv) 4-Chlór-3-[2-(2,4-dichlórfenyl)-etoxy]-5-metoxy-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmetyl)-benzamid

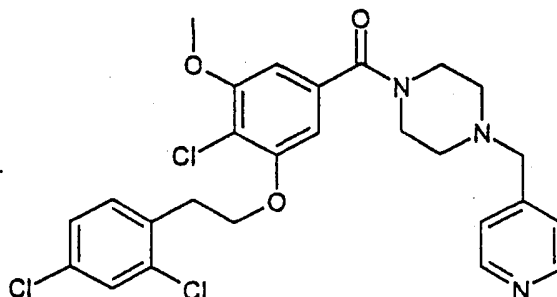
0,050 g (0,13 mmol) 4-chlór-3-[2-(2,4-dichlórfenyl)-etoxy]-5-metoxybenzoovej kyseliny sa rozpustilo v 3 ml DMF a nechalo sa reagovať s 0,061 g (0,53 mmol) NEM a 0,043 g (0,13 mmol) TOTU a 0,071 g (0,13 mmol) C-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']-bipyridinyl-4-yl)-metylamín-tris-trifluóracetátovej soli.

Roztok sa miešal počas 16 hodín za laboratórnej teploty. Rozpúšťadlo sa odstránilo za zníženého tlaku. Zvyšok sa čistil pomocou preparatívnej RP-HPLC eluovanej s gradiendom 0 až 100% acetonitrilu vo vode (+0,01% trifluóroctovej kyseliny). Po lyofilizácii sa produkt získal vo forme trifluóracetátovej soli.

Výťažok 24,8 mg

MS (ES⁺): m/e = 550 (M+H⁺)

Príklad 200: 4-Chlór-3-[2-(2,4-dichlór-fenyl)-etoxy]-5-metoxy-fenyl)-(4-pyridín-4-ylmetyl-piperazín-1-yl)-metanón



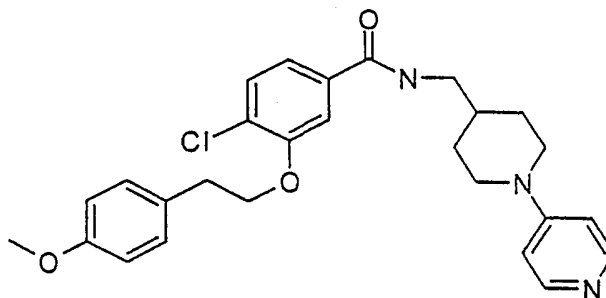
0,050 g (0,13 mmol) 4-chlór-3-[2-(2,4-dichlór-fenyl)-etoxy]-5-metoxy-benzoovej kyseliny sa rozpustilo v 3 ml DMF a nechalo sa reagovať s 0,061 g (0,53 mmol) NEM a 0,043 g (0,13 mmol) TOTU a 0,024 g (0,13 mmol) 1-pyridín-4-ylmetyl-piperazínu. Roztok sa miešal počas 16 hodín za laboratórnej teploty. Rozpúšťadlo sa odstránilo za zníženého tlaku. Zvyšok sa čistil pomocou preparatívnej RP-HPLC eluovanej s gradiendom 0 až 100% acetonitrilu vo vode (+0,01% trifluóroctovej kyseliny). Po lyofilizácii sa produkt získal vo forme trifluóracetátovej soli.

Výťažok 56,8 mg.

MS (ES⁺): m/e = 536 (M+H⁺)

Príklad 201: 4-Chlór-3-[2-(4-metoxy-fenyl)-etoxy]-N-(3,4,5,6-

-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmetyl)-benzamid (S0100717)



(i) metylester 4-chlór-3-[2-(4-metoxifyfenyl)-etoxy]-benzoovej kyseliny

1,0 g (5,36 mmol) metylester 4-chlór-3-hydroxy-benzoovej kyseliny sa rozpustilo v 40 ml bezvodého tetrahydrofuránu. K tomuto roztoku sa pridalo 0,897 g (5,9 mmol) 2-(4-metoxifyfenyl)-etanolu, 5,35 g (ekvivalentne k 16,1 mmol PPh₃) trifenylofosfínu viazaného na polystyrén a 2,80 g (16,1 mmol) DEAD. Reakčný roztok sa pretrepával počas 16 hodín za laboratórnej teploty. Polymér sa odfiltroval a premyl s etylacetátom. Rozpúšťadlo sa odstránilo za zníženého tlaku. Zvyšok sa rozpustil v etylacetáte a roztok sa premyl trikrát s vodou a dvakrát s nasýteným vodným roztokom chloridu sodného. Organická fáza sa sušila so síranom horečnatým, prefiltrovala a rozpúšťadlo sa odstránilo za zníženého tlaku. Zvyšok sa chromatografoval na silikagéli eluovanom zmesou etylacetát /n-heptán (1/5).

Výťažok 1,27 g.

LC-MS (ES⁺): m/e = 321 (M)⁺

(ii) 4-Chlór-3-[2-(4-metoxifyfenyl)-etoxy]-benzoová kyselina

1,27 g (3,96 mmol) metylesteru 4-chlór-3-[2-(4-metoxifyfenyl)-etoxy]-benzoovej kyseliny sa rozpustilo v 15 ml dioxánu. Potom sa pridalo 5 ml vody a 2 N vodný roztok NaOH až do hodnoty pH 13. Reakčný roztok sa zahrieval pri teplote 60 °C počas 2

hodín a miešal sa za laboratórnej teploty počas 16 hodín. Reakčný roztok sa ochladil na teplotu 0 °C a pridala sa koncentrovaná kyselina chlorovodíková až do pH 1-2, pričom sa produkt vyzrážal z reakčného roztoku. Suspenzia sa miešala počas 30 min, produkt sa potom odfiltroval a sušil za zníženého tlaku.

Výťažok 1,10 g.

MS (ES⁺): m/e = 307 (M+H⁺)

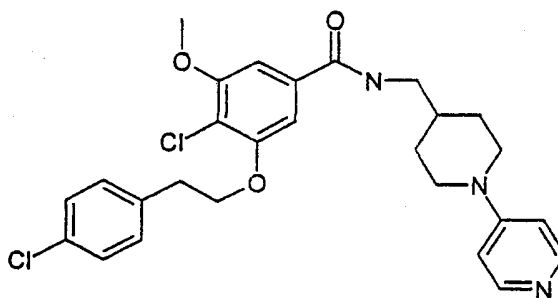
(iii) 4-Chlór-3-[2-(4-metoxyfenyl)-etoxy]-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmetyl)-benzamid

0,050 g (0,16 mmol) 4-chlór-3-[2-(4-metoxyfenyl)-etoxy]-benzoovej kyseliny sa rozpustilo v 3 ml DMF a nechalo sa reagovať s 0,188 g (1,63 mmol) NEM a 0,054 g (0,16 mmol) TOTU a 0,087 g (0,16 mmol) C-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-metylamin-tris-trifluóracetátovej soli. Roztok sa miešal počas 16 hodín za laboratórnej teploty. Rozpúšťadlo sa odstránilo za zníženého tlaku. Zvyšok sa čistil pomocou preparatívnej RP-HPLC eluovanej s gradiendom 0 až 100% acetonitrilu vo vode (+0,01% trifluóroctovej kyseliny). Po lyofilizácii sa produkt získal vo forme trifluóracetátovej soli.

Výťažok: 40,1 mg

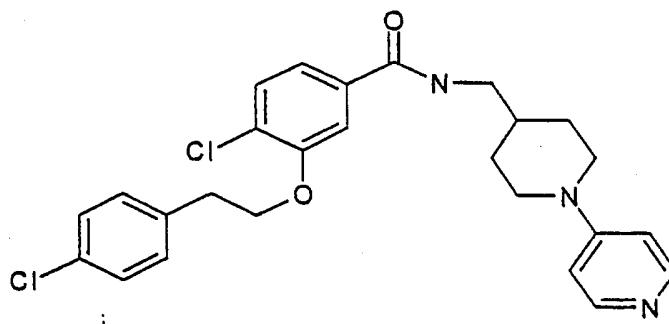
MS (ES⁺): m/e = 480 (M⁺)

Príklad 202: 4-Chlór-3-[2-(4-chlórfenyl)-etoxy]-5-metoxy-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmetyl)-benzamid



Táto zlúčenina sa pripravila analogicky podľa príkladu 199.
Výťažok 44,4 mg. MS (ES⁺): m/e = 514 (M⁺)

Príklad 203: 4-Chlór-3-[2-(4-chlór-fenyl)-etoxy]-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmetyl)-benzamid



(i) metylester-4-chlór-3-[2-(4-chlór-fenyl)-etoxy]-benzoovej kyseliny

1,0 g (5,36 mmol) metylester-4-chlór-3-hydroxy-benzoovej kyseliny sa rozpustilo v 40 ml bezvodého tetrahydrofuranu. K tomuto roztoku sa pridalo 0,923 g (5,9 mmol) 2-(4-chlór-fenyl)-etanolu, 5,35 g (ekvivalentne k 16,1 mmol PPh₃) trifenylfosfínu viazaného na polystyrén a 2,80 g (16,1 mmol) DEAD. Reakčný roztok sa pretrepával počas 16 hodín za laboratórnej teploty. Polymér sa prefiltroval a premyl s etylacetátom. Rozpúšťadlo sa odstránilo za zníženého tlaku. Zvyšok sa rozpustil v etylacetáte a roztok sa premyl trikrát s vodou a dvakrát s nasýteným vodným roztokom chloridu sodného. Organická fáza sa sušila so síranom horečnatým, prefiltrovala a rozpúšťadlo sa odstránilo za zníženého tlaku. Zvyšok sa chromatografoval na silikagéli eluovanom zmesou etylacetát/n-heptán (1/5).

Výťažok 1,6 g.

LC-MS (ES⁺): m/e = 325 (M)⁺

WO 02/OS1831

(ii) 4-Chlór-3-[2-(4-chlórfenyl)-etoxy]-benzoová kyselina

1,6 g (4,94 mmol) metylesteru 4-chlór-3-[2-(4-chlórphenyl)-etoxy]-benzoovej kyseliny sa rozpustilo v 15 ml dioxánu. Potom sa pridalo 5 ml vody a 2 N vodný roztok NaOH až do hodnoty pH 13. Reakčný roztok sa zahrieval pri teplote 60 °C počas 2 hodín. Reakčný roztok sa ochladil na teplotu 0 °C a koncentrovaná kyselina chlorovodíková sa pridávala až do hodnoty pH 1-2, pričom sa produkt vyzrážal z reakčného roztoku. Suspenzia sa miešala počas 30 min, produkt sa odfiltroval a sušil za zníženého tlaku.

Výťažok 1,21 g.

MS (ES⁺): m/e = 311 (M⁺)

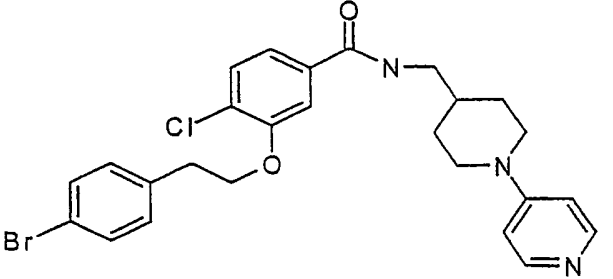
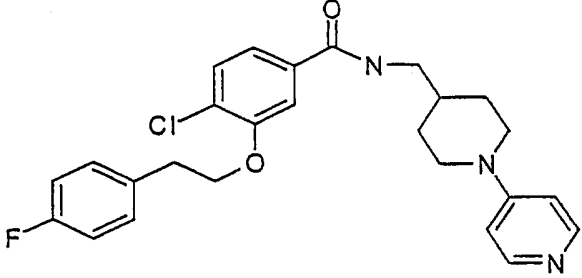
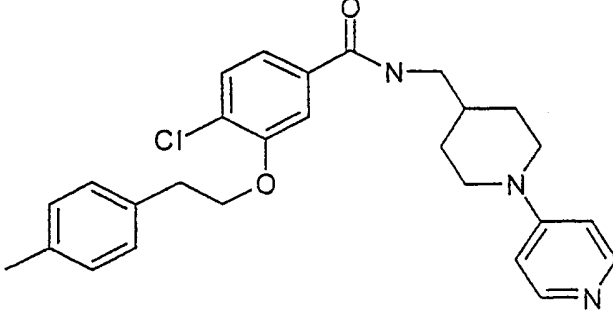
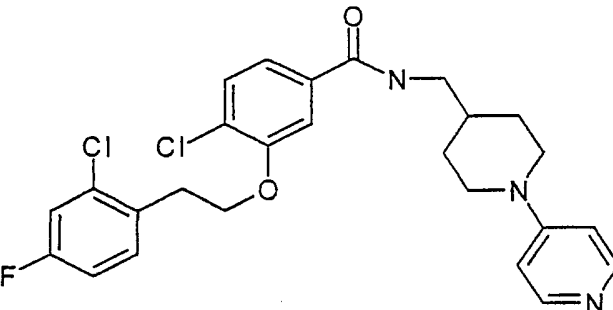
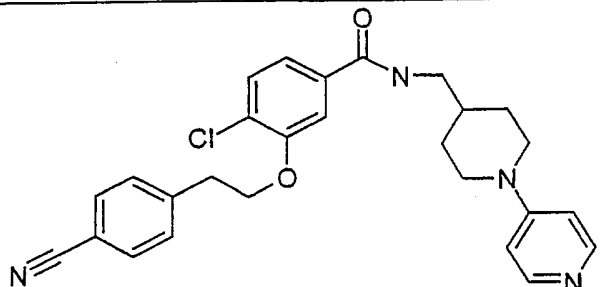
(iii) 4-Chlór-3-[2-(4-chlórphenyl)-etoxy]-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmetyl)-benzamid

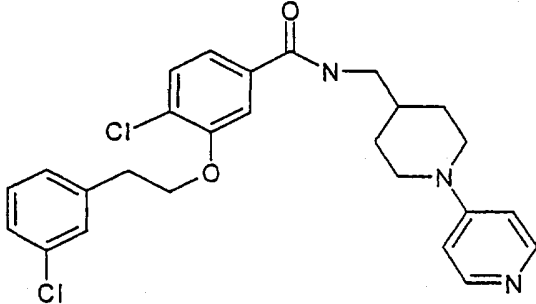
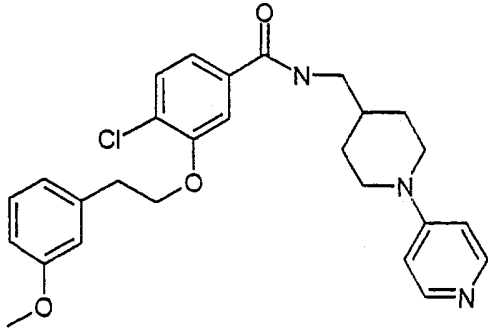
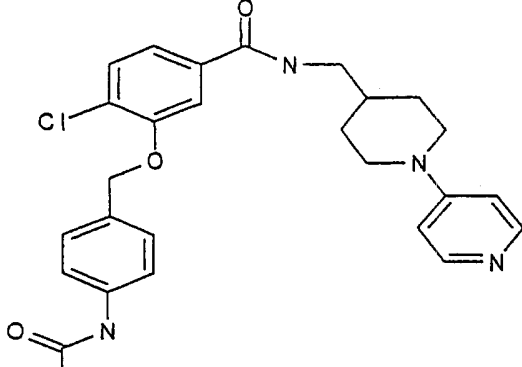
0,050 g (0,16 mmol) 4-chlór-3-[2-(4-chlórphenyl)-etoxy]-benzoovej kyseliny sa rozpustilo v 3 ml DMF a nechalo sa reagovať s 0,185 g (1,61 mmol) NEM a 0,054 g (0,16 mmol) TOTU a 0,087 g (0,16 mmol) C-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']-bipyridinyl-4yl)-metylamín-tris-trifluóracetátovej soli. Roztok sa miešal počas 16 hodín za laboratórnej teploty. Rozpúšťadlo sa odstránilo za zníženého tlaku. Zvyšok sa čistil pomocou preparatívnej RP-HPLC eluovanej s gradiendom 0 až 100% acetonitrilu vo vode (+0,01% trifluóroctovej kyseliny). Po lyofilizácii sa produkt získal vo forme trifluóracetátovej soli.

Výťažok 44 mg.

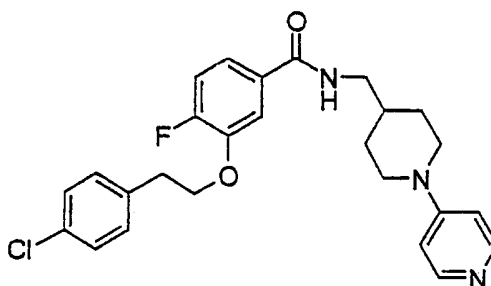
MS (ES⁺): m/e = 484 (M⁺).

