

(11) **EE 05000 B1**(12) **PATENDIKIRJELDUS**

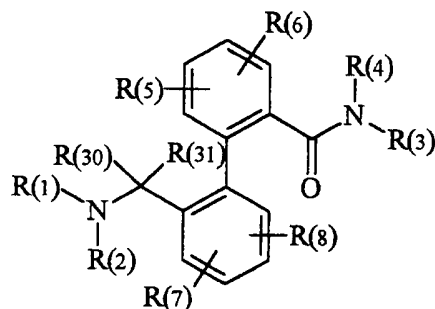
(51) Int.Cl.
C07C 271/22 (2007.10)
C07D 213/40 (2007.10)
C07C 311/19 (2007.10)
C07C 311/06 (2007.10)
C07C 311/13 (2007.10)
C07C 233/11 (2007.10)
C07C 233/87 (2007.10)
C07C 235/38 (2007.10)
C07C 275/28 (2007.10)
C07C 275/24 (2007.10)
C07C 335/16 (2007.10)
C07C 335/12 (2007.10)
C07D 233/54 (2007.10)
A61K 31/165 (2007.10)
A61P 9/06 (2007.10)

(21) Patenditaotluse number: P200200160	(73) Patendiomanik: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH Brüningstrasse 50, D-65929 Frankfurt am Main, DE
(85) Rahvusvahelise patendi- taotluse siseriiklikku menetluse esitamise kuupäev: 27.03.2002	(72) Leiutise autorid: Joachim Brendel Landgrabenstrasse 23, D-61118 Bad Vilbel, DE Wolfgang Schmidt Johannesallee 14, D-65929 Frankfurt, DE Peter Below Völklinger Weg 62, 60529 Frankfurt, DE
(86) Rahvusvahelise patendi- taotluse number: PCT/EP00/09151	(74) Patendivolinik: Harald Tehver Patendibüroo Turvaja OÜ Liivalaia 22, 10118 Tallinn, EE
(86) Rahvusvahelise patendi- taotluse esitamise kuupäev: 19.09.2000	
(30) Prioriteediandmed: 02.10.1999 DE 19947457.5	
(24) Patendi kehtivuse alguse kuupäev: 19.09.2000	
(43) Patenditaotluse avaldamise kuupäev: 15.04.2003	
(45) Patendikirjelduse avaldamise kuupäev: 15.04.2008	

(54) **2'-asendatud 1,1'-bifenüül-2-karboksamiidid, nende kasutamine ja farmatseutilised preparaadid**

(57) Leiutis käsitleb 2'-asendatud 1,1'-bifenüül-2-karboksamiide valemiga I, milles R(1), R(2), R(3), R(4), R(5), R(6), R(7), R(8), R(30) ja R(31) omavad patendinõudluses toodud tähendusi ning mis on eriti sobivad uute arütmiavastaste toimeainetena, eelkõige atriaalsete arütmiate, näiteks atriaalse fibrillatsiooni (AF) või kodade laperdamise raviks ja profülaktikaks. Samuti käsitleb leiutis nende ühendite valmistamist, nende kasutamist ravimina ja neid sisaldavaid farmatseutilisi preparaate.

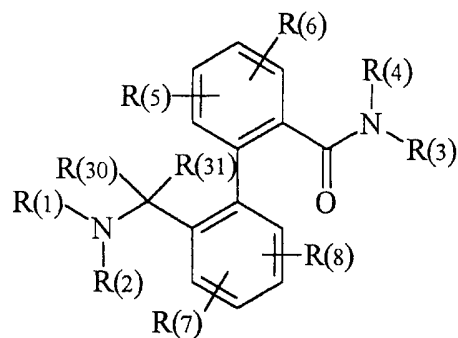
(57) The invention relates to compounds of formula I, wherein R(1), R(2), R(3), R(4), R(5), R(6), R(7), R(8), R(30) and R(31) have the meanings cited in the Claims and are especially suitable as novel antiarrhythmic active agents, in particular for the treatment and prophylaxis of atrial arrhythmia, e.g. atrial fibrillations (AF) or atrial flutter.



I

**2'-ASENDATUD 1,1'-BIFENÜÜL-2-KARBOKSAMIIDID, NENDE
KASUTAMINE JA FARMATSEUTILISED PREPARAADID**

5 Leiutis käsitleb ühendeid valemiga I,



I

milles R(1), R(2), R(3), R(4), R(5), R(6), R(7), R(8), R(30) ning R(31) omavad alltoodud tähendusi, nende valmistamist ning nende kasutamist, eelkõige ravimitena.

10

Leiutisele vastavad valemiga I ühendid olid siiani tundmatud. Need toimivad niinimetatud Kv1.5-kaaliumikanalile ning inhibeerivad inimese südamekojas “ülikiirelt aktiveeruva viitega repolarisatsioonina” kirjeldatud kaaliumivoolu. Need ühendid on seetõttu eelkõige väga sobivad uute arütmiaavastaste toimeainetena, eelkõige kodade arütmiate, näiteks atriaalse fibrillatsiooni (AF) või kodade laperduse raviks ning profülaktikaks.

15

Atriaalne fibrillatsioon (AF) ning kodade laperdus on kõige sagedamini esinevad südamearütmiaid. Nende esinemissagedus suureneb vanusega ning tihti on nende tagajärjeks fataalsed sündmused, näiteks ajurabandus. AF mõjutab iga aasta ligikaudu 1 miljonit ameeriklast ning USA-s on nende tulemuseks enam kui 80 000 rabandust aastas. Praegu tavalised I ning III klassi arütmiaavastased ravimid vähendavad AF-i taasesinemise sagedust, kuid nad on üksnes piiratud kasutatavad potentsiaalselt proarütmiliste kõrvanähtude tõttu. Seega on olemas tungiv meditsiiniline vajadus atriaalsete arütmiate raviks vajalike paremate ravimite väljatöötamiseks (S. Nattel, Am.

25

Heart J., 130, 1995, 1094-1106; "Newer developments in the management of atrial fibrillation").

On näidatud, et enamik supraventrikulaarseid arütmiaid allub niinimetatud
5 eksitatorsete lainete "taasesinemisele". Taolised taasesinemised toimuvad siis, kui
südamekoel on aeglane juhtivus ning samal ajal väga lühike taastumisperiood.
Müokardilise taastumisaja pikendamine aktsioonipotentsiaali pikenemise kaudu on
arütmiate lõpetamise või nende kujunemise vältimise tunnustatud mehhanismiks. (T. J.
Colatsky *et al.*, Drug Dev. Res. 19, 1990, 129-140; "Potassium channels as targets for
10 antiarrhythmic drug action"). Aktsioonipotentsiaali pikkus on põhiliselt määratud
repolariseerivate K^+ -voolude suurusega, mis väljuvad rakust mitmesuguste
kaaliumikanalite kaudu. Eelkõige omistatakse suurt tähtsust niinimetatud "viitega
repolarisatsioonile" I_K , mis koosneb kolmest erinevast komponendist: I_{K_r} , I_{K_s} ja $I_{K_{ur}}$.

15 Enamus tuntud III klassi arütmiaavastastest ravimitest (näiteks dofetiliid, E4031 ning d-
sotalool) blokeerivad peamiselt või üksnes kiiresti aktiveeruvat kaaliumikanalit I_{K_r} ,
mida saab detekteerida nii inimese südame vatsakese kui ka koja rakkudes. Siiski on
ilmnenud, et südame aeglase või normaalse löögisageduse korral suurendavad need
ühendid proarütmilist riski, eelkõige on täheldatud vatsakeste "võbelemise-
20 värelemisena" ("*torsades de pointes*") kirjeldatud arütmiaid (D. M. Roden, Am. J.
Cardiol. 72, 1993, 44B-49B; "Current status of class III antiarrhythmic drug therapy"):
Lisaks sellisele suurele, mõnel juhul fataalsele ohule madala löögisageduse korral on
ilmnenud I_{K_r} -blokaatorite efektiivsuse vähenemine tahhükardia tingimustes, mil nende
toime on eriti vajalik ("negatiivne sagedussõltuvus").

25

Kuigi mõningaid nendest puudustest on võimalik kõrvaldada aeglaselt aktiveeruvate
komponentide (I_{K_s}) blokaatoritega, on nende efektiivsus tänini kinnitamata, kuna ei ole
teada ühtki kliinilist uuringut I_{K_s} -kanalite blokaatoritega.

30 Viitega repolarisatsiooni $I_{K_{ur}}$ (=ülikiirelt aktiveeruv viitega repolarisatsioon) "eriti
kiiresti" aktiveeruv ja väga aeglaselt inaktiveeruv komponent, mis vastab Kv1.5-

kanalile, mängib eriti suurt osa inimese koja repolariseerumisperioodis. Seega on IK_r või IK_s inhibeerimisega võrreldes IK_{ur} kaaliumi väljavoolu inhibeerimine väga efektiivne meetod atriaalse aktsioonipotentiaali pikendamiseks ning atriaalsete arütmiate kõrvaldamiseks või ennetamiseks. Inimese aktsioonipotentiaali matemaatilised mudelid

5 näitavad, et eelkõige peaks ilmne IK_{ur} blokaadi positiivne efekt, eelkõige kroonilise atriaalfibrillatsiooni patoloogilistes tingimustes (M. Courtemanche, R. J. Ramirez, S. Nattel, Cardiovascular Research 1999, 42, 477-489: "Ionic targets for drug therapy and atrial fibrillation-induced electrical remodeling: insights from a mathematical model").

10

Erinevalt IK_r ja IK_s -st, mis samuti esinevad inimese vatsakeses, on IK_{ur} -il mõndavasti oluline roll inimese kojas, kuid mitte vatsakeses. Seetõttu on IK_{ur} voolu inhibeerimise korral proarütmilise toime risk vatsakesele välistatud juba algusest peale, erinevalt IK_r või IK_s -i blokaadist. (Z. Wang *et al.*, Circ. Res. 73, 1993, 1061-1076: "Sustained

15 Depolarisation-Induced Outward Current in Human Atrial Myocytes"; G.-R. Li *et al.*, Circ. Res. 78, 1996, 689-696: "Evidence for Two Components of Delayed Rectifier K^+ Current in Human Ventricular Myocytes"; G. J. Amos *et al.*, J. Physiol. 491, 1996, 31-50; "Differences between outward currents of human atrial and subepicardial ventricular myocytes").

20

Siiani ei olnud turul kättesaadavad arütmiaavastased vahendid, mis toimiksid IK_{ur} -voolu või $Kv1.5$ -kanali selektiivse blokaadi kaudu. Arvukate farmatseutiliste toimeainete (näiteks tedisamiil, bupivakaiin või sertindool) puhul on $Kv1.5$ -kanali blokeerivat toimet mõndavasti kirjeldatud, kuid seejuures kujutab $Kv1.5$ blokaad igal juhtumil

25 üksnes aine muudele põhitoometele järgnevat kõrvalnähtu.

WO 98/04521 kirjeldab aminoindaane kui $Kv1.5$ -kanalit blokeerivaid kaaliumikanali blokaatoreid. Taotlused WO 98/18475 ja WO 98/18476 kirjeldavad mitmesuguste püridasinoonide ja fosfiinoksiidide kasutamist arütmiaavastaste ainetena, mis peaksid

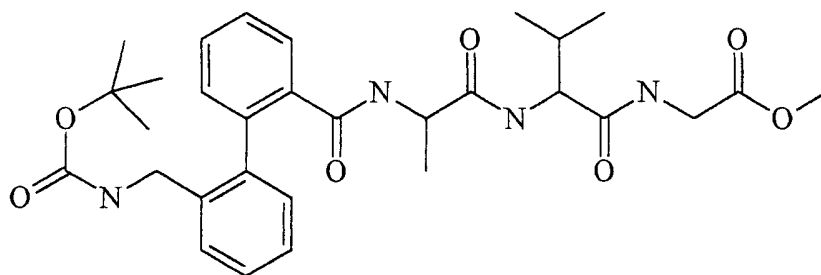
30 toimima IK_{ur} blokaadi kaudu. Siiski on samu ühendeid kirjeldatud esialgselt ka

immunodepressantidena (WO 96/25936). Neis mainitud taotlustes kirjeldatud ühendid on struktuuriliselt täiesti erinevad selle taotluse leiutisele vastavatest ühenditest.

Üllataval kombel leiti nüüd, et siinkirjeldatud 2'-asendatud 1,1'-bifenüül-2-karboksamiidid on inimese Kv1.5-kanali tõhusad blokaatorid. Neid saab seetõttu kasutada uute arütmiavastaste vahenditena, millel on eriti soodne ohutusprofiil. Eelkõige on need ühendid sobivad supraventrikulaarsete arütmiate, näiteks atriaalse fibrillatsioonini või kodade laperduse raviks.

Neid ühendeid võib kasutada olemasoleva atriaalse fibrillatsioonini või kodade laperduse lõpetamiseks ja siinusrütmi taastamiseks (kardioversioon). Peale selle vähendavad need ained vastuvõtlikkust uute laperdusnähtude tekke suhtes (siinusrütmi retentsioon, profulaktika).

