

(12) **PŘEKLAD EVROPSKÉHO
PATENTOVÉHO SPISU**

(10)
CZ/EP 1 773 816 T3

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

- (96) Datum podání evropské přihlášky: **24.06.2005**
- (96) Číslo evropské přihlášky: **EP 05791060.6**
- (97) Datum zveřejnění evropské přihlášky: **05.01.2006**
- (97) Číslo evropského patentu: **EP 1773816**
- (97) Datum oznámení o udělení evropského patentu: **07.01.2015**
- (30) Právo přednosti:
24.06.2004 US 582676 P
22.11.2004 US 630127 P
13.12.2004 US 635674 P
03.03.2005 US 658219 P
11.03.2005 US 661311 P
- (86) PCT číslo: **PCT/US2005/022768**
- (87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2006/002421**
- (47) Datum zveřejnění překladu evropského patentového spisu: **15.04.2015**
(Věstník č. 15/2015)

(51) Int. Cl.:

C 07 D 215/56 (2006.01)
A 61 K 31/47 (2006.01)
A 61 P 1/00 (2006.01)
A 61 P 3/00 (2006.01)
A 61 P 5/00 (2006.01)
A 61 P 11/00 (2006.01)
A 61 P 25/00 (2006.01)
A 61 P 31/00 (2006.01)

(73) Majitel patentu:
Vertex Pharmaceuticals Incorporated, Boston, MA 02210, US

(72) Původce:
HADIDA RUAH, Sarah, S., La Jolla, CA 92037, US
HAZLEWOOD, Anna, R., San Diego, CA 92109, US
GROOTENHUIS, Peter, D., J., San Diego, CA 92130, US
VAN GOOR, Fredrick, F., San Diego, CA 02109, US
SINGH, Ashvani, K., San Diego, CA 02130, US
ZHOU, Jinglan, San Diego, CA 92130, US
MCCARTNEY, Jason, Cardiff by the Sea, CA 92007, US

(74) Zástupce:
Společná advokátní kancelář Všeťečka Zelený Švorčík Kalenský a partneři, JUDr. Michal Havlík, Hálkova 2, 120 00
Praha 2

(54) Název vynálezu:
Modulátory transportérů ATP-vazebné kazety

MODULÁTORY TRANSPORTÉRŮ ATP-VAZEBNÉ KAZETY

Popis

OBLAST TECHNIKY

[0001] Předkládaný vynález se týká modulátorů transportérů ATP-vazebné kazety („ABC“), nebo jejich fragmentů, včetně transmembránového regulátoru vodivosti u cystické fibrózy („CFTR“) a kompozic, které je obsahují. Rovněž jsou zde popsány způsoby léčení chorob zprostředkovaných ABC transportérem s použitím těchto modulátorů.

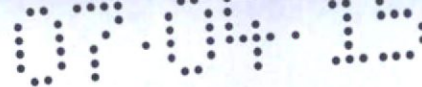
DOSAVADNÍ STAV TECHNIKY

[0002] ABC transportéry jsou rodinou membránových transportních proteinů, které regulují transport celé řady farmakologických činidel, potenciálně toxických léků a xenobiotik, a také aniontů. ABC transportéry jsou homologní membránové proteiny, které vážou a používají buněčný adenosin trifosfát (ATP) pro své specifické aktivity. Bylo zjištěno, že některé z těchto transportérů jsou proteiny mnohočetné lékové rezistence (například MDR1-P glykoprotein nebo protein mnohočetné lékové rezistence, MRP1), které brání maligní rakovinné buňky proti chemoterapeutickým činidlům. K dnešnímu dni bylo identifikováno 48 ABC transportérů a seskupeny do 7 rodin na základě sekvenční identity a funkce.

[0003] ABC transportéry regulují řadu důležitých fyziologických úloh v těle a poskytují obranu proti škodlivým sloučeninám životního prostředí. Z tohoto důvodu představují významné potenciální lékové cíle pro léčbu chorob spojených s defekty transportéru, pro prevenci lékového transportu z cílové buňky a pro intervenci u jiných onemocnění, u kterých může být prospěšná modulace aktivity ABC transportéru.

[0004] Jedním členem rodiny ABC transportérů, který je běžně asociován s onemocněním, je cAMP/ATP-zprostředkovaný aniontový kanál, CFTR. CFTR je exprimován v celé řadě buněčných typů, včetně absorpčních a sekrečních epitelových buňkách, kde reguluje aniontový tok přes membránu, a také jako aktivitu dalších iontových kanálů a proteinů. V epitelových buňkách je normální fungování CFTR rozhodující pro udržení elektrolytového transportu v celém těle, včetně tkání respiračního a trávicího traktu. CFTR se skládá z přibližně 1480 aminokyselin, které kódují protein skládající se z tandemové repetice transmembránových domén, z nichž každá obsahuje šest transmembránových helixů a nukleotidovou vazebnou doménu. Dvě transmembránové domény jsou spojeny velkou polární, regulační (R)-doménou s mnohočetnými fosforylačními místy, která reguluje aktivitu kanálu a buněčné směřování.

[0005] Gen kódující CFTR byl identifikován a sekvenován (viz Gregory, R. J. et al. (1990) Nature 347: 382-386; Rich, D. P. et al. (1990) Nature 347: 358-362), (Riordan, J. R. et al. (1989) Science 245: 1066-1073). Defekt v tomto genu způsobuje mutace CFTR, které vedou k cystické fibróze („CF“), nejčastějšímu fatálnímu genetickému onemocnění u lidí. Cystická fibróza postihuje přibližně jedno z každých 2500 dětí ve Spojených státech. V celkové populaci Spojených



států až 10 milionů osob nese jednu kopii defektního genu bez zjevných škodlivých účinků. Naproti tomu jedinci s dvěma kopiemi genu asociovaného s CF trpí oslabujícími a fatálními účinky CF, včetně chronického plicního onemocnění.

[0006] U pacientů s cystickou fibrózou vedou mutace v CFTR endogenně exprimovaném v respiračním epitelu ke snížení apikální sekrece aniontů, což způsobuje nerovnováhu transportu v iontů a tekutin. Výsledný pokles transportu aniontů přispívá ke zvýšené akumulaci hlenu v plicích a doprovodným mikrobiálním infekcím, které v konečném důsledku způsobují smrt pacientů s CF. Kromě respiračního onemocnění pacienti s CF obvykle trpí zažívacími problémy a insuficiencí pankreatu, které, pokud se neléčí, mají za následek smrt. Kromě toho většina mužů s cystickou fibrózou není plodná a u žen s cystickou fibrózou je snížena fertilita. Na rozdíl od vážných účinků dvou kopií genu asociovaného s CF, jedinci s jednou kopií genu asociovaného s CF vykazují zvýšenou rezistenci k choleře a dehydrataci v důsledku průjmu - což možná vysvětluje relativně vysokou frekvenci CF genu v populaci.

[0007] Sekvenční analýza CFTR genu CF chromozomů odhalila celou řadu mutací, které způsobují onemocnění (Cutting, G. R. et al. (1990) Nature 346: 366-369; Dean, M. et al. (1990) Cell 61: 863: 870; and Kerem, B-S. et al. (1989) Science 245: 1073-1080; Kerem, B-S et al. (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87: 8447-8451). K dnešnímu dni bylo identifikováno > 1000 mutací způsobujících onemocnění genu CF (<http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/>). Nejčastější mutací je delece fenylalaninu v poloze 508 aminokyselinové sekvence CFTR a je běžně označována jako $\Delta F508$ -CFTR. Tato mutace se vyskytuje přibližně u 70 % případů cystické fibrózy a je spojena s těžkým průběhem choroby.

[0008] Delece zbytku 508 v $\Delta F508$ -CFTR zabraňuje vznikajícímu proteinu se správně složit. To má za následek neschopnost mutantního proteinu opustit ER a směřovat do plazmatické membrány. V důsledku toho je počet kanálů přítomných v membráně mnohem nižší, než počet pozorovaný v buňkách exprimujících CFTR divokého typu. Navíc k poruše směrování vede mutace k defektnímu vrátkování kanálu. Společně vede snížený počet kanálů v membráně a defektní vrátkování ke sníženému transportu aniontů v epitelu, což vede k defektnímu transportu iontů a tekutin. (Quinton, P. M. (1990), FASEB J. 4: 2709-2727). Nicméně studie ukázaly, že snížené množství $\Delta F508$ -CFTR v membráně je funkční, i když méně než CFTR divokého typu. (Dalemans et al. (1991), Nature Lond. 354: 526-528; Denning et al., výše; Pasyk a Foskett (1995), J. Cell. Biochem. 270: 12347-50). Kromě $\Delta F508$ -CFTR další mutace CFTR způsobující onemocnění, které vedou k defektnímu směrování, syntéze a/nebo vrátkování kanálu, mohou být up- nebo down-regulovány, aby změnilly sekreci aniontů a modifikovaly průběh a/nebo závažnost onemocnění.

[0009] I když CFTR transportuje celou řadu molekul navíc k aniontům, je zřejmé, že tato úloha (transport aniontů) představuje jeden prvek v důležitém mechanismu transportu iontů a vody přes epitel. Další prvky zahrnují epitelový Na^+ kanál, ENaC, $\text{Na}^+/\text{2Cl}^-/\text{K}^+$ kotransportér, Na^+/K^+ -ATPázovou pumpu a bazolaterální membránové K^+ kanály, které jsou zodpovědné za vychytávání chloridu do buněk.

[0010] Tyto prvky spolupracují pro dosažení směrového transportu přes epitel prostřednictvím jejich selektivní exprese a lokalizace v buňce. Absorpce chloridu probíhá koordinovanou



aktivitou ENaC a CFTR přítomných na apikální membráně a Na⁺-K⁺-ATPázové pumpy a Cl⁻ kanálů exprimovaných na bazolaterálním povrchu buňky. Sekundární aktivní transport chloridu z luminální strany vede k akumulaci intracelulárního chloridu, který pak může pasivně opustit buňku prostřednictvím Cl⁻ kanálů, což vede k vektorovému transportu. Uspořádání Na⁺/2Cl⁻/K⁺ kotransportéru, Na⁺-K⁺-ATPázové pumpy a bazolaterálních membránových K⁺ kanálů na bazolaterálním povrchu a CFTR na luminální straně koordinuje sekreci chloridu prostřednictvím CFTR na luminální straně. Protože voda pravděpodobně nikdy není aktivně transportována samotná, její tok přes epitel závisí na nepatrných transepitelových osmotických gradientech vytvořených celkovým tokem sodíku a chloridu.

[0011] Kromě cystické fibrózy může být modulace CFTR aktivity prospěšná pro další nemoci, které nejsou přímo způsobeny mutacemi CFTR, jako jsou sekreční onemocnění a další onemocnění v důsledku skládání proteinů zprostředkovaná CFTR. Mezi ně patří, aniž by byl výčet omezující, chronická obstrukční choroba plicní (COPD), syndrom suchého oka a Sjögrenův syndrom. COPD je charakterizována omezením proudění vzduchu, které je progresivní a není plně reverzibilní. Omezení proudění vzduchu je způsobeno hypersekrecí hlenu, rozedmou plic a bronchiolitidou. Aktivátory mutantního nebo divokého typu CFTR nabízejí potenciální léčbu hypersekrece hlenu a zhoršené mukociliární clearance, které jsou časté u COPD. Specificky může zvýšení aniontové sekrece přes CFTR usnadnit transport tekutin do kapaliny povrchu dýchacích cest pro hydrataci sliznice a optimalizovanou viskozitu periciliární kapaliny. To by vedlo ke zvýšené mukociliární clearance a redukci symptomů spojených s COPD. Syndrom suchého oka je charakterizován snížením produkce slz a abnormálními profily lipidů, proteinů a mucinu v slzném filmu. Existuje mnoho příčin suchého oka, z nichž některé zahrnují věk, laserovou oční chirurgii, artritidu, medikace, popáleniny chemikáliemi/teplem, alergie a onemocnění, jako je cystická fibróza a Sjögrenův syndrom. Zvýšení aniontové sekrece prostřednictvím CFTR by zvýšilo transport tekutiny z endotelových buněk rohovky a sekrečních žláz kolem oka pro zvýšení hydratace rohovky. To by pomohlo zmírnit symptomy asociované se syndromem suchého oka. Sjögrenův syndrom je autoimunitní onemocnění, při kterém imunitní systém napadá vlhkost produkující žlázy v celém těle, včetně očí, úst, kůže, respirační tkáně, jater, vagíny pochvy a střev. Příznaky zahrnují suché oko, suchost v ústech a vagíně, a také onemocnění plic. Onemocnění je také asociováno s revmatoidní artritidou, systémovým lupusem, systémovou sklerózou, a polymyositidou/dermatomyositidou. Předpokládá se, že defektní směrování proteinů způsobuje onemocnění, u kterého jsou možnosti léčby omezené. Modulátory CFTR aktivity mohou hydratovat různé orgány postižené nemocí a pomáhat zmírnit související příznaky.

[0012] Jak bylo uvedeno výše, předpokládá se, že delece zbytku 508 v ΔF508-CFTR zabraňuje vznikajícímu proteinu se správně složit, což má za následek neschopnost tohoto mutantního proteinu opustit ER a směřovat do plazmatické membrány. V důsledku toho je v plazmatické membráně přítomno nedostatečné množství zralého proteinu a transport chloridu v epitelových tkáních je výrazně snížen. Ve skutečnosti bylo prokázáno, že tento buněčný fenomén defektního ER zpracování ABC transportérů prostřednictvím ER aparátu je základním prvkem nejen u onemocnění CF, ale u celé řady dalších izolovaných a dědičných onemocnění. Tyto dva způsoby, kterými může ER aparát chybně fungovat, je buď ztráta spojení s ER exportem proteinů vedoucí k degradaci nebo ER akumulace těchto defektních/špatně složených



proteinů [Aridor M, et al., *Nature Med.*, 5(7), pp 745- 751 (1999); Shastry, B.S., et al., *Neurochem. International*, 43, pp 1-7 (2003); Rutishauser, J., et al., *Swiss Med Wkly*, 132, pp 211-222 (2002); Morello, JP et al., *TIPS*, 21, pp. 466- 469 (2000); Bross P., et al., *Human Mut.*, 14, pp. 186-198 (1999)]. Nemoci spojené s první skupinou ER funkčních poruch jsou cystická fibróza (v důsledku špatně složeného $\Delta F508$ -CFTR, jak je uvedeno výše), hereditární emfyzém (v důsledku $\alpha 1$ -antitrypsinu; non-Piz varianty), hereditární hemochromatóza, deficiency koagulační fibrinolýzy, jako je deficit proteinu C, hereditární angioedém typu 1, deficiency zpracování lipidů, jako je například familiární hypercholesterolémie, chylomikronémie typu 1, abetalipoproteinémie, choroby z lyzozomálního střádání, jako je „I-cell disease“/pseudo-Hurlerova choroba, mukopolysacharidózy (v důsledku enzymů lyzozomálního zpracování), Sandhof/Tay-Sachsova choroba (v důsledku β -hexosaminidázy), Crigler-Najjarova choroba typu II (v důsledku UDP-glukuronyl-sialyl-transferázy), polyendokrinopatie/hyperinzulinémie, diabetes mellitus (v důsledku inzulínového receptoru), Laronův nanismus (v důsledku růstového hormonu), deficit myeloperoxidázy, primární hypoparathyreoidismus (v důsledku preproparathyreoidního hormonu), melanom (v důsledku tyrozinázy). Nemoci spojené s druhou skupinou ER funkčních poruch jsou glykanóza CDG typu 1, hereditární emfyzém (v důsledku $\alpha 1$ -antitrypsinu (PiZ varianta), kongenitální hypertyreóza, osteogenesis imperfecta (v závislosti na prokolagenu typu I, II, IV), hereditární hypofibrinogénie (v důsledku fibrinogenu), ACT deficit (v důsledku $\alpha 1$ -antichymotrypsinu), diabetes insipidus (DI), neurohypofyzární DI (v důsledku hormonu vazopresinu/V2-receptoru), nefrogenní DI (v důsledku akvaporinu II), Charcot-Marie Toothův syndrom (v důsledku periferního myelinového proteinu 22), Perlizaeus-Merzbacherova choroba, neurodegenerativní onemocnění, jako je Alzheimerova choroba (v důsledku pAPP a presenilinů), Parkinsonova choroba, amyotrofická laterální skleróza, progresivní supranukleární obrna, Pickova choroba, některé polyglutaminové neurologické poruchy, jako je Huntingtonova choroba, spinocerebelární ataxie typu I, spinální a bulbární svalová atrofie, dentatorubrální palidoluysická atrofie a myotonická dystrofie, a také spongiformní encefalopatie, jako je hereditární Creutzfeldt-Jakobova choroba (v důsledku defektu zpracování prionového proteinu), Fabryho choroba (v důsledku lyzozomální α -galaktosidázy A) a Gerstmann-Sträussler-Scheinkerův syndrom (v důsledku defektu zpracování PrP).

[0013] Kromě up-regulace CFTR aktivity může být redukce aniontové sekrece CFTR modulátory prospěšná pro léčbu sekrečních průjmů, u kterých je dramaticky zvýšen epitelový transport vody jako důsledek sekretagogem aktivovaného transportu chloridů. Mechanismus zahrnuje zvýšení cAMP a stimulaci CFTR.

[0014] I když existují početné příčiny průjmu, hlavní následky průjmových onemocnění, které vyplývají z nadměrného transportu chloridů, jsou pro všechny společné a zahrnují dehydrataci, acidózu, zhoršený růst a smrt.

[0015] Akutní a chronické průjmy představuje hlavní zdravotní problém v mnohých oblastech světa. Průjem je významným faktorem u podvýživy a nejčastější příčinou úmrtí (5 000 000 úmrtí/rok) u dětí mladších pěti let.

[0016] Sekreční průjmy jsou také nebezpečným stavem u pacientů se syndromem získaného imunodeficitu (AIDS) a chronickým zánětlivým onemocněním střev (IBD). Každý rok se u 16 milionů osob z průmyslově vyspělých zemí, které cestují do zemí rozvojových, vyskytne prů-



jem, přičemž závažnost a počet případů průjmu se mění v závislosti na zemi a oblasti cestování.

[0017] Průjem u zvířat v hromadných chovech a u domácích zvířat, jako jsou krávy, prasata a koně, ovce, kozy, kočky a psi, také známý jako řídká stolice, je u těchto zvířat hlavní příčinou smrti. Průjem může být důsledkem nějaké velké změny, jako je odstavení, nebo fyzického pohybu, a také jako reakce na celou řadu bakteriálních nebo virových infekcí a obvykle se vyskytuje během prvních několika hodin života zvířete.

[0018] Nejběžnější bakterie, která způsobuje průjem, je enterotoxigenní E-coli (ETEC), která má antigen K99 pilus. Běžnou virovou příčinou průjmu jsou rotaviry a koronavirus. Další infekční agens zahrnují *Cryptosporidium*, *Giardia lamblia* a salmonely, kromě jiných.

[0019] Příznaky rotavirové infekce zahrnují vylučování vodnatých výkalů, dehydrataci a slabost. Koronavirus způsobuje závažnější onemocnění u novorozenců zvířat a má vyšší úmrtnost než rotavirová infekce. Mladé zvíře však může být často infikováno více než jedním virem nebo kombinací virových a bakteriálních mikroorganismů současně. Tím se výrazně zvyšuje závažnost onemocnění.

[0020] V souladu s tím jsou potřebné modulátory aktivity ABC transportéru a jejich kompozice, které mohou být použity k modulaci aktivity ABC transportéru v buněčné membráně savce.

[0021] Jsou potřebné způsoby léčení nemocí zprostředkovaných ABC transportérem s použitím takových modulátorů aktivity ABC transportéru.

[0022] Jsou potřebné způsoby modulace aktivity ABC transportéru v buněčné membráně savce *ex vivo*.

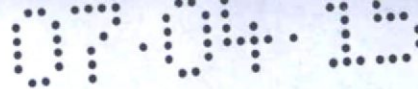
[0023] Jsou potřebné modulátory aktivity CFTR, které mohou být použity pro modulaci aktivity CFTR v buněčné membráně savce.

[0024] Jsou potřebné způsoby léčení nemocí zprostředkovaných CFTR s použitím takových modulátorů aktivity CFTR.

[0025] Jsou potřebné způsoby modulace aktivity CFTR v buněčné membráně savce *ex vivo*.

SHRNUTÍ VYNÁLEZU

[0026] Nyní bylo zjištěno, že sloučeniny podle tohoto vynálezu a jejich farmaceuticky přijatelné kompozice jsou užitečné jako modulátory aktivity ABC transportéru. Těmito sloučeninami jsou N-(5-hydroxy-2,4-diterc-butyl-fenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl. Podle dalšího aspektu se tento vynález týká farmaceutické kompozice zahrnující shora uvedenou sloučeninu nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl a farmaceuticky přijatelný nosič nebo adjuvans.



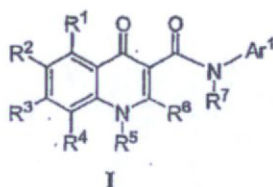
[0027] Tyto sloučeniny a jejich farmaceuticky přijatelné kompozice jsou užitečné při léčení nebo snižování závažnosti různých onemocnění, poruch nebo stavů, jako jsou včetně, aniž by byl výčet omezující, cystická fibróza, hereditární emfyzém, hereditární hemochromatóza, deficit koagulace-fibrinolýzy, jako je deficit proteinu C, hereditární angioedém typu 1, deficit zpracování lipidů, jako je například familiární hypercholesterolémie, chylomikronémie typu 1, abetalipoproteinémie, choroby z lyzozomálního stádní, jako je „I-cell disease“/pseudo-Hurlerova choroba, mukopolysacharidózy, Sandhof/Tay-Sachsova choroba, Crigler-Najjarova choroba typu II, polyendokriniopatie/hyperinzulinémie, diabetes mellitus, Laronův nanismus, deficit myeloperoxidázy, primární hypoparathyreoidismus, melanom, glykanóza CDG typu 1, hereditární emfyzém, kongenitální hypertyreóza, osteogenesis imperfecta, hereditární hypofibrinogémie, ACT deficit, diabetes insipidus (DI), neurohypofyzární DI, nefrogenní DI, Charcot-Marie Toothův syndrom, Perlizaeus-Merzbacherova choroba, neurodegenerativní onemocnění, jako je Alzheimerova choroba, Parkinsonova choroba, amyotrofická laterální skleróza, progresivní supranukleární obrna, Pickova choroba, některé polyglutaminové neurologické poruchy, jako je Huntingtonova choroba, spinocerebelární ataxie typu I, spinální a bulbární svalová atrofie, dentatorubrální palidolysická atrofie a myotonická dystrofie, a také spongiformní encefalopatie, jako je hereditární Creutzfeldt-Jakobova choroba, Fabryho choroba, Gerstmann-Sträussler-Scheinkerův syndrom, COPD, syndrom suchého oka a Sjögrenův syndrom.

PODROBNÝ POPIS VYNÁLEZU

1. Obecný popis sloučenin podle tohoto vynálezu:

[0028] Podle tohoto vynálezu je poskytnut N-(5-hydroxy-2,4-diterc-butyl-fenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl. Tyto sloučeniny se označují v tomto textu jako sloučeniny podle tohoto vynálezu.

[0029] Nárokované sloučeniny jsou užitečné jako modulátory aktivity transportéru ABC a spadají pod obecný vzorec I:



nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli, kde

Ar¹ je 5- až 6členný aromatický monocyklický kruh obsahující 0-4 heteroatomů vybraných nezávisle z dusíku, kyslíku nebo síry, přičemž uvedený kruh je případně přikondenzován k 5- až 12člennému monocyklickému nebo bicyklickému, aromatickému, částečně nenasycenému nebo nasycenému kruhu, kde každý kruh obsahuje 0-4 heteroatomů vybraných nezávisle z dusíku, kyslíku nebo síry, přičemž Ar¹ má m substituentů, kde každý je nezávisle vybraný z -WR^w;

W je vazba nebo případně substituovaný C₁-C₆ alkylidenový řetězec, kde až dvě methylenové jednotky skupiny W jsou případně a nezávisle nahrazeny -CO-, -CS-, -COCO-, -CONR¹-, -CONR¹NR¹-, -CO₂-, -OCO-, -NR¹CO₂-, -O-, -NR¹CONR¹-, -OCONR¹-, -NR¹NR¹-, -NR¹NR¹CO-, -NR¹CO-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR¹-, -SO₂NR¹-, NR¹SO₂- nebo -NR¹SO₂NR¹-;

R^W je nezávisle R¹, halogen, NO₂, CN, CF₃ nebo OCF₃;

m je 0-5;

každé z R¹, R², R³, R⁴ a R⁵ je nezávisle X-R^X;

X je vazba nebo případně substituovaný C₁-C₆ alkylidenový řetězec, kde až dvě methylenové jednotky skupiny X jsou případně a nezávisle nahrazeny -CO-, -CS-, -COCO-, -CONR¹-, -CONR¹NR¹-, -CO₂-, -OCO-, -NR¹CO₂-, -O-, -NR¹CONR¹-, -OCONR¹-, -NR¹NR¹-, -NR¹NR¹CO-, -NR¹CO-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR¹-, -SO₂NR¹-, NR¹SO₂- nebo -NR¹SO₂NR¹-;

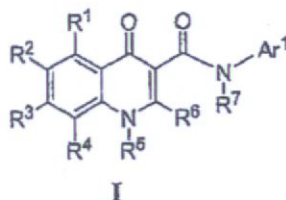
R^X je nezávisle R¹, halogen, NO₂, CN, CF₃ nebo OCF₃;

R⁶ je vodík, CF₃, -OR¹, -SR¹, nebo případně substituovaná C₁₋₆ alifatická skupina;

R⁷ je vodík nebo C₁₋₆ alifatická skupina, případně substituovaná -X-R^X;

R¹ je nezávisle vybrané z vodíku nebo případně substituované skupiny vybrané ze souboru, který tvoří C₁-C₈ alifatická skupina, 3- až 8členný nasycený, částečně nenasycený nebo zcela nenasycený monocyklický kruh obsahující 0-3 heteroatomy vybrané nezávisle z dusíku, kyslíku nebo síry, nebo 8- až 12členný nasycený, částečně nenasycený nebo zcela nenasycený bicyklický kruhový systém obsahující 0-5 heteroatomů nezávisle vybraných z dusíku, kyslíku nebo síry; nebo dvě R¹ spolu s atomem (atomy), ke kterému (kterým) jsou vázaná, tvoří případně substituovaný 3- až 12členný nasycený, částečně nenasycený nebo zcela nenasycený monocyklický nebo bicyklický kruh obsahující 0-4 heteroatomy nezávisle vybrané z dusíku, kyslíku nebo síry.

[0030] Dále jsou zde popsány sloučeniny vzorce I:



nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli, kde

Ar¹ je 5- až 6členný aromatický monocyklický kruh obsahující 0-4 heteroatomů vybraných nezávisle z dusíku, kyslíku nebo síry, přičemž uvedený kruh je případně přikondenzován k 5- až 12člennému monocyklickému nebo bicyklickému, aromatickému, částečně nenasycenému nebo nasycenému kruhu, kde každý kruh obsahuje 0-4 heteroatomů vybraných



nezávisle z dusíku, kyslíku nebo síry, přičemž Ar^1 má m substituentů, kde každý je nezávisle vybraný z $-WR^W$;

W je vazba nebo případně substituovaný C_1 - C_6 alkylidenový řetězec, kde až dvě methylenové jednotky skupiny W jsou případně a nezávisle nahrazeny $-CO-$, $-CS-$, $-COCO-$, $-CONR^1-$, $-CONR^1NR^1-$, $-CO_2-$, $-OCO-$, $-NR^1CO_2-$, $-O-$, $-NR^1CONR^1-$, $-OCONR^1-$, $-NR^1NR^1-$, $-NR^1NR^1CO-$, $-NR^1CO-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^1-$, $-SO_2NR^1-$, NR^1SO_2- nebo $-NR^1SO_2NR^1-$;

R^W je nezávisle R^1 , halogen, NO_2 , CN , CF_3 nebo OCF_3 ;

m je 0-5;

každé z R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a R^5 je nezávisle $X-R^X$;

X je vazba nebo případně substituovaný C_1 - C_6 alkylidenový řetězec, kde až dvě methylenové jednotky skupiny X jsou případně a nezávisle nahrazeny $-CO-$, $-CS-$, $-COCO-$, $-CONR^1-$, $-CONR^1NR^1-$, $-CO_2-$, $-OCO-$, $-NR^1CO_2-$, $-O-$, $-NR^1CONR^1-$, $-OCONR^1-$, $-NR^1NR^1-$, $-NR^1NR^1CO-$, $-NR^1CO-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^1-$, $-SO_2NR^1-$, NR^1SO_2- nebo $-NR^1SO_2NR^1-$;

R^X je nezávisle R^1 , halogen, NO_2 , CN , CF_3 nebo OCF_3 ;

R^6 je vodík, CF_3 , $-OR^1$, $-SR^1$, nebo případně substituovaná C_{1-8} alifatická skupina;

R^7 je vodík nebo C_{1-6} alifatická skupina, případně substituovaná $-X-R^X$;

R^1 je nezávisle vybrané z vodíku nebo případně substituované skupiny vybrané ze souboru, který tvoří C_{1-8} alifatická skupina, 3- až 8členný nasycený, částečně nenasycený nebo zcela nenasycený monocyklický kruh obsahující 0-3 heteroatomy vybrané nezávisle z dusíku, kyslíku nebo síry, nebo 8- až 12členný nasycený, částečně nenasycený nebo zcela nenasycený bicyklický kruhový systém obsahující 0-5 heteroatomů nezávisle vybraných z dusíku, kyslíku nebo síry; nebo dvě R^1 spolu s atomem (atomy), ke kterému (kterým) jsou vázaná, tvoří případně substituovaný 3- až 12členný nasycený, částečně nenasycený nebo zcela nenasycený monocyklický nebo bicyklický kruh obsahující 0-4 heteroatomy nezávisle vybrané z dusíku, kyslíku nebo síry;

s tou podmínkou, že

i) pokud R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 a R^7 jsou vodíky, pak Ar^1 není fenyl, 2-methoxyfenyl, 4-methoxyfenyl, 2-methylfenyl, 2,6-dichlorfenyl, 2,4-dichlorfenyl, 2-bromfenyl, 4-bromfenyl, 4-hydroxyfenyl, 2,4-dinitrofenyl, fenyl-3,5-dikarboxylová kyselina, 2,4-dimethylfenyl, 2,6-dimethylfenyl, 2-ethylfenyl, 3-nitro-4-methylfenyl, fenyl-3-karboxylová kyselina, 2-fluorfenyl, 3-fluorfenyl, 3-trifluormethylfenyl, 3-ethoxyfenyl, 4-chlorfenyl, 3-methoxyfenyl, 4-dimethylaminofenyl, 3,4-dimethylfenyl, 2-ethylfenyl nebo 4-ethoxykarbonylfenyl;

ii) pokud R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 a R^7 jsou vodíky a R^4 je methoxyskupina, pak Ar^1 není 2-fluorfenyl nebo 3-fluorfenyl;



- iii) pokud R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 a R^7 jsou vodíky, R^2 je 1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-yl-sulfonyl, pak Ar^1 není 3-trifluormethylfenyl;
- iv) pokud R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 a R^7 jsou vodíky, R^6 je methyl, pak Ar^1 není fenyl;
- v) pokud R^1 , R^4 , R^5 , R^6 a R^7 jsou vodíky, R^2 a R^3 spolu dohromady tvoří methylenedioxy-skupinu, potom Ar^1 není 4-chlorfenyl, 4-bromfenyl, 4-nitrofenyl, 4-karboethoxyfenyl, 6-ethoxy-benzothiazol-2-yl, 6-karboethoxy-benzothiazol-2-yl, 6-halobenzothiazol-2-yl, 6-nitro-benzothiazol-2-yl nebo 6-thiokyano-benzothiazol-2-yl;
- vi) pokud R^1 , R^4 , R^5 , R^6 a R^7 jsou vodíky, R^2 a R^3 spolu dohromady tvoří methylenedioxy-skupinu, pak Ar^1 není 4-substituovaný fenyl, kde uvedeným substituentem je - SO_2NHR^{xx} , kde R^{xx} je 2-pyridinyl, 4-methyl-2-pyrimidinyl, 3,4-dimethyl-5-isoxazolyl;
- vii) pokud R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 a R^7 jsou vodíky, pak Ar^1 není thiazol-2-yl, 1*H*-1,2,4-triazol-3-yl nebo 1*H*-1,3,4-triazol-2-yl;
- viii) pokud R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 a R^7 jsou vodíky a R^4 je CF_3 , OMe, chlor, SCF_3 nebo OCF_3 , pak Ar^1 není 5-methyl-1,2-oxazol-3-yl, thiazol-2-yl, 4-fluorfenyl, pyrimidin-2-yl, 1-methyl-1,2-(1*H*)-pyrazol-5-yl, pyridin-2-yl, fenyl, N-methyl-imidazol-2-yl, imidazol-2-yl, 5-methyl-imidazol-2-yl, 1,3-oxazol-2-yl nebo 1,3,5-(1*H*)-triazol-2-yl;
- ix) pokud R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 a R^7 jsou vodíky, pak Ar^1 není pyrimidin-2-yl, 4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl, 4-methoxy-6-methyl-1,3,5-triazin-2-yl; 5-brom-pyridin-2-yl, pyridin-2-yl nebo 3,5-dichlor-pyridin-2-yl;
- x) pokud R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 a R^7 jsou vodíky, R^6 je hydroxyskupina, pak Ar^1 není 2,6-dichlor-4-aminosulfonyl-fenyl;
- xi) pokud R^2 nebo R^3 je případně substituovaný N-piperazyl, N-piperidyl nebo N-morfolinyl, pak Ar^1 není případně substituovaný kruh vybraný z thiazol-2-ylu, pyridylu, fenylu, thiadiazolyly, benzothiazol-2-ylu nebo indazolyly;
- xii) pokud R^2 je případně substituovaná cyklohexylaminoskupina, pak Ar^1 není případně substituovaný fenyl, pyridyl nebo thiadiazolyly;
- xiii) Ar^1 není případně substituovaný tetrazolyly;
- xiv) pokud R^2 , R^4 , R^5 , R^6 a R^7 jsou vodíky a R^1 a R^3 obě simultánně představují CF_3 , chlor, methyl nebo methoxyskupinu, pak Ar^1 není 4,5-dihydro-1,3-thiazol-2-yl, thiazol-2-yl nebo [3,5-bis(trifluormethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]fenyl;
- xv) pokud R^1 , R^4 , R^5 , R^6 a R^7 jsou vodíky a Ar^1 je thiazol-2-yl, potom ani R^2 ani R^3 není isopropyl, chlor nebo CF_3 ;

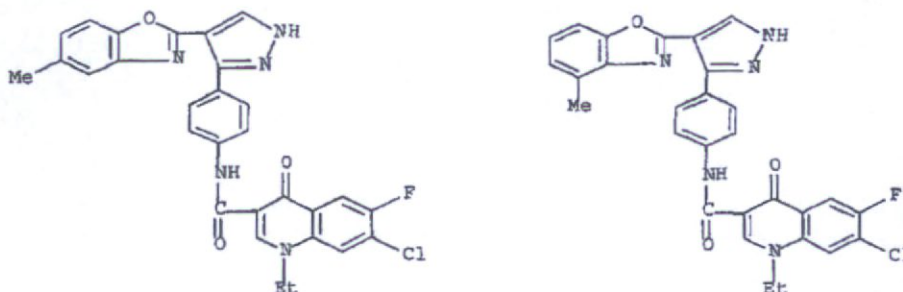
xvi) pokud Ar^1 je 4-methoxyfenyl, 4-trifluormethylfenyl, 2-fluorfenyl, fenyl nebo 3-chlorfenyl, potom:

- a) pokud R^1, R^2, R^4, R^5, R^6 a R^7 jsou vodíky, pak R^3 není methoxyskupina; nebo
- b) pokud R^1, R^3, R^4, R^5, R^6 a R^7 jsou vodíky, pak R^2 není chlor; nebo
- c) pokud R^1, R^2, R^3, R^5, R^6 a R^7 jsou vodíky, pak R^4 není methoxyskupina; nebo
- d) pokud R^1, R^3, R^4, R^6 a R^7 jsou vodíky a R^5 je ethyl, pak R^2 není chlor;
- e) pokud R^1, R^2, R^4, R^5, R^6 a R^7 jsou vodíky, pak R^3 není chlor;

xvi) pokud R^1, R^3, R^4, R^5, R^6 a R^7 jsou vodíky a R^2 je CF_3 nebo OCF_3 , pak Ar^1 není [3,5-bis(trifluormethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]fenyl;

xvii) pokud R^1, R^2, R^4, R^5, R^6 a R^7 jsou vodíky a R^3 je vodík nebo CF_3 , pak Ar^1 není fenyl substituovaný - OCH_2CH_2F , - $OCH_2CH_2(2$ -trifluormethyl-fenyl)em, - $OCH_2CH_2(6,7$ -dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-2-yl)em, nebo substituovaný 1*H*-pyrazol-3-yl;

xviii) následující dvě sloučeniny jsou vyloučeny:



2. Sloučenina a definice

[0031] Jak se v tomto textu používá, budou aplikovány následující definice, pokud není uvedeno jinak.

[0032] Termín „ABC transportér“, jak se v tomto textu používá, znamená ABC-transportérový protein nebo jeho fragment, který obsahuje alespoň jednu vazebnou doménu, přičemž uvedený protein nebo jeho fragment je přítomen *in vivo* nebo *in vitro*. Termín „vazebná doména“, jak se v tomto textu používá, znamená doménu na ABC-transportéru, která se může vázat k modulátoru. Viz např. Hwang, T.C. et al., *J. Gen. Physiol.* (1998): 111 (3), 477-90.

[0033] Termín „CFTR“, jak se v tomto textu používá, znamená transmembránový regulátor vodivosti u cystické fibrózy nebo jeho mutace mající aktivitu regulátoru, včetně, aniž by byl výčet omezující, $\Delta F508$ CFTR a $G551D$ CFTR (pro CFTR mutace viz např. <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr>).



[0034] Termín „modulace“, jak se v tomto textu používá, znamená zvyšování nebo snižování o měřitelné množství.

[0035] Pro účely tohoto vynálezu jsou chemické prvky označeny v souladu s periodickou tabulkou prvků, verze CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75. vyd. Kromě toho obecné principy organické chemie jsou popsány v „Organic Chemistry“, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, a „March's Advanced Organic Chemistry“, 5th Ed., Ed.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001.

[0036] Jak je popsáno v tomto textu, sloučeniny vzorce I mohou být případně substituovány jedním nebo více substituenty, jak jsou obecně znázorněny výše, nebo jak je uvedeno na příkladech konkrétních tříd, podtříd a sloučenin podle vynálezu. Je zřejmé, že fráze „případně substituovaný“ se používá vzájemně zaměnitelně s frází „substituovaný nebo nesubstituovaný“. Obecně termín „substituovaný“, ať už předcházený termínem „případně“ nebo ne, označuje nahrazení vodíkových zbytků v dané struktuře zbytkem specifikovaného substituentu. Pokud není uvedeno jinak, případně substituovaná skupina může obsahovat substituent v každé substituovatelné poloze skupiny a pokud může být v dané struktuře substituována více než jedna poloha více než jedním substituentem vybraným ze specifikované skupiny, může být substituent v každé poloze stejný nebo odlišný. Kombinace substituentů předpokládané podle tohoto vynálezu jsou výhodně takové kombinace, které vedou k vytvoření stabilních nebo chemicky realizovatelných sloučenin. Termín „stabilní“, jak se používá v tomto textu, označuje sloučeniny, které nejsou podstatně změněny, pokud jsou vystaveny podmínkám, které umožňují jejich výrobu, detekci a výhodně jejich regeneraci, čištění a použití pro jeden nebo více účelů popsaných v tomto textu. V některých případech je stabilní sloučeninou nebo chemicky realizovatelnou sloučeninou sloučenina, která není podstatně změněna, pokud je uchovávána při teplotě 40 °C nebo nižší, v nepřítomnosti vlhkosti nebo jiných chemicky reaktivních podmínek, po dobu alespoň jednoho týdne.

[0037] Termín „alifatický“ nebo „alifatická skupina“, jak se v tomto textu používá, označuje lineární (tj. nerozvětvený) nebo rozvětvený, substituovaný nebo nesubstituovaný uhlovodíkový řetězec, který je zcela nasycený nebo který obsahuje jednu nebo více jednotek nenасыcenosti, nebo monocyklický uhlovodík nebo bicyklický uhlovodík, který je zcela nasycený, nebo který obsahuje jednu nebo více jednotek nenасыcenosti, který však není aromatický (rovněž zde označovaný jako „karbocyklus“, „cykloalifatická skupina“ nebo „cykloalkyl“), který obsahuje jedno místo napojení ke zbytku molekuly. Pokud není uvedeno jinak, obsahují alifatické skupiny 1-20 alifatických atomů uhlíku. V některých případech alifatická skupina obsahuje 1-10 alifatických atomů uhlíku. V dalších případech alifatická skupina obsahuje 1-8 alifatických atomů uhlíku. V dalších případech alifatická skupina obsahuje 1-6 alifatických atomů uhlíku a v ještě dalších případech alifatická skupina obsahuje 1-4 alifatické atomy uhlíku. V některých případech termín „cykloalifatická skupina“ (nebo „karbocyklus“ nebo „cykloalkyl“) označuje monocyklický C₃-C₈ uhlovodík nebo bicyklický nebo tricyklický C₈-C₁₄ uhlovodík, který je zcela nasycený nebo který obsahuje jednu nebo více jednotek nenасыcenosti, který však není aromatický, který obsahuje jedno místo napojení ke zbytku molekuly, přičemž kterýkoli individuální kruh uvedeného bicyklického kruhového systému má 3-7 členů. Mezi vhodné alifatické skupiny patří, bez omezení na následující výčet, lineární nebo rozvětvené, substituované nebo

nesubstituované alkylové, alkenylové, alkynylové skupiny, jejich hybridy, jako jsou (cykloalkyl)alkyl, (cykloalkenyl)alkyl nebo (cykloalkyl)alkenyl. Mezi vhodné cykloalifatické skupiny patří cykloalkyl, bicyklický cykloalkyl (např. dekalin), přemostěný bicykloalkyl, jako je norbornyl nebo [2,2,2]bicyklooktyl, nebo přemostěná tricyklická skupina, jako je adamantyl.

[0038] Termín „heteroalifatická skupina“, jak se v tomto textu používá, znamená alifatické skupiny, ve kterých je jeden nebo více atomů uhlíku nezávisle nahrazeno jedním nebo více atomy kyslíku, síry, dusíku, fosforu nebo křemíku. Heteroalifatické skupiny mohou být substituované nebo nesubstituované, rozvětvené nebo nerozvětvené, cyklické nebo acyklické a zahrnují „heterocyklus“, „heterocyklyl“, „heterocykloalifatickou skupinu“ nebo „heterocyklickou skupinu“.

[0039] Termín „heterocyklus“, „heterocyklyl“, „heterocykloalifatická skupina“ nebo „heterocyklická skupina“, jak se v tomto textu používá, označuje nearomatické, monocyklické, bicyklické nebo tricyklické kruhové systémy, ve kterých jeden nebo více členů kruhu je nezávisle vybraný heteroatom. V některých případech obsahuje „heterocyklus“, „heterocyklyl“, „heterocykloalifatická skupina“ nebo „heterocykloalifatická skupina“ tři až čtrnáct členů kruhu, kde jeden nebo více členů kruhu představuje heteroatom vybraný nezávisle z kyslíku, síry, dusíku nebo fosforu, přičemž každý kruh v daném systému obsahuje od 3 do 7 členů.

[0040] Termín „heteroatom“, jak se v tomto textu používá, označuje jeden nebo více prvků ze skupiny tvořené kyslíkem, sírou, dusíkem, fosforem nebo křemíkem (včetně jakékoli oxidované formy dusíku, síry, fosforu nebo křemíku; kvarternizované formy jakéhokoli bazického dusíku; nebo substituovatelného dusíku heterocyklického kruhu, například N (jako ve 3,4-dihydro-2H-pyrrolylu), NH (jako v pyrrolidinylu) nebo NR⁺ (jako v N-substituovaném pyrrolidinylu)).

[0041] Termín „nenasycená“, jak se v tomto textu používá, znamená, že skupina obsahuje jednu nebo více jednotek nenasyčenosti.

[0042] Termín „alkoxyskupina“ nebo „thioalkyl“, jak se v tomto textu používá, označuje alkylovou skupinu, jak je definována výše, vázanou k základnímu uhlíkovému řetězci přes atom kyslíku („alkoxyskupina“) nebo síry („thioalkyl“).

[0043] Termíny „haloalifatická skupina“ a „haloalkoxyskupina“ označují alifatickou skupinu nebo alkoxyskupinu substituovanou jedním nebo více atomy halogenu. Termín „halogen“ nebo „halo“ znamená F, Cl, Br nebo I. Příklady haloalifatické skupiny zahrnují -CHF₂, -CH₂F, -CF₃, -CF₂- nebo perhaloalkyl, jako je -CF₂CF₃.

[0044] Termín „aryl“, používaný samostatně nebo jako část označení větší skupiny, jako je „aralkyl“, „aralkoxyskupina“ nebo „aryloxyalkyl“, označuje monocyklické, bicyklické a tricyklické kruhové systémy, které obsahují v kruhu celkem od pěti do čtrnácti členů, přičemž alespoň jeden kruh v daném systému je aromatický a každý kruh v uvedeném systému obsahuje od 3 do 7 členů. Termín „aryl“ se může používat zaměnitelně s termínem „arylový kruh“. Termín „aryl“ označuje rovněž heteroarylové kruhové systémy, jak jsou definovány níže.



[0045] Termín „heteroaryl“, používaný samostatně nebo jako část označení větší skupiny, jako je „heteroarylalkyl“ nebo „heteroarylalkoxyskupina“, označuje monocyklické, bicyklické a tricyklické kruhové systémy, které obsahují v kruhu celkem od pěti do čtrnácti členů, přičemž alespoň jeden kruh v daném systému je aromatický a alespoň jeden kruh v systému obsahuje jeden nebo více heteroatomů a kde každý kruh v uvedeném systému obsahuje od 3 do 7 členů. Termín „heteroaryl“ se může používat zaměnitelně s termínem „heteroarylový kruh“ nebo s termínem „heteroaromatická skupina“.

[0046] Aryl (včetně aralkylu, aralkoxyskupiny, aryloxyalkylu a podobně) nebo heteroaryl (včetně heteroaralkylu a heteroarylalkoxyskupiny a podobně) může obsahovat jeden nebo více substituentů. Vhodné substituenty na nenasyceném atomu uhlíku arylové nebo heteroarylové skupiny jsou vybrané ze souboru zahrnujícího halogen; $-R^\circ$; $-OR^\circ$; $-SR^\circ$; 1,2-methylen-dioxyskupinu; 1,2-ethylen-dioxyskupinu; fenyl (Ph) případně substituovaný R° ; skupinu $-O(Ph)$ případně substituovanou R° ; skupinu $-(CH_2)_{1-2}(Ph)$ případně substituovanou R° ; skupinu $-CH=CH(Ph)$ případně substituovanou R° ; $-NO_2$; $-CN$; $-N(R^\circ)_2$; $-NR^\circ C(O)R^\circ$; $-NR^\circ C(O)N(R^\circ)_2$; $-NR^\circ CO_2R^\circ$; $-NR^\circ NR^\circ C(O)R^\circ$; $-NR^\circ NR^\circ C(O)N(R^\circ)_2$; $-NR^\circ NR^\circ CO_2R^\circ$; $-C(O)C(O)R^\circ$; $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$; $-CO_2R^\circ$; $-C(O)R^\circ$; $-C(O)N(R^\circ)_2$; $-OC(O)N(R^\circ)_2$; $-S(O)_2R^\circ$; $-SO_2N(R^\circ)_2$; $-S(O)R^\circ$; $-NR^\circ SO_2N(R^\circ)_2$; $-NR^\circ SO_2R^\circ$; $-C(=S)N(R^\circ)_2$; $-C(=NH)-N(R^\circ)_2$; nebo $-(CH_2)_{0-2}NHC(O)R^\circ$, kde R° je v každém výskytu nezávisle vybrané z vodíku, případně substituované C_{1-6} alifatické skupiny, nesubstituovaného 5- až 6členného heteroarylového nebo heterocyklického kruhu, fenylu, $-O(Ph)$ nebo $-CH_2(Ph)$, nebo, neohledě na shora uvedenou definici, dva nezávislé výskyty R° na stejném substituentu nebo různých substituentech spolu s atomem (atomy), ke kterému (ke kterým) jsou jednotlivá R° vázaná, tvoří 3- až 8členný cykloalkyl, heterocyklyl, aryl nebo heteroaryl obsahující 0-3 heteroatomy vybrané nezávisle z dusíku, kyslíku nebo síry. Případné substituenty na alifatické skupině R° jsou vybrané z NH_2 , $NH(C_{1-4}$ alifatické skupiny), $N(C_{1-4}$ alifatické skupiny) $_2$, halogenu, C_{1-4} alifatické skupiny, OH , $O(C_{1-4}$ alifatické skupiny), NO_2 , CN , CO_2H , $CO_2(C_{1-4}$ alifatické skupiny), $O(haloC_{1-4}$ alifatické skupiny) nebo $halo(C_{1-4}$ alifatické skupiny), kde každá z předcházejících C_{1-4} alifatických skupin R° je nesubstituovaná.

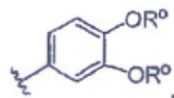
[0047] Alifatická nebo heteroalifatická skupina nebo nearomatický heterocyklický kruh mohou obsahovat jeden nebo více substituentů. Vhodné substituenty na nasyceném atomu uhlíku alifatické nebo heteroalifatické skupiny nebo nearomatického heterocyklického kruhu jsou vybrané ze shora vyjmenovaných substituentů pro nenasycený atom uhlíku arylové nebo heteroarylové skupiny a dále mezi ně patří následující skupiny: $=O$, $=S$, $=NNHR^*$, $=NN(R^*)_2$, $=NNHC(O)R^*$, $=NNHCO_2(alkyl)$, $=NNHSO_2(alkyl)$ nebo $=NR^*$, kde každé R^* je nezávisle vybrané z vodíku nebo případně substituované C_{1-6} alifatické skupiny. Případné substituenty alifatické skupiny R^* jsou vybrané z NH_2 , $NH(C_{1-4}$ alifatické skupiny), $N(C_{1-4}$ alifatické skupiny) $_2$, halogenu, C_{1-4} alifatické skupiny, OH , $O(C_{1-4}$ alifatické skupiny), NO_2 , CN , CO_2H , $CO_2(C_{1-4}$ alifatické skupiny), $O(halo C_{1-4}$ alifatické skupiny) nebo $halo(C_{1-4}$ alifatické skupiny), kde každá z předcházejících C_{1-4} alifatických skupin R^* je nesubstituovaná.

[0048] Případné substituenty na dusíku nearomatického heterocyklického kruhu jsou vybrané z $-R^+$, $-N(R^*)_2$, $-C(O)R^+$, $-CO_2R^+$, $-C(O)C(O)R^+$, $-C(O)CH_2C(O)R^+$, $-SO_2R^+$, $-SO_2N(R^*)_2$, $-C(=S)N(R^*)_2$, $-C(=NH)-N(R^*)_2$ nebo $-NR^+SO_2R^+$; kde R^+ je vodík, případně substituovaná C_{1-6} alifatická skupina, případně substituovaný fenyl, případně substituovaný $-O(Ph)$, případně substituovaný -

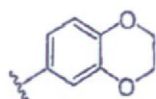
CH₂(Ph), případně substituovaný -(CH₂)₁₋₂(Ph); případně substituovaný -CH=CH(Ph); nebo ne-substituovaný 5- až 6členný heteroarylový nebo heterocyklický kruh obsahující jeden až čtyři heteroatomy vybrané nezávisle z kyslíku, dusíku nebo síry, nebo, nehledě na shora uvedenou definici, dva nezávislé výskyty R⁺ na stejném substituentu nebo různých substituentech spolu s atomem (atomy), ke kterému (ke kterým) jsou jednotlivá R⁺ vázaná, tvoří 3- až 8členný cykloalkyl, heterocyklyl, aryl nebo heteroaryl obsahující 0-3 heteroatomy vybrané nezávisle z dusíku, kyslíku nebo síry. Případné substituenty na alifatické skupině R⁺ jsou vybrané z NH₂, NH(C₁₋₄alifatické skupiny), N(C₁₋₄alifatické skupiny)₂, halogenu, C₁₋₄alifatické skupiny, OH, O(C₁₋₄alifatické skupiny), NO₂, CN, CO₂H, CO₂(C₁₋₄alifatické skupiny), O(haloC₁₋₄ alifatické skupiny) nebo halo(C₁₋₄alifatické skupiny), kde každá z předcházejících C₁₋₄alifatických skupin R⁺ je nesubstituovaná.

[0049] Termín „alkylidenový řetězec“ označuje lineární nebo rozvětvený uhlíkový řetězec, který může být zcela nasycený nebo může obsahovat jednu nebo více jednotek nenasycenosti a má dvě místa napojení ke zbytku molekuly. Termín „spirocykloalkyliden“ označuje karbocyklický kruh, který může být zcela nasycený nebo může obsahovat jednu nebo více jednotek nenasycenosti a má dvě místa vycházející ze stejného atomu uhlíku, jenž je součástí kruhu, kterými je vázaný ke zbytku molekuly.

[0050] Jak bylo podrobně popsáno výše, v některých případech dva nezávislé výskyty R^o (nebo R⁺, nebo kterékoli další podobně zde definované proměnné) spolu s atomem (atomy), ke kterému (kterým) jsou jednotlivé proměnné vázané, tvoří 3- až 8členný cykloalkylový, heterocyklylový, arylový nebo heteroarylový kruh obsahující 0-3 heteroatomy vybrané nezávisle z dusíku, kyslíku nebo síry. Příklady kruhů, které vznikají, pokud se dva nezávislé výskyty R^o (nebo R⁺, nebo kterékoli další podobně zde definované proměnné) spojí dohromady s atomem (atomy), ke kterým jsou jednotlivé proměnné vázané, zahrnují, bez omezení na následující výčet: a) dva nezávislé výskyty R^o (nebo R⁺, nebo kterékoli další podobně zde definované proměnné), která jsou vázaná ke stejnému atomu a spolu s tímto atomem tvoří kruh, například N(R^o)₂, kde oba výskyty R^o spolu s atomem dusíku tvoří piperidin-1-ylovou, piperazin-1-ylovou nebo morfolin-4-ylovou skupinu; a b) dva nezávislé výskyty R^o (nebo R⁺, nebo kterékoli další podobně zde definované proměnné), která jsou vázaná k různým atomům a spolu s oběma těmito atomy tvoří kruh, například když fenylová skupina je substituována oběma výskyty OR^o



tyto dva výskyty R^o spolu s atomy kyslíku, k nimž jsou vázaná, tvoří přikondenzovaný 6-členný kruh obsahující kyslík:



Je zřejmé, že lze vytvořit různé další kruhy, pokud se dva nezávislé výskyty R^o (nebo R⁺, nebo kterékoli další podobně zde definované proměnné) spojí dohromady s atomem (atomy), k

nimž jsou jednotlivé proměnné vázané a že shora uvedené podrobné příklady nejsou nijak omezující

[0051] Vazba substituentu, např. v bicyklickém systému, jak je znázorněna níže, znamená, že daný substituent může být vázaný k jakémukoli substituovatelnému atomu, který je součástí kruhu, v kterémkoli kruhu bicyklického kruhového systému:



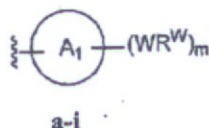
[0052] Pokud není uvedeno jinak, zobrazené v tomto dokumentu rovněž zahrnují všechny izomerní (např. enantiomerní, diastereomerní a geometrické (nebo konformační)) formy dané struktury; například R a S konfigurace pro každé asymetrické centrum, (Z) a (E) izomery dvojně vazby a (Z) a (E) konformační izomery. Jednotlivé stereochemické izomery, a také enantiomerní, diastereomerní a geometrické (nebo konformační) směsi sloučenin podle vynálezu proto spadají do rozsahu tohoto vynálezu. Není-li uvedeno jinak, všechny tautomerní formy sloučenin podle vynálezu spadají do rozsahu vynálezu. Např. pokud R⁵ ve sloučeninách vzorce I je vodík, mohou sloučeniny vzorce I existovat jako tautomery:



Kromě toho, pokud není uvedeno jinak, struktury v tomto textu zobrazené rovněž zahrnují sloučeniny, které se liší pouze přítomností jednoho nebo více izotopově obohacených atomů. Například sloučeniny, které mají předkládané struktury, s výjimkou nahrazení vodíku deuteriem nebo tritiem nebo nahrazení atomu uhlíku ¹³C- nebo ¹⁴C- obohaceným uhlíkem, jsou v rozsahu tohoto vynálezu. Tyto sloučeniny jsou užitečné například jako analytické nástroje nebo sondy v biologických testech nebo jako terapeutická činidla.

3. Popis příkladných sloučenin

[0053] V některých případech Ar¹ je



kde kruh A₁ je 5- až 6členný aromatický monocyklický kruh obsahující 0-4 heteroatomy vybrané nezávisle z dusíku, kyslíku nebo síry.

[0054] V některých případech je A₁ případně substituovaný 6členný aromatický kruh obsahující 0-4 heteroatomy, kde uvedeným heteroatomem je dusík. V některých případech A₁ je případně substituovaný fenyl. Nebo A₁ je případně substituovaný pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl

nebo triazinyl. Nebo A_1 je případně substituovaný pyrazinyl nebo triazinyl. nebo A_1 je případně substituovaný pyridyl.

[0055] V některých případech je A_1 případně substituovaný 5členný aromatický kruh obsahující 0-3 heteroatomy, ve kterém uvedeným heteroatomem je dusík, kyslík nebo síra. V některých případech je A_1 případně substituovaný 5členný aromatický kruh obsahující 1-2 atomy dusíku. V jednom případě je A_1 případně substituovaný 5členný aromatický kruh, kterým není thiazolyl.

[0056] V jiných případech je W vazba nebo případně substituovaný C_{1-6} alkyldenový řetězec, ve kterém jsou jedna nebo dvě methylenové jednotky případně a nezávisle nahrazeny O, NR' , S, SO, SO_2 nebo COO, CO, SO_2NR' , $NR'SO_2$, $C(O)NR'$, $NR'C(O)$, $OC(O)$, $OC(O)NR'$, a R^W je R' nebo halogen. V dalších případech je každý výskyt WR^W nezávisle - C_1-C_3 alkyl, C_1-C_3 perhaloalkyl, - $O(C_1-C_3alkyl)$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-SCF_3$, -F, -Cl, -Br nebo $-COOR'$, $-COR'$, $-O(CH_2)_2N(R')(R')$, $-O(CH_2)N(R')(R')$, $-CON(R')(R')$, $-(CH_2)_2OR'$, $-(CH_2)OR'$, případně substituovaný monocyklický nebo bicyklický aromatický kruh, případně substituovaný arylsulfon, případně substituovaný 5členný heteroarylový kruh, $-N(R')(R')$, $-(CH_2)_2N(R')(R')$ nebo $-(CH_2)N(R')(R')$.

[0057] V některých případech je m 0. Nebo m je 1. Nebo m je 2. V některých případech je m 3. v dalších případech je m 4.

[0058] V jednom případě nt, R^5 je $X-R^X$. V některých případech je R^5 vodík. Nebo R^5 je případně substituovaná C_{1-8} alifatická skupina. V některých případech je R^5 případně substituovaná C_{1-4} alifatická skupina. Nebo je R^5 benzyl.

[0059] V některých případech je R^6 vodík. Nebo je R^6 případně substituovaná C_{1-8} alifatická skupina. V některých případech je R^6 případně substituovaná C_{1-4} alifatická skupina. V některých dalších případech je R^6 $-(O-C_{1-4}$ alifatická skupina) nebo $-(S-C_{1-4}$ alifatická skupina). Výhodně je R^6 -OMe nebo -SMe. V některých dalších případech je R_6 CF_3 .

[0060] V jednom případě R^1 , R^2 , R^3 a R^4 představují simultánně vodíky. V dalším případě R^6 a R^7 představují simultánně vodíky.

[0061] V dalším případě R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a R představují simultánně vodíky. V dalším případě R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 a R^6 představují simultánně vodíky.

[0062] V dalším případě je R^2 $X-R^X$, kde X je $-SO_2NR'$ a R^X je R' ; tj., R^2 je $-SO_2N(R')_2$. V jednom případě uvedená dvě R' spolu dohromady tvoří případně substituovaný 5- až 7členný kruh s 0-3 dalšími heteroatomy vybranými z dusíku, kyslíku nebo síry. Nebo R^1 , R^3 , R^4 , R^5 a R^6 představují simultánně vodíky a R^2 je $SO_2N(R')_2$.

[0063] V některých případech je X vazba nebo případně substituovaný C_{1-6} alkyldenový řetězec, ve kterém jsou jedna nebo dvě nesousední methylenové jednotky případně a nezávisle nahrazeny O, NR' , S, SO_2 nebo COO, CO, a R^X je R' nebo halogen. V dalších případech každý výskyt XR^X je nezávisle $-C_{1-3}alkyl$, $-O(C_{1-3}alkyl)$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-SCF_3$, -F, -Cl, -Br, OH; $-COOR'$, $-COR'$,

$-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{R}')(\text{R}')$, $-\text{O}(\text{CH}_2)\text{N}(\text{R}')(\text{R}')$, $-\text{CON}(\text{R}')(\text{R}')$, $-(\text{CH}_2)_2\text{OR}'$, $-(\text{CH}_2)\text{OR}'$, případně substituovaný fenyl, $-\text{N}(\text{R}')(\text{R}')$, $-(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{R}')(\text{R}')$ nebo $-(\text{CH}_2)\text{N}(\text{R}')(\text{R}')$.

[0064] V některých případech je R^7 vodík. V určitých dalších případech je R^7 C_{1-4} lineární nebo rozvětvená alifatická skupina.

[0065] V některých případech je R^W vybrané ze souboru, který tvoří halogen, kyanoskupina, CF_3 , CHF_2 , OCHF_2 , Me, Et, $\text{CH}(\text{Me})_2$, CHMeEt , n-propyl, t-butyl, OMe, OEt, OPh, O-fluorfenyl, O-difluorfenyl, O-methoxyfenyl, O-tolyl, O-benzyl, SMe, SCF_3 , SCHF_2 , SEt, CH_2CN , NH_2 , NHMe , $\text{N}(\text{Me})_2$, NHEt , $\text{N}(\text{Et})_2$, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $\text{C}(\text{O})\text{Ph}$, $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, SPh, SO_2 -(amino-pyridyl), SO_2NH_2 , SO_2Ph , SO_2NHPH , SO_2 -N-morfolinoskupina, SO_2 -N-pyrrolidyl, N-pyrrolyl, N-morfolinoskupina, 1-piperidyl, fenyl, benzyl, (cyklohexyl-methylamino)methyl, 4-methyl-2,4-dihydro-pyrazol-3-on-2-yl, benzimidazol-2-yl, furan-2-yl, 4-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl, 3-(4'-chlorfenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-yl, $\text{NHC}(\text{O})\text{Me}$, $\text{NHC}(\text{O})\text{Et}$, $\text{NHC}(\text{O})\text{Ph}$, NHSO_2Me , 2-indolyl, 5-indolyl, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OCF}_3$, O-(2,3-dimethylfenyl), 5-methylfuryl, $-\text{SO}_2$ -N-piperidyl, 2-tolyl, 3-tolyl, 4-tolyl, O-butyl, $\text{NHCO}_2\text{C}(\text{Me})_3$, $\text{CO}_2\text{C}(\text{Me})_3$, isopropenyl, n-butyl, O-(2,4-dichlorfenyl), NHSO_2PhMe O-(3-chlor-5-trifluormethyl-2-pyridyl), fenyhydroxymethyl, 2,5-dimethylpyrrolyl, $\text{NHCOCH}_2\text{C}(\text{Me})_3$, O-(2-terc-butyl)fenyl, 2,3-dimethylfenyl, 3,4-dimethylfenyl, 4-hydroxymethylfenyl, 4-dimethylaminofenyl, 2-trifluormethylfenyl, 3-trifluormethylfenyl, 4-trifluormethylfenyl, 4-kyanomethylfenyl, 4-isobutylfenyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 4-isopropylfenyl, 3-isopropylfenyl, 2-methoxyfenyl, 3-methoxyfenyl, 4-methoxyfenyl, 3,4-methylendioxyfenyl, 2-ethoxyfenyl, 3-ethoxyfenyl, 4-ethoxyfenyl, 2-methylthiofenyl, 4-methylthiofenyl, 2,4-dimethoxyfenyl, 2,5-dimethoxyfenyl, 2,6-dimethoxyfenyl, 3,4-dimethoxyfenyl, 5-chlor-2-methoxyfenyl, 2- OCF_3 -fenyl, 3-trifluormethoxy-fenyl, 4-trifluormethoxyfenyl, 2-fenoxyfenyl, 4-fenoxyfenyl, 2-fluor-3-methoxy-fenyl, 2,4-dimethoxy-5-pyrimidyl, 5-isopropyl-2-methoxyfenyl, 2-fluorfenyl, 3-fluorfenyl, 4-fluorfenyl, 3-kyanofenyl, 3-chlorfenyl, 4-chlorfenyl, 2,3-difluorfenyl, 2,4-difluorfenyl, 2,5-difluorfenyl, 3,4-difluorfenyl, 3,5-difluorfenyl, 3-chlor-4-fluor-fenyl, 3,5-dichlorfenyl, 2,5-dichlorfenyl, 2,3-dichlorfenyl, 3,4-dichlorfenyl, 2,4-dichlorfenyl, 3-methoxykarbonylfenyl, 4-methoxykarbonyl fenyl, 3-isopropoxykarbonylfenyl, 3-acetamidofenyl, 4-fluor-3-methylfenyl, 4-methansulfinyl-fenyl, 4-methansulfonyl-fenyl, 4-N-(2-N,N-dimethylaminoethyl)karbamoylfenyl, 5-acetyl-2-thienyl, 2-benzothienyl, 3-benzothienyl, furan-3-yl, 4-methyl-2-thienyl, 5-kyano-2-thienyl, N'-fenylkarbonyl-N-piperazinyl, $-\text{NHCO}_2\text{Et}$, $-\text{NHCO}_2\text{Me}$, N-pyrrolidinyl, $-\text{NHSO}_2(\text{CH}_2)_2$ N-piperidin, $-\text{NHSO}_2(\text{CH}_2)_2$ N-morfolin, $-\text{NHSO}_2(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{Me})_2$, $\text{COCH}_2\text{N}(\text{Me})\text{COCH}_2\text{NHMe}$, $-\text{CO}_2\text{Et}$, O-propyl, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCO}_2\text{C}(\text{Me})_3$, hydroxyskupina, aminomethyl, pentyl, adamantyl, cyklopentyl, ethoxyethyl, $\text{C}(\text{Me})_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{C}(\text{Me})_2\text{CO}_2\text{Et}$, $-\text{CHOHMe}$, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$, $-\text{C}(\text{Me})_2\text{CH}_2\text{NHCO}_2\text{C}(\text{Me})_3$, $\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OEt}$, $\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$, CO_2Me , hydroxymethyl, 1-methyl-1-cyklohexyl, 1-methyl-1-cyklooktyl, 1-methyl-1-cykloheptyl, $\text{C}(\text{Et})_2\text{C}(\text{Me})_3$, $\text{C}(\text{Et})_3$, $\text{CONHCH}_2\text{CH}(\text{Me})_2$, 2-aminomethylfenyl, ethenyl, 1-piperidinylkarbonyl, ethynyl, cyklohexyl, 4-methylpiperidinyl, $-\text{OCO}_2\text{Me}$, $-\text{C}(\text{Me})_2\text{CH}_2\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{Me})_2$, $-\text{C}(\text{Me})_2\text{CH}_2\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{Me})_2\text{CH}_2\text{NHCO}_2\text{Et}$, $-\text{C}(\text{Me})_2\text{CH}_2\text{NHCO}_2\text{Me}$, $-\text{C}(\text{Me})_2\text{CH}_2\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{Me})_3$, $-\text{CH}_2\text{NHCO}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{NHCO}_2\text{C}(\text{Me})_3$, $-\text{C}(\text{Me})_2\text{CH}_2\text{NHCO}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$, $\text{C}(\text{Me})_2\text{CH}_2\text{NHCO}_2(\text{CH}_2)_2\text{OMe}$, $\text{C}(\text{OH})(\text{CF}_3)_2$, $-\text{C}(\text{Me})_2\text{CH}_2\text{NHCO}_2\text{CH}_2$ -tetrahydrofuran-3-yl, $\text{C}(\text{Me})_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OMe}$ nebo 3-ethyl-2,6-dioxopiperidin-3-yl.