Nasledujúce zlúčeniny sa pripravili analogicky k príkladu 203:

Príklad	Štruktúra	MS (ES+)
204		528
205		468
206		464
207		502
208		475

209		484
210		480
211		493

Príklad 212: 3-[2-(4-Chlórphenyl)-etoxy]-4-fluór-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmetyl)-benzamid



(i) metylester 4-fluór-3-hydroxybenzoovej kyseliny

5,16 g (33 mmol) 4-fluór-3-hydroxybenzoovej kyseliny sa

suspendovalo v 150 ml nasýteného metanolického HCl a zmes sa miešala za laboratórnej teploty počas 16 hodín. Rozpúšťadlo sa odstránilo za zníženého tlaku a zvyšok sa sušil za zníženého tlaku. Výťažok 5,5 g.

MS (ES⁺): m/e = 171 (M+H)⁺

(ii) metylester 3-[2-(4-chlórfenyl)-etoxy]-4-fluórbenzoovej kyseliny

0,5 g (2,94 mmol) metylesteru 4-fluór-3-hydroxybenzoovej kyseliny sa rozpustilo v 30 ml bezvodého tetrahydrofuránu. K tomuto roztoku sa pridalo 0,506 g (3,23 mmol) 2-(4-chlórfenyl)-etanolu, 2,93 g (ekvivalentne k 8,8 mmol PPh₃) trifenyfosfínu viazaného na polystyrén a 1,53 g (8,8 mmol) DEAD. Reakčný roztok sa pretrepával počas 16 hodín za laboratórnej teploty. Polymér sa odfiltroval a premyl s tetrahydrofuránom. Rozpúšťadlo sa odstránilo za zníženého tlaku. Zvyšok sa rozpustil v zmesi etylacetát/n-heptán (1/5) a nerozpustený zvyšok sa odfiltroval. Rozpúšťadlo sa odstránilo za zníženého tlaku. Zvyšok sa chromatografoval na silikagéli eluovanom zmesou etylacetát/n-heptán (1/5)

Výťažok 0,75 g.

LC-MS (ES⁺): m/e = 309 (M+H)⁺

(iii) 3-[2-(4-Chlórfenyl)-etoxy]-4-fluórbenzoovej kyseliny

0,75 g (2,43 mmol) metylesteru 3-(2-(4-chlórfenyl)-etoxy)-4-fluórbenzoovej kyseliny sa rozpustilo v 25 ml dioxánu. Potom sa pridalo 5 ml vody a 2 N vodného roztoku NaOH až do hodnoty pH 13. Reakčný roztok sa zahrieval pri teplote 60 °C počas 2 hodín. Reakčný roztok sa ochladil na teplotu 0 °C a pridala sa koncentrovaná kyselina chlorovodíková až do hodnoty pH 1-2, pričom došlo k vyzrážaniu produktu z reakčného roztoku. Suspenzia sa miešala počas 30 min, produkt sa potom odfiltroval a sušil za zníženého tlaku. Výťažok 0,64 g.

MS (ES⁺): m/e = 295 (M+H⁺)

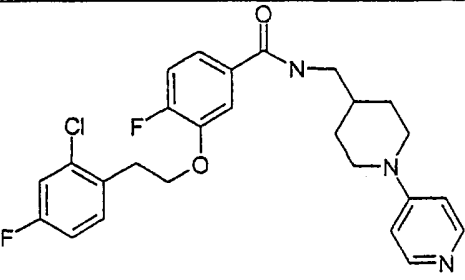
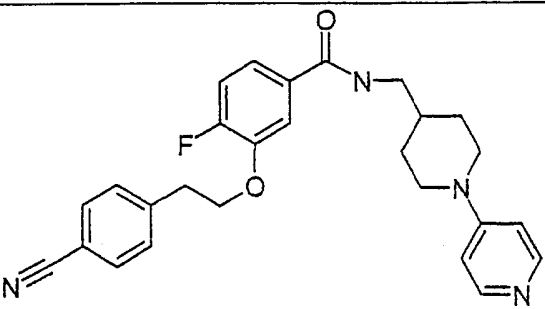
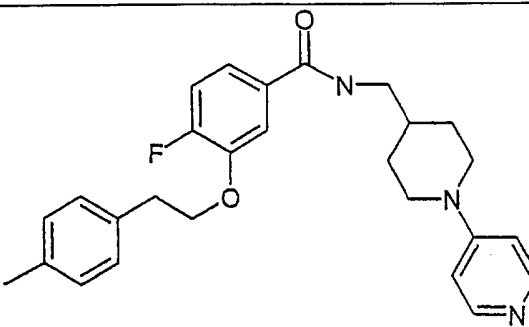
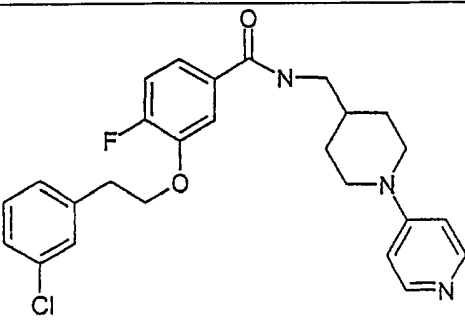
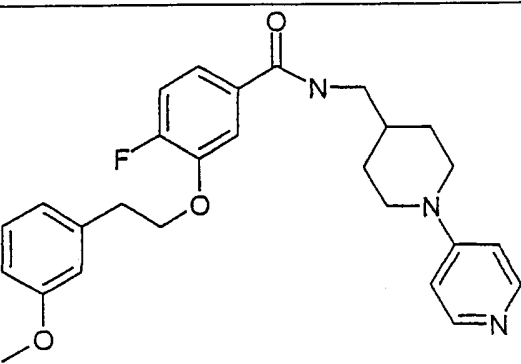
(iv) 3-[2-(4-Chlórphenyl)-etoxy]-4-fluór-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmetyl)-benzamid

0,053 g (0,18 mmol) 3-[2-(4-chlórphenyl)-etoxy]-4-fluór-benzoovej kyseliny sa rozpustilo v 2 ml DMF a nechalo sa reagovať s 0,206 g (1,8 mmol) NEM a 0,059 g (0,18 mmol) TOTU a 0,075 g (0,18 mmol) C-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']-bipyridinyl-4-yl)-metylamin-bis-trifluóracetátovej soli. Roztok sa miešal počas 16 hodín za laboratórnej teploty. Rozpúšťadlo sa odstránilo za zníženého tlaku. Zvyšok sa čistil pomocou preparatívnej RP-HPLC eluovanej s gradiendom 0 až 100% acetonitrilu vo vode (+0,01% trifluóroctovej kyseliny). Po lyofilizácii sa produkt získal vo forme trifluóracetátovej soli. Výťažok 42 mg.

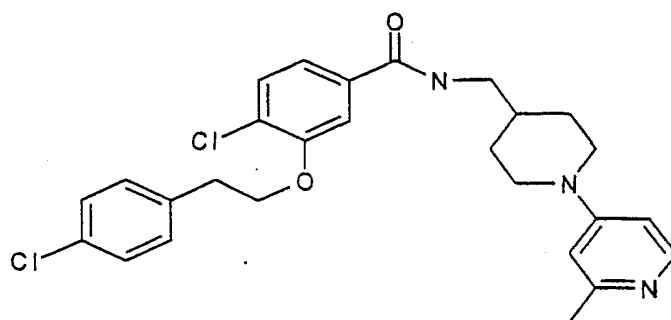
MS (ES⁺): m/e = 468 (M⁺)

Nasledujúce príklady sa pripravili analogicky ako v príklade 212:

Príklad	Štruktúra	MS (ES+)
213		512
214		452

215		485
216		459
217		447
218		468
219		464

Príklad 223: 4-Chlór-3-[2-(4-chlórphenyl)-etoxy]-N-(2'-metyl-3,-
4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmetyl)-benzamid

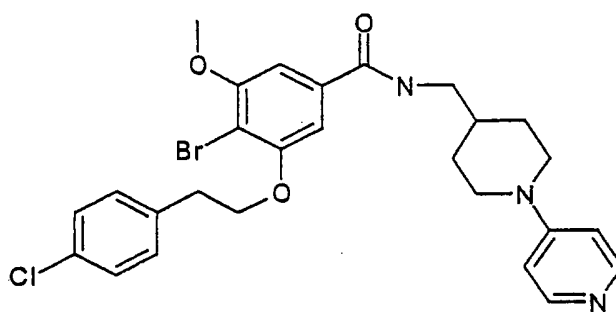


Táto zlúčenina sa pripravila analogicky podľa príkladu 203,
s využitím C-(2'-metyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']-bipyridinyl-
-4-yl)-metylamin-trifluóracetátovej soli.

Výťažok 106 mg

MS (ES⁺): m/e = 498 (M⁺)

Príklad 224: 4-Bróm-3-[2-(4-chlórphenyl)-etoxy]-5-metoxy-N-(3,4,-
5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmetyl)-benzamid

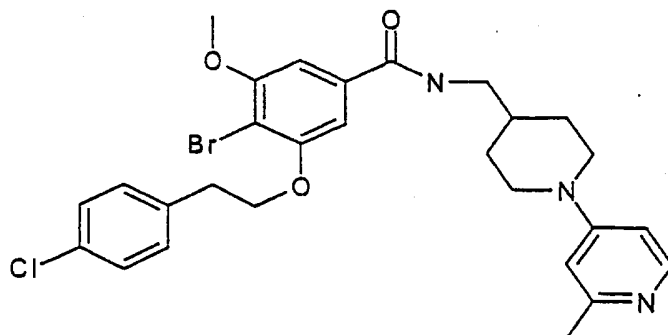


Táto zlúčenina sa pripravila analogicky podľa príkladu 20.

Výťažok 88 mg

MS (ES⁺): m/e = 558 (M⁺)

Príklad 225: 4-Bróm-3-[2-(4-chlórphenyl)-etoxy]-5-metoxy-N-(2'-
-metyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmetyl)-
-benzamid

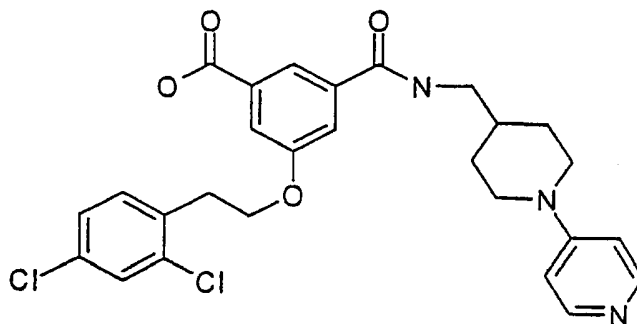


Táto zlúčenina sa pripravila analogicky podľa príkladu 224, s využitím C-(2'-metyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']-bipyridinyl-4-yl)-metylamín-trifluóracetátovej soli.

Výťažok 86 mg.

MS (ES⁺): m/e = 572 (M⁺)

Príklad 226: 5-[2-(2,4-Dichlórfenyl)-etoxy]-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmetyl)-izoftalámová kyselina

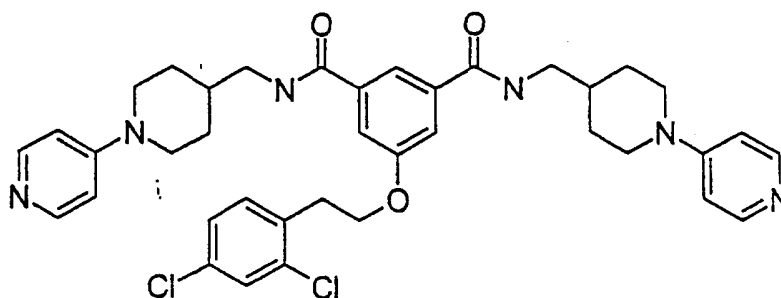


0,2 g (0,56 mmol) 5-[2-(2,4-dichlórfenyl)-etoxy]-izoftalovej kyseliny sa rozpustilo v 25 ml DMF a nechalo sa reagovať s 0,649 g (5,63 mmol) NEM a 0,277 g (0,84 mmol) TOTU a 0,215 g (1,13 mmol) C-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)metylamínu. Roztok sa miešal počas 16 hodín za laboratórnej teploty. Rozpúšťadlo sa odstránilo za zníženého tlaku. Zvyšok sa čistil pomocou preparatívnej RP-HPLC eluovanej s gradiendom 0 až 100% acetonitrilu vo vode (+0,01% trifluóroctovej kyseliny). Po lyofilizácii sa produkt získal vo forme trifluóracetátovej soli.

Výťažok 65 mg

MS (ES⁺): m/e = 528 (M⁺)

Príklad 227: 5-[2-(2,4-Dichlór-fenyl)-etoxy]-N,N'-bis-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmetyl)-izoftalamid



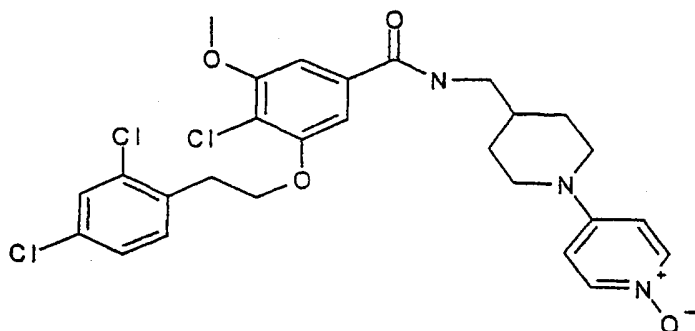
0,2 g (0,56 mmol) 5-[2-(2,4-dichlór-fenyl)-etoxy]-izoftalovej kyseliny sa rozpustilo v 25 ml DMF a nechalo sa reagovať s 0,649 g (5,63 mmol) NEM a 0,277 g (0,84 mmol) TOTU a 0,215 g (1,13 mmol) C-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)metylamínu. Roztok sa miešal počas 16 hodín za laboratórnej teploty. Rozpúšťadlo sa odstránilo za zníženého tlaku. Zvyšok sa čistil pomocou preparatívnej RP-HPLC eluovanej s gradiendom 0 až 100% acetonitrilu vo vode (+0,01% trifluóracetátovej kyseliny). Po lyofilizácii sa produkt získal vo forme trifluóracetátovej soli.

Výťažok 4 mg.

MS (ES⁺): m/e = 701 (M⁺)

WO 02/051831

Príklad 228: 4-Chlór-3-[2-(2,4-dichlór-fenyl)-etoxy]-5-metoxy-N-(1'-oxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmetyl)-benzamid

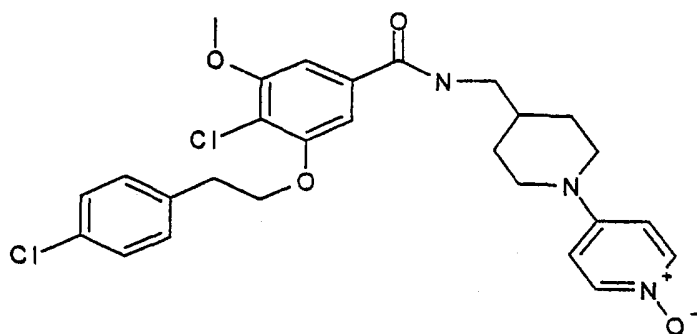


Táto zlúčenina sa pripravila analogicky podľa príkladu 199, s využitím C-(1'-oxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-metylamín-trifluóracetátovej soli.

Výťažok 12 mg

MS (ES⁺): m/e = 565 (M⁺)

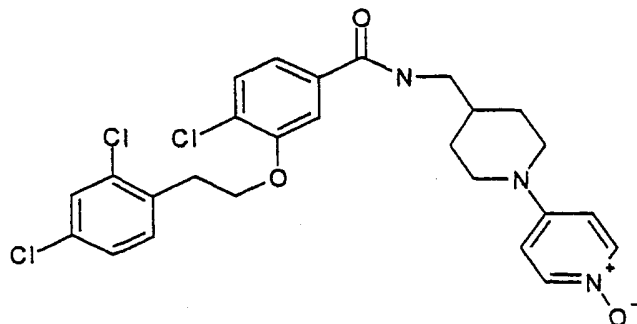
Príklad 229: 4-Chlór-3-[2-(4-chlórfenyl)-etoxy]-5-metoxý-N-(1'-oxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmetyl)-benzamid



Táto zlúčenina sa pripravila analogicky podľa príkladu 202, s využitím C-(1'-oxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-metylamín-trifluóracetátovej soli.