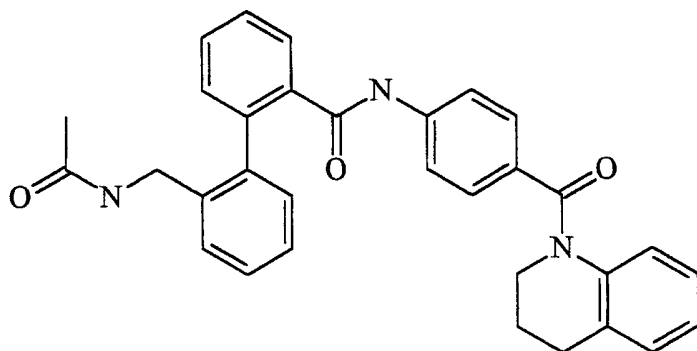
Leiutisele vastavad ühendid ei olnud varem tuntud. Mõningaid struktuuriliselt lähedasi ühendeid on kirjeldatud ajakirjas *Helv. Chim. Acta* 1994 (70) 70 ja seal toodud viidetes. Siiski ei ole sealkirjeldatud peptiidsete ühendite (näiteks ühend A) korral teada kaaliumikanalit blokeeriv toime. Pealegi peaks seda tüüpi ühenditel olema liiga madal metaboolne püsivus kasutamiseks arütmiavastaste vahenditena, tingituna arvukatest peptiidsidemetest.



ühend A

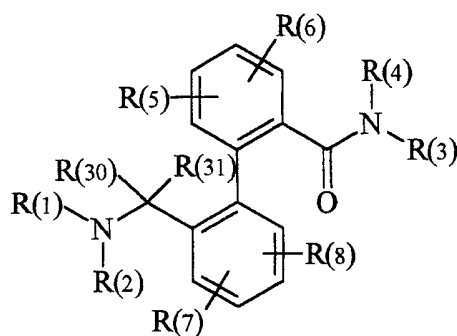
Veel üht analoogilist ühendit (ühend B) on mainitud patenditaotluses EP 0620216. Ühendis B ja kõigis teistes selle taotluse ühendites on asendis R(3) spetsiifiline asendusrühm (näiteks bensoüül-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliin), mis ei kuulu käesoleva taotluse leiutisekohaste ühendite koosseisu. EP 0620216-s mainitud ühendid toimivad

vasopressiini antagonistidena ja seega on neil täiesti erinev bioloogiline toime siinkirjeldatud Kv1.5-kanali blokaatoritega võrreldes.



ühend B

5 Käesolev leiutis käsitleb ühendeid valemiga I



I

milles:

- 10 R(1) on C(O)OR(9), SO₂R(10), COR(11), C(O)NR(12)R(13) või C(S)NR(12)R(13);
 R(9) on C_xH_{2x}-R(14);
 x on 0, 1, 2, 3 või 4,
 kusjuures x ei saa olla 0, kui R(14) on OR(15) või SO₂Me;
- 15 R(14) on 1, 2, 3, 4, 5 või 6 süsinikuaatomiga alküülrühm, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 või 11 süsinikuaatomiga tsükloalküülrühm, CF₃, C₂F₅, C₃F₇, CH₂F, CHF₂, OR(15), SO₂Me, fenüül-, naftüül-, bifenüülül-, furüül-, tienüül- või 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 või 9 süsinikuaatomiga *N*-sisaldav heteroaromaatne rühm,

- 5 kusjuures fenüül-, naftüül-, bifenüülül-, furüül-, tienüül- või *N*-sisaldav heteroaromaatne rühm on asendusrühmadeta või sisaldab 1, 2, või 3 asendusrühma, mis on valitud rühmast, kuhu kuuluvad F, Cl, Br, I, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH, 1, 2, 3 või 4 süsinikuaatomiga alküülrühm, 1, 2, 3 või 4 süsinikuaatomiga alkoksürühm, dimetüülamino-, sulfamoüül-, metüülsulfonüül- ja metüülsulfonüülamino- rühm;
- 10 R(15) on 1, 2, 3, 4 või 5 süsinikuaatomiga alküülrühm, 3, 4, 5 või 6 süsinikuaatomiga tsükloalküülrühm, CF₃ või fenüülrühm, mis on asendusrühmadeta või sisaldab 1, 2 või 3 asendusrühma, mis on valitud rühmast, kuhu kuuluvad F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH, 1, 2, 3 või 4 süsinikuaatomiga alküülrühm, 1, 2, 3 või 4 süsinikuaatomiga alkoksürühm, dimetüülamino-, sulfamoüül-, metüülsulfonüül- ja metüülsulfonüülaminorühm;
- 15 R(10), R(11) ja R(12)
- 20 on üksteisest sõltumatult määratletud analoogiliselt R(9)-ga;
- R(13) on vesinikuaatom, 1, 2, 3 või 4 süsinikuaatomiga alküülrühm või CF₃;
- R(2) on vesinikuaatom, 1, 2, 3 või 4 süsinikuaatomiga alküülrühm või CF₃;
- R(3) on C_yH_{2y}-R(16);
- 25 y on 0, 1, 2, 3 või 4, kusjuures y ei saa olla 0, kui R(16) on OR(17) või SO₂Me;
- R(16) on 1, 2, 3, 4, 5 või 6 süsinikuaatomiga alküülrühm, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 või 11 süsinikuaatomiga tsükloalküülrühm, CF₃, C₂F₅, C₃F₇, CH₂F, CHF₂, OR(17), SO₂Me, fenüül-, naftüül-, furüül-, tienüül- või 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 või 9 süsinikuaatomiga *N*-sisaldav heteroaromaatne rühm,
- 30 kusjuures fenüül-, naftüül-, furüül-, tienüül- või *N*-sisaldav heteroaromaatne rühm on asendusrühmadeta või sisaldab 1, 2,

või 3 asendusrühma, mis on valitud rühmast, kuhu kuuluvad F, Cl, Br, I, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH, 1, 2, 3 või 4 süsinikuaatomiga alküülrühm, 1, 2, 3 või 4 süsinikuaatomiga alkoksürühm, dimetüülamino-, sulfamoüül-,
5 metüülsulfonüül- ja metüülsulfonüülaminorühm;

R(17) on vesinikuaatom, 1, 2, 3, 4 või 5 süsinikuaatomiga alküülrühm, 3, 4, 5 või 6 süsinikuaatomiga tsükloalküülrühm, CF₃, fenüül- või 2-, 3- või 4-püridüülrühm,

10 kusjuures fenüül- või 2-, 3- või 4-püridüülrühm on asendusrühmadeta või sisaldab 1, 2, või 3 asendusrühma, mis on valitud rühmast, kuhu kuuluvad F, Cl, Br, I, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH, 1, 2, 3 või 4 süsinikuaatomiga alküülrühm, 1, 2, 3 või 4 süsinikuaatomiga alkoksürühm, dimetüülamino-, sulfamoüül-, metüülsulfonüül- ja metüülsulfonüülamino-
15 rühm;

või

R(3) on CHR(18)R(19);

20 R(18) on vesinikuaatom või C_zH_{2z}-R(16), kusjuures R(16) on määratletud vastavalt ülaltoodule;

z on 0, 1, 2 või 3;

R(19) on COOH, CONH₂, CONR(20)R(21), COOR(22), CH₂OH;

R(20) on vesinikuaatom, 1, 2, 3, 4 või 5 süsinikuaatomiga alküülrühm, C_vH_{2v}-CF₃ või C_wH_{2w}-fenüülrühm,

25 kusjuures fenüülituum on asendusrühmadeta või sisaldab 1, 2, või 3 asendusrühma, mis on valitud rühmast, kuhu kuuluvad F, Cl, Br, I, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH, 1, 2, 3 või 4 süsinikuaatomiga alküülrühm, 1, 2, 3 või 4 süsinikuaatomiga alkoksürühm, dimetüülamino-,
30

- sulfamoüül-, metüülsulfonüül- ja metüülsulfonüülamino-
rühm;
- v on 0, 1, 2 või 3;
- w on 0, 1, 2 või 3;
- 5 R(21) on vesinikuaatom või 1, 2, 3, 4 või 5 süsinikuaatomiga
alküülrühm;
- R(22) on 1, 2, 3, 4 või 5 süsinikuaatomiga alküülrühm;
- R(4) on vesinikuaatom, 1, 2, 3, 4, 5 või 6 süsinikuaatomiga alküülrühm või CF₃;
või R(3) ja R(4)
- 10 moodustavad koos ahela 4 või 5 metüleenrühmast, millest üks metüleenrühm
võib olla asendatud -O-, -S-, -NH-, -N(metüül)- või -N(bensüül)-rühmaga;
- R(5), R(6), R(7) ja R(8)
- on üksteisest sõltumatult vesinikuaatom, F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, CN, COOMe,
CONH₂, COMe, NH₂, OH, 1, 2, 3 või 4 süsinikuaatomiga alküülrühm, 1, 2, 3
15 või 4 süsinikuaatomiga alkoksürühm, dimetüülamino-, sulfamoüül-,
metüülsulfonüül- või metüülsulfonüülaminorühm;
- R(30) ja R(31)
- on teineteisest sõltumatult vesinikuaatom või 1, 2 või 3 süsinikuaatomiga
alküülrühm;
- 20 või
- R(30) ja R(31)
- moodustavad koos ahela 2 metüleenrühmast;
- ning nende farmatseutiliselt vastuvõetavaid sooli.
- 25 Eelistatavad ühendid valemiga I on need, milles:
- R(1) on C(O)OR(9), SO₂R(10), COR(11) või C(O)NR(12)R(13);
- R(9) on C_xH_{2x}-R(14);
- x on 0, 1, 2, 3 või 4,
kusjuures x ei saa olla 0 kui R(14) on OR(15);
- 30 R(14) on 1, 2, 3 või 4 süsinikuaatomiga alküülrühm, 3, 4, 5, 6, 7, 8 või
9 süsinikuaatomiga tsükloalküülrühm, CF₃, C₂F₅, OCF₃, OR(15),

fenüül-, furüül-, tienüül- või 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 või 9 süsinikuaatomiga *N*-sisaldav heteroaromaatne rühm,

5 kusjuures fenüül-, furüül-, tienüül- või *N*-sisaldav heteroaromaatne rühm on asendusrühmadeta või sisaldab 1, 2, või 3 asendusrühma, mis on valitud rühmast, kuhu kuuluvad F, Cl, Br, CF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH, 1, 2, 3 või 4 süsinikuaatomiga alküülrühm, 1, 2, 3 või 4 süsinikuaatomiga alkoksürühm, dimetüülamino-, sulfamoüül-, metüülsulfonüül- ja metüülsulfonüülaminorühm;

10 R(15) on 1, 2, 3, 4 või 5 süsinikuaatomiga alküülrühm, 3, 4, 5 või 6 süsinikuaatomiga tsükloalküülrühm, CF₃ või fenüülrühm,

15 mis on asendusrühmadeta või sisaldab 1, 2 või 3 asendusrühma, mis on valitud rühmast, kuhu kuuluvad F, Cl, Br, CF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂, COMe, OH, 1, 2, 3 või 4 süsinikuaatomiga alküülrühm, 1, 2, 3 või 4 süsinikuaatomiga alkoksürühm, dimetüülamino-, sulfamoüül-, metüülsulfonüül- ja metüül-
20 sulfonüülaminorühm;

R(10), R(11) ja R(12)

on üksteisest sõltumatult määratletud analoogiliselt R(9)-ga;

R(13) on vesinikuaatom, 1, 2, 3 või 4 süsinikuaatomiga alküülrühm või CF₃;

25 R(2) on vesinikuaatom, 1, 2, 3 või 4 süsinikuaatomiga alküülrühm või CF₃;

R(3) on C_yH_{2y}-R(16);

y on 0, 1, 2, 3 või 4,

kusjuures y ei saa olla 0, kui R(16) on OR(17);

30 R(16) on 1, 2, 3 või 4 süsinikuaatomiga alküülrühm, 3, 4, 5, 6, 7, 8 või 9 süsinikuaatomiga tsükloalküülrühm, CF₃, C₂F₅, OR(17), fenüül-, furüül-,

tienüül- või 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 või 9 süsinikuaatomiga *N*-sisaldav heteroaromaatne rühm,

5 kusjuures fenüül-, furüül-, tienüül- või *N*-sisaldav heteroaromaatne rühm on asendusrühmadeta või sisaldab 1, 2, või 3 asendusrühma, mis on valitud rühmast, kuhu kuuluvad F, Cl, Br, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH, 1, 2, 3 või 4 süsinikuaatomiga alküülrühm, 1, 2, 3 või 4 süsinikuaatomiga alkoksürühm, dimetüülamino-, sulfamoüül-, metüülsulfonüül- ja metüülsulfonüülaminorühm;

10 R(17) on 1, 2, 3, 4 või 5 süsinikuaatomiga alküülrühm, 3, 4, 5 või 6 süsinikuaatomiga tsükloalküülrühm, CF₃, fenüül- või 2-, 3- või 4-püridüülrühm,

15 kusjuures fenüül- või 2-, 3- või 4-püridüülrühm on asendusrühmadeta või sisaldab 1, 2, või 3 asendusrühma, mis on valitud rühmast, kuhu kuuluvad F, Cl, Br, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂, COMe, OH, 1, 2, 3 või 4 süsinikuaatomiga alküülrühm, 1, 2, 3 või 4 süsinikuaatomiga alkoksürühm, dimetüülamino-, sulfamoüül-, metüülsulfonüül- ja metüülsulfonüülamino-
20 rühm;

või

R(3) on CHR(18)R(19);

R(18) on vesinikuaatom või C_zH_{2z}-R(16), kusjuures R(16) on määratletud vastavalt ülaltoodule;

25 z on 0, 1, 2 või 3;

R(19) on CONH₂, CONR(20)R(21), COOR(22), CH₂OH;

R(20) on vesinikuaatom, 1, 2, 3, 4 või 5 süsinikuaatomiga alküülrühm, C_vH_{2v}-CF₃ või C_wH_{2w}-fenüülrühm,

30 kusjuures fenüülituum on asendusrühmadeta või sisaldab 1, 2, või 3 asendusrühma, mis on valitud rühmast, kuhu kuuluvad F, Cl, Br, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, COOMe,