[0066] V jednom případě je R' je vodík.

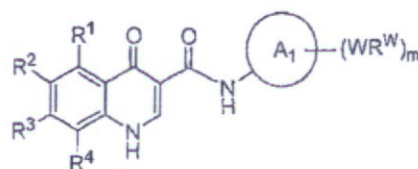
[0067] V jednom případě je R' C1-C8 alifatická skupina případně substituovaná až 3 substituenty vybranými z halogenu, CN, CF₃, CHF₂, OCF₃ nebo OCHF₂, kde až dvě methylenové jednotky uvedené C1-C8 alifatické skupiny jsou případně nahrazeny -CO-, -CONH(C1-C4 alkylem)-, -CO₂-, -OCO-, -N(C1-C4 alkyl)CO₂-, -O-, -N(C1-C4 alkyl)CON(C1-C4 alkyl)-, -OCON(C1-C4 alkyl)-, -N(C1-C4 alkyl)CO-, -S-, -N(C1-C4 alkyl)-, -SO₂N(C1-C4 alkyl)-, N(C1-C4 alkyl)SO₂- nebo -N(C1-C4 alkyl)SO₂N(C1-C4 alkyl)-.

[0068] V jednom případě je R' 3- až 8členný nasycený, částečně nenasycený nebo zcela nenasycený monocyklický kruh obsahující 0-3 heteroatomy vybrané nezávisle z dusíku, kyslíku nebo síry, kde R' je případně substituované až 3 substituenty vybranými ze souboru, který tvoří halogen, CN, CF₃, CHF₂, OCF₃, OCHF₂ nebo C1-C6 alkyl, kde až dvě methylenové jednotky uvedeného C1-C6 alkylu jsou případně nahrazeny -CO-, -CONH(C1-C4 alkyl)-, -CO₂-, -OCO-, -N(C1-C4 alkyl)CO₂-, -O-, -N(C1-C4 alkyl)CON(C1-C4 alkyl)-, -OCON(C1-C4 alkyl)-, -N(C1-C4 alkyl)CO-, -S-, -N(C1-C4 alkyl)-, -SO₂N(C1-C4 alkyl)-, N(C1-C4 alkyl)SO₂- nebo -N(C1-C4 alkyl)SO₂N(C1-C4 alkyl)-.

[0069] V jednom případě je R' 8- až 12členný nasycený, částečně nenasycený nebo zcela nenasycený bicyklický kruhový systém obsahující 0-5 heteroatomů vybraných nezávisle z dusíku, kyslíku nebo síry; kde R' je případně substituované až 3 substituenty vybranými ze souboru, který tvoří halogen, CN, CF₃, CHF₂, OCF₃, OCHF₂ nebo C1-C6 alkyl, kde až dvě methylenové jednotky uvedeného C1-C6 alkylu jsou případně nahrazeny -CO-, -CONH(C1-C4 alkyl)-, -CO₂-, -OCO-, -N(C1-C4 alkyl)CO₂-, -O-, -N(C1-C4 alkyl)CON(C1-C4 alkyl)-, -OCON(C1-C4 alkyl)-, -N(C1-C4 alkyl)CO-, -S-, -N(C1-C4 alkyl)-, -SO₂N(C1-C4 alkyl)-, N(C1-C4 alkyl)SO₂- nebo -N(C1-C4 alkyl)SO₂N(C1-C4 alkyl)-.

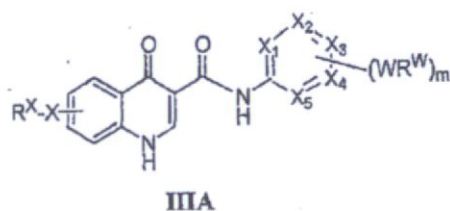
[0070] V jednom případě dva výskyty R' spolu s atomem (atomy), ke kterému (kterým) jsou vázaná, tvoří dohromady případně substituovaný 3- až 12členný nasycený, částečně nenasycený nebo zcela nenasycený monocyklický nebo bicyklický kruh obsahující 0-4 heteroatomů vybraných nezávisle z dusíku, kyslíku nebo síry, kde R' je případně substituované až 3 substituenty vybranými ze souboru, který tvoří halogen, CN, CF₃, CHF₂, OCF₃, OCHF₂ nebo C1-C6 alkyl, kde až dvě methylenové jednotky uvedeného C1-C6 alkylu jsou případně nahrazeny -CO-, -CONH(C1-C4 alkyl)-, -CO₂-, -OCO-, -N(C1-C4 alkyl)CO₂-, -O-, -N(C1-C4 alkyl)CON(C1-C4 alkyl)-, -OCON(C1-C4 alkyl)-; -N(C1-C4 alkyl)CO-, -S-, -N(C1-C4 alkyl)-, -SO₂N(C1-C4 alkyl)-, N(C1-C4 alkyl)SO₂- nebo -N(C1-C4 alkyl)SO₂N(C1-C4 alkyl)-.

[0071] Dále jsou v tomto textu popsány sloučeniny vzorce IIA.



IIA

[0072] Dále jsou v tomto textu popsány sloučeniny IIIA:

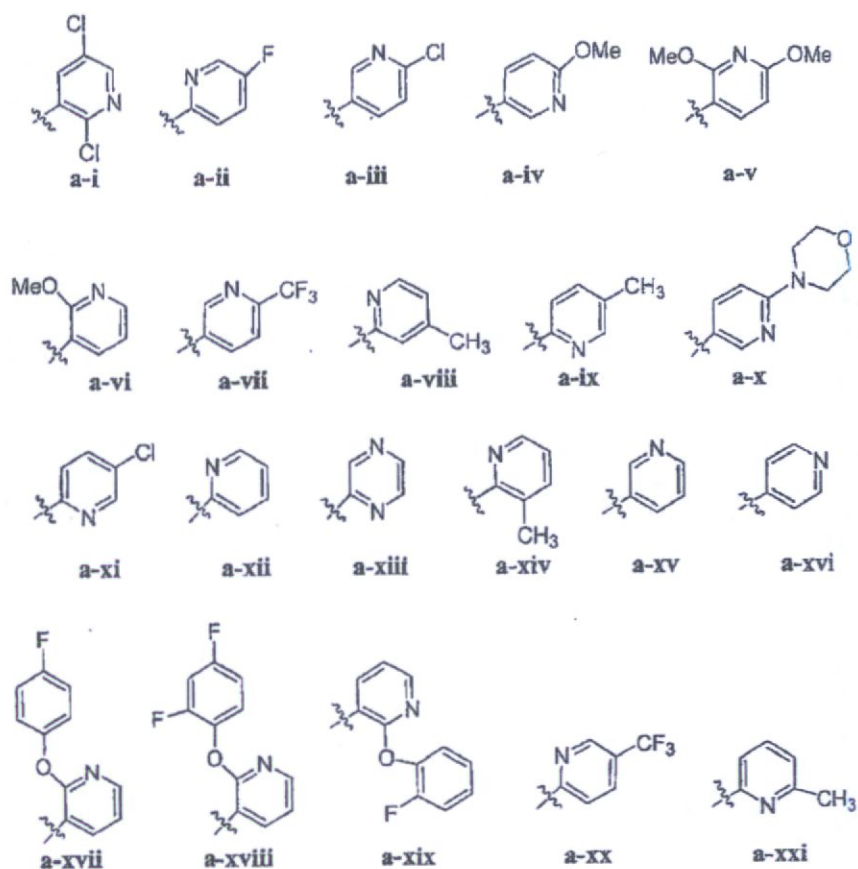


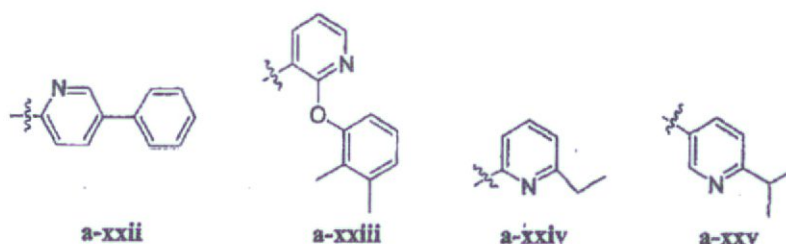
kde každé z X_1 , X_2 , X_3 , X_4 a X_5 je nezávisle vybrané z CH nebo N; a X_6 je O, S nebo NR' .

[0073] V jednom případě obsahující sloučeniny vzorce IIIA y výskytů substituentu $X-R^X$, kde y je 0-4. Nebo y je 1. Nebo y je 2.

[0074] V některých příkladech vzorce IIIA, X_1 , X_2 , X_3 , X_4 a X_5 spolu s WR^W a m tvoří případně substituovaný fenyl.

[0075] V některých příkladech IIIA, X_1 , X_2 , X_3 , X_4 a X_5 dohromady tvoří případně substituovaný kruh vybraný z:

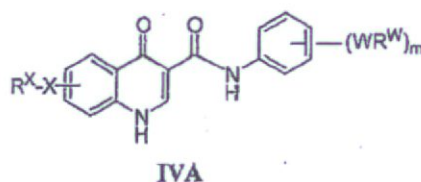




[0076] V některých případech je R^W vybrané ze souboru, který tvoří halogen, kyanoskupina, CF_3 , CHF_2 , $OCHF_2$, Me, Et, $CH(Me)_2$, $CHMeEt$, n-propyl, t-butyl, OMe, OEt, OPh, O-fluorfenyl, O-difluorfenyl, O-methoxyfenyl, O-tolyl, O-benzyl, SMe, SCF_3 , $SCHF_2$, SEt, CH_2CN , NH_2 , $NHMe$, $N(Me)_2$, $NHEt$, $N(Et)_2$, $C(O)CH_3$, $C(O)F$, $C(O)NH_2$, SPh, SO_2 -(amino-pyridyl), SO_2NH_2 , SO_2Ph , SO_2NHPH , SO_2 -N-morfolinoskupina, SO_2 -N-pyrrolidyl, N-pyrrolyl, N-morfolinoskupina, 1-piperidyl, fenyl, benzyl, (cyklohexyl-methylamino)methyl, 4-methyl-2,4-dihydro-pyrazol-3-on-2-yl, benzimidazol-2yl, furan-2-yl, 4-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl, 3-(4'-chlorfenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-yl, $NHC(O)Me$, $NHC(O)Et$, $NHC(O)F$ nebo $NHSO_2Me$

[0077] V některých případech X a R^X dohromady představují Me, Et, halogen, CN, CF_3 , OH, OMe, OEt, $SO_2N(Me)$ (fluorfenyl), SO_2 -(4-methyl-piperidin-1-yl) nebo SO_2 -N-pyrrolidinyl.

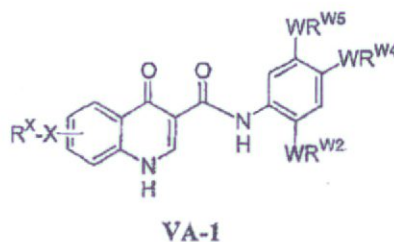
[0078] Dále jsou v tomto textu popsány sloučeniny vzorce IVA:



[0079] V jednom příkladu sloučeniny vzorce IVA obsahují y výskytů substituentu $X-R^X$, kde y je 0-4. Nebo y je 1. Nebo y je 2.

[0080] Dále jsou zde popsány sloučeniny vzorce IVA, kde X je vazba a R^X je vodík.

[0081] Podle jednoho příkladu vzorce IVA je poskytnuta následující sloučenina vzorce VA-1:



kde WR^{W2} ad WR^{W4} jsou nezávisle vybrané ze souboru, který tvoří vodík, CN, CF_3 , halogen, C1-C6 lineární nebo rozvětvený alkyl, 3- až 12členná cykloalifatická skupina, fenyl, C5-C10 heteroaryl nebo C3-C7 heterocyklická skupina, kde uvedený heteroaryl nebo uvedená heterocyklická skupina obsahuje až 3 heteroatomy vybrané z O, S nebo N, kde uvedené WR^{W2} a WR^{W4} nezávisle a případně substituované až třemi substituenty vybranými ze souboru, který tvoří

-OR', -CF₃, -OCF₃, SR', S(O)R', SO₂R', -SCF₃, halogen, CN, -COOR', -COR', -O(CH₂)₂N(R')(R'), -O(CH₂)N(R')(R'), -CON(R')(R'), -(CH₂)₂OR', -(CH₂)OR', CH₂CN, případně substituovaný fenyl nebo fenoxy skupina, -N(R')(R'), -NR'C(O)OR', -NR'C(O)R', -(CH₂)₂N(R')(R') nebo -(CH₂)N(R')(R'); a WR^{W5} je vybraná ze souboru, který tvoří vodík, -OH, NH₂, CN, CHF₂, NHR', N(R')₂, -NHC(O)R', -NHC(O)OR', NHSO₂R', -OR', CH₂OH, CH₂N(R')₂, C(O)OR', SO₂NHR' SO₂N(R')₂ nebo CH₂NHC(O)OR'. Nebo WR^{W4} a WR^{W5} spolu tvoří 5- až 7členný kruh obsahující 0-3 heteroatomy vybrané z N, O nebo S, kde uvedený kruh je případně substituovaný až třemi substituenty WR^W.

[0082] V jednom případě sloučeniny vzorce VA-1 obsahují y výskytů X-R^X, kde y je 0-4. V jednom případě v je 0.

[0083] Dále jsou popsány sloučeniny vzorce VA-1, kde X je vazba a R^X je vodík.

[0084] Dále jsou zde popsány sloučeniny vzorce VA-1, kde:

WR^{W2} a WR^{W4} jsou nezávisle vybrané ze souboru, který tvoří vodík, CN, CF₃, halogen, C1-C6 lineární nebo rozvětvený alkyl, 3- až 12členná cykloalifatická skupina nebo fenyl, kde uvedené WR^{W2} a WR^{W4} jsou nezávisle a případně substituované až třemi substituenty vybranými ze souboru, který tvoří -OR', -CF₃, -OCF₃, -SCF₃, halogen, -COOR', -COR', -O(CH₂)₂N(R')(R'), -O(CH₂)N(R')(R'), -CON(R')(R'), -(CH₂)₂OR', -(CH₂)OR', případně substituovaný fenyl, -N(R')(R'), -NC(O)OR', -NC(O)R', -(CH₂)₂N(R')(R') nebo -(CH₂)N(R')(R'); a WR^{W5} je vybraná ze souboru, který tvoří vodík, -OH, NH₂, CN, NHR', N(R')₂, -NHC(O)R', -NHC(O)OR', NHSO₂R', -OR', CH₂OH, C(O)OR', SO₂NHR' nebo CH₂NHC(O)O-(R').

[0085] Dále jsou zde popsané sloučeniny vzorce VA-1, kde:

WR^{W2} je a fenylový kruh případně substituovaný až třemi substituenty vybranými ze souboru, který tvoří -OR', -CF₃, -OCF₃, SR', S(O)R', SO₂R', -SCF₃, halogen, CN, -COOR', -COR', -O(CH₂)₂N(R')(R'), -O(CH₂)N(R')(R'), -CON(R')(R'), -(CH₂)₂OR', -(CH₂)OR', CH₂CN, případně substituovaný fenyl nebo fenoxy skupina, -N(R')(R'), -NR'C(O)OR', -NR'C(O)R', -(CH₂)₂N(R')(R') nebo -(CH₂)N(R')(R');

WR^{W4} je C1-C6 lineární nebo rozvětvený alkyl; a

WR^{W5} je OH.

[0086] V jednom případě jsou WR^{W2} a WR^{W4} nezávisle vybrané z CF₃ nebo halogenu. V jednom případě jsou WR^{W2} a WR^{W4} nezávisle vybrané z vodíku nebo případně substituovaného C1-C6 lineárního nebo rozvětveného alkyl. V určitých případech jsou WR^{W2} a WR^{W4} nezávisle vybrané z případně substituovaného n-propylu, isopropylu, n-butylu, sek-butylu, t-butylu, 1,1-dimethyl-2-hydroxyethylu, 1,1-dimethyl-2-(ethoxykarbonyl)-ethylu, 1,1-dimethyl-3-(t-butoxykarbonyl-amino)propylu nebo n-pentylu.

[0087] V jednom případě jsou WR^{W2} a WR^{W4} nezávisle vybrané z případně substituované 3- až 12členné cykloalifatické skupiny. Příklady takovéto cykloalifatické skupiny zahrnují cyk-

lopentyl, cyklohexyl, cykloheptyl, norbornyl, adamantyl, [2,2,2]bicyklo-oktyl, [2,3,1]bicyklo-oktyl nebo [3,3,1]bicyklo-nonyl.

[0088] V určitých případech je WR^{W2} vodík a WR^{W4} je C1-C6 lineární nebo rozvětvený alkyl. V určitých případech je WR^{W4} vybraná z metylu, ethylu, propylu, n-butylu, sek-butylu nebo t-butylu.

[0089] V určitých případech je WR^{W4} vodík a WR^{W2} je C1-C6 lineární nebo rozvětvený alkyl. V určitých případech je WR^{W2} vybraná z metylu, ethylu, propylu, n-butylu, sek-butylu, t-butylu nebo n-pentylu.

[0090] V určitých případech WR^{W2} i WR^{W4} představuje C1-C6 lineární nebo rozvětvený alkyl. V určitých případech je WR^{W2} i WR^{W4} vybraná z metylu, ethylu, propylu, n-butylu, sek-butylu, t-butylu nebo pentylu.

[0091] V jednom případě je WR^{W5} vybraná z vodíku, CHF_2 , NH_2 , CN, NHR' , $N(R')_2$, $CH_2N(R')_2$, $-NHC(O)R'$, $-NHC(O)OR'$, $-OR'$, $C(O)OR'$ nebo SO_2NHR' . Nebo WR^{W5} je $-OR'$, např. OH.

[0092] V určitých případech je WR^{W5} vybraná ze souboru, který tvoří vodík, NH_2 , CN, CHF_2 , $NH(C1-C6 \text{ alkyl})$, $N(C1-C6 \text{ alkyl})_2$, $-NHC(O)(C1-C6 \text{ alkyl})$, $-CH_2NHC(O)O(C1-C6 \text{ alkyl})$, $-NHC(O)O(C1-C6 \text{ alkyl})$, $-OH$, $-O(C1-C6 \text{ alkyl})$, $C(O)O(C1-C6 \text{ alkyl})$, $CH_2O(C1-C6 \text{ alkyl})$ nebo SO_2NH_2 . V dalším případě je WR^{W5} vybraná ze souboru, který tvoří $-OH$, OMe, NH_2 , $-NHMe$, $-N(Me)_2$, $-CH_2NH_2$, CH_2OH , $NHC(O)OMe$, $NHC(O)OEt$, CN, CHF_2 , $-CH_2NHC(O)O(t\text{-butyl})$, $-O(\text{ethoxyethyl})$, $-O(\text{hydroxyethyl})$, $-C(O)OMe$ nebo $-SO_2NH_2$.

[0093] V jednom případě má sloučenina vzorce VA-1 jeden, výhodně více, nebo výhodně všechny následující znaky:

- i) WR^{W2} je vodík;
- ii) WR^{W4} je C1-C6 lineární nebo rozvětvený alkyl nebo monocyklická nebo bicyklická alifatická skupina; a
- iii) WR^{W5} je vybraná ze souboru, který tvoří vodík, CN, CHF_2 , NH_2 , $NH(C1-C6 \text{ alkyl})$, $N(C1-C6 \text{ alkyl})_2$, $-NHC(O)(C1-C6 \text{ alkyl})$, $-NHC(O)O(C1-C6 \text{ alkyl})$, $-CH_2C(O)O(C1-C6 \text{ alkyl})$, $-OH$, $-O(C1-C6 \text{ alkyl})$, $C(O)O(C1-C6 \text{ alkyl})$ nebo SO_2NH_2 .

[0094] V jednom případě má sloučenina vzorce VA-1 jeden, výhodně více, nebo výhodně všechny následující znaky:

- i) WR^{W2} je halogen, C1-C6 alkyl, CF_3 , CN, nebo fenyl případně substituovaný až 3 substituenty vybranými z C1-C4 alkylu, $-O(C1-C4 \text{ alkyl})u$ nebo halogenu;
- ii) WR^{W4} je CF_3 , halogen, C1-C6 alkyl nebo C6-C10 cykloalifatická skupina; a
- iii) WR^{W5} je OH, NH_2 , $NH(C1-C6 \text{ alkyl})$ nebo $N(C1-C6 \text{ alkyl})$.

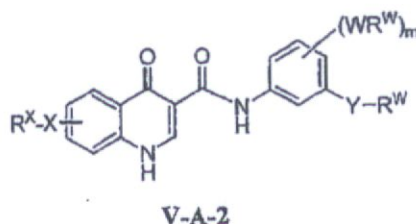
[0095] V jednom případě je $X-R^X$ v poloze 6 chinolinového kruhu. V určitých případech $X-R^X$ představuje dohromady C1-C6 alkyl, -O-(C1-C6 alkyl) nebo halogen.

[0096] V jednom případě je $X-R^X$ je v poloze 5 chinolinyl kruhu. V určitých případech $X-R^X$ představuje dohromady -OH.

[0097] Dále jsou zde popsány sloučeniny vzorce VA-1, kde WR^{W4} a WR^{W5} dohromady tvoří 5- až 7členný kruh obsahující 0-3 heteroatomy vybrané z N, O nebo S, kde uvedený kruh je případně substituovaný až třemi substituenty WR^W .

[0098] V určitých případech WR^{W4} a WR^{W5} dohromady tvoří případně substituovaný 5- až 7členný nasycený, nenasycený nebo aromatický kruh obsahující 0 heteroatomů. V jiných případech WR^{W4} a WR^{W5} dohromady tvoří případně substituovaný 5- až 7členný kruh obsahující 1-3 heteroatomy vybrané z N, O nebo S. V některých dalších případech WR^{W4} a WR^{W5} dohromady tvoří případně substituovaný nasycený, nenasycený nebo aromatický 5- až 7členný kruh obsahující 1 dusíkový heteroatom. V některých dalších případech WR^{W4} a WR^{W5} dohromady tvoří případně substituovaný nasycený, nenasycený nebo aromatický 5- až 7členný kruh obsahující 1 kyslíkový heteroatom.

[0099] Dále jsou zde popsány sloučeniny vzorce V-A-2:



kde:

Y je CH_2 , $C(O)O$, $C(O)$ nebo $S(O)_2$;
 m je 0-4; a
 X, R^X , W a R^W mají shora definovaný význam.

[0100] V jednom případě sloučeniny vzorce V-A-2 obsahující y výskytů $X-R^X$, kde y je 0-4. V jednom případě y je 0. Nebo y je 1. Nebo y je 2.

[0101] V jednom případě je Y $C(O)$. V dalším případě je Y $C(O)O$. Nebo Y je $S(O)_2$. Nebo Y je CH_2 .

[0102] V jednom případě m je 1 nebo 2. Nebo m je 1. Nebo m je 0.

[0103] V jednom případě je W vazba.

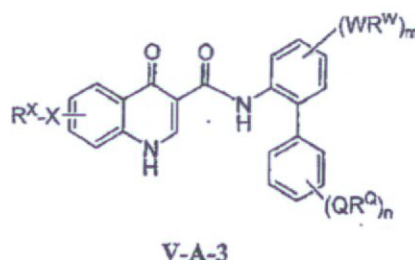
[0104] V dalším případě je R^W C1-C6 alifatická skupina, halogen, CF_3 nebo fenyl případně substituovaný C1-C6 alkylem, halogenem, kyanoskupinou nebo CF_3 , kde až dvě methylenové jednotky uvedené C1-C6 alifatické skupiny nebo uvedeného C1-C6 alkyly jsou případně nahraze-

ny $-\text{CO}-$, $-\text{CONR}'-$, $-\text{CO}_2-$, $-\text{OCO}-$, $-\text{NR}'\text{CO}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{NR}'\text{CONR}'-$, $-\text{OCONR}'-$, $-\text{NR}'\text{CO}-$, $-\text{S}-$, $-\text{NR}'-$, $-\text{SO}_2\text{NR}'-$, $\text{NR}'\text{SO}_2-$ nebo $-\text{NR}'\text{SO}_2\text{NR}'-$. V dalším případě je shora uvedené R' C1-C4 alkyl.

[0105] Příklady WR^{W} zahrnují methyl, ethyl, propyl, terc-butyl nebo 2-ethoxyfenyl.

[0106] V dalším případě R^{W} v Y-R^{W} je C1-C6 alifatická skupina případně substituovaná $\text{N}(\text{R}'')$, kde R'' je vodík, C1-C6 alkyl, nebo dvě R'' spolu tvoří 5- až 7členný heterocyklický kruh s až 2 dalšími heteroatomy vybranými z O, S nebo NR' . Příklady takovýchto heterocyklických kruhů zahrnují pyrrolidinyl, piperidyl, morfolinyl nebo thiomorfolinyl.

[0107] Dále jsou zde popsány sloučeniny vzorce V-A-3:



kde:

- Q je W;
- R^{Q} je R^{W} ;
- m je 0-4;
- n je 0-4; a
- X, R^{X} , W a R^{W} mají shora definovaný význam.

[0108] V jednom případě sloučeniny vzorce VA-3 obsahují v výskytu X-R^{X} , kde y je 0-4. V jednom případě y je 0. Nebo y je 1. Nebo y je 2.

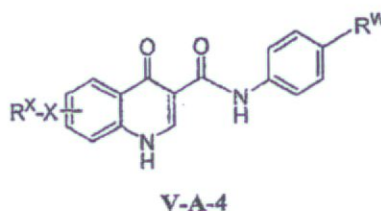
[0109] V jednom případě n je 0-2.

[0110] V dalším případě m jsou 0-2. V jednom případě m je 0. V jednom případě m je 1. Nebo m je 2.

[0111] V jednom případě QR^{Q} dohromady představují halogen, CF_3 , OCF_3 , CN, C1-C6 alifatickou skupinu, O-C1-C6 alifatickou skupinu, O-fenyl, $\text{NH}(\text{C1-C6 alifatická skupina})$ nebo $\text{N}(\text{C1-C6 alifatická skupina})_2$, kde uvedená alifatická skupina nebo uvedený fenyl jsou případně substituované až třemi substituenty vybranými ze souboru, který tvoří C1-C6 alkyl, O-C1-C6 alkyl, halogen, kyanoskupina, OH nebo CF_3 , kde až dvě methylenové jednotky uvedené C1-C6 alifatické skupiny nebo uvedeného C1-C6 alkylu jsou případně nahrazené $-\text{CO}-$, $-\text{CONR}'-$, $-\text{CO}_2-$, $-\text{OCO}-$, $-\text{NR}'\text{CO}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{NR}'\text{CONR}'-$, $-\text{OCONR}'-$, $-\text{NR}'\text{CO}-$, $-\text{S}-$, $-\text{NR}'-$, SOR' , $\text{SO}_2\text{R}'$, $-\text{SO}_2\text{NR}'-$, $\text{NR}'\text{SO}_2-$ nebo $-\text{NR}'\text{SO}_2\text{NR}'-$. V dalším případě je shora uvedené R' C1-C4 alkyl.

[0112] Příklady QR^Q zahrnují methyl, isopropyl, sek-butyl, hydroxymethyl, CF_3 , NMe_2 , CN, CH_2CN , fluor, chlor, OEt, OMe, SMe, OCF_3 , OPh, $C(O)OMe$, $C(O)O-iPr$, $S(O)Me$, $NHC(O)Me$ nebo $S(O)_2Me$.

[0113] Dále jsou zde popsány sloučeniny vzorce V-A-4:



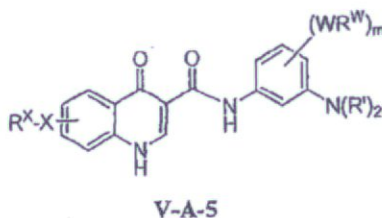
kde X, R^X a R^W mají shora definovaný význam.

[0114] V jednom případě sloučeniny vzorce VA-4 obsahují y výskytů $X-R^X$, kde y je 0-4. V jednom případě y je 0. Nebo y je 1. Nebo y je 2.

[0115] V jednom případě R^W je C1-C12 alifatická skupina, C5-C10 cykloalifatická skupina nebo C5-C7 heterocyklický kruh, kde uvedená alifatická skupina, uvedená cykloalifatická skupina nebo uvedený heterocyklický kruh jsou případně substituované až třemi substituenty vybranými ze souboru, který tvoří C1-C6 alkyl, halogen, kyanoskupina, oxoskupina, OH nebo CF_3 , kde až dvě methylenové jednotky uvedeného C1-C6 alifatické skupiny nebo uvedeného C1-C6 alkylu jsou případně nahrazeny $-CO-$, $-CONR'-$, $-CO_2-$, $-OCO-$, $-NR'CO_2-$, $-O-$, $-NR'CONR'-$, $-OCONR'-$, $-NR'CO-$, $-S-$, $-NR'-$, $-SO_2NR'-$, $NR'SO_2-$ nebo $-NR'SO_2NR'-$. V dalším případě je shora uvedený R^W C1-C4 alkyl.

[0116] Příklady R^W zahrnují methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, sek-butyl, t-butyl, n-pentyl, vinyl, kyanomethyl, hydroxymethyl, hydroxyethyl, hydroxybutyl, cyklohexyl, adamantyl nebo $-C(CH_3)_2-NHC(O)O-T$, kde T je C1-C4 alkyl, methoxyethyl nebo tetrahydrofuranmethyl.

[0117] Dále jsou zde popsány sloučeniny vzorce V-A-5:



kde:

m je 0-4; a

X , R^X , W, R^W a R' mají shora definovaný význam.

[0118] V jednom případě sloučeniny vzorce VA-5 obsahují y výskytů $X-R^X$, kde y je 0-4. V jednom případě y je 0. Nebo y je 1. Nebo y je 2.

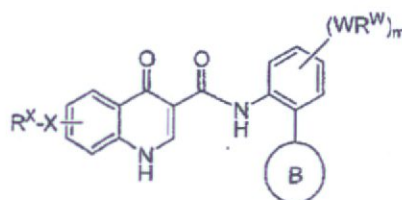
[0119] V jednom případě m je 0-2. Nebo m je 1. Nebo m je 2.

[0120] V dalším případě obě R' jsou vodíky. Nebo jedno R' je vodík a druhé R' je C1-C4 alkyl, např. methyl. Nebo obě R' jsou C1-C4 alkyly, např. methyly.

[0121] V dalším případě je m 1 je 2 a R^W je halogen, CF₃, CN, C1-C6 alifatická skupina, O-C1-C6 alifatická skupina nebo fenyl, kde uvedená alifatická skupina nebo uvedený fenyl jsou případně substituované až třemi substituenty vybranými ze souboru, který tvoří C1-C6 alkyl, O-C1-C6 alkyl, halogen, kyanoskupina, OH nebo CF₃, kde až tři methylenové skupiny uvedené C1-C6 alifatické skupiny nebo uvedeného C1-C6 alkylu jsou případně nahrazeny -CO-, -CONR', -CO₂-, -OCO-, -NR'CO₂-, -O-, -NR'CONR', -OCONR', -NR'CO-, -S-, -NR', -SO₂NR', NR'SO₂- nebo -NR'SO_xNR'. V dalším případě je shora uvedené R' C1-C4 alkyl.

[0122] Příklady R^W zahrnují chlor, CF₃, OCF₃, methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, t-butyl, methoxyskupinu, ethoxyskupinu, propyloxyskupinu nebo 2-ethoxyfenyl.

[0123] Dále jsou zde popsány sloučeniny vzorce V-A-6:



V-A-6

kde:

kruh B je a 5- až 7členný monocyklický nebo bicyklický, heterocyklický nebo heteroarylový kruh, případně substituovaný až n výskyty -Q-R^Q, kde n je 0-4 a Q a R^Q mají shora definovaný význam; a

Q, R^Q, X, R^X, W a R^W mají shora definovaný význam.

[0124] V jednom případě sloučeniny vzorce VA-6 obsahují y výskytů X-R^X, kde y je 0-4. V jednom případě y je 0. Nebo y je 1. Nebo y je 2.

[0125] V jednom případě m je 0-2. Nebo m je 0. Nebo m je 1.

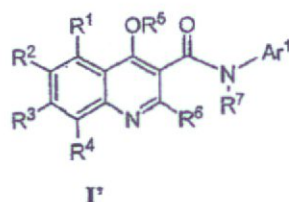
[0126] V jednom případě n je 0-2. Nebo n je 0. Nebo n je 1.

[0127] V dalším případě kruh B je 5- až 7členný monocyklický, heterocyklický kruh obsahující až 2 heteroatomy vybrané z O, S nebo N, případně substituovaný až n výskyty -Q-R^Q. Příklady heterocyklických kruhů zahrnují N-morfolinyl, N-piperidinyl, 4-benzoyl-piperazin-1-yl, pyrrolidin-1-yl nebo 4-methyl-piperidin-1-yl.

[0128] V dalším případě kruh B je 5- až 6členný monocyklický, heteroarylový kruh obsahující až 2 heteroatomy vybrané z O, S nebo N, případně substituovaný až n výskyty -Q-R^Q. Příklady takovýchto kruhů zahrnují benzimidazol-2-yl, 5-methyl-furan-2-yl, 2,5-dimethyl-pyrrol-1-yl,

pyridin-4-yl, indol-5-yl, indol-2-yl, 2,4-dimethoxy-pyrimidin-5-yl, furan-2-yl, furan-3-yl, 2-acyl-thien-2-yl, benzothiofen-2-yl, 4-methyl-thien-2-yl, 5-kyano-thien-2-yl, 3-chlor-5-trifluormethyl-pyridin-2-yl.

[0129] Dále jsou zde popsány sloučeniny vzorce I':



nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli,
kde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ a Ar¹ mají shora definovaný význam pro sloučeniny vzorce I'.

[0130] V jednom případě každý ze substituentů R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ a Ar¹ v příkladech sloučenin vzorce I' má nezávisle shora definovaný význam pro kterýkoli shora uvedený příklad sloučeniny vzorce I.

[0131] Srovnávací sloučeniny a sloučeniny podle tohoto vynálezu jsou uvedeny v následující tabulce 1.

[0132]

Tabulka 1

Sloučenina 433 je sloučenina podle tohoto vynálezu; zbývající sloučeniny vyjmenované v této tabulce jsou sloučeniny srovnávací.	
sloučenina č.	Název
2	N-(3-methoxy-4- <i>terc</i> -butyl-fenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
3	N-[2-(2-methoxyfenoxy)-5-(trifluormethyl)fenyl]-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
4	N-(2-morfolinofenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
5	N-[4-(2-hydroxy-1,1-dimethyl-ethyl)fenyl]-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
6	N-[3-(hydroxymethyl)-4- <i>terc</i> -butyl-fenyl]-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
7	N-(4-benzoylamino-2,5-diethoxy-fenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
8	N-(3-amino-4-ethyl-fenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
9	4-oxo-N-(3-sulfamoylfenyl)-1H-chinolin-3-karboxamid
11	4-oxo-N-[2-[2-(trifluormethyl)fenyl]fenyl]-1H-chinolin-3-karboxamid
12	N-[2-(4-dimethylaminofenyl)fenyl]-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
13	N-(3-kyano-4- <i>tect</i> -butyl-fenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid

Sloučenina 433 je sloučenina podle tohoto vynálezu; zbývající sloučeniny vyjmenované v této tabulce jsou sloučeniny srovnávací.	
sloučenina č.	Název
14	methylester [5-[(4-oxo-1H-chinolin-3-yl)karbonylamino]-2- <i>terc</i> -butyl-fenyl]aminomravenčí kyseliny
15	N-(2-methoxy-3-pyridyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
16	4-oxo-N-(2-propylfenyl)-1H-chinolin-3-karboxamid
17	N-(5-amino-2-propoxy-fenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
20	N-[2-(2-methylfenoxy)fenyl]-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
21	4-oxo-N-[4-(2-pyridylsulfamoyl)fenyl]-chinolin-3-karboxamid
23	N-[2-(2-ethoxyfenyl)-5-hydroxy-4- <i>terc</i> -butyl-fenyl]-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
24	4-oxo-N-(3-pyrrolidin-1-ylsulfonylfenyl)-1H-chinolin-3-karboxamid
25	N-[2-(3-acetylaminofenyl)fenyl]-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
26	4-oxo-N-[2-(1-piperidyl)fenyl]-1H-chinolin-3-karboxamid
28	2-methoxyethyl ester [2-methyl-2-[4-[(4-oxo-1H-chinolin-3-yl)karbonylamino]fenyl]-propyl]aminomravenčí kyseliny
29	1-isopropyl-4-oxo-N-fenyl-1H-chinolin-3-karboxamid
30	methylester [2-isopropyl-5-[(4-oxo-1H-chinolin-3-yl)karbonylamino]fenyl]aminomravenčí kyseliny
31	4-oxo-N-(<i>p</i> -tolyl)-1H-chinolin-3-karboxamid
34	N-[4-(1,1-diethylpropyl)-2-fluor-5-hydroxy-fenyl]-4-hydroxy-chinolin-3-karboxamid
36	N-(2-isopropylfenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
38	N-[2-(1H-indol-2-yl)fenyl]-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
39	<i>terc</i> -butylester [3-[(2,4-dimethoxy-3-chinolyl)karbonylamino]-4- <i>terc</i> -butyl-fenyl]aminomravenčí kyseliny
40	N-[2-(2-hydroxyethyl)fenyl]-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
41	N-(5-amino-2-propyl-fenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
42	N-[2-[[3-chlor-5-(trifluormethyl)-2-pyridyl]oxy]fenyl]-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
43	N-[2-(3-ethoxyfenyl)-5-hydroxy-4- <i>terc</i> -butyl-fenyl]-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
45	N-(2-kyano-3-fluor-fenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
46	N-[3-chlor-5-(2-morfolinoethylsulfonylamino)fenyl]-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
47	N-[4-isopropyl-2-(trifluormethyl)fenyl]-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
48	N-(6-chlor-2-fluor-fenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid

Sloučenina 433 je sloučenina podle tohoto vynálezu; zbývající sloučeniny vyjmenované v této tabulce jsou sloučeniny srovnávací.

sloučenina č.	Název
49	N-[2-(2,6-dimethoxyfenyl)fenyl]-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
50	4-oxo-N-(2,4,6-trimethylfenyl)-1H-chinolin-3-karboxamid
52	N-[2-(m-tolyl)fenyl]-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
53	4-oxo-N-(4-pyridyl)-1H-chinolin-3-karboxamid
55	N-(3-amino-2-methoxy-5- <i>terc</i> -butyl-fenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
57	N-[4-(3-ethyl-2,6-dioxo-3-piperidyl)fenyl]-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
58	N-[3-amino-4-(trifluormethoxy)fenyl]-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
59	N-[2-(5-isopropyl-2-methoxy-fenyl)fenyl]-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
60	<i>terc</i> -butylester [4-isopropyl-3-[(4-oxo-1H-chinolin-3-yl)karbonylamino]fenyl]aminomravenčí kyseliny
61	N-(2,3-dimethylfenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
62	4-oxo-N-[3-(trifluormethoxy)fenyl]-1H-chinolin-3-karboxamid
63	N-[2-(2,4-difluorfenyl)fenyl]-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
68	methylester 3-[2-[(4-oxo-1H-chinolin-3-yl)karbonylamino]fenyl]benzoové kyseliny
69	N-(3-amino-4-isopropyl-fenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
70	4-oxo-N-[2-(4-pyridyl)fenyl]-1H-chinolin-3-karboxamid
71	isopropylester 3-[2-[(4-oxo-1H-chinolin-3-yl)karbonylamino]fenyl]benzoové kyseliny
72	N-(2-ethylfenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
74	4-oxo-N-[5-(trifluormethyl)-2-pyridyl]-1H-chinolin-3-karboxamid
76	N-[2-(3,4-difluorfenyl)fenyl]-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
78	4-oxo-N-(2-sulfamoylfenyl)-1H-chinolin-3-karboxamid
79	N-[2-(4-fluor-3-methyl-fenyl)fenyl]-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
80	N-(2-methoxyfenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
81	4-oxo-N-(3-propionylaminofenyl)-1H-chinolin-3-karboxamid
82	N-(4-diethylamino-2-methyl-fenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
83	N-[2-(3-kyanofenyl)fenyl]-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
84	N-(4-methyl-2-pyridyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
85	N-[2-(3,4-dichlorfenyl)fenyl]-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
86	N-[4-[2-(aminomethyl)fenyl]fenyl]-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
87	4-oxo-N-(3-fenoxyfenyl)-1H-chinolin-3-karboxamid

Sloučenina 433 je sloučenina podle tohoto vynálezu; zbývající sloučeniny vyjmenované v této tabulce jsou sloučeniny srovnávací.	
sloučenina č.	Název
88	terc-butylester [2-methyl-2-[4-[(4-oxo-1H-chinolin-3-yl)karbonylamino]fenyl]-propyl]aminomravenčí kyseliny
89	N-(2-kyano-5-methyl-fenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
90	4-oxo-N-(2-terc-butylfenyl)-1H-chinolin-3-karboxamid
91	N-(3-chlor-2,6-diethyl-fenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
92	N-[2-fluor-5-hydroxy-4-(1-methylcyklohexyl)-fenyl]-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
93	N-[2-(5-kyano-2-thienyl)fenyl]-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
94	N-(5-amino-2-methyl-fenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
95	N-(2-kyanofenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
97	N-[2-(2,4-dimethoxypyrimidin-5-yl)fenyl]-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
98	N-(5-dimethylamino-2-propyl-fenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
99	4-oxo-N-(4-pentylfenyl)-1H-chinolin-3-karboxamid
101	N-(5-amino-2-isopropyl-fenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
102	N-[2-[3-(4-chlorfenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]fenyl]-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
103	5-fluor-N-(5-hydroxy-2,4-diterc-butyl-fenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
106	N-(2-kyano-4,5-dimethoxy-fenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
110	N-[4-(kyanomethyl)fenyl]-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
111	4-oxo-N-[2-(trifluormethyl)fenyl]-1H-chinolin-3-karboxamid
114	terc-butylester [4-(2-ethoxyfenyl)-3-[(4-oxo-1H-chinolin-3-yl)karbonylamino]fenyl]aminomravenčí kyseliny
115	N-[2-(2-furyl)fenyl]-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
117	N-(3-dimethylamino-4-isopropyl-fenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
118	N-[2-(1H-indol-6-yl)fenyl]-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
119	ethylester [2-methyl-2-[4-[(4-oxo-1H-chinolin-3-yl)karbonylamino]fenyl]-propyl]aminomravenčí kyseliny
120	N-(2-methoxy-5-methyl-fenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
121	N-(3,4-dichlorfenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
122	N-(3,4-dimethoxyfenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
123	N-[2-(3-furyl)fenyl]-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
125	N-(6-ethyl-2-pyridyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid

Sloučenina 433 je sloučenina podle tohoto vynálezu; zbývající sloučeniny vyjmenované v této tabulce jsou sloučeniny srovnávací.	
sloučenina č.	Název
126	N-[3-hydroxy-4-[2-(2-methoxyethoxy)-1,1-dimethyl-ethyl]-fenyl]-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
127	ethylester [5-[(4-oxo-1H-chinolin-3-yl)karbonylamino]-2- <i>terc</i> -butyl-fenyl]aminomravenčí kyseliny
128	1,6-dimethyl-4-oxo-N-(2-fenylfenyl)-1H-chinolin-3-karboxamid
129	methylester [2-ethyl-5-[(4-oxo-1H-chinolin-3-yl)karbonylamino]fenyl]aminomravenčí kyseliny
131	N-(3-amino-5-chlor-fenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
132	N-(5-acetylamino-2-ethoxy-fenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
133	N-[3-chlor-5-[2-(1-piperidyl)ethylsulfonylamino]fenyl]-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
134	N-[2-(4-methylsulfinylfenyl)fenyl]-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
135	N-(2-benzo[1,3]dioxol-5-ylfenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
136	N-(2-hydroxy-3,5-diterc-butyl-fenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
137	6-[(4-fluorfenyl)-methyl-sulfamoyl]-N-(5-hydroxy-2,4-diterc-butyl-fenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
138	N-[2-(3,5-difluorfenyl)fenyl]-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
139	N-[2-(2,4-dichlorfenyl)fenyl]-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
140	N-(4-cyklohexylfenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
141	ethylester [2-methyl-5-[(4-oxo-1H-chinolin-3-yl)karbonylamino]fenyl]aminomravenčí kyseliny
142	4-oxo-N-(2- <i>sec</i> -butylfenyl)-1H-chinolin-3-karboxamid
143	N-(2-fluor-5-hydroxy-4- <i>terc</i> -butyl-fenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
144	N-(3-hydroxyfenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
147	N-[2-(4-fluorfenoxy)-3-pyridyl]-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
149	N-(3-acetylamino-4-ethyl-fenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
150	4-oxo-N-[4-[2,2,2-trifluor-1-hydroxy-1-(trifluormethyl)ethyl]fenyl]-1H-chinolin-3-karboxamid
151	N-[2-(4-methyl-2-thienyl)fenyl]-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
153	N-[4-(1,1-diethyl-2,2-dimethyl-propyl)-2-fluor-5-hydroxy-fenyl]-4-hydroxy-chinolin-3-karboxamid

Sloučenina 433 je sloučenina podle tohoto vynálezu; zbývající sloučeniny vyjmenované v této tabulce jsou sloučeniny srovnávací.	
sloučenina č.	Název
154	N-[3,5-bis(trifluormethyl)fenyl]-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
155	4-oxo-N-(2-pyridyl)-1H-chinolin-3-karboxamid
156	4-oxo-N-[2-[2-(trifluormethoxy)fenyl]fenyl]-1H-chinolin-3-karboxamid
157	N-(2-ethyl-5-methylamino-fenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
160	N-(3-amino-4-propyl-fenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
161	N-[3-(2-ethoxyethoxy)-4-terc-butyl-fenyl]-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
162	N-(6-methoxy-3-pyridyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
163	N-[5-(aminomethyl)-2-(2-ethoxyfenyl)-fenyl]-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
164	4-oxo-N-[3-(trifluormethyl)fenyl]-1H-chinolin-3-karboxamid
165	4-oxo-N-(4-sulfamoylfenyl)-1H-chinolin-3-karboxamid
166	methylester 4-[2-[(4-oxo-1H-chinolin-3-yl)karbonylamino]fenyl]benzoové kyseliny
167	N-(3-amino-4-methyl-fenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
168	4-oxo-N-(3-pyridyl)-1H-chinolin-3-karboxamid
170	N-(5-chlor-2-pyridyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
171	N-[2-(2,3-dichlorfenyl)fenyl]-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
172	N-(2-(benzo[b]thiofen-2-yl)fenyl)-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxamid
173	N-(6-methyl-2-pyridyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
174	N-[2-(5-acetyl-2-thienyl)fenyl]-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
176	4-oxo-N-[4-(trifluormethoxy)fenyl]-1H-chinolin-3-karboxamid
177	N-(2-butoxyfenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
178	4-oxo-N-[2-(2-terc-butylfenoxy)fenyl]-1H-chinolin-3-karboxamid
179	N-(3-karbamoylfenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
180	N-(2-ethyl-6-methyl-fenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
181	4-oxo-N-[2-(p-tolyl)fenyl]-1H-chinolin-3-karboxamid
182	N-[2-(4-fluorfenyl)fenyl]-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
185	N-(3-morfolinosulfonylfenyl)-4-oxo-1H-chinolino-3-karboxamid
189	N-(4-benzyloxyfenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
190	N-[2-(3-chlor-4-fluor-fenyl)fenyl]-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
192	N-(3-methyl-2-pyridyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid

Sloučenina 433 je sloučenina podle tohoto vynálezu; zbývající sloučeniny vyjmenované v této tabulce jsou sloučeniny srovnávací.	
sloučenina č.	Název
193	N-(2,6-dimethoxy-3-pyridyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
194	N-(4-kyanofenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
195	N-(5-methyl-2-pyridyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
196	N-[5-(3,3-dimethylbutanoylamino)-2-terc-butyl-fenyl]-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
197	4-oxo-N-[6-(trifluormethyl)-3-pyridyl]-1H-chinolin-3-karboxamid
198	N-(4-fluorfenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
199	N-[2-(o-tolyl)fenyl]-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
201	N-(2-kyano-3-methyl-fenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
202	N-[2-(5-chlor-2-methoxy-fenyl)fenyl]-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
205	N-[2-(4-methoxyfenoxy)-5-(trifluormethyl)fenyl]-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
206	N-[2-(2,3-dimethylfenoxy)-3-pyridyl]-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
208	N-[4-(2-adamantyl)-5-hydroxy-2-methyl-fenyl]-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
209	N-[4-(hydroxymethyl)fenyl]-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
210	2,4-dimethoxy-N-(2-fenylfenyl)-chinolin-3-karboxamid
211	N-(2-methoxy-5-terc-butyl-fenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
212	N-[3-(3-methyl-5-oxo-1,4-dihydropyrazol-1-yl)fenyl]-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
213	N-[2-(2,5-dichlorfenyl)fenyl]-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
214	N-(3-methylsulfonylamino-fenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
215	4-oxo-N-fenyl-1H-chinolin-3-karboxamid
218	6-fluor-N-[2-fluor-5-hydroxy-4-(1-methylcyklohexyl)-fenyl]-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
219	4-oxo-N-pyrazin-2-yl-1H-chinolin-3-karboxamid
220	N-(2,3-dihydroxy-4,6-diterc-butyl-fenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
221	methylester [5-[(4-oxo-1H-chinolin-3-yl)karbonylamino]-2-propyl-fenyl]aminomravenčí kyseliny
222	N-(3-chlor-2-kyano-fenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
223	N-[2-(4-methylsulfonylfenyl)fenyl]-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
224	4-oxo-N-[4-[2-[(2,2,2-trifluoracetyl)aminomethyl]fenyl]fenyl]-1H-chinolin-3-karboxamid

Sloučenina 433 je sloučenina podle tohoto vynálezu; zbývající sloučeniny vyjmenované v této tabulce jsou sloučeniny srovnávací.	
sloučenina č.	Název
225	ethylester [2-isopropyl-5-[(4-oxo-1H-chinolin-3-yl)karbonylamino]fenyl]aminomravenčí kyseliny
226	4-oxo-N-(4-propylfenyl)-1H-chinolin-3-karboxamid
227	N-[2-(3H-benzoimidazol-2-yl)fenyl]-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
228	N-[2-(hydroxy-fenyl-methyl)fenyl]-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
229	N-(2-methylsulfanyl)fenyl]-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
231	methylester 3-[4-hydroxy-2-[(4-oxo-1H-chinolin-3-yl)karbonylamino]-5- <i>terc</i> -butyl-fenyl]benzoové kyseliny
232	N-(5-acetylamino-2-propyl-fenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
235	N-(6-isopropyl-3-pyridyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
236	4-oxo-N-[4-(trifluormethyl)fenyl]-1H-chinolin-3-karboxamid
239	methylester [4-isopropyl-3-[(4-oxo-1H-chinolin-3-yl)karbonylamino]fenyl]aminomravenčí kyseliny
240	N-(2-benzyloxyfenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
242	N-(5-amino-2,4-dichlor-fenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
243	N-(5-acetylamino-2-isopropyl-fenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
245	N-[2-(2,4-dichlorfenoxy)fenyl]-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
246	N-(3,4-dimethylfenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
247	4-oxo-N-[2-(2-fenoxyfenyl)fenyl]-1H-chinolin-3-karboxamid
248	N-(3-acetylamino-4-methyl-fenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
249	methylester [4-ethyl-3-[(4-oxo-1H-chinolin-3-yl)karbonylamino]fenyl]aminomravenčí kyseliny
250	N-(5-acetylamino-2-methoxy-fenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
251	isobutylester [2-methyl-2-[4-[(4-oxo-1H-chinolin-3-yl)karbonylamino]fenyl]-propyl]aminomravenčí kyseliny
252	N-(2-benzoyl)fenyl]-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
253	4-oxo-N-[2-[3-(trifluormethoxy)fenyl]fenyl]-1H-chinolin-3-karboxamid
255	N-(5-hydroxy-2,4-diterc-butyl-fenyl)-4-oxo-6-pyrrolidin-1-ylsulfonyl-1H-chinolin-3-karboxamid
257	N-(4-fluor-3-methyl-fenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
260	N-(5-amino-2- <i>terc</i> -butyl-fenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid

Sloučenina 433 je sloučenina podle tohoto vynálezu; zbývající sloučeniny vyjmenované v této tabulce jsou sloučeniny srovnávací.	
sloučenina č.	Název
261	N-[2-(3,4-dimethylfenyl)fenyl]-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
263	N-(4-brom-2-ethyl-fenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
264	N-(2,5-diethoxyfenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
265	N-(2-benzylfenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
266	N-[5-hydroxy-4- <i>terc</i> -butyl-2-(trifluormethyl)fenyl]-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
267	4-oxo-N-(4-fenoxyfanyl)-1H-chinolin-3-karboxamid
268	4-oxo-N-(3-sulfamoyl-4- <i>terc</i> -butyl-fenyl)-1H-chinolin-3-karboxamid
269	ethylester [4-isopropyl-3-[(4-oxo-1H-chinolin-3-yl)karbonylamino]fenyl]aminomravenčí kyseliny
271	N-(3-amino-4- <i>terc</i> -butyl-fenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
272	N-[3-(2-morfolinoethylsulfonylamino)-5-(trifluormethyl)fenyl]-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
275	4-benzyloxy-N-(3-hydroxy-4- <i>terc</i> -butyl-fenyl)-chinolin-3-karboxamid
276	N-(4-morfolinosulfonylfenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
277	N-[2-(3-fluorfenyl)fenyl]-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
278	4-oxo-N-[2-[3-(trifluormethyl)fenyl]fenyl]-1H-chinolin-3-karboxamid
279	N-[2-(2-methylsulfanyl)fenyl]fenyl]-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
281	N-(2,4-dimethylfenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
282	N-(5-amino-2-ethyl-fenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
283	N-[2-(3-methoxyfenyl)fenyl]-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
285	N-[2-(2,3-difluorfenyl)fenyl]-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
287	N-[2-fluor-5-hydroxy-4-(1-methylcyklohexyl)-fenyl]-5-hydroxy-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
288	N-(5-fluor-2-methoxykarbonyloxy-3- <i>terc</i> -butyl-fenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
289	N-(2-fluor-4-methyl-fenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
290	N-[2-(3-isopropylfenyl)fenyl]-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
291	N-(2-chlor-5-hydroxy-4- <i>terc</i> -butyl-fenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
292	N-(5-chlor-2-fenoxy-fenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
293	4-oxo-N-[2-(1H-pyrrol-1-yl)fenyl]-1H-chinolin-3-karboxamid

Sloučenina 433 je sloučenina podle tohoto vynálezu; zbývající sloučeniny vyjmenované v této tabulce jsou sloučeniny srovnávací.	
sloučenina č.	Název
295	4-oxo-N-(2-pyrrolidin-1-ylfenyl)-1H-chinolin-3-karboxamid
296	2,4-dimethoxy-N-(2- <i>terc</i> -butylfenyl)-chinolin-3-karboxamid
297	N-[2-(2,5-dimethyl-1H-pyrrol-1-yl)fenyl]-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
298	ethylester [2-ethyl-5-[(4-oxo-1H-chinolin-3-yl)karbonylamino]fenyl]aminomravenčí kyseliny
301	N-[4-(4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)fenyl]-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
302	N-[2-[4-(hydroxymethyl)fenyl]fenyl]-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
304	<i>terc</i> -butylester [4-(2-ethoxyfenyl)-3-[(4-oxo-1H-chinolin-3-yl)karbonylamino]fenylmethyl]aminomravenčí kyseliny
305	N-[2-(4-methoxyfenyl)fenyl]-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
306	N-[2-(3-ethoxyfenyl)fenyl]-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
307	N-[2-(3-chlorfenyl)fenyl]-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
308	N-[2-(kyanomethyl)fenyl]-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
310	4-oxo-N-(4- <i>sec</i> -butylfenyl)-1H-chinolin-3-karboxamid
311	N-[2-(6-methyl-2-furyl)fenyl]-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
312	N-[2-(2,4-dimethoxyfenyl)fenyl]-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
313	N-[2-(2-fluorfenyl)fenyl]-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
314	N-(2-ethyl-6-isopropyl-fenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
315	N-(2,6-dimethylfenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
316	N-(6-acetylamino-2- <i>terc</i> -butyl-fenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
317	N-(2,6-dichlorfenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
318	4-oxo-N-[3-[2-(1-piperidyl)ethylsulfonylamino]-5-(trifluormethyl)fenyl]-1H-chinolin-3-karboxamid
319	6-fluor-N-(2-fluor-5-hydroxy-4- <i>terc</i> -butyl-fenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
321	N-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)fenyl]-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
322	N-(2-ethyl-6- <i>sec</i> -butyl-fenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
323	methylester [2-methyl-2-[4-[(4-oxo-1H-chinolin-3-yl)karbonylamino]fenyl]-propyl]aminomravenčí kyseliny
324	N-(4-butylfenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
325	N-(2,6-diethylfenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid

Sloučenina 433 je sloučenina podle tohoto vynálezu; zbývající sloučeniny vyjmenované v této tabulce jsou sloučeniny srovnávací.	
sloučenina č.	Název
326	N-[2-(4-methylsulfonylfenyl)fenyl]-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
328	N-(3-acetylphenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
330	N-(2-chlorfenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
331	N-(2-karbamoylfenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
332	N-(4-ethynylfenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
333	N-[2-[4-(kyanomethyl)fenyl]fenyl]-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
335	N-(2-karbamoyl-5-methyl-fenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
336	N-(2-butylfenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
337	N-(5-hydroxy-2,4-diterc-butyl-fenyl)-N-methyl-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
340	N-(3-methylsulfonylamino-4-propyl-fenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
341	neopentyl ester [2-methyl-2-[4-[(4-oxo-1H-chinolin-3-yl)karbonylamino]fenyl]-propyl]aminomravenčí kyseliny
344	N-[2-(2-ethoxyfenyl)fenyl]-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
346	4-oxo-N-fenyl-7-(trifluormethyl)-1H-chinolin-3-karboxamid
348	N-[2-(4-ethoxyfenyl)fenyl]-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
349	4-oxo-N-(2-fenylsulfonylfenyl)-1H-chinolin-3-karboxamid
353	terc-butylester [3-[(4-oxo-1H-chinolin-3-yl)karbonylamino]-4-terc-butyl-fenyl]aminomravenčí kyseliny
354	N-[2-[(cyklohexyl-methyl-amino)methyl]fenyl]-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
355	N-[2-(2-methoxyfenyl)fenyl]-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
356	N-(5-methylamino-2-propyl-fenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
359	N-[3-(2-dimethylaminoethylsulfonylamino)-5-(trifluormethyl)fenyl]-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
360	N-[4-(difluormethoxy)fenyl]-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
361	N-[2-(2,5-dimethoxyfenyl)fenyl]-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
362	N-(2-chlor-4-terc-butyl-fenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
363	N-[2-(2-fluor-3-methoxy-fenyl)fenyl]-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
365	N-(2-acetylphenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
366	4-oxo-N-[2-[4-(trifluormethyl)fenyl]fenyl]-1H-chinolin-3-karboxamid
367	N-[2-(3,5-dichlorfenyl)fenyl]-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid

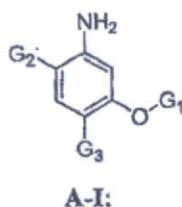
Sloučenina 433 je sloučenina podle tohoto vynálezu; zbývající sloučeniny vyjmenované v této tabulce jsou sloučeniny srovnávací.	
sloučenina č.	Název
368	N-(3-amino-4-propoxy-fenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
369	N-(2,4-dichlor-6-kyano-fenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
370	N-(3-chlorfenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
371	4-oxo-N-[2-(trifluormethylsulfanyl)fenyl]-1H-chinolin-3-karboxamid
372	N-[2-(4-methyl-1-piperidyl)fenyl]-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
378	N-(3-amino-4-methoxy-fenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
379	N-[3-acetylamino-5-(trifluormethyl)fenyl]-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
380	N-(2-ethoxyfonyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
382	ethylester [5-[(4-oxo-1H-chinolin-3-yl)karbonylamino]-2-propyl-fenyl]aminomravenčí kyseliny
384	N-[2-(2,5-difluorfenyl)fenyl]-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
385	N-[2-(2,4-difluorfenoxi)-3-pyridyl]-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
387	N-[2-methyl-3-(trifluormethyl)fenyl]-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
388	4-oxo-N-[2-[4-(trifluormethoxy)fenyl]fenyl]-1H-chinolin-3-karboxamid
389	N-(3-benzylfenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
390	N-[3-(aminomethyl)-4- <i>terc</i> -butyl-fenyl]-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
391	N-[2-(4-isobutylfenyl)fenyl]-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
392	N-(6-chlor-3-pyridyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
393	N-[5-amino-2-(2-ethoxyfenyl)-fenyl]-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
394	1,6-dimethyl-4-oxo-N-fenyl-1H-chinolin-3-karboxamid
395	N-[4-(1-adamantyl)-2-fluor-5-hydroxy-fenyl]-4-hydroxy-chinolin-3-karboxamid
396	tetrahydrofuran-3-ylmethylester [2-methyl-2-[4-[(4-oxo-1H-chinolin-3-yl)karbonylamino]fenyl]-propyl]aminomravenčí kyseliny
397	4-oxo-N-(4-fenylfenyl)-1H-chinolin-3-karboxamid
398	4-oxo-N-[2-(<i>p</i> -tolylsulfonylamino)fenyl]-1H-chinolin-3-karboxamid
399	N-(2-isopropyl-5-methylamino-fenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
400	N-(6-morfolino-3-pyridyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
401	N-[2-(2,3-dimethylfenyl)fenyl]-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
402	4-oxo-N-(5-fenyl-2-pyridyl)-1H-chinolin-3-karboxamid
403	N-[2-fluor-5-hydroxy-4-(1-methylcyklooktyl)-fenyl]-4-hydroxy-chinolin-3-karboxamid

Sloučenina 433 je sloučenina podle tohoto vynálezu; zbývající sloučeniny vyjmenované v této tabulce jsou sloučeniny srovnávací.	
sloučenina č.	Název
405	N-(4-chlorfenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
407	N-(2-fluor-5-hydroxy-4- <i>terc</i> -butyl-fenyl)-5-hydroxy-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
408	N-(3-methoxyfenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
409	N-(5-dimethylamino-2-ethyl-fenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
410	4-oxo-N-[2-(4-fenoxyfenyl)fenyl]-1H-chinolin-3-karboxamid
411	7-chlor-4-oxo-N-fenyl-1H-chinolin-3-karboxamid
413	4-oxo-N-(2-fenoxyfenyl)-1H-chinolin-3-karboxamid
415	N-(3-hydroxy-4- <i>terc</i> -butyl-fenyl)-4-methoxy-chinolin-3-karboxamid
416	propylester [2-methyl-2-[4-[(4-oxo-1H-chinolin-3-yl)karbonylamino]fenyl]-propyl]aminomravenčí kyseliny
417	N-(2-(benzo[b]thiofen-3-yl)fenyl)-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxamid
418	N-(3-dimethylaminofenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
419	N-(3-acetylaminofenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
420	ethylester 2-methyl-2-[4-[(4-oxo-1H-chinolin-3-yl)karbonylamino]fenyl]-propanové kyseliny
421	N-[5-methoxy-4- <i>terc</i> -butyl-2-(trifluormethyl)fenyl]-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
424	N-[2-(4-chlorfenyl)fenyl]-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
425	N-(4-isopropylfenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
426	N-(4-chlor-5-hydroxy-2- <i>terc</i> -butyl-fenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
428	N-(3-hydroxy- <i>terc</i> -butyl-fenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
429	N-[3-amino-5-(trifluormethyl)fenyl]-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
430	N-(2-isopropyl-6-methyl-fenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
431	N-(3-aminofenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
432	N-[2-(4-isopropylfenyl)fenyl]-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
433	N-(5-hydroxy-2,4-diterc-butyl-fenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
434	N-(2,5-dimethylfenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
435	N-[2-(2-fluorfenoxi)-3-pyridyl]-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
436	N-[2-(3,4-dimethoxyfenyl)fenyl]-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
438	N-[5-(difluormethyl)-2,4-diterc-butyl-fenyl]-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
439	N-(4-methoxyfenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid

Sloučenina 433 je sloučenina podle tohoto vynálezu; zbývající sloučeniny vyjmenované v této tabulce jsou sloučeniny srovnávací.	
sloučenina č.	Název
441	N-[3-methylsulfonylamino-5-(trifluormethyl)fenyl]-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
442	4-oxo-N-[3-(1-piperidylsulfonyl)fenyl]-1H-chinolin-3-karboxamid
444	methylester 5-[(4-oxo-1H-chinolin-3-yl)karbonylamino]-2- <i>terc</i> -butyl-benzoové kyseliny
445	N-(2-isopropenylfenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
447	N-(3-kyanofenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
448	4-oxo-N-(4- <i>terc</i> -butylfenyl)-1H-chinolin-3-karboxamid
449	N-(<i>m</i> -tolyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
450	N-[4-(1-hydroxyethyl)fenyl]-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
451	N-(4-kyano-2-ethyl-fenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
452	4-oxo-N-(4-vinylfenyl)-1H-chinolin-3-karboxamid
453	N-(3-amino-4-chlor-fenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
454	N-(2-methyl-5-fenyl-fenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
455	N-[4-(1-adamantyl)fenyl]-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
456	4-oxo-N-[3-(trifluormethylsulfonyl)fenyl]-1H-chinolin-3-karboxamid
457	N-(4-morfolinofenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
458	N-[3-(2-hydroxyethoxy)-4- <i>terc</i> -butyl-fenyl]-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
459	N-(<i>o</i> -tolyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
460	butylester [2-methyl-2-[4-[(4-oxo-1H-chinolin-3-yl)karbonylamino]fenyl]-propyl]aminomravenčí kyseliny
461	4-oxo-N-(2-fenylfenyl)-1H-chinolin-3-karboxamid
462	N-(3-dimethylamino-4-propyl-fenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
463	N-(4-ethylfenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
464	5-hydroxy-N-(5-hydroxy-2,4-diterc-butyl-fenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
465	<i>terc</i> -butylester [5-[(4-oxo-1H-chinolin-3-yl)karbonylamino]-2- <i>terc</i> -butyl-fenylmethyl]aminomravenčí kyseliny
466	N-(2,6-diisopropylfenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
468	1-methyl-4-oxo-N-fenyl-1H-chinolin-3-karboxamid
469	4-oxo-N-(2-fenylfenyl)-7-(trifluormethyl)-1H-chinolin-3-karboxamid
470	4-oxo-N-(4-fenylsulfonylfenyl)-1H-chinolin-3-karboxamid

Sloučenina 433 je sloučenina podle tohoto vynálezu; zbývající sloučeniny vyjmenované v této tabulce jsou sloučeniny srovnávací.	
sloučenina č.	Název
471	methylester [3-[(4-oxo-1H-chinolin-3-yl)karbonylamino]-4-propyl-fenyl]aminomravenčí kyseliny
472	ethylester [4-ethyl-3-[(4-oxo-1H-chinolin-3-yl)karbonylamino]fenyl]aminomravenčí kyseliny
473	1-isopropyl-4-oxo-N-(2- <i>terc</i> -butylfenyl)-1H-chinolin-3-karboxamid
475	N-(2,5-dichlor-3-pyridyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
476	N-(2-kyano-5-hydroxy-4- <i>terc</i> -butyl-fenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
477	N-(5-fluor-2-pyridyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
480	1-ethyl-6-methoxy-4-oxo-N-fenyl-1H-chinolin-3-karboxamid
483	N-[2-fluor-5-hydroxy-4-(1-methylcykloheptyl)-fenyl]-4-hydroxy-chinolin-3-karboxamid
484	N-(3-methylamino-4- <i>terc</i> -butyl-fenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid
485	N-(3-dimethylamino-4- <i>terc</i> -butyl-fenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid

[0133] Sloučeniny užitečné jako meziproducty při syntéze sloučenin vzorce I zahrnují sloučeniny vzorce A-I:



nebo jejich soli; kde:

G_1 je vodík, R' , $C(O)R'$, $C(S)R'$, $S(O)R'$, $S(O)_2R'$, $Si(CH_3)_2R'$, $P(O)(OR')_3$, $P(S)(OR')_3$ nebo $B(OR')_2$;

G_2 je halogen, CN, CF_3 , isopropyl nebo fenyl, kde uvedený isopropyl nebo fenyl je případně substituovaný až 3 substituenty vybranými nezávisle z WR^W , kde W a R^W mají význam definovaný výše pro vzorec I a jeho příklady;

G_3 je isopropyl nebo C3-C10 cykloalifatický kruh, kde uvedený substituent G_3 je případně substituovaný až 3 substituenty vybranými nezávisle z WR^W , kde W a R^W mají význam definovaný výše pro sloučeninu vzorce I a její příklady; s tou podmínkou, že pokud G_1 je methoxyskupina, G_3 je *terc*-butyl, pak G_2 není 2-amino-4-methoxy-5-*terc*-butyl-fenyl.