Výťažok 8,7 mg. MS (ES⁺): m/e = 530 (M⁺)

Príklad 230: 4-Chlór-3-[2-(2,4-dichlórfenyl)-etoxy]-N-(1'-oxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmetyl)-benzamid

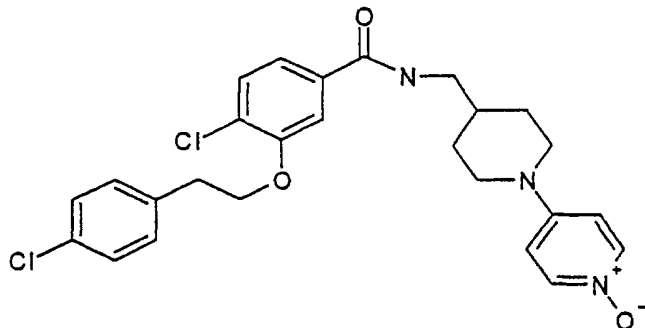


Táto zlúčenina sa pripravila analogicky podľa príkladu 281, s využitím C-(1'-oxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-metylamín-trifluóracetátovej soli.

Výtazok 11 mg

MS (ES⁺): m/e = 535 (M⁺)

Príklad 231: 4-Chlór-3-[2-(4-chlórfenyl)-etoxy]-N-(1'-oxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmetyl)-benzamid

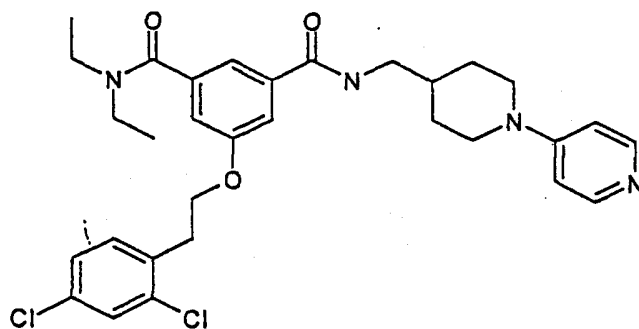


Táto zlúčenina sa pripravila analogicky podľa príkladu 203, s využitím C-(1'-oxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-metylamín-trifluóracetátovej soli.

Výtazok 16 mg

MS (ES⁺): m/e = 500 (M⁺)

Príklad 232: 5-[2-(2,4-Dichlórfenyl)-etoxy]-N,N-dietyl-N'-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmetyl)-izoftalamid



(i) 5-[2-(2,4-Dichlórphenyl)-etoxy]-N,N-dietyl-izoftalámová kyselina

0,5 g (1,41 mmol) 5-[2-(2,4-dichlórphenyl)-etoxy]-izoftalovej kyseliny sa rozpustilo v 5 ml DMF a nechalo sa reagovať s 0,648 g (5,63 mmol) NEM a 0,461 g (1,41 mmol) TOTU a 0,103 g (1,41 mmol) dietylaminu. Roztok sa miešal 16 hodín za laboratórnej teploty. Zlúčenina sa čistila pomocou preparatívnej RP-HPLC eluovanej s gradiendom 0 až 100% acetonitrilu vo vode (+0,01% trifluóroctovej kyseliny). Po lyofilizácii sa produkt získal vo forme trifluóracetátovej soli.

Výťažok 163 mg.

MS (ES⁺): mle = 410 (M⁺)

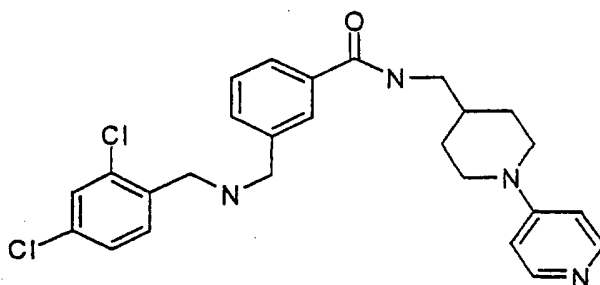
(ii): 5-[2-(2,4-Dichlórphenyl)-etoxy]-N,N-dietyl-N'-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmetyl)-izoftalamid

0,05 g (0,12 mmol) 5-[2-(2,4-dichlórphenyl)-etoxy]-N,N-dietyl-izoftalámovej kyseliny sa rozpustilo v 1 ml DMF a nechalo sa reagovať s 0,140 g (1,22 mmol) NEM a 0,04 g (0,12 mmol) TOTU a 0,051 g (0,12 mmol) C-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-metylaminu. Roztok sa miešal počas 16 hodín za laboratórnej teploty. Zlúčenina sa čistila pomocou preparatívnej RP-HPLC eluovanej s gradiendom 0 až 100% acetonitrilu vo vode (+0,01% trifluóroctová kyselina). Po lyofilizácii sa produkt získal vo forme trifluóracetátovej soli.

Výtazok 20 mg

MS (ES⁺): m/e = 583 (M⁺)

Príklad 233: 3-[(2,4-Dichlórbenzylamino)-metyl]-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmetyl)-benzamid



(i) metylester 3-[(2,4-Dichlórbenzylamino)-metyl]-benzoovej kyseliny

g (5,68 mmol) 2,4-dichlórbenzylamínu sa rozpustilo v 20 ml dichlórmetánu a nechalo sa reagovať s 2,94 g (22,7 mmol) diizopropyletylamínu a 1,43 g (6,25 mmol) metylesteru 3-brómetyl-benzoovej kyseliny. Roztok sa miešal počas 16 hodín za laboratórnej teploty. Rozpúšťadlo sa odstránilo za zníženého tlaku. Zvyšok sa chromatografoval na silikagéli eluovanom zmesou etylacetát/n-heptán (1/4)

Výtazok 990 mg.

MS (ES⁺): m/e = 324 (M⁺)

(ii) metylester 3-[[*tert*-butoxykarbonyl-(2,4-dichlórbenzyl)-amino]-metyl]-benzoovej kyseliny

0,98 g (3,02 mmol) metylesteru 3-[(2,4-dichlórbenzylamino)-metyl]-benzoovej kyseliny sa rozpustilo v 20 ml dioxánu a nechalo sa reagovať s 0,659 g (3,02 mmol) di-*tert*-butylpyrokarbonátu. Roztok sa miešal počas 16 hodín za laboratórnej teploty. Rozpúšťadlo sa odstránilo za zníženého tlaku.

Výtazok 1,35 g

MS (ES⁺): m/e = 368 (M-tBu⁺)

(iii) 3-((*tert*-Butoxykarbonyl-(2,4-dichlór-benzyl)-amino)-metyl)-benzoová kyselina

0,85 g (2,00 mmol) metylesteru 3-[[*tert*-butoxykarbonyl-(2,4-dichlór-benzyl)-amino]-metyl]-benzoovej kyseliny sa rozpustilo v 20 ml dioxánu. Potom sa pridalo 5 ml vody a potom 2 N vodný roztok NaOH až do hodnoty pH 13. Reakčný roztok sa miešal počas 5 hodín a potom sa nalial do ľadovej vody. Vzniknutý roztok sa ochladil na teplotu 0°C a pridala sa koncentrovaná kyselina chlorovodíková až do hodnoty pH 3. Produkt sa extrahoval trikrát s etylacetátom. Organická fáza sa sušila nad síranom horečnatým, prefiltrovala sa a rozpúšťadlo sa odstránilo za zníženého tlaku.

Výťažok 0,77 g. MS (ES⁺): m/e = 354 (M-tBu⁺)

(iv) *tert*-butylester (2,4-dichlór-benzyl)-{3-[(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmetyl)karbamoyl]-benzyl}-karbámovej kyseliny

0,15 g (0,37 mmol) 3-[[*tert*-butoxykarbonyl-(2,4-dichlór-benzyl)-amino]-metyl]-benzoovej kyseliny sa rozpustilo v 2 ml DMF a nechalo sa reagovať s 0,42 g (3,7 mmol) NEM a 0,12 g (0,37 mmol) TOTU a 0,195 g (0,37 mmol) C-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-metylamín-trifluór-acetátovej soli. Roztok sa miešal počas 3 hodín za laboratórnej teploty. Zlúčenina sa čistila pomocou preparatívnej RP-HPLC eluovanej s gradiendom 0 až 100% acetonitrilu vo vode (+0,01% trifluóroctová kyselina). Po lyofilizácii sa produkt získal vo forme trifluóracetátovej soli.

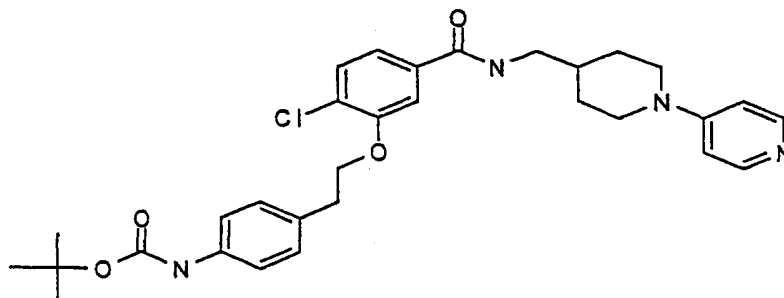
Výťažok 128 mg.

MS (ES⁺): m/e = 583 (M⁺)

(v) 3-[(2,4-Dichlórbenzylamino)-metyl]-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmetyl)-benzamid

60 mg (0,1 mmol) *tert*-butylesteru (2,4-dichlórbenzyl)-{3-[(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmetyl)-karbamoyl]-benzyl}-karbámovej kyseliny sa rozpustilo v zmesi dichlórmetán/TFA (1/1) a miešalo 45 minút za laboratórnej teploty. Rozpúšťadlo sa odstránilo za zníženého tlaku a zvyšok sa rozpustil v zmesi acetonitril/voda. Po lyofilizácii sa produkt získal vo forme trifluóracetátovej soli. Výťažok 44 mg. MS (ES⁺): m/e = 483 (M⁺)

Príklad 234: *tert*-butylester [4-(2-{2-chlór-5-[(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmetyl)-karbamoyl]-fenoxy}-etyl)-fenyl]-karbámovej kyseliny (S0103893)



(i) *tert*-butylester [4-(2-hydroxyetyl)-fenyl]-karbámovej kyseliny

5 g (36,4 mmol) 2-(4-Aminofenyl)-etanolu sa rozpustilo v 25 ml dioxánu a nechalo sa reagovať s 7,95 g (36,4 mmol) di-*tert*-butyl-pyrokarbonátu. Roztok sa miešal počas 16 hodín za laboratórnej teploty. Rozpúšťadlo sa odstránilo za zníženého tlaku.

Výťažok 8,5 g.

MS (ES⁺): m/e = 238 (M+H⁺)

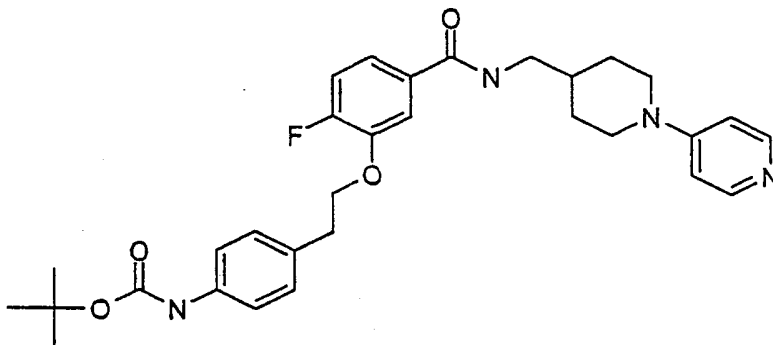
(ii) *tert*-butylester-[4-(2-(2-chlór-5-[(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmetyl)-karbamoyl]fenoxy)-etyl)-fenyl]-karbámovej kyseliny

Táto zlúčenina sa pripravila analogicky k príkladu 203.

Výtazok 65 mg.

MS (ES⁺): m/e = 565 (M⁺).

Príklad 235: *tert*-butylester [4-(2-{2-fluór-5-[(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmetyl) karbamoyl]-fenoxy)-etyl)-fenyl]-karbámovej kyseliny

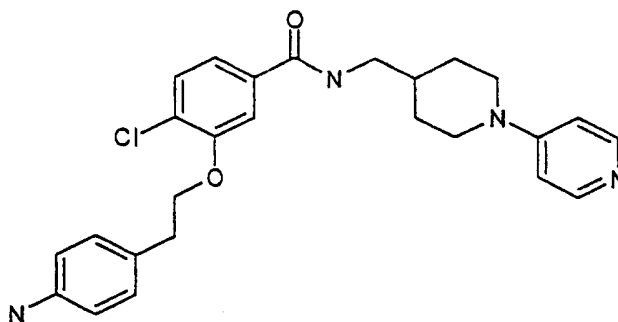


Táto zlúčenina sa pripravila analogicky podľa príkladu 212.

Výtazok 62 mg.

MS (ES⁺): m/e = 548 (M⁺)

Príklad 236: 3-[2-(4-Aminofenyl)-etoxy]-4-chlór-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmetyl)-benzamid



62 mg (0,1 mmol) *tert*-butylesteru [4-(2-{2-chlór-5-[(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmetyl)-karbamoyl]-fenoxy)-etyl)-fenyl]-karbámovej kyseliny sa rozpustilo v zmesi dichlórmetán/TFA (1/1) a miešalo sa počas 30 minút za laboratórnej teploty. Rozpúšťadlo sa odstránilo za zníženého

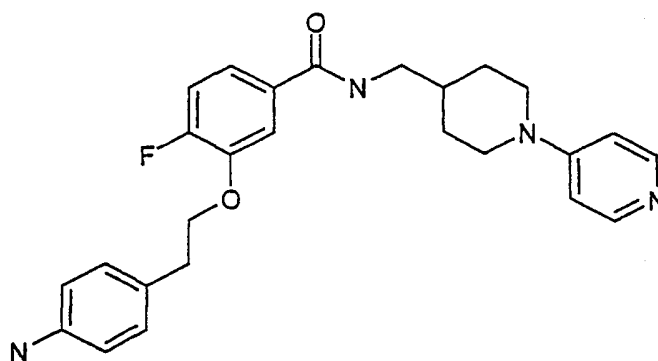
tlaku a zvyšok sa rozpustil v zmesi acetonitril/voda.

Po lyofilizácii sa produkt získal vo forme trifluóracetátovej soli.

Výťažok 36 mg

MS (ES⁺): m/e = 465 (M+H⁺)

Príklad 237: 3-[2-(4-Aminofenyl)-etoxy]-4-fluór-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmetyl)-benzamid

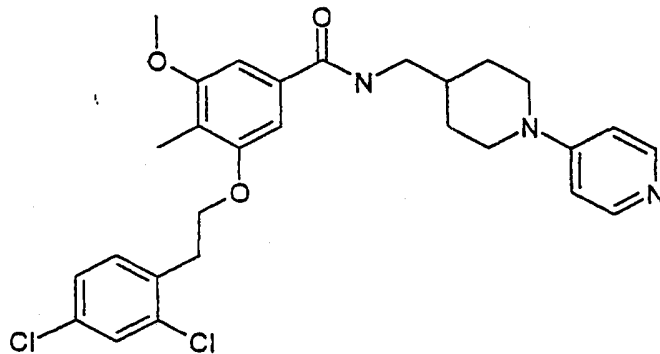


59 mg (0,1 mmol) *terc*-butylester [4-(2-{2-fluór-5-[(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmetyl)-karbamoyl]-fenoxy}-etyl)-fenyl]-karbámovej kyseliny sa rozpustilo v zmesi dichlórmetán/TFA (1/1) a miešala sa 30 minút za laboratórnej teploty. Rozpúšťadlo sa odstránilo za zníženého tlaku a zvyšok sa rozpustil v zmesi acetonitril/voda. Po lyofilizácii sa produkt získal vo forme trifluóroacetátovej soli.

Výťažok 44 mg

MS (ES⁺): m/e = 449 (M+H⁺)

Príklad 238: 3-[2-(2,4-Dichlór-fenyl)-etoxy]-5-metoxy-4-metyl-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmetyl)-benzamid



(i) metylester 3,5-dihydroxy-4-metyl-benzoovej kyseliny

4,8 g (28,6 mmol) 3,5-dihydroxy-4-metyl-benzoovej kyseliny sa suspenzovalo v 100 ml nasýteného metanolického HCl a miešalo sa za laboratórnej teploty počas 16 hodín. Rozpúšťadlo sa odstránilo za zníženého tlaku a zvyšok sa sušil za zníženého tlaku.