- 5 CONH₂, COMe, NH₂, OH, 1, 2, 3 või 4 süsinikuaatomiga alküülrühm, 1, 2, 3 või 4 süsinikuaatomiga alkoksürühm, dimetüülamino-, sulfamoüül-, metüülsulfonüül- ja metüülsulfonüülamino- rühm;
- v on 0, 1, 2 või 3;
- w on 0, 1, 2 või 3;
- R(21) on vesinikuaatom või 1, 2, 3, 4 või 5 süsinikuaatomiga alküülrühm;
- 10 R(22) on 1, 2, 3, 4 või 5 süsinikuaatomiga alküülrühm;
- R(4) on vesinikuaatom, 1, 2, 3, 4, 5 või 6 süsinikuaatomiga alküülrühm või CF₃;
- R(5), R(6), R(7) ja R(8)
- on üksteisest sõltumatult vesinikuaatom, F, Cl, Br, CF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH, 1, 2, 3 või 4 süsinikuaatomiga alküülrühm, 1, 2, 3
- 15 või 4 süsinikuaatomiga alkoksürühm, dimetüülamino-, sulfamoüül-, metüülsulfonüül- ja metüülsulfonüülamino- rühm;
- R(30) ja R(31)
- on teineteisest sõltumatult vesinikuaatom või 1, 2 või 3 süsinikuaatomiga alküülrühm;
- 20 või
- R(30) ja R(31)
- moodustavad koos ahela 2 metüleenrühmast;
- ning nende farmatseutiliselt vastuvõetavad soolad.
- 25 Eelkõige eelistatavad valemiga I ühendid on need, milles:
- R(1) on C(O)OR(9), SO₂R(10), COR(11) või C(O)NR(12)R(13);
- R(9) on C_xH_{2x}-R(14);
- x on 0, 1, 2, 3 või 4,
- kusjuures x ei saa olla 0 kui R(14) on OR(15);

- R(14) on 3, 4, 5, 6, 7, 8 või 9 süsinikuaatomiga tsükloalküülrühm, CF₃,
OR(15), fenüül-, furüül-, tienüül- või 3, 4 või 5 süsinikuaatomiga
N-sisaldav heteroaromaatne rühm,
5 kusjuures fenüül-, furüül-, tienüül- või N-sisaldav
heteroaromaatne rühm on asendusrühmadeta või sisaldab
1 või 2 asendusrühma, mis on valitud rühmast, kuhu
kuuluvad F, Cl, Br, CF₃, OCF₃, CN, COOMe, CONH₂,
COMe, OH, 1, 2 või 3 süsinikuaatomiga alküülrühm, 1
10 või 2 süsinikuaatomiga alkoksürühm, dimetüülamino-,
sulfamoüül-, metüülsulfonüül- ja metüülsulfonüülamino-
rühm;
- R(15) on 1 või 2 süsinikuaatomiga alküülrühm, 3, 4, 5 või 6
süsinikuaatomiga tsükloalküülrühm, CF₃ või fenüülrühm,
15 mis on asendusrühmadeta või sisaldab 1 või 2
asendusrühma, mis on valitud rühmast, kuhu
kuuluvad F, Cl, Br, CF₃, CN, COOMe, CONH₂,
COMe, OH, 1, 2 või 3 süsinikuaatomiga
alküülrühm, 1 või 2 süsinikuaatomiga
alkoksürühm, dimetüülamino-, sulfamoüül-,
20 metüülsulfonüül- ja metüülsulfonüülamino-
rühm;
- R(10), R(11) ja R(12)
on üksteisest sõltumatult määratletud analoogiliselt R(9)-ga;
- R(13) on vesinikuaatom;
- R(2) on vesinikuaatom või 1, 2 või 3 süsinikuaatomiga alküülrühm;
- 25 R(3) on CHR(18)R(19);
- R(18) on vesinikuaatom või C_zH_{2z}-R(16);
z on 0, 1, 2 või 3;
- R(19) on CONH₂, CONR(20)R(21), COOR(22) või CH₂OH;
- R(20) on vesinikuaatom, 1, 2, 3, 4 või 5 süsinikuaatomiga alküülrühm,
30 C_vH_{2v}-CF₃ või C_wH_{2w}-fenüülrühm,

- 5 kusjuures fenüülituum on asendusrühmadeta või sisaldab 1, 2, või 3 asendusrühma, mis on valitud rühmast, kuhu kuuluvad F, Cl, Br, CF₃, OCF₃, CN, COOMe, CONH₂, COMe, OH, 1, 2 või 3 süsinikuaatomiga alküülrühm, 1 või 2 süsinikuaatomiga alkoksürühm, dimetüülamino-, sulfamoüül-, metüülsulfonüül- ja metüülsulfonüülamino- rühm;
- v on 0, 1, 2 või 3;
- w on 0, 1, 2 või 3;
- 10 R(21) on vesinikuaatom või 1, 2, 3, 4 või 5 süsinikuaatomiga alküülrühm;
- R(22) on 1, 2, 3, 4 või 5 süsinikuaatomiga alküülrühm;
- R(16) on 1, 2 või 3 süsinikuaatomiga alküülrühm, 3, 4, 5, 6, 7, 8 või 9 süsinikuaatomiga tsükloalküülrühm, CF₃, OR(17), fenüül-, furüül-, tienüül- või 3, 4, või 5 süsinikuaatomiga *N*-sisaldav
- 15 heteroaromaatne rühm,
- kusjuures fenüül-, furüül-, tienüül- või *N*-sisaldav heteroaromaatne rühm on asendusrühmadeta või sisaldab 1 või 2 asendusrühma, mis on valitud rühmast, kuhu
- 20 kuuluvad F, Cl, Br, CF₃, OCF₃, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH, 1, 2 või 3 süsinikuaatomiga alküülrühm, 1 või 2 süsinikuaatomiga alkoksürühm, dimetüülamino-, sulfamoüül-, metüülsulfonüül- ja metüülsulfonüülamino- rühm;
- 25 R(17) on vesinikuaatom, 1, 2, 3 või 4 süsinikuaatomiga alküülrühm, 3, 4, 5 või 6 süsinikuaatomiga tsükloalküülrühm, CF₃, fenüül- või 2-, 3- või 4-püridüülrühm,
- kusjuures fenüül- või 2-, 3- või 4-püridüülrühm on asendusrühmadeta või sisaldab 1, 2, või 3 asendusrühma,
- 30 mis on valitud rühmast, kuhu kuuluvad F, Cl, Br, CF₃, OCF₃, CN, COOMe, CONH₂, COMe, OH, 1, 2, 3 või 4

süsinikuaatomiga alküülrühm, 1, 2, 3 või 4
 süsinikuaatomiga alkoksürühm, dimetüülamino-,
 sulfamoüül-, metüülsulfonüül- ja metüülsulfonüülamino-
 rühm;

5 R(4) on vesinikuaatom või 1 või 2 süsinikuaatomiga alküülrühm;

R(5), R(6), R(7) ja R(8)

on üksteisest sõltumatult vesinikuaatom, F, Cl, Br, CF₃, CN, COOMe, CONH₂,
 COMe, NH₂, OH, 1, 2 või 3 süsinikuaatomiga alküülrühm, 1 või 2
 süsinikuaatomiga alkoksürühm, dimetüülamino-, sulfamoüül-, metüülsulfonüül-
 10 või metüülsulfonüülamino- rühm;

R(30) ja R(31)

on teineteisest sõltumatult vesinikuaatom või metüülrühm;

või

R(30) ja R(31)

15 moodustavad koos ahela 2 metüleenrühmast;
 ning nende farmatseutiliselt vastuvõetavad soolad.

Eelkõige eelistatavad valemiga I ühendid on samuti need, milles:

R(1) on C(O)OR(9), SO₂R(10), COR(11) või C(O)NR(12)R(13);

20 R(9) on C_xH_{2x}-R(14);

x on 0, 1, 2, 3 või 4,

kusjuures x ei saa olla 0 kui R(14) on OR(15);

R(14) on 1, 2, 3 või 4 süsinikuaatomiga alküülrühm, 3, 4, 5, 6, 7, 8 või
 9 süsinikuaatomiga tsükloalküülrühm, rühm CF₃, OR(15),
 25 fenüül-, furüül-, tienüül- või 3, 4 või 5 süsinikuaatomiga *N*-
 sisaldav heteroaromaatne rühm,

kusjuures fenüül-, furüül-, tienüül- või *N*-sisaldav
 heteroaromaatne rühm on asendusrühmadeta või sisaldab
 1 või 2 asendusrühma, mis on valitud rühmast, kuhu
 30 kuuluvad F, Cl, Br, CF₃, OCF₃, CN, COOMe, CONH₂,
 COMe, OH, 1, 2 või 3 süsinikuaatomiga alküülrühm, 1

või 2 süsinikuaatomiga alkoksürühm, dimetüülamino-, sulfamoüül-, metüülsulfonüül- ja metüülsulfonüülamino- rühm;

5 R(15) on 1 või 2 süsinikuaatomiga alküülrühm, 3, 4, 5 või 6 süsinikuaatomiga tsükloalküülrühm, CF₃ või fenüülrühm, mis on asendusrühmadeta või sisaldab 1 või 2 asendusrühma, mis on valitud rühmast, kuhu kuuluvad F, Cl, Br, CF₃, CN, COOMe, CONH₂, COMe, OH, 1, 2 või 3 süsinikuaatomiga alküülrühm, 1 või 2 süsinikuaatomiga alkoksürühm, dimetüülamino-, sulfamoüül-, metüülsulfonüül- ja metüülsulfonüülaminorühm;

10

R(10), R(11) ja R(12)

on üksteisest sõltumatult määratletud analoogiliselt R(9)-ga;

15 R(13) on vesinikuaatom;

R(2) on vesinikuaatom või 1, 2 või 3 süsinikuaatomiga alküülrühm;

R(3) on C_yH_{2y}-R(16);

y on 0, 1, 2, 3 või 4;

kusjuures y ei saa olla 0 kui R(16) on OR(17);

20 R(16) on 1, 2 või 3 süsinikuaatomiga alküülrühm, 3, 4, 5, 6, 7, 8 või 9 süsinikuaatomiga tsükloalküülrühm, rühm CF₃, OR(17), fenüül-, furüül-, tienüül- või 3, 4, või 5 süsinikuaatomiga *N*-sisaldav heteroaromaatne rühm,

25 kusjuures fenüül-, furüül-, tienüül- või *N*-sisaldav heteroaromaatne rühm on asendusrühmadeta või sisaldab 1 või 2 asendusrühma, mis on valitud rühmast, kuhu kuuluvad F, Cl, Br, CF₃, OCF₃, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH, 1, 2 või 3 süsinikuaatomiga alküülrühm, 1 või 2 süsinikuaatomiga alkoksürühm, dimetüülamino-, sulfamoüül-, metüülsulfonüül- ja metüülsulfonüülaminorühm;

30

- R(17) on 1, 2, 3, 4 või 5 süsinikuaatomiga alküülrühm, 3, 4, 5 või 6 süsinikuaatomiga tsükloalküülrühm, CF₃, fenüül- või 2-, 3- või 4-püridüülrühm,
- 5 kusjuures fenüül- või 2-, 3- või 4-püridüülrühm on asendusrühmadeta või sisaldab 1, 2, või 3 asendusrühma, mis on valitud rühmast, kuhu kuuluvad F, Cl, Br, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂, COMe, OH, 1, 2, 3 või 4 süsinikuaatomiga alküülrühm, 1, 2, 3 või 4 süsinikuaatomiga alkoksürühm, dimetüülamino-,
- 10 sulfamoüül-, metüülsulfonüül- ja metüülsulfonüülamino-rühm;
- R(4) on vesinikuaatom või 1 või 2 süsinikuaatomiga alküülrühm;
- R(5), R(6), R(7) ja R(8)
- 15 on üksteisest sõltumatult vesinikuaatom, F, Cl, Br, CF₃, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH, 1, 2 või 3 süsinikuaatomiga alküülrühm, 1 või 2 süsinikuaatomiga alkoksürühm, dimetüülamino-, sulfamoüül-, metüülsulfonüül- või metüülsulfonüülamino-rühm;
- R(30) ja R(31)
- 20 on teineteisest sõltumatult vesinikuaatom või metüülrühm;
- või
- R(30) ja R(31)
- moodustavad koos ahela 2 metüleenrühmast;
- ning nende farmatseutiliselt vastuvõetavad soolad.
- 25 Eelkõige eriti eelistatavad valemiga I ühendid on need, milles:
- R(1) on C(O)OR(9), SO₂R(10), COR(11) või C(O)NR(12)R(13);
- R(9) on C_xH_{2x}-R(14);
- x on 0, 1, 2 või 3;
- R(14) on 1, 2, 3 või 4 süsinikuaatomiga alküülrühm, 3, 4, 5, 6, 7, 8 või
- 30 9 süsinikuaatomiga tsükloalküülrühm, rühm CF₃, fenüül- või püridüülrühm,