[0134] Dále jsou zde popsány sloučeniny vzorce A-I, s tou podmínkou, že pokud G_2 i G_3 představuje t-butyl, pak G_1 není vodík.

[0135] V dalším případě:

G_1 je vodík;

G_2 je halogen nebo isopropyl, kde uvedený isopropyl je případně substituovaný až 3 substituenty vybranými nezávisle z R' ; a

G_3 je isopropyl nebo C3-C10 cykloalifatický kruh, kde uvedený substituent G_3 je případně substituovaný až 3 substituenty vybranými nezávisle z R' .

[0136] V dalším případě:

G_1 je vodík;

G_2 je halogen, výhodně fluor; a

G_3 je C3-C10 cykloalifatický kruh, kde uvedený substituent G_3 je případně substituovaný až 3 substituenty vybranými nezávisle z methyly, ethyly, propyly nebo butyly.

[0137] V dalším případě:

G_1 je vodík;

G_2 je CN, halogen nebo CF_3 ; a

G_3 je isopropyl nebo C3-C10 cykloalifatický kruh, kde uvedený substituent G_3 je případně substituovaný až 3 substituenty vybranými nezávisle z R' .

[0138] V dalším případě:

G_1 je vodík;

G_2 je fenyl případně substituovaný až 3 substituenty vybranými nezávisle z -OC1-C4 alkyly, CF_3 , halogenu nebo CN; a

G_3 je isopropyl nebo C3-C10 cykloalifatický kruh, kde uvedený substituent G_3 je případně substituovaný až 3 substituenty vybranými nezávisle z R' .

[0139] Příklady G_3 zahrnují případně substituovaný cyklopentyl, cyklohexyl, cykloheptyl nebo adamantyl. Nebo G_3 je C3-C8 rozvětvený alifatický řetězec. Příklady G_3 zahrnují isopropyl, t-butyl, 3,3-diethyl-prop-3-yl nebo 3,3-diethyl-2,2-dimethyl-prop-3-yl.

[0140] V dalším případě

G_1 je vodík;

G_2 je t-butyl; a

G_3 je a t-butyl.

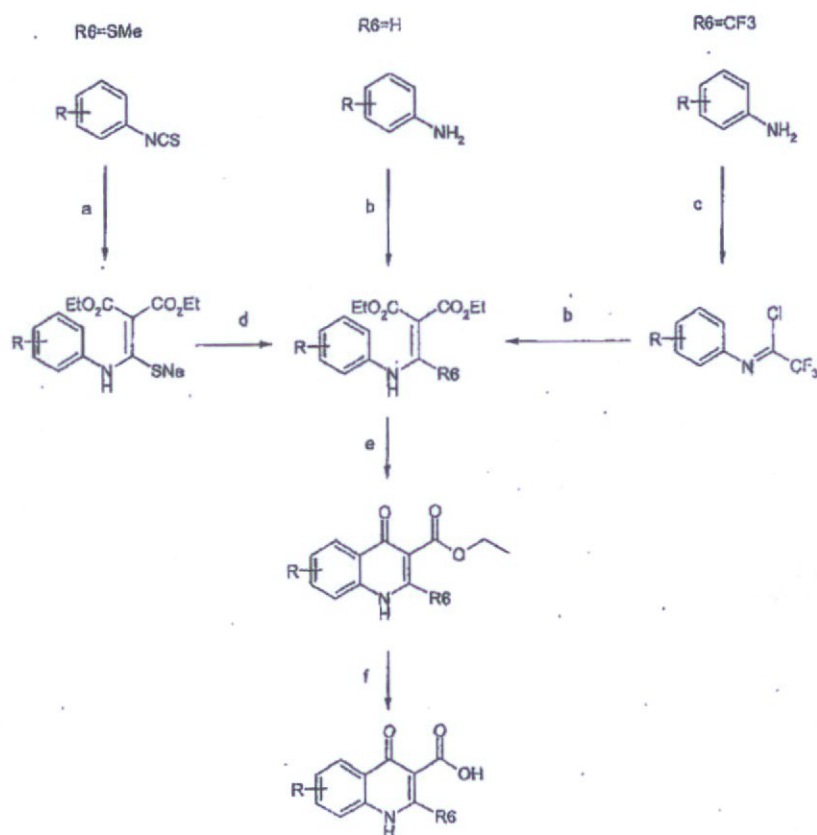
4. Obecná schémata syntézy

[0141] Sloučeniny podle předmětného vynálezu se snadno připraví pomocí metod, které jsou známé ze stavu techniky. Níže jsou ilustrovány příkladné způsoby přípravy sloučenin podle předmětného vynálezu.

[0142] Níže uvedené schéma ilustruje syntézu kyselinových prekurzorů sloučenin podle předmětného vynálezu.

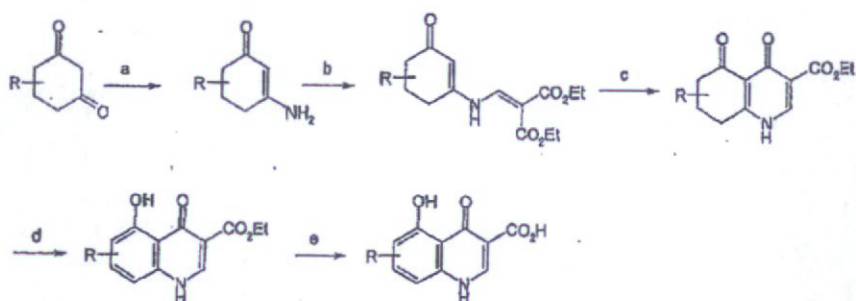
Syntéza kyselinových prekurzorů P-IV-A:

[0143]



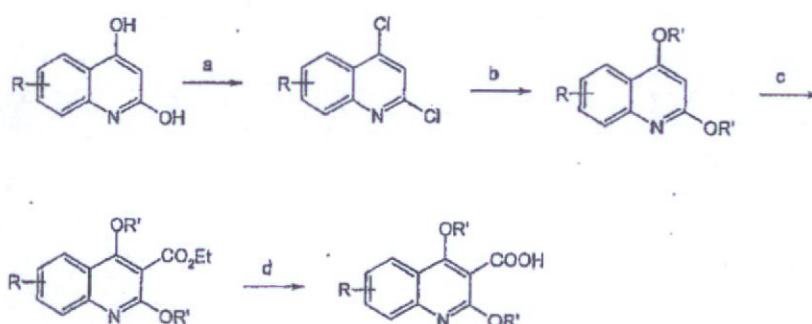
a) $(\text{CO}_2\text{Et})_2\text{CH}_2$; b) $(\text{CO}_2\text{Et})_2\text{CH}=\text{CH}(\text{OEt})$; c) $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, PF_3 , CCl_4 , Et_3N ; d) MeI ; e) PPA nebo difenylether; f) NaOH .

[0144] Syntéza kyselinových prekurzorů P-IV-A:



a) AcONH₄; b) EtOCHC(CO₂Et)₂, 130 °C; c) F₂O, ΔT; d) I₂ EtOH; e) NaOH.

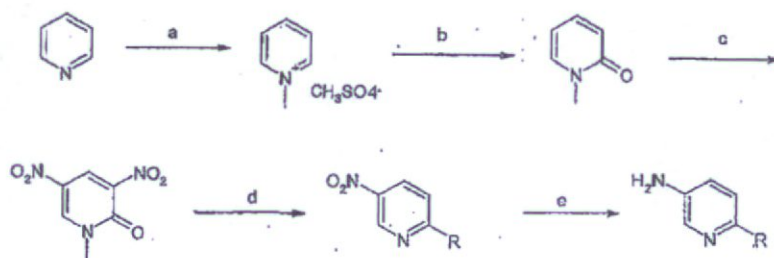
[0145] Syntéza kyselinových prekurzorů P-IV-A



[0146] POCl₃; b) R'ONa; c) n-BuLi, ClCO₂Et; d) NaOH

Syntéza aminového prekurzoru P-III-A:

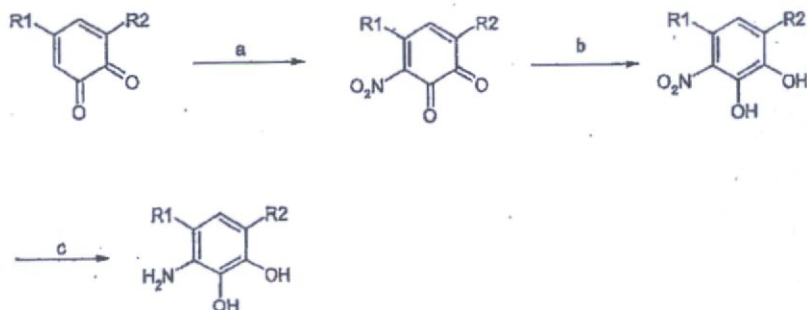
[0147]



(CH₃)₂SO₄; b) K₃Fe(CN)₆, NaOH, H₂O c) HNO₃, H₂SO₄; d) RCOCH₃, MeOH), NH₃; e) H₂, RaneyNi

Syntéza aminového prekursoru P-IV-A:

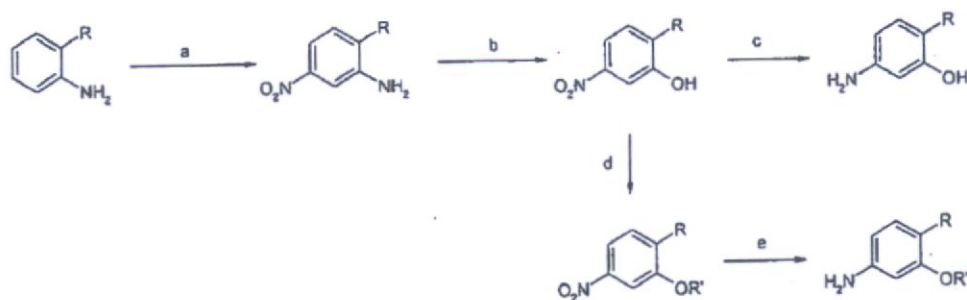
[0148]



[0149] HNO₃, HOAc; b) Na₂S₂O₄, THF/H₂O; c) H₂, Pd/C.

Syntéza aminového prekursoru P-V-A-1:

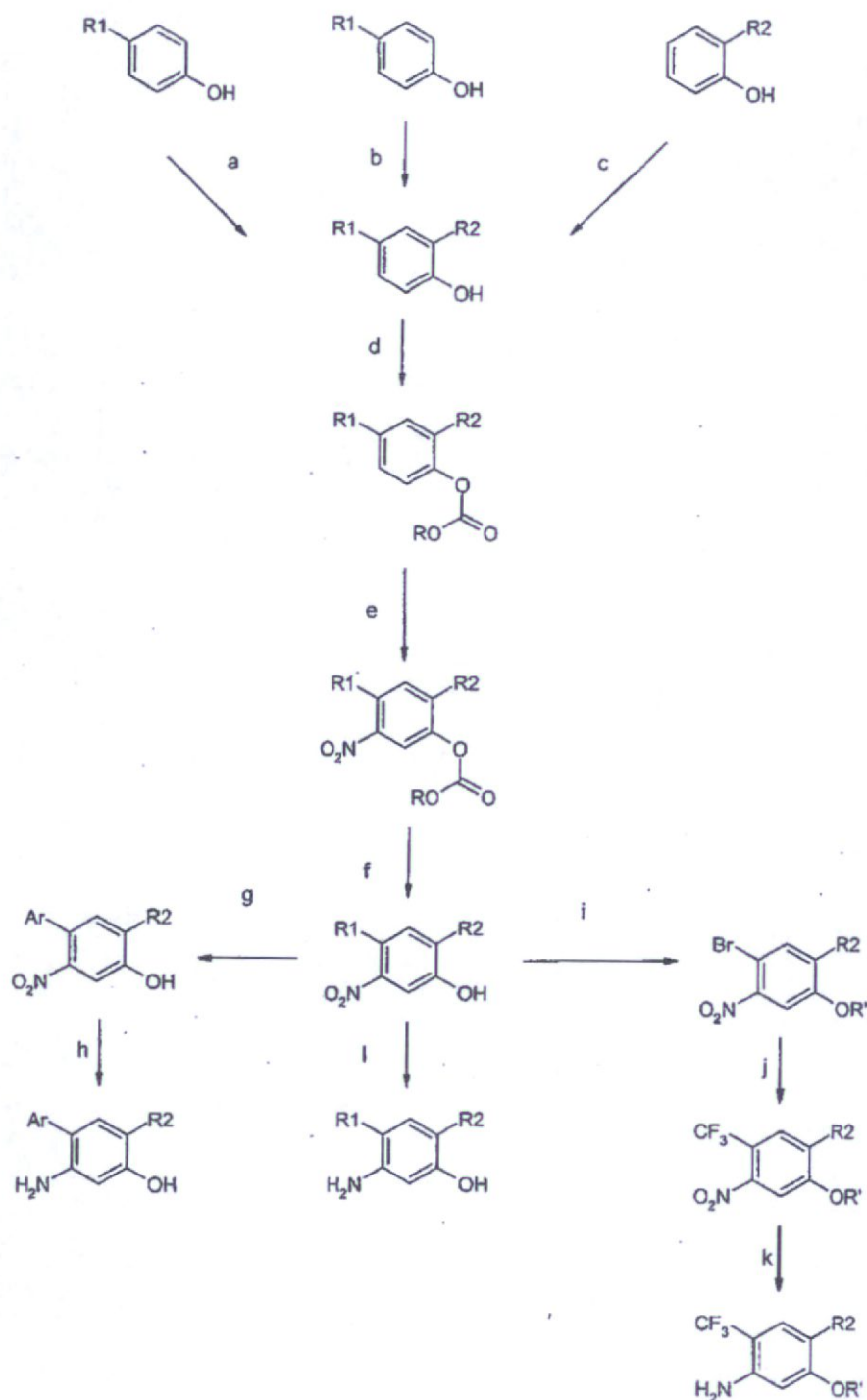
[0150]



[0151] KNO₃, H₂SO₄; b) NaNO₂, H₂SO₄- H₂O; c) NH₄CO₂H Pd-C; d) R'X; e) NH₄CO₂H Pd-C

Syntéza aminového prekurzoru P-V-A-1:

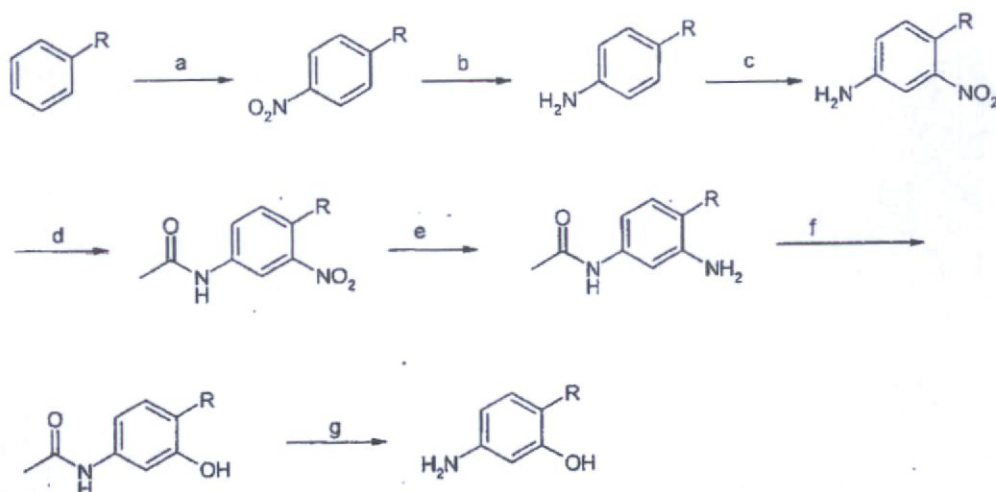
[0152]



- a) SO_2Cl_2 , R2= Cl; b) R2OH, R2=alkyl; c) NBS, R1=Br; d) ClCO_2R , TEA; e) HNO_3 , H_2SO_4 ; f) báze;
 g) ArB(OH)_2 , R1=Br; h) [H]; i) $\text{R}'\text{X}$, R1= Br; j) $\text{ClCF}_2\text{CO}_2\text{Me}$; k) [H]; l) [H].

Syntéza aminového prekurzoru P-V-A-1:

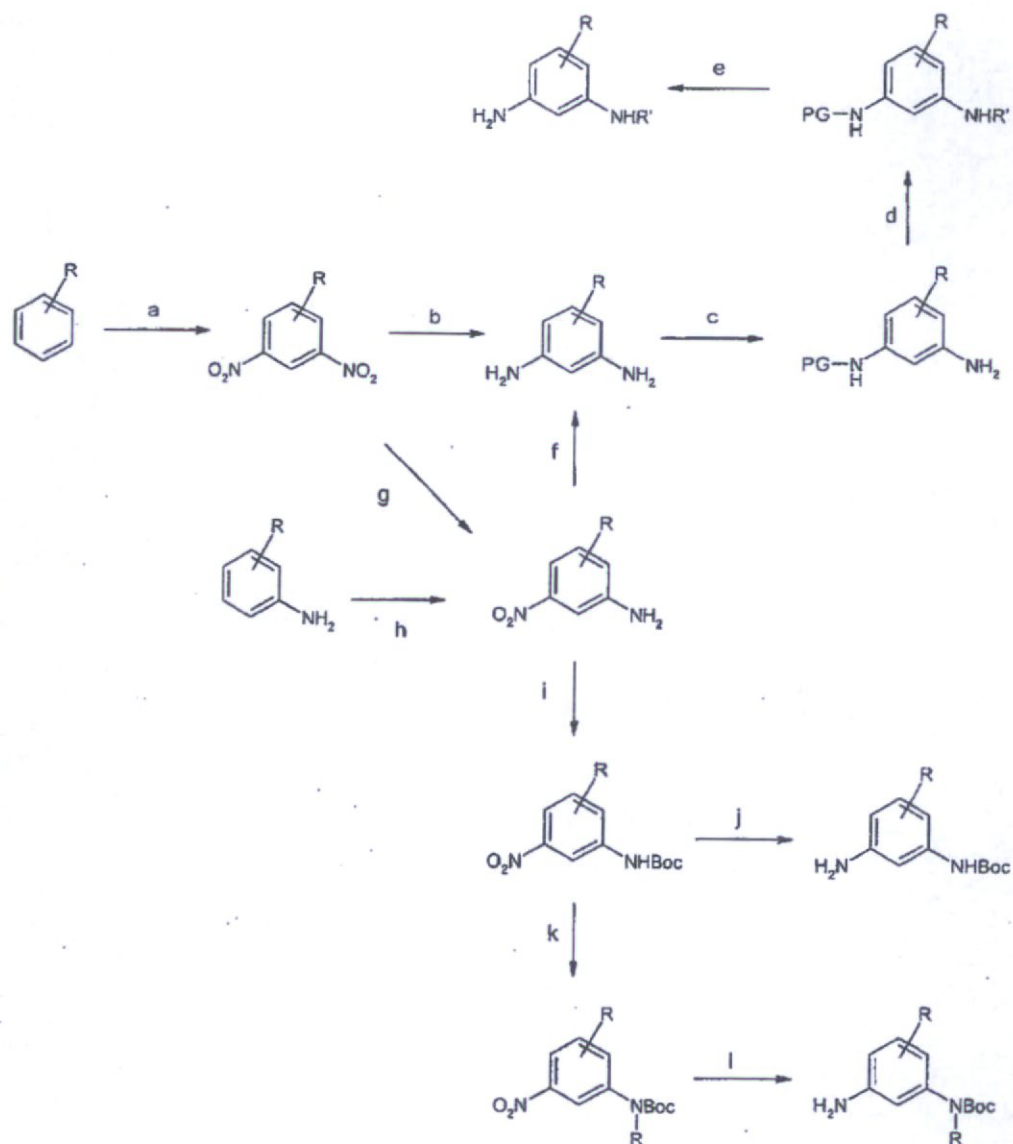
[0153]



[0154] KNO₃; b) [H]; c) KNO₃; d) AcCl; e) [H]; f) i) NaNO₂; ii) H₂O; g) HCl

Syntéza aminového prekurzoru P-V-A-1:

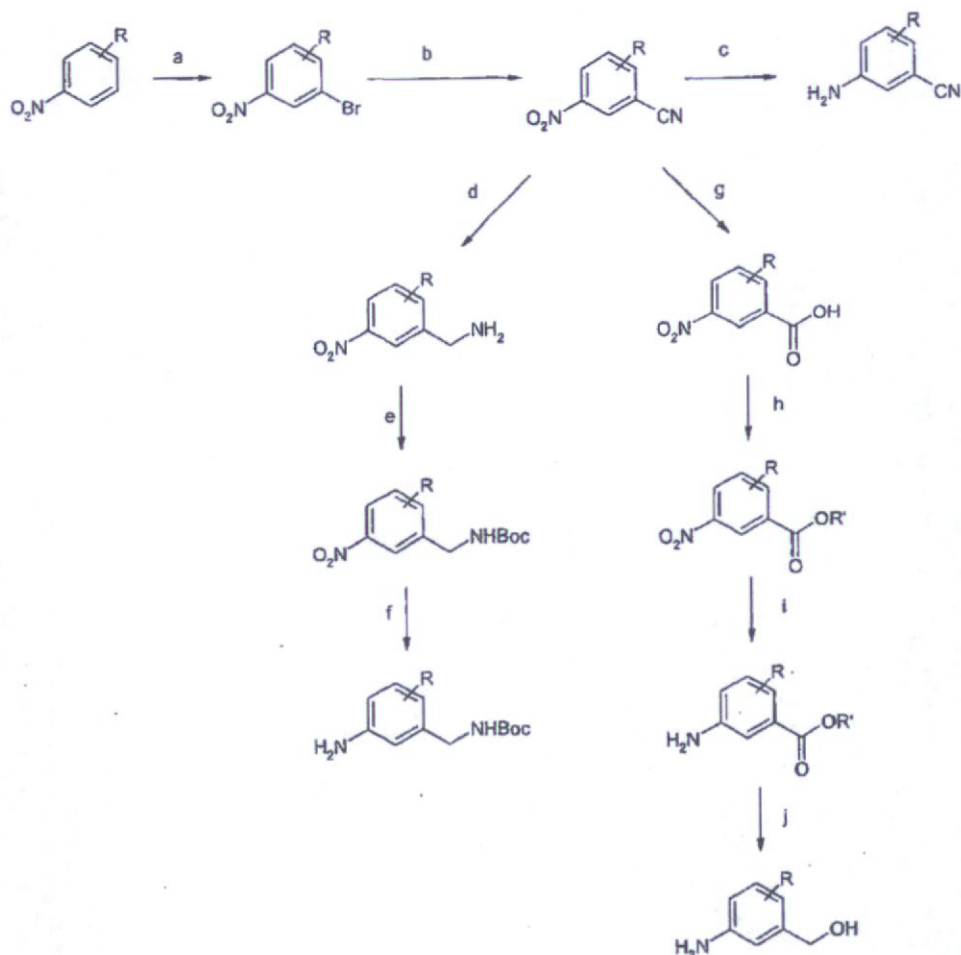
[0155]



[0156] HNO_3 , H_2SO_4 ; b) $[H]$; c) ochránění; d) $R'CHO$; e) odchránění; f) $[H]$; g) Na_2S , S , H_2O ; h) nitrace; i) $(BOC)_2O$; j) $[H]$; k) RX ; l) $[H]$; PG= chránící skupina

Syntéza aminových prekurzorů P-V-A-1 nebo P-V-A-2:

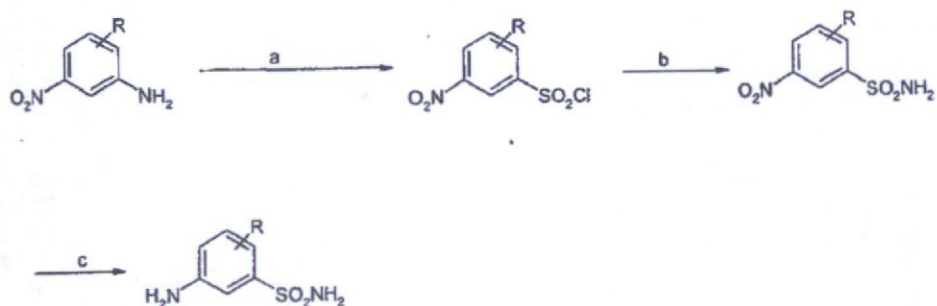
[0157]



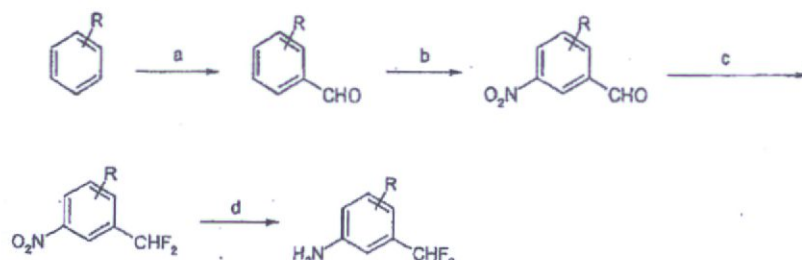
[0158] a) Br₂; b) Zn(CN)₂, Pd(PF₃)₃; c) [H]; d) BH₃; e) (BOC)₂O; f) [H]; g) H₂SO₄, H₂O; h) R'X; i) [H]; j) LiAlH₄

Syntéza aminových prekurzorů P-V-A-1 nebo P-V-A-2:

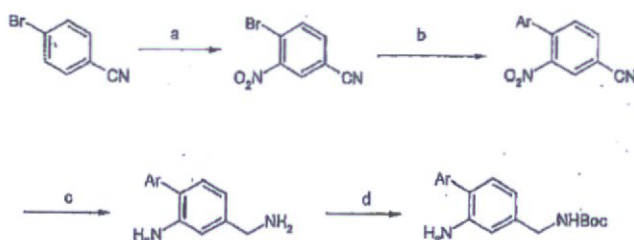
[0159]



(i) NaNO₂, HCl; ii) Na₂SO₃, CuSO₄, HCl; b) NH₄Cl; c) [H]

[0160] Syntéza aminových prekurzorů P-V-A-1:

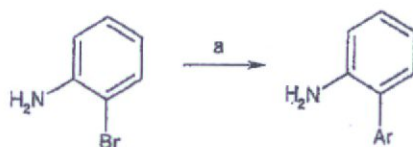
a) CHCl_2OMe ; b) $\text{KNO}_3, \text{H}_2\text{SO}_4$; c) Deoxo-Fluor; d) Fe

[0161] Syntéza aminových prekurzorů P-V-A-3:

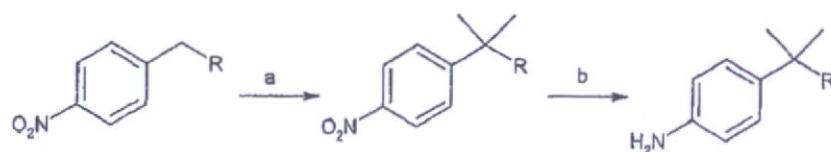
Ar = Aryl nebo Heteroaryl

a) Nitracen; b) $\text{ArB}(\text{OH})_2, \text{Pd}$; c) BH_3 ; d) $(\text{BOC})_2\text{O}$

Syntéza aminových prekurzorů P-V-A-3 a P-V-A-6:

[0162] A_1 = Aryl nebo heteroaryl

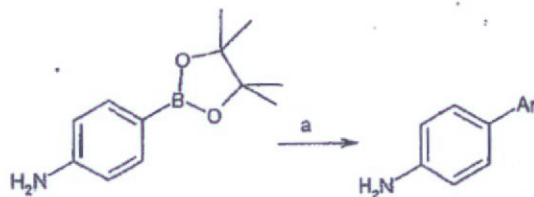
a) $\text{ArB}(\text{OH})_2, \text{Pd}(\text{PF}_3)_4, \text{K}_2\text{CO}_3, \text{H}_2\text{O}, \text{THF}$ nebo $\text{ArB}(\text{OH})_2, \text{Pd}_2(\text{dba})_3, \text{P}(\text{tBu})_3, \text{KF}, \text{THF}$

[0163] Syntéza aminových prekurzorů P-V-A-4:

R = CN, CO_2Et ; a) MeI, NaOtBu, DMF; b) $\text{HCO}_2\text{K}, \text{Pd-C}, \text{EtOH}$ nebo $\text{HCO}_2\text{NH}_4, \text{Pd-C}, \text{EtOH}$

Syntéza aminových prekurzorů P-V-A-4:

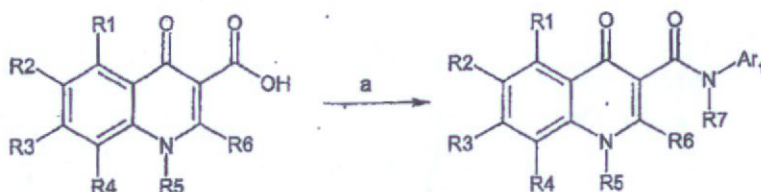
[0164]



a) ArBr, Pd(OAc)₂, PS-PF₃, K₂CO₃, DMF

Syntéza sloučenin vzorce I:

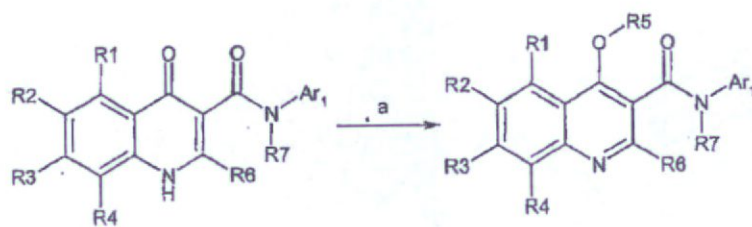
[0165]



a) Ar₁R₇NH, spojovací činidlo, báze, rozpouštědlo. Příklady použitých podmínek: HATU, DIEA; BOP, DIEA, DMF; HBTU, Et₃N, CH₂Cl₂; PFPTFA, pyridin.

Syntéza sloučenin vzorce I':

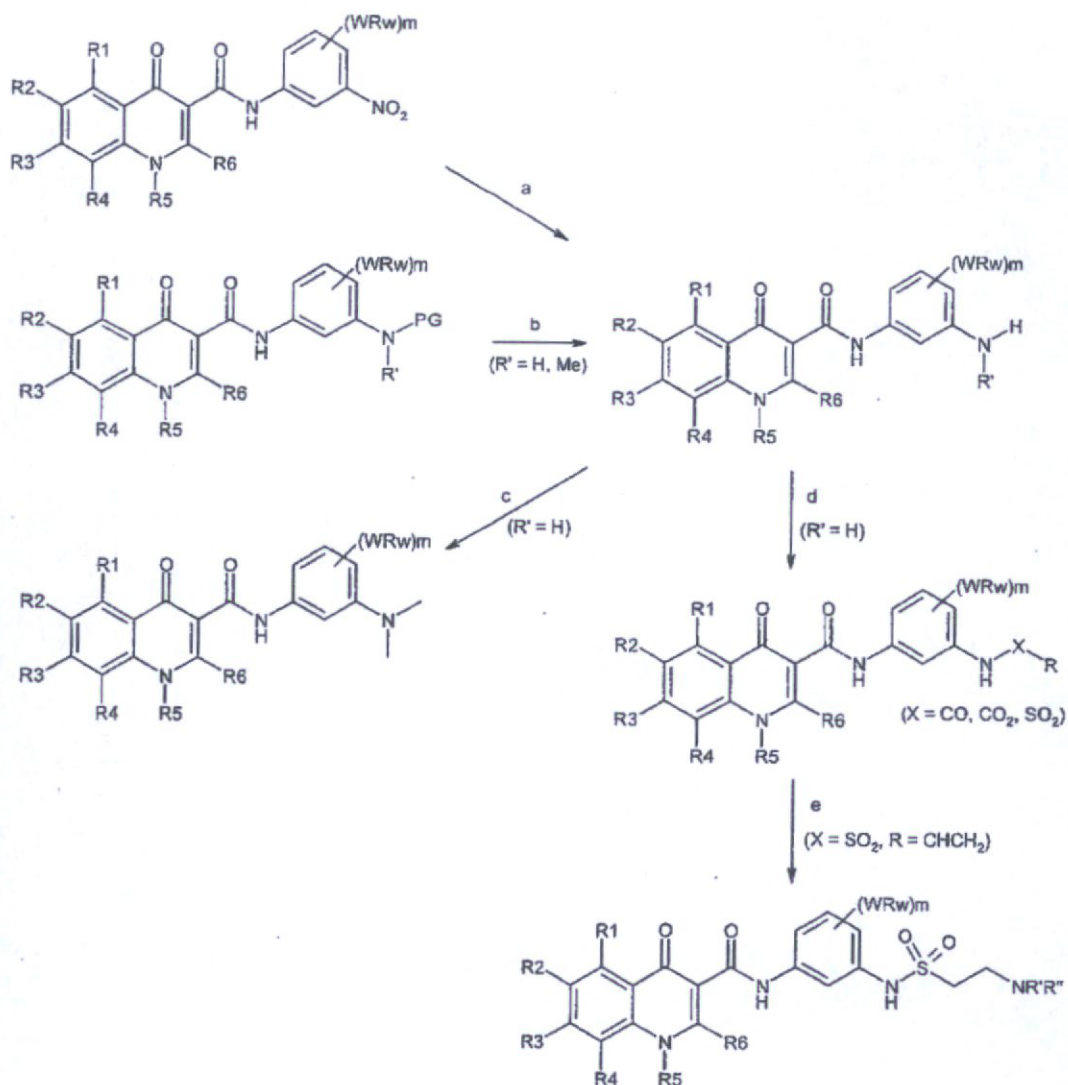
[0166]



R⁵ = alifatická skupina: a) R⁵X (X= Br, I), Cs₂CO₃, DMF

Syntéza sloučenin vzorce V-A-2 a V-A-5:

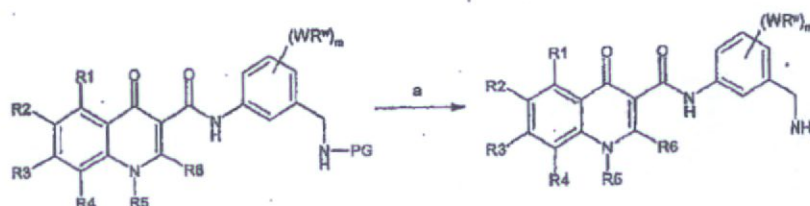
[0167]



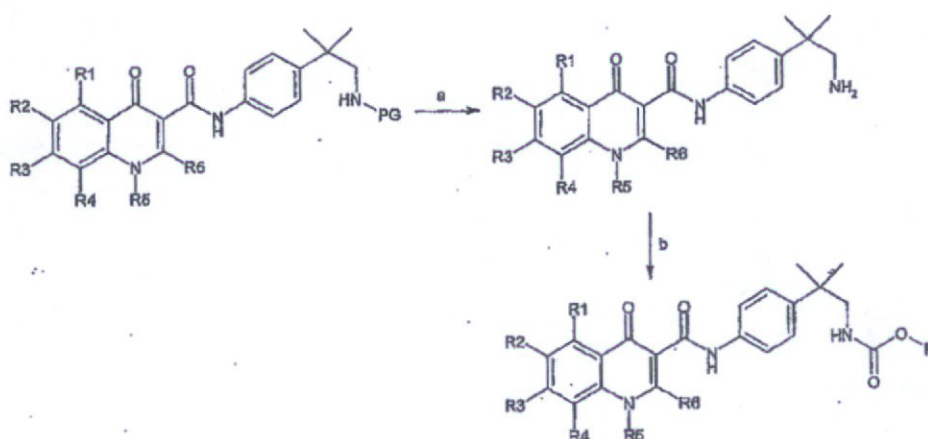
a) SnCl₂·2H₂O, EtOH; b) PG= BOC: TFA, CH₂Cl₂; c) CH₂O, NaBH₃CN, CH₂Cl₂, MeOH; d) RXCl, DIEA, THF nebo RXCl, NMM, 1,4-dioxan nebo RXCl, CH₂Cl₂, DMF; e) R'R''NH, LiClO₄, CH₂Cl₂, iPrOH

Syntéza sloučenin vzorce V-A-2:

[0168]



a) Pokud PG = BOC: TFA, CH₂Cl₂



a) Pokud PG = BOC: TFA, CH₂Cl₂; b) ROCOCl, Et₃N, DMF

[0169] Na shora uvedených schématech zbytek R je substituent, např. R^W, jak je definován výše. Zkušenému odborníkovi v oboru bude zřejmé, že syntetické cesty vhodné pro různé substituenty jsou takové, kdy použité reakční podmínky a kroky nemodifikují zamýšlené substituenty.

5. Použití, formulace a podávání

Farmaceuticky přijatelná kompozice

[0170] Jak bylo diskutováno výše, předmětný vynález poskytuje sloučeniny, které jsou užitečné jako modulátory ABC transportérů a jsou tedy užitečné při léčbě onemocnění, poruch nebo stavů, jako jsou cystická fibróza, hereditární emfyzém, hereditární hemochromatóza, deficity koagulace-fibrinolýzy, jako je například deficit proteinu C, hereditární angioedém typu 1, deficity zpracování lipidů, jako je familiární hypercholesterolemie, chylomikronémie typu 1, abetalipoproteinémie, choroby z lyzozomálního stádní, jako je „I-cell disease“/pseudo-Hurlerova choroba, mukopolysacharidózy, Sandhof/Tay-Sachsova choroba, Crigler-Najjarova choroba typu II, polyendokrinopatie/hyperinzulinémie, diabetes mellitus, Laronův nanismus, deficit myeloperoxidázy, primární hypoparathyreoidismus, melanom, glykanóza CDG typu 1, hereditární emfyzém, kongenitální hypertyreóza, osteogenesis imperfecta, hereditární hypofibrinogemie, ACT deficit, diabetes insipidus (DI), neurohypofyzární DI, nefrogenní DI, Charcot-

Marie Toothův syndrom, Perlizaeus-Merzbacherova choroba, neurodegenerativní onemocnění, jako je Alzheimerova choroba, Parkinsonova choroba, amyotrofická laterální skleróza, progresivní supranukleární obrna, Pickova choroba, některé polyglutaminové neurologické poruchy, jako je Huntingtonova choroba, spinocerebelární ataxie typu I, spinální a bulbární svalová atrofie, dentatorubrální palidolusická atrofie a myotonická dystrofie, a také spongiformní encefalopatie, jako je hereditární Creutzfeldt-Jakobova choroba, Fabryho choroba, Gerstmann-Sträussler-Scheinkerův syndrom, COPD, syndrom suchého oka a Sjögrenův syndrom.

[0171] V souladu s tím jsou v dalším aspektu předkládaného vynálezu poskytnuty farmaceuticky přijatelné kompozice, přičemž tyto kompozice obsahují jakoukoliv ze sloučenin, jak jsou nárokovány v tomto dokumentu, a případně obsahují farmaceuticky přijatelný nosič, adjuvans nebo vehikulum. V určitých provedeních tyto kompozice případně dále obsahují jedno nebo více dalších terapeutických činidel.

[0172] Mělo by být rovněž zřejmé, že určité sloučeniny podle předkládaného vynálezu mohou pro léčení existovat ve volné formě nebo tam, kde je to vhodné, jako farmaceuticky přijatelný derivát nebo proléčivo. Podle předkládaného vynálezu farmaceuticky přijatelný derivát nebo proléčivo zahrnuje, aniž by byl výčet omezující, farmaceuticky přijatelné soli, estery, soli takových esterů nebo jakoukoliv jinou adiční sloučeninu nebo derivát, které jsou po podání pacientovi, který to potřebuje, schopny poskytnout, přímo nebo nepřímo, sloučeninu, jak je popsána v tomto textu, nebo její metabolit nebo zbytek.

[0173] Jak se v tomto textu používá, termín „farmaceuticky přijatelná sůl“ označuje ty soli, které jsou, v rámci zdravého úsudku lékaře, vhodné pro použití v kontaktu s tkáněmi lidí a nižších živočichů bez nežádoucí toxicity, podráždění, alergické reakce, a podobně, a jsou úměrné s rozumným poměrem prospěch/riziko. „Farmaceuticky přijatelná sůl“ znamená jakoukoli netoxickou sůl nebo sůl esteru sloučeniny podle tohoto vynálezu, které jsou po podání příjemci schopny poskytnout, buď přímo nebo nepřímo, sloučeninu podle tohoto vynálezu nebo její inhibičně aktivní metabolit nebo zbytek.

[0174] Farmaceuticky přijatelné soli jsou v oboru dobře známy. Například S. M. Berge, et al., popisují podrobně farmaceuticky přijatelné soli v J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19, jejíž obsah je zde zahrnut formou odkazu. Farmaceuticky přijatelné soli sloučenin podle tohoto vynálezu zahrnují soli derivované z vhodných anorganických a organických kyselin a bází. Příklady farmaceuticky přijatelných, netoxických adičních solí s kyselinou jsou soli aminoskupiny vytvořené s anorganickými kyselinami, jako je kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina fosforečná, kyselina sírová a kyselina chloristá, nebo s organickými kyselinami, jako je kyselina octová, kyselina šťavelová, kyselina maleinová, kyselina vinná, kyselina citrónová, kyselina jantarová nebo kyselina malonová, nebo použitím jiných metod v oboru používaných, jako je iontová výměna. Další farmaceuticky přijatelné soli zahrnují adipát, alginát, askorbát, aspartát, benzensulfonát, benzoát, bisulfát, borát, butyrát, kafrát, kafrsulfonát, citrát, cyklopentanpropionát, diglukonát, dodecylsulfát, ethansulfonát, formiát, fumarát, gluukoheptonát, glycerofosfát, glukonát, hemisulfát, heptanoát, hexanoát, hydrojodid, 2-hydroxyethansulfonát, laktobionát, laktát, laurát, laurylsulfát, malát, maleát, malonát, methansulfonát, 2-naftalensulfonát, nikotinát, nitrát, oleát, oxalát, palmitát, pamoát, pektinát, persulfát, 3-fenylpropionát, fosfát, pikrát, pivalát, propionát, stearát, sukcinát, sulfát, tartrát, thiokya-

nát, p-toluensulfonát, undekanoát, valerát, a podobně. Soli derivované z vhodných bází zahrnují soli alkalických kovů, kovů alkalických zemin, amonné soli a $N^+(C_{1-4} \text{ alkyl})_4$ soli. Tento vynález také předpokládá kvarternizaci libovolných bazických skupin obsahujících dusík sloučenin nárokovaných v tomto textu. Takovouto kvarternizací mohou být získány ve vodě nebo v oleji rozpustné nebo dispergovatelné produkty. Reprezentativní soli alkalických kovů nebo kovů alkalických zemin zahrnují sodík, lithium, draslík, vápník, hořčík, a podobně. Další farmaceuticky přijatelné soli zahrnují, pokud je to vhodné, netoxické amoniové, kvartérní amoniové a aminové kationty vytvořené s použitím protiiontů, jako je halogenid, hydroxid, karboxylát, sulfát, fosfát, nitrát, sulfonát nižšího alkyly a arylsulfonát.

[0175] Jak je popsáno výše, farmaceuticky přijatelné kompozice podle předkládaného vynálezu dále obsahují farmaceuticky přijatelný nosič, adjuvans nebo vehikulum, což, jak se v tomto textu používá, zahrnuje všechna možná rozpouštědla, ředidla nebo jiné kapalné vehikulum, disperzní nebo suspenzní pomocná činidla, povrchově aktivní činidla, izotonická činidla, zahušňovačidla nebo emulgátory, konzervační činidla, pevná pojiva, lubrikanty, a podobně, jak je vhodné pro konkrétní požadovanou lékovou formu. Remington's Pharmaceutical Sciences, šestnácté vydání, E.W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) popisuje různé nosiče používané při formulaci farmaceuticky přijatelných kompozic a známé techniky pro jejich přípravu. S výjimkou toho, kdy je jakékoliv konvenční nosné médium neslučitelné se sloučeninami podle vynálezu, například tím, že vyvolá jakýkoliv nežádoucí biologický účinek nebo jinak škodlivě interaguje s jakoukoliv další složkou(složkami) farmaceuticky přijatelné kompozice, se předpokládá, že jeho použití spadá do rámce tohoto vynálezu. Některé příklady materiálů, které mohou sloužit jako farmaceuticky přijatelné nosiče, zahrnují, aniž by byl výčet omezující, iontoměnič, oxid hlinitý, stearát hlinitý, lecitin, sérové proteiny, jako je lidský sérový albumin, pufrovací látky, jako jsou fosfáty, glycin, kyselina sorbová nebo sorban draselný, směsi parciálních glyceridů nasycených rostlinných mastných kyselin, vodu, soli nebo elektrolyty, jako je protamin sulfát, hydrogenfosforečnan sodný, hydrogenfosforečnan draselný, chlorid sodný, soli zinku, koloidní oxid křemičitý, trikřemičitan hořečnatý, polyvinylpyrrolidon, polyakryláty, vosky, blokové polymery polyethylenu a polyoxypropylenu, tuk z ovčí vlny, cukry, jako je laktóza, glukóza a sacharóza; škroby, jako je kukuřičný škrob a bramborový škrob; celulózu a její deriváty, jako je sodná sůl karboxymethylcelulózy, ethylcelulóza a acetát celulózy; práškový tragant; slad; želatinu; mastek; pomocné látky, jako je kakaové máslo a čípkové vosky; oleje, jako je arašídový olej, bavlníkový olej; světlicový olej; sezamový olej; olivový olej; kukuřičný olej a sojový olej; glykoly; jako je propylenglykol nebo polyethylenglykol; estery, jako je ethyloleát a ethyllaurát; agar; pufrovací činidla, jako je hydroxid hořečnatý a hydroxid hlinitý; kyselinu alginovou; apyrogenní vodu; izotonický solný roztok; Ringerův roztok; ethylalkohol a roztoky fosfátového pufru, a také další netoxické kompatibilní lubrikanty, jako laurylsulfát sodný a stearát hořečnatý, a také barviva, uvolňující činidla, potahovací činidla, sladidla, příchutě a parfémy, konzervační činidla a antioxidanty mohou také být přítomny v kompozice, podle úsudku výrobce.

Použití sloučenin a farmaceuticky přijatelných kompozic

[0176] V tomto textu je popsán způsob pro léčení stavu, onemocnění nebo poruchy, do kterých je zapojena aktivita ABC transportéru, např. CFTR. Je zde popsán způsob léčení stavu, onemocnění nebo poruchy, do kterých je zapojen deficit aktivity ABC transportéru, přičemž tento způsob zahrnuje podávání kompozice obsahující sloučeninu vzorce I subjektu, výhodně savci, který to potřebuje.

[0177] V tomto textu je popsán způsob léčení stavů, jako je cystická fibróza, hereditární emfyzém, hereditární hemochromatóza, deficit koagulace-fibrinolýzy, jako je deficit proteinu C, hereditární angioedém typu 1, deficit zpracování lipidů, jako je například familiární hypercholesterolemie, chylomikronémie typu 1, abetalipoproteinémie, choroby z lyzozomálního stádní, jako je „I-cell disease“/pseudo-Hurlerova choroba, mukopolysacharidózy, Sandhof/Tay-Sachsova choroba, Crigler-Najjarova choroba typu II, polyendokrinopatie/hyperinzulinémie, diabetes mellitus, Laronův nanismus, deficit myeloperoxidázy, primární hypoparathyreoidismus, melanom, glykanóza CDG typu 1, hereditární emfyzém, kongenitální hypertyreóza, osteogenesis imperfecta, hereditární hypofibrinogenémie, ACT deficit, diabetes insipidus (DI), neurohypofyzární DI, nefrogenní DI, Charcot-Marie Toothův syndrom, Perlizaeus-Merzbacherova choroba, neurodegenerativní onemocnění, jako je Alzheimerova choroba, Parkinsonova choroba, amyotrofická laterální skleróza, progresivní supranukleární obrna, Pickova choroba, některé polyglutaminové neurologické poruchy, jako je Huntingtonova choroba, spinocerebelární ataxie typu I, spinální a bulbární svalová atrofie, dentatorubrální palidoluysická atrofie a myotonická dystrofie, a také spongiformní encefalopatie, jako je hereditární Creutzfeldt-Jakobova choroba (v důsledku defektu zpracování prionového proteinu), Fabryho choroba, Gerstmann-Sträussler-Scheinkerův syndrom, COPD, syndrom suchého oka a Sjögrenův syndrom, zahrnující krok podávání uvedenému savci účinného množství kompozice, která obsahuje sloučeninu vzorce I podle předmětného vynálezu.

[0178] Dále je popsán způsob léčení cystické fibrózy, který zahrnuje krok podávání kompozice uvedenému savci, který zahrnuje krok podávání uvedenému savci účinného množství kompozice, která obsahuje sloučeninu vzorce I podle předmětného vynálezu.

[0179] Podle vynálezu je „účinné množství“ sloučeniny nebo farmaceuticky vhodné kompozice takové množství, které je účinné pro léčení nebo zmírnění závažnosti jednoho nebo více stavů, jako je cystická fibróza, hereditární emfyzém, hereditární hemochromatóza, deficit koagulace-fibrinolýzy, jako je například deficit Proteinu C, hereditární angioedém typu 1, deficit zpracování lipidů, jako je například familiární hypercholesterolemie, chylomikronémie typu 1, abetalipoproteinémie, choroby z lyzozomálního stádní, jako je „I-cell disease“/pseudo-Hurlerova choroba, mukopolysacharidózy, Sandhof/Tay-Sachsova choroba, Crigler-Najjarova choroba typu II, polyendokrinopatie/hyperinzulinémie, diabetes mellitus, Laronův nanismus, deficit myeloperoxidázy, primární hypoparathyreoidismus, melanom, glykanóza CDG typu 1, hereditární emfyzém, kongenitální hypertyreóza, osteogenesis imperfecta, hereditární hypofibrinogenémie, ACT deficit, Diabetes insipidus (DI), neurohypofyzární DI, nefrogenní DI, Charcot-Marie Toothův syndrom, Perlizaeus-Merzbacherova choroba, neurodegenerativní onemocnění, jako je Alzheimerova choroba, Parkinsonova choroba, amyotrofická laterální skleróza, progresivní supranukleární obrna, Pickova choroba, některé polyglutaminové



neurologické poruchy, jako je Huntingtonova choroba, spinocerebelární ataxie typu I, spinální a bulbární svalová atrofie, dentatorubrální palidolusická atrofie a myotonická dystrofie, a také spongiformní encefalopatie, jako je hereditární Creutzfeldt-Jakobova choroba, Fabryho choroba, Gerstmann-Sträussler-Scheinkerův syndrom, COPD, syndrom suchého oka a Sjögrenův syndrom.

[0180] Podle způsobu popsaného v tomto textu je možno podávat sloučeniny a kompozice s použitím jakéhokoliv množství a jakékoliv cesty podání, které jsou účinné pro léčení nebo zmírnění závažnosti jednoho nebo více stavů, jako je cystická fibróza, hereditární emfyzém, hereditární hemochromatóza, deficit koagulace-fibrinolýzy, jako je deficit proteinu C, hereditární angioedém typu 1, deficit zpracování lipidů, jako je například familiární hypercholesterolémie, chylomikronémie typu 1, abetalipoproteinémie, choroby z lyzozomálního střádání, jako je „I-cell disease“/pseudo-Hurlerova choroba, mukopolysacharidózy, Sandhof/Tay-Sachsova choroba, Crigler-Najjarova choroba typu II, polyendokrinopatie/hyperinzulinémie, diabetes mellitus, Laronův nanismus, deficit myeloperoxidázy, primární hypoparathyreoidismus, melanom, glykanóza CDG typu 1, hereditární emfyzém, kongenitální hypertyreóza, osteogenesis imperfecta, hereditární hypofibrinogenémie, ACT deficit, Diabetes insipidus (DI), neurohypofyzární DI, nefrogenní DI, Charcot-Marie Toothův syndrom, Perlizaeus-Merzbachova choroba, neurodegenerativní onemocnění, jako je Alzheimerova choroba, Parkinsonova choroba, amyotrofická laterální skleróza, progresivní supranukleární obrna, Pickova choroba, některé polyglutaminové neurologické poruchy, jako je Huntingtonova choroba, spinocerebelární ataxie typu I, spinální a bulbární svalová atrofie, dentatorubrální palidolusická atrofie a myotonická dystrofie, a také spongiformní encefalopatie, jako je hereditární Creutzfeldt-Jakobova choroba, Fabryho choroba, Gerstmann-Sträussler-Scheinkerův syndrom, COPD, syndrom suchého oka a Sjögrenův syndrom.

[0181] V jednom případě jsou sloučeniny a kompozice podle předmětného vynálezu užitečné pro léčbu nebo zmírnění závažnosti cystické fibrózy u pacienta.

[0182] V některých případech jsou sloučeniny a kompozice podle předmětného vynálezu užitečné pro léčbu nebo zmírnění závažnosti cystické fibrózy u pacientů, kteří vykazují reziduální aktivitu CFTR v apikální membráně respiračního a nerespiračního epitelu. Přítomnost reziduální aktivity CFTR v epitelovém povrchu lze snadno detekovat pomocí metod, které jsou v dané oblasti techniky známé, např. pomocí standardních elektrofyziologických, biochemických nebo histochemických technik. Takovéto metody identifikují aktivitu CFTR pomocí *in vivo* nebo *ex vivo* elektrofyziologických technik, měření potu nebo koncentrace Cl^- ve slinách, nebo pomocí *ex vivo* biochemických nebo histochemických technik za účelem monitorování hustoty buněčného povrchu. Pomocí takovýchto metod lze snadno detekovat reziduální aktivitu CFTR u pacientů heterozygotních nebo homozygotních pro rozmanité různé mutace, včetně pacientů homozygotních nebo heterozygotních pro nejběžnější mutaci, $\Delta F508$.

[0183] V dalším případě jsou sloučeniny a kompozice podle předmětného vynálezu užitečné pro léčbu nebo zmírnění závažnosti cystické fibrózy u pacientů, kteří mají reziduální aktivitu CFTR vyvolanou nebo zvýšenou pomocí farmakologických metod nebo genové terapie. Takovéto metody zvyšují množství CFTR, které je přítomné v povrchu buňky, čímž vyvolávají dosud

nepřítomnou aktivitu CFTR u pacienta nebo zvyšují existující úroveň reziduální aktivity CFTR u pacienta.

[0184] V jednom případě jsou sloučeniny a kompozice podle předmětného vynálezu užitečné pro léčbu nebo zmírnění závažnosti cystické fibrózy u pacientů s určitými genotypy, které vykazují reziduální aktivitu CFTR, např. mutace třídy III (poškozená regulace nebo hradlování), mutace třídy IV (změněná vodivost) nebo mutace třídy V (snížená syntéza) (Lee R. Choo-Kang, Pamela L., Zeitlin, Type I, II, III, IV, and V cystic fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Defects and Opportunities of Therapy; Current Opinion in Pulmonary Medicine 6:521 - 529, 2000). Další genotypy pacientů, které vykazují reziduální aktivitu CFTR, zahrnují pacienty homozygotní pro jednu z těchto tří tříd nebo heterozygotní s jakoukoli další třídou mutací, včetně mutací třídy I, mutací třídy II nebo mutací, které nejsou klasifikované.

[0185] V jednom případě jsou sloučeniny a kompozice podle předmětného vynálezu užitečné pro léčbu nebo zmírnění závažnosti cystické fibrózy u pacientů s určitými klinickými fenotypy, např. mírný a ž slabý klinický fenotyp, který typicky koreluje s množstvím reziduální aktivity CFTR v apikální membráně epitelu. Takovéto fenotypy zahrnují pacienty vykazující pankreatickou nedostatečnost nebo pacienty s diagnostikovanou idiopatickou pankreatitidou a kongenitální bilaterální absencí chámovodu nebo s mírnou plicní chorobou.

[0186] Přesné požadované množství se bude měnit od subjektu k subjektu, v závislosti na živočišném druhu, věku a celkovém stavu subjektu, závažnosti infekce, konkrétním agens, způsobu podávání, a podobně. Sloučeniny podle vynálezu jsou výhodně formulovány v jednotkové lékové formě pro snadné podávání a jednotnost dávkování. Termín „jednotková léková forma“, jak se v tomto textu používá, se týká fyzicky oddělené jednotky činidla vhodné pro pacienta, který má být léčen. Nicméně bude zřejmé, že celkové denní užívání sloučenin a kompozic podle předkládaného vynálezu bude stanoveno ošetřujícím lékařem v rámci zdravého úsudku lékaře. Specifická účinná hladina dávky pro konkrétního pacienta nebo organismus bude záviset na celé řadě faktorů, včetně poruchy, která má být léčena, a závažnosti poruchy; aktivity specifické použité sloučeniny; specifické použité kompozice; věku, tělesné hmotnosti, celkového zdravotního stavu, pohlaví a stravování pacienta; doby podávání, způsobu podávání a rychlosti vylučování specifické použité sloučeniny; trvání léčby; léků použitých v kombinaci nebo koincidenci se specifickými použitými sloučeninami a včetně podobných faktorů dobře známých v lékařském oboru. Termín „pacient“, jak se v tomto textu používá, znamená živočicha, výhodně savce a nejvýhodněji člověka.

[0187] Farmaceuticky přijatelné kompozice podle vynálezu mohou být podávány lidem a jiným živočichům perorálně, rektálně, parenterálně, intracisternálně, intravaginálně, intraperitoneálně, topicky (jako prášky, masti nebo kapky), bukálně, jako ústní nebo nosní sprej, nebo podobně, v závislosti na závažnosti infekce, která má být léčena. V určitých provedeních mohou být sloučeniny podle vynálezu podávány perorálně nebo parenterálně v dávkách přibližně 0,01 mg/kg až přibližně 50 mg/kg a výhodně od přibližně 1 mg/kg do přibližně 25 mg/kg tělesné hmotnosti subjektu denně, jednou nebo vícekrát denně, pro získání požadovaného terapeutického účinku.

[0188] Kapaln e lékové formy pro perorální podávání zahrnují, aniž by byl výčet omezuj cı, farmaceuticky p ıijateln e emulze, mikroemulze, roztoky, suspenze, sirupy a tinktury. Kromě aktivních sloučenin mohou kapaln e lékové formy obsahovat inertní ředidla b en e pouızovan a v oboru, jako je nap ııklad voda nebo jiná rozpouštědla, solubilizační činidla a emulgátory, jako je ethylalkohol, isopropylalkohol, ethylkarbon t, ethylacetát, benzylalkohol, benzylbenzo t, propylenglykol, 1,3-butylenglykol, dimethylformamid, oleje (zejména bavn kov y, podzemn ıcov y, kukuř ı n y, klíčkový, olivový, ricinový a sezamový olej), glycerol, tetrahydrofurfurylalkohol, estery sorbitanu mastných kyselin s polyethylenglykoly, a jejich směsi. Kromě inertních ředidel mohou perorální kompozice také obsahovat pomocné látky, jako jsou sm  cedla, emulgační a suspenduj cı činidla, sladidla, ochucovadla a parf emy.

[0189] Injekční p ııpravky, nap ııklad sterilní injekční vodn e nebo olejové suspenze, mohou bít formulovány podle známého stavu techniky s pouıt ım vhodných disperzních činidel nebo sm  cedel a suspenduj cıch činidel. Sterilní injekční p ııpravek může bít také sterilní injekční roztok, suspenze nebo emulze v netoxick em parenterálně p ııijateln em ředidle nebo rozpouštědle, nap ııklad jako roztok v 1,3-butandiolu. P ııijateln a vehikula a rozpouštědla, která mohou bít pouıta, zahrnují vodu, Ringerův roztok, USP, a isotonický roztok chloridu sodného. Kromě toho jsou jako rozpouštědlo nebo suspenzní médium b en e pouızov ny sterilní nevysychavé oleje. Pro tento  ıel může bít pouıt ı jakýkoliv nedráždivý nevysychav y olej včetně syntetický mono- nebo diglyceridů. Kromě toho se pro p ııpravu injek ı pouızov j ı mastné kyseliny, jako je kyselina olejová.

[0190] Injekční formulace mohou bít sterilizovány, nap ııklad filtrací p ıes filtr zachycuj cı bakterie, nebo inkorporací sterilizačních činidel ve formě sterilních tuhých kompozic, které mohou bít p ıed pouıt ım rozpuštěny nebo dispergovány ve sterilní vodě nebo v jiném sterilním injekčním médiu.

[0191] Aby se prodloužil  ıinek sloučeniny podle p ıedkl adan eho vynálezu, je často žadoucí zpomalit absorpci sloučeniny ze subkutánní nebo intramuskulární injekce. Toho může bít dosaženo pouıt ım kapaln e suspenze krystalického nebo amorfního materiálu se špatnou rozpustností ve vodě. Rychlost absorpce sloučeniny pak závisí na její rychlosti rozpouštění, která může dále záviset na velikosti krystalů a krystalické formě. Alternativně je zpod en e absorpce parenterálně pod van e formy sloučeniny dosaženo rozpuštěním nebo suspendováním sloučeniny v olejovém vehikulu. Injekční depotní formy jsou vyrobeny vytvořením mikrozapouzdřen y matric sloučeniny v biologicky rozložitelný polymerech, jako je polylaktid-polyglykolid. V závislosti na poměru sloučeniny k polymeru a na povaze konkrétního pouıt eho polymeru může bít řzena rychlost uvoln ov n ı sloučeniny. P ııklady dalıch biologicky rozložitelný polymerů zahrnují poly(orthoestery) a poly(anhydridy). Depotní injekční formulace jsou také p ııipraveny zachycením sloučeniny do lipozomů nebo mikroemulzí, které jsou kompatibilní s t elenn y tkáněmi.

[0192] Kompozice pro rektální nebo vaginální podávání jsou výhodně  ıpky, které mohou bít p ııipraveny smísením sloučenin podle vynálezu s vhodný mi nedráždivý mi excipienty nebo nos ı ı, jako je kakaov e máslo, polyethylenglykol nebo  ıpkov y vosk, které jsou tuhé p ııi teplotě okolí, ale kapaln e p ııi t elenn e teplotě, a proto tají v rektu nebo vaginální dutině a uvoln uj ı aktivní sloučeninu.