Výťažok 5,1 g

MS (ES⁺): m/e = 181 (M)⁺

(ii) metylester 3-hydroxy-5-metoxi-4-metylbenzoovej kyseliny

5,1 g (28,2 mmol) metylesteru 3,5-dihydroxy-4-metyl-benzoovej kyseliny sa rozpustilo v 100 ml DMF a pri teplote 0 °C sa nechalo reagovať s 7,8 g (56,4 mmol) uhličitanu draselného a 4,0 g (28,2 mmol) metyljodidu. Roztok sa miešal počas 16 hodín za laboratórnej teploty. Rozpúšťadlo sa odstránilo za zníženého tlaku, zvyšok sa rozpustil v etylacetáte a roztok sa premyl trikrát s vodou a dvakrát s nasýteným vodným roztokom chloridu sodného. Organická fáza sa sušila so síranom horečnatým, prefiltrovala a rozpúšťadlo sa odstránilo za zníženého tlaku. Zlúčenina sa čistila pomocou preparatívnej RP-HPLC eluovanej s gradiendom 0 až 100% acetonitrilu vo vode (+0,01% trifluóroctovej kyseliny).

Výťažok 0,3 g.

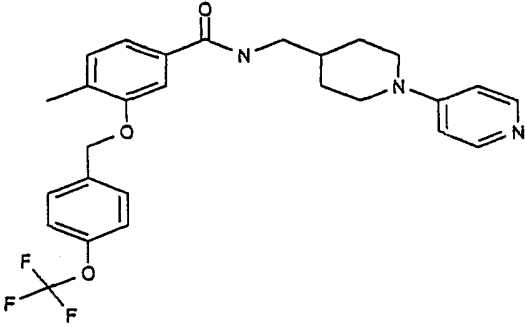
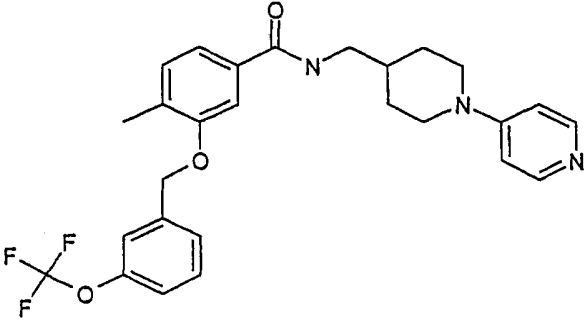
MS (ES⁻): m/e = 194 (M⁻)

(iii) 3-[2-(2,4-Dichlórfenyl)-etoxy]-5-metoxy-4-metyl-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmetyl)-benzamid

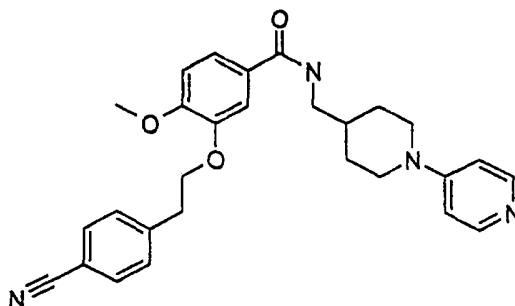
Táto zlúčenina sa pripravila analogicky podľa príkladu 199.
Výťažok 39 mg.

MS (ES⁺): m/e = 528 (M⁺)

Príklad	Štruktúra	MS (ES ⁺)
239		450
240		446
241		446

242		500
243		500

Príklad 244: 3-[2-(4-Kyanofenyl)-etoxy]-4-metoxy-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmetyl)-benzamid



Táto zlúčenina sa pripravila analogicky podľa príkladu 139.
Výťažok 12 mg. MS (ES⁺): m/e = 471.

Farmakologické testovanie

Schopnosť zlúčenín vzorca I inhibovať faktor Xa alebo faktor VIIa alebo iné enzýmy ako sú trombín, plazmín alebo trypsin môže byť posúdená určením koncentrácie zlúčeniny vzorca I, ktorá inhibuje enzýmovú aktivitu o 50 %, to znamená hodnota IC₅₀, ktorá sa vzťahuje na inhibičnú konštantu K_i. Pri chromogenickom

stanovení sa používajú čistené enzýmy. Koncentrácia inhibítora, ktorá spôsobuje 50% zníženie rýchlosti hydrolýzy substrátu, sa určuje lineárnou regresiou po vynesení relatívnych rýchlostí hydrolýzy (v porovnaní s neinhibovanou kontrolnou vzorkou) oproti logaritmu koncentrácie zlúčeniny vzorca I. Na výpočet inhibičnej konštanty K_i sa uskutočňuje korekcia IC_{50} hodnôt na kompetíciu so substrátom s využitím vzorca

$$K_i = IC_{50} / \{1 + (\text{koncentrácia substrátu} / K_m)\}$$

kde K_m je konštanta Michaelis-Mentenovej (Chen a Prusoff, *Biochem. Pharmacol.* 22 (1973), 3099-3108; I. H. Segal, *Enzyme Kinetics*, 1975, John Wiley & Sons, New York, 100-125; ktoré sú tu uvedené ako referencie).

a) Stanovenie faktora X_a

Pri stanovení inhibície aktivity faktora X_a sa používa TBS-PEG pufo (50 mM Tris-HCl, pH 7,8, 200 mM NaCl, 0,05% (w/v) PEG-8000, 0,02% (w/v) NaN_3). Hodnota IC_{50} bola určená tak, že sa v príslušných jamkách mikrotitračnej dosky (Costar s polovičnou plochou) kombinuje 25 μ l ľudský faktor X_a (Enzyme Research Laboratories, Inc.; South Bend, Indiana) v TBS-PEG; 40 μ l 10% (v/v) DMSO v TBS-PEG (neinhibovaná kontrolná vzorka) alebo rôzne koncentrácie testovanej zlúčeniny v 10% (v/v) DMSO v TBS-PEG a substrát S-2765 (N(α)-benzyloxykarbonyl-D-Arg-Gly-L-Arg-p-nitro-anilid; Kabi Pharmacia, Inc.; Franklin, Ohio) v TBS-PEG.

Stanovenie bolo uskutočnené pre-inkubáciou zlúčeniny vzorca I plus enzýmu počas 10 minút. Stanovenie bolo potom iniciované prídavkom substrátu za vzniku finálneho objemu 100 μ l. Počiatočné rýchlosti hydrolýzy chromogénneho substrátu boli merané pomocou zmeny absorpcie pri 405 nm s využitím kinetickej doštičkovej čítačky Bio-tek Instruments (Ceres UV900HDi) pri 25 °C počas lineárnej časti časového priebehu (obvykle 1,5 minúty po prídavku substrátu). Koncentrácia enzýmu bola

0,5 nM a koncentrácia substrátu bola 140 μ M.

b) Stanovenie faktora VIIa

Stanovenie inhibičnej aktivity vzhľadom na faktor VIIa/tkanivový faktor bolo uskutočnené s využitím chromogénneho stanovenia podľa opisu uvedeného pred týmto (J. A. Ostrem et al., *Biochemistry* 37 (1998) 1053-1059, ktorý je tu zahrnutý ako referencia). Kinetické stanovenie sa uskutočňovalo pri 25 °C v mikrotitračných doštičkách s polovičnou plochou (Costar Corp., Cambridge, Massachusetts) s využitím doštičkovej kinetickej čítačky (Molecular Devices Spectramax 250). Typické stanovenie bolo založené na 25 μ l ľudského faktora VIIa a TF (5 nM a 10 nM, zodpovedajúci finálnej koncentrácii) spojených s 40 μ l inhibítora nariadeného v 10% DMSO/TBS-PEG pufrí (50 mM Tris, 15 mM NaCl, 5 mM CaCl₂, 0,05% PEG 8000, pH 8,15). Po 15 minútach pre-inkubačnej periódy sa stanovenie iniciovalo prídavkom 35 μ l chromogénneho substrátu S-2288 (D-Ile-Pro-Arg-p-nitrocanilid, Pharmacia Hepar Inc., 500 μ M finálna koncentrácia).

Získané výsledky testov (inhibičnej konštanty K_i (FXa) na inhibíciu faktora Xa sú uvedené v nasledujúcej tabuľke 1.

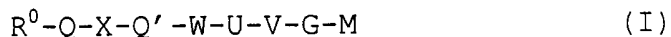
Tabuľka 1

Príklad	Ki (FXa) [μ M]	Príklad	Ki (FXa) [μ M]	Príklad	Ki (FXa) [μ M]
1	0,600	24	1,128	85	0,304
2	1,540	28	0,960	86	0,026
3	5,410	31	9,340	87	0,070
4	0,298	32	0,970	88	0,140
5	0,167	54	6,515	89	0,044
6	0,050	55	0,650	91	1,393
7	2,820	56	4,327	92	0,028
8	0,106	57	6,217	93	0,188
9	0,306	60	1,051	94	0,760
10	0,061	61	0,057	95	29,734
11	1,378	66	1,484	97	3,497
12	3,005	67	0,018	99	3,709
13	1,412	68	3,040	100	0,298
14	2,184	77	0,076	101	0,057
15	2,221	78	0,037	102	0,636
16	4,219	79	0,029	117	0,588
17	0,407	80	0,050	118	0,316
18	6,200	81	0,241	119	1763
19	0,095	83	0,125	120	0,048
20	0,020	84	4,883	121	0,075

Príklad	Ki (FXa) [μM]	Príklad	Ki (FXa) [μM]	Príklad	Ki (FXa) [μM]
128	40,95	198	5,004	232	0,192
129	25,18	199	0,01	233	0,275
132	0,054	200	0,108	234	4,531
133	0,020	201	0,314	236	0,420
134	0,037	202	0,025	237	1,554
140	69,50	203	0,013	238	0,013
143	38,79	204	0,036	239	3,839
144	0,041	205	0,102	240	1,345
145	0,591	206	0,124	241	2,168
165	0,950	207	0,068	242	2,939
166	0,110	208	1,552		
167	0,277	209	1,931		
168	0,024	210	2,494		
169	0,277	212	0,040		
170	1,796	213	0,071		
171	0,130	214	0,203		
172	6,450	215	0,059		
176	0,365	216	4,605		
177	0,226	217	0,206		
178	0,263	218	0,712		
179	0,086	219	3,348		
180	0,255	221	0,307		
181	0,041	222	0,072		
182	0,312	223	0,044		
183	0,233	224	0,020		
184	0,617	225	0,065		
185	0,039	226	0,082		
186	0,401	227	0,058		
187	0,964	228	0,220		
195	6,737	229	0,285		
196	4,265	230	0,649		
197	6,028	231	0,227		

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Zlúčenina všeobecného vzorca I,



kde

R^0 je fenylová skupina, pričom je fenylová skupina nesubstituovaná alebo nezávisle mono-, di- alebo trisubstituovaná substituentom R^2 , alebo pyridylová skupina, pričom je pyridylová skupina nesubstituovaná alebo nezávisle mono-, di- alebo trisubstituovaná substituentom R^2 ,

R^2 je halogén, skupina $-NO_2$, skupina $-CN$, skupina $-C(O)-NH_2$, skupina $-OH$, skupina $-NH_2$, skupina $-NH-C(O)$, skupina $-NH-C(O)-(C_1-C_8)$ -alkyl, skupina $-NH-C(O)-(C_1-C_8)$ -alkyl, skupina $-(C_1-C_8)$ -alkyl, kde alkyl je v každom prípade nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe s halogénom, skupinou $-NH_2$, skupinou $-OH$ alebo metoxyskupinou, alebo $-(C_1-C_8)$ -alkyloxyskupina, kde alkyloxyskupina je nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe s halogénom, skupinou $-NH_2$, skupinou $-OH$ alebo metoxyskupinou,

Q je priama väzba,

Q' je skupina $-O-$,

X $-(C_1-C_3)$ -alkylénová skupina,

W je fenylová, pyridylová alebo pyrimidylová skupina, pričom je skupina W nesubstituovaná alebo nezávisle mono-, di- alebo trisubstituovaná substituentom R^1 ,

s tou výhradou, že Q' a U nie sú navzájom v orto-polohe;

- R¹ je 1. atóm halogénu,
2. skupina -NO₂,
 3. skupina -CN,
 4. skupina -NR⁴R⁵, kde R⁴ a R⁵ sú definované za týmto,
 5. -O-(C₁-C₈)-alkyl, kde alkylová skupina je nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R¹³,
 6. skupina -OH,
 7. skupina -SO₂-NH₂,
 8. (C₁-C₈)-alkyloxyskupina, kde alkylová skupina je nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R¹³,
 9. (C₆-C₁₄)-arylová skupina, kde arylová skupina je nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R¹³,
 10. (C₁-C₈)-alkylová skupina, kde alkylová skupina je nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R¹³,
 11. hydroxykarbonyl-(C₁-C₈)-alkylureidoskupina, kde alkylová skupina je nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R¹³,
 12. (C₁-C₈)-alkyloxykarbonyl-(C₁-C₈)-alkylureidoskupina, kde alkylová skupina je nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R¹³,
 13. (C₁-C₈)-alkylsulfonylová skupina, kde alkylová skupina je nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná

nezávisle na sebe substituentom R^{13} ,

14. skupina $-NH-C(O)$,

15. skupina $-C(O)-NR^4R^5$, kde R^4 a R^5 sú definované za týmto,

16. skupina $-COOH$;

17. $-C(O)-(C_1-C_6)$ -alkylová skupina, kde alkylová skupina je nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R^{13} ,

18. $-C(O)-O-(C_1-C_4)$ -alkylová skupina, kde alkylová skupina je nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R^{13} ,

19. skupina $-C(O)-NR^{11}R^{12}$,

20. skupina $-C(NH)-NH_2$,

21. skupina $-NH-C(O)-NH_2$,

22. $-S-(C_1-C_8)$ -alkylová skupina, kde alkylová skupina je nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R^{13} ,

23. $-(C_1-C_8)$ -alkyltioskupina, kde alkylová skupina je nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R^{13} , alebo

24. skupina $R^{11}R^{12}N-$, alebo

dva zvyšky R^1 viazané na susedné kruhové uhlíkové atómy spoločne s uhlíkovými atómami, ku ktorým sú pripojené, tvoria di-oxalánový kruh alebo aromatický kruh kondenzovaný k W , kde kruh tvorený dvoma R^1 zvyškami je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe substituentom R^{13} ,

R^{11} a R^{12} spoločne s dusíkovým atómom, ku ktorému sú viazané,

tvoria nasýtený alebo nenasýtený 5- až 6-členný monocyklický heterocyklický kruh, ktorý okrem dusíkového atómu, nesúceho R^{11} a R^{12} , môže obsahovať jeden alebo dva identické alebo rôzne kruhové heteroatómy vybrané zo skupiny kyslík, síra a dusík, a kde jeden alebo dva z kruhových uhľíkových atómov môžu byť substituované oxoskupinou za vzniku $-C(O)-$ zvyšku(ov),

R^{13} je atóm halogénu, skupina $-NO_2$, skupina $-CN$, skupina $-OH$, $-(C_1-C_8)$ -alkylová skupina, $-(C_1-C_8)$ -alkyloxyskupina, skupina $-CF_3$, $-C(O)-NH_2$, skupina $-NH_2$ alebo zvyšok V-G-M, kde V, G a M sú definované za týmto,

R^{10} je vodíkový atóm alebo $-(C_1-C_4)$ -alkylová skupina,

U a G sú nezávisle na sebe identické alebo rozdielne a znamenajú skupinu $-(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_m-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)-SO_2-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-C(O)-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-CH(OH)-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_n-$ alebo $-(CH_2)_m-O-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$,

G je priama väzba

n a m sú nezávisle na sebe identické alebo rozdielne a znamenajú celé čísla nula, 1, 2, 3, 4, 5 alebo 6,

pričom sú alkylénové zvyšky, ktoré sú tvorené skupinami $-(CH_2)_m-$ alebo $-(CH_2)_n-$, nesubstituované alebo mono-, di- alebo trisubstituované nezávisle na sebe $-(C_1-C_4)$ -alkylovou skupinou; skupinou $-C(O)-OH$, $-C(O)-O-(C_1-C_4)$ -alkylovou skupinou, skupinou $-C(O)-NR^4R^5$, skupinou $-SO_2$, skupinou $-NR^4R^5$ alebo $-(C_1-C_8)$ -alkyl-sulfonylovou skupinou,

R^4 a R^5 sú nezávisle na sebe identické alebo rozdielne a sú vodíkový atóm; $-(C_1-C_8)$ -alkylová skupina, kde alkylová skupina je nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R^{13} , skupina $-(C_6-C_{14})$ -aryl- $-(C_1-C_4)$ -alkyl-, kde sú alkylová skupina a aryllová skupina nezávisle na sebe nesubstituované alebo mono-, di- alebo trisubstituované

substituentom R^{13} , skupina $-(C_6-C_{14})$ -aryl-, kde je arylová skupina nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R^{13} , $-(C_6-C_{14})$ -heteroarylová skupina, kde je heteroarylová skupina nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R^{13} alebo skupina $-(C_6-C_{14})$ -heteroaryl- (C_1-C_4) -alkyl-, kde sú alkylová a heteroarylová skupina nezávisle na sebe nesubstituované alebo mono-, di- alebo trisubstituované substituentom R^{13} , alebo