- 5 kusjuures fenüül- või püridüülrühm on asendusrühmadeta või sisaldab 1 või 2 asendusrühma, mis on valitud rühmast, kuhu kuuluvad F, Cl, CF₃, OCF₃, OH, 1, 2 või 3 süsinikuaatomiga alküülrühm ja 1 või 2 süsinikuaatomiga alkoksürühm;
- R(10), R(11) ja R(12)
on üksteisest sõltumatult määratletud analoogiliselt R(9)-ga;
- R(13) on vesinikuaatom;
- R(2) on vesinikuaatom;
- 10 R(3) on C_yR_{2y}-R(16);
y on 0, 1 või 2;
- R(16) on 1, 2 või 3 süsinikuaatomiga alküülrühm, 5 või 6 süsinikuaatomiga tsükloalküülrühm, CF₃, fenüül- või püridüülrühm,
kusjuures fenüül- või püridüülrühm on asendusrühmadeta või
- 15 sisaldab 1 või 2 asendusrühma, mis on valitud rühmast, kuhu kuuluvad F, Cl, CF₃, OCF₃, OH, 1, 2 või 3 süsinikuaatomiga alküülrühm ja 1 või 2 süsinikuaatomiga alkoksürühm,
- R(4) on vesinikuaatom;
- R(5), R(6), R(7) ja R(8)
20 on üksteisest sõltumatult vesinikuaatom, F, CF₃, CN, COOMe, CONH₂, NH₂, OH, 1, 2 või 3 süsinikuaatomiga alküülrühm või 1 või 2 süsinikuaatomiga alkoksürühm;
- R(30) ja R(31)
on üksteisest sõltumatult vesinikuaatom või metüülrühm;
- 25 või
R(30) ja R(31)
moodustavad koos ahela 2 metüleenrühmast;
ning nende farmatseutiliselt vastuvõetavad soolad.
- 30 Iseäranis eelistatavad valemiga I ühendid on need, milles:
R(1) on C(O)OR(9) või COR(11);

- R(9) on C_xH_{2x} -R(14);
 x on 0, 1, 2 või 3;
 R(14) on 5 või 6 süsinikuaatomiga tsükloalküülrühm või fenüülrühm,
 kusjuures fenüülrühm on asendusrühmadeta või sisaldab 1 või 2
 5 asendusrühma, mis on valitud rühmast, kuhu kuuluvad F, Cl, CF₃, OCF₃, 1, 2 või 3 süsinikuaatomiga alküülrühm ja 1 või 2 süsinikuaatomiga alkoksürühm;
- R(11) on määratletud analoogiliselt R(9)-ga;
- R(2) on vesinikuaatom;
- 10 R(3) on C_yR_{2y} -R(16);
 y on 0, 1 või 2;
 R(16) on 1, 2 või 3 süsinikuaatomiga alküülrühm, 5 või 6 süsinikuaatomiga tsükloalküülrühm, CF₃, fenüül- või püridüülrühm,
 kusjuures fenüül- või püridüülrühm on asendusrühmadeta või
 15 sisaldab 1 või 2 asendusrühma, mis on valitud rühmast, kuhu kuuluvad F, Cl, CF₃, OCF₃, 1, 2 või 3 süsinikuaatomiga alküülrühm ja 1 või 2 süsinikuaatomiga alkoksürühm;
- R(4) on vesinikuaatom;
- R(5), R(6), R(7) ja R(8)
 20 on üksteisest sõltumatult vesinikuaatom, F, CF₃, 1, 2 või 3 süsinikuaatomiga alküülrühm või 1 või 2 süsinikuaatomiga alkoksürühm;
- R(30) ja R(31)
 on vesinikuaatom;
 ning nende farmatseutiliselt vastuvõetavad soolad.
- 25 Alküül- ja alküleenrühmad võivad olla hargnemata või hargnenud ahelaga. See kehtib ka alküleenrühmade kohta valemiga C_xH_{2x} , C_yH_{2y} , C_zH_{2z} , C_vH_{2v} ja C_wH_{2w} . Alküül- ja alküleenrühmad võivad olla hargnemata või hargnenud ahelaga ka siis, kui nad sisaldavad asendusrühmi või kuuluvad teiste rühmade koosseisu, näiteks
 30 alkoksürühmas või fluoritud alküülrühmas. Alküülrühmade näited on metüül-, etüül-, *n*-propüül-, isopropüül-, *n*-butüül-, isobutüül-, *sec*-butüül-, *tert*-butüül-, *n*-pentüül-,

isopentüül-, neopentüül-, *n*-heksüül-, 3,3-dimetüülbutüül-, heptüül-, oktüül-, nonüül-, detsüül-, undetsüül-, dodetsüül-, tridetsüül-, tetradetsüül-, pentadetsüül-, heksadetsüül-, heptadetsüül-, oktadetsüül-, nonadetsüül-, eikosüülrühm. Neist rühmadest tuletatud kahevalentsed rühmad, näiteks metüleen-, 1,1-etüleen-, 1,2-
 5 etüleen-, 1,1-propüleen-, 1,2-propüleen-, 2,2-propüleen-, 1,3-propüleen-, 1,1-butüleen-, 1,4-butüleen-, 1,5-pentüleen-, 2,2-dimetüül-1,3-propüleen-, 1,6-heksüleenrühm jne on alküleenrühmade näited.

Analoogiliselt võivad hargnenud ahelaga olla tsükloalküülrühmad. 3 kuni 11
 10 süsinikuaatomit sisaldavate tsükloalküülrühmade näited on tsüklopropüül-, tsüklobutüül-, 1-metüültsüklopropüül-, 2-metüültsüklopropüül-, tsüklopentüül-, 2-metüültsüklobutüül-, 3-metüültsüklobutüül-, tsüklopentüül-, tsükloheksüül-, 2-metüültsükloheksüül-, 3-metüültsükloheksüül-, 4-metüültsükloheksüül-, mentüül-, tsükloheptüül-, tsüklooktüülrühm jne.

15 *N*-sisaldavate, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 või 9 süsinikuaatomiga heteroaromaatsete rühmadena mõistetakse eelkõige 1-, 2- või 3-pürrolüül-, 1-, 2-, 4- või 5-imidasolüül-, 1-, 3-, 4- või 5-pürasolüül-, 1,2,3-triasool-1-, -4- või -5-üül-, 1,2,4-triasool-1-, -3- või -5-üül-, 1- või 5-tetrasolüül-, 2-, 4- või 5-oksasolüül-, 3-, 4- või 5-isoksasolüül-, 1,2,3-
 20 oksadiasool-4- või -5-üül-, 1,2,4-oksadisoool-3- või -5-üül-, 1,3,4-oksadiasool-2-üül- või -5-üül-, 2-, 4- või 5-tiasolüül-, 3-, 4- või 5-isotiasolüül-, 1,3,4-tiadiasool-2- või -5-üül-, 1,2,4-tiadiasool-3- või -5-üül-, 1,2,3-tiadiasool-4- või -5-üül-, 2-, 3- või 4-püridüül-, 2-, 4-, 5- või 6-pürimidinüül-, 3- või 4-püridasinüül-, pürasinüül-, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- või 7-indolüül-, 1-, 2-, 4- või 5-bensimidiasolüül-, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- või 7-
 25 indasolüül-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- või 8-kinolüül-, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- või 8-isokinolüül-, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- või 8-kinasolinüül-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- või 8-tsinnolinüül-, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- või 8-kinoksalinüül-, 1-, 4- 5-, 6- 7- või 8-ftalasinüülrühma. Lisaks on siin hõlmatud nende ühendite vastavad *N*-oksiidid, näiteks 1-oksü-2-, -3- või -4-püridüülrühm.

30 Eelkõige eelistatavad *N*-sisaldavad heterotsükliidid on pürrolüül-, imidasolüül-, kinolinüül-, pürasolüül-, püridüül-, pürasinüül-, pürimidinüül- ja püridasinüülrühm.

Püridüülrühm on kas 2-, 3- või 4-püridüülrühm. Tienüülrühm on kas 2- või 3-tienüülrühm. Furüülrühm on kas 2- või 3-furüülrühm.

- 5 Monoasendatud fenüülrühmades võib asendusrühm olla asendites 2, 3 või 4, diasendatutes asendites 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 3,4 või 3,5 ja triasendatutes asendites 2,3,4, 2,3,5, 2,3,6, 2,4,5, 2,4,6 või 3,4,5. Analoogiliselt on see rakendatav ka *N*-sisaldavate heteroaromaatsete ühendite, tiofeen- või furüülrühma kohta.
- 10 Kui rühm on di- või triasendatud, siis võivad asendusrühmad olla kas ühesugused või erinevad.

- Kui R(3) ja R(4) moodustavad koos ahela 4 või 5 metüleenrühmast, millest üks metüleenrühm võib olla asendatav -O-, -S-, -NH-ga jne, siis moodustavad need rühmad
- 15 koos valemis I oleva lämmastikuaatomiga 5- või 6-lülilise lämmastikku sisaldava heterotsükli, näiteks pürrolidiini, piperidiini, morfoliini, tiomorfoliini jne.

- Kui valemiga I ühendid sisaldavad üht või mitut happelist või aluselist rühma või üht või mitut aluselist heterotsükli, siis hõlmab leiutis ka vastavaid füsioloogiliselt või
- 20 toksikoloogiliselt vastuvõetavaid sooli, eelkõige farmatseutiliselt kasutatavaid sooli. Seega võib valemiga I ühendeid, mis sisaldavad happelisi rühmi, näiteks üht või mitut COOH-rühma, kasutada näiteks leelismetallisooladena, eelistatavalt naatriumi- või kaaliumisooladena, või leelismuldmetallisooladena, näiteks kaltsiumi- või magneesiumisooladena, või ammooniumisooladena, näiteks sooladena ammoniaagi või
- 25 orgaaniliste amiinide või aminohapetega. Valemiga I ühendeid, mis sisaldavad üht või mitut aluselist, st protoneeruvat, rühma või sisaldavad üht või mitut aluselist heterotsükli, võib samuti kasutada nende füsioloogiliselt vastuvõetavate liitsoolade kujul anorgaaniliste või orgaaniliste hapetega, milleks on näiteks vesinikkloriidid, fosfaadid, sulfaadid, metaansulfonaadid, etanaadid, laktaadid, maleaadid, fumaraadid,
- 30 malaadid, glükonaadid jne. Kui valemiga I ühendid sisaldavad molekulis samaaegselt happelisi ja aluselisi rühmi, siis hõlmab leiutis lisaks juba kirjeldatud soolade

esinemisvormidele ka sisesooli, niinimetatud betaiine. Valemiga I ühenditest võib sooli saada vastavalt tavalistele protsessidele, näiteks ühinemisel happe või alusega lahustis või dispersandis või alternatiivselt teistest sooladest anioonivahetuse teel.

- 5 Sobivate asendusrühmade korral võivad valemiga I ühendid esineda stereoisomeersetes vormides. Kui valemiga I ühendid sisaldavad üht või mitut asümmeetriakeset, võivad need üksteisest sõltumatult olla *S*-konfiguratsioonis või *R*-konfiguratsioonis. Leiutis hõlmab kõiki võimalikke stereoisomeere, näiteks enantiomeere või diastereoisomeere ning kahe või enama stereoisomeerse vormi, näiteks enantiomeeride ja/või
- 10 diastereoisomeeride segusid mis tahes vahekorras. Seega hõlmab leiutis enantiomeere, näiteks enantiomeerselt puhtal kujul, nii antipoodsete dekstrovormide ja levovormidena, aga ka kahe enantiomeeri segudena mis tahes vahekorras või ratsemaatidena. Soovi korral saab valmistada individuaalseid stereoisomeere segu lahutamisel tavapäraste meetoditega või näiteks stereoselektiivse sünteesi abil. Kui
- 15 esinevad liikuvad vesinikuaatomid, siis hõlmab käesolev leiutis ka kõiki valemiga I ühendite tautomeerseid vorme.

Valemiga I ühendeid saab valmistada erinevate keemiliste protsesside abil, mis on samuti käesolevasse leiutisse kaasatud. Mõned tüüpilised moodused on toodud

20 reaktsiooniskeemidena, mis on allpool tähistatud skeemidena 1, 2, 3 ja 4. Siinkasutatud rühmad R(1) kuni R(8) on alati määratletud vastavalt ülaltoodule, kui ei ole määratletud teisiti.

Nii saadakse vastavalt skeemile 1 valemiga I ühend näiteks lähtudes prekursoriks

25 olevast valemiga II difeenanhüdriidderivaadist, mis on saadaval kaubanduslikult või tuntud kirjanduse põhjal. Valemiga II ühendite redutseerimisel naatriumtetrahüdroboraadiga ja järgneval reaktsioonil kaaliumftaalmiidiiga vastavalt ajakirjas Tetrahedron 45 (1989) 1365-1376 kirjeldatule saadakse valemiga IV bifenüülkarboksüülhape. Valemiga HNR(3)R(4) amiinidega kondenseerimisel ja

30 järgneval ftalimiidi hüdrasiinlühendil saadakse valemiga VI aminometüülühendid, millest saadakse valemiga R(1)-X sobivate derivaatidega reageerimisel leiutisele vastavad

valemiga I ühendid, milles R(2) on vesinikuaatom ning R(1), R(3), R(4), R(5), R(6), R(7) ja R(8) omavad ülaltoodud tähendusi. Järgneval alküülimisel sobivate alküülivate reagentidega valemiga R(2)Y, milles Y on nukleofuugne lahkuv rühm, näiteks Cl, Br või I, saadakse vastavad valemiga I ühendid, milles R(2) on 1 kuni 4 süsinikuaatomiga alküülrühm.

Alternatiivselt saab valemiga IV bifenüülkarboksüülhappeid muuta hüdrasinolüüsiga valemiga VII aminokarboksüülhapeteks, mis muundatakse aminorühma reaktsioonil valemiga R(1)-X ja R(2)-Y ühenditega ja järgneval karboksüülhapete amiidimisel valemiga HNR(3)R(4) amiinidega leiutisekohasteks valemiga I ühenditeks (skeem 2).