[0193] Tuhé lékové formy pro perorální podání zahrnují tobolky, tablety, pilulky, prášky a granulace. V takových tuhých lékových formách je aktivní sloučenina smíchána s alespoň jednou inertní, farmaceuticky přijatelnou pomocnou látkou nebo nosičem, jako je citrát sodný nebo fosforečnan vápenatý, a/nebo a) plnivy nebo plnidly, jako jsou škroby, laktóza, sacharóza, glukóza, mannitol a kyselina křemičitá, b) pojivy, jako je například karboxymethylcelulóza, algináty, želatina, polyvinylpyrrolidon, sacharóza a arabská guma, c) zvlhčujícími látkami, jako je glycerol, d) dezintegračními činidly, jako je agar-agar, uhličitan vápenatý, bramborový nebo tapiokový škrob, kyselina alginová, některé křemičitany a uhličitan sodný, e) činidly zpomalujícími rozpuštění, jako je parafin, f) urychlovači absorpce, jako jsou kvartérní amoniové sloučeniny, g) smáčedly, jako je například cetylalkohol a glycerol monostearát, h) absorbenty, jako je kaolin a bentonitový jíl, a i) lubrikanty, jako je mastek, stearat vápenatý, stearat hořečnatý, tuhé polyethylenglykoly, laurylsulfát sodný a jejich směsi. V případě tobolek, tablet a pilulek může léková forma také obsahovat pufrovací činidla.

[0194] Tuhé kompozice podobného typu mohou být také použity jako plniva v měkkých a tvrdých želatinových tobolkách s použitím takových excipientů, jako je laktóza nebo mléčný cukr, a také vysokomolekulární polyethylenglykoly, a podobně. Tuhé lékové formy tablet, dražé, tobolek, pilulek a granulí mohou být připraveny s potahy a obaly, jako jsou enterosolventní potahy a další potahy dobře známé v oboru farmaceutických formulací. Mohou případně obsahovat zneprůhledňující činidla a mohou mít také takové složení, že uvolňují aktivní složku(složky) pouze nebo přednostně v určité části střevního traktu, případně zpožděným způsobem. Příklady zapouzdřujících kompozic, které mohou být použity, zahrnují polymerní látky a vosky. Tuhé kompozice podobného typu mohou být také použity jako plniva v měkkých a tvrdých želatinových tobolkách s použitím takových excipientů, jako je laktóza nebo mléčný cukr, a také vysokomolekulární polyethylenglykoly, a podobně.

[0195] Aktivní sloučeniny mohou být také v mikrozapouzdřené formě s jedním nebo více excipienty, jak je uvedeno výše. Tuhé lékové formy tablet, dražé, tobolek, pilulek a granulí mohou být připraveny s potahy a obaly, jako jsou enterosolventní potahy, potahy řídicí uvolňování a další potahy dobře známé v oboru farmaceutických formulací. V takových tuhých lékových formách může být aktivní sloučenina smíchána s alespoň jedním inertním ředidlem, jako je sacharóza, laktóza nebo škrob. Takové lékové formy mohou také obsahovat, jak je běžnou praxí, další látky jiné než inertní ředidla, např. tabletovací lubrikanty a jiné tabletovací pomocné látky, jako je stearan hořečnatý a mikrokrytalická celulóza. V případě tobolek, tablet a pilulek mohou lékové formy také obsahovat pufrovací činidla. Mohou případně obsahovat zneprůhledňující činidla a mohou mít také takové složení, že uvolňují aktivní složku(složky) pouze nebo přednostně v určité části střevního traktu, případně zpožděným způsobem. Příklady zapouzdřujících kompozic, které mohou být použity, zahrnují polymerní látky a vosky.

[0196] Lékové formy pro topické nebo transdermální podávání sloučeniny podle tohoto vynálezu zahrnují masti, pasty, krémy, pleťové vody, gely, prášky, roztoky, spreje, inhalační kompozice nebo náplasti. Aktivní složka se smísí za sterilních podmínek s farmaceuticky přijatelným nosičem a jakýmkoliv potřebnými konzervačními činidly nebo pufry, které mohou být zapotřebí. Předpokládá se, že oční formulace, ušní kapky a oční kapky také spadají do rozsahu tohoto vynálezu. Kromě toho předkládaný vynález předpokládá použití transdermálních ná-



plastí, které mají další výhodu poskytnutí řízeného dodávání sloučeniny do těla. Takové lékové formy se připravují rozpuštěním nebo dávkováním sloučeniny ve vhodném médiu. Pro zvýšení toku sloučeniny přes kůži mohou být také použita činidla podporující absorpci. Rychlost může být řízena buď poskytnutím membrány kontrolující rychlost nebo dispergováním sloučeniny v polymerní matrici nebo gelu.

[0197] Jak je obecně popsáno výše, sloučeniny podle vynálezu jsou užitečné jako modulátory ABC transportérů. Bez vazby na jakoukoli konkrétní teorii, sloučeniny a kompozice jsou tedy obzvláště užitečné pro léčení nebo zmírnění závažnosti onemocnění, stavu nebo poruchy, kde se na onemocnění, stavu nebo poruše podílí hyperaktivita nebo neaktivita ABC transportérů. Když se na konkrétním onemocnění, stavu nebo poruše podílí hyperaktivita nebo neaktivita ABC transportéru, mohou být onemocnění, stav nebo porucha také označovány jako „onemocnění, stav nebo porucha zprostředkovaná ABC transportérem“. V souladu s tím v dalším aspektu předkládaný vynález poskytuje způsob léčení nebo zmírnění závažnosti onemocnění, stavu nebo poruchy, kde se na chorobném stavu podílí hyperaktivita nebo neaktivita ABC transportéru.

[0198] Aktivita sloučeniny používané v tomto vynálezu jako modulátor ABC transportéru může být testována v souladu s metodami obecně popsány v tomto oboru a v příkladech uvedených v tomto dokumentu.

[0199] Je také třeba vzít v úvahu, že sloučeniny a farmaceuticky přijatelné kompozice podle předkládaného vynálezu mohou být použity v kombinačních terapiích, to znamená, že sloučeniny a farmaceuticky přijatelné kompozice mohou být podávány souběžně, před nebo následně po jednom nebo více dalších požadovaných léčivech nebo léčebných postupech. Konkrétní kombinace terapií (léčiv nebo postupů) pro použití v kombinačním režimu bude brát v úvahu kompatibilitu požadovaných terapeutik a/nebo postupů a požadovaný terapeutický účinek, kterého má být dosaženo. Bude také zřejmé, že použité terapie mohou dosáhnout požadovaného účinku pro stejnou poruchu (například sloučenina podle vynálezu může být podávána současně s jiným činidlem používaným pro léčení stejné poruchy) nebo mohou dosáhnout odlišných účinků (např. kontrola jakýchkoliv nežádoucích účinků). Jak se v tomto textu používá, další terapeutická činidla, která jsou běžně podávána pro léčení nebo prevenci konkrétního onemocnění nebo stavu, jsou známa jako „vhodná pro onemocnění nebo stav, které jsou léčeny“.

[0200] V jednom provedení je další terapeutické činidlo vybrané z mukolytického činidla, bronchodilatátoru, antibiotika, antiinfekčního činidla, protizánětlivého činidla, jiného modulátoru CFTR, než je sloučenina podle předmětného vynálezu, nebo nutričního činidla.

[0201] Množství dalšího terapeutického činidla přítomné v kompozicích podle tohoto vynálezu nebude větší než množství, které by bylo normálně podáváno v kompozici, která obsahuje toto terapeutické činidlo jako jedinou účinnou látku. Výhodně se množství dalšího terapeutického činidla v popisovaných kompozicích pohybuje v rozmezí od přibližně 50 % do 100 % množství normálně přítomného v kompozici obsahující toto činidlo jako jediné terapeuticky aktivní činidlo.

[0202] Sloučeniny podle tohoto vynálezu nebo jejich farmaceuticky přijatelné kompozice mohou být také inkorporovány do kompozic pro potahování implantovatelného lékařského zařízení, jako jsou například protézy, umělé chlopně, cévních štěpy, stenty a katétry. V souladu s tím předkládaný vynález v dalším aspektu zahrnuje kompozici pro potahování implantovatelného zařízení, která obsahuje sloučeninu podle předkládaného vynálezu, jak je popsána obecně výše, a ve třídách a podtřídách uvedených v tomto dokumentu, a nosič vhodný pro potažení uvedeného implantovatelného zařízení. V ještě dalším aspektu předkládaný vynález zahrnuje implantovatelné zařízení potažené kompozicí, která obsahuje sloučeninu podle předkládaného vynálezu, jak je popsána obecně výše, a ve třídách a podtřídách uvedených v tomto dokumentu, a nosič vhodný pro potažení uvedeného implantovatelného zařízení. Vhodné potahy a obecná příprava potažených implantovatelných zařízení jsou popsány v patentech Spojených států č. 6099562; 5886026; a 5304121. Potahy jsou typicky biologicky kompatibilní polymerní materiály, jako je hydrogelový polymer, polymethylsiloxan, polykaprolakton, polyethylenglykol, kyselina polymléčná, ethylenvinylacetát a jejich směsi. Potahy mohou být případně dále pokryty vhodným vrchním povlakem z fluorsilikonu, polysacharidů, polyethylenglykolu, fosfolipidů nebo jejich kombinací pro dodání vlastností řízeného uvolňování kompozici.

[0203] Další aspekt vynálezu se týká modulace aktivity ABC transportéru v biologickém vzorku nebo u pacienta (např. in vitro nebo in vivo), tento způsob zahrnuje podávání pacientovi, nebo kontakt uvedeného biologického vzorku se sloučeninou vzorce I nebo kompozicí obsahující uvedenou sloučeninu. Termín „biologický vzorek“, jak se v tomto textu používá, zahrnuje, aniž by byl výčet omezující, buněčné kultury nebo jejich extrakty; biotický materiál získaný ze savce nebo jeho extrakty; a krev, sliny, moč, výkaly, sperma, slzy nebo jiné tělní tekutiny nebo jejich extrakty.

[0204] Modulace aktivity ABC transportéru v biologickém vzorku je užitečná pro celou řadu účelů, které jsou známé odborníkovi v oboru. Příklady takových účelů zahrnují, aniž by byl výčet omezující, studium ABC transportérů u biologických a patologických jevů; a srovnávací hodnocení nových modulátorů ABC transportérů.

[0205] V dalším případě je poskytnut způsob modulace aktivity aniontového kanálu in vitro nebo in vivo zahrnující krok kontaktu uvedeného kanálu se sloučeninou vzorce I. Ve výhodných provedeních aniontový kanál je chloridový kanál nebo bikarbonátový kanál. V dalších výhodných provedeních aniontový kanál je chloridový kanál.

[0206] Způsob pro zvýšení počtu funkčních ABC transportérů v membráně buňky zahrnuje krok kontaktu uvedené buňky se sloučeninou vzorce (I). Termín „funkční ABC transportér“, jak se v tomto textu používá, znamená ABC transportér, který je schopen transportní aktivity. Uvedeným funkčním ABC transportérem je CFTR.

[0207] Podle dalšího provedení se aktivita ABC transportéru měří pomocí měření potenciálu transmembránového napětí. Prostředky pro měření napěťového potenciálu přes membránu v biologickém vzorku mohou použít jakoukoliv z metod v oboru známých, jako je optický test membránového potenciálu, nebo další elektrofyziologické metody.

[0208] Optický test membránového potenciálu používá napěťově senzitivní FRET senzory popsané autory Gonzalez a Tsien (viz Gonzalez, J. E. a R. Y. Tsien (1995) „Voltage sensing by fluorescence resonance energy transfer in single cells“ *Biophys J* 69(4): 1272-80, a Gonzalez, J. E. a R. Y. Tsien (1997) „Improved indicators of cell membrane potential that use fluorescence resonance energy transfer“ *Chem Biol* 4(4): 269-77) v kombinaci s přístrojovým vybavením pro měření změn fluorescence, jako je čtecí zařízení Voltage/Ion Probe Reader (VIPR) (viz Gonzalez, J. E., K. Oades, et al. (1999) „Cell-based assays and instrumentation for screening ion-channel targets“ *Drug Discov Today* 4(9): 431-439).

[0209] Tyto napěťově senzitivní testy jsou založeny na změně fluorescenčního rezonančního přenosu energie (FRET) mezi membránově rozpustným, napěťově senzitivním barvivem DiSBAC₂(3), a fluorescenčním fosfolipidem, CC2-dMPE, který je připojen k vnějšímu výstupku plazmatické membrány a působí jako FRET donor. Změny membránového potenciálu (V_m) způsobí to, že se negativně nabitý DiSBAC₂(3) redistribuuje přes plazmatickou membránu a množství přenosu energie z CC2-dMPE se mění odpovídajícím způsobem. Změny fluorescenční emise mohou být monitorovány s použitím VIPR™ II, což je integrovaný manipulátor tekutin a fluorescenční detektor určený pro provádění skríninku na bázi buněk na 96amkových nebo 384jamkových mikrotitračních destičkách.

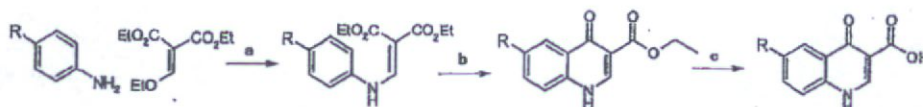
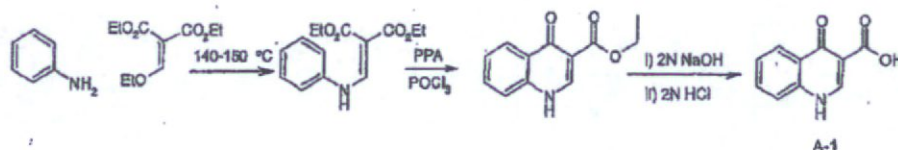
[0210] Dále je zde popsána souprava pro použití při měření aktivity s ABC transportéru nebo jeho fragmentu v biologickém vzorku in vitro nebo in vivo, která obsahuje (i) kompozici obsahující sloučeninu vzorce (I) nebo jakoukoliv sloučeninu z výše uvedených provedení; a (ii) instrukce pro a) kontakt kompozice s biologickým vzorkem a b) měření aktivity uvedeného ABC transportéru nebo jeho fragmentu. V jednom provedení souprava dále obsahuje instrukce pro a) kontakt další kompozice s biologickým vzorkem; b) měření aktivity uvedeného ABC transportéru nebo jeho fragmentu v přítomnosti uvedené další sloučeniny a c) porovnání aktivity ABC transportéru v přítomnosti další sloučeniny s denzitou ABC transportéru v přítomnosti sloučeniny kompozice obsahující sloučeninu vzorce (I). Ve výhodných provedeních se souprava používá pro měření denzity CFTR.

[0211] Aby byl vynález popsán v tomto textu lépe pochopen, jsou uvedeny následující příklady. Mělo by být zřejmé, že tyto příklady mají pouze ilustrativní charakter .

[0212] Příklady syntetických cest pro přípravu nárokovaných a dalších příkladných sloučenin jsou uvedeny níže.

PŘÍKLADY

[0213] Příklady syntetických cest pro přípravu nárokovaných a dalších příkladných sloučenin jsou uvedeny níže.

Příklad 1:**Obecný postup pro přípravu kyselinových skupin:****[0214]**a) 140-150 °C; b) PPA, POCl₃, 70 °C nebo difenylether, 220 °C; c) i) 2N NaOH ii) 2N HCl**Konkrétní příklad: diethylester 2-fenylaminomethylen-malonové kyseliny****[0215]**

Směs anilinu (25,6 g, 0,28 mol) a diethyl 2-(ethoxymethylen)malonátu (62,4 g, 0,29 mol) byla zahřívána 2 hodiny při teplotě 140-150 °C. Směs byla ochlazena na teplotu místnosti a byla sušena při sníženém tlaku, čímž byl získán diethylester 2-fenylaminomethylen-malonové kyseliny ve formě pevné látky, která byla použita v dalším kroku bez přečištění. ¹H NMR (*d*-DMSO) δ 11,00 (d, 1H), 8,54 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 7,36-7,39 (m, 2H), 7,13-7,17 (m, 3 H), 4,17-4,33 (m, 4H), 1,18-1,40 (m, 6H).

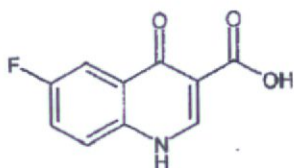
Ethylester 4-hydroxychinolin-3-karboxylové kyseliny

[0216] Tříhrdlá baňka o objemu 1 litr opatřená mechanickým míchadlem byla naplněna diethylesterem 2-fenylaminomethylen-malonové kyseliny (26,3 g, 0,1 mol), polyfosforečnou kyselinou (270 g) a fosforyl chloridem (750 g). Směs byla zahřívána na teplotu okolo 70 °C a byla míchána 4 hodiny. Směs byla ochlazena na teplotu místnosti a přefiltrována. Ke zbytku byl přidán vodný roztok Na₂CO₃, směs byla přefiltrována, promyta vodou a sušena. Byl získán ethylester 4-hydroxychinolin-3-karboxylové kyseliny ve formě pevné látky světle hnědé barvy (15,2 g, 70 %). Surový produkt byl použit v dalším kroku bez přečištění.

[0217] A-1; 4-Oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylová kyselina Ethylester 4-hydroxychinolin-3-karboxylové kyseliny (15 g, 69 mmol) byl suspendován v roztoku hydroxidu sodného (2N, 150 ml) a směs byla míchána 2 hodiny pod refluxem. Směs byla ochlazena, poté byla přefiltrována a filtrát byl okyselen na f 4 přidáním 2N HCl. Výsledná sraženina byla izolována pomocí filtrace, byla promyta vodou a sušena ve vakuu, čímž byla získána 4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylová kyselina (**A-1**) ve formě pevné látky světle bílé barvy (10,5 g, 92 %). ¹H NMR (*d*-DMSO) δ 15,34 (s, 1 H), 13,42 (s, 1 H), 8,89 (s, 1H), 8,28 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,60 (m, 1 H).

Konkrétní příklad: A-2; 6-fluor-4-hydroxy-chinolin-3-karboxylová kyselina

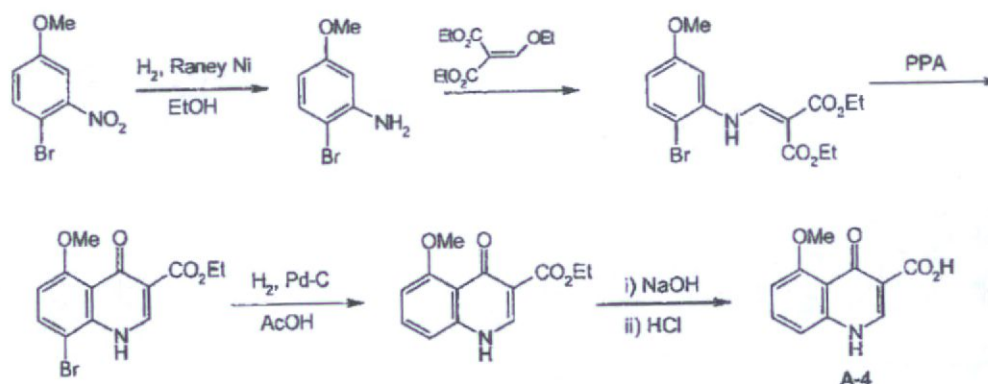
[0218]



[0219] 6-Fluor-4-hydroxy-chinolin-3-karboxylová kyselina (**A-2**) byla syntetizována postupem podle shora uvedeného obecného schématu, přičemž se vycházelo z 4-fluor-fenylaminu. Celkový výtěžek (53 %). $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ 15,2 (br s, 1 H), 8,89 (s, 1 H), 7,93-7,85 (m, 2 H), 7,80-7,74 (m, 1 H); ESI-MS 207,9 m/z (MH^+).

Příklad 2:

[0220]



2-Brom-5-methoxy-fenylamin

[0221] Směs 1-brom-4-methoxy-2-nitro-benzenu (10 g, 43 mmol) a Raney Ni (5 g) v ethanolu (100 ml) byla pod atmosférou H_2 (1 atm) míchána 4 hodiny při teplotě místnosti. Raney Ni byl odfiltrován a filtrát byl zahuštěn při sníženém tlaku. Výsledná pevná látka byla přečištěna pomocí sloupcové chromatografie, čímž byl získán 2-brom-5-methoxy-fenylamin (7,5 g, 86 %).

Diethylester 2-[(2-brom-5-methoxy-fenylamino)-metylen]-malonové kyseliny

[0222] Směs 2-brom-5-methoxy-fenylaminu (540 mg, 2,64 mmol) a diethyl 2-(ethoxymethylen)malonátu (600 mg, 2,7 mmol) byla míchána 2 hodiny při teplotě $100\text{ }^\circ\text{C}$. Reakční směs byla ochlazena, poté byla rekrystalizována z methanolu (10 ml), čímž byl získán diethylester 2-[(2-brom-5-methoxy-fenylamino)-metylen]-malonové kyseliny ve formě pevné látky žluté barvy (0,8 g, 81 %).

Ethylester 8-brom-5-methoxy-4-oxo-1,4-dihydro-chinolin-3-karboxylové kyseliny

[0223] Diethylester 2-[(2-brom-5-methoxy-fenylamino)-metylen]-malonové kyseliny (9 g, 24,2 mmol) byl při teplotě 120 °C pomalu přidán do polyfosforečné kyseliny (30 g). Směs byla při této teplotě míchána dalších 30 minut, poté byla ochlazena na teplotu místnosti. Byl přidán absolutní ethanol (30 ml) a výsledná směs byla refluxována 30 minut. Směs byla při teplotě 25 °C přidáním vodného hydrogenuhličitanu sodného zalkalizována a byla extrahována EtOAc (4 x 100 ml). Organické vrstvy byly spojeny, sušeny a rozpouštědlo bylo odpařeno, čímž byl získán ethylester 8-brom-5-methoxy-4-oxo-1,4-dihydro-chinolin-3-karboxylové kyseliny (2,3 g, 30 %).

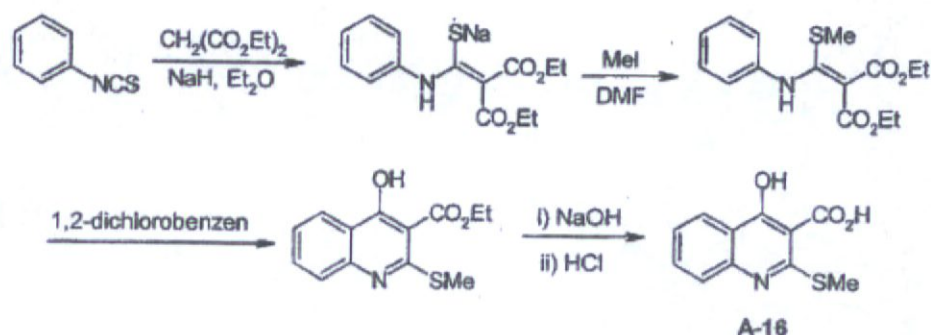
[0224] Ethylester 5-methoxy-4-oxo-1,4-dihydro-chinolin-3-karboxylové kyseliny Směs ethylesteru 8-brom-5-methoxy-4-oxo-1,4-dihydro-chinolin-3-karboxylové kyseliny (2,3 g, 7,1 mmol), octanu sodného (580 mg, 7,1 mmol) a 10 % Pd/C (100 mg) v ledové kyselině octové (50 ml) byla přes noc míchána v atmosféře H₂ (2,5 atm). Katalyzátor byl odfiltrován a reakční směs byla zahuštěna při sníženém tlaku. Výsledný olej byl rozpuštěn v CH₂Cl₂ (100 ml) a byl promyt vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vodou. Organická vrstva byla sušena, přefiltrována a zahuštěna. Surový produkt byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie, čímž byl získán ethylester 5-methoxy-4-oxo-1,4-dihydro-chinolin-3-karboxylové kyseliny ve formě pevné látky žluté barvy (1 g, 57 %).

A-4; 5-Methoxy-4-oxo-1, 4-dihydro-chinolin-3-karboxylové kyseliny

[0225] Směs ethylesteru 5-methoxy-4-oxo-1, 4-dihydro-chinolin-3-karboxylové kyseliny (1 g, 7,1 mmol) v 10% roztoku NaOH (50 ml) byla přes noc zahřívána na refluxu, poté byla ochlazena na teplotu místnosti. Směs byla extrahována etherem. Vodná fáze byla oddělena a okyselená koncentrovaným roztokem HCl na f 1-2. Výsledná sraženina byla izolována pomocí filtrace, čímž byla získána 5-methoxy-4-oxo-1, 4-dihydro-chinolin-3-karboxylová kyselina (**A-4**) (530 mg, 52 %). ¹H NMR (DMSO) δ: 15,9 (s, 1 H), 13,2 (br, 1 H), 8,71 (s, 1 H), 7,71 (t, J= 8,1 Hz, 1 H), 7,18 (d, J= 8,4 Hz, 1 H), 6,82 (d, J= 8,4 Hz, 1 H), 3,86 (s, 3 H); ESI-MS 219,9 m/z (MH⁺).

Příklad 3:

[0226]



Diethylester sodné soli 2-(merkpto-fenylamino-methylen)-malonové kyseliny

[0227] Do suspenze NaH (60% v minerálním oleji, 6 g, 0,15 mol) v Et₂O byl při teplotě místnosti během 30 minut přikapán ethylmalonát (24 g, 0,15 mol). Poté byl během 30 minut přikapán fenyl isothiokyanát (20,3 g, 0,15 mol), přičemž docházelo k míchání. Směs byla refluxována 1 hodinu, poté byla míchána přes noc při teplotě místnosti. Pevná látka byla oddělena, promyta bezvodým etherem (200 ml) a sušena ve vakuu, čímž byl získán diethylester sodné soli 2-(merkpto-fenylamino-methylen)-malonové kyseliny ve formě prášku světle žluté barvy (46 g, 97 %).

Diethylester 2-(methylsulfanyl-fenylamino-methylen)-malonové kyseliny

[0228] Během 30 minut byl do roztoku diethylesteru sodné soli 2-(merkpto-fenylamino-methylen)-malonové kyseliny (33 g, 104 mmol) v DMF (100 ml) ochlazeném v ledové lázni přikapán methyl jodid (17,7 g, 125 mmol). Směs byla míchána 1 hodinu při teplotě místnosti, poté byla vylita do ledové vody (300 ml). Výsledná pevná látka byla izolována pomocí filtrace, promyta vodou a sušena, čímž byl získán diethylester 2-(methylsulfanyl-fenylamino-methylen)-malonové kyseliny ve formě pevné látky světle žluté barvy (27 g, 84 %).

Ethylester 4-hydroxy-2-methylsulfanyl-chinolin-3-karboxylové kyseliny

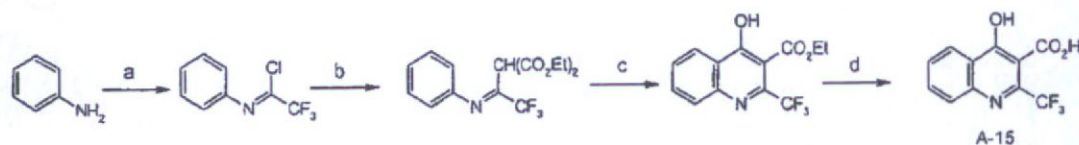
[0229] Směs diethylesteru 2-(methylsulfanyl-fenylamino-methylen)-malonové kyseliny (27 g, 87 mmol) v 1,2-dichlorbenzenu (100 ml) byla 1,5 hodiny zahřívána na refluxu. Rozpouštědlo bylo odstraněno při sníženém tlaku a zbytek ve formě oleje byl triturován hexanem, čímž byla získána pevná látka světle žluté barvy, která byla přečištěna pomocí preparativní HPLC, čímž byl získán ethylester 4-hydroxy-2-methylsulfanyl-chinolin-3-karboxylové kyseliny (8 g, 35 %).

A-16; 2-Methylsulfanyl-4-oxo-1,4-dihydro-chinolin-3-karboxylová kyselina

[0230] Ethylester 4-hydroxy-2-methylsulfanyl-chinolin-3-karboxylové kyseliny (8 g, 30 mmol) byl 1,5 hodiny zahříván pod refluxem v roztoku NaOH (10%, 100 ml). Směs byla ochlazená, poté byla okyselena koncentrovanou HCl na f 4. Výsledná pevná látka byla izolována pomocí filtrace, promyta vodou (100 ml) a MeOH (100 ml), čímž byla získána 2-methylsulfanyl-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylová kyselina (**A-16**) ve formě pevné látky bílé barvy (6 g, 85 %). ¹H NMR (CDCl₃) δ 16,4 (br s, 1 H), 11,1 (br s, 1 H), 8,19 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,84 (t, J = 8, 8 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 8 Hz, 1H), 2,74 (s, 3H); ESI-MS 235,9 m/z (MH⁺).

Příklad 4:

[0231]



a) PF₃, Et₃N, CCl₄, CF₃CO₂H; b) diethyl malonát; c) T ~ 200 °C; d) 10% NaOH

2,2,2-Trifluor-*N*-fenyl-acetimidoyl chlorid

[0232] Směs F₃P (138,0 g, 526 mmol), Et₃N (21,3 g, 211 mmol), CCl₄ (170 ml) a TFA (20 g, 175 mmol) byla míchána 10 minut v ledové lázni. Byl přidán anilin (19,6 g, 211 mmol) rozpuštěný v CCl₄ (20 ml). Směs byla míchána 3 hodiny na refluxu. Rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu, poté byl přidán hexan. Sraženiny (F₃PO a F₃P) byly odfiltrovány a promyty hexanem. Filtrát byl destilován při sníženém tlaku, čímž byl získán 2,2,2-trifluor-*N*-fenyl-acetimidoyl chlorid (19 g), který byl použit v dalším kroku bez přečištění.

Diethylester 2-(2,2,2-trifluor-1-fenylimino-ethyl)-malonové kyseliny

[0233] Do suspenze NaH (3,47 g, 145 mmol, 60% v minerálním oleji) v THF (200 ml) byl při teplotě 0 °C přidán diethyl malonát (18,5 g, 116 mmol). Směs byla míchána 30 minut při stejné teplotě, při teplotě 0 °C byl přidán 2,2,2-trifluor-*N*-fenyl-acetimidoyl chlorid (19 g, 92 mmol). Reakční směs byla ponechána ohřát na teplotu místnosti a byla míchána přes noc. Směs byla zředěna CH₂Cl₂, promyta nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a solankou. Spojené organické vrstvy byly sušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a zahuštěny, čímž byl získán diethylester 2-(2,2,2-trifluor-1-fenylimino-ethyl)-malonové kyseliny, který byl přímo použit v dalším kroku bez přečištění.

Ethylester 4-hydroxy-2-trifluormethyl-chinolin-3-karboxylové kyseliny

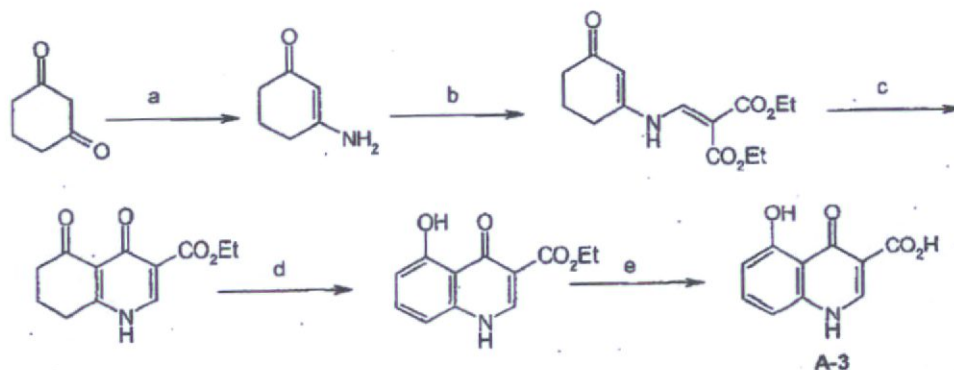
[0234] Diethylester 2-(2,2,2-trifluor-1-fenylimino-ethyl)-malonové kyseliny byl zahříván 1 hodinu při teplotě 210 °C, přičemž docházelo ke kontinuálnímu míchání. Směs byla přečištěna pomocí sloupcové chromatografie (petrolether), čímž byl získán ethylester 4-hydroxy-2-trifluormethyl-chinolin-3-karboxylové kyseliny (12 g, 24 % během 3 kroků).

A-15; 4-Hydroxy-2-trifluormethyl-chinolin-3-karboxylová kyselina

[0235] Suspenze ethylesteru 4-hydroxy-2-trifluormethyl-chinolin-3-karboxylové kyseliny (5 g, 17,5 mmol) v 10% vodném roztoku NaOH byla zahřívána 2 hodiny na refluxu. Směs byla ochlazená, poté byl přidán dichlormethan a vodná fáze byla oddělena a okyselena koncentrovanou HCl na f 4. Výsledná sraženina byla izolována pomocí filtrace, promyta vodou a Et₂O, čímž byla získána 4-hydroxy-2-trifluormethyl-chinolin-3-karboxylová kyselina (A-15) (3,6 g, 80 %). ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 8,18-8,21 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,92-7,94 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,79-7,83 (t, *J* = 14,4 Hz, 1 H), 7,50-7,53 (t, *J* = 15 Hz, 1 H); ESI-MS 257,0 m/z (MH⁺).

Příklad 5:

[0236]



a) $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{ONH}_4$, toluen; b) $\text{EtOCHC}(\text{CO}_2\text{Et})_2$, 130 °C; c) F_2O ; d) I_2 , EtOH; e) NaOH

3-Amino-cyklohex-2-enon

[0237] Směs cyklohexane-1,3-dionu (56,1 g, 0,5 mol) a AcONH_4 (38,5 g, 0,5 mol) v toluenu byla 5 hodin zahřívána na refluxu v Dean-Starkově aparatuře. Výsledná olejová vrstva byla oddělena a byla zahuštěna při sníženém tlaku, čímž byl získán 3-amino-cyklohex-2-enon (49,9 g, 90 %), který byl přímo použit v dalším kroku bez přečištění.

Diethylester 2-[(3-oxo-cyklohex-1-enylamino)-metylen]-malonové kyseliny

[0238] Směs 3-amino-cyklohex-2-enonu (3,3 g, 29,7 mmol) a diethyl 2-(ethoxymethylen)-malonátu (6,7 g, 31,2 mmol) byla 4 hodiny míchána při teplotě 130 °C. Reakční směs byla zahuštěna při sníženém tlaku a výsledný olej byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie (silikagel, ethylacetát), čímž byl získán diethylester 2-[(3-oxo-cyklohex-1-enylamino)-metylen]-malonové kyseliny (7,5 g, 90 %).

Ethylester 4,5-dioxo-1,4,5,6,7,8-hexahydro-chinolin-3-karboxylové kyseliny

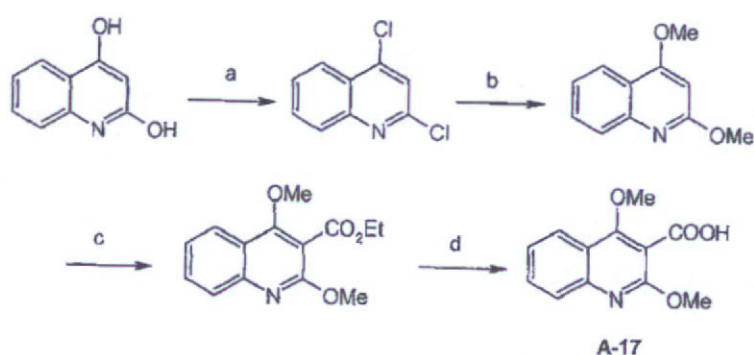
[0239] Směs diethylesteru 2-[(3-oxo-cyklohex-1-enylamino)-metylen]-malonové kyseliny (2,8 g, 1 mmol) a difenyletheru (20 ml) byla 15 minut refluxována. Směs byla ochlazená, poté byl přidán *n*-hexan (80 ml). Výsledná pevná látka byla izolována pomocí filtrace a rekrystalizována z methanolu, čímž byl získán ethylester 4,5-dioxo-1,4,5,6,7,8-hexahydro-chinolin-3-karboxylové kyseliny (1,7 g 72 %).

Ethylester 5-hydroxy-4-oxo-1,4-dihydro-chinolin-3-karboxylové kyseliny

[0240] Do roztoku ethylesteru 4,5-dioxo-1,4,5,6,7,8-hexahydro-chinolin-3-karboxylové kyseliny (1,6 g, 6,8 mmol) v ethanolu (100 ml) byl přidán jód (4,8 g, 19 mmol). Směs byla refluxována na 19 hodin, poté byla zahuštěna při sníženém tlaku. Výsledná pevná látka byla promyta ethylacetátem, vodou a acetonem, poté byla rekrystalizována z DMF, čímž byl získán ethylester 5-hydroxy-4-oxo-1,4-dihydro-chinolin-3-karboxylové kyseliny (700 mg, 43 %).

A-3; 5-Hydroxy-4-oxo-1,4-dihydro-chinolin-3-karboxylová kyselina

[0241] Směs ethylesteru 5-hydroxy-4-oxo-1,4-dihydro-chinolin-3-karboxylové kyseliny (700 mg, 3 mmol) v 10% NaOH (20 ml) byla přes noc zahřívána na refluxu. Směs byla ochlazená, poté byla extrahována etherem. Vodná fáze byla oddělena a okyselena koncentrovanou HCl na f 1-2. Výsledná sraženina byla izolována pomocí filtrace, čímž byla získána 5-hydroxy-4-oxo-1,4-dihydro-chinolin-3-karboxylová kyselina (**A-3**) (540 mg, 87 %). $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 13,7 (br, 1 H), 13,5 (br, 1 H), 12,6 (s, 1 H), 8,82 (s, 1 H), 7,68 (t, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 7,18 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 6,82 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H); ESI-MS 205,9 m/z (MH^+).

Příklad 6:**[0242]**

a) POCl_3 ; b) MeONa ; c) $n\text{-BuLi}$, ClCO_2Et ; d) NaOH

2,4-Dichlorochinolin

[0243] Suspenze chinolin-2,4-diolu (15 g, 92,6 mmol) v POCl_3 byla zahřívána 2 hodiny na refluxu. Suspenze byla ochlazená, rozpouštědlo bylo poté odstraněno při sníženém tlaku, čímž byl získán 2,4-dichlorochinolin, který byl dále použit bez přečištění.

2,4-Dimethoxychinolin

[0244] Do suspenze 2,4-dichlorochinolinu v MeOH (100 ml) byl přidán methoxid sodný (50 g). Směs byla zahřívána 2 dny na refluxu. Směs byla ochlazená, poté byla přefiltrována. Filtrát byl zahuštěn při sníženém tlaku za vzniku zbytku, který byl rozpuštěn ve vodě a extrahován CH_2Cl_2 . Spojené organické vrstvy byly sušeny nad Na_2SO_4 a zahuštěny, čímž byl získán 2,4-dimethoxychinolin ve formě pevné látky bílé barvy (13 g, 74 % ze 2 kroků).

Ethyl 2,4-dimethoxychinolin-3-karboxylát

[0245] Do roztoku 2,4-dimethoxychinolinu (11,5 g, 60,8 mmol) v bezvodém THF bylo při teplotě 0°C přikapáno $n\text{-BuLi}$ (2,5M v hexanu, 48,6 ml, 122 mmol). Směs byla míchána 1,5 hodiny při teplotě 0°C , poté byla přidána do roztoku ethyl chlorformiátu v bezvodém THF a směs byla míchána při teplotě 0°C dalších 30 minut, poté byla míchána přes noc při teplotě místnosti. Reakční směs byla vylita do vody a byla extrahována CH_2Cl_2 . Organická vrstva byla suše-

na nad Na_2SO_4 a byla zahuštěna ve vakuu. Výsledný zbytek byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie (směs petrolether / EtOAc = 50/1), čímž byl získán ethyl 2,4-dimethoxychinolin-3-karboxylát (9,6 g, 60 %).

A-17; 2,4-Dimethoxychinolin-3-karboxylová kyselina

[0246] Ethyl 2,4-dimethoxychinolin-3-karboxylát (1,5 g, 5,7 mmol) byl 1 hodinu zahříván na refluxu v NaOH roztoku (10%, 100 ml). Směs byla ochlazená, poté byla okyselená koncentrovanou HCl na f 4. Výsledná sraženina byla izolována pomocí filtrace a promyta vodou a etherem, čímž byla získána 2,4-dimethoxychinolin-3-karboxylová kyselina (**A-17**) ve formě pevné látky bílé barvy (670 mg, 50 %). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8,01-8,04 (d, $J = 12$ Hz, 1 H), 7,66-7,76 (m, 2 H), 7,42-7,47 (t, $J = 22$ Hz, 2 H), 4,09 (s, 3 H). 3,97 (s, 3 H); ESI-MS 234,1 m/z (MH^+).

Komerčně dostupné kyseliny

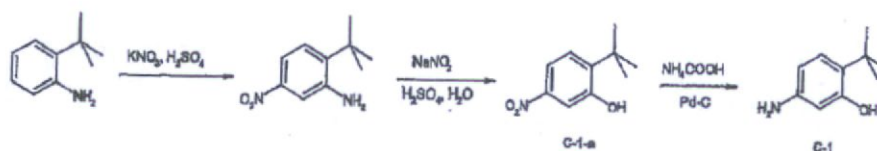
[0247]

kyselina	Název
A-5	6,8-Difluor-4-oxo-1,4-dihydro-chinolin-3-karboxylová kyselina
A-6	6-[(4-Fluor-fenyl)-methyl-sulfamoyl]-4-oxo-1,4-dihydro-chinolin-3-karboxylová kyselina
A-7	6-(4-Methyl-piperidine-1-sulfonyl)-4-oxo-1,4-dihydro-chinolin-3-karboxylová kyselina
A-8	4-Oxo-6-(pyrrolidine-1-sulfonyl)-1,4-dihydro-chinolin-3-karboxylová kyselina
A-10	6-Ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-chinolin-3-karboxylová kyselina
A-11	6-Ethoxy-4-oxo-1,4-dihydro-chinolin-3-karboxylová kyselina
A-12	4-Oxo-7-trifluormethyl-1,4-dihydro-chinolin-3-karboxylová kyselina
A-13	7-Chlor-4-oxo-1,4-dihydro-chinolin-3-karboxylová kyselina
A-14	4-Oxo-5,7-bis-trifluormethyl-1,4-dihydro-chinolin-3-karboxylová kyselina
A-20	1-Methyl-4-oxo-1,4-dihydro-chinolin-3-karboxylová kyselina
A-21	1-Isopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-chinolin-3-karboxylová kyselina
A-22	1,6-Dimethyl-4-oxo-1,4-dihydro-chinolin-3-karboxylová kyselina
A-23	1-Ethyl-6-methoxy-4-oxo-1,4-dihydro-chinolin-3-karboxylová kyselina
A-24	6-Chlor-4-oxo-1,4-dihydro-chinolin-3-karboxylová kyselina

Fenoly

Příklad 1:

[0248]

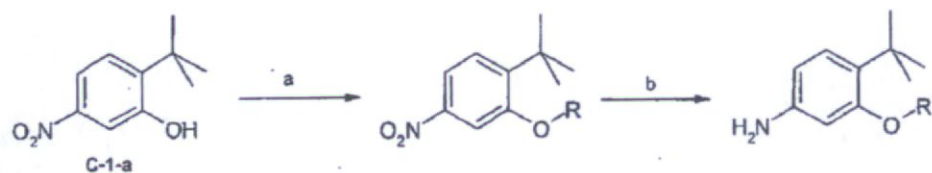
**2-*tert*-Butyl-5-nitroanilin**

[0249] Do ochlazeného roztoku kyseliny sírové (90%, 50 ml) byl při teplotě 0 °C přikapán 2-*tert*-butyl-fenylamin (4,5 g, 30 mmol). Po částech byl při teplotě 0 °C přidán dusičnan draselný (4,5 g, 45 mmol). Reakční směs byla míchána 5 minut při teplotě 0-5 °C, byla vylita do směsi led-voda, poté byla 3 x extrahována EtOAc. Spojené organické vrstvy byly promyty solankou a sušeny nad Na₂SO₄. Po odstranění rozpouštědla byl zbytek přečištěn rekrystalizací pomocí směsi 70% EtOH - H₂O, čímž byl získán 2-*tert*-butyl-5-nitroanilin (3,7 g, 64 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,56 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,17 (s, 2H), 1,46 (s, 9H); HPLC retenční čas 3,27 min, 10-99 % CH₃CN, cyklus 5 min; ESI-MS 195,3 m/z (MH⁺).

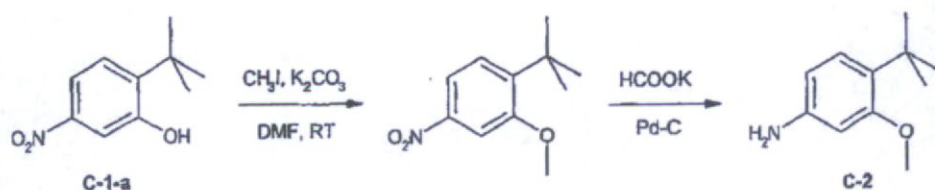
C-1-a; 2-*tert*-Butyl-5-nitrofenol

[0250] Do směsi 2-*tert*-butyl-5-nitroanilinu (1,94 g, 10 mmol) v 40 ml 15% H₂SO₄ byl při teplotě 0 °C přikapán roztok NaNO₂ (763 mg, 11,0 mmol) ve vodě (3 ml). Výsledná směs byla míchána 5 minut při teplotě 0-5 °C. Přebytek NaNO₂ byl zneutralizován močovinou, poté bylo přidáno 5 ml směsi H₂SO₄-H₂O (v/v 1:2) a směs byla refluxována 5 minut. Byly přidány tři další 5ml alikvóty směsi H₂SO₄-H₂O (v/v 1:2), přičemž docházelo k zahřívání na refluxu. Reakční směs byla ochlazena na teplotu místnosti a byla 2 x extrahována EtOAc. Spojené organické vrstvy byly promyty solankou a sušeny nad MgSO₄. Po odstranění rozpouštědla byl zbytek přečištěn pomocí sloupcové chromatografie (směs 0-10 % EtOAc - Hexan), čímž byl získán 2-*tert*-butyl-5-nitrofenol (**C-1-a**) (1,2 g, 62 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,76 (dd, J = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,41 (s, 1H), 1,45 (s, 9H); HPLC retenční čas 3,46 min, 10-99 % CH₃CN, cyklus 5 minut.

[0251] **C-1; 2-*tert*-Butyl-5-aminofenol.** Do refluxujícího roztoku 2-*tert*-butyl-5-nitrofenolu (**C-1-a**) (196 mg, 1,0 mmol) v EtOH (10 ml) byl přidán mravenčan amonný (200 mg, 3,1 mmol), následně bylo přidáno 140 mg 10% Pd-C. Reakční směs byla refluxována dalších 30 minut, poté byla ochlazena na teplotu místnosti a přefiltrována přes vrstvu Celitu. Filtrát byl zahuštěn do sucha a přečištěn pomocí sloupcové chromatografie (směs 20-30% EtOAc-Hexan), čímž byl získán 2-*tert*-butyl-5-aminofenol (**C-1**) (144 mg, 87 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,76 (s, 1H), 6,74 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,04 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 5,93 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 4,67 (s, 2H), 1,26 (s, 9H); HPLC retenční čas 2,26 min, 10-99% CH₃CN, cyklus 5 minut; ESI-MS 166,1 m/z (MH⁺).

Příklad 2:**Obecné schéma:****[0252]**

a) RX (X = Br, I), K₂CO₃ nebo Cs₂CO₃, DMF; b) HCO₂NH₄ nebo HCO₂K, Pd-C, EtOH

Konkrétní příklad:**[0253]****1-*tert*-Butyl-2-methoxy-4-nitrobenzen**

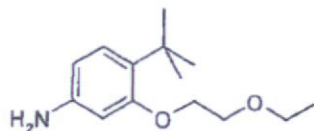
[0254] Do směsi 2-*tert*-butyl-5-nitrofenolu (**C-1-a**) (100 mg, 0,52 mmol) a K₂CO₃ (86 mg, 0,62 mmol) v DMF (2 ml) byl přidán CH₃I (40 μl, 0,62 mmol). Reakční směs byla míchána 2 hodiny při teplotě místnosti, poté byla zředěna vodou a extrahována EtOAc. Spojené organické vrstvy byly promyty solankou a sušeny nad MgSO₄. Byla provedena filtrace, filtrát byl poté odpařen do sucha, čímž byl získán 1-*tert*-butyl-2-methoxy-4-nitrobenzen (82 mg, 76 %), který byl dále použit bez přečištění. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,77 (t, J = 4,3 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 1,39 (s, 9H).

C-2; 4-*tert*-Butyl-3-methoxyanilin

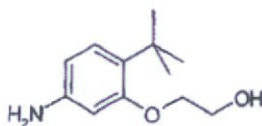
[0255] Do refluxujícího roztoku 1-*tert*-butyl-2-methoxy-4-nitrobenzen (82 mg, 0,4 mmol) v EtOH (2 ml) byl přidán mravenčan draselný (300 mg, 3,6 mmol) ve vodě (1 ml), následně byl přidán 10% Pd-C (15 mg). Reakční směs byla refluxována dalších 60 minut, poté byla ochlazená na teplotu místnosti a přefiltrována přes Celit. Filtrát byl zahuštěn do sucha, čímž byl získán 4-*tert*-butyl-3-methoxyanilin (C-2) (52 mg, 72 %), který byl dále použit bez přečištění. HPLC retenční čas 2,29 min, 10-99% CH₃CN, cyklus 5 minut; ESI-MS 180,0 m/z (MH⁺).

Další příklady:

[0256]

**C-3; 3-(2-Ethoxyethoxy)-4-*tert*-butylbenzenamin**

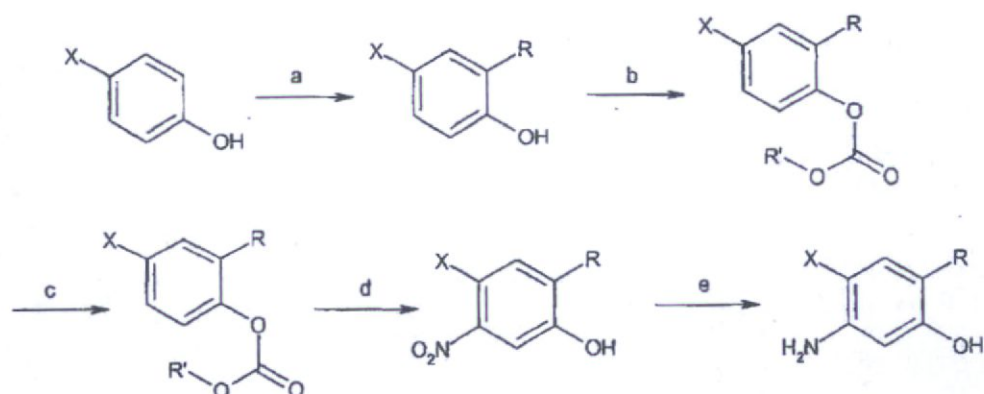
[0257] 3-(2-Ethoxyethoxy)-4-*tert*-butylbenzenamin (C-3) byl syntetizován postupem podle shora uvedeného obecného schématu, přičemž se vycházelo z 2-*tert*-butyl-5-nitrofenolu (C-1-a) a 1-brom-2-ethoxyethanu. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6,97 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,17 (s, 1H), 6,14 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 4,00 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 3,76 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 3,53 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,27 (s, 9H), 1,16 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); HPLC retenční čas 2,55 minut, 10-99% CH_3CN , cyklus 5 minut; ESI-MS 238,3 m/z (MH^+).

**C-4; 2-(2-*tert*-Butyl-5-aminofenoxy)ethanol**

[0258] 2-(2-*tert*-Butyl-5-aminofenoxy)ethanol (C-4) byl syntetizován postupem podle shora uvedeného obecného schématu, přičemž se vycházelo z 2-*tert*-butyl-5-nitrofenolu (C-1-a) a 2-bromethanolu. HPLC retenční čas 2,08 minut, 10-99% CH_3CN , cyklus 5 minut; ESI-MS 210,3 m/z (MH^+).

Příklad 4:**Obecné schéma;**

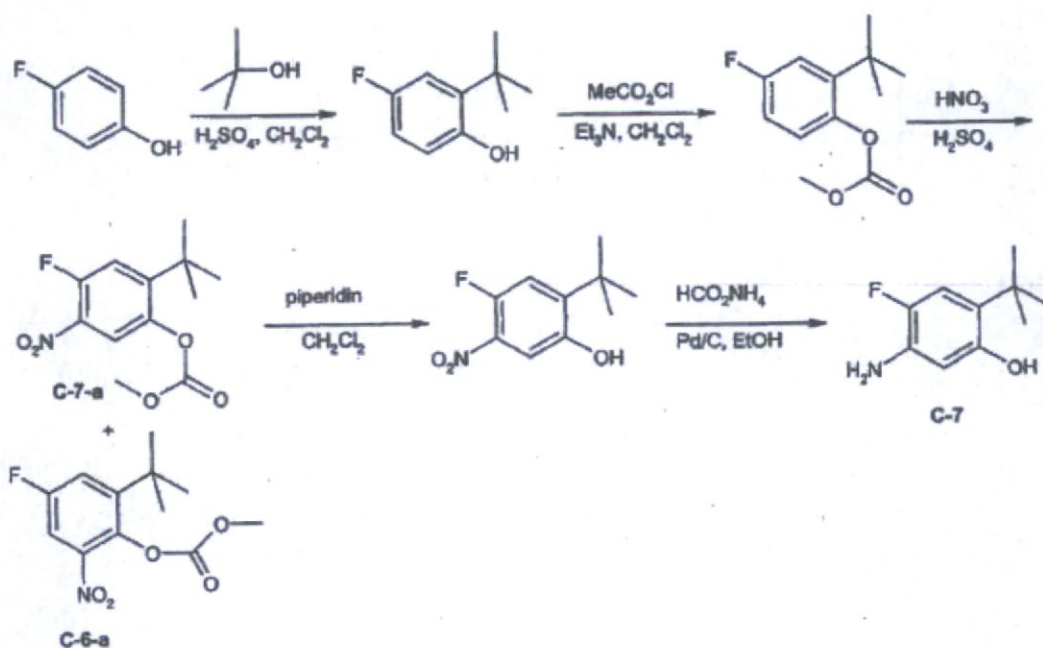
[0259]



X = F, Cl; a) ROH, H₂SO₄ nebo MeSO₃H, CH₂Cl₂; b) R'CO₂Cl, Et₃N, 1,4-dioxan nebo CHCl₃;
 c) HNO₃, H₂SO₄ nebo KNO₃, H₂SO₄ nebo HNO₃, AcOH; d) piperidin, CH₂Cl₂; e) HCO₂NH₄, Pd-C,
 EtOH nebo SnCl₂·2H₂O, EtOH nebo H₂, Pd-C, MeOH.

Konkrétní příklad

[0260]

**2-*tert*-Butyl-4-fluorfenol**

[0261] 4-Fluorfenol (5 g, 45 mmol) a *tert*-butanol (5,9 ml, 63 mmol) byly rozpuštěny v CH₂Cl₂ (80 ml), byla přidána koncentrovaná kyselina sírová (98 %, 3 ml). Směs byla míchána přes noc

při teplotě místnosti. Organická vrstva byla promyta vodou, zneutralizována NaHCO₃, sušena nad MgSO₄ a zahuštěna. Zbytek byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie (směs 5-15% EtOAc - Hexan), čímž byl získán 2-*terc*-butyl-4-fluorfenol (3,12 g, 42 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,32 (s, 1H), 6,89 (dd, J = 11,1, 3,1 Hz, 1H), 6,84-6,79 (m, 1H), 6,74 (dd, J = 8,7, 5,3 Hz, 1H), 1,33 (s, 9H).

2-*terc*-Butyl-4-fluorfenyl methyl karbonát

[0262] Do roztoku 2-*terc*-butyl-4-fluorfenolu (2,63 g, 15,7 mmol) a NEt₃ (3,13 ml, 22,5 mmol) v dioxanu (45 ml) byl přidán methyl chlorformiát (1,27 ml, 16,5 mmol). Směs byla míchána 1 hodinu při teplotě místnosti. Sraženina byla odstraněna pomocí filtrace. Filtrát byl poté zředěn vodou a byl extrahován etherem. Etherový extrakt byl promyt vodou a sušen nad MgSO₄. Po odstranění rozpouštědla byl zbytek přečištěn pomocí sloupcové chromatografie, čímž byl získán 2-*terc*-butyl-4-fluorfenyl methyl karbonát (2,08 g, 59 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,24 (dd, J = 8,8, 5,4 Hz, 1H), 7,17-7,10 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 1,29 (s, 9H).

2-*terc*-Butyl-4-fluor-5-nitrofenyl methyl karbonát (C-7-a) a 2-*terc*-butyl-4-fluor-6-nitrofenyl methyl karbonát (C-6-a)

[0263] Do roztoku 2-*terc*-butyl-4-fluorfenyl methyl karbonátu (1,81 g, 8 mmol) v H₂SO₄ (98 %, 1 ml) byla při teplotě 0 °C pomalu přidána ochlazená směs H₂SO₄ (1 ml) a HNO₃ (1 ml). Směs byla míchána 2 hodiny, přičemž byla ohřáta na teplotu místnosti, poté byla vylita do ledu a extrahována diethyletherem. Etherový extrakt byl promyt solankou, sušen nad MgSO₄ a zahuštěn. Zbytek byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie (směs 0-10 % EtOAc - Hexan), čímž byl získán 2-*terc*-butyl-4-fluor-5-nitrofenyl methyl karbonát (**C-7-a**) (1,2 g, 55 %) a 2-*terc*-butyl-4-fluor-6-nitrofenyl methyl karbonát (**C-6-a**) (270 mg, 12 %). 2-*terc*-Butyl-4-fluor-5-nitrofenyl methyl karbonát (**C-7-a**): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,24 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 1,32 (s, 9H). 2-*terc*-butyl-4-fluor-6-nitrofenyl methyl karbonát (**C-6-a**): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,04 (dd, J = 7,6, 3,1 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 10,1, 3,1 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 1,35 (s, 9H).

2-*terc*-Butyl-4-fluor-5-nitrofenol

[0264] Do roztoku 2-*terc*-butyl-4-fluor-5-nitrofenyl methyl karbonátu (**C-7-a**) (1,08 g, 4 mmol) v CH₂Cl₂ (40 ml) byl přidán piperidin (3,94 ml, 10 mmol). Směs byla míchána 1 hodinu při teplotě místnosti a byla extrahována 1N NaOH (3 x). Vodná vrstva byla okyselena 1N HCl a byla extrahována diethyletherem. Etherový extrakt byl promyt solankou, sušen (MgSO₄) a zahuštěn, čímž byl získán 2-*terc*-butyl-4-fluor-5-nitrofenol (530 mg, 62 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,40 (s, 1H), 7,49 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 1,36 (s, 9H).

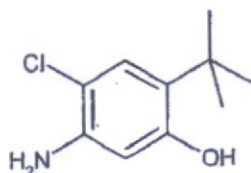
C-7; 2-*terc*-Butyl-5-amino-4-fluorfenol

[0265] Do refluxujícího roztoku 2-*terc*-butyl-4-fluor-5-nitrofenolu (400 mg, 1,88 mmol) a amonium formiátu (400 mg, 6,1 mmol) v EtOH (20 ml) byl přidán 5% Pd-C (260 mg). Směs byla refluxována další 1 hodinu, poté byla ochlazená a přefiltrována přes Celit. Rozpouštědlo bylo odstraněno odpařením, čímž byl získán 2-*terc*-butyl-5-amino-4-fluorfenol (**C-7**) (550 mg,

83 %). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,83 (br s, 1H), 6,66 (d, $J = 13,7$ Hz, 1H), 6,22 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,74 (br s, 2H), 1,26 (s, 9H); HPLC retenční čas 2,58 min, 10-99% CH_3CN , cyklus 5 minut; ESI-MS 184,0 m/z (MH^+).

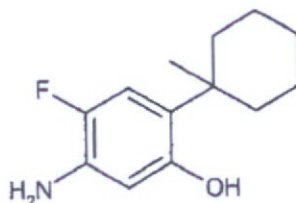
Další příklady:

[0266]



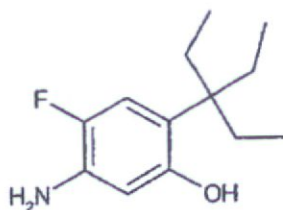
C-10; 2-*tert*-Butyl-5-amino-4-chlorfenol

[0267] 2-*tert*-Butyl-5-amino-4-chlorfenol (**C-10**) byl syntetizován postupem podle shora uvedeného obecného schématu, přičemž se vycházelo z 4-chlorfenolu a *tert*-butanolu. Celkový výtěžek (6 %). HPLC retenční čas 3,07 minut, 10-99% CH_3CN , cyklus 5 minut; ESI-MS 200,2 m/z (MH^+).



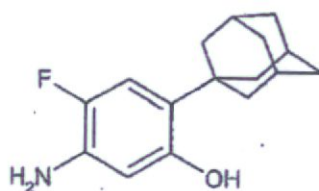
C-13; 5-Amino-4-fluor-2-(1-methylcyklohexyl)fenol

[0268] 5-Amino-4-fluor-2-(1-methylcyklohexyl)fenol (**C-13**) byl syntetizován postupem podle shora uvedeného obecného schématu, přičemž se vycházelo z 4-fluorfenolu a 1-methylcyklohexanolu. Celkový výtěžek (3 %). HPLC retenční čas 3,00 min, 10-99% CH_3CN , cyklus 5 min; ESI-MS 224,2 m/z (MH^+).



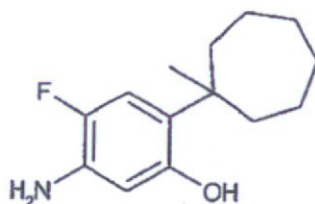
C-19; 5-Amino-2-(3-ethylpentan-3-yl)-4-fluor-fenol

[0269] 5-Amino-2-(3-ethylpentan-3-yl)-4-fluor-fenol (**C-19**) byl syntetizován postupem podle shora uvedeného obecného schématu, přičemž se vycházelo z 4-fluorfenolu a 3-ethyl-3-pentanolu. Celkový výtěžek (1 %).



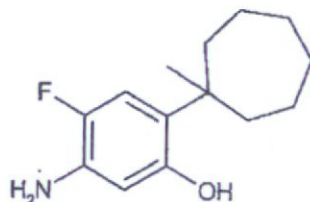
C-20; 2-Admantyl-5-amino-4-fluor-phenol

[0270] 2-Admantyl-5-amino-4-fluor-phenol (**C-20**) byl syntetizován postupem podle shora uvedeného obecného schématu, přičemž se vycházelo z 4-fluorfenolu a adamantan-1-olu.



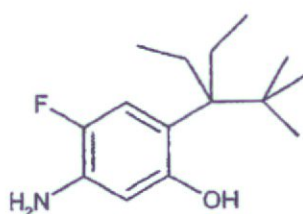
C-21; 5-Amino-4-fluor-2-(1-methylcycloheptyl)fenol

[0271] 5-Amino-4-fluor-2-(1-methylcycloheptyl)fenol (**C-21**) byl syntetizován postupem podle shora uvedeného obecného schématu, přičemž se vycházelo z 4-fluorfenolu a 1-methylcycloheptanolu.



C-22; 5-Amino-4-fluor-2-(1-methylcycloooktyl)fenol

[0272] 5-Amino-4-fluor-2-(1-methylcycloooktyl)fenol (**C-22**) byl syntetizován postupem podle shora uvedeného obecného schématu, přičemž se vycházelo z 4-fluorfenolu a 1-methylcycloooktanolu.

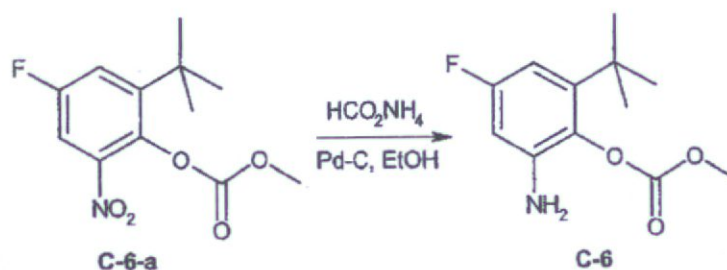


C-23; 5-Amino-2-(3-ethyl-2,2-dimethylpentan-3-yl)-4-fluor-phenol

[0273] 5-Amino-2-(3-ethyl-2,2-dimethylpentan-3-yl)-4-fluor-phenol (**C-23**) byl syntetizován postupem podle shora uvedeného obecného schématu, přičemž se vycházelo z 4-fluorfenolu a 3-ethyl-2,2-dimethyl-pentan-3-olu.

Příklad 5:

[0274]

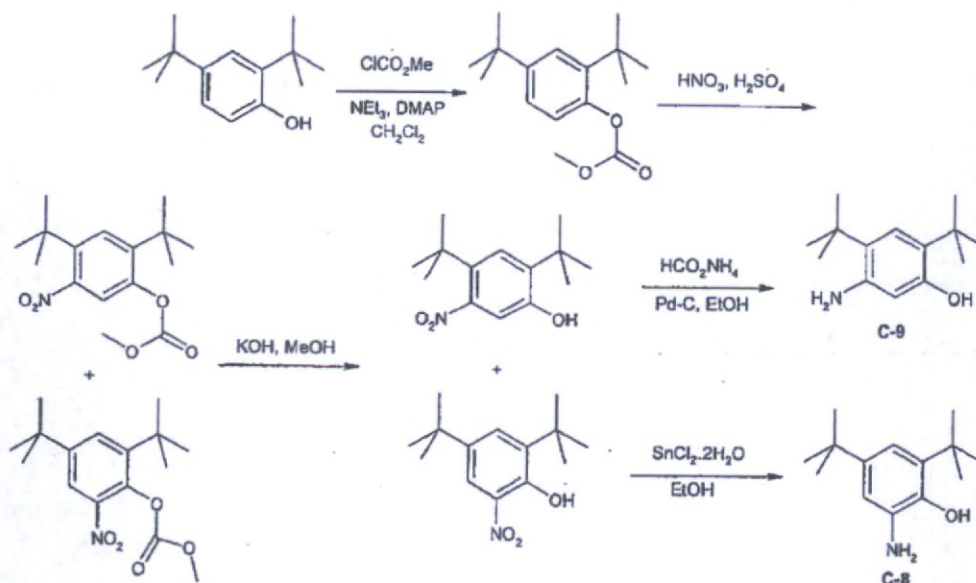


C-6; 2-*tert*-Butyl-4-fluor-6-aminofenyl methyl karbonát

[0275] Do refluxujícího roztoku 2-*tert*-butyl-4-fluor-6-nitrofenyl methyl karbonátu (250 mg, 0,92 mmol) a ammonium formiátu (250 mg, 4 mmol) v EtOH (10 ml) byl přidán 5% Pd-C (170 mg). Směs byla refluxována další 1 hodinu, byla ochlazena a přefiltrována přes Celit. Rozpouštědlo bylo odpařeno a zbytek byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie (směs 0-1%, EtOAc - Hexan), čímž byl získán 2-*tert*-butyl-4-fluor-6-aminofenyl methyl karbonát (C-6) (60 mg, 27 %). HPLC retenční čas 3,35 minut, 10-99% CH₃CN, cyklus 5 minut; ESI-MS 242,0 m/z (MH⁺).