R^4 a R^5 spoločne s dusíkovým atómom, ku ktorému sú viazané, tvoria nasýtený 5- až 7-členný monocyklický heterocyklický kruh, ktorý okrem dusíkového atómu nesúceho R^4 a R^5 môže obsahovať jeden alebo dva identické alebo rôzne kruhové heteroatómy vybrané zo skupiny kyslík, síra a dusík; kde spomínaný heterocyklický kruh je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe substituentom R^{13} ,

V je 1. priama väzba,

2. $-(C_1-C_6)$ -alkylénová skupina, ktorá je rozvetvená alebo nerozvetvená a ktorá je nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe atómom halogénu, skupinou $=O$, skupinou $-CN$, skupinou $-OH$, skupinou $-NR^4R^5$, skupinou $-C(O)-OH$, $-C(O)-O-(C_1-C_4)$ -alkylovou skupinou, skupinou $-SO_2-NR^4R^5$, skupinou $-C(O)-NR^4R^5$ alebo $-(C_1-C_8)$ -alkylsulfonylovou skupinou,

3. 3- až 7-členná cyklická skupina, obsahujúca až 1, 2, 3 alebo 4 heteroatómy vybrané zo skupiny dusík, síra alebo kyslík, kde spomínaná cyklická skupina je nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R^{14} ,

4. 6- až 14-členná arylová skupina, kde je arylová skupina nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R^{14} , alebo

5. heteroarylová skupina, kde je spomínaná heteroarylová skupina nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R^{14} ,

R^{14} je R^1 , atóm halogénu, skupina $-OH$, skupina $-NR^4R^5$, skupina $=O$, $-(C_1-C_4)$ -alkylová skupina, $-(C_1-C_4)$ -alkoxylová skupina, skupina $-NO_2$, skupina $-C(O)-OH$, skupina $-CN$, $-C(O)-O-(C_1-C_4)$ -alkylová skupina, skupina $-C(O)-NR^4R^5$, $-(C_1-C_8)$ -alkylsulfonylová skupina, $-O$ -heteroarylová skupina, $-NR^{10}-C(O)-NH-(C_1-C_8)$ -alkylová skupina, skupina $-NR^{10}-C(O)-NH-[(C_1-C_8)\text{-alkyl}]_2$, skupina $-SO_2-NR^4R^5$, skupina $-SR^4$, alebo skupina $-SO_2$, kde R^4 , R^5 a R^{10} sú definované pred týmto, a

M je 1. vodíkový atóm,

2. $-(C_1-C_8)$ -alkylová skupina, kde je alkylová skupina nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R^{14} ,

3. skupina $-C(O)-NR^4R^5$,

4. $-(C_6-C_{14})$ -arylová skupina, kde je arylová skupina nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R^{14} ,

5. $-(C_6-C_{14})$ -heteroarylová skupina, kde je heteroarylová skupina nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R^{14} ,

6. 3- až 7-členná cyklická skupina, kde je spomínaná cyklická skupina nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R^{14} ,

7. 3- až 7-členná cyklická skupina, obsahujúca až 1, 2, 3 alebo 4 heteroatómy vybrané zo skupiny dusík, síra alebo kyslík, kde je spomínaná cyklická skupina nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R^{14} , kde R^{14} je definovaný pred týmto,

8. skupina $-\text{NH}-\text{CH}(\text{NA}^1)(\text{NA}^2)$, kde A^1 a A^2 sú nezávisle na sebe identické alebo rozdielne a znamenajú vodíkový atóm alebo $-(\text{C}_1-\text{C}_8)$ -alkylovú skupinu, alebo A^1 a A^2 spoločne s dusíkovým atómom, ku ktorému sú každý viazaný, tvoria nasýtený 5- alebo 6-členný monocyklický heterocyklický kruh, ktorý je nasýtený alebo aromatický, alebo

9. skupina $-\text{CH}(\text{NA}^1)(\text{NA}^2)$, kde A^1 a A^2 sú nezávisle na sebe identické alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm alebo $-(\text{C}_1-\text{C}_8)$ -alkylovú skupinu, alebo A^2 spoločne s dusíkovým atómom, ku ktorému je pripojený, tvoria nasýtený 5- alebo 6-členný monocyklický heterocyklický kruh, ktorý obsahuje 2 dusíkové atómy a je nasýtený alebo aromatický,

s výnimkou zlúčenín 3-benzyloxy-4-metyl-2-nitro-N-[2-(4-fenyl-piperazín-1-yl)etyl]benzamid a N-{2-[4-(4-karboxy-1,3-tiazol-2-yl)-1,3-tiazol-2-yl]etyl}-2-nitro-3-benzyloxy-4-metylbenzamid,

vo všetkých jej stereoizomérnych formách a ich zmesiach v ľubovoľnom pomere, polymorfné formy a ich zmesi v ľubovoľnom pomere a jej fyziologicky prijateľné soli.

2. Zlúčenina všeobecného vzorca I podľa nároku 1, kde

R^0 je fenylová skupina, pričom je fenylová skupina nesubstituovaná alebo nezávisle mono-, di- alebo trisubstituovaná substituentom R^2 , alebo pyridylová skupina, pričom je pyridylová skupina nesubstituovaná alebo nezávisle mono-, di- alebo trisubstituovaná substituentom R^2 ,

R^2 je halogén, skupina $-\text{CN}$, skupina $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$, $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -alkylová skupina, alebo $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -alkyloxyskupina, pričom je alkylová alebo alkyloxyskupina nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe aminoskupinou alebo metoxyskupinou,

Q je priama väzba,

Q' je skupina -O-,

X -(C₁-C₃)-alkylénová skupina,

W je fenylová, pyridylová alebo pyrimidylová skupina, pričom je skupina W nesubstituovaná alebo nezávisle mono-, di- alebo trisubstituovaná substituentom R¹,

s tou výhradou, že Q' a U nie sú navzájom v orto-polohe;

R¹ je 1. atóm halogénu,

2. skupina -NO₂,

3. skupina -CN,

4. skupina -NH₂,

5. -(C₁-C₄)-alkylaminoskupina, kde je alkylová skupina nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R¹³,

6. skupina -OH,

7. skupina -SO₂-NH₂,

8. (C₁-C₄)-alkyloxyskupina, kde alkylová skupina je nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R¹³,

9. (C₆-C₁₄)-arylová skupina, kde arylová skupina je nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R¹³,

10. (C₁-C₄)-alkylová skupina, kde alkylová skupina je nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R¹³,

11. hydroxykarbonyl-(C₁-C₄)-alkylureidoskupina, kde alkylová skupina je nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R¹³,

12. (C₁-C₄)-alkyloxykarbonyl-(C₁-C₄)-alkylureidoskupina, kde alkylová skupina je nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R¹³,

13. (C₁-C₄)-alkylsulfonylová skupina, kde alkylová skupina je nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R¹³,

14. bis[(C₁-C₄)-alkyl]aminoskupina, kde alkylová skupina je nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R¹³,

15. skupina -C(O)-NH₂,

16. skupina -C(O)-OH;

17. -C(O)-(C₁-C₄)-alkylová skupina, kde alkylová skupina je nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R¹³,

18. -C(O)-NH-(C₁-C₄)-alkylová skupina, kde alkylová skupina je nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R¹³,

19. -C(O)-N-[(C₁-C₄)-alkyl]₂ová skupina, kde alkylová skupina je nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R¹³,

20. skupina -C(NH)-NH₂,

21. ureidoskupina,

22. -(C₁-C₄)-alkyltioskupina, kde alkylová skupina je nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R¹³, alebo

23. skupina $R^{11}R^{12}N-$, alebo

dva zvyšky R^1 viazané na susedné kruhové uhlíkové atómy spoločne s uhlíkovými atómami, ku ktorým sú pripojené, tvoria aromatický kruh kondenzovaný k W, kde kruh tvorený dvoma R^1 zvyškami je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe substituentom R^{13} ,

R^{11} a R^{12} spoločne s dusíkovým atómom, ku ktorému sú viazané, tvoria nasýtený alebo nenasýtený 5- až 6-členný monocyklický heterocyklický kruh, ktorý okrem dusíkového atómu, nesúceho R^{11} a R^{12} , môže obsahovať jeden alebo dva identické alebo rôzne kruhové heteroatómy vybrané zo skupiny kyslík, síra a dusík,

R^{13} je atóm halogénu, skupina $-CN$, $-(C_1-C_4)$ -alkylová skupina, $-(C_1-C_4)$ -alkyloxyskupina, skupina $-CF_3$, $-C(O)-NH_2$, alebo skupina $-NH_2$,

R^{10} je vodíkový atóm alebo $-(C_1-C_4)$ -alkylová skupina,

U a G sú nezávisle na sebe identické alebo rozdielne a znamenajú skupinu $-(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_m-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-C(O)-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n-$ alebo $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-(CH_2)_n-$,

G je priama väzba

n a m sú nezávisle na sebe identické alebo rozdielne a znamenajú celé čísla nula, 1, 2 alebo 3,

pričom sú alkylénové zvyšky nesubstituované alebo mono-, di- alebo trisubstituované nezávisle na sebe $-(C_1-C_4)$ -alkylovou skupinou; skupinou $-C(O)-OH$, $-C(O)-O-(C_1-C_4)$ -alkylovou skupinou alebo skupinou $-C(O)-NR^4R^5$,

R^4 a R^5 sú nezávisle na sebe identické alebo rozdielne a sú vodíkový atóm; $-(C_1-C_6)$ -alkylová skupina, kde alkylová skupina je nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R^{13} , skupina

-(C₆-C₁₄)-aryl-(C₁-C₄)-alkyl-, kde sú alkylová skupina a arylová skupina nezávisle na sebe nesubstituované alebo mono-, di- alebo trisubstituované substituentom R¹³, skupina -(C₆-C₁₄)-aryl-, kde je arylová skupina nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R¹³, -(C₆-C₁₄)-heteroarylová skupina, kde je heteroarylová skupina nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R¹³ alebo skupina -(C₆-C₁₄)-heteroaryl-(C₁-C₄)-alkyl-, kde sú alkylová a heteroarylová skupina nezávisle na sebe nesubstituované alebo mono-, di- alebo trisubstituované substituentom R¹³, alebo

R⁴ a R⁵ spoločne s dusíkovým atómom, ku ktorému sú viazané, tvoria nasýtený 5-až 7-členný monocyklický heterocyklický kruh, ktorý okrem dusíkového atómu nesúceho R⁴ a R⁵ môže obsahovať jeden alebo dva identické alebo rôzne kruhové heteroatómy vybrané zo skupiny kyslík, síra a dusík; kde spomínaný heterocyklický kruh je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe substituentom R¹³,

V je 1. priama väzba,

2. -(C₁-C₄)-alkylénová skupina, ktorá je rozvetvená alebo nerozvetvená, a ktorá je nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe atómom halogénu, skupinou =O, skupinou -CN, skupinou -OH, skupinou -NR⁴R⁵, skupinou -C(O)-OH, -C(O)-O-(C₁-C₄)-alkylovou skupinou, skupinou -SO₂-NR⁴R⁵, skupinou -C(O)-NR⁴R⁵ alebo -(C₁-C₄)-alkylsulfonylovou skupinou,

3. 5- až 7-členná cyklická skupina obsahujúca až 1, 2, 3 alebo 4 heteroatómy vybrané zo skupiny dusík, síra alebo kyslík, kde spomínaná cyklická skupina je nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R¹⁴,

4. 6- až 14-členná arylová skupina, kde je arylová skupina nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávis-

le na sebe substituentom R^{14} , alebo

5. 6- až 14-členná heteroarylová skupina, kde je spomínaná heteroarylová skupina nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R^{14} ,

R^{14} je atóm halogénu, skupina $-OH$, skupina $-NR^4R^5$, skupina $=O$, $-(C_1-C_4)$ -alkylová skupina, $-(C_1-C_4)$ -alkoxylová skupina, skupina $-NO_2$, skupina $-C(O)-OH$, skupina $-CN$, $-C(O)-O-(C_1-C_4)$ -alkylová skupina, skupina $-C(O)-NR^4R^5$, $-(C_1-C_8)$ -alkylsulfonylová skupina, skupina $-C(O)-NR^4R^5$, skupina $-SO_2-NR^4R^5$, $-C(O)-NH-(C_1-C_8)$ -alkylová skupina, skupina $-C(O)-NH-[(C_1-C_8)\text{-alkyl}]_2$, $-NR^{10}-C(O)-NH-(C_1-C_8)$ -alkylová skupina, skupina $-C(O)-NH_2$ alebo skupina $-NR^{10}-C(O)-NH-[(C_1-C_8)\text{-alkyl}]_2$, kde R^4 , R^5 a R^{10} sú definované pred týmto, a

M je 1. vodíkový atóm,

2. $-(C_1-C_8)$ -alkylová skupina, kde je alkylová skupina nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R^{14} ,

3. skupina $-C(O)-NR^4R^5$,

4. $-(C_6-C_{14})$ -arylová skupina, kde je arylová skupina nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R^{14} ,

5. $-(C_6-C_{14})$ -heteroarylová skupina, kde je heteroarylová skupina nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R^{14} ,

6. 5- až 7-členná cyklická skupina, kde je spomínaná cyklická skupina nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R^{14} ,

7. 5- až 7-členná cyklická skupina, obsahujúca až 1, 2, 3 alebo 4 heteroatómy vybrané zo skupiny dusík, síra alebo kyslík, kde je spomínaná cyklická skupina nesubstituovaná alebo mo-

no-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R^{14} , kde R^{14} je definovaný pred týmto.

3. Zlúčenina všeobecného vzorca I podľa nárokov 1 alebo 2, kde

R^0 je fenylová skupina, pričom je fenylová skupina nesubstituovaná alebo nezávisle mono- alebo disubstituovaná substituentom R^2 , alebo pyridylová skupina, pričom je pyridylová skupina nesubstituovaná alebo nezávisle mono- alebo disubstituovaná substituentom R^2 ,

R^2 je halogén, skupina $-CN$, skupina $-C(O)-NH_2$, $-(C_1-C_3)$ -alkylová skupina, alebo $-(C_1-C_3)$ -alkyloxyskupina, pričom je alkylová alebo alkyloxyskupina nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe aminoskupinou alebo metoxyskupinou,

Q je priama väzba,

Q' je skupina $-O-$,

X $-(C_1-C_3)$ -alkylénová skupina,

W je fenylová, pyridylová alebo pyrimidylová skupina, pričom je skupina W nesubstituovaná alebo nezávisle mono-, di- alebo trisubstituovaná substituentom R^1 ,

s tou výhradou, že Q' a U nie sú navzájom v orto-polohe;

R^1 je 1. atóm halogénu,

2. skupina $-NO_2$,

3. skupina $-CN$,

4. skupina $-NH_2$,

5. $-(C_1-C_4)$ -alkylaminoskupina, kde je alkylová skupina nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R^{13} ,

6. skupina -OH,
7. skupina -SO₂-NH₂,
8. (C₁-C₄)-alkyloxyskupina, kde alkylová skupina je nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R¹³,
9. (C₆-C₁₄)-arylová skupina, kde arylová skupina je nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R¹³,
10. (C₁-C₄)-alkylová skupina, kde alkylová skupina je nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R¹³,
11. (C₁-C₄)-alkylsulfonylová skupina, kde alkylová skupina je nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R¹³,
12. bis[(C₁-C₄)-alkyl]aminoskupina, kde alkylová skupina je nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R¹³,
13. skupina -C(O)-NH₂,
14. skupina -C(O)-OH;
15. -C(O)-(C₁-C₄)-alkylová skupina, kde alkylová skupina je nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R¹³,
16. -C(O)-NH-(C₁-C₄)-alkylová skupina, kde alkylová skupina je nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R¹³,
17. -C(O)-N-[(C₁-C₄)-alkylová skupina, kde alkylová skupina je nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R¹³,

18. skupina $-C(NH)-NH_2$,

19. ureidoskupina,

20. $-(C_1-C_4)$ -alkyltioskupina, kde alkylová skupina je nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R^{13} , alebo

21. skupina $R^{11}R^{12}N-$, alebo

dva zvyšky R^1 viazané na susedné kruhové uhlíkové atómy spoločne s uhlíkovými atómami, ku ktorým sú pripojené, tvoria aromatický kruh kondenzovaný k W, kde kruh tvorený dvoma R^1 zvyškami je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe substituentom R^{13} ,