Mõnel juhul võib olla kasulik valmistada esmalt valemiga Ia ühendeid (skeem 3), milles R(9) on ühe eelnevalt mainitud meetodiga lihtsalt eemaldatav rühm, näiteks *tert*-butüül- või bensüülrühm. Pärast vastava kaitserühma eemaldamist, näiteks Boc-rühma korral trifluoroetaanhaptega või bensüüloksükarbonüülrühma korral katalüütilise hüdrogeenimisega, saadakse valemiga IX ühendid, mida saab omakorda muundada muudeks leiutisekohasteks valemiga I ühenditeks reaktsioonil valemiga R(1)-X ühenditega.

Teine võimalus leiutisekohaste ühendite valmistamiseks seisneb valemiga X fenüülbromiidi või -jodiidi pallaadiumiga katalüüsitalval kondenseerimisel valemiga XI fenüülboorhappega (Suzuki kondenseerimine; skeem 4), mida teostada näiteks Pd(PPh)₃ kui katalüsaatori, naatriumkarbonaadi kui aluse ja 1,2-dimetoksüetaani kui lahusti juuresolekul. Kui R(9) on hõlpsasti eemaldatav rühm, näiteks *tert*-butüül- või bensüülrühm, saab valemiga Ib ühendeid seejärel muuta muudeks leiutisele vastavateks valemiga I ühenditeks vastavalt ülalkirjeldatule ja skeemile 3.

Vajalikku valemiga XI boorhapet võib saada valemiga XII ühenditest, milles Z on vesiniku-, broomi- või joodiaatom, liitiumi sisseviimisel ortoasendisse või metallhalogeen vahetusreaktsioonil, millele järgneb reaktsioon trimetüülboraadiga.

Valemitega VI, VII ja IX ühendite ülalmainitud reaktsioonid valemiga R(1)-X ühenditega vastavad amiini tuntud konversioonile karboksamiidiks, sulfoonamiidiks, karbamaadiks, urea või tiourea derivaadiks. Rühm X on seejuures sobiv nukleofuugne lahkv rühm, näiteks F, Cl, Br, imiidasool, *O*-suktsiinimiid jne.

5

Valemiga I või VIII ühendite, milles R(1) on C(O)OR(9), st karbamaatide, valmistamiseks kasutatakse näiteks ühendeid valemiga R(1)-X, milles X on klooriaatom või *O*-suktsiinimiid, näiteks kloroformiaate või suktsiinimidokarbonaate.

10 Valemiga I või VIII ühendite, milles R(1) on SO₂R(10), st sulfoonamiidide, valmistamiseks kasutatakse reeglina ühendeid valemiga R(1)-X, milles X on klooriaatom, st sulfonüülkloriide.

15 Valemiga I või VIII ühendite, milles R(1) on COR(11), st karboksamiidide, valmistamiseks kasutatakse näiteks ühendeid valemiga R(1)-X, milles X on klooriaatom, imiidasool või atsetoksürühm, st karbonüülkloriide, karboksüülhappe imiidasoliide või segaanhüdrüide. Siiski võib kasutada ka vabu happeid valemiga R(1)-OH sobivate kondenseerivate reagentide juuresolekul nagu näiteks karbodiimiidid või urooniumsoolad, näiteks TOTU.

20

Valemiga I või VIII ühendite, milles R(1) on CONR(12)R(13) või C(S)NR(12)R(13), st ureate või tioureate, valmistamiseks on valemiga R(1)-X ühendite asemel samuti võimalik kasutada näiteks ühendeid valemiga R(12)N(=C=O) või R(12)N(=C=S), st isotsüanaate või isotiotsüanaate.

25

Valemitega IV või VIII ühendite ülalmainitud reaktsioonid valemiga HNR(3)R(4) amiinidega vastavad karboksüülhapete tuntud konversioonile karboksamiidideks. Nende reaktsioonide läbiviimiseks on kirjanduses toodud arvukalt meetodeid. Neid võib läbi viia eelkõige eelistatavalt karboksüülhappe aktiveerimisel näiteks
30 ditsükloheksüülkarbodiimiidiga (DCC), vajadusel hüdroksübensotriasooli (HOBT) või dimetüülaminopüridiini (DMAP) lisamisega või koos *O*-

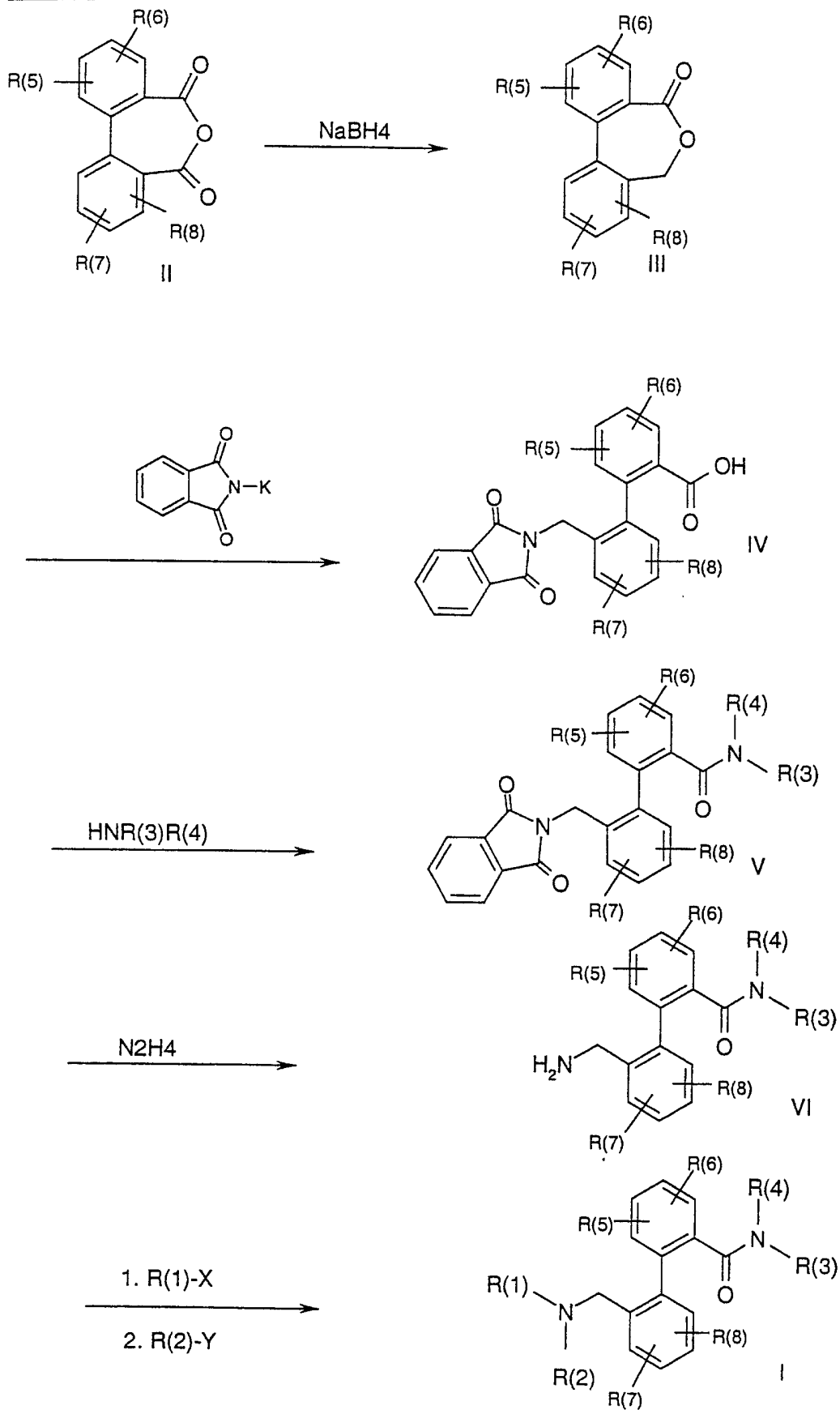
[(tsüano(etoksükarbonüül)metüleen)amino]-1,1,3,3-tetrametüülurooniumtetrafluoroboraadiga (TOTU). Siiski võib esmalt sünteesida happe reaktsioonivõimelisi derivaate ka vastavalt tuntud meetoditele, näiteks happekloriide valemiga IV või VIII karboksüülhapete reageerimisel anorgaaniliste happehaliididega, näiteks SOCl_2 või

5 happe imiidasoliide reaktsioonil karbonüüldiimiidasooliga, millel lastakse seejärel reageerida valemiga $\text{HNR}(3)\text{R}(4)$ amiinidega, vajaduse korral abialuse lisamisega.

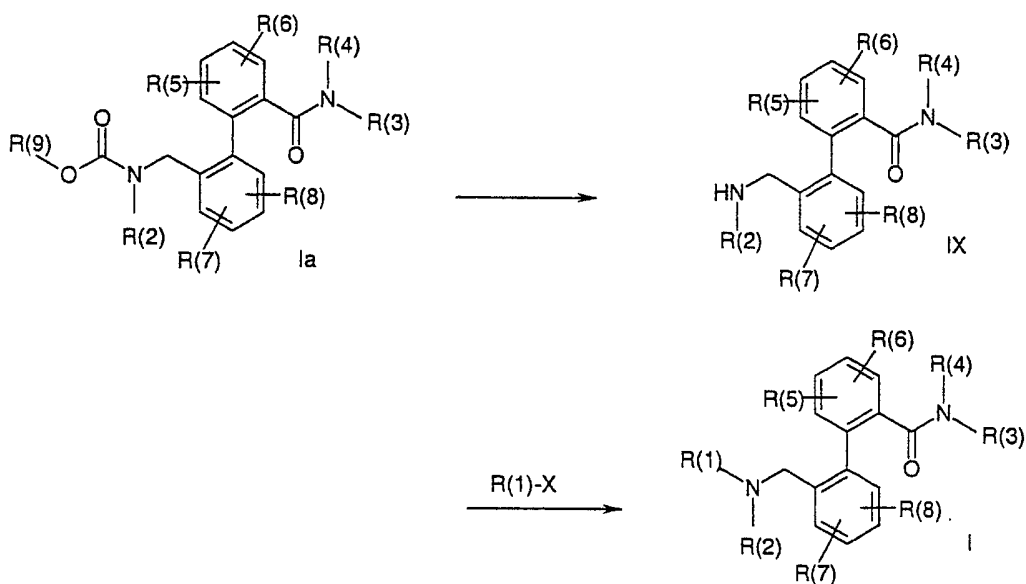
Kõikide menetluste korral võib olla sobiv reaktsiooni teatavates etappides ajutiselt kaitsta molekulis funktsionaalrühmi. Taoline kaitserühmade tehnika on spetsialistile

10 hästi tuntud. Kaitserühmade valikut teatud rühmade jaoks ja nende sisseviimise ja eemaldamise protsesse on kirjeldatud kirjanduses ning neid saab vajaduse korral raskusteta kohandada iga üksikjuhtumi jaoks.

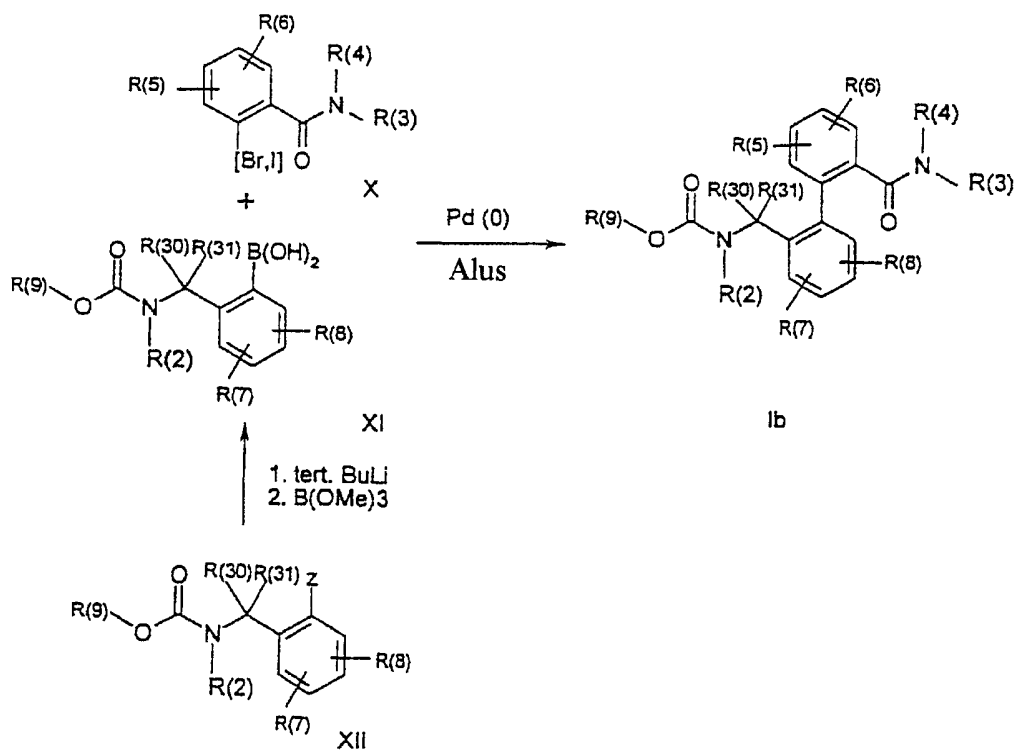
SKEEM 1



SKEEM 3



SKEEM 4



Leiutisekohaseid valemiga I ühendeid ja nende füsioloogiliselt vastuvõetavaid sooli saab seega kasutada loomade, eelistatavalt imetajate ja eelkõige inimeste ravil kas iseseisvate ravimitena, segudes üksteisega või farmatseutiliste preparaatide kujul. Käesolev leiutis käsitleb samuti valemiga I ühendeid ja nende füsioloogiliselt vastuvõetavaid soolaid, kasutamiseks ravimitena, nende kasutamist mainitud sündroomide raviks ja profülaktikaks ning nende kasutamist selleks vajalike ravimite ja K^+ -kanalite blokeeriva toimega ravimite valmistamiseks. Käesolev leiutis käsitleb lisaks farmatseutilisi preparaate, mis sisaldavad toimeainena efektiivses koguses vähemalt üht valemiga I ühendit ja/või selle füsioloogiliselt vastuvõetavat soola lisaks tavalistele farmatseutiliselt ohututele kandjatele ja ekstsipientidele. Farmatseutilised preparaadid sisaldavad tavaliselt 0,1 kuni 90 massiprotsenti valemiga I ühendeid ja/või nende füsioloogiliselt vastuvõetavaid sooli. Farmatseutilisi preparaate võib valmistada *per se* tuntud viisil. Selleks viiakse valemiga I ühendid ja/või nende füsioloogiliselt vastuvõetavad soolad koos ühe või mitme tahke või vedela farmatseutilisi kandja ja/või ekstsipiendiga ja soovi korral kombineerituna muude farmatseutiliselt aktiivsete ühenditega sobivasse ravim- või annustamisvormi, mida saab seejärel kasutada ravimina meditsiinis või veterinaarias.