Příklad 6:

[0276]

**2,4-di-*tert*-butyl-fenylester methylester kyseliny uhlíčitě**

[0277] Methyl chlorformiát (58 ml, 750 mmol) byl přikapán do roztoku 2,4-di-*tert*-butyl-fenolu (103,2 g, 500 mmol), Et_3N (139 ml, 1000 mmol) a DMAP (3,05 g, 25 mmol) v dichlormethanu (400 ml) ochlazeném v lázni led-voda na teplotu 0°C . Směs byla ponechána ohřát na teplotu místnosti, přičemž byla míchána přes noc, poté byla přefiltrována přes silikagel (přibližně 1 l) s použitím směsi 10% ethylacetát - hexany (~ 4 l) jako eluentu. Spojené filtráty byly zahuštěny, čímž byl získán 2,4-di-*tert*-butyl-fenylester methylester kyseliny uhlíčitě ve formě oleje žluté barvy (132 g, kvant.). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7,35 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,29 (dd, $J = 8,5, 2,4$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 1,30 (s, 9H), 1,29 (s, 9H).

2,4-di-*tert*-butyl-5-nitro-fenylester methylester kyseliny uhlíčitě a 2,4-di-*tert*-butyl-6-nitro-fenylester methylester kyseliny uhlíčitě

[0278] Do míchané směsi 2,4-di-*tert*-butyl-fenylester methylesteru kyseliny uhlíčitě (4,76 g, 18 mmol) v koncentrované kyselině sírové (2 ml), ochlazené v lázni led-voda, byla přidána ochlazená směs kyseliny sírové (2 ml) a kyseliny dusičné (2 ml). Přidávání bylo provedeno pomalu, takže teplota reakce nepřesáhla teplotu 50°C . Reakční směs byla ponechána míchat 2 hodiny, přičemž došlo k ohřátí na teplotu místnosti. Reakční směs byla poté přidána do směsi led-voda a byla extrahována v diethyletheru. Etherová vrstva byla sušena (MgSO_4), zahuštěna a přečištěna pomocí sloupcové chromatografie (směs 0 - 10% ethylacetát - hexany), čímž byla získána směs 2,4-di-*tert*-butyl-5-nitrofenyl ester methylesteru kyseliny uhlíčitě a 2,4-di-*tert*-butyl-6-nitro-fenyl ester methylesteru kyseliny uhlíčitě ve formě pevné látky světle žluté barvy (4,28 g), která byla přímo použita v dalším kroku.

2,4-Di-*tert*-butyl-5-nitro-fenol a 2,4-Di-*tert*-butyl-6-nitro-fenol

[0279] Směs 2,4-di-*tert*-butyl-5-nitro-fenylester methylesteru kyseliny uhličité a 2,4-di-*tert*-butyl-6-nitro-fenylesteru methylesteru kyseliny uhličité (4,2 g, 12,9 mmol) byla rozpuštěna v MeOH (65 ml), byl přidán KOH (2,0 g, 36 mmol). Směs byla míchána 2 hodiny při teplotě místnosti. Reakční směs byla poté okyselena (f 2-3) přidáním koncentrované HCl a byla rozdělena mezi vodu a diethylether. Etherová vrstva byla sušena ($MgSO_4$), zahuštěna a přečištěna pomocí sloupcové chromatografie (směs 0 - 5% ethylacetát - hexan), čímž byl získán 2,4-di-*tert*-butyl-5-nitro-fenol (1,31 g, 29 % ze 2 kroků) a 2,4-di-*tert*-butyl-6-nitro-fenol. 2,4-Di-*tert*-butyl-5-nitro-fenol: 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10,14 (s, 1H, OH), 7,34 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 1,36 (s, 9H), 1,30 (s, 9H). 2,4-Di-*tert*-butyl-6-nitro-fenol: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11,48 (s, 1H), 7,98 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,34 (s, 9H).

C-9; 5-Amino-2,4-di-*tert*-butyl-fenol

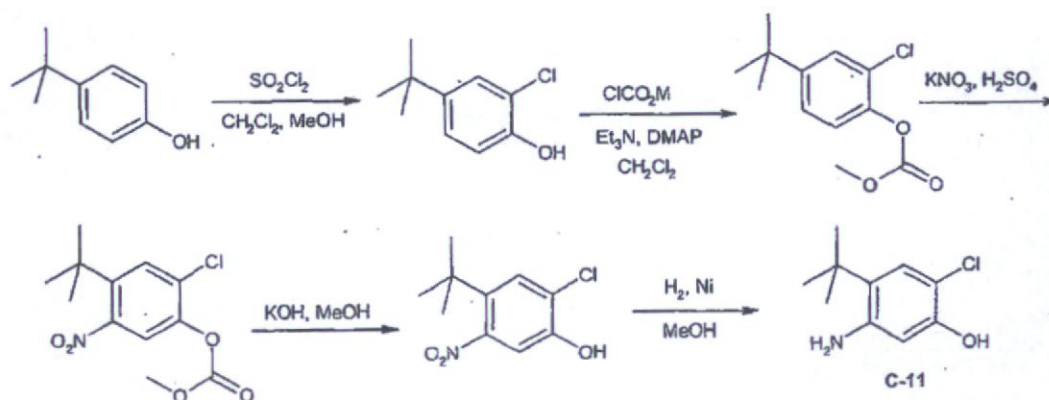
[0280] Do refluxujícího roztoku 2,4-di-*tert*-butyl-5-nitro-fenolu (1,86 g, 7,4 mmol) a ammonium formiátu (1,86 g) v ethanolu (75 ml) byl přidán Pd-5% hm. na aktivním uhlí (900 mg). Reakční směs byla míchána 2 hodiny na refluxu, byla ochlazena na teplotu místnosti a přefiltrována přes Celit. Celit byl promyt methanolem a spojené filtráty byly zahuštěny, čímž byl získán 5-amino-2,4-di-*tert*-butyl-fenol ve formě pevné látky šedé barvy (1,66 g, kvant.). 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,64 (s, 1H, OH), 6,84 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,39 (s, 2H, NH_2), 1,27 (m, 18H); HPLC retenční čas 2,72 min, 10-99 % CH_3CN , cyklus 5 minut; ESI-MS 222,4 m/z (MH^+).

C-8; 6-Amino-2,4-di-*tert*-butyl-fenol

[0281] Roztok 2,4-di-*tert*-butyl-6-nitro-fenolu (27 mg, 0,11 mmol) a $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ (121 mg, 0,54 mmol) v EtOH (1,0 ml) byl zahříván 30 minut v mikrovlnném reaktoru při teplotě 100 °C. Směs byla zředěna EtOAc a vodou, byla zalkalizována nasyceným $NaHCO_3$ a přefiltrována přes Celit. Organická vrstva byla oddělena a sušena nad Na_2SO_4 . Rozpouštědlo bylo odpařeno, čímž byl získán 6-amino-2,4-di-*tert*-butyl-fenol (C-8), který byl použit bez přečištění. HPLC retenční čas 2,74 minut, 10-99% CH_3CN , cyklus 5 minut; ESI-MS 222,5 m/z (MH^+).

Příklad 7:

[0282]



4-*terc*-butyl-2-chlor-fenol

[0283] Do roztoku 4-*terc*-butyl-fenolu (40,0 g, 0,27 mol) a SO_2Cl_2 (37,5 g, 0,28 mol) v CH_2Cl_2 byl při teplotě 0 °C přidán MeOH (9,0 g, 0,28 mol). Poté co bylo přidávání dokončeno byla směs míchána přes noc při teplotě místnosti, poté byla přidána voda (200 ml). Výsledný roztok byl extrahován ethylacetátem. Spojené organické vrstvy byly sušeny nad bezvodým Na_2SO_4 , přefiltrovány a zahuštěny ve vakuu. Zbytek byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie (směs petrolether / EtOAc, 50:1), čímž byl získán 4-*terc*-butyl-2-chlor-fenol (47,0 g, 95 %).

4-*terc*-Butyl-2-chlorfenyl methyl karbonát

[0284] Do roztoku 4-*terc*-butyl-2-chlorfenolu (47,0 g, 0,25 mol) v dichlormethanu (200 ml) byl při teplotě 0 °C přidán Et_3N (50,5 g, 0,50 mol), DMAP (1 g) a methyl chlorformiát (35,4 g, 0,38 mol). Reakční směs byla ponechána ohřát na teplotu místnosti a byla míchána dalších 30 minut. Reakční směs byla promyta H_2O a organická vrstva byla sušena nad Na_2SO_4 a zahuštěna, čímž byl získán 4-*terc*-butyl-2-chlorfenyl methyl karbonát (56,6 g, 92 %), který byl použit přímo v dalším kroku.

4-*terc*-Butyl-2-chlor-5-nitrofenyl methyl karbonát

[0285] 4-*terc*-Butyl-2-chlorfenyl methyl karbonát (36,0 g, 0,15 mol) byl při teplotě 0 °C rozpuštěn v koncentrované H_2SO_4 (100 ml). Po částech byl během 25 minut přidáván KNO_3 (0,53 g, 5,2 mmol). Reakční směs byla míchána 1,5 hodiny a byla vylita do ledu (200 g). Vodná vrstva byla extrahována dichlormethanem. Spojené organické vrstvy byly promyty vodným NaHCO_3 , sušeny nad Na_2SO_4 a zahuštěny ve vakuu, čímž byl získán 4-*terc*-butyl-2-chlor-5-nitrofenyl methyl karbonát (41,0 g), který byl dále použit bez přečištění.

4-*terc*-Butyl-2-chlor-5-nitro-fenol

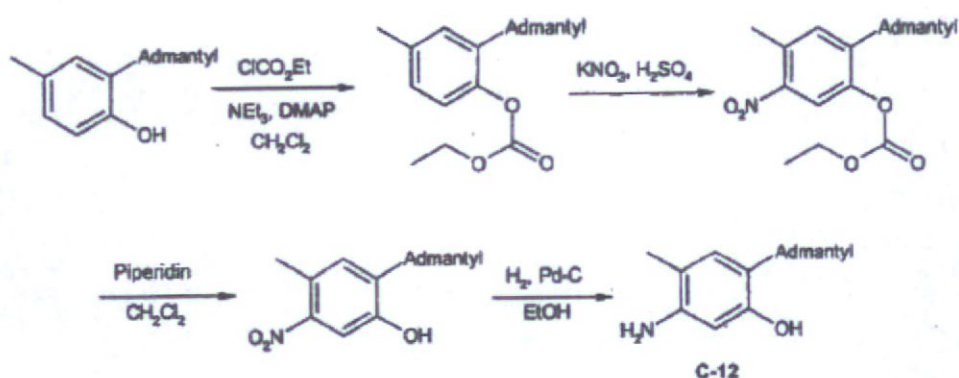
[0286] Hydroxid draselný (10,1 g, 181 mmol) byl přidán do 4-*terc*-butyl-2-chlor-5-nitrofenyl methyl karbonátu (40,0 g, 139 mmol) v MeOH (100 ml). Po uplynutí 30 min byla reakční směs okyselena přidáním 1N HCl a byla extrahována dichlormethanem. Spojené organické vrstvy byly spojeny, sušeny nad Na_2SO_4 a zahuštěny ve vakuu. Surový zbytek byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie (směs petrolether / EtOAc, 30:1), čímž byl získán 4-*terc*-butyl-2-chlor-5-nitro-fenol (23,0 g, 68 % ze 2 kroků).

C-11; 4-*terc*-Butyl-2-chlor-5-amino-fenol

[0287] Do roztoku 4-*terc*-butyl-2-chlor-5-nitro-fenolu (12,6 g, 54,9 mmol) v MeOH (50 ml) byl přidán Ni (1,2 g). Reakční směsí bylo 4 hodiny třepáno v atmosféře H_2 (1 atm). Reakční směs byla přefiltrována a filtrát byl zahuštěn. Zbytek byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie (směs P.E. / EtOAc, 20:1), čímž byl získán 4-*terc*-butyl-2-chlor-5-amino-fenol (**C-11**) (8,5 g, 78 %). ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9,33 (s, 1 H), 6,80 (s, 1 H), 6,22 (s, 1 H), 4,76 (s, 1 H), 1,23 (s, 9 H); ESI-MS 200,1 m/z (MH^+).

Příklad 8:

[0288]



2-Admantyl-4-methyl-fenyl ethyl karbonát

[0289] Ethyl chlorformiát (0,64 ml, 6,7 mmol) byl přikapán do roztoku 2-admantyl-4-methyl-fenolu (1,09 g, 4,5 mmol), Et_3N (1,25 ml, 9 mmol) a DMAP (katalytické množství) v dichlormethanu (8 ml) ochlazeném v lázni led-voda při teplotě 0°C . Směs byla ponechána ohřát na teplotu místnosti, přičemž byla míchána přes noc, poté byla přefiltrována a filtrát byl zahuštěn. Zbytek byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie (směs 10-20 % ethylacetát - hexany), čímž byl získán 2-admantyl-4-methyl-fenyl ethyl karbonát ve formě oleje žluté barvy (1,32 g, 94 %).

2-Admantyl-4-methyl-5-nitrofenyl ethyl karbonát

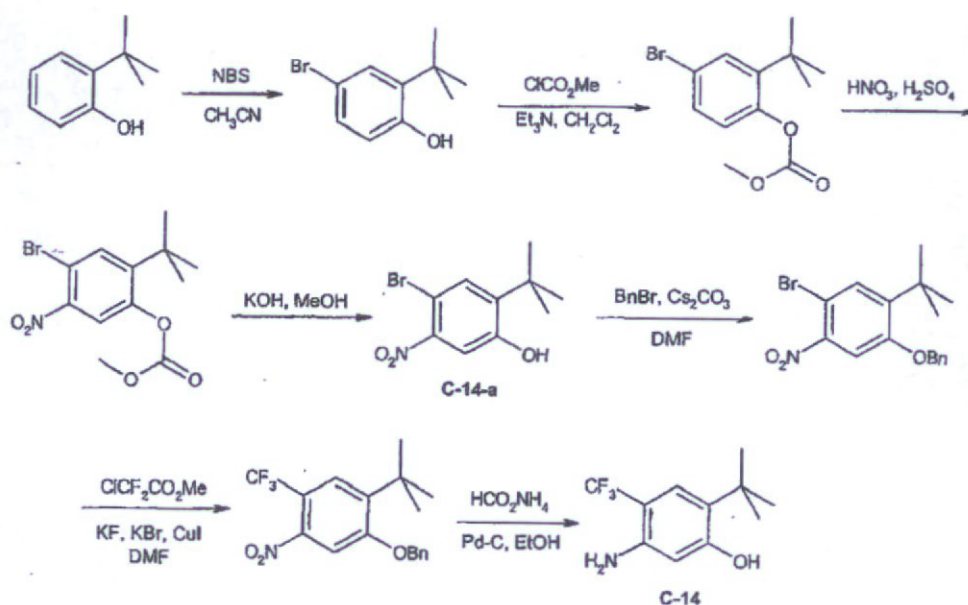
[0290] Do ochlazeného roztoku 2-admantyl-4-methyl-fenyl ethyl karbonátu (1,32 g, 4,2 mmol) v H_2SO_4 (98 %, 10 ml) byl při teplotě 0°C po malých dávkách přidán KNO_3 (510 mg, 5,0 mmol). Směs byla míchána 3 hodiny, přičemž došlo k ohřátí na teplotu místnosti, byla vylita do ledu, poté byla extrahována dichlormethanem. Spojené organické vrstvy byly promyty NaHCO_3 a solankou, sušeny nad MgSO_4 a zahuštěny do sucha. Zbytek byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie (směs 0-10% EtOAc - Hexan), čímž byl získán 2-admantyl-4-methyl-5-nitrofenyl ethyl karbonát (378 mg, 25 %).

2-Admantyl-4-methyl-5-nitrofenol

[0291] Do roztoku 2-admantyl-4-methyl-5-nitrofenyl ethyl karbonátu (378 mg, 1,05 mmol) v CH_2Cl_2 (5 ml) byl přidán piperidin (1,0 ml). Roztok byl míchán 1 hodinu při teplotě místnosti, byl adsorbován na silikagel při sníženém tlaku a přečištěn pomocí flash chromatografie na silikagelu (směs 0-15%, EtOAc - Hexany), čímž byl získán 2-admantyl-4-methyl-5-nitrofenol (231 mg, 77 %).

C-12; 2-Admantyl-4-methyl-5-aminofenol

[0292] Do roztoku 2-admantyl-4-methyl-5-nitrofenolu (231 mg, 1,6 mmol) v EtOH (2 ml) byl přidán Pd- 5% hm. na uhlí (10 mg). Směs byla míchána přes noc v atmosféře H₂ (1 atm), poté byla přefiltrována přes Celit. Filtrát byl odpařen do sucha, čímž byl získán 2-admantyl-4-methyl-5-aminofenol (**C-12**), který byl dále použit bez přečištění. HPLC retenční čas 2,52 min, 10-99% CH₃CN, cyklus 5 minut; ESI-MS 258,3 m/z (MH⁺).

Příklad 9:**[0293]****2-*tert*-Butyl-4-bromfenol**

[0294] Do roztoku 2-*tert*-butylfenolu (250 g, 1,67 mol) v CH₃CN (1500 ml) byl při teplotě místnosti přidán NBS (300 g, 1,67 mol). Po ukončení přidávání byla směs míchána přes noc při teplotě místnosti, rozpouštědlo bylo poté odstraněno. Byl přidán petrolether (1000 ml) a výsledná sraženina bílé barvy byla odfiltrována. Filtrát byl zahuštěn při sníženém tlaku, čímž byl získán surový 2-*tert*-butyl-4-bromfenol (380 g), který byl dále použit bez přečištění.

Methyl (2-*tert*-butyl-4-bromfenyl) karbonát

[0295] Do roztoku 2-*t*-butyl-4-bromfenolu (380 g, 1,67 mol) v dichlormethanu (1000 ml) byl při teplotě místnosti přidán Et₃N (202 g, 2 mol). Do výše uvedeného roztoku byl při teplotě 0 °C přikapán methyl chlorformiát (155 ml). Po ukončení přidávání byla směs míchána 2 hodiny při teplotě 0 °C, poté byla rozložena nasyceným roztokem chloridu amonného a zředěna vodou. Organická vrstva byla oddělena a promyta vodou a solankou, sušena nad Na₂SO₄ a zahuštěna, čímž byl získán surový methyl (2-*tert*-butyl-4-bromfenyl) karbonát (470 g), který byl dále použit bez přečištění.

Methyl (2-*terc*-butyl-4-brom-5-nitrofenyl) karbonát

[0296] Methyl (2-*terc*-butyl-4-bromfenyl) karbonát (470 g, 1,67 mol) byl při teplotě 0 °C rozpuštěn v koncentrované H₂SO₄ (1000 ml). Během 90 minut byl po částech přidán KNO₃ (253 g, 2,5 mol). Reakční směs byla míchána 2 hodiny při teplotě 0 °C a byla vylita do směsi led-voda (20 l). Výsledná sraženina byla izolována pomocí filtrace, důkladně byla promyta vodou, sušena a rekrystalizována z etheru, čímž byl získán methyl (2-*terc*-butyl-4-brom-5-nitrofenyl) karbonát (332 g, 60 % ze 3 kroků).

C-14-a; 2-*terc*-Butyl-4-brom-5-nitro-fenol

[0297] Do roztoku methyl (2-*terc*-butyl-4-brom-5-nitrofenyl) karbonátu (121,5 g, 0,366 mol) v methanolu (1000 ml) byl po částech přidán hydroxid draselný (30,75 g, 0,549 mol). Po ukončení přidávání byla směs 3 hodiny míchána při teplotě místnosti a byla okyselena přidáním 1N HCl na f 7. Methanol byl odstraněn, byla přidána voda. Směs byla extrahována ethylacetátem a organická vrstva byla oddělena, sušena nad Na₂SO₄ a zahuštěna, čímž byl získán 2-*terc*-butyl-4-brom-5-nitro-fenol (**C-14-a**) (100 g, 99 %).

1-*terc*-Butyl-2-(benzyloxy)-5-brom-4-nitrobenzen

[0298] Do směsi 2-*terc*-butyl-4-brom-5-nitrofenolu (**C-14-a**) (1,1 g, 4 mmol) a Cs₂CO₃ (1,56 g, 4,8 mmol) v DMF (8 ml) byl přidán benzyl bromid (500 µl, 4,2 mmol). Směs byla míchána 4 hodiny při teplotě místnosti, byla zředěna H₂O a 2 x extrahována EtOAc. Spojené organické vrstvy byly promyty solankou a sušeny nad MgSO₄. Po odstranění rozpouštědla byl zbytek přečištěn pomocí sloupcové chromatografie (směs 0-5 % EtOAc - Hexan), čímž byl získán 1-*terc*-butyl-2-(benzyloxy)-5-brom-4-nitrobenzen (1,37 g, 94 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7,62 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,43 (m, 5H), 5,22 (s, 2H), 1,42 (s, 9H).

1-*terc*-Butyl-2-(benzyloxy)-5-(trifluormethyl)-4-nitrobenzen

[0299] V utěsněné zkumavce byla přes noc při teplotě 125 °C míchána směs 1-*terc*-butyl-2-(benzyloxy)-5-brom-4-nitrobenzenu (913 mg, 2,5 mmol), KF (291 mg, 5 mmol), KBr (595 mg, 5 mmol), CuI (570 mg, 3 mmol), methyl chlordinfluoracetát (1,6 ml, 15 mmol) a DMF (5 ml), poté byla ochlazena na teplotu místnosti, zředěna vodou a 3 x extrahována EtOAc. Spojené organické vrstvy byly promyty solankou a sušeny nad bezvodým MgSO₄. Po odstranění rozpouštědla byl zbytek přečištěn pomocí sloupcové chromatografie (směs 0-5 % EtOAc - Hexan), čímž byl získán 1-*terc*-butyl-2-(benzyloxy)-5-(trifluormethyl)-4-nitrobenzen (591 mg, 67 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7,66 (s, 1H), 7,37 (m, 5H), 7,19 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 1,32 (s, 9H).

C-14; 5-Amino-2-*terc*-butyl-4-trifluormethyl-fenol

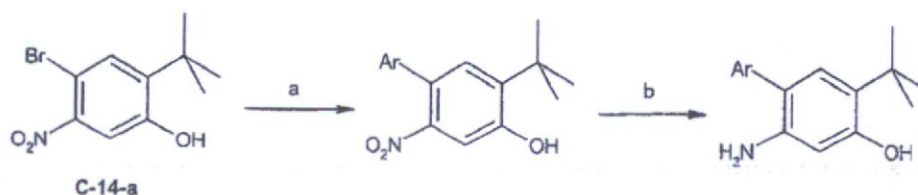
[0300] Do refluxujícího roztoku 1-*terc*-butyl-2-(benzyloxy)-5-(trifluormethyl)-4-nitrobenzenu (353 mg, 1,0 mmol) a ammonium formiátu (350 mg, 5,4 mmol) v EtOH (10 ml) byl přidán 10% Pd-C (245 mg). Směs byla refluxována další 2 hodiny, ochlazena na teplotu místnosti a přefiltrována přes Celit. Po odstranění rozpouštědla byl zbytek přečištěn pomocí sloupcové chromatografie, čímž byl získán 5-Amino-2-*terc*-butyl-4-trifluormethyl-fenol (**C-14**) (120 mg, 52 %).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,21 (s, 1H), 6,05 (s, 1H), 1,28 (s, 9H); HPLC retenční čas 3,46 min, 10-99% CH_3CN , cyklus 5 minut; ESI-MS 234,1 m/z (MH^+).

Příklad 10:

Obecné schéma:

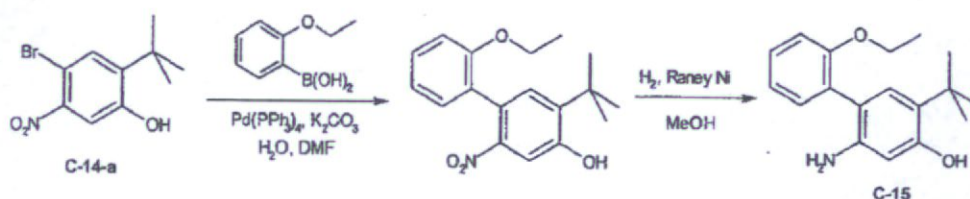
[0301]



a) $\text{ArB}(\text{OH})_2$, K_2CO_3 , $\text{Pd}(\text{PF}_3)_4$, H_2O , DMF nebo $\text{ArB}(\text{OH})_2$, $(\text{dppf})\text{PdCl}_2$, K_2CO_3 , EtOH; b) H_2 , Raney Ni, MeOH nebo HCO_2NH_4 , Pd-C, EtOH nebo $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

Konkrétní příklad:

[0302]



2-*tert*-Butyl-4-(2-ethoxyfenyl)-5-nitrofenol

[0303] Do roztoku 2-*tert*-butyl-4-brom-5-nitrofenolu (C-14-a) (8,22 g, 30 mmol) v DMF (90 ml) byla přidána 2-ethoxyfenyl boronová kyselina (5,48 g, 33 mmol), uhličitán draselný (4,56 g, 33 mmol), voda (10 ml) a $\text{Pd}(\text{PF}_3)_4$ (1,73 g, 1,5 mmol). Směs byla v atmosféře dusíku zahřívána 3 hodiny při teplotě 90 °C. Rozpouštědlo bylo odstraněno při sníženém tlaku. Zbytek byl rozdělen mezi vodu a ethylacetát. Spojené organické vrstvy byly promyty vodou a solankou, sušeny a přečištěny pomocí sloupcové chromatografie (směs petrolether - ethylacetát, 10:1), čímž byl získán 2-*tert*-butyl-4-(2-ethoxyfenyl)-5-nitrofenol (9,2 g, 92 %). ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 10,38 (s, 1 H), 7,36 (s, 1 H), 7,28 (m, 2 H), 7,08 (s, 1 H), 6,99 (t, 1 H, $J = 7,35$ Hz), 6,92 (d, 1 H, $J = 8,1$ Hz), 3,84 (q, 2 H, $J = 6,6$ Hz), 1,35 (s, 9 H), 1,09 (t, 3 H, $J = 6,6$ Hz); ESI-MS 314,3 m/z (MH^+).

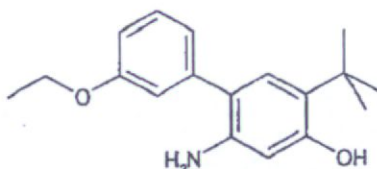
C-15; 2-*tert*-Butyl-4-(2-ethoxyfenyl)-5-aminofenol

[0304] Do roztoku 2-*tert*-butyl-4-(2-ethoxyfenyl)-5-nitrofenolu (3,0 g, 9,5 mmol) v methanolu (30 ml) byl přidán Raney Ni (300 mg). Směs byla míchána 2 hodiny v atmosféře H_2 (1 atm) při teplotě místnosti. Katalyzátor byl odfiltrován a filtrát byl zahuštěn. Zbytek byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie (směs petrolether- ethylacetát, 6:1), čímž byl získán 2-*tert*-

butyl-4-(2-ethoxyfenyl)-5-aminofenol (**C-15**) (2,35 g, 92 %). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8,89 (s, 1H), 7,19 (t, 1H, $J = 4,2$ Hz), 7,10 (d, 1H, $J = 1,8$ Hz), 7,08 (d, 1H, $J = 1,8$ Hz), 6,94 (t, 1H, $J = 3,6$ Hz), 6,67 (s, 1 H), 6,16 (s, 1 H), 4,25 (s, 1 H), 4,00 (q, 2H, $J = 6,9$ Hz), 1,26 (s, 9H), 1,21 (t, 3 H, $J = 6,9$ Hz); ESI-MS 286,0 m/z (MH^+).

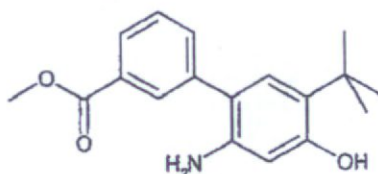
Další příklady:

[0305]



C-16; 2-*tert*-Butyl-4-(3-ethoxyfenyl)-5-aminofenol

[0306] 2-*tert*-Butyl-4-(3-ethoxyfenyl)-5-aminofenol (**C-16**) byl syntetizován postupem podle shora uvedeného obecného schématu, přičemž se vycházelo z 2-*tert*-butyl-4-brom-5-nitrofenolu (**C-14-a**) a 3-ethoxyfenyl boronové kyseliny. HPLC retenční čas 2,77 minut, 10-99 % CH_3CN , cyklus 5 minut; ESI-MS 286,1 m/z (MH^+).

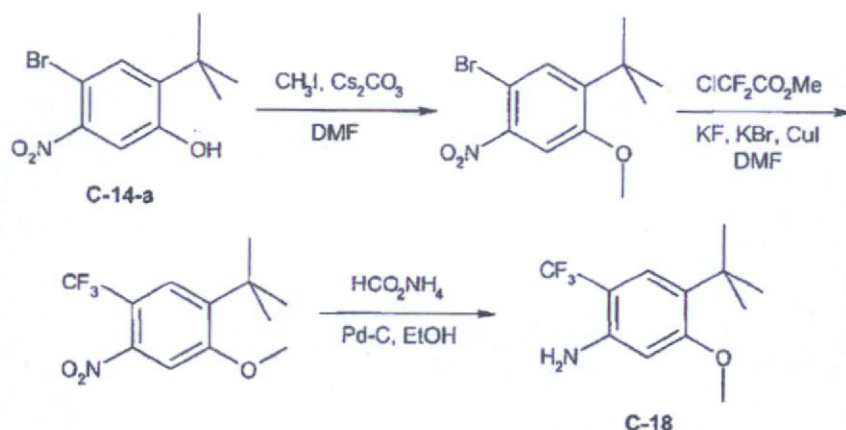


[0307] **C-17; 2-*tert*-Butyl-4-(3-methoxykarbonylfenyl)-5-aminofenol (C-17)**

[0308] 2-*tert*-Butyl-4-(3-methoxykarbonylfenyl)-5-aminofenol (**C-17**) byl syntetizován postupem podle shora uvedeného obecného schématu, přičemž se vycházelo z 2-*tert*-butyl-4-brom-5-nitrofenolu (**C-14-a**) a 3-(methoxykarbonyl)fenylboronové kyseliny. HPLC retenční čas 2,70 min, 10-99% CH_3CN , cyklus 5 minut; ESI-MS 300,5 m/z (MH^+).

Příklad 11;

[0309]

**1-*tert*-Butyl-2-methoxy-5-brom-4-nitrobenzen**

[0310] Do směsi 2-*tert*-butyl-4-brom-5-nitrofenolu (**C-14-a**) (1,5 g, 5,5 mmol) a Cs₂CO₃ (2,2 g, 6,6 mmol) v DMF (6 ml) byl přidán methyljodid (5150 μl, 8,3 mmol). Směs byla míchána 4 hodiny při teplotě místnosti, poté byla zředěna H₂O a 2 x extrahována EtOAc. Spojené organické vrstvy byly promyty solankou a sušeny nad MgSO₄. Poté co bylo rozpouštědlo odstraněno byl zbytek promyt hexanem, čímž byl získán 1-*tert*-butyl-2-methoxy-5-brom-4-nitrobenzen (1,1 g, 69 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,58 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 1,39 (s, 9H).

1-*tert*-Butyl-2-methoxy-5-(trifluormethyl)-4-nitrobenzen

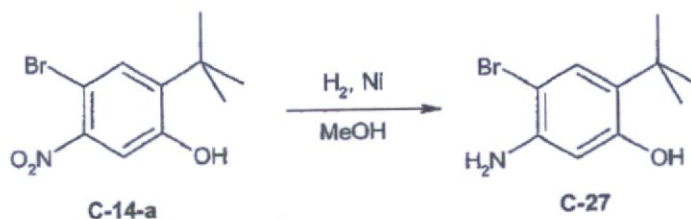
[0311] V utěsněné zkumavce byla přes noc při teplotě 125 °C míchána směs 1-*tert*-butyl-2-methoxy-5-brom-4-nitrobenzenu (867 mg, 3,0 mmol), KF (348 mg, 6 mmol), KBr (714 mg, 6 mmol), CuI (684 mg, 3,6 mmol), methyl chlórdifluoracetátu (2,2 ml, 21,0 mmol) v DMF (5 ml), směs byla poté ochlazená na teplotu místnosti, zředěna vodou a 3 x extrahována EtOAc. Spojené organické vrstvy byly promyty solankou a sušeny nad bezvodým MgSO₄. Rozpouštědlo bylo odstraněno, zbytek byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie (směs 0-5% EtOAc - Hexan), čímž byl získán 1-*tert*-butyl-2-methoxy-5-(trifluormethyl)-4-nitrobenzen (512 mg, 61 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,60 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 1,33 (s, 9H).

C-18; 1-*tert*-Butyl-2-methoxy-5-(trifluormethyl)-4-aminobenzen

[0312] Do refluxujícího roztoku 1-*tert*-butyl-2-methoxy-5-(trifluormethyl)-4-nitrobenzenu (473 mg, 1,7 mmol) a mravenčanu amonného (473 mg, 7,3 mmol) v EtOH (10 ml) byl přidán 10% Pd-C (200 mg). Směs byla refluxována 1 hodinu, ochlazená a přefiltrována přes Celit. Rozpouštědlo bylo odpařeno, čímž byl získán 1-*tert*-butyl-2-methoxy-5-(trifluormethyl)-4-aminobenzen (**C-18**) (403 mg, 95 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,19 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,02 (bs, 2H), 3,74 (s, 3H), 1,24 (s, 9H).

Příklad 12:

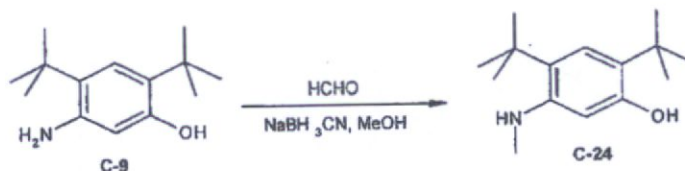
[0313]

**C-27; 2-*tert*-Butyl-4-brom-5-amino-fenol**

[0314] Do roztoku 2-*tert*-butyl-4-brom-5-nitrofenolu (**C-14-a**) (12 g, 43,8 mmol) v MeOH (90 ml) byl přidán Ni (2,4 g). Reakční směs byla míchána v atmosféře H₂ (1 atm) po dobu 4 hodin. Směs byla přefiltrována a filtrát byl zahuštěn. Surový produkt byl rekrystalizován z ethylacetátu a petroletheru, čímž byl získán 2-*tert*-butyl-4-brom-5-amino-fenol (**C-27**) (7,2 g, 70 %). ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 9,15 (s, 1 H), 6,91 (s, 1 H), 6,24 (s, 1 H), 4,90 (br s, 2 H), 1,22 (s, 9 H); ESI-MS 244,0 m/z (MH⁺).

Příklad 13:

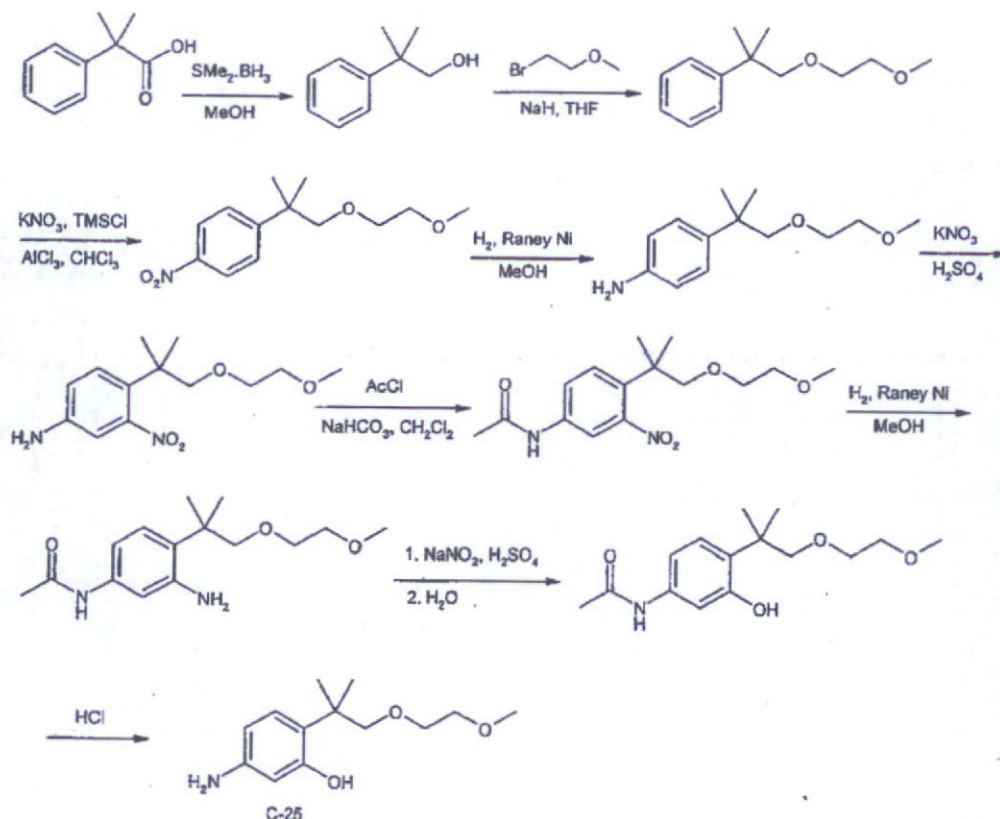
[0315]

**C-24; 2,4-Di-*tert*-butyl-6-(N-methylamino)fenol**

[0316] Směs 2,4-di-*tert*-butyl-6-amino-fenolu (**C-9**) (5,08 g, 23 mmol), NaBH₃CN (4,41 g, 70 mmol) a paraformaldehydu (2,1 g, 70 mmol) v methanolu (50 ml) byla 3 hodiny míchána na refluxu. Rozpouštědlo bylo odstraněno, zbytek byl poté přečištěn pomocí sloupcové chromatografie (směs petrolether- EtOAc, 30:1), čímž byl získán 2,4-di-*tert*-butyl-6-(N-methylamino)fenol (**C-24**) (800 mg, 15 %). ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 8,67 (s, 1 H), 6,84 (s, 1 H), 5,99 (s, 1 H), 4,36 (q, *J* = 4,8 Hz, 1H), 2,65 (d, *J* = 4,8 Hz, 3 H), 1,23 (s, 18 H); ESI-MS 236,2 m/z (MH⁺).

Příklad 14:

[0317]



2-Methyl-2-fenyl-propan-1-ol

[0318] Do roztoku 2-methyl-2-fenyl-propionové kyseliny (82 g, 0,5 mol) v THF (200 ml) byla při teplotě 0-5 °C přikapána směs boran-dimethylsulfid (2M, 100 ml). Směs byl míchána 30 minut při stejné teplotě, poté byla zahřívána 1 hodinu na refluxu. Směs byla ochlazená, byly přidány methanol (150 ml) a voda (50 ml). Směs byla extrahována EtOAc (100 ml x 3), spojené organické vrstvy byly promyty vodou a solankou, sušeny nad Na₂SO₄ a zahuštěny, čímž byl získán 2-methyl-2-fenyl-propan-1-ol ve formě oleje (70 g, 77 %).

2-(2-Methoxy-ethoxy)-1,1-dimethyl-ethyl]-benzen

[0319] Do suspenze NaH (29 g, 0,75 mol) v THF (200 ml) byl při teplotě 0 °C přikapán roztok 2-methyl-2-fenyl-propan-1-olu (75 g, 0,5 mol) v THF (50 ml). Směs byla míchána 30 minut při teplotě 20 °C, poté byl při teplotě 0 °C přikapán roztok 1-brom-2-methoxy-ethanu (104 g, 0,75 mol) v THF (100 ml). Směs byla míchána přes noc při teplotě 20 °C, byla vylita do vody (200 ml) a extrahována EtOAc (100 ml x 3). Spojené organické vrstvy byly promyty vodou a solankou, sušeny nad Na₂SO₄, a zahuštěny. Zbytek byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie (silikagel, petrolether), čímž byl získán 2-(2-Methoxy-ethoxy)-1,1-dimethyl-ethyl]-benzen ve formě oleje (28 g, 27 %).

1-[2-(2-Methoxy-ethoxy)-1,1-dimethyl-ethyl]-4-nitro-benzen

[0320] Do roztoku 2-(2-methoxy-ethoxy)-1,1-dimethyl-ethyl]-benzenu (52 g, 0,25 mol) v CHCl_3 (200 ml) byl přidán KNO_3 (50,5 g, 0,5 mol) a TMSCl (54 g, 0,5 mol). Směs byla míchána 30 minut při teplotě $20\text{ }^\circ\text{C}$, poté byl přidán AlCl_3 (95 g, 0,7 mol). Reakční směs byla míchána 1 hodinu při teplotě $20\text{ }^\circ\text{C}$ a byla vylita do směsi led-voda. Organická vrstva byla oddělena a vodná vrstva byla extrahována CHCl_3 (50 ml x 3). Spojené organické vrstvy byly promyty vodou a solankou, sušeny nad Na_2SO_4 a zahuštěny. Zbytek byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie (silikagel, petrolether), čímž byl získán 1-[2-(2-methoxy-ethoxy)-1,1-dimethyl-ethyl]-4-nitro-benzen (6 g, 10 %).

4-[2-(2-Methoxy-ethoxy)-1,1-dimethyl-ethyl]-fenylamin

[0321] Suspenze 1-[2-(2-methoxy-ethoxy)-1,1-dimethyl-ethyl]-4-nitro-benzenu (8,1 g, 32 mmol) a Raney Ni (1 g) v MeOH (50 ml) byla míchána 1 hodinu v atmosféře H_2 (1 atm) při teplotě místnosti. Katalyzátor byl odfiltrován a filtrát byl zahuštěn, čímž byl získán 4-[2-(2-methoxy-ethoxy)-1,1-dimethyl-ethyl]-fenylamin (5,5 g, 77 %).

4-[2-(2-Methoxy-ethoxy)-1,1-dimethyl-ethyl]-3-nitro-fenylamin

[0322] Do roztoku 4-[2-(2-methoxy-ethoxy)-1,1-dimethyl-ethyl]-fenylaminu (5,8 g, 26 mmol) v H_2SO_4 (20 ml) byl při teplotě $0\text{ }^\circ\text{C}$ přidán KNO_3 (2,63 g, 26 mmol). Poté co bylo přidávání dokončeno byla směs při stejné teplotě míchána 20 minut, poté byla vylita do směsi led-voda. Směs byla extrahována EtOAc (50 ml x 3). Spojené organické vrstvy byly promyty vodou a solankou, sušeny nad Na_2SO_4 a zahuštěny. Zbytek byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie (směs petrolether-EtOAc, 100:1), čímž byl získán 4-[2-(2-methoxy-ethoxy)-1,1-dimethyl-ethyl]-3-nitro-fenylamin (5 g, 71 %).

N-{4-[2-(2-Methoxy-ethoxy)-1,1-dimethyl-ethyl]-3-nitro-fenyl}-acetamid

[0323] Do suspenze NaHCO_3 (10 g, 0,1 mol) v dichlormethanu (50 ml) byl při teplotě $0\text{--}5\text{ }^\circ\text{C}$ přidán 4-[2-(2-methoxy-ethoxy)-1,1-dimethyl-ethyl]-3-nitro-fenylamin (5 g, 30 mmol) a acetylchlorid (3 ml, 20 mmol). Směs byla míchána přes noc při teplotě $15\text{ }^\circ\text{C}$, poté byla vylita do vody (200 ml). Organická vrstva byla oddělena a vodná vrstva byla extrahována dichlormethanem (50 ml x 2). Spojené organické vrstvy byly promyty vodou a solankou, sušeny nad Na_2SO_4 a zahuštěny do sucha, čímž byl získán N-{4-[2-(2-methoxy-ethoxy)-1,1-dimethyl-ethyl]-3-nitro-fenyl}-acetamid (5,0 g, 87 %).

N-{3-Amino-4-[2-(2-methoxy-ethoxy)-1,1-dimethyl-ethyl]-fenyl}-acetamid

[0324] Směs N-{4-[2-(2-methoxy-ethoxy)-1,1-dimethyl-ethyl]-3-nitro-fenyl}-acetamidu (5 g, 16 mmol) a Raney Ni (1 g) v MeOH (50 ml) byla míchána 1 hodinu v atmosféře H_2 (1 atm) při teplotě místnosti. Katalyzátor byl odfiltrován a filtrát byl zahuštěn. Zbytek byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie (směs petrolether-EtOAc, 100:1), čímž byl získán N-{3-amino-4-[2-(2-methoxy-ethoxy)-1,1-dimethyl-ethyl]-fenyl}-acetamid (1,6 g, 35 %).

N-{3-Hydroxy-4-[2-(2-methoxy-ethoxy)-1,1-dimethyl-ethyl]-fenyl}-acetamid

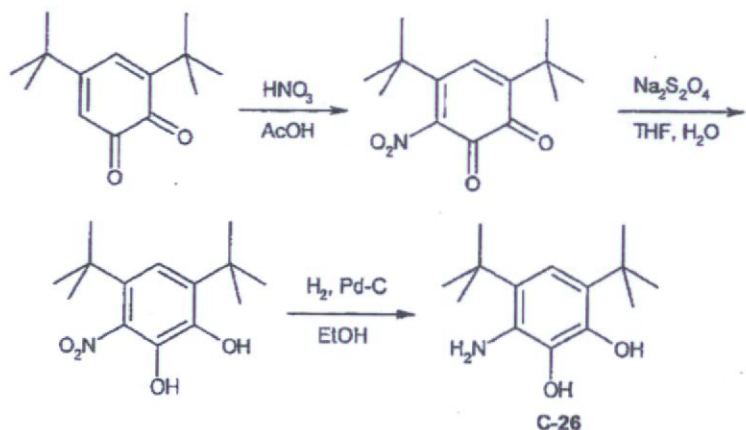
[0325] Do roztoku N-{3-amino-4-[2-(2-methoxy-ethoxy)-1,1-dimethyl-ethyl]-fenyl}-acetamidu (1,6 g, 5,7 mmol) v H₂SO₄ (15%, 6 ml) byl při teplotě 0-5 °C přidán NaNO₂. Směs byla při stejné teplotě míchána 20 minut, poté byla vylita do ledové vody. Směs byla extrahována EtOAc (30 ml x 3). Spojené organické vrstvy byly promyty vodou a solankou, byly sušeny nad Na₂SO₄ a zahuštěny. Zbytek byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie (směs petrolether-EtOAc, 100:1), čímž byl získán N-{3-hydroxy-4-[2-(2-methoxy-ethoxy)-1,1-dimethyl-ethyl]-fenyl}-acetamid (0,7 g, 38 %).

C-25; 2-(1-(2-Methoxyethoxy)-2-methylpropan-2-yl)-5-aminofenol

[0326] Směs N-{3-hydroxy-4-[2-(2-methoxy-ethoxy)-1,1-dimethyl-ethyl]-fenyl}-acetamidu (1 g, 3,5 mmol) a HCl (5 ml) byla zahřívána 1 hodinu na refluxu. Směs byla zalkalizována roztokem Na₂CO₃ na f 9, poté byla extrahována EtOAc (20 ml x 3). Spojené organické vrstvy byly promyty vodou a solankou, sušeny nad Na₂SO₄ a zahuštěny do sucha. Zbytek byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie (směs petrolether - EtOAc, 100:1), čímž byl získán 2-(1-(2-methoxyethoxy)-2-methylpropan-2-yl)-5-aminofenol (**C-25**) (61 mg, 6 %). ¹HNMR (CDCl₃) δ 9,11 (br s, 1 H), 6,96-6,98 (d, J = 8 Hz, 1 H), 6,26-6,27 (d, J = 4 Hz, 1 H), 6,17-6,19 (m, 1 H), 3,68-3,69 (m, 2 H), 3,56-3,59 (m, 4 H), 3,39 (s, 3 H), 1,37 (s, 6 H); ESI-MS 239,9 m/z (MH⁺).

Příklad 15:

[0327]



4,6-di-*tert*-Butyl-3-nitrocyclohexa-3,5-dien-1,2-dion

[0328] Do roztoku 3,5-di-*tert*-butylcyclohexa-3,5-dien-1,2-dionu (4,20 g, 19,1 mmol) v kyselině octové (115 ml) byl pomalu přidán HNO₃ (15 ml). Směs byla zahřívána 40 minut při teplotě 60 °C, předtím než byla vylita do H₂O (50 ml). Směs byla ponechána stát při teplotě místnosti 2 hodiny, poté byla umístěna na 1 hodinu do ledové lázně. Pevná látka byla izolována a promyta vodou, čímž byl získán 4,6-di-*tert*-butyl-3-nitrocyclohexa-3,5-dien-1,2-dion (1,2 g, 24 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6,89 (s, 1H), 1,27 (s, 9H), 1,24 (s, 9H).

4,6-Di-*tert*-butyl-3-nitrobenzen-1,2-diol

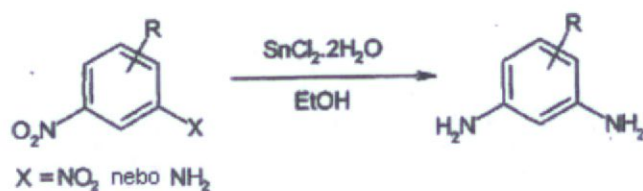
[0329] Do dělicí nálevky byla vpravena směs THF/H₂O (1:1, 400 ml), 4,6-di-*tert*-butyl-3-nitrocyclohexa-3,5-dien-1,2-dionu (4,59 g, 17,3 mmol) a Na₂S₂O₄ (3 g, 17,3 mmol). Dělicí nálevka byla zazátkována a bylo s ní třepáno 2 minuty. Směs byla zředěna EtOAc (20 ml). Vrstvy byly odděleny a organická vrstva byla promyta solankou, sušena nad MgSO₄ a zahuštěna, čímž byl získán 4,6-di-*tert*-butyl-3-nitrobenzen-1,2-diol (3,4 g, 74 %), který byl dále použit bez přečištění. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,24 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 1,35 (s, 9H), 1,25 (s, 9H).

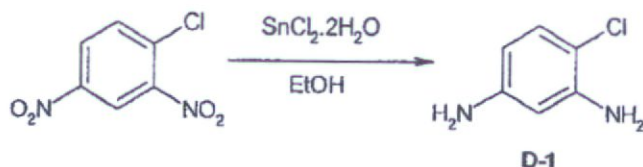
C-26; 4,6-Di-*tert*-butyl-3-aminobenzen-1,2-diol

[0330] Do roztoku 4,6-di-*tert*-butyl-3-nitrobenzen-1,2-diolu (1,92 g, 7,2 mmol) v EtOH (70 ml) byl přidán Pd-5% hm. na uhlí (200 mg). Směs byla míchána v atmosféře H₂ (1 atm) 2 hodiny. Do reakční směsi byl znovu doplněn Pd-5% hm. na uhlí (200 mg) a směs byla v atmosféře H₂ (1 atm) míchána další 2 hodiny. Směs byla přefiltrována přes Celit, filtrát byl zahuštěn a přečištěn pomocí sloupcové chromatografie (směs 10-40% ethylacetát - hexany), čímž byl získán 4,6-di-*tert*-butyl-3-aminobenzen-1,2-diol (**C-26**) (560 mg, 33 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,28 (s, 1H), 1,42 (s, 9H), 1,38 (s, 9H).

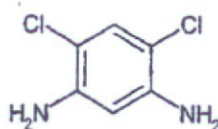
Anilíny**Příklad 1:****[0331]**

Obecné schéma

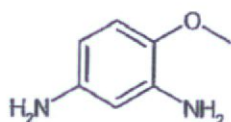


Konkrétní příklad:**[0332]****D-1; 4-Chlor-benzen-1,3-diamin**

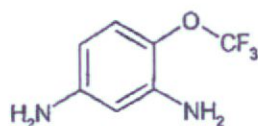
[0333] Směs 1-chlor-2,4-dinitro-benzenu (100 mg, 0,5 mmol) a $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (1,12 g, 5 mmol) v ethanolu (2,5 ml) byla míchána přes noc při teplotě místnosti. Byla přidána voda, směs byla poté zalkalizována přidáním nasyceného roztoku NaHCO_3 na f 7-8. Roztok byl extrahován ethylacetátem. Spojené organické vrstvy byly promyty solankou, sušeny nad Na_2SO_4 , přefiltrovány a zahuštěny, čímž byl získán 4-chlor-benzen-1,3-diamin (D-1) (79 mg, kvant.). HPLC retenční čas 0,38 min, 10-99% CH_3CN , cyklus 5 minut; ESI-MS 143,1 m/z (MH^+)

Další příklady:**[0334]****D-2; 4,6-Dichlor-benzen-1,3-diamin**

[0335] 4,6-Dichlor-benzen-1,3-diamin (**D-2**) byl syntetizován postupem podle shora uvedeného obecného schématu, přičemž se vycházelo z 1,5-dichlor-2,4-dinitro-benzenu. Výtěžek (95 %). HPLC retenční čas 1,88 minut, 10-99% CH_3CN , cyklus 5 minut; ESI-MS 177,1 m/z (MH^+).

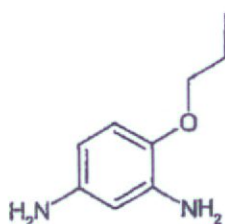
**D-3; 4-Methoxy-benzen-1,3-diamin**

[0336] 4-Methoxy-benzen-1,3-diamin (**D-3**) byl syntetizován postupem podle shora uvedeného obecného schématu, přičemž se vycházelo z 1-methoxy-2,4-dinitro-benzenu. Výtěžek (kvant.). HPLC retenční čas 0,31 minut, 10-99% CH_3CN , cyklus 5 minut.



D-4; 4-Trifluormethoxy-benzen-1,3-diamin

[0337] 4-Trifluormethoxy-benzen-1,3-diamin (**D-4**) byl syntetizován postupem podle shora uvedeného obecného schématu, přičemž se vycházelo z 2,4-dinitro-1-trifluormethoxy-benzenu. Výtěžek (89 %). HPLC retenční čas 0,91 minut, 10-99% CH₃CN, cyklus 5 minut; ESI-MS 193,3 m/z (MH⁺).

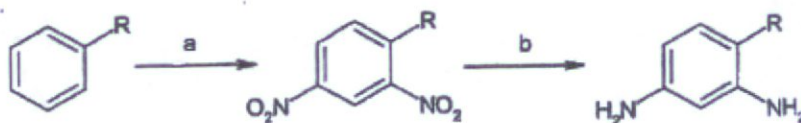


D-5; 4-Propoxybenzen-1,3-diamin

[0338] 4-Propoxybenzen-1,3-diamin (**D-5**) byl syntetizován postupem podle shora uvedeného obecného schématu, přičemž se vycházelo z 5-nitro-2-propoxy-fenylaminu. Výtěžek (79 %). HPLC retenční čas 0,54 minut, 10-99% CH₃CN, cyklus 5 minut; ESI-MS 167,5 m/z (MH⁺).

Příklad 2:

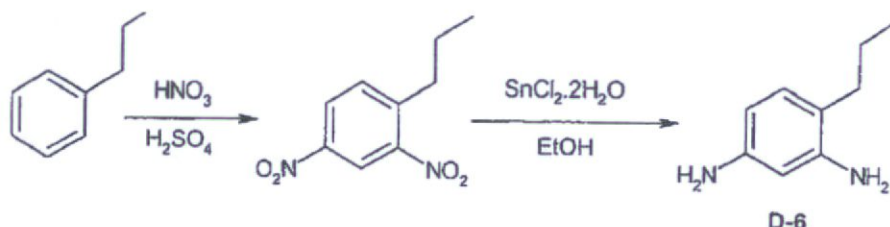
[0339]



a) HNO₃, H₂SO₄; b) SnCl₂·2H₂O, EtOH nebo H₂, Pd-C, MeOH

Konkrétní příklad:

[0340]



2,4-Dinitro-propylbenzen

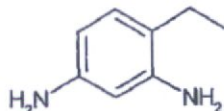
[0341] Roztok propylbenzenu (10 g, 83 mmol) v koncentrované H_2SO_4 (50 ml) byl chlazen 30 minut na teplotu $0\text{ }^\circ\text{C}$, směs koncentrované H_2SO_4 (50 ml) a dýmavé HNO_3 (25 ml) byla předem ochlazená na teplotu $0\text{ }^\circ\text{C}$, poté byla během 15 minut po částech přidána. Směs byla míchána dalších 30 minut při teplotě $0\text{ }^\circ\text{C}$, poté byla ponechána ohřát na teplotu místnosti. Směs byla vylita do směsi led (200 g) - voda (100 ml) a byla extrahována etherem (2 x 100 ml). Spojené extrakty byly promyty H_2O (100 ml) a solankou (100 ml), byly sušeny nad MgSO_4 , přefiltrovány a zahuštěny, čímž byl získán 2,4-dinitro-propylbenzen (15,6 g, 89 %). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,73 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,38 (dd, $J = 8,3$, $J = 2,2$, 1H), 7,6 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 2,96 (dd, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,06 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

D-6; 4-Propyl-benzen-1,3-diamin

[0342] Do roztoku 2,4-dinitro-propylbenzenu (2,02 g, 9,6 mmol) v ethanolu (100 ml) byl přidán SnCl_2 (9,9 g, 52 mmol), následně byla přidána koncentrovaná HCl (10 ml). Směs byla refluxována 2 hodiny, byla vylita do směsi led-voda (100 ml) a zneutralizována pevným hydrogenuhličitanem sodným. Roztok byl dále zalkalizován 10% roztokem NaOH na $f \sim 10$ a byl extrahován etherem (2 x 100 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty solankou (100 ml), sušeny nad MgSO_4 , přefiltrovány a zahuštěny, čímž byl získán 4-propyl-benzen-1,3-diamin (D-6) (1,2 g, 83 %). Pro použití v dalším kroku nebylo nutné další přečištění; nicméně, produkt nebyl dlouhodobě stabilní. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 6,82 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,11 (dd, $J = 7,5$, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,06 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 3,49 (br s, 4H, NH_2), 2,38 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,58 (m, 2H), 0,98 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); ESI-MS 151,5 m/z (MH^+).

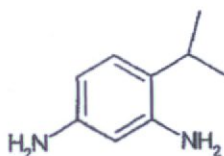
Další příklady:

[0343]



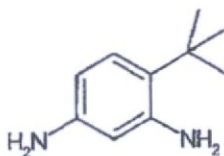
D-7; 4-Ethylbenzen-1,3-diamin

[0344] 4-Ethylbenzen-1,3-diamin (**D-7**) byl syntetizován postupem podle shora uvedeného obecného schématu, přičemž se vycházelo z ethylbenzenu. Celkový výtěžek (76 %).



D-8; 4-Isopropylbenzen-1,3-diamin

[0345] 4-Isopropylbenzen-1,3-diamin (**D-8**) byl syntetizován postupem podle shora uvedeného obecného schématu, přičemž se vycházelo z isopropylbenzenu. Celkový výtěžek (78 %).

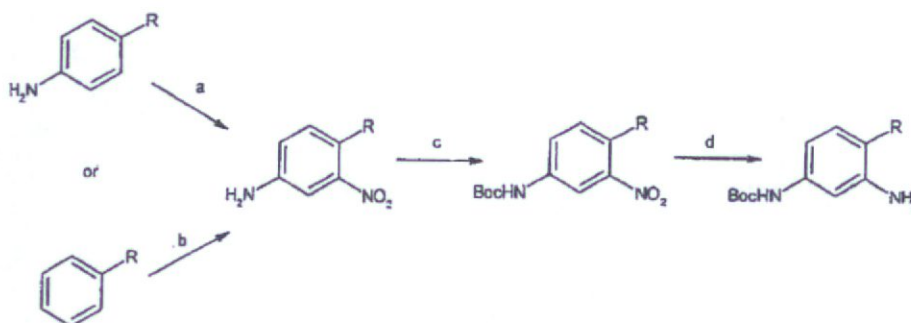


D-9; 4-*tert*-Butylbenzen-1,3-diamin

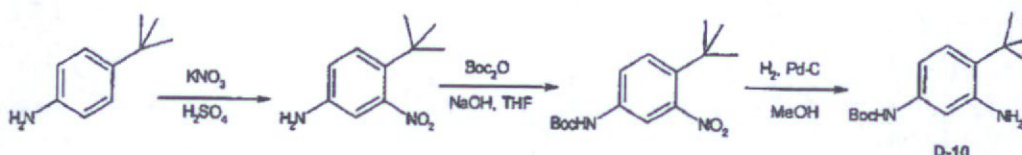
[0346] 4-*tert*-Butylbenzen-1,3-diamin (**D-9**) byl syntetizován postupem podle shora uvedeného obecného schématu, přičemž se vycházelo z *tert*-butylbenzenu. Celkový výtěžek (48 %). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,01 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,10 (dd, $J = 2,4, 8,3$ Hz, 1H), 6,01 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 3,59 (br, 4H), 1,37 (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 145,5, 145,3, 127,6, 124,9, 105,9, 104,5, 33,6, 30,1; ESI-MS 164,9 m/z (MH^+).

Příklad 3:**[0347]**

Obecné schéma



a) KNO_3 , H_2SO_4 ; b) (i) HNO_3 , H_2SO_4 ; (ii) Na_2S , S , H_2O ; c) Boc_2O , NaOH , THF ; d) H_2 , Pd-C , MeOH

Konkrétní příklad:**[0348]****4-*tert*-Butyl-3-nitro-fenylamin**

[0349] Do směsi 4-*tert*-butyl-fenylaminu (10,0 g, 67,01 mmol) rozpuštěném v H_2SO_4 (98%, 60 ml) by při teplotě 0 °C pomalu přidán KNO_3 (8,1 g, 80,41 mmol). Po ukončení přidávání byla reakční směs ponechána ohřát na teplotu místnosti a přes noc byla míchána. Směs byla poté vylita do směsi led-voda a přidáním nasyceného NaHCO_3 roztoku byla zalkalizována na f 8. Směs byla několikrát extrahována CH_2Cl_2 . Spojené organické vrstvy byly promyty solankou, sušeny nad Na_2SO_4 a zahuštěny. Zbytek byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie (směs petrolether - EtOAc, 10:1), čímž byl získán 4-*tert*-butyl-3-nitro-fenylamin (10 g, 77 %).

***tert*-Butylester (4-*tert*-Butyl-3-nitro-fenyl)-karbamové kyseliny**

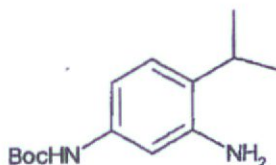
[0350] Směs 4-*tert*-butyl-3-nitro-fenylaminu (4,0 g, 20,6 mmol) a Boc_2O (4,72 g, 21,6 mmol) v NaOH (2N, 20 ml) a THF (20 ml) byla přes noc míchána při teplotě místnosti. THF byl odstraněn při sníženém tlaku. Zbytek byl rozpuštěn ve vodě a byl extrahován CH_2Cl_2 . Organická vrstva byla promyta NaHCO_3 a solankou, sušena nad Na_2SO_4 a zahuštěna, čímž byl získán *tert*-butylester (4-*tert*-butyl-3-nitro-fenyl)-karbamové kyseliny (4,5 g, 74 %).

D-10; *tert*-Butylester (3-amino-4-*tert*-butyl-fenyl)-karbamové kyseliny

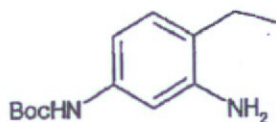
[0351] Suspenze *tert*-butylesteru (4-*tert*-butyl-3-nitro-fenyl)-karbamové kyseliny (3,0 g, 10,19 mol) a 10% Pd-C (1 g) v MeOH (40 ml) byla míchána přes noc v atmosféře H₂ (1 atm) při teplotě místnosti. Směs byla přefiltrována, filtrát byl poté zahuštěn a zbytek byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie (směs petrolether - EtOAc, 5:1), čímž byl získán *tert*-butylester (3-amino-4-*tert*-butyl-fenyl)-karbamové kyseliny (**D-10**) ve formě oleje hnědé barvy (2,5 g, 93 %). ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,10 (d, *J*= 8,4 Hz, 1 H), 6,92 (s, 1 H), 6,50-6,53 (m, 1 H), 6,36 (s, 1 H), 3,62 (br s, 2 H), 1,50 (s, 9 H), 1,38 (s, 9 H); ESI-MS 528,9 m/z (2M+H⁺).

Další příklady:

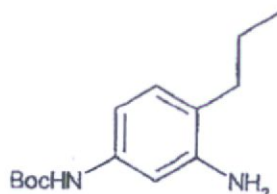
[0352]

**D-11; *tert*-Butylester (3-amino-4-isopropyl-fenyl)-karbamové kyseliny**

[0353] *tert*-Butylester (3-amino-4-isopropyl-fenyl)-karbamové kyseliny (**D-11**) byl syntetizován postupem podle shora uvedeného obecného schématu, přičemž se vycházelo z isopropylbenzenu. Celkový výtěžek (56 %).

**D-12; *tert*-Butylester (3-amino-4-ethyl-fenyl)-karbamové kyseliny**

[0354] *tert*-Butylester (3-amino-4-ethyl-fenyl)-karbamové kyseliny (**D-12**) byl syntetizován postupem podle shora uvedeného obecného schématu, přičemž se vycházelo z ethylbenzenu. Celkový výtěžek (64 %). ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 6,87 (d, *J*= 8,0 Hz, 1H), 6,81 (d, *J*= 2,2 Hz, 1H), 6,63 (dd, *J*= 8,1, *J*= 2,2, 1H), 2,47 (q, *J*= 7,4 Hz, 2H), 1,50 (s, 9H), 1,19 (t, *J*= 7,4 Hz, 3H); ESI-MS 237,1 m/z (MH⁺).