R^{11} a R^{12} spoločne s dusíkovým atómom, ku ktorému sú viazané, tvoria nasýtený alebo nenasýtený 5- až 6-členný monocyklický heterocyklický kruh, ktorý okrem dusíkoveho atómu, nesúceho R^{11} a R^{12} , môže obsahovať jeden alebo dva identické alebo rôzne kruhové heteroatómy vybrané zo skupiny kyslík, síra a dusík,

R^{13} je atóm halogénu, skupina $-CN$, $-(C_1-C_4)$ -alkylová skupina, $-(C_1-C_4)$ -alkyloxyskupina, skupina $-CF_3$, $-C(O)-NH_2$, alebo skupina $-NH_2$,

R^{10} je vodíkový atóm alebo $-(C_1-C_4)$ -alkylová skupina,

U znamená skupinu $-(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_m-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$,

$-(CH_2)_m-C(O)-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n-$ alebo

$-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-(CH_2)_n-$,

n a m sú nezávisle na sebe identické alebo rozdielne a znamenajú celé čísla nula, 1, 2 alebo 3, pričom sú alkylénové zvyšky nesubstituované alebo mono-, di- alebo trisubstituované nezávisle na sebe $-(C_1-C_4)$ -alkylovou skupinou; skupinou $-C(O)-OH$, $-C(O)-O-(C_1-C_4)$ -alkylovou skupinou alebo skupinou $-C(O)-NR^4R^5$,

R^4 a R^5 sú nezávisle na sebe identické alebo rozdielne a sú vodíkový atóm; $-(C_1-C_6)$ -alkylová skupina, kde alkylová skupina je nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R^{13} , skupina $-(C_6-C_{14})$ -aryl- (C_1-C_4) -alkyl-, kde sú alkylová skupina a aryllová skupina nezávisle na sebe nesubstituované alebo mono-, di- alebo trisubstituované substituentom R^{13} , skupina $-(C_6-C_{14})$ -aryl-, kde je aryllová skupina nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R^{13} , $-(C_6-C_{14})$ -heteroarylová skupina, kde je heteroarylová skupina nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R^{13} alebo skupina $-(C_6-C_{14})$ -heteroaryl- (C_1-C_4) -alkyl-, kde sú alkylová a heteroarylová skupina nezávisle na sebe nesubstituované alebo mono-, di- alebo trisubstituované substituentom R^{13} , alebo

R^4 a R^5 spoločne s dusíkovým atómom, ku ktorému sú viazané, tvoria nasýtený 5- až 7-členný monocyklický heterocyklický kruh, ktorý okrem dusíkového atómu nesúceho R^4 a R^5 môže obsahovať jeden alebo dva identické alebo rôzne kruhové heteroatómy vybrané zo skupiny kyslík, síra a dusík; kde spomínaný heterocyklický kruh je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe substituentom R^{13} ,

G znamená priamu väzbu, skupinu $-(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_m-C(O)-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-C(O)-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n-$ alebo $-(CH_2)_m-SO_2-(CH_2)_n-$,

V je 1. priama väzba,

2. $-(C_1-C_4)$ -alkylénová skupina, ktorá je rozvetvená alebo nerozvetvená, a ktorá je nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe atómom halogénu, skupinou $=O$, skupinou $-CN$, skupinou $-NR^4R^5$, skupinou $-C(O)-OH$, $-C(O)-O-(C_1-C_4)$ -alkylovou skupinou, skupinou $-SO_2-NR^4R^5$, skupinou $-C(O)-NR^4R^5$ alebo $-(C_1-C_4)$ -alkylsulfonylovou skupinou,

3. 5- až 7-členná cyklická skupina, obsahujúca až 1, 2, 3 alebo 4 heteroatómy vybrané zo skupiny dusík, síra alebo kyslík, kde spomínaná cyklická skupina je nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R^{14} ,

4. 6- až 14-členná arylová skupina, kde je arylová skupina nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R^{14} , alebo

5. 6- až 14-členná heteroarylová skupina, kde je spomínaná heteroarylová skupina nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R^{14} ,

R^{14} je atóm halogénu, skupina $-OH$, skupina $-NR^4R^5$, skupina $=O$, $-(C_1-C_4)$ -alkylová skupina, $-(C_1-C_4)$ -alkoxylová skupina, skupina $-NO_2$, skupina $-C(O)-OH$, skupina $-CN$, $-C(O)-O-(C_1-C_4)$ -alkylová skupina, skupina $-C(O)-NR^4R^5$, $-(C_1-C_8)$ -alkylsulfonylová skupina, skupina $-C(O)-NR^4R^5$, skupina $-SO_2-NR^4R^5$, $-C(O)-NH-(C_1-C_8)$ -alkylová skupina, skupina $-C(O)-NH-[(C_1-C_8)$ -alkyl] $_2$, $-NR^{10}-C(O)-NH-(C_1-C_8)$ -alkylová skupina, skupina $-C(O)-NH_2$ alebo skupina $-NR^{10}-C(O)-NH-[(C_1-C_8)$ -alkyl] $_2$, kde R^4 , R^5 a R^{10} sú definované pred týmto, a

M je 1. vodíkový atóm,

2. $-(C_1-C_4)$ -alkylová skupina, kde je alkylová skupina nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R^{14} ,

3. skupina $-C(O)-NR^4R^5$,

4. $-(C_6-C_{14})$ -arylová skupina, kde je arylová skupina nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R^{14} ,

5. $-(C_6-C_{14})$ -heteroarylová skupina, kde je heteroarylová skupina nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná

nezávisle na sebe substituentom R^{14} ,

6. 5- až 7-členná cyklická skupina, kde je spomínaná cyklická skupina nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R^{14} ,

7. 5- až 7-členná cyklická skupina, obsahujúca až 1, 2, 3 alebo 4 heteroatómy vybrané zo skupiny dusík, síra alebo kyslík, kde je spomínaná cyklická skupina nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R^{14} , kde R^{14} je definovaný pred týmto.

4. Zlúčenina všeobecného vzorca I podľa jedného či viacerých z nárokov 1 až 3, kde

R^0 je fenylová skupina, pričom je fenylová skupina nesubstituovaná alebo nezávisle mono- alebo disubstituovaná substituentom R^2 , alebo pyridylová skupina, pričom je pyridylová skupina nesubstituovaná alebo nezávisle mono- alebo disubstituovaná substituentom R^2 ,

R^2 je halogén, skupina $-CN$, skupina $-C(O)-NH_2$, $-(C_1-C_3)$ -alkylová skupina, alebo $-(C_1-C_3)$ -alkyloxyskupina, pričom je alkylová alebo alkyloxyskupina nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe aminoskupinou alebo metoxyskupinou,

Q je priama väzba,

Q' je skupina $-O-$,

X $-(C_1-C_3)$ -alkylénová skupina,

W je fenylová alebo pyridylová skupina, pričom je skupina W nesubstituovaná alebo nezávisle mono-, di- alebo trisubstituovaná substituentom R^1 ,

s tou výhradou, že Q' a U nie sú navzájom v orto-polohe;

- R^1 je 1. atóm halogénu,
2. skupina $-\text{NO}_2$,
 3. skupina $-\text{CN}$,
 4. skupina $-\text{NH}_2$,
 5. $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -alkylaminoskupina, kde je alkylová skupina nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R^{13} ,
 6. skupina $-\text{OH}$,
 7. skupina $-\text{SO}_2-\text{NH}_2$,
 8. (C_1-C_4) -alkyloxyskupina, kde alkylová skupina je nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R^{13} ,
 9. $(\text{C}_6-\text{C}_{14})$ -arylová skupina, kde arylová skupina je nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R^{13} ,
 10. (C_1-C_4) -alkylová skupina, kde alkylová skupina je nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R^{13} ,
 11. (C_1-C_4) -alkylsulfonylová skupina, kde alkylová skupina je nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R^{13} ,
 12. *bis*[(C_1-C_4)-alkyl]aminoskupina, kde alkylová skupina je nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R^{13} ,
 13. skupina $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$,
 14. skupina $-\text{C}(\text{O})-\text{OH}$;
 15. $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -alkylová skupina, kde alkylová skupina

na je nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R^{13} ,

16. $-C(O)-NH-(C_1-C_4)$ -alkylová skupina, kde alkylová skupina je nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R^{13} ,

17. $-C(O)-N-[(C_1-C_4)$ -alkyl] $_2$ ová skupina, kde alkylová skupina je nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R^{13} ,

18. skupina $-C(NH)-NH_2$,

19. ureidoskupina,

20. $-(C_1-C_4)$ -alkyltioskupina, kde alkylová skupina je nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R^{13} , alebo

21. skupina $R^{11}R^{12}N-$, alebo

dva zvyšky R^1 viazané na susedné kruhové uhlíkové atómy spoločne s uhlíkovými atómami, ku ktorým sú pripojené, tvoria aromatický kruh kondenzovaný k W, kde kruh tvorený dvoma R^1 zvyškami je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe substituentom R^{13} ,

R^{11} a R^{12} spoločne s dusíkovým atómom, ku ktorému sú viazané, tvoria nasýtený alebo nenasýtený 5- až 6-členný monocyklický heterocyklický kruh, ktorý okrem dusíkového atómu, nesúceho R^{11} a R^{12} , môže obsahovať jeden alebo dva identické alebo rôzne kruhové heteroatómy vybrané zo skupiny kyslík a dusík,

R^{13} je atóm halogénu, skupina $-CN$, $-(C_1-C_4)$ -alkylová skupina, $-(C_1-C_4)$ -alkyloxyskupina, skupina $-CF_3$, $-C(O)-NH_2$ alebo skupina $-NH_2$,

R^{10} je vodíkový atóm alebo $-(C_1-C_4)$ -alkylová skupina,

U znamená skupinu $-(\text{CH}_2)_m-$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{10}-$ $(\text{CH}_2)_n-$,
 $-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{SO}_2-\text{NR}^{10}-$ $(\text{CH}_2)_n-$ alebo
 $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^{10}-\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_n-$,

n a m sú nezávisle na sebe identické alebo rozdielne a znamenajú celé čísla nula, 1, 2 alebo 3, pričom sú alkylénové zvyšky nesubstituované alebo mono-, di- alebo trisubstituované nezávisle na sebe $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -alkylovou skupinou; skupinou $-\text{C}(\text{O})-\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -alkylovou skupinou alebo skupinou $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^4\text{R}^5$,

R^4 a R^5 sú nezávisle na sebe identické alebo rozdielne a sú vodíkový atóm; $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -alkylová skupina, kde alkylová skupina je nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R^{13} , skupina $-(\text{C}_6-\text{C}_{14})$ -aryl- $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -alkyl-, kde sú alkylová skupina a aryllová skupina nezávisle na sebe nesubstituované alebo mono-, di- alebo trisubstituované substituentom R^{13} , skupina $-(\text{C}_6-\text{C}_{14})$ -aryl-, kde je aryllová skupina nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R^{13} , $-(\text{C}_6-\text{C}_{14})$ -heteroarylová skupina, kde je heteroarylová skupina nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R^{13} alebo skupina $-(\text{C}_6-\text{C}_{14})$ -heteroaryl- $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -alkyl-, kde sú alkylová a heteroarylová skupina nezávisle na sebe nesubstituované alebo mono-, di- alebo trisubstituované substituentom R^{13} , alebo

R^4 a R^5 spoločne s dusíkovým atómom, ku ktorému sú viazané, tvoria nasýtený 5- až 7-členný monocyklický heterocyklický kruh, ktorý okrem dusíkového atómu nesúceho R^4 a R^5 môže obsahovať jeden alebo dva identické alebo rôzne kruhové heteroatómy vybrané zo skupiny kyslík, síra a dusík; kde spomínaný heterocyklický kruh je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe substituentom R^{13} ,

G znamená priamu väzbu, skupinu $-(\text{CH}_2)_m-$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-$,
 $-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{10}-$ $(\text{CH}_2)_n-$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{S}-(\text{CH}_2)_n-$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-$,
 $-(\text{CH}_2)_m-\text{SO}_2-\text{NR}^{10}-$ $(\text{CH}_2)_n-$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^{10}-\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_n-$,

$-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^{10}-\text{SO}_2-\text{NR}^{10}-(\text{CH}_2)_n-$ alebo $-(\text{CH}_2)_m-\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_n-$, kde

n , m a R^{10} nadobúdajú významy uvedené pred týmto,

V je 1. priama väzba,

2. $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -alkylénová skupina, ktorá je rozvetvená alebo nerozvetvená a ktorá je nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe atómom halogénu, skupinou $=\text{O}$, skupinou $-\text{CN}$, skupinou $-\text{NR}^4\text{R}^5$, skupinou $-\text{C}(\text{O})-\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -alkylovou skupinou, skupinou $-\text{SO}_2-\text{NR}^4\text{R}^5$, skupinou $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^4\text{R}^5$ alebo $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -alkylsulfonylovou skupinou,

3. 5- až 7-členná cyklická skupina, obsahujúca až 1, 2, 3 alebo 4 heteroatómy vybrané zo skupiny dusík, síra alebo kyslík, kde spomínaná cyklická skupina je nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R^{14} ,

4. 6- až 14-členná arylová skupina, kde je arylová skupina nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R^{14} , alebo

5. 6- až 14-členná heteroarylová skupina, kde je spomínaná heteroarylová skupina nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R^{14} ,

R^{14} je atóm halogénu, skupina $-\text{OH}$, skupina $-\text{NR}^4\text{R}^5$, skupina $=\text{O}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -alkylová skupina, $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -alkoxylová skupina, skupina $-\text{NO}_2$, skupina $-\text{C}(\text{O})-\text{OH}$, skupina $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -alkylová skupina, skupina $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^4\text{R}^5$, $-(\text{C}_1-\text{C}_8)$ -alkylsulfonylová skupina, skupina $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^4\text{R}^5$, skupina $-\text{SO}_2-\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-(\text{C}_1-\text{C}_8)$ -alkylová skupina, skupina $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-[(\text{C}_1-\text{C}_8)\text{-alkyl}]_2$, $-\text{NR}^{10}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-(\text{C}_1-\text{C}_8)$ -alkylová skupina, skupina $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ alebo skupina $-\text{NR}^{10}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-[(\text{C}_1-\text{C}_8)\text{-alkyl}]_2$, kde R^4 , R^5 a R^{10} sú definované pred týmto, a

M je 1. vodíkový atóm,

2. $-(C_1-C_4)$ -alkylová skupina, kde je alkylová skupina nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R^{14} ,

3. skupina $-C(O)-NR^4R^5$,

4. $-(C_6-C_{14})$ -arylová skupina, kde je arylová skupina nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R^{14} ,

5. $-(C_6-C_{14})$ -heteroarylová skupina, kde je heteroarylová skupina nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R^{14} ,

6. 5- až 7-členná cyklická skupina, kde je spomínaná cyklická skupina nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R^{14} ,

7. 5- až 7-členná cyklická skupina, obsahujúca až 1, 2, 3 alebo 4 heteroatómy vybrané zo skupiny dusík, síra alebo kyslík, kde je spomínaná cyklická skupina nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R^{14} , kde R^{14} je definovaný pred týmto.