Leiutisele vastavaid valemiga I ühendeid ja/või nende füsioloogiliselt vastuvõetavaid sooli sisaldavaid ravimeid saab manustada peroraalselt, parenteraalselt, näiteks intravenoosselt, rektaalselt, inhalatsiooni abil või paiksel, eelistatav manustamisviis oleneb individuaalsest juhtumist, näiteks ravitava haiguse konkreetsest vormist.

Spetsialistile on oma ekspertteadmiste põhjal teada, millised ekstsipiendid on soovitud farmatseutilise preparaadi jaoks sobivad. Lisaks lahustitele, tarrendainetele, suposiitide alustele, tablettide ekstsipientidele ja muudele toimeaine kandjatele on võimalik kasutada näiteks antioksidante, dispergeerivaid aineid, emulgaatoreid, vahutamistvastaseid aineid, maitsekorreerijaid, säilitusaineid, solubilisaatoreid, depooefekti tagamiseks vajalikke aineid, puhverdavaid aineid või värvaineid.

Soodsa terapeutilise toime saamiseks võib valemiga I ühendeid kombineerida muude farmatseutiliselt aktiivsete ühenditega. Nii on kardiovaskulaarsete haiguste ravi korral kasulikud kombinatsioonid kardiovaskulaarse toimega ainetega. Kardiovaskulaarsete haiguste korral on seda tüüpi võimalikud kombinatsioonipartnerid näiteks muud

5 arütmiavastased ained, st I, II või III klassi arütmiavastased ained, näiteks IK_s - või IK_r -kanali blokaatorid, näiteks dofetiliid, või hüpotensiivsed aines nagu ACE-inhibiitorid (näiteks enalapriil, kaptopriil, ramipriil), angiotensiini antagonistid, K^+ -kanali aktivaatorid ja samuti alfa- ja beetaretseptorite blokaatorid, aga ka sümpatomimeetilised ühendid ja adrenergilise toimega ühendid ning Na^+/H^+ vahetuse

10 inhibiitorid, kaltsiumikanali antagonistid, fosfodiesteraasi inhibiitorid ja muud ained, millel on positiivne inotroopne toime, näiteks sõrmkübara (digitaalise) glükosiidid või diureetikumid.

Oraalse ravimvormi jaoks segatakse toimeained selleks sobivate lisaainetega nagu

15 kandjad, stabilisaatorid või inertsed lahjendusained ja koostatakse tavaliste meetoditega sobivad ravimvormid, näiteks tabletid, kaetud tabletid, kõvad želatiinkapslid, vesi-, alkoholi- või õlilahused. Kasutada võib näiteks selliseid inertseid kandjaid nagu kummiaraabik, magneesiumoksiid, magneesiumkarbonaat, kaaliumfosfaat, laktoos, glükoos või tärklis, eelkõige maisitärklis. Sel juhul võib preparaate valmistada nii

20 kuivade kui ka märgade graanulitena. Sobivad õlikandjad või lahustid on näiteks taimsed või loomsed õlid, näiteks päevalilleõli või tursamaksaõli. Sobivad lahustid vesi- või alkoholilahuste jaoks on näiteks vesi, etanool või suhkrulahused või nende segud. Täiendavad ekstsipiendid, samuti teiste ravimvormide jaoks, on näiteks polüetüleenglükoolid ja polüpropüleenglükoolid.

25

Subkutaanse või intravenoosse manustamise jaoks viiakse toimeained - soovi korral koos selleks tavaliste ainetega nagu solubiliisaatorid, emulgaatorid või täiendavad ekstsipiendid - lahusesse, suspensiooni või emulsiooni. Valemiga I ühendeid ja nende füsioloogiliselt vastuvõetavaid sooli võib samuti lüofiliseerida ja sel viisil saadud

30 lüofilisaate kasutada näiteks süste- või infusioonipreparaatide valmistamiseks. Sobivad lahustid on näiteks vesi, füsioloogiline soolalahus või alkoholid, näiteks etanool,

propanool, glütserool ja lisaks ka suhkrulahused nagu glükoosi- või mannitoolilahus, või alternatiivselt mitmesuguste mainitud lahustite segud.

5 Aerosoolide või pihustuslahuste kujul manustamiseks sobivad farmatseutilised preparaadid on näiteks valemiga I toimeainete või nende füsioloogiliselt vastuvõetavate soolade lahused, suspensioonid või emulsioonid farmatseutiliselt vastuvõetavas lahustis, näiteks eelkõige etanoolis või vees või selliste lahustite segus. Vajaduse korral võivad preparaadid sisaldada ka muid farmatseutilisi ekstsipiente nagu pindaktiivsed ained, emulgaatorid ja stabilisaatorid ning propellent. Taoline preparaat sisaldab 10 toimeainet tavaliselt kontsentratsioonis umbes 0,1 kuni 10, eelkõige umbes 0,3 kuni 3 massiprotsenti.

Valemiga I toimeaine või selle füsioloogiliselt vastuvõetavate soolade manustatav annus oleneb individuaalsest juhtumist ja see tuleb sobitada konkreetse juhtumi 15 seisundiga optimaalse toime tagamiseks. Loomulikult oleneb see manustamise sagedusest ja igal konkreetsel juhul teraapiaks või profülaktikaks kasutatud ühendite tõhususest ja toime kestusest, aga ka ravitava haiguse loomusest ja raskusest ning ravitava inimese või looma soost, kehakaalust ja individuaalsest vastuvõtlikkusest ja sellest, kas ravi on akuutne või profülaktiline. Tavaliselt on valemiga I ühendi päevane 20 annus 75 kg kaaluvale patsiendile vahemikus umbes 0,001 mg kuni 20 mg kehakaalu 1 kg kohta, eelistatavalt 0,01 kuni 20 mg kehakaalu 1 kg kohta. Annust võib manustada kas ühe üksikannusena või seda võib jagada kaheks või enamaks, näiteks 3 või 4 üksikannuseks. Parenteraalne manustamine süstimise või infusiooni teel, näiteks intravenoosse pidevinfusiooni teel, on eelkõige kasulik südame rütmihäirete akuutsete 25 juhtude korral, näiteks intensiivravi palatites.

Eksperimentaalne osa

Lühendite loetelu

30

CDI karbonüüldiimiidasool

DIC	diisopropüülkarbodiimid
DMAP	4-dimetüülaminopüridiin
DMF	<i>N,N</i> -dimetüülformamiid
EDAC	<i>N</i> -etüül- <i>N'</i> -(3-dimetüülaminopropüül)karbodiimidhüdrokloriid
EA	etüületanaat
s.t.	sulamistemperatuur (kui pole teisiti öeldud, on toodud puhastamata produktide sulamistemperatuurid; vastavate puhaste ainete sulamistemperatuurid võivad kindlasti olla märgatavalt kõrgemad)
HOBT	1-hüdrosü-1 <i>H</i> -bensotriasool
Me	metüül
THF	tetrahüdrofuraan
TOTU	<i>O</i> -[(tsüano(etoksükarbonüül)metüleen)amino]-1,1,3,3-tetrametüül-urooniumtetrafluoroboraat

Prekursor 1. 7*H*-dibenso[c,e]oksepiin-5-oon

9,0 g (0,24 mol) naatriumtetrahüdridoboraati lisati temperatuuril 5 °C portsjonite haaval 10 minuti jooksul 50,0 g (0,22 mol) difeenanhüdriidi suspensioonile 220 ml DMF-s. Pärast tunniajalist segamist toatemperatuuril valati reaktsioonisegu 220 ml 6 M vesinikkloriidhappesse, lahjendati 750 ml veega ja segati 2 tundi. Eraldunud sade filtriti imifiltriga ja saadi 35,0 g 7*H*-dibenso[c,e]oksepiin-5-ooni, s.t. 131 °C.

Prekursor 2. 2'-ftaalimidometüülbifenüül-2-karboksüülhape

35 g (0,17 mol) 7*H*-dibenso[c,e]oksepiin-5-ooni ja 30,8 g (0,17 mol) kaaliumftaalimiidi segu 330 ml DMF-s kuumutati temperatuuril 170 °C 18 tundi. Pärast jahutamist filtriti eraldunud sade imifiltriga ja viidi 160 ml jää-äädikhappesse. Pärast tunniajalist segamist lahjendati segu 650 ml jääveega, eraldunud sade filtriti imifiltriga ja kuivatati vaakumis. Saadi 44,8 g 2'-ftaalimidometüülbifenüül-2-karboksüülhapet; s.t. 198 °C.

15

Prekursor 3. 2'-aminometüülbifenüül-2-karboksüülhape

10,0 g (28 mmol) 2'-ftaalimidometüülbifenüül-2-karboksüülhappe suspensiooni 450 ml metanoolis töödeldi 20 ml hüdrasiinhüdraadiga ja kuumutati temperatuuril 40 °C 1,5

tundi. Reaktsioonisegu kontsentreeriti ja jääk lahustati 250 ml diklorometaanis. Emalahus kontsentreeriti pärast lahustumatu 2,3-dihüdrotalasiin-1,4-diooni eraldamist filtrimisega ja saadi 4,8 g 2'-aminometüülbifenüül-2-karboksüülhapet.

5 Suktsiinimidokarbonaatide segu sünteesi üldmenetlus lähtudes alkoholidest (prekursorid 4a - 4k)

5,0 g (19,5 mmol) disuktsiinimidokarbonaati lisatakse temperatuuril 0 °C portsjonite haaval 19,5 mmol sobiva alkoholi ja 1,2 g (9,8 mmol) DMAPi lahusele 30 ml diklorometaanis ja 30 ml atsetonitriilis. Pärast segamist toatemperatuuril 2,5 kuni 10 tundi lisatakse 25 ml vett ja orgaanilist faasi pestakse seejärel 2 korda veega. Pärast kuivatamist ja kontsentreerimist saadakse vastavad suktsiinimidokarbonaadid, tavaliselt kristalsete tahkete ainetena.

Prekursor 4 a

15 Vastavalt üldmenetlusele saadi 3,2 g 4-fluorobensüül-*N*-suktsiinimidokarbonaati; s.t. 89 °C (eeter).

Prekursor 4 b

20 11,7 mmol 4-trifluorometüülbensüülalkoholist saadi vastavalt üldmenetlusele 2,3 g 4-trifluorometüülbensüül-*N*-suktsiinimidokarbonaati; s.t. 102 °C (eeter).

Prekursor 4 c

25 10,5 mmol α -metüül-4-(trifluorometüül)bensüülalkoholist saadi vastavalt üldmenetlusele 1,6 g α -metüül-4-(trifluorometüül)bensüül-*N*-suktsiinimidokarbonaati; s.t. 115 °C (eeter).

Prekursor 4 d

19,5 mmol 4,4,4-trifluorobutanoolist saadi vastavalt üldmenetlusele 4,0 g 4,4,4-trifluorobutüül-*N*-suktsiinimidokarbonaati; s.t. 72 °C (eeter).

Prekursor 4 e

26,3 mmol α -metüül-3-(trifluorometüül)bensüülalkoholist saadi vastavalt üldmenetlusele 5,1 g α -metüül-3-(trifluorometüül)bensüül-*N*-suktsiinimidokarbonaati; s.t. 77 °C (eeter).

5

Prekursor 4 f

31,6 mmol α -metüül-2,6-difluorobensüülalkoholist saadi vastavalt üldmenetlusele 1,6 g α -metüül-2,6-difluorobensüül-*N*-suktsiinimidokarbonaati; s.t. 108 °C (eeter).

10 Prekursor 4 g

25 mmol α -metüül-2-(trifluorometüül)bensüülalkoholist saadi vastavalt üldmenetlusele 3,5 g α -metüül-2-(trifluorometüül)bensüül-*N*-suktsiinimidokarbonaati.

Prekursor 4 h

15 25 mmol (*S*)-1-fenüületanoolist saadi vastavalt üldmenetlusele 3,5 g (*S*)- α -metüül-bensüül-*N*-suktsiinimidokarbonaati.

Prekursor 4 i

20 25 mmol (*R*)-1-fenüületanoolist saadi vastavalt üldmenetlusele 3,5 g (*R*)- α -metüül-bensüül-*N*-suktsiinimidokarbonaati.

Prekursor 4 j

25 25 mmol α -metüül-4-fluorobensüülalkoholist saadi vastavalt üldmenetlusele 4,3 g α -metüül-4-fluorobensüül-*N*-suktsiinimidokarbonaati.