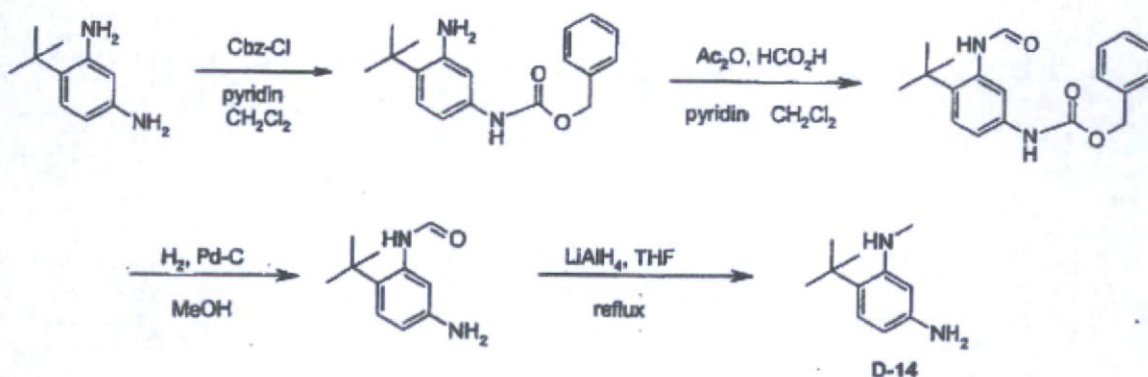


D-13; *tert*-Butylester (3-amino-4-propyl-fenyl)-karbamové kyseliny

[0355] *tert*-Butylester (3-amino-4-propyl-fenyl)-karbamové kyseliny (D-13) byl syntetizován postupem podle shora uvedeného obecného schématu, přičemž se vycházelo z propylbenzenu. Celkový výtěžek (48 %).

Příklad 4:

[0356]



Benzylester (3-amino-4-*tert*-butyl-fenyl)-karbamové kyseliny

[0357] Roztok 4-*tert*-butylbenzen-1,3-diaminu (D-9) (657 mg, 4 mmol) a pyridinu (0,39 ml, 4,8 mmol) ve směsi CH₂Cl₂ / MeOH (12/1,8 ml) byl ochlazen na teplotu 0 °C, během 10 minut byl přikapán roztok benzyl chlorformiátu (0,51 ml, 3,6 mmol) v CH₂Cl₂ (8 ml). Směs byla míchána 15 minut při teplotě 0 °C, poté byla ohřata na teplotu místnosti. Po uplynutí 1 hodiny byla směs promyta 1M kyselinou citrónovou (2 x 20 ml), nasyceným vodným hydrogenličitánem sodným (20 ml), byla sušena (Na₂SO₄), přefiltrována a zahuštěna ve vakuu, čímž byl získán surový benzylester (3-amino-4-*tert*-butyl-fenyl)-karbamové kyseliny ve formě viskózní gumy hnědé barvy (0,97 g), který byl dále použit bez přečištění. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,41-7,32 (m, 6H), 7,12 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,89 (br s, 1H), 6,57 (dd, *J* = 2,3, 8,5 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 3,85 (br s, 2H), 1,38 (s, 9H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, rotamerní) δ 153,3 (br), 145,3, 136,56, 136,18, 129,2, 128,73, 128,59, 128,29, 128,25, 127,14, 108,63 (br), 107,61 (br), 66,86, 33,9, 29,7; ESI-MS 299,1 *m/z* (MH⁺).

Benzylester (4-*terc*-butyl-3-formylamino-fenyl)-karbamové kyseliny

[0358] Roztok benzylesteru (3-amino-4-*terc*-butyl-fenyl)-karbamové kyseliny (0,97 g, 3,25 mmol) a pyridinu (0,43 ml, 5,25 mmol) v CH₂Cl₂ (7,5 ml) byl ochlazen na teplotu 0 °C, během 2 minut byl přikapán roztok anhydrid kyseliny mravenčí (3,5 mmol, připravený smícháním kyseliny mravenčí (158 µl, 4,2 mmol, 1,3 ekv.) a acetanhydridu (0,32 ml, 3,5 mmol, 1,1 ekv.) čistý a připravený před 1 hodinou) v CH₂Cl₂ (2,5 ml). Poté co bylo přidávání dokončeno byla směs ponechána ohřát na teplotu místnosti, načež byla deponována a sraženina, výsledná suspenze byla přes noc míchána. Směs byla promyta 1M kyselinou citrónovou (2 x 20 ml), nasyceným vodným hydrogenuhličitanem sodným (20 ml), sušena (Na₂SO₄) a přefiltrována. Zakalená směs byla deponována na tenké lůžko tvořené pevnou látkou výše uvedeného sušícího činidla, HPLC analýzou bylo stanoveno, že se jedná o požadovaný formamid. Filtrát byl zahuštěn na přibližně objem 5 ml, byl zředěn hexanem (15 ml), čímž došlo k vysrážení dalšího formamidu. Sušící agent (Na₂SO₄) byl suspendován methanolem (50 ml), přefiltrován a filtrát byl spojen s látkou z CH₂Cl₂ / hexan rekrystalizace. Výsledná směs byla zahuštěna, čímž byl získán benzylester (4-*terc*-butyl-3-formylamino-fenyl)-karbamové kyseliny ve formě pevné látky bělavé barvy (650 mg, 50 % ze dvou kroků). ¹H a ¹³C NMR (CD₃OD) produkt se jevil jako rotamerní směs. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, rotamerní) δ 8,27 (s, 1H-a), 8,17 (s, 1H-b), 7,42-7,26 (m, 8H), 5,17 (s, 1H-a), 5,15 (s, 1H-b), 4,86 (s, 2H), 1,37 (s, 9H-a), 1,36 (s, 9H-b); ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD, rotamerní) δ 1636,9, 163,5, 155,8, 141,40, 141,32, 139,37, 138,88, 138,22, 138,14, 136,4, 135,3, 129,68, 129,65, 129,31, 129,24, 129,19, 129,13, 128,94, 128,50, 121,4 (br), 118,7 (br), 67,80, 67,67, 35,78, 35,52, 31,65, 31,34; ESI-MS 327,5 m/z (MH⁺).

N-(5-Amino-2-*terc*-butyl-fenyl)-formamid

[0359] Baňka o objemu 100 ml byla naplněna benzylesterem (4-*terc*-butyl-3-formylamino-fenyl)-karbamové kyseliny (650 mg, 1,99 mmol), methanolem (30 ml) a 10% Pd-C (50 mg), směs byla míchána v atmosféře H₂ (1 atm) po dobu 20 hodin. CH₂Cl₂ (5 ml) byl přidán za účelem rozložení katalyzátoru a směs byla poté přefiltrována přes Celit a byla zahuštěna, čímž byl získán N-(5-amino-2-*terc*-butyl-fenyl)-formamid ve formě pevné látky bělavé barvy (366 mg, 96 %). Rotamerní s ¹H a ¹³C NMR (DMSO-*d*₆). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, rotamerní) δ 9,24 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,23 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,51 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,46 (dd, *J* = 2,5, 8,5 Hz, 1H), 6,39 (dd, *J* = 2,5, 8,5 Hz, 1H), 6,29 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,93 (s, 2H), 1,27 (s, 9H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, rotamerní) δ 164,0, 160,4, 147,37, 146,74, 135,38, 135,72, 132,48, 131,59, 127,31, 126,69, 115,15, 115,01, 112,43, 112,00, 33,92, 33,57, 31,33, 30,92; ESI-MS 193,1 m/z (MH⁺).

D-14; 4-*terc*-butyl-N³-methyl-benzen-1,3-diamin

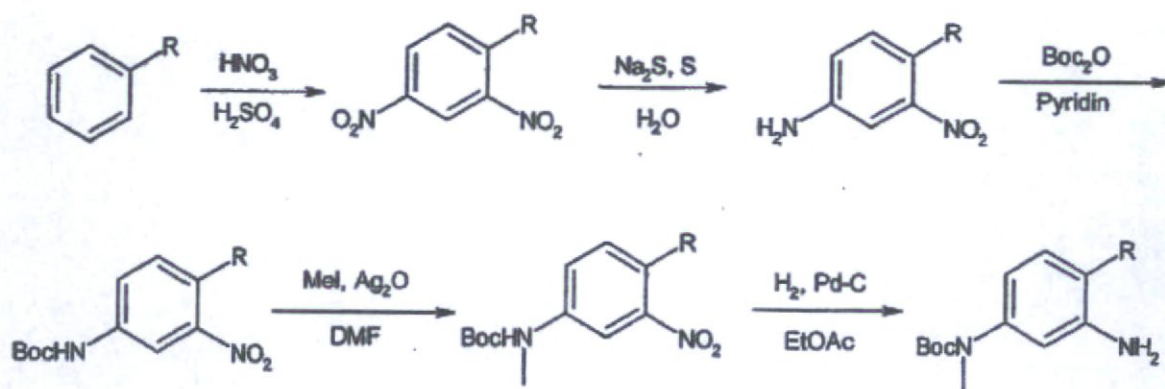
[0360] Baňka o objemu 100 ml byla naplněna N-(5-amino-2-*terc*-butyl-fenyl)-formamidem (340 mg, 1,77 mmol) a byla propláchnuta dusíkem. Byl přidán THF (10 ml) a roztok byl ochlazen na teplotu 0 °C. Během 2 minut byl přidán roztok lithialuminumhydridu v THF (4,4 ml, 1M roztok). Směs byla poté ponechána ohřát na teplotu místnosti. Směs byla refluxována 15 hodin, suspenze žluté barvy byla poté ochlazená na teplotu 0 °C, poté byla rozložena vo-

dou (170 μ l), 15% vodným NaOH (170 μ l) a vodou (510 μ l), které byly přidány následně a směs byla míchána 30 minut při teplotě místnosti. Směs byla přefiltrována přes Celit, filtrační koláč byl promyt methanolem (50 ml). Spojené filtráty byly zahuštěny ve vakuu, čímž byla získána pevná látka šedo-hnědé barvy, která byla rozdělena mezi chloroform (75 ml) a vodu (50 ml). Organická vrstva byla oddělena, promyta vodou (50 ml), sušena (Na_2SO_4), přefiltrována a zahuštěna, čímž byl získán 4-*tert*-butyl-*N*³-methylbenzen-1,3-diamin (**D-143.**) ve formě oleje hnědé barvy, který byl stáním ponechán ztuhnout (313 mg, 98 %). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,01 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 6,05 (dd, $J=2,4, 8,1$ Hz, 1H), 6,03 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 3,91 (br s, 1H), 3,52 (br s, 2H), 2,86 (s, 3H), 1,36 (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 148,4, 145,7, 127,0, 124,3, 103,6, 98,9, 33,5, 31,15, 30,31; ESI-MS 179,1 m/z (MH^+).

Příklad 5:

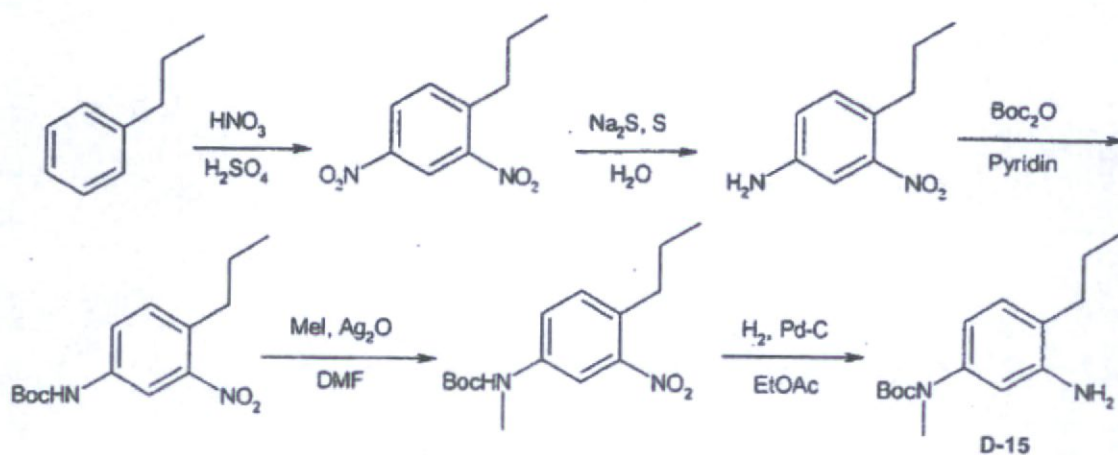
[0361]

Obecné schéma



Konkrétní příklad:

[0362]



2,4-Dinitro-propylbenzen

[0363] Roztok propylbenzenu (10 g, 83 mmol) v koncentrované H_2SO_4 (50 ml) byl po dobu 30 minut ochlazován na teplotu $0\text{ }^\circ\text{C}$, během 15 minut byl po částech přidáván roztok koncentrované H_2SO_4 (50 ml) a dýmové HNO_3 (25 ml), předem ochlazené na teplotu $0\text{ }^\circ\text{C}$. Směs byla míchána dalších 30 minut při teplotě $0\text{ }^\circ\text{C}$, poté byla ponechána ohřát na teplotu místnosti. Směs byla vylita do směsi led (200 g) - voda (100 ml) a byla extrahována etherem (2 x 100 ml). Spojené extrakty byly promyty H_2O (100 ml) a solankou (100 ml), sušeny nad MgSO_4 , přefiltrovány a zahuštěny, čímž byl získán 2,4-dinitro-propylbenzen (15,6 g, 89 %). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,73 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,38 (dd, $J = 8,3, 2,2$ Hz, 1H), 7,6 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 2,96 (m, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,06 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

4-Propyl-3-nitroanilin

[0364] Suspenze 2,4-dinitro-propylbenzenu (2 g, 9,5 mmol) v H_2O (100 ml) byla zahřívána blízko refluxu a byla intenzivně míchána. Čirý roztok polysulfidu oranžovo-červené barvy (300 ml, 10 ekv.), předem připraveného zahříváním nanohydrátu sulfidu sodného (10,0 g), prášku síry (2,60 g) a H_2O (400 l), byl přikapán během 45 minut. Roztok červeno-hnědé barvy byl zahříván 1,5 hodiny na refluxu. Směs byla ochlazena na teplotu $0\text{ }^\circ\text{C}$, poté byla extrahována etherem (2 x 200 ml). Spojené organické extrakty byly sušeny nad MgSO_4 , přefiltrovány a zahuštěny při sníženém tlaku, čímž byl získán 4-propyl-3-nitroanilin (1,6 g, 93 %), který byl dále použit bez přečištění.

terc-Butylester (3-nitro-4-propyl-fenyl)-karbamové kyseliny

[0365] 4-Propyl-3-nitroanilin (1,69 g, 9,4 mmol) byl rozpuštěn v pyridinu (30 ml), přičemž docházelo k míchání. Byl přidán Boc anhydrid (2,05 g, 9,4 mmol). Směs byla míchána a zahřívána 1 hodinu na refluxu, předtím než bylo rozpouštědlo odstraněno ve vakuu. Získaný olej byl opět rozpuštěn v CH_2Cl_2 (300 ml) a promyt vodou (300 ml) a solankou (300 ml), byl sušen nad Na_2SO_4 , přefiltrován a zahuštěn. Surový olej, který obsahoval oba mono- a bis-acylované nitro produkty byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie (směs 0-10% CH_2Cl_2 - MeOH), čímž byl získán terc-butylester (3-nitro-4-propylfenyl)-karbamové kyseliny (2,3 g, 87 %).

terc-Butylester methyl-(3-nitro-4-propyl-fenyl)-karbamové kyseliny

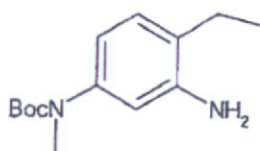
[0366] Do roztoku terc-butylesteru (3-nitro-4-propyl-fenyl)-karbamové kyseliny (200 mg, 0,71 mmol) v DMF (5 ml) byl přidán Ag_2O (1,0 g, 6,0 mmol), následně byl přidán methyljodid (0,20 ml, 3,2 mmol). Výsledná suspenze byla míchána 18 hodin při teplotě místnosti a byla přefiltrována přes vrstvu Celitu. Filtrační koláč byl promyt CH_2Cl_2 (10 ml). Filtrát byl zahuštěn ve vakuu. Surový olej byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie (směs 0-10% CH_2Cl_2 - MeOH), čímž byl získán terc-butylester methyl-(3-nitro-4-propyl-fenyl)-karbamové kyseliny ve formě oleje žluté barvy (110 mg, 52 %). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,78 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,42 (dd, $J = 8,2, 2,2$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 3,27 (s, 3H), 2,81 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 1,66 (m, 2H), 1,61 (s, 9H), 0,97 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

D-15; *tert*-Butylester (3-amino-4-propyl-fenyl)-methyl-karbamové kyseliny

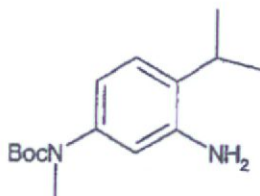
[0367] Do roztoku *tert*-butylesteru methyl-(3-nitro-4-propyl-fenyl)-karbamové kyseliny (110 mg, 0,37 mmol) v EtOAc (10 ml) byl přidán 10% Pd-C (100 mg). Výsledná suspenze byla míchána 2 dny v atmosféře H₂ (1 atm) při teplotě místnosti. Průběh reakce byl monitorován pomocí TLC. Po dokončení reakce byla reakční směs přefiltrována přes vrstvu Celitu. Filtrát byl zahuštěn ve vakuu, čímž byl získán *tert*-butylester (3-amino-4-propyl-fenyl)-methyl-karbamové kyseliny (**D-15**) ve formě krystalické sloučeniny (80 mg, 81 %). ESI-MS 265,3 m/z (MH⁺).

Další příklady:

[0368]

**D-16; *tert*-Butylester (3-amino-4-ethyl-fenyl)-methyl-karbamové kyseliny**

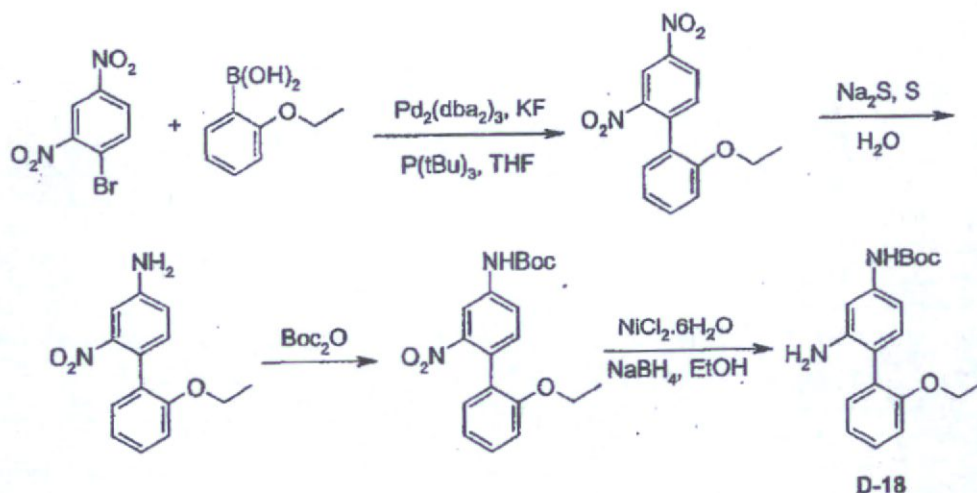
[0369] *tert*-Butyl ester (3-amino-4-ethyl-fenyl)-methyl-karbamové kyseliny (**D-16**) byl syntetizován postupem podle shora uvedeného obecného schématu, přičemž se vycházelo z ethylbenzenu. Celkový výtěžek (57 %).

**D-17; *tert*-Butylester (3-amino-4-isopropyl-fenyl)-methyl-karbamové kyseliny**

[0370] *tert*-Butylester (3-amino-4-isopropyl-fenyl)-methyl-karbamové kyseliny (**D-17**) byl syntetizován postupem podle shora uvedeného obecného schématu, přičemž se vycházelo z isopropylbenzenu. Celkový výtěžek (38 %).

Příklad 6:

[0371]



2'-Ethoxy-2,4-dinitro-biphenyl

[0372] Tlaková nádoba byla naplněna 2-ethoxyfenylboronovou kyselinou (0,66 g, 4,0 mmol), KF (0,77 g, 13 mmol), Pd₂(dba)₃ (16 mg, 0,02 mmol) a 2,4-dinitro-brombenzenem (0,99 g, 4,0 mmol) v THF (5 ml). Nádoba byla proplachována 1 minutu argonem, následně byl přidán tri-*tert*-butylfosfin (0,15 ml, 0,48 mmol, 10% roztok v hexanech). Reakční nádoba byla proplachována další 1 minutu argonem, poté byla utěsněna a zahřívána přes noc při teplotě 80 °C. Roztok byl ochlazen na teplotu místnosti, poté byl přefiltrován přes vrstvu Celitu. Filtrační koláč byl promyt CH₂Cl₂ (10 ml), spojené organické extrakty byly zahuštěny při sníženém tlaku, čímž byl získán surový produkt 2'-ethoxy-2,4-dinitro-biphenyl (0,95 g, 82 %). Přečištění nebylo provedeno. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,75 (s, 1H), 8,43 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,40 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,08 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,88 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,44 (q, *J* = 6,6 Hz, 2H), 1,24 (t, *J* = 6,6 Hz, 3H); HPLC retenční čas 3,14 minut, 10-100% CH₃CN, gradient 5 min.

2'-Ethoxy-2-nitrobiphenyl-4-yl amin

[0373] Čirý roztok polysulfidu oranžovo-červené barvy (120 ml, 7,5 ekv.), předem připravený zahříváním monohydrátu sulfidu sodného (10 g), síry (1,04 g) a vody (160 ml), byl během 45 minut přikapán při teplotě 90 °C do suspenze 2'-ethoxy-2,4-dinitro-biphenylu (1,2 g, 4,0 mmol) ve vodě (40 ml). Roztok červeno-hnědé barvy byl zahříván 1,5 hodiny na refluxu. Směs byla ochlazená na teplotu místnosti, byl přidán pevný NaCl (5 g). Roztok byl extrahován CH₂Cl₂ (3 x 50 ml) a spojené organické extrakty byly zahuštěny, čímž byl získán 2'-ethoxy-2-nitrobiphenyl-4-yl amin (0,98 g, 95 %), který byl použit v dalším kroku bez přečištění. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,26 (m, 2H), 7,17 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,00 (t, *J* = 6,9 Hz, 1H), 6,83 (m, 2H), 3,91 (q, *J* = 6,9 Hz, 2H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); HPLC retenční čas 2,81 minut, 10-100% CH₃CN, gradient 5 minut; ESI-MS 259,1 m/z (MH⁺).

terc-Butylester (2'-ethoxy-2-nitrobifenyl-4-yl)-karbamové kyseliny

[0374] Směs 2'-ethoxy-2-nitrobifenyl-4-yl aminu (0,98 g, 4,0 mmol) a Boc_2O (2,6 g, 12 mmol) byla zahřívána horkovzdušnou pistolí. Po spotřebování veškeré výchozí látky, bylo stanoveno pomocí TLC, byla surová směs přečištěna pomocí flash chromatografie (silikagel, CH_2Cl_2), čímž byl získán *terc*-butylester (2'-ethoxy-2-nitrobifenyl-4-yl)-karbamové kyseliny (1,5 g, 83 %). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,99 (s, 1H), 7,55 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,25 (m, 3H), 6,99 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,82 (m, 2H), 3,88 (q, $J = 6,9$ Hz, 2H), 1,50 (s, 9 H), 1,18 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H); HPLC retenční čas 3,30 minut, 10-100% CH_3CN , gradient 5 minut.

D-18; *terc*-Butylester (2'-ethoxy-2-aminobifenyl-4-yl)-karbamové kyseliny

[0375] Do roztoku $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0,26 g, 1,1 mmol) v EtOH (5 ml) byl při teplotě -10 °C přidán NaBH_4 (40 mg, 1,1 mmol). Bylo pozorováno uvolňování plynu a tvorba černé sraženiny. Směs byla míchána 5 minut, poté byl přidán roztok *terc*-butylesteru 2'-ethoxy-2-nitrobifenyl-4-yl)karbamové kyseliny (0,50 g, 1,1 mmol) v EtOH (2 ml). Během 20 minut byl ve 3 porcích přidán další NaBH_4 (80 mg, 60 mmol). Reakční směs byla míchána 20 minut při teplotě 0 °C, následně byl přidán NH_4OH (4 ml, 25% vodný roztok). Výsledný roztok byl míchán 20 minut. Surová směs byla přefiltrována přes krátkou vrstvu silikagelu. Koláč silikagelu byl propláchnut 5% MeOH v CH_2Cl_2 (10 ml) a spojené organické extrakty byly zahuštěny při sníženém tlaku, čímž byl získán *terc*-butylester (2'-ethoxy-2-aminobifenyl-4-yl)-karbamové kyseliny (**D-18**) (0,36 g, kvant.), který byl dále použit bez přečištění. HPLC retenční čas 2,41 minut, 10-100% CH_3CN , gradient 5 minut; ESI-MS 329,3 m/z (MH^+).

Příklad 7:**[0376]****D-19; N-(3-Amino-5-trifluormethyl-fenyl)-methansulfonamid**

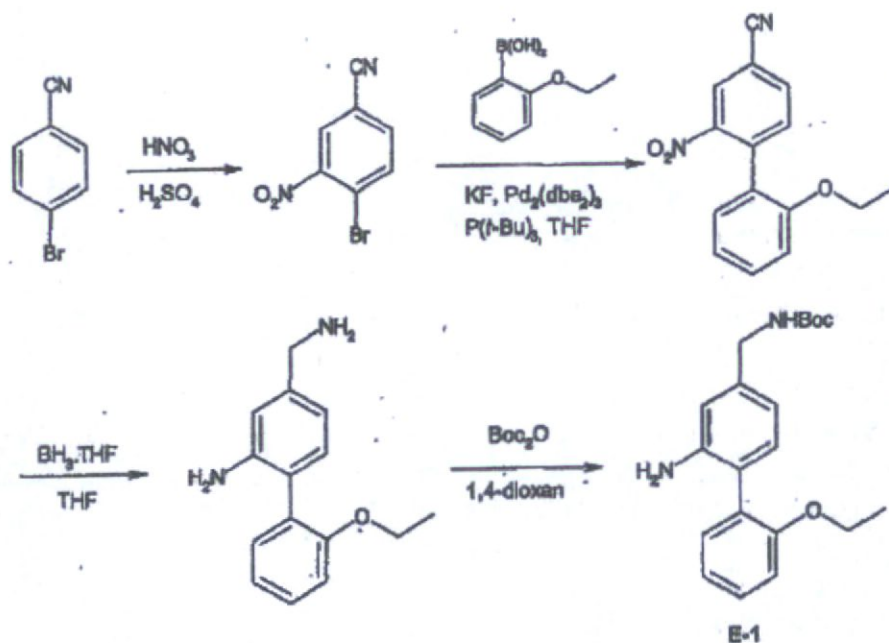
[0377] Roztok 5-trifluormethyl-benzen-1,3-diaminu (250 mg, 1,42 mmol) v pyridinu (0,52 ml) a CH_2Cl_2 (6,5 ml) byl ochlazen na teplotu 0 °C. Pomalu byl přidáván methansulfonyl chlorid (171 mg, 1,49 mmol), tak aby hodnota teploty roztoku zůstala pod teplotou 10 °C. Směs byla míchána při teplotě okolo ~ 8 °C, poté byla po 30 minutách ponechána ohřát na teplotu místnosti. Reakční směs byla míchána 4 hodiny při teplotě místnosti, reakce byla poté téměř dokončena, stanoveno pomocí LCMS analýzy. Reakční směs byla rozložena nasyceným vodným roztokem NH_4Cl (10 ml), byla extrahována CH_2Cl_2 (4 x 10 ml), sušena nad Na_2SO_4 , přefiltrována a zahuštěna, čímž byl získán N-(3-amino-5-trifluormethyl-fenyl)-methansulfonamid (**D-19**) ve formě polo-pevné látky načervenalé barvy (0,35 g, 97 %), která byla dále použita bez pře-

čištění. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 6,76 (m, 1H), 6,70 (m, 1H), 6,66 (s, 1H), 3,02 (s, 3H); ESI-MS 255,3 m/z (MH^+).

Další aminy

Příklad 1:

[0378]



4-Brom-3-nitrobenzonitril

[0379] Do roztoku 4-brombenzonitrilu (4,0 g, 22 mmol) v koncentrované H_2SO_4 (10 ml) byla při teplotě 0°C přikapána kyselina dusičná (6 ml). Reakční směs byla míchána 30 minut při teplotě 0°C , poté byla míchána 2,5 hodiny při teplotě místnosti. Výsledný roztok byl vylit do směsi led-voda. Sraženina bílé barvy byla izolována pomocí filtrace a byla promývána vodou, dokud promývací podíly nebyly neutrální. Pevná látka byla 2 x rekrystalizována ze směsi ethanol/voda (1:1, 20 ml), čímž byl získán 4-brom-3-nitrobenzonitril ve formě krystalické pevné látky bílé barvy (2,8 g, 56 %). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,54 (s, 1H), 8,06 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,99 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 150,4, 137,4, 136,6, 129,6, 119,6, 117,0, 112,6; HPLC retenční čas 1,96 minut, 10-100% CH_3CN , gradient 5 minut; ESI-MS 227,1 m/z (MH^+).

2'-Ethoxy-2-nitrobifenyl-4-karbonitril

[0380] Baňka s kulatým dnem o objemu 50 ml byla naplněna 4-brom-3-nitrobenzonitrilem (1,0 g 4,4 mmol), 2-ethoxyfenylboronovou kyselinou (731 mg, 4,4 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (18 mg, 0,022 mmol) a fluoridem draselným (786 mg, 13,5 mmol). Reakční nádoba byla odsáta a byla naplněna argonem. Byl přidán suchý THF (300 ml), následně byl přidán $\text{P}(\text{t-Bu})_3$ (0,11 ml, 10%

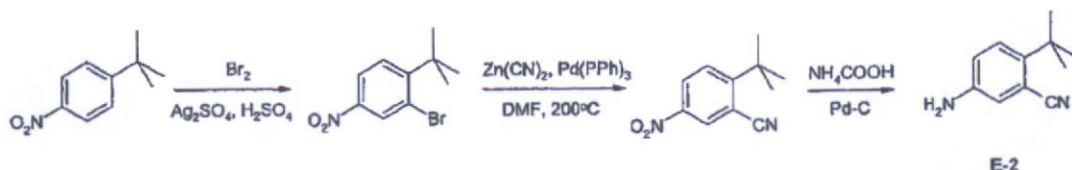
hm. v hexanu). Reakční směs byla míchána 30 minut při teplotě místnosti, poté byla zahřívána 16 hodin při teplotě 80 °C. Výsledná směs byla ochlazena na teplotu místnosti, poté byla přefiltrována přes vrstvu Celitu a zahuštěna. 2'-Ethoxy-2-nitrobifenyl-4-karbonitril byl izolován ve formě pevné látky žluté barvy (1,12 g, 95 %). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,51 (s, 1H), 8,20 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,41 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,08 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 3,91 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,12 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 154,9, 149,7, 137,3, 137,2, 134,4, 131,5, 130,4, 128,4, 125,4, 121,8, 117,6, 112,3, 111,9, 64,1, 14,7; HPLC retenční čas 2,43 minut, 10-100% CH₃CN, gradient 5 minut; ESI-MS 269,3 m/z (MH⁺).

4-Aminomethyl-2'-ethoxy-bifenyl-2-ylamin

[0381] Do roztoku 2'-ethoxy-2-nitrobifenyl-4-karbonitrilu (500 mg, 1,86 mmol) v THF (80 ml) byl během 30 minut při teplotě 0 °C přidán roztok BH₃.THF (5,6 ml, 10% hm. v THF, 5,6 mmol). Reakční směs byla míchána 3 hodiny při teplotě 0 °C, poté byla míchána 15 hodin při teplotě místnosti. Reakční roztok byl zchlazen na teplotu 0 °C, byla přidána směs H₂O/THF (3 ml). Směsí bylo třepáno 6 hodin při teplotě místnosti, těkavé látky byly poté odstraněny při sníženém tlaku. Zbytek byl rozpuštěn v EtOAc (100 ml) a byl extrahován 1N HCl (2 x 100 ml). Vodná fáze byla zalkalizována přidáním roztoku 1N NaOH na pH 1 a byla extrahována EtOAc (3 x 50 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty vodou (50 ml), sušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a odpařeny. Látka byla sušena ve vakuu, čímž byl izolován 4-aminomethyl-2'-ethoxy-bifenyl-2-ylamin ve formě oleje hnědé barvy (370 mg, 82 %). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,28 (dt, *J* = 7,2 Hz, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,09 (dd, *J* = 7,2 Hz, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,96 (dt, *J* = 7,2 Hz, *J* = 0,9 Hz, 1H), 6,83 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,66 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 6,57 (dd, *J* = 7,5 Hz, *J* = 1,5 Hz, 1H), 4,29 (s, 2H), 4,02 (q, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H), 1,21 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H); HPLC retenční čas 1,54 min, 10-100% CH₃CN, gradient 5 minut; ESI-MS 243,3 m/z (MH⁺).

E-1; *terc*-Butylester (2-amino-2'-ethoxy-bifenyl-4-ylmethyl)karbamové kyseliny

[0382] Roztok Boc₂O (123 mg, 0,565 mmol) v 1,4-dioxanu (10 ml) byl během 30 minut přidán do roztoku 4-aminomethyl-2'-ethoxy-bifenyl-2-ylaminu (274 mg, 1,13 mmol) v 1,4-dioxanu (10 ml). Reakční směs byla míchána 16 hodin při teplotě místnosti. Těkavé látky byly odstraněny na rotační vakuové odparce. Zbytek byl přečištěn pomocí flash chromatografie (silikagel, směs EtOAc - CH₂Cl₂, 1:4), čímž byl získán *terc*-butylester (2-Amino-2'-ethoxy-bifenyl-4-ylmethyl)karbamové kyseliny (E-1) ve formě oleje světle žluté barvy (119 mg, 31 %). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,27 (m, 2H), 7,07 (dd, *J* = 7,2 Hz, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,95 (dt, *J* = 7,2 Hz, *J* = 0,9 Hz, 1H), 6,81 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,45 (dd, *J* = 7,8 Hz, *J* = 1,5 Hz, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,00 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,20 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); HPLC retenční čas 2,34 minut, 10-100% CH₃CN, gradient 5 minut; ESI-MS 343,1 m/z (MH⁺).

Příklad 2:**[0383]****2-Brom-1-*tert*-butyl-4-nitrobenzen**

[0384] Do roztoku 1-*tert*-butyl-4-nitrobenzenu (8,95 g, 50 mmol) a síranu stříbrného (10 g, 32 mmol) v 50 ml 90% kyseliny siřné byl přikapán bróm (7,95 g, 50 mmol). Směs byla kontinuálně míchána přes noc při teplotě místnosti, poté byla vylita do zředěného roztoku hydrogensířičitanu sodného a 3 x byla extrahována EtOAc. Spojené organické vrstvy byly promyty solankou a sušeny nad MgSO₄. Směs byla přefiltrována, filtrát byl zahuštěn, čímž byl získán 2-brom-1-*tert*-butyl-4-nitrobenzen (12,7 g, 98 %), který byl použit bez přečištění. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,47 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,11 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 1,57 (s, 9H); HPLC retenční čas 4,05 min, 10-100 % CH₃CN, gradient 5 minut.

2-*tert*-Butyl-5-nitrobenzonitril

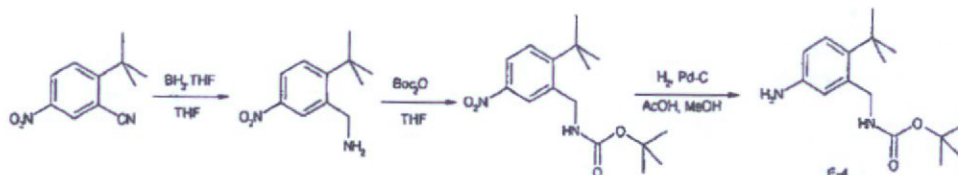
[0385] Do roztoku 2-brom-1-*tert*-butyl-4-nitrobenzenu (2,13 g, 8,2 mmol) a Zn(CN)₂ (770 mg, 6,56 mmol) v DMF (10 ml) byl v atmosféře dusíku přidán Pd(PF₃)₄ (474 mg, 0,41 mmol). Směs byla zahřívána 5 hodin v utěsněné nádobě při teplotě 205 °C. Směs byla ochlazená na teplotu místnosti, poté byla zředěna vodou a 2 x byla extrahována EtOAc. Spojené organické vrstvy byly promyty solankou a sušeny nad MgSO₄. Rozpouštědlo bylo odstraněno, zbytek byl poté přečištěn pomocí sloupcové chromatografie (směs 0-10% EtOAc-Hexan), čímž byl získán 2-*tert*-butyl-5-nitrobenzonitril (1,33 g, 80 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,55 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,36 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 1,60 (s, 9H); HPLC retenční čas 3,42 minut, 10-100% CH₃CN, gradient 5 minut.

E-2; 2-*tert*-Butyl-5-aminobenzonitril

[0386] Do refluxujícího roztoku 2-*tert*-butyl-5-nitrobenzonitrilu (816 mg, 4,0 mmol) v EtOH (20 ml) byl přidán mravenčan amonný (816 mg, 12,6 mmol), následně byl přidán 10% Pd-C (570 mg). Reakční směs byla refluxována dalších 90 minut, byla ochlazená na teplotu místnosti a přefiltrována přes Celit. Filtrát byl zahuštěn, čímž byl získán 2-*tert*-butyl-5-aminobenzonitril (E-2) (630 mg, 91 %), který byl použit bez dalšího přečištění. HPLC retenční čas 2,66 minut, 10-99% CH₃CN, cyklus 5 minut; ESI-MS 175,2 m/z (MH⁺).

Příklad 3:

[0387]

**(2-*tert*-Butyl-5-nitrofenyl)methanamin**

[0388] Do roztoku 2-*tert*-butyl-5-nitrobenzonitrilu (612 mg, 3,0 mmol) v THF (10 ml) byl pod atmosférou dusíku přidán roztok $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (12 ml, 1M v THF, 12,0 mmol). Reakční směs byla míchána přes noc při teplotě 70 °C, poté byla ochlazena na teplotu 0 °C. Byl přidán methanol (2 ml), následně byl přidán 1N HCl (2 ml). Roztok byl refluxován 30 minut, poté byl zředěn vodou a extrahován EtOAc. Vodná vrstva byla zalkalizována 1N NaOH a 2 x extrahována EtOAc. Spojené organické vrstvy byly promyty solankou a sušeny nad Mg_2SO_4 . Rozpouštědlo bylo odstraněno, zbytek byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie (směs 0-10% MeOH - CH_2Cl_2), čímž byl získán (2-*tert*-butyl-5-nitrofenyl)methanamin (268 mg, 43 %). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,54 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,99 (dd, $J = 8,8, 2,8$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,03 (s, 2H), 2,00 (t, $J = 2,1$ Hz, 2H), 1,40 (s, 9H); HPLC retenční čas 2,05 min, 10-100% CH_3CN , gradient 5 minut; ESI-MS 209,3 m/z (MH^+).

tert-Butyl 2-*tert*-butyl-5-nitrobenzylkarbamát

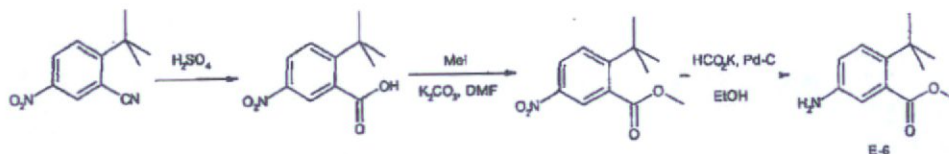
[0389] Roztok (2-*tert*-butyl-5-nitrofenyl)methanaminu (208 mg, 1 mmol) a Boc_2O (229 mg, 1,05 mmol) v THF (5 ml) byl refluxován 30 minut. Roztok byl ochlazen na teplotu místnosti, poté byl zředěn vodou a extrahován EtOAc. Spojené organické vrstvy byly promyty solankou a sušeny nad MgSO_4 . Směs byla přefiltrována, filtrát byl poté zahuštěn, čímž byl získán *tert*-butyl 2-*tert*-butyl-5-nitrobenzylkarbamát (240 mg, 78 %), který byl použit bez dalšího přečištění. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,26 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,09 (dd, $J = 8,8, 2,5$ Hz, 1H), 7,79 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,52 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 1,48 (s, 18H); HPLC retenční čas 3,72 minut, 10-100% CH_3CN , gradient 5 minut.

E-4; *tert*-Butyl 2-*tert*-butyl-5-aminobenzylkarbamát

[0390] Do roztoku *tert*-butyl 2-*tert*-butyl-5-nitrobenzylkarbamátu (20 mg, 0,065 mmol) ve směsi 5% AcOH-MeOH (1 ml) byl v atmosféře dusíku přidán 10% Pd-C (14 mg). Směs byla míchána 1 hodinu v atmosféře H_2 (1 atm) při teplotě místnosti. Katalyzátor byl odstraněn pomocí filtrace přes Celit, filtrát byl zahuštěn, čímž byl získán *tert*-butyl 2-*tert*-butyl-5-aminobenzylkarbamát (**E-4**), který byl použit bez dalšího přečištění. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,09 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,62 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 6,47 (dd, $J = 8,5, 2,6$ Hz, 1H), 4,61 (br s, 1H), 4,40 (d, $J = 5,1$ Hz, 2H), 4,15 (br s, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,29 (s, 9H); HPLC retenční čas 2,47 minut, 10-100% CH_3CN , gradient 5 minut; ESI-MS 279,3 m/z (MH^+).

Příklad 4:

[0391]

**2-*tert*-Butyl-5-nitrobenzoové kyseliny**

[0392] Roztok 2-*tert*-butyl-5-nitrobenzonitrilu (204 mg, 1 mmol) v 5 ml 75% H₂SO₄ byl vystaven 30 minut mikrovlnnému záření při teplotě 200 °C. Reakční směs byla vylita do ledu, byla extrahována EtOAc, promyta solankou a sušena nad MgSO₄. Směs byla přefiltrována, filtrát byl zahuštěn, čímž byl získán 2-*tert*-butyl-5-nitrobenzoové kyseliny (200 mg, 90 %), který byl použit bez dalšího přečištění. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,36 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,24 (dd, J = 8,9, 2,6 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,9 Hz, 1H) 1,51 (s, 9H); HPLC retenční čas 2,97 minut, 10-100% CH₃CN, gradient 5 minut.

Methyl 2-*tert*-butyl-5-nitrobenzoát

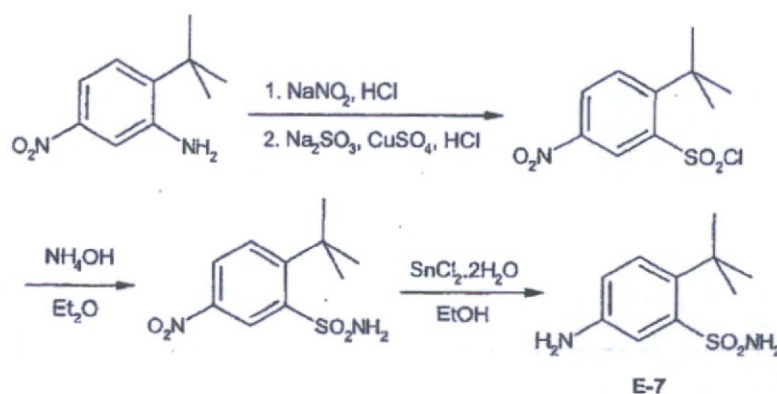
[0393] Do směsi 2-*tert*-butyl-5-nitrobenzoové kyseliny (120 mg, 0,53 mmol) a K₂CO₃ (147 mg, 1,1 mmol) v DMF (5,0 ml) byl přidán CH₃I (40 μl, 0,64 mmol). Reakční směs byla míchána 10 minut při teplotě místnosti, byla zředěna vodou a extrahována EtOAc. Spojené organické vrstvy byly promyty solankou a sušeny nad MgSO₄. Směs byla přefiltrována, filtrát byl zahuštěn, čímž byl získán methyl 2-*tert*-butyl-5-nitrobenzoát, který byl použit bez dalšího přečištění. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,20 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,17 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,11 (s, 3H), 1,43 (s, 9H).

E-6; Methyl 2-*tert*-butyl-5-aminobenzoát

[0394] Do refluxujícího roztoku 2-*tert*-butyl-5-nitrobenzoátu (90 mg, 0,38 mmol) v EtOH (2,0 ml) byl přidán mravenčan draselný (400 mg, 4,76 mmol) ve vodě (1 ml); následně bylo přidáno 20 mg 10% Pd-C. Reakční směs byla refluxována dalších 40 minut, ochlazena na teplotu místnosti a přefiltrována přes Celit. Filtrát byl zahuštěn, čímž byl získán methyl 2-*tert*-butyl-5-aminobenzoát (**E-6**) (76 mg, 95 %), který byl použit bez dalšího přečištění. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,24 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,67 (dd, J = 8,6, 2,7 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 1,34 (s, 9H); HPLC retenční čas 2,19 minut, 10-99% CH₃CN, cyklus 5 minut; ESI-MS 208,2 m/z (MH⁺).

Příklad 5:

[0395]

**2-*tert*-Butyl-5-nitrobenzen-1-sulfonyl chloridu**

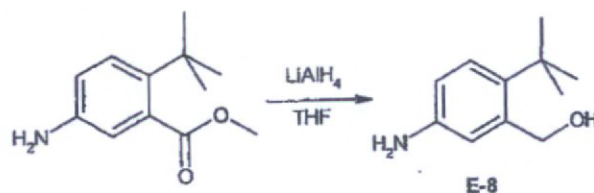
[0396] Suspenze 2-*tert*-butyl-5-nitrobenzenaminu (0,971 g, 5 mmol) v koncentrované HCl (5 ml) byla ochlazena na teplotu 5-10 °C, byl přikapán roztok NaNO₂ (0,433 g, 6,3 mmol) v H₂O (0,83 ml). Směs byla kontinuálně míchána 0,5 hodiny, po této době byla směs vakuově přefiltrována. Filtrát byl při teplotě 3-5 °C přidán současně s roztokem Na₂SO₃ (1,57 g, 12,4 mmol) ve H₂O (2,7 ml) do míchaného roztoku CuSO₄ (0,190 g, 0,76 mmol) a Na₂SO₃ (1,57 g, 12,4 mmol) v HCl (11,7 ml) a H₂O (2,7 ml). Směs byla kontinuálně míchána 0,5 hodiny, výsledná sraženina byla odfiltrována, promyta vodou a sušena, čímž byl získán 2-*tert*-butyl-5-nitrobenzen-1-sulfonyl chlorid (0,235 g, 17 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,13 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,36 (dd, J = 8,9, 2,5 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 1,59 (s, 9H).

2-*tert*-Butyl-5-nitrobenzen-1-sulfonamid

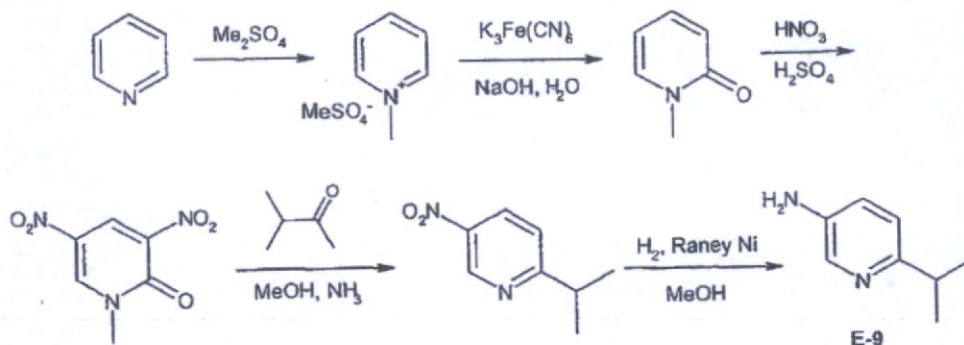
[0397] Do roztoku 2-*tert*-butyl-5-nitrobenzen-1-sulfonyl chloridu (100 mg, 0,36 mmol) v etheru (2 ml) byl při teplotě 0 °C přidán vodný NH₄OH (128 μl, 3,6 mmol). Směs byla míchána přes noc při teplotě místnosti, byla zředěna vodou a extrahována etherem. Spojené etherové extrakty byly promyty solankou a sušeny nad Na₂SO₄. Rozpouštědlo bylo odstraněno, zbytek byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie (směs 0-50% EtOAc-Hexan), čímž byl získán 2-*tert*-butyl-5-nitrobenzen-1-sulfonamid (31,6 mg, 34 %).

E-7; 2-*tert*-Butyl-5-aminobenzen-1-sulfonamid

[0398] Roztok 2-*tert*-butyl-5-nitrobenzen-1-sulfonamidu (32 mg, 0,12 mmol) a SnCl₂·2H₂O (138 mg, 0,61 mmol) v EtOH (1,5 ml) byl zahříván 30 minut v mikrovlnném reaktoru při teplotě 100 °C. Směs byla zředěna EtOAc a vodou, zalkalizována nasyceným NaHCO₃ a přefiltrována přes Celit. Organická vrstva byla oddělena z vody a sušena nad Na₂SO₄. Rozpouštědlo bylo odstraněno odpařením, čímž byl získán 2-*tert*-butyl-5-aminobenzen-1-sulfonamid (**E-7**) (28 mg, 100 %), který byl použit bez dalšího přečištění. HPLC retenční čas 1,99 minut, 10-99% CH₃CN, cyklus 5 minut; ESI-MS 229,3 m/z (MH⁺).

Příklad 6:**[0399]****E-8; (2-*tert*-Butyl-5-aminofenyl)methanol**

[0400] Do roztoku methyl 2-*tert*-butyl-5-aminobenzoátu (159 mg, 0,72 mmol) v THF (5 ml) byl při teplotě 0 °C přikapán LiAlH₄ (1,4 ml, 1M v THF, 1,4 mmol). Reakční směs byla refluxována 2 hodiny, zředěna H₂O a extrahována EtOAc. Spojené organické vrstvy byly promyty solankou a sušeny nad MgSO₄. Směs byla přefiltrována, filtrát byl zahuštěn, čímž byl získán (2-*tert*-butyl-5-aminofenyl)methanol (**E-8**) (25 mg, 20 %), který byl použit bez dalšího přečištění. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,17 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,56 (dd, J = 8,4, 2,7 Hz, 1H), 4,83 (s, 2H), 1,36 (s, 9H).

Příklad 7:**[0401]****1-Methyl-pyridinium monomethyl sulfurát**

[0402] Methyl sulfát (30 ml, 39,8 g, 0,315 mol) byl přikapán do suchého pyridinu (25,0 g, 0,316 mol). Směs byla míchána 10 minut při teplotě místnosti, poté byla míchána 2 hodiny při teplotě 100 °C. Směs byla ochlazená na teplotu místnosti, čímž byla získána surová sůl 1-methyl-pyridinium monomethyl sírové kyseliny (64,7 g, kvant.), která byla použita bez dalšího přečištění.

1-Methyl-2-pyridon

[0403] Roztok soli 1-methyl-pyridinium monomethyl sírné kyseliny (50 g, 0,243 mol) ve vodě (54 ml) byl ochlazen na teplotu 0 °C. Odděleně byly připraveny roztoky hexakvanoželezitanu draselného (160 g, 0,486 mol) ve vodě (320 ml) a hydroxidu sodného (40 g, 1,000 mol) ve vo-



dě (67 ml), tyto roztoky byly přikapány ze dvou dělicích nálevek do dobře míchaného roztoku soli 1-methyl-pyridinium monomethyl sírné kyseliny, a to v takovém poměru, aby teplota reakční směsi nepřesáhla hodnotu 10 °C. Poměr přidávání těchto dvou roztoků byl regulován tak, aby když byla přidána jedna polovina roztoku hexakvanoželezitanu draselného, byl přidán veškerý roztok hydroxidu sodného do reakční směsi. Poté co bylo přidávání dokončeno byla reakční směs ponechána ohřát na teplotu místnosti a byla míchána přes noc. Byl přidán suchý uhličitan sodný (91,6 g) a směs byla míchána 10 minut. Organická vrstva byla oddělena a vodná vrstva byla extrahována CH_2Cl_2 (100 ml x 3). Spojené organické vrstvy byly sušeny a zahuštěny, čímž byl získán 1-methyl-2-pyridon (25,0 g, 94 %), který byl použit bez dalšího přečištění.

1-Methyl-3,5-dinitro-2-pyridon

[0404] 1-Methyl-2-pyridon (25,0 g, 0,229 mol) byl při teplotě 0 °C přidán do kyseliny sírné (500 ml). Směs byla míchána 5 minut, při teplotě 0 °C byla přikapána kyselina dusičná (200 ml). Po ukončení přidávání teplota reakční směsi pomalu vzrostla na teplotu 100 °C, při této teplotě byla udržována 5 hodin. Reakční směs byla vylita do ledu, zalkalizována uhličitanem draselným na f 8 a extrahována CH_2Cl_2 (100 ml x 3). Spojené organické vrstvy byly sušeny nad Na_2SO_4 a zahuštěny, čímž byl získán 1-methyl-3,5-dinitro-2-pyridon (12,5 g, 28 %), který byl použit bez dalšího přečištění.

2-Isopropyl-5-nitro-pyridin

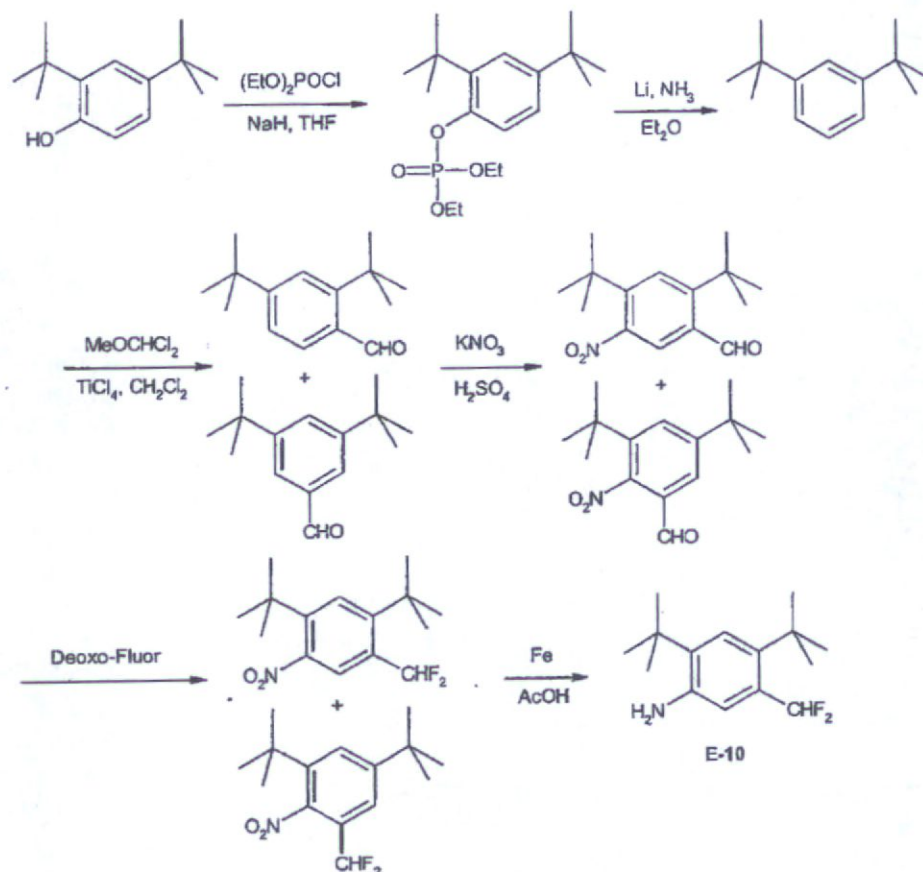
[0405] Do roztoku 1-methyl-3,5-dinitro-2-pyridonu (8,0 g, 40 mmol) v methylalkoholu (20 ml) byl přikapán 3-methyl-2-butanon (5,1 ml, 48 mmol), následně byl přidán roztok amoniaku v methylalkoholu (10,0 g, 17%, 100 mmol). Reakční směs byla při atmosférickém tlaku zahřívána 2,5 hodiny na teplotu 70 °C. Rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu a zbytkový olej byl rozpuštěn v CH_2Cl_2 , poté byl přefiltrován. Filtrát byl sušen nad Na_2SO_4 a zahuštěn, čímž byl získán 2-isopropyl-5-nitro-pyridin (1,88 g, 28 %).

E-9; 2-Isopropyl-5-amino-pyridin

[0406] 2-Isopropyl-5-nitro-pyridin (1,30 g, 7,82 mmol) byl rozpuštěn v methylalkoholu (20 ml), byl přidán Raney Ni (0,25 g). Směs byla míchána v atmosféře H_2 (1 atm) 2 hodiny při teplotě místnosti. Katalyzátor byl odfiltrován, filtrát byl zahuštěn ve vakuu, čímž byl získán 2-isopropyl-5-amino-pyridin (**E-9**) (0,55 g, 52 %). ^1H NMR (CDCl_3) δ 8,05 (s, 1 H), 6,93-6,99 (m, 2 H), 3,47 (br s, 2 H), 2,92-3,02 (m, 1 H), 1,24-1,26 (m, 6 H). ESI-MS 137,2 m/z (MH^+).

Příklad 8:

[0407]

2,4-di-*tert*-butyl-fenyl ester diethylester fosforové kyseliny

[0408] Do suspenze NaH (60% v minerálním oleji, 6,99 g, 174,7 mmol) v THF (350 ml) byl při teplotě 0 °C přikapán roztok 2,4-di-*tert*-butylfenolu (35 g, 169,6 mmol) v THF (150 ml). Směs byla míchána 15 minut při teplotě 0 °C, poté byl při teplotě 0 °C přikapán diethylester fosfochloridové kyseliny (30,15 g, 174,7 mmol). Po ukončení přidávání byla směs míchána při stejné teplotě po dobu 15 minut. Reakční směs byla rozložena nasyceným NH₄Cl (300 ml). Organická vrstva byla oddělena a vodná fáze byla extrahována Et₂O (350 ml x 2). Spojené organické vrstvy byly promyty solankou, sušeny nad bezvodným Na₂SO₄ a zahuštěny ve vakuu, čímž byl získán surový 2,4-di-*tert*-butyl-fenylester diethylester fosforové kyseliny ve formě oleje žluté barvy (51 g, kontaminovaných nějakým minerálním olejem), který byl přímo použit v dalším kroku.

1,3-Di-*tert*-butyl-benzen

[0409] Do NH₃ (kapalina, 250 ml) byl v atmosféře N₂ při teplotě -78 °C přidán roztok 2,4-di-*tert*-butyl-fenylester diethylester fosforové kyseliny (51 g, surový z minulého kroku, okolo 0,2 mol) v Et₂O (bezvodý, 150 ml). Po malých kouscích bylo do roztoku přidáváno kovové lithium dokud se roztok trvale nezbarvil modře. Reakční směs byla míchána 15 minut při tep-



lotě -78 °C, poté byla rozkládána nasyceným roztokem NH₄Cl dokud směs nezměnila barvu. Kapalný NH₃ byl odpařen a zbytek byl rozpuštěn ve vodě, směs byla extrahována Et₂O (300 ml x 2). Spojené organické fáze byly sušeny nad Na₂SO₄ a zahuštěny, čímž byl získán surový 1,3-di-*terc*-butyl-benzen ve formě oleje žluté barvy (30,4 g, 94 % ze 2 kroků, kontaminovaný nějakým minerálním olejem), který byl přímo použit v dalším kroku.

2,4-Di-*terc*-butyl-benzaldehyd a 3,5-di-*terc*-butyl-benzaldehyd

[0410] Do míchaného roztoku 1,3-di-*terc*-butyl-benzenu (30 g, 157,6 mmol) v suchém CH₂Cl₂ (700 ml) byl při teplotě 0 °C přidán TiCl₄ (37,5 g, 197 mmol), následně byl přikapán MeOCHCl₂ (27,3 g, 236,4 mmol). Reakční směs byla ponechána ohřát na teplotu místnosti a byla míchána 1 hodinu. Směs byla vylita do směsi led-voda a byla extrahována CH₂Cl₂. Spojené organické fáze byly promyty NaHCO₃ a solankou, sušeny nad Na₂SO₄ a zahuštěny. Zbytek byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie (petrolether), čímž byla získána směs 2,4-di-*terc*-butyl-benzaldehydu a 3,5-di-*terc*-butyl-benzaldehydu (21 g, 61 %).

2,4-Di-*terc*-butyl-5-nitro-benzaldehyd a 3,5-di-*terc*-butyl-2-nitro-benzaldehyd

[0411] Do směsi 2,4-di-*terc*-butyl-benzaldehydu a 3,5-di-*terc*-butyl-benzaldehydu v H₂SO₄ (250 ml) byl při teplotě 0 °C po částech přidán KNO₃ (7,64 g, 75,6 mmol). Reakční směs byla při této teplotě míchána 20 minut, poté byla vylita do rozdrčeného ledu. Směs byla zalkalizována roztokem NaOH na f 8 a byla extrahována Et₂O (10 ml x 3). Spojené organické vrstvy byly promyty vodou a solankou a byly zahuštěny. Zbytek byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie (petrolether), čímž byla získána směs 2,4-di-*terc*-butyl-5-nitro-benzaldehydu a 3,5-di-*terc*-butyl-2-nitro-benzaldehydu (2:1 pomocí NMR) ve formě pevné látky žluté barvy (14,7 g, 82 %). Látka byla dále přečištěna pomocí sloupcové chromatografie (petrolether), čímž byl získán 2,4-di-*terc*-butyl-5-nitrobenzaldehyd (2,5 g, obsahující 10% 3,5-di-*terc*-butyl-2-nitrobenzaldehydu).

1,5-Di-*terc*-butyl-2-difluormethyl-4-nitro-benzen a 1,5-Di-*terc*-butyl-3-difluormethyl-2-nitro-benzen

[0412] 2,4-Di-*terc*-butyl-5-nitro-benzaldehyd (2,4 g, 9,11 mmol, kontaminovaný 10% 3,5-di-*terc*-butyl-2-nitro-benzaldehydem) v čistém roztoku deoxofluoru byl míchán 5 hodin při teplotě místnosti. Reakční směs byla vylita do chlazeného nasyceného roztoku NaHCO₃ a byla extrahována dichlormethanem. Spojené organické podíly byly sušeny nad Na₂SO₄, zahuštěny a přečištěny pomocí sloupcové chromatografie (petrolether), čímž byl získán 1,5-di-*terc*-butyl-2-difluormethyl-4-nitrobenzen (1,5 g) a směs 1,5-di-*terc*-butyl-2-difluormethyl-4-nitrobenzen a 1,5-di-*terc*-butyl-3-difluormethyl-2-nitrobenzen (0,75 g, obsahující 28% 1,5-di-*terc*-butyl-3-difluormethyl-2-nitrobenzen).

E-10; 1,5-Di-*terc*-butyl-2-difluormethyl-4-amino-benzen

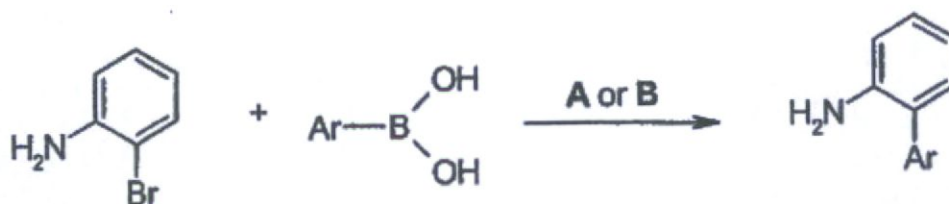
[0413] Do suspenze práškového železa (5,1 g, 91,1 mmol) v 50% kyselině octové (25 ml) byl přidán 1,5-di-*terc*-butyl-2-difluormethyl-4-nitro-benzen (1,3 g, 4,56 mmol). Reakční směs byla zahřívána 15 minut při teplotě 115 °C. Pevná látka byla odfiltrována a promyta kyselinou oc-

tovou a CH_2Cl_2 . Spojené filtráty byly zahuštěny a byla přidána směs HCl/MeOH . Sraženina byla získána pomocí filtrace, byla promyta MeOH a sušena, čímž byla získána HCl sůl 1,5-di-*tert*-butyl-2-difluormethyl-4-aminobenzenu (**E-10**) ve formě pevné látky bílé barvy (1,20 g, 90 %). $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7,35-7,70 (t, $J=53,7$ Hz, 1 H), 7,56 (s, 1 H), 7,41 (s, 1 H), 1,33-1,36 (d, $J=8,1$ Hz, 1H); ESI-MS 256,3 m/z (MH^+).

Příklad 9

[0414]

Obecné schéma



A) $\text{Pd}(\text{PF}_3)_4$, K_2CO_3 , H_2O , THF; B) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, $\text{P}(\text{tBu})_3$, KF, THF

Metoda A

[0415] V mikrozkuhavce o kapacitě 2 dramy, 2-bromanilin (100 mg, 0,58 mmol) a odpovídající aryl boronová kyselina (0,82 mmol) byly rozpuštěny v THF (1 ml). Byla přidána H_2O (500 μl), následně byl přidán K_2CO_3 (200 mg, 1,0 mmol) a $\text{Pd}(\text{PF}_3)_4$ (100 mg, 0,1 mmol). Mikrozkuhavka byla propláchnuta argonem a uzavřena. Mikrozkuhavka byla poté zahřívána 18 hodin při teplotě 75°C . Surový vzorek byl zředěn v EtOAc a přefiltrován přes vrstvu silikagelu. Organické podíly byly zahuštěny pomocí přístroje Savant Speed-vac. Surový amin byl použit dále bez přečištění.