5. Zlúčenina všeobecného vzorca I podľa jedného či viacerých z nárokov 1 až 4, kde

R^0 je fenylová skupina, pričom je fenylová skupina nesubstituovaná alebo nezávisle mono- alebo disubstituovaná substituentom R^2 , alebo pyridylová skupina, pričom je pyridylová skupina nesubstituovaná alebo nezávisle mono- alebo disubstituovaná substituentom R^2 ,

R^2 je halogén, skupina $-CN$, skupina $-C(O)-NH_2$, $-(C_1-C_3)$ -alkylová skupina, alebo $-(C_1-C_3)$ -alkyloxyskupina, pričom je alkylová alebo alkyloxyskupina nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe aminoskupinou alebo metoxyskupinou,

Q je priama väzba,

Q' je skupina -O-,

X -(C₁-C₃)-alkylénová skupina,

W je fenylová alebo pyridylová skupina, pričom je skupina W nesubstituovaná alebo nezávisle mono-, di- alebo trisubstituovaná substituentom R¹,

s tou výhradou, že Q' a U sú navzájom v 1,2- alebo 1,3-substitučnej polohe; a ďalej s tou výhradou, že poloha 2 je nesubstituovaná, pokiaľ Q' a U sú navzájom v 1,3-substitučnej polohe;

R¹ je 1. atóm halogénu,

2. skupina -NO₂,

3. skupina -CN,

4. skupina -NH₂,

5. -(C₁-C₄)-alkylaminoskupina, kde je alkylová skupina nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R¹³,

6. skupina -OH,

7. skupina -SO₂-NH₂,

8. (C₁-C₄)-alkyloxyskupina, kde alkylová skupina je nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R¹³,

9. (C₆-C₁₄)-arylová skupina, pričom sa arylová skupina zvolí zo skupiny obsahujúcej fenylovú skupinu, naftylovú skupinu, bifenylylovú skupinu, fluorenylovú skupinu a antracenylovú skupinu, a je nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R¹³,

10. (C₁-C₄)-alkylová skupina, kde alkylová skupina je nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R¹³,

11. (C₁-C₄)-alkylsulfonylová skupina, kde alkylová skupina je nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R¹³,

12. bis[(C₁-C₄)-alkyl]aminoskupina, kde alkylová skupina je nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R¹³,

13. skupina -C(O)-NH₂,

14. skupina -C(O)-OH;

15. -C(O)-(C₁-C₄)-alkylová skupina, kde alkylová skupina je nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R¹³,

16. -C(O)-NH-(C₁-C₄)-alkylová skupina, kde alkylová skupina je nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R¹³,

17. -C(O)-N-[(C₁-C₄)-alkyl]₂ová skupina, kde alkylová skupina je nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R¹³,

18. skupina -C-(NH)-NH₂,

19. ureidoskupina,

20. -(C₁-C₄)-alkyltioskupina, kde alkylová skupina je nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R¹³, alebo

21. skupina R¹¹R¹²N-,

R¹¹ a R¹² spoločne s dusíkovým atómom, ku ktorému sú viazané, tvoria zvyšok zvolený zo skupiny zahŕňajúcej piperidín,

morfolín, piperazín, tiomorfolín, pyrolidín, pyrolidinón a ketopiperazín,

R^{13} je atóm halogénu, skupina $-CN$, $-(C_1-C_4)$ -alkylová skupina, $-(C_1-C_4)$ -alkyloxyskupina, skupina $-CF_3$, $-C(O)-NH_2$ alebo skupina $-NH_2$,

R^{10} je vodíkový atóm alebo $-(C_1-C_4)$ -alkylová skupina,

U znamená skupinu $-(CH_2)_m-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$, kde

n a m sú nezávisle na sebe identické alebo rozdielne a znamenajú celé čísla nula, 1 alebo 2,

R^4 a R^5 sú nezávisle na sebe identické alebo rozdielne a sú vodíkový atóm; $-(C_1-C_6)$ -alkylová skupina, kde alkylová skupina je nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R^{13} , skupina $-(C_6-C_{14})$ -aryl- $-(C_1-C_4)$ -alkyl-, kde aryllová skupina nadobúda významy definované pre W a alkylová skupina a aryllová skupina sú nezávisle na sebe nesubstituované alebo mono-, di- alebo trisubstituované substituentom R^{13} , skupina $-(C_6-C_{14})$ -aryl-, kde aryllová skupina nadobúda významy definované pre W a je nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R^{13} , $-(C_6-C_{14})$ -heteroarylová skupina, kde heteroarylová skupina nadobúda významy definované pre W a je nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R^{13} alebo skupina $-(C_6-C_{14})$ -heteroaryl- $-(C_1-C_4)$ -alkyl-, kde heteroarylová skupina nadobúda významy definované pre W a alkylová a heteroarylová skupina sú nezávisle na sebe nesubstituované alebo mono-, di- alebo trisubstituované substituentom R^{13} , alebo

R^4 a R^5 spoločne s dusíkovým atómom, ku ktorému sú viazané, tvoria zvyšok vybraný zo skupiny obsahujúcej aziridín, oxirán, azetidín, pyrol, furán, tiofén, dioxol, imidazol, pyrazol, oxazol, izoxazol, tiazol, izotiazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol,

tetrazol, pyridín, pyrán, tiopyrán, pyridazín, pyrimidín, pyrazín, 1,2-oxazín, 1,3-oxazín, 1,4-oxazín, 1,2-tiazín, 1,3-tiazín, 1,4-tiazín, 1,2,3-triazín, 1,2,4-triazín, 1,3,5-triazín, azepín, 1,2-diazepín, 1,3-diazepín a 1,4-diazepín; kde spomínaný zvyšok je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe substituentom R^{13} ,

G znamená priamu väzbu, skupinu $-(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$,
 $-(CH_2)_m-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n-$,
 $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n-$ alebo
 $-(CH_2)_m-SO_2-(CH_2)_n-$, kde

n , m a R^{10} nadobúdajú významy uvedené pred týmto,

V je 1. 5- až 7-členná cyklická skupina vybraná zo skupiny obsahujúcej pyrolín, pyrrolidín, tetrahydrofurán, tetrahydrotiofén, dihydropyridín, tetrahydropyridín, piperidín, 1,3-dioxolán, 2-imidazolín, imidazolidín, 4,5-dihydro-1,3-oxazol, 1,3-oxazolidín, 4,5-dihydro-1,3-tiazol, 1,3-tiazolidín, perhydro-1,4-dioxán, piperazín, perhydro-1,4-oxazín, perhydro-1,4-tiazín, perhydroazepín, indolín, izoindolín, 1,2,3,4-tetrahydrochinolín a 1,2,3,4-tetrahydroizochinolín, kde spomínaná cyklická skupina je nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R^{14} ,

2. $-(C_6-C_{14})$ -arylová skupina, kde arylová skupina je vybraná zo skupiny obsahujúcej fenylovú, naftylovú, bifenylylovú, fluorenylovú a antracenylovú skupinu a je nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R^{14} , alebo

3. $-(C_6-C_{14})$ -heteroarylová skupina, kde je heteroarylová skupina vybraná zo skupiny obsahujúcej aziridín, oxirán, azetidín, pyrol, furán, tiofén, dioxol, imidazol, pyrazol, oxazol, izoxazol, tiazol, izotiazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, tetrazol, pyridín, pyrán, tiopyrán, pyridazín, pyrimidín, pyrazín, 1,2-oxazín, 1,3-oxazín, 1,4-oxazín, 1,2-tiazín, 1,3-tiazín, 1,4-

-tiazín, 1,2,3-triazín, 1,2,4-triazín, 1,3,5-triazín, azepín, 1,2-diazepín, 1,3-diazepín, 1,4-diazepín, indol, izoindol, benzofurán, benzotiofén, 1,3-benzodioxol, indazol, chróman, benzimidazol, benzoxazol, benzotiazol, chinolín, izochinolín, izochróman, cinolín, chinazolín, chinoxalín, ftalazín, pteridín, pyridyl, pyridopyridíny, pyridoimidazoly, pyridopyrimidíny a purín, kde je spomínaná heteroarylová skupina nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R^{14} ,

R^{14} je atóm halogénu, skupina $-OH$, skupina $-NR^4R^5$, skupina $=O$, $-(C_1-C_4)$ -alkylová skupina, $-(C_1-C_4)$ -alkoxylová skupina, skupina $-NO_2$, skupina $-C(O)-OH$, skupina $-CN$, $-C(O)-O-(C_1-C_4)$ -alkylová skupina, skupina $-C(O)-NR^4R^5$, $-(C_1-C_8)$ -alkylsulfonylová skupina, skupina $-C(O)-NH_2$, skupina $-SO_2-NR^4R^5$, $-C(O)-NH-(C_1-C_8)$ -alkylová skupina, skupina $-C(O)-NH-[(C_1-C_8)-alkyl]_2$, $-NR^{10}-C(O)-NH-(C_1-C_8)$ -alkylová skupina, skupina $-C(O)-NH_2$ alebo skupina $-NR^{10}-C(O)-NH-[(C_1-C_8)-alkyl]_2$, kde

R^4 , R^5 a R^{10} sú definované pred týmto, a

M je 1. vodíkový atóm,

2. $-(C_1-C_4)$ -alkylová skupina, kde je alkylová skupina nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R^{14} ,

3. skupina $-C(O)-NR^4R^5$,

4. 5- až 7-členná cyklická skupina vybraná zo súboru zahŕňajúceho pyrolín, pyrrolidín, tetrahydrofurán, tetrahydrotiofén, dihydropyridín, tetrahydropyridín, piperidín, 1,3-dioxolán, 2-imidazolín, imidazolidín, 4,5-dihydro-1,3-oxazol, 1,3-oxazolidín, 4,5-dihydro-1,3-tiazol, 1,3-tiazolidín, perhydro-1,4-dioxán, piperazín, perhydro-1,4-oxazín, perhydro-1,4-tiazín, perhydroazepín, indolín, izoindolín, 1,2,3,4-tetrahydrochinolín

a 1,2,3,4-tetrahydroizochinolín, kde spomínaná cyklická skupina je nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R^{14} ,

5. $-(C_6-C_{14})$ -arylová skupina, kde je arylová skupina vybraná zo skupiny obsahujúcej fenylovú, naftylovú, bifenylylovú, fluorenylovú a antracenylovú skupinu a je nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R^{14} , alebo

6. $-(C_6-C_{14})$ -heteroarylová skupina, kde je heteroarylarylová skupina vybraná zo skupiny obsahujúcej aziridín, oxirán, azetidín, pyrol, furán, tiofén, dioxol, imidazol, pyrazol, oxazol, izoxazol, tiazol, izotiazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, tetrazol, pyridín, pyrán, tiopyrán, pyridazín, pyrimidín, pyrazín, 1,2-oxazín, 1,3-oxazín, 1,4-oxazín, 1,2-tiazín, 1,3-tiazín, 1,4-tiazín, 1,2,3-triazín, 1,2,4-triazín, 1,3,5-triazín, azepín, 1,2-diazepín, 1,3-diazepín, 1,4-diazepín, indol, izoindol, benzofurán, benzotiofén, 1,3-benzodioxol, indazol, chróman, benzimidazol, benzoxazol, benzotiazol, chinolín, izochinolín, izochróman, cinolín, chinazolín, chinoxalín, ftalazín, pteridín, pyridyl, pyridopyridíny, pyridoimidazoly, pyridopyrimidíny a purín, kde spomínaná heteroarylová skupina je nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná navzájom nezávisle substituentom R^{14} ,

vo všetkých jej stereoizomérnych formách a ich zmesiach v ľubovoľnom pomere a jej fyziologicky prijateľné soli.

6. Zlúčenina všeobecného vzorca I podľa jedného či viacerých z nárokov 1 až 5, kde

R^0 je fenylová skupina, pričom je fenylová skupina nesubstituovaná alebo nezávisle mono- alebo disubstituovaná substituentom R^2 , alebo pyridylová skupina, pričom je pyridylová skupina nesubstituovaná alebo nezávisle mono- alebo

disubstituovaná substituentom R^2 ,

R^2 je halogén alebo skupina $-CN$,

Q je priama väzba,

Q' je skupina $-O-$,

X je etylénová skupina,

W je fenylová alebo pyridylová skupina, pričom je skupina W nesubstituovaná alebo nezávisle mono-, di- alebo trisubstituovaná substituentom R^1 ,

s tou výhradou, že Q' a U sú navzájom v 1,2- alebo 1,3-substitučnej polohe a poloha 2 je nesubstituovaná,

R^1 je atóm halogénu, skupina $-NO_2$, skupina $-CN$, skupina $-NH_2$, $-(C_1-C_4)$ -alkylaminoskupina, kde je alkylová skupina nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R^{13} , skupina $-OH$, skupina $-SO_2-NH_2$, (C_1-C_4) -alkyloxyskupina, kde alkylová skupina je nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R^{13} , (C_6-C_{14}) -arylová skupina, pričom sa arylová skupina zvolí zo skupiny obsahujúcej fenylovú skupinu, naftylovú skupinu, bifenylylovú skupinu, fluorenylovú skupinu a antracenylovú skupinu, a je nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R^{13} , (C_1-C_4) -alkylová skupina, kde alkylová skupina je nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R^{13} , (C_1-C_4) -alkylsulfonylová skupina, kde alkylová skupina je nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R^{13} , bis $[(C_1-C_4)$ -alkyl]-aminoskupina, kde alkylová skupina je nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom

R^{13} , skupina $-C(O)-NH_2$, skupina $-C(O)-OH$, $-C(O)-(C_1-C_4)$ -alkylová skupina, kde alkylová skupina je nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R^{13} , $-C(O)-NH-(C_1-C_4)$ -alkylová skupina, kde alkylová skupina je nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R^{13} , $-C(O)-NH-[(C_1-C_4)\text{-alkyl}]_2$ ová skupina, kde alkylová skupina je nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R^{13} , skupina $-C(NH)-NH_2$, ureidoskupina, $-(C_1-C_4)$ -alkyltioskupina, kde alkylová skupina je nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R^{13} , alebo skupina $R^{11}R^{12}N-$,

R^{11} a R^{12} spoločne s dusíkovým atómom, ku ktorému sú viazané, tvoria zvyšok zvolený zo skupiny zahrňajúcej piperidín, morfolín, piperazín, tiomorfolín, pyrrolidín, pyrrolidinón a ketopiperazín,

R^{13} je atóm halogénu, skupina $-CN$, $-(C_1-C_4)$ -alkylová skupina, $-(C_1-C_4)$ -alkyloxyskupina, skupina $-CF_3$, $-C(O)-NH_2$ alebo skupina $-NH_2$,

R^{10} je vodíkový atóm alebo metylová skupina,

U znamená skupinu $-(CH_2)_m-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$, kde

n je nula, 1 alebo 2, a

m je nula alebo 1,

R^4 a R^5 sú nezávisle na sebe identické alebo rozdielne a sú vodíkový atóm; $-(C_1-C_6)$ -alkylová skupina, kde alkylová skupina je nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R^{13} , skupina $-\text{feryl-}(C_1-C_4)\text{-alkyl-}$, kde sú alkylová skupina a fenylová skupina nezávisle na sebe ne-

substituované alebo mono-, di- alebo trisubstituované substituentom R^{13} , fenylová skupina, kde je fenylová skupina nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R^{13} , $-(C_6-C_{14})$ -heteroarylová skupina, kde je heteroarylová skupina zvolená zo skupiny obsahujúcej aziridín, oxirán, azetidín, pyrol, furán, tiofén, dioxol, imidazol, pyrazol, oxazol, izoxazol, tiazol, izotiazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, tetrazol, pyridín, pyrán, tiopyrán, pyridazín, pyrimidín, pyrazín, 1,2-oxazín, 1,3-oxazín, 1,4-oxazín, 1,2-tiazín, 1,3-tiazín, 1,4-tiazín, 1,2,3-triazín, 1,2,4-triazín, 1,3,5-triazín, azepín, 1,2-diazepín, 1,3-diazepín a 1,4-diazepín, a je nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R^{13} alebo skupina $-(C_6-C_{14})$ -heteroaryl- (C_1-C_4) -alkyl-, kde heteroarylová skupina a alkylová skupina nadobúdajú významy definované pred týmto a sú nezávisle na sebe nesubstituované alebo mono-, di- alebo trisubstituované substituentom R^{13} , alebo

R^4 a R^5 spoločne s dusíkovým atómom, ku ktorému sú viazané, tvoria zvyšok vybraný zo skupiny obsahujúcej aziridín, oxirán, azetidín, pyrol, furán, tiofén, dioxol, imidazol, pyrazol, oxazol, izoxazol, tiazol, izotiazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, tetrazol, pyridín, pyrán, tiopyrán, pyridazín, pyrimidín, pyrazín, 1,2-oxazín, 1,3-oxazín, 1,4-oxazín, 1,2-tiazín, 1,3-tiazín, 1,4-tiazín, 1,2,3-triazín, 1,2,4-triazín, 1,3,5-triazín, azepín, 1,2-diazepín, 1,3-diazepín a 1,4-diazepín; kde spomínaný zvyšok je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe substituentom R^{13} ,

G znamená priamu väzbu, skupinu $-(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_m-C(O)-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n-$ alebo $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-(CH_2)_n-$, kde

n , m a R^{10} nadobúdajú významy uvedené pred týmto,

V je 1. 5- až 7-členná cyklická skupina vybraná zo skupiny obsahujúcej pyrolín, pyrolidín, tetrahydrofurán, tetrahydrotio-

fén, dihydropyridín, tetrahydropyridín, piperidín, 1,3-dioxolán, 2-imidazolín, imidazolidín, 4,5-dihydro-1,3-oxazol, 1,3-oxazolidín, 4,5-dihydro-1,3-tiazol, 1,3-tiazolidín, perhydro-1,4-dioxán, piperazín, perhydro-1,4-oxazín, perhydro-1,4-tiazín, perhydroazepín, indolín, izoindolín, 1,2,3,4-tetrahydrochinolín a 1,2,3,4-tetrahydroizochinolín, kde spomínaná cyklická skupina je nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R^{14} ,

2. $-(C_6-C_{14})$ -arylová skupina, kde arylová skupina je vybraná zo skupiny obsahujúcej fenylovú, naftylovú, bifenylylovú, fluorenylovú a antracenylovú skupinu a je nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R^{14} , alebo