Prekursor 4 k

9,8 mmol (*S*)-1-fenüül-1-butanoolist saadi vastavalt üldmenetlusele 1,7 g (*S*)- α -propüülbensüül-*N*-suktsiinimidokarbonaati.

Prekursor 5 a. 2'-aminometüülbifenüül-2-karboksüülhappe fenetüülamiid

2'-ftaalimidobifenüül-2-karboksüülhapest (prekursor 2) saadi pärast aktiveerimist CDI-ga ja reaktsiooni fenetüülamiiniga 2'-ftaalimidometüülbifenüül-2-karboksüülhappe fenetüülamiid; s.t. 156 °C.

- 5 5,0 g (10,9 mmol) produkti lahustati 200 ml metanoolis ja töödeldi 5 ml hüdrasiinhüdraadiga. Pärast tunniajalist segamist temperatuuril 40 °C reaktsioonisegu kontsentreeriti ja jääk lahustati diklorometaanis. Pärast moodustunud 2,3-dihüdrotalasiin-1,4-diooni eraldamist filtrimisega kontsentreeriti emalahus ja jääk puhastati kiirkromatograafiliselt, kasutades segu diklorometaan/metanool 20 : 1. Saadi
- 10 3 g 2'-aminometüülbifenüül-2-karboksüülhappe fenetüülamiidi.

Prekursor 5 b. 2'-aminometüülbifenüül-2-karboksüülhappe bensüülamiid

2'-ftaalimidometüülbifenüül-2-karboksüülhapest (prekursor 2) saadi pärast tionüülkloriidiga muundamist happekloriidiks ja reaktsiooni bensüülamiidiga 2'-

15 ftaalimidometüülbifenüül-2-karboksüülhappe bensüülamiid. 1,2 g (2,7 mmol) produkti lahustati 55 ml metanoolis ja töödeldi 1,35 ml hüdrasiinhüdraadiga. Reaktsioonisegu kontsentreeriti pärast tunniajalist segamist temperatuuril 40 °C ja jääk lahustati diklorometaanis. Pärast moodustunud 2,3-dihüdrotalasiin-1,4-diooni eraldamist filtrimisega emalahus kontsentreeriti ja jääk puhastati kiirkromatograafiliselt, kasutades

20 segu diklorometaan/metanool 30 : 1. Saadi 0,49 g 2'-aminometüülbifenüül-2-karboksüülhappe bensüülamiidi.

Prekursor 5 c. 2'-aminometüülbifenüül-2-karboksüülhappe isopentüülamiid

- 3 g (8,4 mmol) 2'-ftaalimidometüülbifenüül-2-karboksüülhapest (prekursor 2) saadi
- 25 reaktsioonil isopentüülamiiniga HOBt ja DIC juuresolekul 3,2 g 2'-ftaalimidometüülbifenüül-2-karboksüülhappe isopentüülamiidi, s.t. 169 °C. Produkt lahustati 100 ml metanoolis ja töödeldi 5 ml hüdrasiinhüdraadiga. Pärast tunniajalist segamist temperatuuril 40 °C filtriti jahtunud reaktsioonisegu. Filtraat kontsentreeriti ja jääk lahustati diklorometaanis. Pärast veega pesemist, kuivatamist ja kontsentreerimist saadi
- 30 1,8 g 2'-aminometüülbifenüül-2-karboksüülhappe isopentüülamiidi.

Prekursor 5 d. 2'-aminometüülbifenüül-2-karboksüülhappe 2-(2-püridüül)etüülamiid

10 g (28 mmol) 2'-ftaalimidometüülbifenüül-2-karboksüülhappest (prekursor 2) saadi reaktioonil 2-(2-püridüül)etüülamiiniga HOBt ja DIC juuresolekul 13 g 2'-ftaalimido-
metüülbifenüül-2-karboksüülhappe 2-(2-püridüül)etüülamiidi, s.t. 155 °C. Produkt
5 suspendeeriti 300 ml metanoolis ja töödeldi 20 ml hüdrasiinhüdraadiga. Pärast segamist
tunniajalist temperatuuril 40 °C filtriti jahtunud reaktioonisegu. Filtraat kontsentreeriti
ja jääk lahustati EA-s. Produkt ekstraheeriti vesifaasi 2 korda, kasutades 2 M
vesinikkloriidhapet. Seejärel muudeti vesifaas kaaliumkarbonaadiga leeliseliseks ja
ekstraheeriti 2 korda EA-ga. Pärast veega pesemist, kuivatamist ja kontsentreerimist
10 saadi 7,3 g 2'-aminometüülbifenüül-2-karboksüülhappe 2-(2-püridüül)etüülamiidi.

Prekursor 6. 2'-(bensüüloksükarbonüülaminometüül)bifenüül-2-karboksüülhappe

2,5 ml dioksaanis lahustatud 500 mg (2 mmol) bensüül-N-suktsiinimidokarbonaati lisati
temperatuuril 0 °C tilkhaaval 455 mg (2 mmol) 2'-aminometüülbifenüül-2-
15 karboksüülhappe (prekursor 3) ja 336 mg (4 mmol) naatriumvesinikkarbonaadi
lahusele 5 ml dioksaanis ja 5 ml vees. Pärast segamist toatemperatuuril 4 tundi
kontsentreeriti segu vaakumis, lahjendati veega, hapestati ja ekstraheeriti
etüületanaadiga. Saadi 590 mg 2'-(bensüüloksükarbonüülaminometüül)bifenüül-2-
karboksüülhapet.

20

Prekursor 7. 2'-(tert-butoksükarbonüülaminometüül)bifenüül-2-karboksüülhappe

65 ml 1 M naatriumhüdrosiidi lahust lisati 12,0 g (53 mmol) 2'-aminometüülbifenüül-
2-karboksüülhappe (prekursor 3) lahusele 130 ml 1,4-dioksaanis ja 65 ml vees ning
pärast täielikku lahustumist lisati 12,6 g (58 mmol) di-tert-butüüldikarbonaati. Pärast
25 kahetunnist segamist toatemperatuuril kontsentreeriti segu vaakumis, lahjendati veega
ja ekstraheeriti 2 korda diklorometaaniga. Vesifaas hapestati 1 M
kaaliumvesiniksulfaadi lahusega ja ekstraheeriti etüületanaadiga. Pärast põhjalikku
kontsentreerimist, n-heptaani lisamist ja öö läbi seismist produkt sadestus ja saadi 7,6 g
2'-(tert-butoksükarbonüülaminometüül)bifenüül-2-karboksüülhapet; s.t. 136 °C.

30

Boc-kaitserühma eemaldamise üldmenetlus

- 1 g *n*-Boc-kaitstud aminometüülbifenüül-2-derivaat lisati 10 ml trifluoroetaanhappe lahusele diklorometaanis (sisaldus 30%). Segu segati toatemperatuuril 30 minutit ja seejärel eemaldati lahusti vaakumis rotaatoraurustiga. Jääk lahustati etüületanaadis ja pesti naatriumvesinikkarbonaadi küllastunud lahusega. Orgaaniline faas kuivatati magneesiumsulfaadiga, lahusti eemaldati vaakumis ja saadi vastavad 2'-aminometüülbifenüül-2-karboksamiidid.

Prekursor 8 a. 2'-aminometüülbifenüül-2-karboksüülhappe (2,4-difluorobensüül)amiid

- 10 See ühend saadi Boc-kaitstud ühendist (näide 8 c) vastavalt üldmenetlusele. Alternatiivselt võib selle ühendi samuti isoleerida otseselt trifluoroetanaadina ja lasta edasi reageerida.

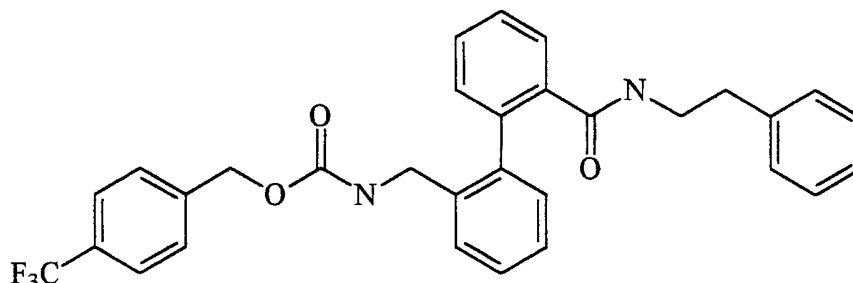
Täiendavad prekursorid 8

- 15 Vastavad amiinid vabastati analoogiliselt näidete 8 d - 8 o ja 10 a - 10 o Boc-kaitstud ühenditest.

Üldmenetlus aminometüülbifenüülide reaktsiooniks suktsiinimidokarbonaatidega karbamaatide saamiseks (näited 1 a kuni 1 u)

- 20 2 ml dioksaanis lahustatud 0,45 mmol vastavat suktsiinimidokarbonaati lisatakse aeglaselt tilkhaaval 0,45 mmol vastava 2'-aminometüülbifenüüli ja 38 mg (0,45 mmol) naatriumvesinikkarbonaadi lahusele 2 ml dioksaanis ja 2 ml vees. Segu segatakse toatemperatuuril 2 kuni 12 tundi, kontsentreeritakse, lahjendatakse veega ja ekstraheeritakse EA-ga ning orgaanilist faasi pestakse veega. Pärast kuivatamist ja kontsentreerimist saadakse vastavad karbamaadid.

Näide 1 a. 2'-(4-trifluorometüülbensüüloksükarbonüülaminometüül)bifenüül-2-karboksüülhappe fenetüülamiid

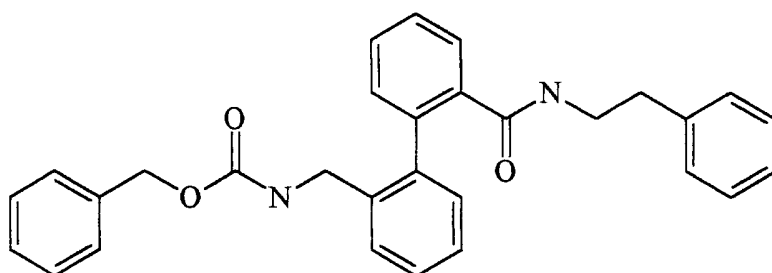


5

0,45 mmol 2'-aminometüülbifenüül-2-karboksüülhappe fenetüülamiidist ja 4-trifluorometüülbensüül-*N*-suktsiinimidokarbonaadist (prekursor 4 b) saadi vastavalt üldmenetlusele 226 mg 2'-(4-trifluorometüülbensüüloksükarbonüülaminometüül)bifenüül-2-karboksüülhappe fenetüülamiidi. MS (ES⁺): $m/e = 533 (M+1)$.

10

Näide 1 b. 2'-(bensüüloksükarbonüülaminometüül)bifenüül-2-karboksüülhappe fenetüülamiid

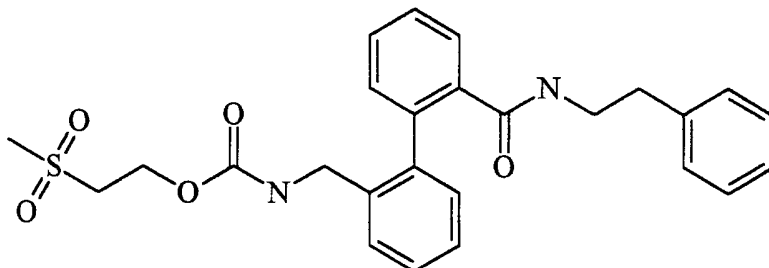


15

0,3 mmol 2'-aminometüülbifenüül-2-karboksüülhappe fenetüülamiidist ja bensüül-*N*-suktsiinimidokarbonaadist saadi vastavalt üldmenetlusele 66 mg 2'-(bensüüloksükarbonüülaminometüül)bifenüül-2-karboksüülhappe fenetüülamiidi õlina. MS (ES⁺): $m/e = 456 (M+1)$.

20

Näide 1 c. 2'-(metüülsulfonüületüüloksükarbonüülaminometüül)bifenüül-2-karboksüülhappe fenetüülamiid

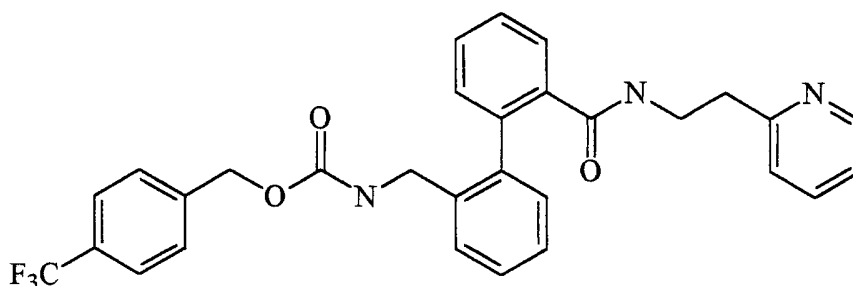


5

0,45 mmol 2'-aminometüülbifenüül-2-karboksüülhappe fenetüülamiidist (prekursor 5 a) ja metüülsulfonüületüül-*N*-suktsiinimidokarbonaadist saadi vastavalt üldmenetlusele 164 mg 2'-(metüülsulfonüületüüloksükarbonüülaminometüül)bifenüül-2-karboksüülhappe fenetüülamiidi õlina. MS (ES+): $m/e = 481 (M+1)$.