Metoda B

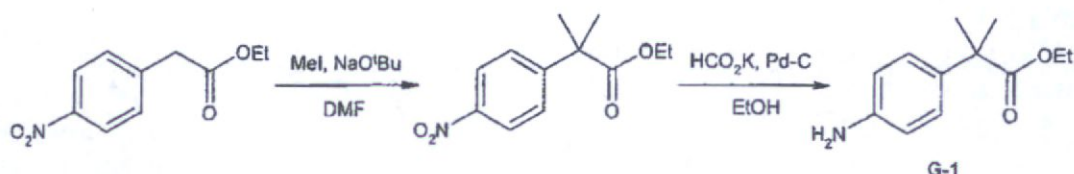
[0416] V mikrozkuhavce o kapacitě 2 dramy, byla přidána odpovídající aryl boronová kyselina (0,58 mmol) následně byl přidán KF (110 mg, 1,9 mmol). Pevné látky byly suspendovány v THF (2 ml), poté byl přidán 2-bromanilin (70 μl , 0,58 mmol). Mikrozkuhavka byla proplachována argonem 1 minutu. Byl přidán $\text{P}(\text{tBu})_3$ (100 μl , 10% roztok v hexanech), následně byl přidán $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (900 μl , 0,005M v THF). Mikrozkuhavka byla opět propláchnuta argonem a uzavřena. Mikrozkuhavkou bylo třepáno 30 minut na orbitální třepačce při teplotě místnosti, poté byla v zahřívacím bloku zahřívána 16 h při teplotě 80°C . Mikrozkuhavka byla poté ochlazená na 20°C a suspenze byla ponechána projít přes vrstvu Celitu. Vrstva byla promyta EtOAc (5 ml). Organické podíly byly spojeny a zahuštěny ve vakuu, čímž byl získán surový amin, který byl dále použit bez přečištění.

[0417] Tabulka níže uvedená zahrnuje aminy, které byly připraveny výše uvedeným obecným postupem.

<u>Produkt</u>	<u>Název</u>	<u>Metoda</u>
F-1	4'-Methyl-bifenyl-2-ylamin	A
F-2	3'-Methyl-bifenyl-2-ylamin	A
F-3	2'-Methyl-bifenyl-2-ylamin	A
F-4	2',3'-Dimethyl-bifenyl-2-ylamin	A
F-5	(2'-Amino-bifenyl-4-yl)-methanol	A
F-6	N*4'*,N*4'*-Dimethyl-bifenyl-2,4'-diamin	B
F-7	2'-Trifluormethyl-bifenyl-2-ylamin	B
F-8	(2'-Amino-bifenyl-4-yl)-acetonitril	A
F-9	4'-Isobutyl-bifenyl-2-ylamin	A
F-10	3'-Trifluormethyl-bifenyl-2-ylamin	B
F-11	2-Pyridin-4-yl-fenylamin	B
F-12	2-(1H-Indol-5-yl)-fenylamin	B
F-13	3',4'-Dimethyl-bifenyl-2-ylamin	A
F-14	4'-Isopropyl-bifenyl-2-ylamin	A
F-15	3'-Isopropyl-bifenyl-2-ylamin	A
F-16	4'-Trifluormethyl-bifenyl-2-ylamin	B
F-17	4'-Methoxy-bifenyl-2-ylamin	B
F-18	3'-Methoxy-bifenyl-2-ylamin	B
F-19	2-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-fenylamin	B
F-20	3'-Ethoxy-bifenyl-2-ylamin	B
F-21	4'-Ethoxy-bifenyl-2-ylamin	B
F-22	2'-Ethoxy-bifenyl-2-ylamin	B
F-23	4'-Methylsulfanyl-bifenyl-2-ylamin	B
F-24	3',4'-Dimethoxy-bifenyl-2-ylamin	B
F-25	2',6'-Dimethoxy-bifenyl-2-ylamin	B
F-26	2',5'-Dimethoxy-bifenyl-2-ylamin	B
F-27	2',4'-Dimethoxy-bifenyl-2-ylamin	B
F-28	5'-Chlor-2'-methoxy-bifenyl-2-ylamin	B
F-29	4'-Trifluormethoxy-bifenyl-2-ylamin	B
F-30	3'-Trifluormethoxy-bifenyl-2-ylamin	B

<u>Produkt</u>	<u>Název</u>	<u>Metoda</u>
F-31	4'-Fenoxy-bifenyl-2-ylamin	B
F-32	2'-Fluor-3'-methoxy-bifenyl-2-ylamin	B
F-33	2'-Fenoxy-bifenyl-2-ylamin	B
F-34	2-(2,4-Dimethoxy-pyrimidin-5-yl)-fenylamin	B
F-35	5'-Isopropyl-2'-methoxy-bifenyl-2-ylamin	B
F-36	2'-Trifluormethoxy-bifenyl-2-ylamin	B
F-37	4'-Fluor-bifenyl-2-ylamin	B
F-38	3'-Fluor-bifenyl-2-ylamin	B
F-39	2'-Fluor-bifenyl-2-ylamin	B
F-40	2'-Amino-bifenyl-3-karbonitril	B
F-41	4'-Fluor-3'-methyl-bifenyl-2-ylamin	B
F-42	4'-Chlor-bifenyl-2-ylamin	B
F-43	3'-Chlor-bifenyl-2-ylamin	B
F-44	3',5'-Difluor-bifenyl-2-ylamin	B
F-45	2',3'-Difluor-bifenyl-2-ylamin	B
F-46	3',4'-Difluor-bifenyl-2-ylamin	B
F-47	2',4'-Difluor-bifenyl-2-ylamin	B
F-48	2',5'-Difluor-bifenyl-2-ylamin	B
F-49	3'-Chlor-4'-fluor-bifenyl-2-ylamin	B
F-50	3',5'-Dichlor-bifenyl-2-ylamin	B
F-51	2',5'-Dichlor-bifenyl-2-ylamin	B
F-52	2',3'-Dichlor-bifenyl-2-ylamin	B
F-53	3',4'-Dichlor-bifenyl-2-ylamin	B
F-54	methylester 2'-amino-bifenyl-4-karboxylové kyseliny	B
F-55	methylester 2'-amino-bifenyl-3-karboxylové kyseliny	B
F-56	2'-Methylsulfanyl-bifenyl-2-ylamin	B
F-57	N-(2'-Amino-bifenyl-3-yl)-acetamid	B
F-58	4'-Methansulfinyl-bifenyl-2-ylamin	B
F-59	2',4'-Dichlor-bifenyl-2-ylamin	B
F-60	4'-Methansulfonyl-bifenyl-2-ylamin	B
F-61	2'-Amino-bifenyl-2-carboxylic acid isopropyl ester	B
F-62	2-Furan-2-yl-fenylamine	B

Produkt	Název	Metoda
F-63	1-[5-(2-Amino-fenyl)-thiofen-2-yl]-ethanon	B
F-64	2-Benzo[b]thiofen-2-yl-fenylamin	B
F-65	2-Benzo[b]thiofen-3-yl-fenylamin	B
F-66	2-Furan-3-yl-fenylamin	B
F-67	2-(4-Methyl-thiofen-2-yl)-fenylamin	B
F-68	5-(2-Amino-fenyl)-thiofen-2-karbonitril	B

Příklad 10:**[0418]****Ethyl 2-(4-nitrofenyl)-2-methylpropanoát**

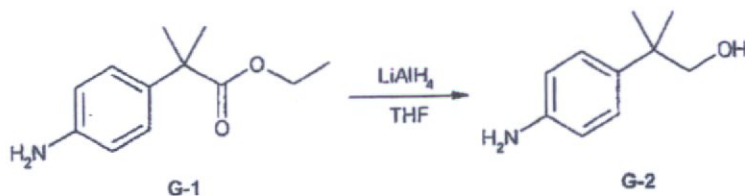
[0419] t-Butoxid sodný (466 mg, 4,85 mmol) byl při teplotě 0 °C přidán do DMF (20 ml). Zakalený roztok byl opět ochlazen na teplotu 5 °C. Byl přidán ethyl 4-nitrofenylacetát (1,0 g, 4,78 mmol). Suspenze fialové barvy byla ochlazená na teplotu 5 °C, během 40 minut byl přidán methyljodid (0,688 ml, 4,85 mmol). Směs byla míchána 20 minut při teplotě 5-10 °C, poté byly opět přidány t-butoxid sodný (466 mg, 4,85 mmol) a methyljodid (0,699 ml, 4,85 mmol). Směs byla míchána 20 minut při teplotě 5-10 °C, poté byl potřetí přidán t-butoxid sodný (47 mg, 0,48 mmol), následně byl přidán methyljodid (0,057 ml, 0,9 mmol). Byly přidány ethylacetát (100 ml) a HCl (0,1N, 50 ml). Organická vrstva byla oddělena, promyta solankou a sušena nad Na₂SO₄. Směs byla přefiltrována, filtrát byl zahuštěn, čímž byl získán ethyl 2-(4-nitrofenyl)-2-methylpropanoát (900 mg, 80 %), který byl dále použit bez přečištění.

G-1; Ethyl 2-(4-aminofenyl)-2-methylpropanoát

[0420] Do roztoku ethyl 2-(4-nitrofenyl)-2-methylpropanoátu (900 mg, 3,8 mmol) v EtOH (10 ml) byl přidán 10% Pd-C (80 mg) a směs byla zahřívána při teplotě 45 °C. Během 15 minut byl přidán roztok mravenčanu draselného (4,10 g, 48,8 mmol) v H₂O (11 ml). Reakční směs byla míchána 2 hodiny při teplotě 65 °C, poté bylo přidáno dalších 300 mg Pd/C. Reakce byla míchána 1,5 hodiny, poté byla přefiltrována přes Celit. Objem rozpouštědla byl při sníženém tlaku zredukován na přibližně 50% a byl extrahován EtOAc. Organické vrstvy byly sušeny nad Na₂SO₄ a rozpouštědlo bylo odstraněno při sníženém tlaku, čímž byl získán ethyl 2-(4-aminofenyl)-2-methylpropanoát (**G-1**) (670 mg, 85 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,14 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,65 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,10 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,53 (s, 6H), 1,18 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Příklad 11:

[0421]

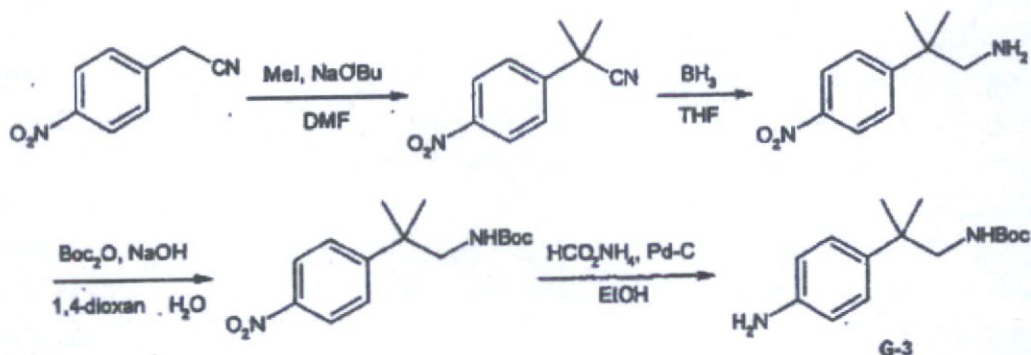


G2; 2-(4-Aminofenyl)-2-methylpropan-1-ol

[0422] Do roztoku ethyl 2-(4-aminofenyl)-2-methylpropanoátu (30 mg, 0,145 mmol) v THF (1 ml) byl při teplotě 0 °C přidán LiAlH₄ (1M roztok v THF, 0,226 ml, 0,226 mmol) a směs byla míchána 15 minut. Do reakční směsi byl přidán 0,1N NaOH, směs byla extrahována EtOAc a organické vrstvy byly sušeny nad Na₂SO₄. Rozpouštědlo bylo odstraněno při sníženém tlaku, čímž byl získán 2-(4-aminofenyl)-2-methylpropan-1-ol (G-2), který byl dále použit bez přečištění: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,17 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,67 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 3,53 (s, 2H), 1,28 (s, 6H).

Příklad 12:

[0423]



2-methyl-2-(4-nitrofenyl)propanitril

[0424] Do suspenze *tert*-butoxidu sodného (662 mg, 6,47 mmol) v DMF (20 ml) byl při teplotě 0 °C přidán 4-nitrofenylacetonitril (1000 mg, 6,18 mmol), směs byla míchána 10 minut. Během 15 minut byl přikapán methyljodid (400 μl, 6,47 mmol). Roztok byl míchán 15 minut při teplotě 0-10 °C, poté byl míchán dalších 15 minut při teplotě místnosti. Do tohoto roztoku fialové barvy byl přidán *tert*-butoxid sodný (662 mg, 6,47 mmol) a roztok byl míchán 15 minut. Během 15 minut byl přikapán methyljodid (400 μl, 6,47 mmol) a roztok byl míchán přes noc. Byl přidán *tert*-butoxid sodný (192 mg, 1,94 mmol) a reakční směs byla míchána 10 minut při teplotě 0 °C. Byl přidán methyljodid (186 μl, 2,98 mmol) a reakční směs byla míchána 1 hodinu. Reakční směs byla poté rozdělena mezi 1N HCl (50 ml) a EtOAc (75 ml). Organická vrstva byla promyta 1N HCl a solankou, sušena nad Na₂SO₄ a zahuštěna, čímž byl získán 2-methyl-2-(4-

nitrofenyl)propannitril ve formě voskovité pevné látky zelené barvy (1,25 g, 99 %). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,24 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,66 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 1,77 (s, 6H).

2-Methyl-2-(4-nitrofenyl)propan-1-amin

[0425] Do chlazeného roztoku 2-methyl-2-(4-nitrofenyl)propannitrilu (670 mg, 3,5 mmol) v THF (15 ml) byl při teplotě 0°C přikapán BH_3 (1M v THF, 14 ml, 14 mmol). Směs byla ohřata na teplotu místnosti a byla zahřívána 2 hodiny při teplotě 70°C . Byl přidán 1N HCl roztok (2 ml), následně byl přidáván NaOH dokud nebylo $f > 7$. Směs byla extrahována etherem a etherový extrakt byl zahuštěn, čímž byl získán 2-methyl-2-(4-nitrofenyl)propan-1-amin (610 mg, 90 %), který byl dále použit bez přečištění. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,20 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,54 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 2,89 (s, 2H), 1,38 (s, 6H).

terc-Butyl 2-methyl-2-(4-nitrofenyl)propylkarbamát

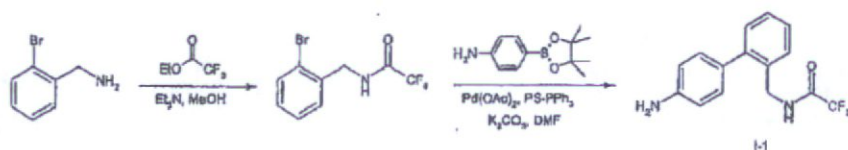
[0426] Do chlazeného roztoku 2-methyl-2-(4-nitrofenyl)propan-1-aminu (600 mg, 3,1 mmol) a 1N NaOH (3 ml, 3 mmol) v 1,4-dioxanu (6 ml) a vodě (3 ml) byl při teplotě 0°C přidán Boc_2O (742 mg, 3,4 mmol). Reakční směs byla ponechána ohřát na teplotu místnosti a byla míchána přes noc. Reakční směs byla okyselena 5% KHSO_4 roztokem, poté byla extrahována ethylacetátem. Organická vrstva byla sušena nad MgSO_4 a zahuštěna, čímž byl získán terc-butyl 2-methyl-2-(4-nitrofenyl)propylkarbamát (725 mg, 80 %), který byl dále použit bez přečištění. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,11 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,46 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 1,31-1,29 (m, 15H).

G3; terc-Butyl 2-methyl-2-(4-aminofenyl)propylkarbamát

[0427] Do refluxujícího roztoku terc-butyl 2-methyl-2-(4-nitrofenyl)propylkarbamátu (725 mg, 2,5 mmol) a mravenčanu amonného (700 mg, 10,9 mmol) v EtOH (25 ml) byl přidán Pd-5%wt na uhlí (400 mg). Směs byla refluxována 1 hodinu, ochlazená a přefiltrována přes Celit. Filtrát byl zahuštěn, čímž byl získán terc-butyl 2-methyl-2-(4-aminofenyl)propylkarbamát (G-3) (550 mg, 83 %), který byl dále použit bez přečištění. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 6,99 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 6,49 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 4,85 (s, 2H), 3,01 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H), 1,36 (s, 9H), 1,12 (s, 6H); HPLC retenční čas 2,02 minut, 10-99% CH_3CN , cyklus 5 minut; ESI-MS 265,2 m/z (MH^+).

Příklad 15:

[0428]



N-(2-Bromo-benzyl)-2,2,2-trifluor-acetamid

[0429] Do roztoku 2-bromobenzylaminu (1,3 ml, 10,8 mmol) v methanolu (5 ml) byl v atmosféře dusíku přidán ethyl trifluoracetát (1,54 ml, 21,6 mmol) a triethylamin (1,4 ml,

10,8 mmol). Reakční směs byla míchána 1 hodinu při teplotě místnosti. Reakční směs byla poté zahuštěna ve vakuu, čímž byl získán N-(2-bromo-benzyl)-2,2,2-trifluor-acetamid (3,15 g, kvant.). HPLC retenční čas 2,86 min, 10-99% CH₃CN, cyklus 5 minut; ESI-MS 283,9 m/z (MH⁺).

I-1; N-(4'-Amino-bifenyl-2-ylmethyl)-2,2,2-trifluor-acetamid

[0430] Směs N-(2-bromo-benzyl)-2,2,2-trifluor-acetamidu (282 mg, 1,0 mmol), 4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)anilinu (284 mg, 1,3 mmol), Pd(OAc)₂ (20 mg, 0,09 mmol) a PS-PF₃ (40 mg, 3 mmol / g, 0,12 mmol) byla rozpuštěna v DMF (5 ml), poté byl přidán 4M K₂CO₃ roztok (0,5 ml). Reakční směs byla přes noc zahřívána při teplotě 80 °C. Směs byla přefiltrována, zahuštěna a přečištěna pomocí sloupcové chromatografie (směs 0-50% ethylacetát - hexany), čímž byl získán N-(4'-amino-bifenyl-2-ylmethyl)-2,2,2-trifluor-acetamid (**I-1**) (143 mg, 49 %). HPLC retenční čas 1,90 min, 10-99% CH₃CN, cyklus 5 minut; ESI-MS 295,5 m/z (MH⁺).

Komerčně dostupné aminy

[0431]

Amin	Název
J-1	2-methoxy-5-methylbenzenamin
J-2	2,6-diisopropylbenzenamin
J-3	pyridin-2-amin
J-4	4-pentylbenzenamin
J-6	anilin
J-7	4-fenoxybenzenamin
J-8	2-(2,3-dimethylfenoxy)pyridin-3-amin
J-9	4-ethynylbenzenamin
J-10	2-sec-butylbenzenamin
J-11	2-amino-4,5-dimethoxybenzonitril
J-12	2-terc-butylbenzenamin
J-14	4-(4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)benzenamin
J-15	2'-Aminomethyl-bifenyl-4-ylamin
J-17	2-(2-methoxyfenoxy)-5-(trifluormethyl)benzenamin
J-18	2-terc-butylbenzenamin
J-19	2,4,6-trimethylbenzenamin
J-22	2-sec-butyl-6-ethylbenzenamin
J-24	4-(benzyloxy)benzenamin

<u>Amin</u>	Název
J-25	2'-Methoxy-bifenylylamin
J-27	3-benzylbenzenamin
J-28	4-isopropylbenzenamin
J-29	2-(fenylsulfonyl)benzenamin
J-30	2-methoxybenzenamin
J-31	4-amino-3-ethylbenzonitril
J-32	4-methylpyridin-2-amin
J-33	4-chlorbenzenamin
J-34	2-(benzyloxy)benzenamin
J-35	2-amino-6-chlorbenzonitril
J-36	3-methylpyridin-2-amin
J-37	4-aminobenzonitril
J-38	3-chlor-2,6-diethylbenzenamin
J-39	3-fenoxybenzenamin
J-40	2-benzylbenzenamin
J-41	2-(2-fluorfenoxy)pyridin-3-amin
J-42	5-chlorpyridin-2-amin
J-43	2-(trifluormethyl)benzenamin
J-44	(4-(2-aminofenyl)piperazin-1-yl)(fenyl)methanon
J-46	2-(1H-indol-2-yl)benzenamin
J-47	4-Methyl-bifenylylamin
J-48	pyridin-3-amin
J-49	3,4-dimethoxybenzenamin
J-51	3-aminobenzonitril
J-52	6-chlorpyridin-3-amin
J-53	o-toluidin
J-56	2-methoxypyridin-3-amin
J-57	2-butoxybenzenamin
J-58	2,6-dimethylbenzenamin
J-59	2-(methylthio)benzenamin
J-60	2-(5-methylfuran-2-yl)benzenamin
J-61	3-(4-aminofenyl)-3-ethylpiperidine-2,6-dion

Amin	Název
J-62	2,4-dimethylbenzenamin
J-63	5-fluorpyridin-2-amin
J-64	4-cyklohexylbenzenamin
J-65	4-Amino-benzensulfonamid
J-66	2-ethylbenzenamin
J-67	4-fluor-3-methylbenzenamin
J-68	2,6-dimethoxypyridin-3-amin
J-69	4-terc-butylbenzenamin
J-70	4-sec-butylbenzenamin
J-72	3-(Pyrrolidine-1-sulfonyl)-fenylamin
J-73	4-Adamantan-1-yl-fenylamin
J-76	5-chlor-2-fenoxybenzenamin
J-77	N1-tosylbenzen-1,2-diamin
J-78	3,4-dimethylbenzenamin
J-79	2-(trifluormethylthio)benzenamin
J-81	3-methoxybenzenamin
J-83	2-(2,4-difluorfenoxy)pyridin-3-amin
J-84	2-(4-aminofenyl)acetonitril
J-85	2,6-dichlorbenzenamin
J-87	p-toluidin
J-89	2-terc-butylbenzenamin
J-90	3-chlorbenzenamin
J-91	4-terc-butyl-2-chlorbenzenamin
J-92	2-Amino-benzensulfonamid
J-93	1-(2-aminofenyl)ethanon
J-94	m-toluidin
J-95	2-(3-chlor-5-(trifluormethyl)pyridin-2-yloxy)benzenamin
J-96	2-amino-6-methylbenzonitril
J-97	2-(prop-1-en-2-yl)benzenamin
J-98	4-Amino-N-pyridin-2-yl-benzensulfonamid
J-99	2-ethoxybenzenamin
J-101	Bifenyl-2-ylamin

<u>Amin</u>	Název
J-102	2-(trifluormethyl)-4-isopropylbenzenamin
J-103	2,6-diethylbenzenamin
J-104	5-(trifluormethyl)pyridin-2-amin
J-105	2-aminobenzamid
J-106	3-(trifluormethoxy)benzenamin
J-107	3,5-bis(trifluormethyl)benzenamin
J-108	4-vinylbenzenamin
J-109	4-(trifluormethyl)benzenamin
J-110	2-morfolinobenzenamin
J-114	pyrazin-2-amin
J-115	1-(3-aminofenyl)ethanon
J-116	2-ethyl-6-isopropylbenzenamin
J-117	2-(3-(4-chlorfenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)benzenamin
J-118	N-(4-amino-2,5-diethoxyfenyl)benzamid
J-120	2-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)benzenamin
J-122	2,5-diethoxybenzenamin
J-123	2-isopropyl-6-methylbenzenamin
J-125	2-(2-aminofenyl)ethanol
J-126	(4-aminofenyl)methanol
J-127	5-methylpyridin-2-amin
J-128	2-(pyrrolidin-1-yl)benzenamin
J-129	4-propylbenzenamin
J-130	3,4-dichlorbenzenamin
J-131	2-fenoxybenzenamin
J-132	Bifenyl-2-ylamin
J-133	2-chlorbenzenamin
J-134	2-amino-4-methylbenzonitril
J-135	(2-aminofenyl)(fenyl)methanon
J-136	anilin
J-137	3-(trifluormethylthio)benzenamin
J-138	2-(2,5-dimethyl-1H-pyrrol-1-yl)benzenamin
J-139	4-(Morfoline-4-sulfonyl)-fenylamin

Amin	Název
J-141	2-amino-3,5-dichlorbenzonitril
J-142	2-fluor-4-methylbenzenamin
J-143	6-ethylpyridin-2-amin
J-144	2-(1H-pyrrol-1-yl)benzenamin
J-149	5-fenylpyridin-2-amin
J-150	Bifenyl-2-ylamin
J-151	4-(difluormethoxy)benzenamin
J-152	5-terc-butyl-2-methoxybenzenamin
J-153	2-(2-terc-butylfenoxy)benzenamin
J-154	3-aminobenzamid
J-155	4-morfolinobenzenamin
J-158	2,5-dichlorpyridin-3-amin
J-159	2,5-dimethylbenzenamin
J-160	4-(fenylthio)benzenamin
J-162	2-(4-aminofenyl)-1,1,1,3,3,3-hexafluorpropan-2-ol
J-163	4-bromo-2-ethylbenzenamin
J-164	4-methoxybenzenamin
J-165	3-(Piperidine-1-sulfonyl)-fenylamin
J-167	6-(trifluormethyl)pyridin-3-amin
J-168	3-(trifluormethyl)-2-methylbenzenamin
J-169	(2-aminofenyl)(fenyl)methanol
J-170	anilin
J-171	6-methoxypyridin-3-amin
J-172	4-butylbenzenamin
J-173	3-(Morfoline-4-sulfonyl)-fenylamin
J-174	2,3-dimethylbenzenamin
J-175	anilin
J-176	Bifenyl-2-ylamin
J-177	2-(2,4-dichlorfenoxy)benzenamin
J-178	pyridin-4-amin
J-179	2-(4-methoxyfenoxy)-5-(trifluormethyl)benzenamin
J-180	6-methylpyridin-2-amin

<u>Amin</u>	Název
J-181	5-chlor-2-fluorbenzenamin
J-183	6-morfolinopyridin-3-amin
J-184	anilin
J-186	2-[(Cyklohexyl-methyl-amino)-methyl]-fenylamin
J-189	2-aminobenzonitril
J-190	N1,N1-diethyl-3-methylbenzen-1,4-diamin
J-191	anilin
J-192	2-butylbenzenamin
J-193	1-(4-aminofenyl)ethanol
J-194	2-amino-4-methylbenzamid
J-196	2-(piperidin-1-yl)benzenamin
J-197	3-Amino-benzensulfonamid
J-198	2-ethyl-6-methylbenzenamin
J-199	Bifenyl-4-ylamin
J-200	2-(o-tolyloxy)benzenamin
J-202	4-ethylbenzenamin
J-203	2-isopropylbenzenamin
J-204	3-(trifluormethyl)benzenamin
J-205	2-amino-6-fluorbenzonitril
J-206	2-(2-aminofenyl)acetonitril
J-207	2-(4-fluorfenoxy)pyridin-3-amin
J-208	anilin
J-209	2-(4-methylpiperidin-1-yl)benzenamin
J-210	4-fluorbenzenamin
J-211	2-propylbenzenamin
J-212	4-(trifluormethoxy)benzenamin
J-213	3-aminofenol
J-216	N-(3-aminofenyl)acetamid
J-217	1-(3-aminofenyl)-3-methyl-1H-pyrazol-5(4H)-on
J-218	5-(trifluormethyl)benzen-1,3-diamin
J-219	5- <i>terc</i> -butyl-2-methoxybenzen-1,3-diamin
J-220	N-(3-amino-4-ethoxyfenyl)acetamid

Amin	Název
J-221	N-(3-Amino-fenyl)-methansulfonamid
J-222	N-(3-aminofenyl)propionamid
J-223	N1,N1-dimethylbenzen-1,3-diamin
J-224	N-(3-amino-4-methoxyfenyl)acetamid
J-225	benzen-1,3-diamin
J-226	4-methylbenzen-1,3-diamin
J-240	5-Chlor-benzen-1,3-diamin

Amidy (Sloučeniny vzorce I)

[0432] V níže uvedeném textu sloučeniny označené hvězdičkou (*) jsou srovnávací.

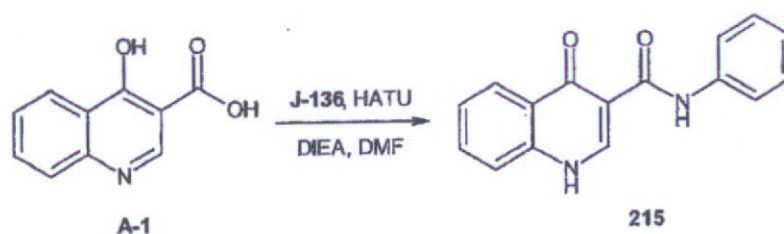
Obecné schéma



a) Ar₁R₇NH, spojovací činidlo, báze, rozpouštědlo. Příklady použitých podmínek: HATU, DIEA, DMF; BOP, DIEA, DMF; HBTU, Et₃N, CH₂Cl₂; PFP-TFA, pyridin

Konkrétní příklad:

[0433]



215; 4-Oxo-N-fenyl-1H-chinolin-3-karboxamid (*)

[0434] Do roztoku 4-hydroxy-chinolin-3-karboxylové kyseliny (**A-1**) (19 mg, 0,1 mmol), HATU (38 mg, 0,1 mmol) a DIEA (34,9 µl, 0,2 mmol) v DMF (1 ml) byl přidán anilin (18,2 µl, 0,2 mmol) a reakční směs byla míchána 3 hodiny při teplotě místnosti. Výsledný roztok byl přefiltrován a přečištěn pomocí HPLC (směs 10-99% CH₃CN / H₂O), čímž byl získán 4-oxo-N-

fenyl-1H-chinolin-3-karboxamid (**215**) (12 mg, 45 %). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12,97 (s, 1H), 12,50 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,34 (dd, $J = 8,1, 1,1$ Hz, 1H), 7,83 (t, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,75 (m, 3H), 7,55 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,37 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,10 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H); HPLC retenční čas 3,02 minut, 10-99% CH_3CN , cyklus 5 minut; ESI-MS 265,1 m/z (MH^+).

[0435] Následující tabulka uvádí seznam dalších příkladů sloučenin syntetizovaných pomocí shora popsánoho schématu. V uvedené tabulce je sloučenina 433 sloučeninou podle tohoto vynálezu. Všechny ostatní sloučeniny jsou srovnávací.

Sloučenina vzorce I	Kyselina	Amin
2	A-1	C-2
3	A-1	J-17
4	A-1	J-110
5	A-1	G-2
6	A-1	E-8
7	A-1	J-118
8	A-1	D-7
9	A-1	J-197
11	A-1	F-7
12	A-1	F-6
13	A-1	E-2
15	A-1	J-56
16	A-1	J-211
20	A-1	J-200
21	A-1	J-98
23	A-1	C-15
24	A-1	J-72
25	A-1	F-57
26	A-1	J-196
29	A-21	J-208
31	A-1	J-87
34	A-1	C-19
36	A-1	J-203
38	A-1	J-46
39	A-17	D-10

Sloučenina vzorce I	Kyselina	Amin
40	A-1	J-125
42	A-1	J-95
43	A-1	C-16
45	A-1	J-205
47	A-1	J-102
48	A-1	J-181
49	A-1	F-25
50	A-1	J-19
52	A-1	F-2
53	A-1	J-178
55	A-1	J-219
57	A-1	J-61
58	A-1	D-4
59	A-1	F-35
60	A-1	D-11
61	A-1	J-174
62	A-1	J-106
63	A-1	F-47
68	A-1	F-55
69	A-1	D-8
70	A-1	F-11
71	A-1	F-61
72	A-1	J-66
74	A-1	J-104
76	A-1	F-46
78	A-1	J-92
79	A-1	F-41
80	A-1	J-30
81	A-1	J-222
82	A-1	J-190
83	A-1	F-40
84	A-1	J-32

Sloučenina vzorce I	Kyselina	Amin
85	A-1	F-53
86	A-1	J-15
87	A-1	J-39
88	A-1	G-3
89	A-1	J-134
90	A-1	J-18
91	A-1	J-38
92	A-1	C-13
93	A-1	F-68
95	A-1	J-189
97	A-1	F-34
99	A-1	J-4
102	A-1	J-117
103	A-2	C-9
106	A-1	J-11
110	A-1	J-84
111	A-1	J-43
114	A-1	D-18
115	A-1	F-62
118	A-1	F-12
120	A-1	J-1
121	A-1	J-130
122	A-1	J-49
123	A-1	F-66
125	A-1	J-143
126	A-1	C-25
128	A-22	J-176
131	A-1	J-240
132	A-1	J-220
134	A-1	F-58
135	A-1	F-19
136	A-1	C-8

Sloučenina vzorce I	Kyselina	Amin
137	A-6	C-9
138	A-1	F-44
139	A-1	F-59
140	A-1	J-64
142	A-1	J-10
143	A-1	C-7
144	A-1	J-213
147	A-1	J-207
150	A-1	J-162
151	A-1	F-67
153	A-1	C-23
154	A-1	J-107
155	A-1	J-3
156	A-1	F-36
160	A-1	D-6
161	A-1	C-3
162	A-1	J-171
164	A-1	J-204
165	A-1	J-65
166	A-1	F-54
167	A-1	J-226
168	A-1	J-48
170	A-1	J-42
171	A-1	F-52
172	A-1	F-64
173	A-1	J-180
174	A-1	F-63
176	A-1	J-212
177	A-1	J-57
178	A-1	J-153
179	A-1	J-154
180	A-1	J-198

Sloučenina vzorce I	Kyselina	Amin
181	A-1	F-1
182	A-1	F-37
185	A-1	J-173
189	A-1	J-24
190	A-1	F-49
192	A-1	J-36
193	A-1	J-68
194	A-1	J-37
195	A-1	J-127
197	A-1	J-167
198	A-1	J-210
199	A-1	F-3
201	A-1	J-96
202	A-1	F-28
205	A-1	J-179
206	A-1	J-8
208	A-1	C-12
209	A-1	J-126
210	A-17	J-101
211	A-1	J-152
212	A-1	J-217
213	A-1	F-51
214	A-1	J-221
215	A-1	J-136
218	A-2	C-13
219	A-1	J-114
220	A-1	C-26
222	A-1	J-35
223	A-1	F-23
224	A-1	I-1
226	A-1	J-129
227	A-1	J-120

07.04.15

Sloučenina vzorce I	Kyselina	Amin
228	A-1	J-169
229	A-1	J-59
231	A-1	C-17
235	A-1	E-9
236	A-1	J-109
240	A-1	J-34
242	A-1	D-2
245	A-1	J-177
246	A-1	J-78
247	A-1	F-33
250	A-1	J-224
252	A-1	J-135
253	A-1	F-30
255	A-8	C-9
257	A-1	J-67
261	A-1	F-13
263	A-1	J-163
264	A-1	J-122
265	A-1	J-40
266	A-1	C-14
267	A-1	J-7
268	A-1	E-7
271	A-1	D-9
276	A-1	J-139
277	A-1	F-38
278	A-1	F-10
279	A-1	F-56
281	A-1	J-62
283	A-1	F-18
285	A-1	F-45
287	A-3	C-13
288	A-1	C-6

Sloučenina vzorce I	Kyselina	Amin
289	A-1	J-142
290	A-1	F-15
291	A-1	C-10
292	A-1	J-76
293	A-1	J-144
295	A-1	J-128
296	A-17	J-12
297	A-1	J-138
301	A-1	J-14
302	A-1	F-5
304	A-1	E-1
305	A-1	F-17
306	A-1	F-20
307	A-1	F-43
308	A-1	J-206
310	A-1	J-70
311	A-1	J-60
312	A-1	F-27
313	A-1	F-39
314	A-1	J-116
315	A-1	J-58
317	A-1	J-85
319	A-2	C-7
321	A-1	J-44
322	A-1	J-22
324	A-1	J-172.
325	A-1	J-103
326	A-1	F-60
328	A-1	J-115
330	A-1	J-133
331	A-1	J-105
332	A-1	J-9

Sloučenina vzorce I	Kyselina	Amin
333	A-1	F-8
335	A-1	J-194
336	A-1	J-192
337	A-1	C-24
344	A-1	F-22
346	A-12	J-6
348	A-1	F-21
349	A-1	J-29
353	A-1	D-10
354	A-1	J-186
355	A-1	J-25
360	A-1	J-151
361	A-1	F-26
362	A-1	J-91
363	A-1	F-32
365	A-1	J-93
366	A-1	F-16
367	A-1	F-50
368	A-1	D-5
369	A-1	J-141
370	A-1	J-90
371	A-1	J-79
372	A-1	J-209
378	A-1	D-3
380	A-1	J-99
384	A-1	F-48
385	A-1	J-83
387	A-1	J-168
388	A-1	F-29
389	A-1	J-27
391	A-1	F-9
392	A-1	J-52

Sloučenina vzorce I	Kyselina	Amin
394	A-22	J-170
395	A-1	C-20
397	A-1	J-199
398	A-1	J-77
400	A-1	J-183
401	A-1	F-4
402	A-1	J-149
403	A-1	C-22
405	A-1	J-33
407	A-3	C-7
408	A-1	J-81
410	A-1	F-31
411	A-13	J-191
413	A-1	J-131
417	A-1	F-65
418	A-1	J-223
419	A-1	J-216
420	A-1	G-1
421	A-1	C-18
424	A-1	F-42
425	A-1	J-28
426	A-1	C-11
428	A-1	C-1
429	A-1	J-218
430	A-1	J-123
431	A-1	J-225
432	A-1	F-14
433	A-1	C-9
434	A-1	J-159
435	A-1	J-41
436	A-1	F-24
438	A-1	E-10

Sloučenina vzorce I	Kyselina	Amin
439	A-1	J-164
441	A-1	D-19
442	A-1	J-165
444	A-1	E-6
445	A-1	J-97
447	A-1	J-51
448	A-1	J-69
449	A-1	J-94
450	A-1	J-193
451	A-1	J-31
452	A-1	J-108
453	A-1	D1
454	A-1	J-47
455	A-1	J-73
456	A-1	J-137
457	A-1	J-155
458	A-1	C-4
459	A-1	J-53
461	A-1	J-150
463	A-1	J-202
464	A-3	C-9
465	A-1	E-4
466	A-1	J-2
468	A-20	J-184
469	A-12	J-132
470	A-1	J-160
473	A-21	J-89
475	A-1	J-158
477	A-1	J-63
480	A-23	J-175
483	A-1	C-21
484	A-1	D-14

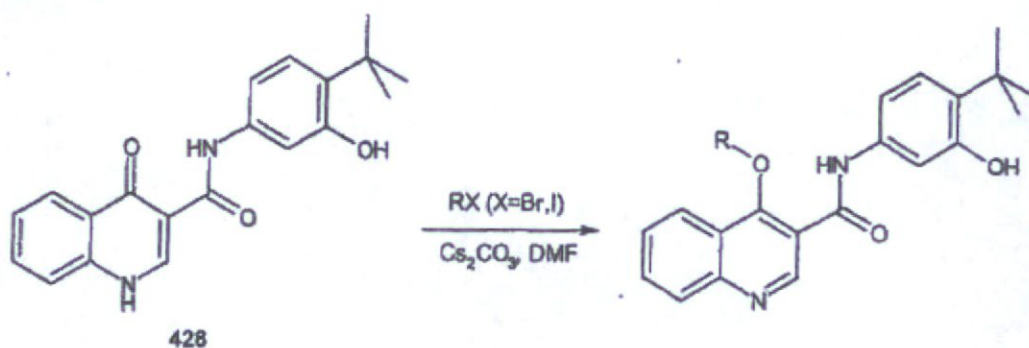
Sloučenina vzorce I	Kyselina	Amin
C-27-I	A-1	C-27
D-12-I	A-1	D-12
D-13-I	A-1	D-13
D-15-I	A-1	D-15
D-16-I	A-1	D-16
D-17-I	A-1	D-17

Fenoly

Příklad 1:

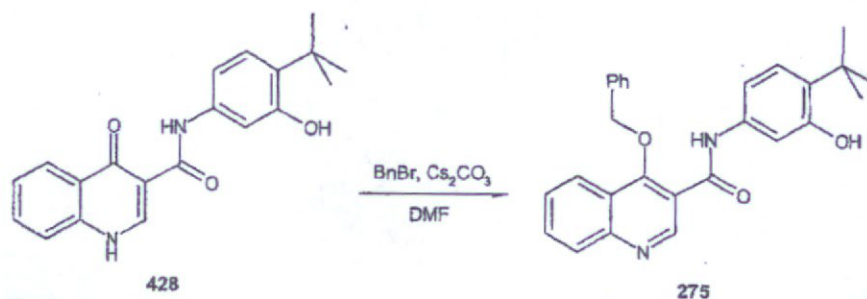
[0436]

Obecný postup



Konkrétní příklad:

[0437]



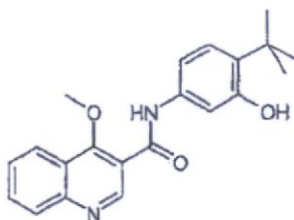
275; 4-Benzyloxy-N-(3-hydroxy-4-*tert*-butyl-fenyl)-chinolin-3-karboxamid (*)

[0438] Do směsi N-(3-hydroxy-4-*tert*-butyl-fenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamidu (428) (6,7 mg, 0,02 mmol) a Cs₂CO₃ (13 mg, 0,04 mmol) v DMF (0,2 ml) byl přidán BnBr (10 μl,

0,08 mmol). Reakční směs byla míchána 3 hodiny při teplotě místnosti. Reakční směs byla přefiltrována a přečištěna pomocí HPLC, čímž byl získán 4-benzyloxy-N-(3-hydroxy-4-*tert*-butyl-fenyl)-chinolin-3-karboxamid (**275**). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,23 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,43 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,79 (t, $J = 2,0$ Hz, 2H), 7,56 (m, 1H), 7,38-7,26 (m; 6H), 7,11 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,99 (dd, $J = 8,4, 2,1$ Hz, 1H), 5,85 (s, 2H), 1,35 (s, 9H). HPLC retenční čas 3,93 min, 10-99% CH_3CN , cyklus 5 minut; ESI-MS 427,1 m/z (MH^+).

Další Příklad:

[0439]

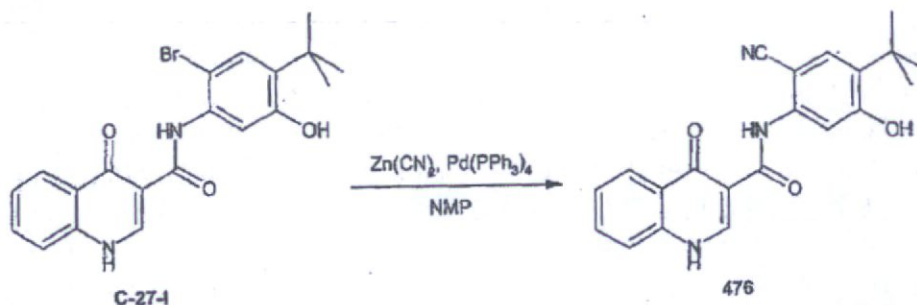


415; N-(3-Hydroxy-4-*tert*-butyl-fenyl)-4-methoxy-chinolin-3-karboxamid (*)

[0440] N-(3-Hydroxy-4-*tert*-butyl-fenyl)-4-methoxy-chinolin-3-karboxamid (**415**) byl syntetizován postupem podle shora uvedeného obecného schématu reakcí N-(3-hydroxy-4-*tert*-butyl-fenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamidu (**428**) s methyljodidem. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,26 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,42 (t, $J = 4,2$ Hz, 1H), 7,95-7,88 (m, 2H), 7,61-7,69 (m, 1H), 7,38 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,96 (dd, $J = 8,4, 2,1$ Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 1,35 (s, 9H); HPLC retenční čas 3,46 min, 10-99% CH_3CN , cyklus 5 minut; ESI-MS 351,5 m/z (MH^+).

Příklad 2:

[0441]



476; N-(4-*tert*-Butyl-2-cyano-5-hydroxyfenyl)-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxamid (*)

[0442] Do suspenze N-(4-*tert*-butyl-2-bromo-5-hydroxyfenyl)-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxamidu (**C-27-I**) (84 mg, 0,2 mmol), $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (14 mg, 0,12 mmol) v NMP (1 ml) byl v atmosféře dusíku přidán $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (16 mg, 0,014 mmol). Směs byla zahřívána v mikrovlnném reaktoru 1 hodinu při teplotě 200 °C, směs byla přefiltrována a přečištěna pomocí preparativní HPLC, čímž byl získán N-(4-*tert*-butyl-2-cyano-5-hydroxyfenyl)-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-

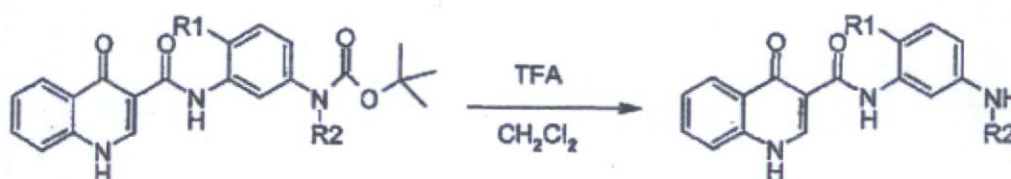
karboxamid (**476**). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,00 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 12,91 (s, 1H), 10,72 (s, 1H), 8,89 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 8,34 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,85-7,75 (m, 2H), 7,56-7,54 (m, 1H), 7,44 (s, 1H), 1,35 (s, 9H); HPLC retenční čas 3,42 min, 10-100% CH_3CN , gradient 5 minut; ESI-MS 362,1 m/z (MH^+).

Anilíny

Příklad 1:

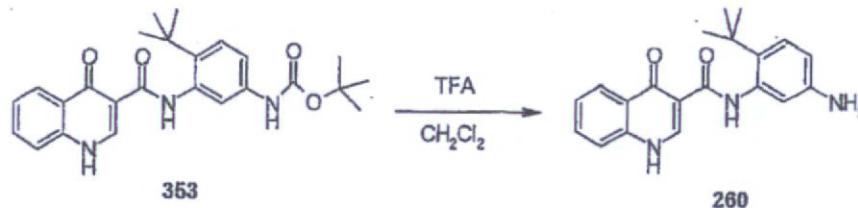
[0443]

Obecné schéma



Konkrétní příklad:

[0444]



260; N-(5-Amino-2-*tert*-butyl-fenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid (*)

[0445] Směs *tert*-butylesteru [3-[(4-oxo-1H-chinolin-3-yl)karbonylamino]-4-*tert*-butyl-fenyl]aminomravenčí kyseliny (**353**) (33 mg, 0,08 mmol), TFA (1 ml) a CH_2Cl_2 (1 ml) byla míchána přes noc při teplotě místnosti. Roztok byl zahuštěn a zbytek byl rozpuštěn v DMSO (1 ml), směs byla přečištěna pomocí HPLC (směs 10-99% CH_3CN / H_2O), čímž byl získán produkt, N-(5-amino-2-*tert*-butyl-fenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid (**260**) (15 mg, 56 %). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,23 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 12,20 (s, 1H), 10,22 (br s, 2H), 8,88 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 8,34 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,86-7,80 (m, 3H), 7,56-7,52 (m, 2H), 7,15 (dd, $J = 8,5, 2,4$ Hz, 1H), 1,46 (s, 9H); HPLC retenční čas 2,33 minut, 10-99% CH_3CN , cyklus 5 minut; ESI-MS 336,3 m/z (MH^+).

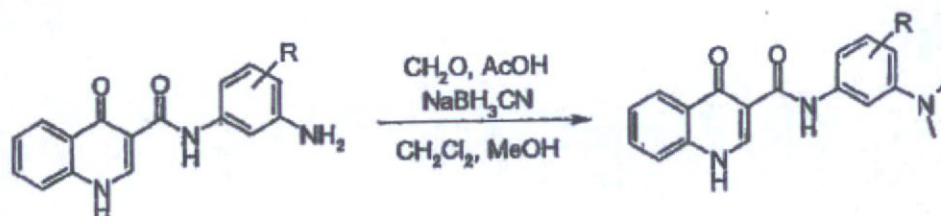
[0446] Následující tabulka uvádí seznam dalších příkladů sloučenin syntetizovaných pomocí shora popsaného schématu. V uvedené tabulce sloučeniny označené hvězdičkou (*) jsou srovnávací.

Výchozí meziprodukt	Produkt
60	101(*)
D-12-I	282(*)
D-13-I	41(*)
114	393(*)
D-16-I	157(*)
D-15-I	356(*)
D-17-I	399(*)

Příklad 2:

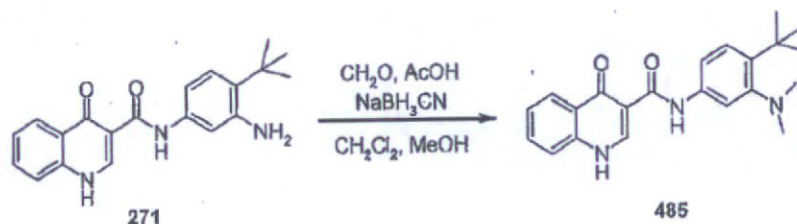
[0447]

Obecné schéma



Konkrétní příklad:

[0448]

**485; N-(3-Dimethylamino-4-*tert*-butyl-fenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid (*)**

[0449] Do suspenze N-(3-amino-4-*tert*-butyl-fenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamidu (271) (600 mg, 1,8 mmol) v CH_2Cl_2 (15 ml) a methanolu (5 ml) byly přidány kyselina octová (250 μl) a formaldehyd (268 μl , 3,6 mmol, 37wt % ve vodě). Po uplynutí 10 minut byl najednou přidán kyanoborohydrid sodný (407 mg, 6,5 mmol). Další formaldehyd (135 μl , 1,8 mmol, 37 hm. % ve vodě) byl přidán po uplynutí 1,5 hodiny a 4,2 hodin. Po uplynutí 4,7 hodin byla směs zředěna etherem (40 ml), promyta vodou (25 ml) a solankou (25 ml), sušena (Na_2SO_4), přefiltrována a zahuštěna. Výsledná pěna červeno-hnědé barvy byla přečištěna pomocí preparativní HPLC,

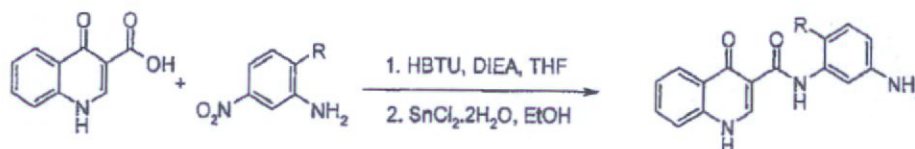
čímž byl získán N-(3-dimethylamino-4-*terc*-butyl-fenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid (**485**) (108 mg, 17 %). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 13,13 (br s, 1H), 12,78 (s, 1H), 8,91 (br s, 1H), 8,42 (br s, 1H), 8,37 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,72-7,58 (m, 2H), 7,47-7,31 (m, 3H), 3,34 (s, 6H), 1,46 (s, 9H); HPLC retenční čas 2,15 minut, 10-100% CH_3CN , cyklus 5 minut; ESI-MS 364,3 m/z (MH^+).

[0450] Následující tabulka uvádí seznam dalších příkladů sloučenin syntetizovaných pomocí shora popsaného schématu. V uvedené tabulce sloučeniny označené hvězdičkou (*) jsou srovnávací.

Výchozí meziprodukt	Produkt
69	117 (*)
160	462 (*)
282	409 (*)
41	98 (*)

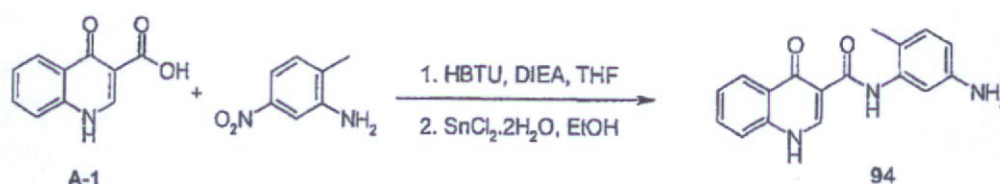
Příklad 3:

[0451] Obecné schéma:



Konkrétní příklad:

[0452]



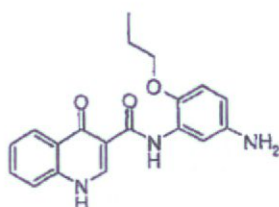
94; N-(5-Amino-2-methyl-fenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid (*)

[0453] Do roztoku 4-hydroxy-chinolin-3-karboxylové kyseliny (**A-1**) (50 mg, 0,26 mmol), HBTU (99 mg, 0,26 mmol) a DIEA (138 μl , 0,79 mmol) v THF (2,6 ml) byl přidán 2-methyl-5-nitro-fenylamin (40 mg, 0,26 mmol). Směs byla zahřívána mikrovlnným reaktoru 20 minut při teplotě 150 $^\circ\text{C}$ a výsledný roztok byl zahuštěn. Zbytek byl rozpuštěn v EtOH (2 ml), byl přidán $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (293 mg, 1,3 mmol). Reakční směs byla míchána přes noc při teplotě místnosti. Reakční směs byla zalkalizována nasyceným roztokem NaHCO_3 na pH 7-8, poté byla extrahována ethylacetátem. Spojené organické vrstvy byly promyty solankou, sušeny nad Na_2SO_4 , přefiltrovány a zahuštěny. Zbytek byl rozpuštěn v DMSO a přečištěn pomocí HPLC (směs 10-99% $\text{CH}_3\text{CN} / \text{H}_2\text{O}$), čímž byl získán produkt, N-(5-amino-2-methyl-fenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-

karboxamid (**94**) (6 mg, 8 %). HPLC retenční čas 2,06 min, 10-99% CH₃CN, cyklus 5 minut; ESI-MS 294,2 m/z (MH⁺).

Další příklad:

[0454]

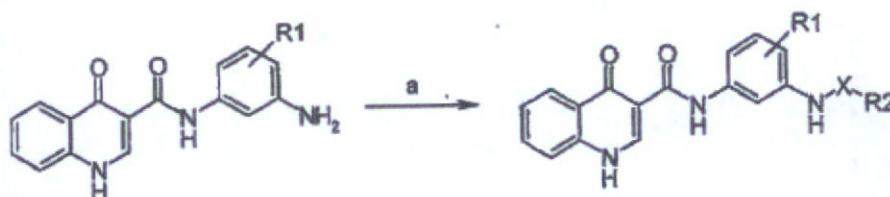


[0455] [00723] **17**; N-(5-Amino-2-propoxy-fenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid (*) N-(5-Amino-2-propoxy-fenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid (**17**) byl připraven výše uvedeným obecným postupem, přičemž se vycházelo z 4-hydroxy-chinolin-3-karboxylové kyseliny (**A-1**) a 5-nitro-2-propoxy-fenylaminu. Výtěžek (9 %). HPLC retenční čas 3,74 min, 10-99% CH₃CN, cyklus 5 minut; ESI-MS 338,3 m/z (MH⁺).

Příklad 4:

[0456]

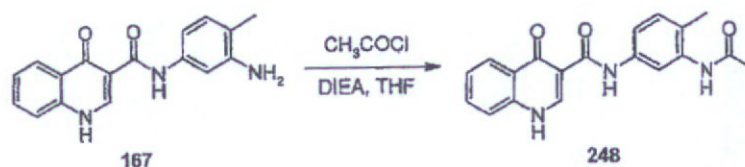
Obecné schéma



X= CO, CO₂, SO₂: a) R₂XCl, DIEA, THF nebo R₂XCl, NMM, 1,4-dioxan nebo R₂XCl, Et₃N, CH₂Cl₂, DMF.

Konkrétní příklad:

[0457]



248; N-(3-Acetylamino-4-methyl-fenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid (*)

[0458] Do roztoku N-(3-amino-4-methyl-fenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamidu (**167**) (33 mg, 0,11 mmol) a DIEA (49 μ l, 0,28 mmol) v THF (1 ml) byl přidán acetylchlorid (16 μ l, 0,22 mmol). Reakční směs byla míchána 30 minut při teplotě místnosti. Pomocí LCMS analýzy bylo zjištěno, že došlo k diacylaci. Byl přidán roztok piperidinu (81 μ l, 0,82 mmol) v CH₂Cl₂ (2 ml), reakční směs byla míchána dalších 30 minut, během této doby byl pomocí LCMS detekován pouze požadovaný produkt. Reakční roztok byl zahuštěn, zbytek byl rozpuštěn v DMSO a přečištěn pomocí HPLC (směs 10-99% Cl₃CN / H₂O), čímž byl získán produkt, N-(3-acetylamino-4-methyl-fenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid (**248**) (4 mg, 11 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,95 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 12,42 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,86 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 8,1, 1,3 Hz, 1H), 7,85-7,81 (m, 2H), 7,76 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,08 (s, 3H); HPLC retenční čas 2,46 minut, 10-99% CH₃CN, cyklus 5 minut; ESI-MS 336,3 m/z (MH⁺).

[0459] Následující tabulka uvádí seznam dalších příkladů sloučenin syntetizovaných pomocí shora popsaného schématu. V uvedené tabulce sloučeniny označené hvězdičkou (*) jsou srovnávací.

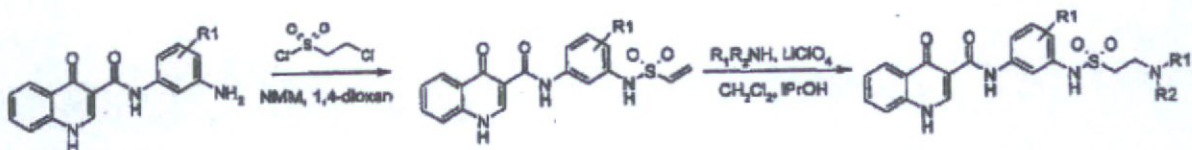
Výchozí z	X	R ²	Produkt
260	CO	Me	316 (*)
260	CO	neopentyl	196 (*)
429	CO	Me	379 (*)
41	CO	Me	232 (*)
101	CO	Me	243 (*)
8	CO	Me	149 (*)
271	CO ₂	Et	127 (*)
271	CO ₂	Me	14 (*)
167	CO ₂	Et	141 (*)
69	CO ₂	Me	30 (*)
160	CO ₂	Me	221 (*)
160	CO ₂	Et	382 (*)
69	CO ₂	Et	225 (*)
282	CO ₂	Me	249 (*)
282	CO ₂	Et	472 (*)
41	CO ₂	Me	471 (*)
101	CO ₂	Me	239 (*)
101	CO ₂	Et	269 (*)

Výchozí z	X	R ²	Produkt
8	CO ₂	Me	129 (*)
8	CO ₂	Et	298 (*)
160	SO ₂	Me	340 (*)

Příklad 5:

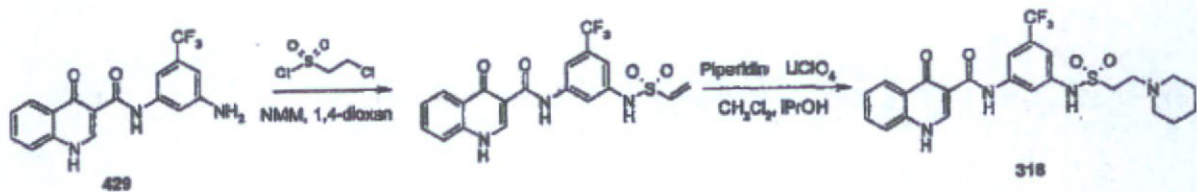
[0460]

Obecné schéma



Konkrétní příklad:

[0461]



4-Oxo-N-[3-(trifluormethyl)-5-(vinylsulfonamido)fenyl]-1,4-dihydrochinolin-3-karboxamid(*)

[0462] Do suspenze N-[3-amino-5-(trifluormethyl)fenyl]-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamidu (429) (500 mg 1,4 mmol) v 1,4-dioxanu (4 ml) byl přidán NMM (0,4 ml, 3,6 mmol). V atmosféře argonu byl přidán (3-chlorethylsulfonyl chlorid (0,16 ml, 1,51 mmol). Směs byla míchána 6 ½ hodiny při teplotě místnosti, během této doby byl pomocí TLC (směs CH₂Cl₂ - EtOAc, 8:2) znázorněna nová skvrna s velmi podobným R_f k výchozí látce. Bylo přidáno dalších 0,5 ekv. NMM a směs byla míchána přes noc při teplotě místnosti. LCMS analýzou surové směsi byla stanovena přeměna na požadovaný produkt z >85 %. Směs byla zahuštěna, byl přidán 1M HCl (5 ml) a směs byla extrahována EtOAc (3 x 10 ml) a CH₂Cl₂ (3 x 10 ml). Spojené organické extrakty byly sušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a zahuštěny, čímž byl získán 4-oxo-N-[3-(trifluormethyl)-5-(vinylsulfonamido)fenyl]-1,4-dihydrochinolin-3-karboxamid ve formě pěny oranžové barvy (0,495 g, 79 %), která byla použita v dalším kroku bez přečištění. ¹H-NMR (d₆-Aceton, 300 MHz) δ 8,92 (s, 1H), 8,41-8,38 (m, 1H), 7,94 (m, 2H), 7,78 (br s, 2H), 7,53-7,47 (m,

1H), 7,30 (s, 1H), 6,87-6,79 (dd, $J = 9,9$ Hz, 1H), 6,28 (d, $J = 16,5$ Hz, 1H), 6,09 (d, $J = 9,9$ Hz, 1H); ESI-MS 436,4 m/z (MH⁻)

318; 4-Oxo-N-[3-[2-(1-piperidyl)ethylsulfonylamino]-5-(trifluormethyl)fenyl]-1H-chinolin-3-karboxamid (*)

[0463] Směs 4-oxo-N-[3-(trifluormethyl)-5-(vinylnsulfonylamino)fenyl]-1,4-dihydrochinolin-3-karboxamidu (50 mg, 0,11 mmol), piperidinu (18 μ l, 1,6 ekv) a LiClO₄ (20 mg, 1,7 ekv) byla suspendována v roztoku směsi CH₂Cl₂: isopropanol (1,5 ml) v poměru 1:1. Směs byla refluxována 18 hodin při teplotě 75 °C. Po uplynutí této doby bylo LCMS analýzou stanovena přeměna na požadovaný produkt z >95 %. Surová směs byla přečištěna pomocí HPLC s reverzní fází, čímž byl získán 4-oxo-N-[3-[2-(1-piperidyl)ethylsulfonylamino]-5-(trifluormethyl)fenyl]-1H-chinolin-3-karboxamid (318) ve formě pevné látky nažloutlé barvy (15 mg, 25 %). ¹H-NMR (*d*₆-Aceton, 300 MHz) δ 8,92 (br s, 1H), 8,4 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 8,05 (br s, 1H), 7,94 (brs, 1H), 7,78 (br s, 2H), 7,53-7,51 (m, 1H), 7,36 (br s, 1H), 3,97 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,66 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 3,31-3,24 (m, 6H), 1,36-1,31 (m, 4H); ESI-MS 489,1 m/z (MH⁺).

[0464] Následující tabulka uvádí seznam dalších příkladů sloučenin syntetizovaných pomocí shora popsaného schématu. V uvedené tabulce sloučeniny označené hvězdičkou (*) jsou srovnávací.

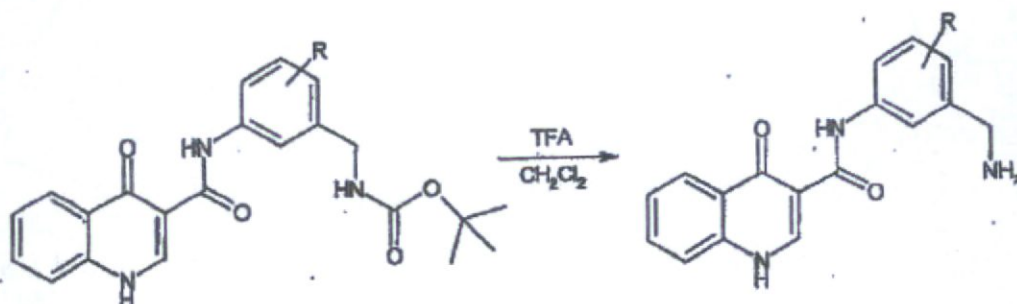
Výchozí meziprodukt	Amin	Produkt
429	morfolin	272 (*)
429	dimethylamin	359 (*)
131	piperidin	133 (*)
131	morfolin	46 (*)

Další

Příklad 1:

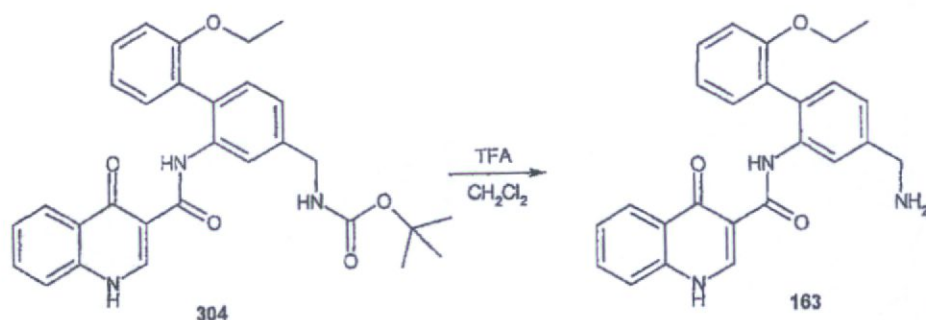
[0465]

Obecné schéma:



Konkrétní příklad:

[0466]

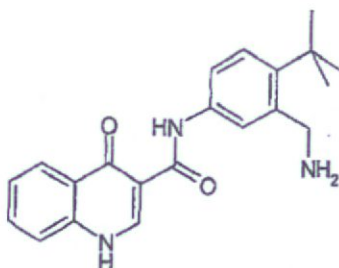


163; (4-aminomethyl-2'-ethoxy-biphenyl-2-yl)-amid 4-oxo-1,4-dihydro-chinolin-3-karboxylové kyseliny (*)

[0467] *tert*-Butylester {2'-ethoxy-2-[(4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karbonyl)-amino]-biphenyl-4-ylmethyl}-karbamové kyseliny (304) (40 mg, 0,078 mmol) byl míchán 1 hodinu při teplotě místnosti ve směsi CH₂Cl₂ / TFA (3:1, 20 ml). Těkavé látky byly odstraněny pomocí rotační vakuové odparky. Surový produkt byl přečištěn pomocí preparativní HPLC, čímž byl získán (4-aminomethyl-2'-ethoxybiphenyl-2-yl)amin 4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylové kyseliny (163) ve formě pevné látky hnědočervené barvy (14 mg, 43 %). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,87 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 11,83 (s, 1H), 8,76 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,26 (br s, 2H), 8,01 (dd, *J* = 8,4 Hz, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,75 (dt, *J* = 8,1 Hz, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,47-7,37 (m, 2H), 7,24 (s, 2H), 7,15 (dd, *J* = 7,5 Hz, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,02 (dt, *J* = 7,5 Hz, *J* = 0,9 Hz, 1H), 4,09 (m, 2H), 4,04 (q, *J* = 6,9 Hz, 2H), 1,09 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H); HPLC retenční čas 1,71 minut, 10-100% CH₃CN, gradient 5 min; ESI-MS 414,1 m/z (MH⁺).