3. $-(C_6-C_{14})$ -heteroarylová skupina, kde je heteroarylová skupina je vybraná zo skupiny obsahujúcej aziridín, oxirán, azetidín, pyrol, furán, tiofén, dioxol, imidazol, pyrazol, oxazol, izoxazol, tiazol, izotiazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, tetrazol, pyridín, pyrán, tiopyrán, pyridazín, pyrimidín, pyrazín, 1,2-oxazín, 1,3-oxazín, 1,4-oxazín, 1,2-tiazín, 1,3-tiazín, 1,4-tiazín, 1,2,3-triazín, 1,2,4-triazín, 1,3,5-triazín, azepín, 1,2-diazepín, 1,3-diazepín, 1,4-diazepín, indol, izoindol, benzofurán, benzotiofén, 1,3-benzodioxol, indazol, chróman, benzimidazol, benzoxazol, benzotiazol, chinolín, izochinolín, izochróman, cinolín, chinazolín, chinoxalín, ftalazín, pteridín, pyridyl, pyridopyridíny, pyridoimidazoly, pyridopyrimidíny a purín, kde je spomínaná heteroarylová skupina nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R^{14} ,

R^{14} je atóm halogénu, skupina $-OH$, skupina $-NR^4R^5$, skupina $=O$, $-(C_1-C_4)$ -alkylová skupina, $-(C_1-C_4)$ -alkoxylová skupina, skupina $-NO_2$, skupina $-C(O)-OH$, skupina $-CN$, $-C(O)-O-(C_1-C_4)$ -alkylová skupina, skupina $-C(O)-NR^4R^5$, $-(C_1-C_8)$ -alkylsulfonylová skupina, skupina $-C(O)-NH_2$, skupina

$-\text{SO}_2-\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-(\text{C}_1-\text{C}_8)$ -alkylová skupina, skupina
 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-[(\text{C}_1-\text{C}_8)\text{-alkyl}]_2$, kde

R^4 a R^5 sú definované pred týmto, a

M je 1. vodíkový atóm,

2. $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -alkylová skupina, kde je alkylová skupina nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R^{14} ,

3. skupina $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^4\text{R}^5$,

4. 5- až 7-členná cyklická skupina vybraná zo súboru zahŕňajúceho pyrolín, pyrrolidín, tetrahydrofurán, tetrahydrotiofén, dihydropyridín, tetrahydropyridín, piperidín, 1,3-dioxolán, 2-imidazolín, imidazolidín, 4,5-dihydro-1,3-oxazol, 1,3-oxazolidín, 4,5-dihydro-1,3-tiazol, 1,3-tiazolidín, perhydro-1,4-dioxán, piperazín, perhydro-1,4-oxazín, perhydro-1,4-tiazín, perhydroazepín, indolín, izoindolín, 1,2,3,4-tetrahydrochinolín a 1,2,3,4-tetrahydroizochinolín, kde spomínaná cyklická skupina je nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R^{14} ,

5. $-(\text{C}_6-\text{C}_{14})$ -arylová skupina, kde je arylová skupina vybraná zo skupiny obsahujúcej fenylovú, naftylovú, bifenylylovú, fluorenylovú a antracenylovú skupinu a je nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R^{14} , alebo

6. $-(\text{C}_6-\text{C}_{14})$ -heteroarylová skupina, kde je heteroarylarylová vybraná zo skupiny obsahujúcej aziridín, oxirán, azetidín, pyrol, furán, tiofén, dioxol, imidazol, pyrazol, oxazol, izoxazol, tiazol, izotiazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, tetrazol, pyridín, pyrán, tiopyrán, pyridazín, pyrimidín, pyrazín, 1,2-oxazín, 1,3-oxazín, 1,4-oxazín, 1,2-tiazín, 1,3-tiazín, 1,4-tiazín, 1,2,3-triazín, 1,2,4-triazín, 1,3,5-triazín, azepín, 1,2-diazepín, 1,3-diazepín, 1,4-diazepín, indol, izoindol, benzo-

furán, benzotiofén, 1,3-benzodioxol, indazol, chróman, benzimidazol, benzoxazol, benzotiazol, chinolín, izochinolín, izochróman, cinolín, chinazolín, chinoxalín, ftalazín, pteridín, pyridyl, pyridopyridíny, pyridoimidazoly, pyridopyrimidíny a purín, kde spomínaná heteroarylová skupina je nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná navzájom nezávisle substituentom R^{14} .

7. Zlúčenina všeobecného vzorca I podľa jedného či viacerých z nárokov 1 až 6, kde

R^0 je fenylová skupina, pričom je fenylová skupina nesubstituovaná alebo nezávisle mono- alebo disubstituovaná substituentom R^2 , alebo pyridylová skupina, pričom je pyridylová skupina nesubstituovaná alebo nezávisle mono- alebo disubstituovaná substituentom R^2 ,

R^2 je atóm chlóru,

Q je priama väzba,

Q' je skupina -O-,

X je etylénová skupina,

W je fenylová alebo pyridylová skupina, pričom je skupina W nesubstituovaná alebo nezávisle mono-, di- alebo trisubstituovaná substituentom R^1 ,

s tou výhradou, že Q' a U sú navzájom v 1,2- alebo 1,3-substitučnej polohe a poloha 2 je nesubstituovaná,

R^1 je atóm halogénu, skupina $-NO_2$, skupina $-CN$, skupina $-NH_2$, $-(C_1-C_4)$ -alkylaminoskupina, kde je alkylová skupina nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R^{13} , skupina $-OH$, skupina $-SO_2-NH_2$,

(C₁-C₄)-alkyloxyskupina, kde alkylová skupina je nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R¹³, fenylová skupina, pričom je fenylová skupina nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R¹³, (C₁-C₄)-alkylová skupina, kde alkylová skupina je nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R¹³, (C₁-C₄)-alkylsulfonylová skupina, kde alkylová skupina je nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R¹³, bis[(C₁-C₄)-alkyl]aminoskupina, kde alkylová skupina je nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R¹³, skupina -C(O)-NH₂, skupina -C(O)-OH, -C(O)-(C₁-C₄)-alkylová skupina, kde alkylová skupina je nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R¹³, -C(O)-NH-(C₁-C₄)-alkylová skupina, kde alkylová skupina je nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R¹³, -C(O)-NH-[(C₁-C₄)-alkyl]₂ová skupina, kde alkylová skupina je nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R¹³, skupina -C(NH)-NH₂, ureido-skupina, -(C₁-C₄)-alkyltioskupina, kde alkylová skupina je nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R¹³, alebo skupina R¹¹R¹²N-

R¹¹ a R¹² spoločne s dusíkovým atómom, ku ktorému sú viazané, tvoria zvyšok zvolený zo skupiny zahrňajúcej pyridín, fenyl, pyrazín, pyrimidín, pyrán, triazol, tetrahydropyridín, pyrrolidín, tetrazol, imidazol, imidazolín, furopyridín, cyklické guanidínium, pyrolopyridín a oxadiazol,

R¹³ je atóm halogénu, skupina -CN, -(C₁-C₄)-alkylová skupina, -(C₁-C₄)-alkyloxyskupina, skupina -CF₃, -C(O)-NH₂ alebo skupina -NH₂,

R¹⁰ je vodíkový atóm alebo metylová skupina,

U znamená skupinu $-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{10}-\text{C}(\text{H})_n-$, kde

n je nula, 1 alebo 2, a

m je nula alebo 1,

R^4 a R^5 sú nezávisle na sebe identické alebo rozdielne a sú vodíkový atóm; $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -alkylová skupina, kde alkylová skupina je nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R^{13} , skupina -fenyl- (C_1-C_4) -alkyl-, kde sú alkylová skupina a fenylová skupina nezávisle na sebe nesubstituované alebo mono-, di- alebo trisubstituované substituentom R^{13} , fenylová skupina, kde je fenylová skupina nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R^{13} , heteroarylová skupina zvolená zo skupiny obsahujúcej pyridín, pyrazín, pyrimidín, pyrán, triazol, tetrahydropyridín, pyrrolidín, tetrazol, imidazol, imidazolín, furopyridín, cyklické guanidínium, pyrolopyridín a oxadiazol, a je nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R^{13} , alebo

R^4 a R^5 spoločne s dusíkovým atómom, ku ktorému sú viazané, tvoria zvyšok vybraný zo skupiny obsahujúcej aziridín, oxirán, azetidín, pyrol, furán, tiofén, dioxol, imidazol, pyrazol, oxazol, izoxazol, tiazol, izotiazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, tetrazol, pyridín, pyrán, tiopyrán, pyridazín, pyrimidín, pyrazín, 1,2-oxazín, 1,3-oxazín, 1,4-oxazín, 1,2-tiazín, 1,3-tiazín, 1,4-tiazín, 1,2,3-triazín, 1,2,4-triazín, 1,3,5-triazín, azepín, 1,2-diazepín, 1,3-diazepín a 1,4-diazepín; kde spomínaný zvyšok je nesubstituovaný alebo mono-, di- alebo trisubstituovaný nezávisle na sebe substituentom R^{13} ,

G znamená priamu väzbu, skupinu $-(\text{CH}_2)_m-$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{10}-\text{C}(\text{H})_n-$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{SO}_2-\text{NR}^{10}-\text{C}(\text{H})_n-$ alebo $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^{10}-\text{SO}_2-\text{C}(\text{H})_n-$, kde

n , m a R^{10} nadobúdajú významy uvedené pred týmto,

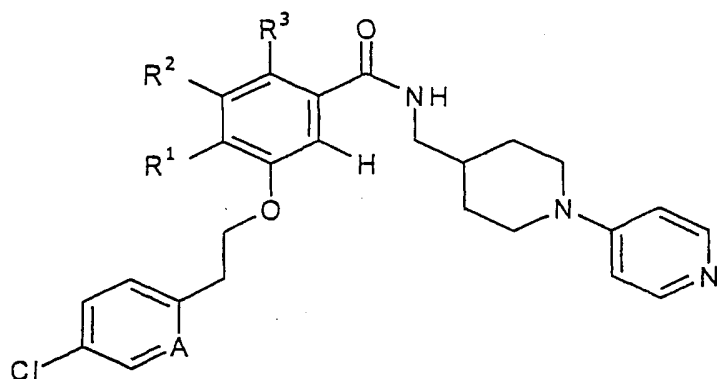
V je tetrahydropyridín, piperidín, fenylová skupina, piperazín, pričom sú uvedené skupiny nesubstituované alebo mono-, di- alebo trisubstituované nezávisle na sebe substituentom R^{14} ,

R^{14} je atóm halogénu, skupina $-OH$, skupina $-NR^4R^5$, skupina $=O$, $-(C_1-C_4)$ -alkylová skupina, $-(C_1-C_4)$ -alkoxylová skupina, skupina $-C(O)-OH$, skupina $-CN$, $-C(O)-O-(C_1-C_4)$ -alkylová skupina, skupina $-C(O)-NR^4R^5$, $-(C_1-C_8)$ -alkylsulfonylová skupina, skupina $-C(O)-NH_2$, skupina $-SO_2-NR^4R^5$, $-C(O)-NH-(C_1-C_8)$ -alkylová skupina, skupina $-C(O)-NH-[(C_1-C_8)\text{-alkyl}]_2$, kde

R^4 a R^5 sú definované pred týmto, a

M je vodíkový atóm, $-(C_1-C_4)$ -alkylová skupina, kde je alkylová skupina nesubstituovaná alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná nezávisle na sebe substituentom R^{14} , skupina $-C(O)-NR^4R^5$, alebo skupina vybraná zo súboru zahŕňajúceho pyridín, fenylovú skupinu, pyrazín, pyrimidín, pyrán, triazol, cyklohexylovú skupinu, tetrahydropyridín, pyrrolidín, tetrazol, imidazol, imidazolín, furopyridín, cyklické guanidínium, pyrolopyridín a oxadiazol.

8. Zlúčenina všeobecného vzorca II podľa nárokov 1 až 9,



(II)

kde

A je uhlíkový atóm alebo atóm dusíka, pričom uhlíkový atóm

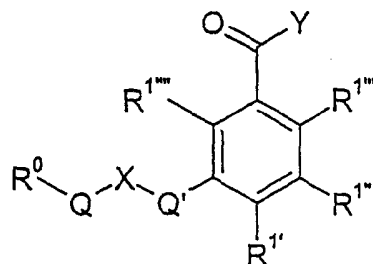
môže byť nesubstituovaný alebo substituovaný atómom chlóru, fluóru alebo brómu,

R^1 , R^2 a R^3 sú nezávisle na sebe vodíkový atóm, atóm fluóru, atóm chlóru, skupina $-O-CH_3$, skupina $-CH_3$, skupina $-C(O)-N(CH_2-CH_3)_2$, skupina $-C(O)-NH_2$, alebo skupina $-C(O)-NH-CH_2$ -piperidín-pyridín,

vo všetkých jej stereoizomérnych formách a ich zmesiach v ľubovoľnom pomere, polymorfne formy a ich zmesi v ľubovoľnom pomere a ich fyziologicky prijateľné soli.

9. Spôsob výroby zlúčeniny vzorca I podľa jedného či viacerých z nárokov 1 až 8, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že

a) W je fenylová skupina a U je skupina $-(CH_2)_0C(O)NR^{10}(CH_2)_1-$, zlúčenina všeobecného vzorca XI,



kde R^0 , Q, Q', X sú definované v nárokoch 1 až 7, alebo funkčné skupiny zlúčeniny XI sú prítomné vo forme prekursorových skupín alebo sú chránené chrániacimi skupinami, $R^{1'}$, $R^{1''}$, $R^{1'''}$, $R^{1''''}$ sú nezávisle na sebe vodíkový atóm, skupina R^1 , ktorá je definovaná vo vzorci zlúčeniny I, vo forme prekursorovej skupiny alebo môže byť ochránená chrániacou skupinou a Y je nukleofilne substituovateľná odstupujúca skupina alebo hydroxylová skupina, ktorá môže byť tiež pripojená k polystyrénovej živici, sa podrobí reakcii so zlúčeninou všeobecného vzorca XII



kde R^{10} , V, G a M sú definované v nárokoch 1 až 7 alebo

funkčné skupiny vo vzorci XII sú vo forme prekurzorových skupín alebo sú chránené pomocou chrániacich skupín, alebo

b) sa podrobí reakcii zlúčenina všeobecného vzorca XII so zlúčeninou vzorca XIII



kde R^0 , Q, X, Q', W a Y sú definované v nárokoch 1 až 7 alebo funkčné skupiny vo vzorci XIII sú vo forme prekurzorových skupín alebo sú ochránené chrániacimi skupinami a Y je nukleofilne substituovateľná odstupujúca skupina alebo hydroxylová skupina, ktorá môže byť tiež pripojená na polystyrénovú živicu.

10. Farmaceutický prípravok, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zahŕňa aspoň jednu zlúčeninu vzorca I podľa nárokov 1 až 8 a/alebo jej fyziologicky tolerovateľnú soľ a farmaceuticky prijateľný nosič.

11. Použitie zlúčeniny vzorca I podľa nárokov 1 až 8 a/alebo jej fyziologicky tolerovateľnej soli a/alebo jej proliečiva na prípravu liečiv na inhibíciu faktora Xa a/alebo faktora VIIa alebo na ovplyvňovanie krvného zrážania alebo fibrinolýzy.

12. Použitie podľa nároku 11 na ovplyvňovanie koagulácie krvi, zápalovej odozvy, fibrinolýzy, kardiovaskulárnej poruchy, tromboembolickej choroby, restenózy, abnormálnej tvorby trombov, akútneho infarktu myokardu, nestabilnej angíny pectoris, akútneho upchatia ciev súvisiaceho s trombolýtickou terapiou, tromboembolizmu, perkutánnej patologickej tvorby trombov ku ktorej dochádza v žilách dolných končatín po chirurgickom zákroku v brušnej oblasti, oblasti kolena alebo v oblasti bedier, transluminálnej koronárnej angioplastiky, prechodného ischemického ataku, mŕtvice, roztrúsenej systémovej intravaskulárnej koagulatopatie vyskytujúcej sa vo vaskulárnom systéme počas septického šoku, rizika pulmonálneho

tromboembolizmu, niektorých vírusových infekcií alebo rakoviny, intravaskulárnej koagulopatie vyskytujúcej sa vo vaskulárnom systéme počas septického šoku, koronárneho srdcového ochorenia, infarktu myokardu, angíny pectoris, vaskulárnej restenózy, napr. restenózy po angioplastii ako PTCA, akútneho respiračného syndrómu pri dospelých, multiorgánového zlyhania, mŕtvice a poruchy roztrúseného intravaskulárneho zrážania, trombózy ako napríklad trombózy hlbokých žíl a trombózy proximálnych žíl, ktorá sa môže vyskytnúť po chirurgickom zákroku.