Další příklad:

[0468]



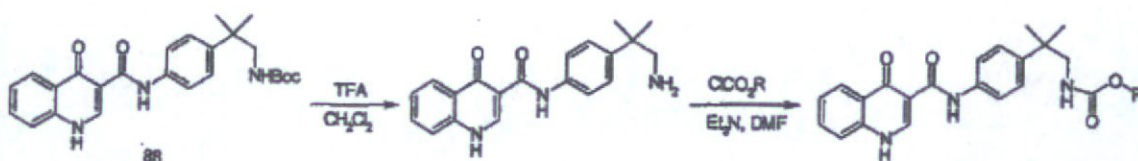
390; N-[3-(Aminomethyl)-4-*tert*-butyl-fenyl]-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid (*)

[0469] N-[3-(Aminomethyl)-4-*tert*-butyl-fenyl]-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid (390) byl připraven výše uvedeným obecným postupem, přičemž se vycházelo z *tert*-butylesteru [5-[(4-oxo-1H-chinolin-3-yl)karbonylamino]-2-*tert*-butyl-fenyl]methylaminomravenčí kyseliny (465). HPLC retenční čas 2,44 minut, 10-99% CH₃CN, gradient 5 min; ESI-MS m/z 350,3 (M + H)⁺.

Příklad 2:

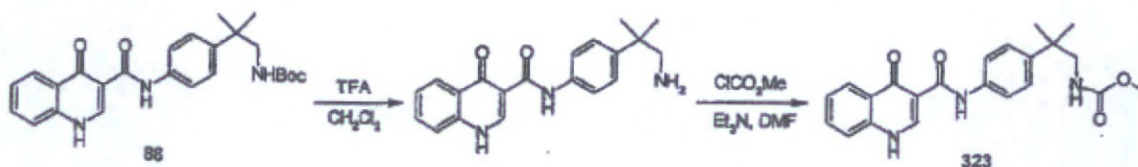
[0470]

Obecné schéma:



Konkrétní příklad:

[0471]



3-(2-(4-(1-Amino-2-methylpropan-2-yl)fenyl)acetyl)chinolin-4(1H)-on (*)

[0472] *tert*-Butylester (2-methyl-2-{4-[2-oxo-2-(4-oxo-1,4-dihydro-chinolin-3-yl)-ethyl]-fenyl}-propyl)-karbamové kyseliny (88) (0,50 g, 1,15 mmol), TFA (5 ml) a CH₂Cl₂ (5 ml) byly smíchány, směs byla přes noc míchána při teplotě místnosti. Reakční směs byla poté zneutralizována 1N NaOH. Sraženina byla izolována pomocí filtrace, čímž byl získán produkt 3-(2-(4-(1-amino-2-

methylpropan-2-yl)fenyl)acetyl)chinolin-4(1H)-on ve formě pevné látky hnědé barvy (651 mg, 91 %). HPLC retenční čas 2,26 minut, 10-99% CH₃CN, cyklus 5 minut; ESI-MS 336,5 m/z (MH⁺).

323; Methylester [2-methyl-2-[4-[(4-oxo-1H-chinolin-3-yl)karbonylamino]fenyl]-propyl]aminomravenčí kyseliny (*)

[0473] Methyl chlorformiát (0,012 g, 0,150 mmol) byl přidán do roztoku 3-(2-(4-(1-amino-2-methylpropan-2-yl)fenyl)acetyl)chinolin-4(1H)-onu (0,025 g, 0,075 mmol), TEA (0,150 mmol, 0,021 ml) a DMF (1 ml), směs byla míchána 1 hodinu při teplotě místnosti. Poté byl přidán piperidin (0,074 ml, 0,750 mmol) a reakční směs byla míchána dalších 30 minut. Reakční směs byla přefiltrována a přečištěna pomocí preparativní HPLC (směs 10-99% CH₃CN-H₂O), čímž byl získán produkt methylester [2-methyl-2-[4-[(4-oxo-1H-chinolin-3-yl)karbonylamino]fenyl]-propyl]aminomravenčí kyseliny (323). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,94 (br s, 1H), 12,44 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,33 (dd, J = 8,2, 1,1 Hz, 1H), 7,82 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,54 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,02 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,17 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 1,23 (s, 6H); HPLC retenční čas 2,93 minut, 10-99% CH₃CN, cyklus 5 minut; ESI-MS 394,0 m/z (MH⁺).

[0474] Následující tabulka uvádí seznam dalších příkladů sloučenin syntetizovaných pomocí shora popsánoho schématu. V uvedené tabulce sloučeniny označené hvězdičkou (*) jsou srovnávací.

Produkt	Chlorformiát
119 (*)	Ethyl chlorformiát
416 (*)	Propyl chlorformiát
460 (*)	Butyl chlorformiát
251 (*)	Isobutyl chlorformiát
341 (*)	Neopentyl chlorformiát
28 (*)	2-methoxyethyl chlorformiát
396 (*)	(tetrahydrofuran-3-yl)methyl chlorformiát

[0475] Níže jsou uvedeny charakterizační data pro sloučeniny podle předmětného vynálezu připravené podle Příkladů. V tabulce 2 je sloučenina číslo 433 sloučeninou podle tohoto vynálezu. Všechny ostatní sloučeniny jsou sloučeniny srovnávací.

Tabulka 2

Cmd No.	LC-MS (M ²)	LC-RT (min)
2	350.1	3.8
3	455.3	3.75
4	350.3	2.81
5	337.3	2.76
6	351.4	3
7	472.3	3.6
8	307.1	1.21
9	344.1	2.43
11	408.1	2.91
12	383.1	2.63
13	346.3	3.48
14	394.3	3.07
15	296.3	2.68
16	307.3	3.38
17	338.3	3.74
20	371.3	3.53
21	421.1	2.66

Cmd No.	LC-MS (M ²)	LC-RT (min)
23	457.5	3.56
24	398.3	3.13
25	397.1	2.38
26	348.1	2.51
28	438.4	2.9
29	307.1	3.32
30	379.1	2.62
31	278.9	3.03
34	397.1	4.19
36	307.3	3.25
38	380.3	3.33
39	480.5	3.82
40	309.1	2.46
41	321.1	1.88
42	460.0	3.71
43	457.5	3.6

Cmd No.	LC-MS (M ²)	LC-RT (min)
45	308.1	3.18
46	490.1	1.89
47	375.3	3.33
48	317.1	3.06
49	400.1	2.88
50	307.3	3.08
52	354.1	3.02
53	266.1	1.99
55	366.3	2.6
57	403.1	2.86
58	364.3	3.02
59	412.1	3.31
60	422.2	3.53
61	293.1	3.05
62	349.1	3.4
63	376.1	2.89



Cmd No.	LC-MS M+1	LC-RT min
68	398.1	2.85
69	322.5	2.37
70	341.1	2.15
71	426.1	2.6
72	293.1	3.27
74	334.1	3.32
76	376.1	2.97
78	344.1	2.36
79	372.1	3.07
80	295.3	2.78
81	336.3	2.73
82	350.3	2.11
83	365.1	2.76
84	280.3	2.11
85	408.0	3.25
86	370.3	2.08
87	357.1	3.5
88	436.3	3.37
89	303.9	3.1
90	321.1	3.43
91	355.2	3.47
92	295.2	3.84
93	371.0	2.75
94	294.2	2.06
95	290.1	2.78
97	402.1	2.59
98	349.1	1.96
99	334.1	3.13
101	322.5	2.36
102	443.1	3.97
103	411.2	3.85
106	350.3	2.86

Cmd No.	LC-MS M+1	LC-RT min
110	303.9	2.75
111	333.1	3
114	499.2	3.74
115	330.1	2.67
117	349.1	1.32
118	379.1	2.61
119	408.4	3.07
120	309.1	2.93
121	333.1	3.69
122	325.1	2.66
123	330.1	2.64
125	294.3	2.21
126	411.1	3.06
127	408.5	3.22
128	369.1	3.53
129	366.1	1.74
131	313.0	2.4
132	365.9	2.73
133	488.1	1.97
134	402.1	2.25
135	384.1	2.94
136	393.1	4.33
137	580.5	4.1
138	376.1	2.98
139	408.0	3.17
140	346.1	4
141	366.3	2.89
142	321.3	3.58
143	356.2	3.45
144	281.3	2.49
147	376.3	3.27
149	349.1	1.45
150	430.0	3.29

Cmd No.	LC-MS M+1	LC-RT min
151	360.0	3
153	425.1	4.52
154	401.3	3.77
155	266.1	2.11
156	424.1	3.12
157	321.0	2.13
160	321.1	1.34
161	409.2	3.82
162	296.3	2.61
163	413.1	1.71
164	333.1	3.33
165	344.1	2.41
166	398.1	2.83
167	294.3	2.12
168	265.9	1.96
170	300.3	3.08
171	408.0	3.08
172	396.0	3.14
173	280.3	2.14
174	388.0	2.58
176	349.1	3.38
177	337.1	3.5
178	413.3	4
179	308.5	2.33
180	307.3	3.08
181	354.1	2.97
182	366.1	2.89
185	414.1	2.96
189	370.9	3.38
190	392.0	3.09
192	280.3	2.13



Cmd No.	LC-MS M+1	LC-RT min
193	328.3	3.02
194	290.1	2.98
195	280.3	2.14
196	434.5	3.36
197	334.1	3.15
198	283.1	3
199	354.1	2.96
201	303.9	3.08
202	404.0	3.19
205	455.5	3.74
206	386.1	3.5
208	429.7	3.89
209	294.1	2.39
210	385.2	3.72
211	351.3	3.53
212	360.9	2.45
213	408.0	3.3
214	368.1	2.7
215	265.3	3.07
218	413.2	3.98
219	266.9	2.48
220	409.0	3.35
221	379.1	2.88
222	324.3	3.27
223	388.1	3.14
224	468.3	3.08
225	393.1	2.75
226	308.1	3.8
227	381.1	2.24
228	371.1	2.84
229	311.1	2.93
231	471.3	3.41
232	363.1	2.57

Cmd No.	LC-MS M+1	LC-RT min
235	308.4	2.12
236	333.1	3.35
239	379.0	2.82
240	370.9	3.65
242	348.3	3.08
243	363.0	2.44
245	425.1	3.89
246	292.9	3.2
247	432.1	3.23
248	336.3	2.46
249	365.0	2.54
250	352.3	2.53
251	436.2	3.38
252	368.9	3.17
253	424.1	3.25
255	526.5	3.89
257	297.3	3.28
260	336.3	2.33
261	368.1	3.08
263	372.9	3.69
264	353.1	3.42
265	354.9	3.4
266	405.3	4.06
267	357.1	3.43
268	400.3	6.01
269	393.0	2.75
271	336.5	2.75
272	524.1	1.87
275	427.1	3.93
276	414.3	2.81

Cmd No.	LC-MS M+1	LC-RT min
277	368.1	2.89
278	408.1	3.09
279	388.1	2.88
281	293.1	3.22
282	307.1	1.22
283	370.1	3
285	376.1	2.88
287	411.2	4.15
288	413.3	3.8
289	297.3	3.25
290	382.1	3.19
291	371.0	3.57
292	391.1	3.69
293	330.3	3.05
296	334.3	2.26
296	365.3	3.6
297	368.3	3.26
298	379.1	1.91
301	346.3	2.26
302	370.1	2.28
304	513.2	3.66
305	370.1	2.98
306	384.1	3.11
307	374.0	3.05
308	304.1	2.71
310	320.1	3.73
311	344.9	3.43
312	400.1	2.86
313	368.1	2.8
314	335.1	3.52
315	293.1	2.9
316	378.5	2.84
317	333.2	2.91
318	522.1	1.8

Cmd No.	LC-MS M+1	LC-RT min
319	373.3	3.59
321	453.5	3.12
322	349.3	3.7
323	394.0	2.93
324	320.1	3.81
325	321.3	3.22
326	418.0	2.5
328	307.1	2.76
330	299.3	3.02
331	308.3	2.25
332	288.0	2.5
333	379.1	2.61
335	322.3	2.41
336	321.5	3.52
337	407.5	3.37
340	399.1	2.6
341	450.4	3.56
344	384.1	3.07
346	333.1	3.36
348	384.1	3.12
349	405.3	2.85
353	436.3	3.53
354	390.3	2.36
355	370.9	3.37
356	335.0	1.81
359	482.1	1.74
360	331.3	3.07

Cmd No.	LC-MS M+1	LC-RT min
361	400.1	2.91
362	355.5	3.46
363	388.1	2.82
365	307.1	2.6
366	408.1	3.09
367	408.0	3.14
368	338.2	2.33
369	358.1	3.29
370	299.1	3.03
371	365.0	3.27
372	362.1	2.66
378	310.3	2.07
379	389.0	2.53
380	309.3	3.02
382	393.1	2.84
384	376.1	2.87
385	393.9	3.32
387	347.1	3.22
388	424.1	3.3
389	355.3	3.65
390	360.3	2.44
391	396.1	3.43
392	300.3	2.86
393	399.4	2.12
394	293.1	3.17
395	433.5	4.21
396	464.4	2.97
397	341.3	3.45
398	434.3	3.1
399	335.0	1.75
400	351.3	2.11
401	368.1	3.09
402	342.1	2.96

Cmd No.	LC-MS M+1	LC-RT min
403	423.1	4.45
405	299.3	3.16
407	371.3	3.8
408	295.3	2.9
409	335.1	1.82
410	432.1	3.41
411	299.1	3.17
413	367.1	3.37
415	351.5	3.44
416	422.4	3.23
417	396.0	2.67
418	308.3	2.23
419	322.3	2.48
420	379.1	3.2
421	419.2	3.82
424	374.0	3.06
425	306.1	3.53
426	371.3	2.95
428	337.2	3.32
429	348.3	2.98
430	321.3	3.22
431	280.3	2.09
432	382.1	3.22
433	393.2	3.71
434	293.1	3.12
435	378.3	3.22
436	400.1	2.88
438	427.5	3.87
439	295.3	2.8
441	425.0	2.67
442	412.3	3.35
444	379.2	3.42



Cmd No.	LC-MS M+1	LC-RT min
445	305.5	3.08
447	290.1	2.88
448	321.3	3.5
449	279.1	3.22
450	308.1	1.97
451	318.1	3.28
452	290.1	3.32
453	314.1	2.75
454	355.1	3.58
455	398.1	3.6
456	365.1	3.65
457	350.3	2.28
458	381.2	3.19

Cmd No.	LC-MS M+1	LC-RT min
459	279.3	2.9
460	436.2	3.88
461	341.3	3.23
462	349.1	1.9
463	292.1	3.35
464	409.4	4.03
465	450.5	3.65
466	349.3	3.5
468	279.1	2.98
469	409.1	3.69
470	373.3	3.84
471	379.0	2.73
472	379.0	2.67

Cmd No.	LC-MS M+1	LC-RT min
473	363.3	3.64
475	334.3	3.23
476	362.1	3.42
477	283.9	2.8
480	323.5	3.22
483	409.5	4.35
484	349.1	2.16
485	363.1	2.15

NMR data pro vybrané sloučeniny jsou uvedena níže v tabulce 2-A. V tabulce 2-A je sloučenina 433 sloučeninou podle tohoto vynálezu. Všechny ostatní sloučeniny jsou sloučeniny srovnávací.

Slouč. č.	NMR Data
2	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 12,53 (s, 1H), 11,44 (br d, J = 6,0 Hz, 1H), 9,04 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,33-7,21 (m, 3H), 7,10 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 1,36 (s, 9H)
5	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,94 (bs, 1H), 12,41 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,34 (dd, J = 8, 1 Hz, 1H), 7,82 (ddd, J = 8, 8, 1 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 7, 2 Hz, 2H), 7,54 (ddd, J = 8, 8, 1 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 7, 2 Hz, 2H), 4,66 (t, J = 5 Hz, 1H), 3,41 (d, J = 5 Hz, 2H), 1,23 (s, 6H).
8	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300 MHz) δ 8,86 (s, 1H), 8,42 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,81 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,54 - 7,47 (m, 2H), 7,38 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 2,71 (q, J = 7,7 Hz, 2H), 1,30 (t, J = 7,4 Hz, 3H).
13	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,05 (bs, 1H), 12,68 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,35 (t, J = 2,6 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,85-7,76 (m, 3H), 7,58-7,54 (m, 2H), 1,47 (s, 9H)
14	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,32 (s, 9H), 3,64 (s, 3H), 7,36 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,55 (m, 3H), 7,76 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,83 (m, 1H), 8,33 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,87 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 12,45 (s, 1H), 12,97 (s, 1H)
29	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9,09 (s, 1H), 8,62 (dd, J = 8,1 a 1,5 Hz, 1H), 7,83-7,79 (m, 3H), 7,57 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,14 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 5,05 (m, 1H), 1,69 (d, J = 6,6 Hz, 6H)



Slouč. č.	NMR Data
43	H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,77 (s, 1H), 11,94 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,11 (dd, J = 8,2, 1,1 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,79-7,75 (m, 1H), 7,70 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,49-7,45 (m, 1H), 7,31 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,93-6,87 (m, 3H), 4,07 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,28 (t, J = 7,0 Hz, 3H)
47	H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1,24 (d, J = 6,9 Hz, 6H), 3,00 (m, 1H), 7,55 (m, 3H), 7,76 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,83 (m, 1H), 8,26 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,89 (s, 1H), 12,65 (s, 1H), 12,95 (s, 1H)
58	H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,95 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 12,39 (s, 1H), 8,86 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,82 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,54 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 8,7, 1,3 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 5,44 (br s, 2H)
69	H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,06 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 12,51 (s, 1H), 8,88 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 8,1, 1,0 Hz, 1H), 7,85-7,74 (m, 3H), 7,55 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 8,4, 1,9 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,03 (septet, J = 6,8 Hz, 1H), 1,20 (d, J = 6,7 Hz, 6H)
76	¹ H-NMR (CDCl ₃ , 300 MHz) δ 8,84 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,44-7,13 (m, 8H), 6,78 (d, J = 7,5 Hz, 1H).
88	H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,96 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 12,42 (s, 1H), 8,89 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 8,1, 1,2 Hz, 1H), 7,82 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,54 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,67 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 3,12 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 1,35 (s, 9H), 1,22 (s, 6H)
90	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,98 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,34 (dd, J = 8,2, 1,1 Hz, 1H), 7,84-7,75 (m, 2H), 7,59 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,55-7,51 (m, 1H), 7,42 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,26-7,21 (m, 1H), 7,19-7,14 (m, 1H), 1,43 (s, 9H)
103	H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1,37 (s, 9H), 1,38 (s, 9H), 7,08 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,98 (dd, J = 9,2, 2,9 Hz, 1H), 8,90 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 9,21 (s, 1H), 11,71 (s, 1H), 13,02 (d, J = 6,7 Hz, 1H)
114	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 12,65 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 11,60 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,71 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,66 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,29 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,12 (m, 2H), 6,97 (m, 3H), 3,97 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,06 (t, J = 6,6 Hz, 3H).
126	H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,94 (s, 1H), 12,33 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,35 (dd, J = 8,7, 0,5 Hz, 1H), 7,86-7,82 (m, 1H), 7,77 (d, J = 7,8 Hz, 7,58-7,54 (m, 1H), 7,40 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 3,67 (s, 2H), 3,51-3,47 (m, 2H), 3,44-3,41 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 1,33 (s, 6H)
127	H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1,23 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,32 (s, 9H), 4,10 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,54 (m, 3H), 7,76 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,82 (m, 1H), 8,33 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 12,45 (s, 1H), 12,99 (s, 1H)

Slouč. č.	NMR Data
129	1H-NMR (CD30D, 300 MHz) δ 8,83 (s, 1H), 8,41 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,65 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,22 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H, OMe), 2,62 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 1,21 (t, J = 7,5 Hz, 3H).
131	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 12,37 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,30 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,52 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 5,47 (s, 2H).
135	1H-NMR (CDCl3, 300 MHz) δ 8,86 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,47 - 7,24 (m, 6H), 6,95 - 6,83 (m, 3H), 5,95 (s, 2H).
136	H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1,29 (s, 9H), 1,41 (s, 9H), 7,09 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,57 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,85 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 8,93 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 9,26 (s, 1H), 12,66 (s, 1H), 13,04 (d, J = 6,6 Hz, 1H)
141	H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,96 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 12,42 (s, 1H), 8,87 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 8,1, 1,2 Hz, 1H), 7,85-7,75 (m, 3H), 7,55 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,14 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 3H)
143	H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,96 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 12,56 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,87 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,34 (dd, J = 8,2, 1,3 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,83 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 1,34 (s, 9H)
150	1H-NMR (DMSO d6, 300 MHz) δ 8,86 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,30 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,82-7,71 (m, 2H), 7,64 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,52 (td, J = 1,2 Hz, 1H).
157	1H-NMR (CD3OD, 300 MHz) δ 8,91 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,45 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,83 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,57 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 3,08 (s, 3H, NMe), 2,94 (q, J = 7,4 Hz, 2H), 1,36 (t, J = 7,4 Hz, 3H).
161	H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,96 (s, 1H), 12,41 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), , 8,33 (dd, J = 8,2, 1,2 Hz, 1H), 7,84-7,80 (m, 1H), 7,75 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,19 (s, 2H), 4,13 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,79 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,54 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,36 (s, 9H), 1,15 (t, J = 7,0 Hz, 3H)
163	1H-NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 12,87 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 11,83 (s, 1H), 8,76 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,26 (br s, 2H), 8,08 (dd, J = 8,4 Hz, J = 1,5 Hz, 1H), 7,75(m, 1H), 7,67 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,47-7,37 (m, 2H), 7,24 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 7,5 Hz, J = 1,8 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,02 (dt, J = 7,5 Hz, J = 0,9 Hz, 1H), 4,07 (m, 4H), 1,094 (t, J = 6,9 Hz, 3H).
167	H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2,03 (s, 3H), 4,91 (s, 2H), 6,95 (m, 3H), 7,53 (m, 1H), 7,75 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,81 (m, 1H), 8,33 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,84 (s, 1H), 12,20 (s, 1H), 12,90 (s, 1H)

Slouč. č.	NMR Data
178	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,86 (s, 1H), 8,89 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,65 (dd, J = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 8,19 (dd, J = 8,2, 1,3 Hz, 1H), 7,80-7,71 (m, 2H), 7,48-7,44 (m, 2H), 7,24-7,20 (m, 1H), 7,16-7,09 (m, 2H), 7,04-7,00 (m, 1H), 6,80 (dd, J = 8,0, 1,3 Hz, 1H), 6,69 (dd, J = 8,1, 1,4 Hz, 1H), 1,46 (s, 9H)
215	H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,97 (s, 1H), 12,50 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,34 (dd, J = 8,1, 1,1 Hz, 1H), 7,83 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,75 (m, 3H), 7,65 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 7,10 (t, J = 6,8 Hz, 1H)
220	H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,99 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 12,07 (s, 1H), 8,93 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,85-7,77 (m, 2H), 7,54 (td, J = 7,5, 1,2 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 1,37 (d, J = 3,9 Hz, 9H), 1,32 (d, J = 17,1 Hz, 9H)
225	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300 MHz) δ 8,79 (s, 1H), 8,37 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,61 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,5 (m, 2H), 7,29 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,21 (q, J = 7,2, 2H), 3,17 (m, 1H), 1,32 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,24 (d, J = 6,9 Hz, 6H).
232	¹ H-NMR (CD ₃ OD, 300 MHz) δ 8,87 (s, 1H), 8,45 (d, J = 8,25, 1H), 8,27 (m, 1H), 7,83 (t, J = 6,88, 1H), 7,67 (d, J = 8,25, 1H), 7,54 (t, J = 7,15, 1H), 7,39 (d, J = 6,05, 1H), 7,18 (d, J = 8,5, 1H), 2,77 (t, J = 6,87, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,7 (q, 2H), 1,04 (t, J = 7,42, 3H)
235	H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,09 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 12,75 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,92 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,85 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,63-7,56 (m, 2H), 3,15 (m, 1H), 1,29 (d, J = 6,9 Hz, 6H)
242	H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,95 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 12,65 (s, 1H), 8,87 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,34 (dd, J = 8,1, 1,1 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,83 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,54 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 5,60 (s, 2H)
243	¹ H-NMR (CD ₃ OD, 300 MHz) δ 8,87 (s, 1H), 8,45 (d, J = 8,25, 1H), 8,27 (m, 1H), 7,83 (t, J = 6,88, 1H), 7,67 (d, J = 8,25, 1H), 7,54 (t, J = 7,15, 1H), 7,39 (d, J = 6,05, 1H), 7,18 (d, J = 8,5, 1H), 2,77 (t, J = 6,87, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,7 (q, 2H), 1,04 (t, J = 7,42, 3H) NMR ukázala regio isomer
248	H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,95 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 12,42 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,86 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 8,1, 1,3 Hz, 1H), 7,85-7,81 (m, 2H), 7,76 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,08 (s, 3H)
260	H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,23 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 12,20 (s, 1H), 10,22 (br s, 2H), 8,88 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,86-7,80 (m, 3H), 7,56-7,52 (m, 2H), 7,15 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 1,46 (s, 9H)
261	¹ H-NMR (d ₆ -DMSO, 300 MHz) δ 11,99 (s, 1H, NH), 8,76 (s, J = 6,6 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,72 - 7,63 (m, 2H), 7,44 - 7,09 (m, 7H), 2,46 (s, 3H), 2,25 (s, 3H).

Slouč. č.	NMR Data
266	H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,94 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 12,57 (s, 1H), 10,37 (s, 1H), 8,88 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,34-8,32 (m, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,85-7,81 (m, 1H), 7,76 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,56-7,52 (m, 1H), 7,38 (s, 1H), 1,37 (s, 9H)
268	H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,02 (s, 1H), 12,62 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,34 (dd, J = 8,1, 1,1 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,14 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,84 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,65-7,54 (m, 4H), 1,52 (s, 9H)
271	H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1,38 (s, 9H), 4,01 (s, 2H), 7,35 (s, 2H), 7,55 (m, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,83 (m, 1H), 8,33 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,86 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 12,49 (s, 1H), 13,13 (s, 1H)
272	¹ H-NMR (d6-Acetone, 300 MHz) δ 8,92 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,77 (s, 2H), 7,53 (m, 1H), 7,36 (s, 1H), 3,94-3,88 (m, 5H), 3,64-3,59 (m, 3H), 3,30 (m, 4H).
275	H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,23 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,43 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,79 (t, J = 2,0 Hz, 2H), 7,56 (m, 1H), 7,38-7,26 (m, 6H), 7,11 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 5,85 (s, 2H), 1,35 (s, 9H)
282	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300 MHz) δ 8,90 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,44 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,82 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 2,93 (q, J = 7,4 Hz, 2H), 1,36 (t, J = 7,5 Hz, 3H).
283	¹ W-NMR (CDCl ₃ , 300 MHz) δ 8,82 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,43 7,24 (m, 6H), 7,02 (m, 2H), 6,87 - 6,81 (dd, 2H), 3,76 (s, 3H).
287	H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,51 (s, 1H), 13,28 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 11,72 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,87 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,67 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 8,3, 0,8 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 6,81 (dd, J = 8,1, 0,8 Hz, 1H), 2,10 (m, 2H), 1,63-1,34 (m, 8H), 1,26 (s, 3H)
288	H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,16 (s, 1H), 12,85 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,43 (dd, J = 8,1, 1,1 Hz, 1H), 8,34 (dd, J = 10,3, 3,1 Hz, 1H), 7,93 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,66 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 10,7, 3,2 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 1,42 (s, 9H)
295	H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1,98 (m, 4H), 3,15 (m, 4H), 7,04 (m, 2H), 7,17 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,74 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,81 (m, 1H), 8,19 (dd, J = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,88 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 12,19 (s, 1H), 12,87 (s, 1H)
304	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 11,70 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,07 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,63 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,45-7,31 (m, 3H), 7,15-6,95 (m, 5H), 4,17 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,02 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,09 (t, J = 6,9 Hz, 3H).
307	¹ H-NMR (CDCl ₃ , 300 MHz) δ 8,81 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,44-7,26 (m, 9H), 6,79 (d, J = 7,5 Hz, 1H).
318	¹ H-NMR (d6-Aceton, 300 MHz) δ 8,92 (bs, 1H), 8,40 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,05 (bs, 1H), 7,94 (bs, 1H), 7,78 (bs, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,36 (bs, 1H), 3,97 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,66 (t, J = 8 Hz, 2H), 3,31-3,24 (m, 6H), 1,36-1,31 (m, 4H).

Slouč. č.	NMR Data
321	H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2,93 (m, 4H), 3,72 (m, 4H), 7,10 (m, 2H), 7,27 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,51 (m, 6H), 7,74 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,81 (m, 1H), 8,40 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,88 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 12,69 (s, 1H), 12,86 (s, 1H)
323	H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,94 (br s, 1H), 12,44 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,33 (dd, J = 8,2, 1,1 Hz, 1H), 7,82 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,54 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,02 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,17 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 1,23 (s, 6H)
337	H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,19 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,22 (dd, J = 8,1, 1,1 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,74-7,70 (m, 1H), 7,65 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,44-7,40 (m, 1H), 7,23 (s, 1H), 3,31 (s, 3H), 1,37 (s, 9H), 1,36 (s, 9H)
351	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,92 (s, 1H), 12,34 (s, 1H), 10,96 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,37 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,84-7,76 (m, 2H), 7,53 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,26 (t, J = 2,6 Hz, 1H), 6,34 (s, 1H), 2,89-2,84 (m, 2H), 1,29 (t, J = 7,4 Hz, 3H)
353	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,90 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,34 (dd, J = 8,2, 1,1 Hz, 1H), 7,84-7,71 (m, 3H), 7,55-7,50 (m, 1H), 7,28-7,26 (m, 1H), 7,20-7,17 (m, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,38 (s, 9H)
356	¹ H-NMR (CD ₃ OD, 300 MHz) δ 8,89 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,45 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,83 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,57 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 3,09 (s, 3H, NMe), 2,91 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,09 (t, J = 7,4 Hz, 3H),
363	¹ H-NMR (CDCl ₃ , 300 MHz) δ 8,86 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,43 - 7,16 (m, 5H), 7,02 - 6,92 (m, 2H), 6,83 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H).
368	H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,97 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 12,36 (s, 1H), 8,86 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 8,1, 1,0 Hz, 1H), 7,83 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,55 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 8,7, 2,2 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,98 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 1,78 (sextet, J = 6,9 Hz, 2H), 1,02 (t, J = 7,4 Hz, 3H)
378	H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,98 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 12,39 (s, 1H), 8,86 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 8,1, 1,2 Hz, 1H), 7,83 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,55 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,31 (dd; J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H)
379	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 12,79 (s, 1H), 10,30 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,32 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,81 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,53 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 2,09 (s, 3H).
382	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300 MHz) δ 8,83 (s, 1H), 8,40 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,81 - 7,25 (m, 2H), 7,65 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 2,58 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,60 (m, 2H), 0,97 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

Slouč. č.	NMR Data
393	¹ H NMR (300 MHz, MeOH) δ 8,78 (s, 1H), 8,45 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,71 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,39 (m, 3H), 7,18 (m, 2H), 7,06 (m, 2H), 4,02 (m, 2H), 1,13 (t, J = 6,9 Hz, 3H);
399	¹ H-NMR (CD ₃ OD, 300 MHz) δ 8,91 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,42 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,84 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,09 (s, 3H, NMe), 1,39 (d, J = 6,8 Hz, 6H).
415	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,26 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,43-8,41 (m, 1H), 7,94-7,88 (m, 2H), 7,65-7,61 (m, 1H), 7,38 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,96 (dd, 1H), 4,08 (s, 3H), 1,35 (s, 9H)
420	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,91 (bs, 1H), 12,51 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,33 (dd, J = 8, 1Hz, 2H), 7,82 (ddd, J = 8, 8, 1Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 8, 1Hz, 1H), 7,70 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,54 (ddd, J = 8, 8, 1Hz, 1H), 4,09 (q, J = 7 Hz, 2H), 1,51 (s, 6H), 1,13 (t, J = 7 Hz, 3H).
425	¹ H-NMR (DMSO d ₆ , 300 MHz) δ 8,84 (s, 1H), 8,29 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,78-7,70 (m, 2H), 7,61 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,50 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 2,85 (h, J = 6,9 Hz, 1H), 1,19 (d, J = 6,9 Hz, 6H).
428	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 12,30 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,38 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,78 (app dt, J = 1,1, 7,1 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,53 (app t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,21 (br d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 2,1, 8,4 Hz, 1H), 1,38 (s, 9H)
429	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,13 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 12,63 (s, 1H), 8,86 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,84 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,77 (s, 1H)
433	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,87 (br s, 1H), 11,82 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,33 (dd, J = 8,2, 1,1 Hz, 1H), 7,81 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,36 (s, 9H)
438	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,97 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 12,08 (s, 1H), 8,90 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,35-8,34 (m, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,85-7,81 (m, 1H), 7,77-7,71 (m, 1H), 7,58-7,44 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,42 (s, 9H)
441	¹ H-NMR (d ₆ -Aceton, 300 MHz) δ 11,90 (br s, 1H), 8,93 (br s, 1H), 8,42 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,79 (m, 2H), 7,57 (m, 1H), 7,36 (s, 1H), 3,13 (s, 3H).
444	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,56 (s, 1H), 12,17 (br d, J = 6 Hz, 1H), 8,89 (d, J = 6 Hz, 1H), 8,42 (dd, J = 9, 2 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 9, 2 Hz, 1H), 7,60 (ddd, J = 9, 9, 2 Hz, 1H), 7,46-7,40 (m, 3H), 3,47 (s, 3H), 1,35 (s, 9H).
448	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,96 (br s, 1H), 12,42 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,33 (dd, J = 8,2, 1,1 Hz, 1H), 7,82 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,54 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 1,29 (s, 9H)
453	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,95 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 12,38 (s, 1H), 8,86 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,83 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,54 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H)

Slouč. č.	NMR Data
458	H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,97 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 12,39 (s, 1H), 8,88 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,83 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,17 (s, 2H), 4,04 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,82 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 1,36 (s, 9H)
461	1H-NMR (d6-DMSO, 300 MHz) δ 11,97 (s, 1H), 8,7 (s, 1H), 8,30 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,726 - 7,699 (m, 2H), 7,446 - 7,357 (m, 6H), 7,236 - 7,178 (m, 2H). 13C-NMR (d6-DMSO, 75 MHz) δ 176,3, 163,7, 144,6, 139,6, 138,9, 136,3, 134,0, 133,4, 131,0, 129,8, 129,2, 128,4, 128,1, 126,4, 126,0, 125,6, 124,7, 123,6, 119,6, 111,2.
463	1H-NMR (DMSO d6, 300 MHz) δ 8,83 (s, 1H), 8,29 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,78-7,70 (m, 2H), 7,61 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,51 (t, 1H), 7,17 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 2,57 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 1,17 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 0,92 (t, J = 7,8 Hz, 3H).
464	H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1,37 (s, 9H), 1,38 (s, 9H), 6,80 (dd, J = 8,1, 0,9 Hz, 1H), 7,15 (m, 3H), 7,66 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 8,87 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 9,24 (s, 1H), 11,07 (s, 1H), 13,23 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 13,65 (s, 1H)
465	H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,94 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 12,40 (s, 1H), 8,87 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,84-7,75 (m, 3H), 7,57-7,43 (m, 2H), 7,31 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,40 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,38 (s, 9H)
471	1H-NMR (CD3OD, 300 MHz) δ 8,87 (s, 1H), 8,44 (d, J = 8,25, 1H), 8,18 (m, 1H), 7,79 (t, J = 6,88, 1H), 7,67 (d, J = 8,25, 1H), 7,54 (t, J = 7,15, 1H), 7,23 (d, J = 6,05, 1H), 7,16 (d, J = 8,5, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,75 (t, J = 6,87, 2H), 1,7 (q, 2H), 1,03 (t, J = 7,42, 3H)
476	H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,00 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 12,91 (s, 1H), 10,72 (s, 1H), 8,89 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,85-7,75 (m, 2H), 7,56-7,54 (m, 1H), 7,44 (s, 1H), 1,35 (s, 9H)
484	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 12,90 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 12,21 (s, 1H), 8,85 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,79 (app dt, J = 12,8, 0 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 6,9, 8,1 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,94 (s jemným str, 1H), 1H), 6,90 (d s jemným str, J = 8,4 Hz, 1H), 2,81 (s, 3H), 1,34 (s, 9H)
485	1H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 13,13 (br s, 1H), 12,78 (s, 1H), 8,91 (br s, 1H), 8,42 (br s, 1H), 8,37 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,72-7,58 (m, 2H), 7,47-7,31 (m, 3H), 3,34 (s, 6H), 1,46 (s, 9H)

B) Testy pro detekci a měření $\Delta F508$ -CFTR korekčních vlastností sloučenin

l) Optické metody měření membránového potenciálu pro otestování modulačních vlastností sloučenin na $\Delta F508$ -CFTR

[0476] Při optickém testu měření membránového potenciálu se používaly FRET senzory citlivé na napětí popsané v publikaci Gonzaleze a Tsiene (viz Gonzalez, J. E. a R. Y. Tsien (1995) „Voltage sensing by fluorescence resonance energy transfer in single cells“ *Biofys J* **69**(4): 1272-80,

a Gonzalez, J. E. a R. Y. Tsien (1997) „Improved indicators of cell membrane potential that use fluorescence resonance energy transfer“ *Chem Biol* 4(4): 269-77) v kombinaci se zařízením pro měření změn fluorescence, jako je Voltage/Ion Probe Reader (VIPR) (viz Gonzalez, J. E., K. Oades, et al. (1999) „Cell-based assays and instrumentation for screening ion-channel targets“ *Drug Discov Today* 4(9): 431-439).

[0477] Tyto testy citlivé na napětí jsou založené na změně přenosu fluorescenční rezonanční energie (FRET) mezi v membráně rozpustným, na napětí citlivým barvivem, DiSBAC₃(3), a fluorescenčním fosfolipidem, CC2-DMPE, který je k vnější vrstvě plazmatické membrány a působí jako FRET donor. Změny v membránovém potenciálu (V_m) způsobují, že se negativně nabitě barvivo DiSBAC₃(3) redistribuuje napříč plazmatickou membránou a v souladu s tím se změni množství přenesené energie z CC2-DMPE. Změny ve fluorescenčním emisním záření byly monitorovány pomocí přístroje VIPR™ II, což je integrovaný přístroj pro manipulaci s tekutinami a fluorescenční detektor navržený pro provádění buněčných screeningů v 96- až 384jamkových mikrotitračních platech.

Identifikace korekčních sloučenin

[0478] K identifikaci malých molekul, které korigují defekt směřování spojený s $\Delta F508$ -CFTR byl vyvinut formát HTS testu s jedním přidáním. Buňky byly inkubovány v médiu bez séra po dobu 16 hodin při 37 °C v přítomnosti nebo nepřítomnosti (negativní kontrola) testované sloučeniny. Jako pozitivní kontrola byly buňky nanesené na 384jamkových platech inkubovány po dobu 16 hodin při 27 °C za účelem „teplotní korekce“ $\Delta F508$ -CFTR. Buňky byly následně 3x opláchnuty Krebs-Ringerovým roztokem a naplněny barvivy citlivými na napětí. Pro aktivaci $\Delta F508$ -CFTR bylo do každé jamky přidáno 10 μM forskolinu a CFTR potenciátor, genistein (20 μM), společně s médiem bez Cl⁻. Přidání média bez Cl⁻ podporovalo odtok Cl⁻ v reakci na aktivaci $\Delta F508$ -CFTR a výsledná depolarizace membrány byla opticky monitorována s použitím barviv citlivých na napětí na bázi FRET.

Identifikace potenciačních sloučenin

[0479] Pro identifikaci potenciátorů $\Delta F508$ -CFTR byl vyvinut formát HTS testu s dvojitým přidáním. Během prvního přidání bylo do každé jamky přidáno médium bez Cl⁻ s nebo bez testované sloučeniny. Po 22 sekundách bylo provedeno druhé přidání média bez Cl⁻ obsahujícího 2-10 μM forskolinu pro aktivaci $\Delta F508$ -CFTR. Extracelulární koncentrace Cl⁻ po obou přidáních byla 28 mM, což podporovalo odtok Cl⁻ v reakci na aktivaci $\Delta F508$ -CFTR a výsledná depolarizace membrány byla opticky monitorována s použitím barviv citlivých na napětí na bázi FRET.

Roztok

[0480]

Roztok lázně #1: (v mM)	NaCl 160, KCl 4,5, CaCl ₂ 2, MgCl ₂ 1, HEPES 10, f 7,4 s NaOH.
Roztok lázně bez chloridů:	Chloridové soli v roztoku lázně #1 jsou nahrazeny glukonátovými solemi.
CC2-DMPE:	Připraven jako 10mM zásobní roztok v DMSO a uložen při teplotě -20 °C.
DiSBAC ₂ (3):	Připraven jako 10mM zásobní roztok v DMSO a uložen při teplotě -20 °C.

Buněčná kultura

[0481] NIH3T3 myší fibroblasty stabilně exprimující $\Delta F508$ -CFTR se používají pro optické měření membránového potenciálu. Buňky se udržují při 37 °C v 5% CO₂ a 90% vlhkosti v Dulbeccově modifikovaném Eaglově médiu doplněném 2mM glutaminem, 10% fetálním bovinním sérem, 1 x NEAA, β -ME, 1X pen/strep a 25 mM HEPES v kultivačních láhvích o objemu 175 cm². Pro všechny optické testy byly buňky vysety v ~30 000/jamka na 384jamkové Matrigelem potažené destičky a kultivovány po dobu 2 hodin při teplotě 37 °C předtím, než se pěstovaly ve 27 °C po dobu 24 hodin pro test potenciátoru. Pro korekční testy jsou buňky kultivovány při 27 °C nebo 37 °C se sloučeninami nebo bez sloučenin po dobu 16-24 hodin.

B) Elektrofyziologické testy pro testování $\Delta F508$ -CFTR modulačních vlastností sloučenin.

1. Test s použitím Ussingovy komory

[0482] Experimenty s použitím Ussingovy komory byly prováděny na polarizovaných epitelových buňkách, které exprimují $\Delta F508$ -CFTR pro další charakterizaci $\Delta F508$ -CFTR modulátorů identifikovaných v optických testech. FRT ^{$\Delta F508$ -CFTR} epitelové buňky pěstované na vložkách pro kultivaci buněk Costar Snapwell byly namontovány do Ussingovy komory (Physiologic Instruments, Inc., San Diego, CA) a monovrstvy byly nepřetržitě zkratovány pomocí systému napěťového zámku (Department of Bioengineering, University of Iowa, IA). Transepitelový odpor byl měřen pomocí aplikace 2mV pulzu. Za těchto podmínek FRT epitelové buňky demonstrovaly odpory 4 K Ω /cm² nebo více. Roztoky byly udržovány na 27 °C a probublávány vzduchem. Elektroodový vyrovnávací potenciál a odpor tekutiny byly korigovány s použitím vložky bez buněk. Za těchto podmínek proud odráží tok Cl⁻ skrz $\Delta F508$ -CFTR exprimovaný v apikální membráně. Hodnota I_{sc} byla získána digitálně s použitím rozhraní MP100A-CE a softwaru AcqKnowledge (v 3.2.6; BIOPAC Systems, Santa Barbara, CA).

Identifikace korekčních sloučenin

[0483] Typický protokol používal gradient Cl⁻ koncentrace od bazolaterální k apikální membráně. Pro nastavení tohoto gradientu byl na bazolaterální membráně použit normální Ringe-

rův roztok, zatímco apikální NaCl byl nahrazen ekvimolárním glukonátem sodným (titrovaným na pH 7,4 s použitím NaOH), čímž se získá velký gradient Cl⁻ koncentrace napříč epitelem. Všechny experimenty byly prováděny s intaktními monovrstvami. Pro plnou aktivaci ΔF508-CFTR byly na apikální stranu aplikovány forskolin (10 μM) a PDE inhibitor, IBMX (100 μM), s následným přidáním CFTR potenciátoru, genisteinu (50 μM).

[0484] Jak bylo pozorováno u dalších buněčných typů, inkubace FRT buněk stabilně exprimujících ΔF508-CFTR, při nízkých teplotách, zvyšuje funkční denzitu CFTR v plazmatické membráně. Pro stanovení aktivity korekčních sloučenin byly buňky inkubovány s 10 μM testované sloučeniny po dobu 24 hodin při teplotě 37 °C a následně byly 3X promyty před záznamem. I_{sc} zprostředkované cAMP a genisteinem v buňkách ošetřených sloučeninou byly normalizovány podle kontrol ve 27 °C a 37 °C a vyjádřeny jako procentuální aktivita. Předběžná inkubace buněk s korekční sloučeninou významně zvýšila I_{sc} zprostředkovaný cAMP a genisteinem ve srovnání s kontrolami ve 37 °C.

Identifikace potenciačních sloučenin

[0485] Typický protokol používal gradient Cl⁻ koncentrace od bazolaterální k apikální membráně. Pro nastavení tohoto gradientu byl na bazolaterální membráně použit normální Ringerrův roztok a byl permeabilizován nystatinem (360 μg/ml), zatímco apikální NaCl byl nahrazen ekvimolárním glukonátem sodným (titrovaným na pH 7,4 s použitím NaOH), čímž se získá velký gradient Cl⁻ koncentrace napříč epitelem. Všechny experimenty byly provedeny 30 minut po permeabilizaci nystatinem. Forskolin (10 pM) a všechny testované sloučeniny byly přidány na obě strany buněčných kultivačních inzertů. Účinnost putativních ΔF508-CFTR potenciátorů byla srovnávána s účinkem známého potenciátoru genisteinu.

Roztoky

[0486]

Bazolaterální roztok (v mM):	NaCl (135), CaCl ₂ (1,2), MgCl ₂ (1,2), K ₂ HPO ₄ (2,4), KHPO ₄ (0,6), N-2-hydroxyethylpiperazin-N'-2-ethansulfonová kyselina (HEPES) (10) a dextróza (10). Roztok byl titrován na pH 7,4 pomocí NaOH.
Apikální roztok (v mM):	Stejný jako bazolaterální roztok s tím, že NaCl byl nahrazen Na glukonátem (135).

Buněčná kultura

[0487] Epitelové buňky potkanů Fischer (FRT) exprimující ΔF508-CFTR (FRT^{ΔF508-CFTR}) byly použity pro experimenty v Ussingově komoře pro domnělé modulátory ΔF508-CFTR identifikované v námi provedených optických testech. Buňky byly kultivovány na vložkách pro kultivaci buněk Costar Snapwell a byly kultivovány pět dní při 37 °C a v 5% CO₂ v Coonově modifikovaném Hamově médiu F-12, které bylo doplněno 5 % fetálního telecího séra, 100 U/ml penicilinu a 100 μg/ml streptomycinu. Před použitím pro charakterizaci potenciačního účinku sloučenin byly buňky inkubovány při 27 °C po dobu 16-48 hodin za účelem korekce pro ΔF508-CFTR.

Pro stanovení korekce aktivity sloučenin byly buňky inkubovány při 27 °C nebo 37 °C s a bez sloučenin po dobu 24 hodin.

2. Záznamy pro celé buňky

[0488] Makroskopický proud $\Delta F508$ -CFTR ($I_{\Delta F508}$) v NIH3T3 buňkách korigovaných na teplotu a testovanou sloučeninu, které stabilně exprimovaly $\Delta F508$ -CFTR, byl monitorován s použitím záznamů pro celé buňky s využitím perforované náplasti. Stručně, záznamy $I_{\Delta F508}$ z napěťového zámku byly provedeny při teplotě místnosti s použitím amplifikátoru náplast-zámek („patch-clamp“) Axopatch 200B (Axon Instruments Inc., Foster City, CA). Všechny záznamy byly získány při vzorkovací frekvenci 10 kHz a dolní propustnosti filtrované při 1 kHz. Pipety měly při naplnění intracelulárním roztokem odpor 5-6 M Ω . Za těchto záznamových podmínek byl vypočtený zvrtný potenciál pro Cl⁻ (E_{Cl}) při teplotě místnosti -28 mV. Všechny záznamy měly izolační odpor >20 G Ω a sériový odpor <15 M Ω . Generování pulzů, sběr dat a analýza dat byly prováděny pomocí PC vybaveného rozhraním Digidata 1320 A/D ve spojení se zařízením Clampex 8 (Axon Instruments Inc.). Lázeň obsahovala < 250 μ l solného roztoku a byla nepřetržitě perfundována rychlostí 2 ml/min pomocí gravitačního perfúzního systému.

Identifikace korekčních sloučenin

[0489] Pro stanovení aktivity korekčních sloučenin na zvýšení denzity funkčních $\Delta F508$ -CFTR v plazmatické membráně původci vynálezu použili výše popsané záznamové techniky perforovaného zámku pro měření proudové denzity po 24hodinovém ošetření korekčními sloučeninami. Pro plnou aktivaci $\Delta F508$ -CFTR bylo k buňkám přidáno 10 μ M forskolinu a 20 μ M genisteinu. V podmínkách záznamu původců vynálezu byla proudová denzita po 24 hodinách inkubace při 27 °C vyšší, než jaká byla pozorována po 24 hodinách inkubace při 37 °C. Tyto výsledky jsou v souladu se známými účinky inkubace v nízkých teplotách na denzitu $\Delta F508$ -CFTR v plazmatické membráně. Pro stanovení účinků korekčních sloučenin na proudovou denzitu CFTR byly buňky inkubovány s 10 μ M testované sloučeniny po dobu 24 hodin při teplotě 37 °C a proudová denzita byla srovnána s kontrolami z 27 °C a z 37 °C (% aktivity). Před záznamem byly buňky 3x promyty extracelulárním záznamovým médiem pro odstranění veškeré zbývající testované sloučeniny. Preinkubace s 10 μ M korekčních sloučenin významně zvýšila cAMP- a genistein-dependentní proud ve srovnání s kontrolami ze 37 °C.

Identifikace potenciačních sloučenin

[0490] Schopnost $\Delta F508$ -CFTR potenciátorů zvýšit makroskopický $\Delta F508$ -CFTR Cl⁻ proud ($I_{\Delta F508}$) v NIH3T3 buňkách stabilně exprimujících $\Delta F508$ -CFTR byla také zkoumána pomocí záznamové techniky perforovaného zámku. Potenciátory identifikované z optických testů vyvolaly na dávce závislé zvýšení $I_{\Delta F508}$ s podobnou potencií a účinností, jaká byla pozorována v optických testech. Ve všech zkoumaných buňkách byl reverzní potenciál před a v průběhu aplikace potenciátoru kolem -30 mV, což je vypočtená E_{Cl} (-28 mV).

Roztoky

[0491]

Intracelulární roztok (v mM):	Cs-aspartát (90), CsCl (50), MgCl ₂ (1), HEPES (10), a 240 µg/ml amfotericin-B (pH nastaveno na 7,35 pomocí CsOH).
Extracelulární roztok (v mM):	N-methyl-D-glukamin (NMDG)-Cl (150), MgCl ₂ (2), CaCl ₂ (2), HEPES (10) (pH nastaveno na 7,35 s HCl).

Buněčná kultura

[0492] NIH3T3 myší fibroblasty stabilně exprimující Δ F508-CFTR se používají pro celobuněčné záznamy. Buňky se udržují při 37 °C v 5% CO₂ a 90% vlhkosti v Dulbeccově modifikovaném Eaglově médiu doplněném 2mM glutaminem, 10% fetálním bovinním sérem, 1 x NEAA, β -ME, 1X pen/strep a 25 mM HEPES v kulturačních láhvích o objemu 175 cm². Pro celobuněčné záznamy bylo 2500-5000 buněk naočkováno na poly-L-lysinem potažená krycí sklíčka a kultivovalo se po dobu 24 až 48 hodin při teplotě 27 °C, před použitím pro testování aktivity potenciátorů, a inkubováno s korekčními sloučeninami nebo bez nich při teplotě 37 °C pro měření aktivity korektorů.

3. Jednokanálové záznamy

[0493] Jednokanálové aktivity tepelně korigovaného Δ F508-CFTR stabilně exprimovaného v NIH3T3 buňkách a aktivity potenciačních sloučenin byly pozorovány s použitím záznamů z vyříznutého „inside-out“ membránového zámku. Stručně, záznamy jednokanálové aktivity napětového zámku byly prováděny při teplotě místnosti s použitím amplifikátoru náplast-zátek („patch-clamp“) Axopatch 200B (Axon Instruments Inc.). Všechny záznamy byly získány při vzorkovací frekvenci 10 kHz a dolní propustnosti filtrované při 400 Hz. Pipety byly vyrobeny ze skla Corning Kovear Sealing #7052 (World Precision Instruments, Inc., Sarasota, FL) a měly při naplnění extracelulárním roztokem odpor 5-8 M Ω . Δ F508-CFTR byl aktivován po excisi přidáním 1 mM Mg-ATP a 75 nM cAMP-dependentní protein kinázy, katalytické podjednotky (PKA; Promega Corp. Madison, WI). Po stabilizaci kanálové aktivity byla náplast perfundována pomocí gravitačního mikroperfúzního systému. Přítok byl umístěn do sousedství náplasti což, vedlo k úplné výměně roztoku během 1-2 sekund. Pro udržování aktivity Δ F508-CFTR během rychlé perfúze byl do roztoku v lázni přidán nespecifický inhibitor fosfatázy F⁻ (10 mM NaF). Za těchto záznamových podmínek zůstala kanálová aktivita konstantní po celou dobu zaznamenávání náplasti (až 60 minut). Proudů vzniklé pohybem kladného náboje z intra- do extracelulárních roztoků (anionty se pohybovaly v opačném směru) jsou znázorněny jako kladné proudy. Pipetový potenciál (V_p) byl udržován na 80 mV.

[0494] Aktivita kanálu byla analyzována z membránových zámků, které obsahují ≤ 2 aktivní kanály. Maximální počet současných otvorů stanovil počet aktivních kanálů v průběhu experimentu. Pro stanovení jednokanálové amplitudy proudu byla data zaznamenávaná ze 120 s Δ F508-CFTR aktivity filtrována „off-line“ v 100 Hz, a pak použita k vytvoření histogramů ampli-

tud ze všech bodů, které byly proloženy multi-Gaussovou funkcí pomocí software Bio-Patch Analysis (Bio-Logic Comp., Francie). Celkový mikroskopický proud a otevřená pravděpodobnost (P_0) byly stanoveny ze 120 sekund aktivity kanálu. P_0 byla stanovena s použitím softwaru Bio-Patch nebo ze vztahu $P_0 = I/i(N)$, kde I = průměrný proud, i = jednobáňová amplituda proudu a N = počet aktivních kanálů v zámku.

Roztoky

[0495]

Extracelulární roztok (v mM):	NMDG (150), asparagová kyselina (150), CaCl_2 (5), MgCl_2 (2) a HEPES (10) (pH upraveno na 7,35 Tris báží).
Intracelulární roztok (v mM):	NMDG-Cl (150), MgCl_2 (2), EGTA (5), TES (10) a Tris báze (14) (pH upraveno na 7,35 pomocí HCl).

Buněčná kultura

[0496] NIH3T3 myší fibroblasty stabilně exprimující $\Delta\text{F508-CFTR}$ se používají pro záznamy z terčíkových zámků vyříznutých z membrány. Buňky se udržují při 37 °C v 5% CO_2 a 90% vlhkosti v Dulbeccově modifikovaném Eaglově médiu doplněném 2mM glutaminem, 10% fetálním bovinním sérem, 1 x NEAA, β -ME, 1X pen/strep a 25 mM HEPES v kultivačních láhvích o objemu 175 cm^2 . Pro jednobáňové záznamy bylo 2500-5000 buněk naočkováno na poly-L-lysinem potažená krycí sklíčka a před použitím kultivováno po dobu 24 až 48 hodin při teplotě 27 °C.

[0497] Sloučeniny podle vynálezu jsou vhodné jako modulátory transportérů ATP vazebné kazety. Níže uvedená tabulka 3 uvádí EC_{50} a relativní účinnost některých příkladů z tabulky 1. V tabulce 3 je sloučenina 433 sloučeninou podle tohoto vynálezu. Všechny ostatní sloučeniny jsou sloučeniny srovnávací.

[0498] V tabulce 3 platí následující významy:

EC_{50} : „+++“ znamená <10 μM ; „++“ znamená mezi 10 μM a 25 μM ; „+“ znamená v rozmezí 25 μM až 60 μM .

% účinnosti: „+“ znamená <25 %; „++“ znamená mezi 25 % a 100 %; „+++“ znamená > 100 %.

Tabulka 3.

Slouč. č.	EC 50 (uM)	% Aktivity
1	+++	++
2	+++	++
3	+++	++
4	+++	++
5	++	++
6	+++	+++
7	+	+
8	+++	++
9	+	+
11	+++	++
12	+++	++
13	+++	++
14	+++	++
15	++	++
16	+++	++

Slouč. č.	EC 50 (uM)	% Aktivity
17	+++	++
20	+++	++
21	+	+
23	+++	++
24	+	+
25	++	++
26	+++	++
28	++	++
29	++	++
30	+++	++
31	+++	++

Slouč. č.	EC 50 (uM)	% Aktivity
34	+++	++
36	+++	++
38	+++	++
39	++	++
40	+	+
41	+++	++
42	+++	++
43	+++	++
46	++	++
47	+++	++
48	+++	++
49	+++	++
50	+++	++

Slouč. č.	EC 50 (uM)	% Aktivity
52	+++	++
53	+	+
55	+	+
57	++	+++
58	+++	++
59	+++	+++
60	+++	++
61	+++	++
62	+++	++
63	+++	++
68	+++	++
69	+++	++
70	++	++
71	+++	++
72	+++	++
74	+	+
76	+++	++
78	+	+
79	+++	++
80	+++	++
81	+	+
82	+++	++
83	+++	++
84	+	+
85	+++	++
86	++	++
87	+++	++
88	+++	++
89	+	+
90	+++	++
91	+++	++
92	+++	++
93	+++	++
94	+++	++

Slouč. č.	EC 50 (uM)	% Aktivity
95	++	++
97	+++	++
98	+++	++
99	+++	++
101	+++	++
102	++	++
103	+++	+++
106	+	+
110	+	+
111	+++	++
114	+++	++
115	+++	++
117	+++	++
118	+++	++
119	+++	++
120	++	++
122	+	+
123	+++	++
125	++	++
126	+++	++
127	+++	++
128	+	+
129	++	++
131	+++	++
132	+	+
133	++	++
134	+++	++
135	+++	+++
136	+++	++
137	+++	++
138	+++	++
139	+++	++

Slouč. č.	EC 50 (uM)	% Aktivity
140	+++	++
141	++	++
142	+++	++
143	+++	++
144	+++	++
147	+++	++
149	++	++
150	+++	++
151	+++	++
153	+++	++
154	+	+
155	+	+
156	+++	++
157	+++	++
160	+++	++
161	+++	++
162	+	+
163	++	++
164	+++	++
165	+	+
166	+++	++
167	++	++
168	+	+
170	+	+
171	+++	++
172	+++	++
173	+	+
174	+++	++
176	+++	++
177	+++	+++
178	+++	++
179	+	+
180	+++	++
181	+++	++
182	+++	++



Slouč. č.	EC 50 (uM)	% Aktivity
185	+	+
189	+++	++
190	+++	++
192	+	+
193	++	++
194	+	+
195	+	+
196	+++	++
197	+	+
198	+++	++
199	+++	++
201	++	+
202	+++	++
205	+++	++
206	+++	++
208	+++	++
209	++	++
210	++	++
211	+++	++
212	+	+
213	+++	++
214	++	++
215	+++	++
218	+++	++
219	+	+
220	+++	++
221	+++	++
222	++	++
223	+++	++
224	+++	++
225	+++	++
226	+++	++
227	+	+

Slouč. č.	EC 50 (uM)	% Aktivity
228	+++	++
229	+++	++
231	+++	++
232	++	++
235	+++	++
236	+++	++
239	+++	++
240	+++	++
242	+++	++
243	++	++
245	+++	++
246	+++	++
247	+++	++
248	++	++
249	++	++
250	+	+
251	+++	++
252	++	++
253	+++	++
255	+++	++
257	+++	++
260	+++	++
261	+++	++
263	+++	++
264	++	++
265	+++	++
266	+++	++
267	+++	++
268	++	++
269	+++	++
271	+++	++

Slouč. č.	EC 50 (uM)	% Aktivity
272	++	++
275	++	++
276	++	++
277	+++	+++
278	+++	++
279	+++	++
281	+++	++
282	+++	++
283	+++	+++
285	+++	++
287	+++	++
288	+++	++
289	+++	++
290	+++	++
291	+++	++
292	+++	++
293	++	+++
295	+++	++
296	++	++
297	+++	++
298	+++	++
301	+	+
302	++	++
304	+++	++
305	+++	+++
306	+++	+++
307	+++	++
308	++	++
310	+++	++
311	+++	++
312	+++	++
313	+++	++
314	+++	++
315	+++	++



Slouč. č.	EC 50 (uM)	% Aktivity
316	++	++
317	+++	++
318	++	++
319	+++	++
321	+++	++
322	+++	++
323	+++	++
324	+++	++
325	+++	++
326	++	++
328	+	+
330	+++	++
331	+	+
332	+++	++
333	+++	++
335	+	+
336	+++	++
337	+++	++
340	+++	++
341	+++	++
344	+++	++
346	+++	++
348	+++	++
353	+++	++
354	+++	++
355	+++	++
356	+++	++
359	++	++
360	+++	++

Slouč. č.	EC 50 (uM)	% Aktivity
361	+++	+++
362	+++	++
363	+++	+++
365	++	++
366	+++	++
367	+++	++
368	+++	++
369	++	+
370	+++	++
371	+++	++
372	+++	++
378	++	++
379	++	++
380	+++	++
382	+++	++
384	+++	++
385	+++	++
387	+++	++
388	+++	++
389	+++	++
390	+	+
391	+++	++
392	+	+
393	+++	++
394	+	+
395	+++	++
396	++	++
397	+++	++
398	++	++
399	+++	++
400	+	+
401	+++	++
402	+++	+
403	+++	++

Slouč. č.	EC 50 (uM)	% Aktivity
405	+++	++
407	+++	++
408	+++	++
409	+++	++
410	+++	+++
411	+++	++
413	+++	++
415	+++	++
416	+++	++
417	+++	++
418	++	++
419	+	+
420	+++	++
421	+++	++
424	+++	++
425	+++	++
426	+++	++
428	+++	++
429	+++	++
430	+++	++
431	++	++
432	+++	++
433	+++	++
434	+++	++
435	+++	++
436	+++	++
438	+++	++
439	+++	++
441	+++	++
442	+	+
444	+++	++
445	+++	+++
447	++	++
448	+++	++
449	+++	++

Slouč. č.	EC 50 (uM)	% Aktivity
450	++	++
451	+++	++
452	+++	++
453	+++	++
454	+	+
455	+++	++
456	+++	++
457	+	+
458	+++	++
459	+++	++
460	+++	++
461	+++	++

Slouč. č.	EC 50 (uM)	% Aktivity
462	+++	++
463	+++	++
464	+++	++
465	+++	++
466	+++	++
468	+	+
469	+++	++
470	+++	++
471	+++	++
472	+++	++
473	++	++

Slouč. č.	EC 50 (uM)	% Aktivity
475	+++	++
477	+	+
480	+	+
483	+++	++
484	+++	++
485	+++	++

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Sloučenina, kterou je N-(5-hydroxy-2,4-diterc-butyl-fenyl)-4-oxo-1H-chinolin-3-karboxamid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl.
2. Farmaceutická kompozice zahrnující sloučeninu podle nároku 1 a farmaceuticky přijatelný nosič nebo adjuvans.

REFERENCE CITOVANÉ V POPISU

Tento seznam referencí citovaných přihlašovatelem slouží jen pro pohodlí čtenáře. Tento seznam netvoří část evropského patentu. I když byla vytváření seznamu referencí věnována velká péče, nelze vyloučit chyby nebo opomenutí a EPÚ se v této souvislosti zříká jakékoli zodpovědnosti.

Patentové dokumenty citované v popisu

- US6099562A [0202]
- US5886026A [0202]
- US5304121A [0202]

Nepatentová literatura citovaná v popisu

- GREGORY, R. J. et al. Nature, 1990, vol. 347, 382-386 [0005]
- RICH, D.P. et al. Nature, 1990, vol. 347, 358-362 [0005]
- RIORDAN, J. R. et al. Science, 1989, vol. 245, 1066-1073 [0005]
- CUTTING, G. R. et al. Nature, 1990, vol. 346, 366-369 [0007]
- DEAN, M. et al. Cell, 1990, vol. 61, 863-870 [0007]
- KEREM, B-S. et al. Science, 1989, vol. 245, 1073-1080 [0007]
- KEREM, B-S et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1990, vol. 87, 8447-8451 [0007]
- QUINTON, P. M. FASEB J., 1990, vol. 4, 2709-2727 [0008]
- DALEMANS et al. Nature Lond., 1991, vol. 354, 526-528 [0008]
- PASYK; FOSKETT J. Cell. Biochem., 1995, vol. 270, 12347-50 [0008]
- ARIDOR M et al. Nature Med., 1999, vol. 5, 7745-751 [0012]
- SHASTRY, B.S. et al. Neurochem. International, 2003, vol. 43, 1-7 [0012]
- RUTISHAUSER, J. et al. Swiss Med Wkly, 2002, vol. 132, 211-222 [0012]



- **MORELLO, JP et al.** TIPS, 2000, vol. 21, 466-469 [0012]
- **BROSS P. et al.** Human Mut., 1999, vol. 14, 186-198 [0012]
- **HWANG, T. C. et al.** J. Gen. Physiol., 1998, vol. 111, 3477-90 [0032]
- Handbook of Chemistry and Physics [0035]
- **THOMAS SORRELL** Organic Chemistry, University Science Books, 1999 [0035]
- March's Advanced Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 2001 [0035]
- J. Pharmaceutical Sciences, 1977, vol. 66, 1-19 [0174]
- Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., 1980 [0175]
- Zeitlin, Type I, II, III, IV, and V cystic fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Defects and Opportunities of Therapy **LEE R. CHOO-KANG PAMELA L.** Current Opinion in Pulmonary Medicine 2000 0000 vol. 6, 521-529 [0184]
- **GONZALEZ, J. E.R. Y. TSIEN** Voltage sensing by fluorescence resonance energy transfer in single cells, Biophys J, 1995, vol. 69, 41272-80 [0208]
- **GONZALEZ, J. E.R. Y. TSIEN** Improved indicators of cell membrane potential that use fluorescence resonance energy transfer, Chem Biol, 1997, vol. 4, 4269-77 [0208]
- **GONZALEZ, J. E.K. OADES et al.** Cell-based assays and instrumentation for screening ion-channel targets, Drug Discov Today, 1999, vol. 4, 9431-439 [0208]