10

Näide 1 d. 2'-(4-trifluorometüülbensüüloksükarbonüülaminometüül)bifenüül-2-karboksüülhappe 2-(2-püridüül)etüülamiid

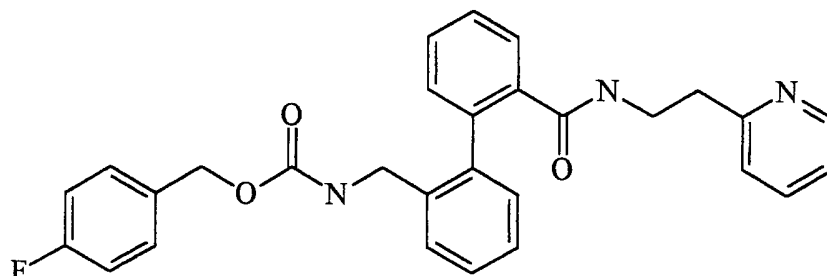


15

0,3 mmol 2'-aminometüülbifenüül-2-karboksüülhappe 2-(2-püridüül)etüülamiidist (prekursor 5 d) ja 4-trifluorometüülbensüül-*N*-suktsiinimidokarbonaadist (prekursor 4 b) saadi vastavalt üldmenetlusele 170 mg 2'-(4-trifluorometüülbensüül-oksükarbonüülaminometüül)bifenüül-2-karboksüülhappe 2-(2-püridüül)etüülamiidi.

20 MS (ES+): $m/e = 534 (M+1)$.

Näide 1 e. 2'-(4-fluorobensüüloksükarbonüülaminometüül)bifenüül-2-karboksüülhappe 2-(2-püridüül)etüülamiid

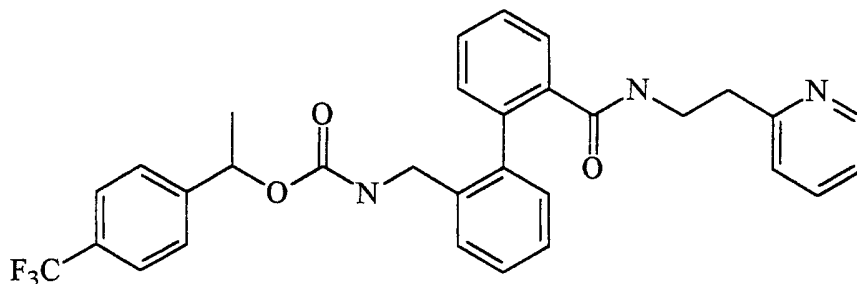


5

0,3 mmol 2'-aminometüülbifenüül-2-karboksüülhappe 2-(2-püridüül)etüülamiidist (prekursor 5 d) ja 4-fluorobensüül-*N*-suktsiinimidokarbonaadist (prekursor 4 a) saadi vastavalt üldmenetlusele 150 mg 2'-(4-fluorobensüüloksükarbonüülaminometüül)-bifenüül-2-karboksüülhappe 2-(2-püridüül)etüülamiidi. MS (ES⁺): $m/e = 484$ (M+1).

10

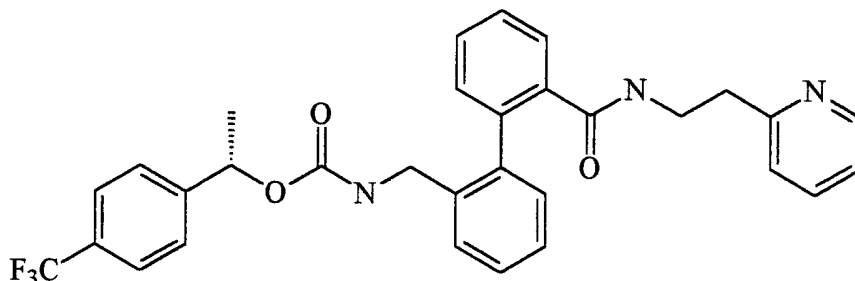
Näide 1 f. (±)-2'-(α-metüül-4-(trifluorometüül)bensüüloksükarbonüülaminometüül)-bifenüül-2-karboksüülhappe 2-(2-püridüül)etüülamiid



15 0,3 mmol 2'-aminometüülbifenüül-2-karboksüülhappe 2-(2-püridüül)etüülamiidist (prekursor 5 d) ja α-metüül-4-(trifluorometüül)bensüül-*N*-suktsiinimidokarbonaadist (prekursor 4 c) saadi vastavalt üldmenetlusele ratsemaadina 170 mg (±)-2'-(α-metüül-4-(trifluorometüül)bensüüloksükarbonüülaminometüül)bifenüül-2-karboksüülhappe 2-(2-püridüül)etüülamiidi. MS (ES⁺): $m/e = 548$ (M+1).

20

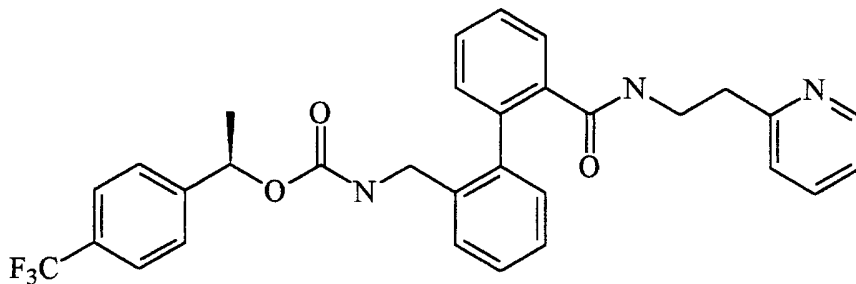
Näide 1 g. (*S*)-2'-(α -metüül-4-(trifluorometüül)bensüüloksükarbonüülaminometüül)-bifenüül-2-karboksüülhappe 2-(2-püridüül)etüülamiid



5

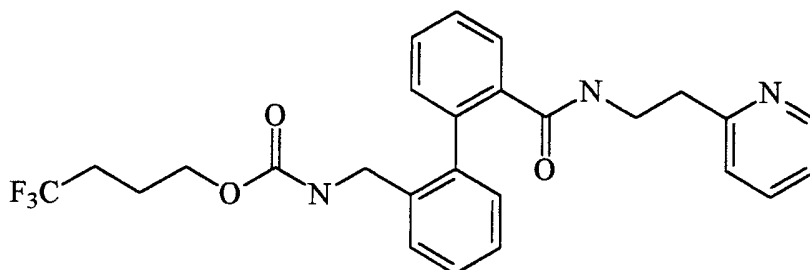
S-enantiomeer saadi vastavast ratsemaadist (näide 1 f) preparatiivse HPLC abil Chiralpak AD 250x4,6 kolonniga, kasutades lahustina segu *n*-heksaan/etanool/2-propanool (10 : 1 : 1, + 0,3% trifluoroetaanhape/dietüülamiin).

10 Näide 1 h. (*R*)-2'-(α -metüül-4-(trifluorometüül)bensüüloksükarbonüülaminometüül)-bifenüül-2-karboksüülhappe 2-(2-püridüül)etüülamiid



15 *R*-enantiomeer saadi vastavast ratsemaadist (näide 1 f) preparatiivse HPLC abil Chiralpak AD 250x4,6 kolonniga, kasutades lahustina segu *n*-heksaan/etanool/2-propanool (10 : 1 : 1, + 0,3% trifluoroetaanhape/dietüülamiin).

Näide 1 i. 2'-(4,4,4-trifluorobutüül)oksükarbonüülaminometüül)bifenüül-2-karboksüülhappe 2-(2-püridüül)etüülamiid

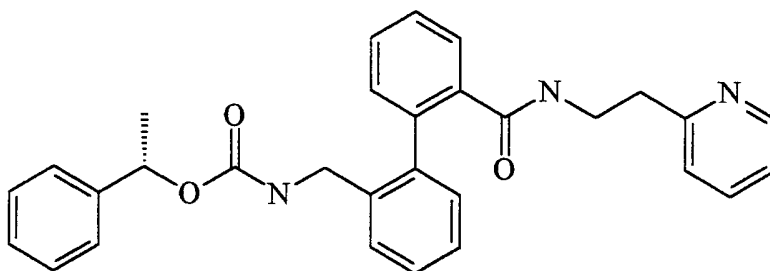


5

0,3 mmol 2'-aminometüülbifenüül-2-karboksüülhappe 2-(2-püridüül)etüülamiidist (prekursor 5 d) ja 4,4,4-trifluorobutüül-*N*-suktsiinimidokarbonaadist (prekursor 4 d) saadi vastavalt üldmenetlusele 140 mg 2'-(4,4,4-trifluorobutüül)oksükarbonüülaminometüül)bifenüül-2-karboksüülhappe 2-(2-püridüül)etüülamiidi. MS (ES⁺): m/e = 486 (M+1).

10

Näide 1 j. (*S*)-2'-(α -metüülbensüül)oksükarbonüülaminometüül)bifenüül-2-karboksüülhappe 2-(2-püridüül)etüülamiid

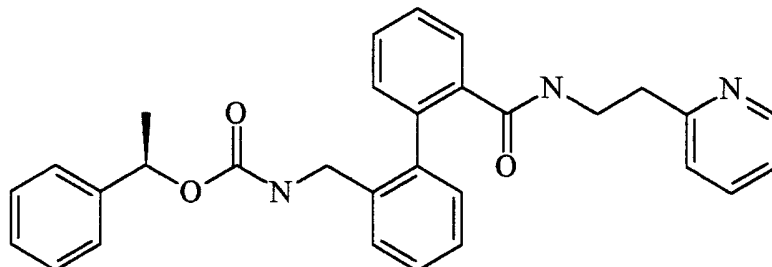


15

0,3 mmol 2'-aminometüülbifenüül-2-karboksüülhappe 2-(2-püridüül)etüülamiidist (prekursor 5 d) ja (*S*)- α -metüülbensüül-*N*-suktsiinimidokarbonaadist (prekursor 4 h) saadi vastavalt üldmenetlusele 60 mg (*S*)-2'-(α -metüülbensüül)oksükarbonüülaminometüül)bifenüül-2-karboksüülhappe 2-(2-püridüül)etüülamiidi. MS (ES⁺): m/e = 480 (M+1).

20

Näide 1 k. (R)-2'-(α -metüülbensüüloksükarbonüülaminometüül)bifenüül-2-karboksüülhappe 2-(2-püridüül)etüülamiid



- 5 0,3 mmol 2'-aminometüülbifenüül-2-karboksüülhappe 2-(2-püridüül)etüülamiidist (prekursor 5 d) ja (R)- α -metüülbensüül-N-suktsiinimidokarbonaadist (prekursor 4 i) saadi vastavalt üldmenetlusele 60 mg (R)-2'-(α -metüülbensüüloksükarbonüülaminometüül)bifenüül-2-karboksüülhappe 2-(2-püridüül)etüülamiidi. MS (ES⁺): m/e = 480 (M+1).

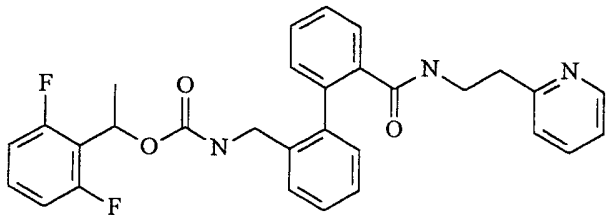
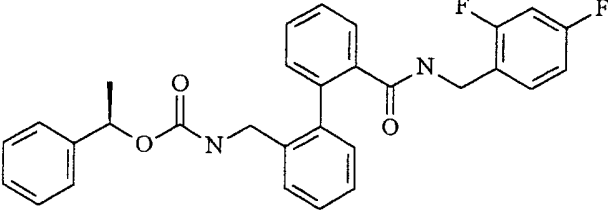
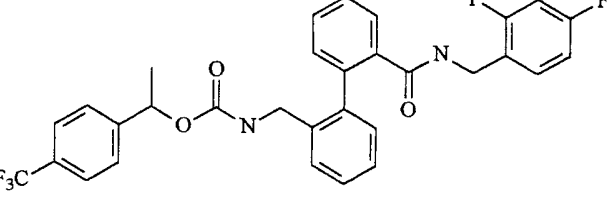
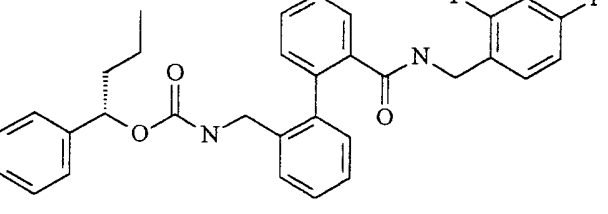
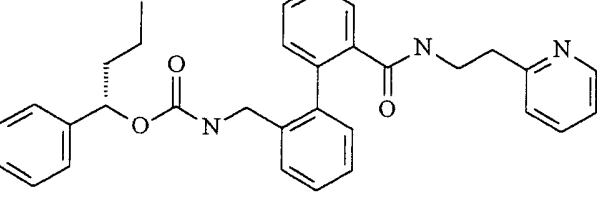
10

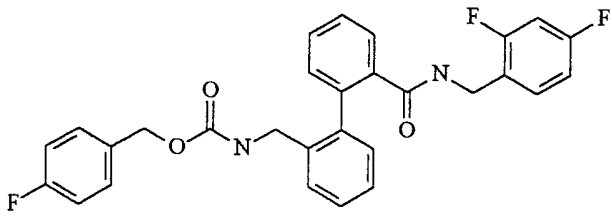
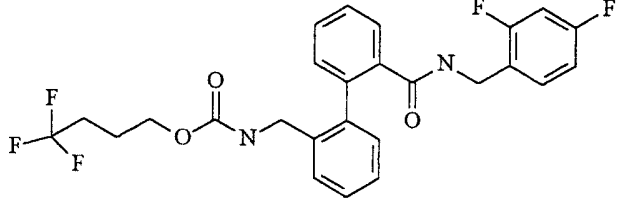
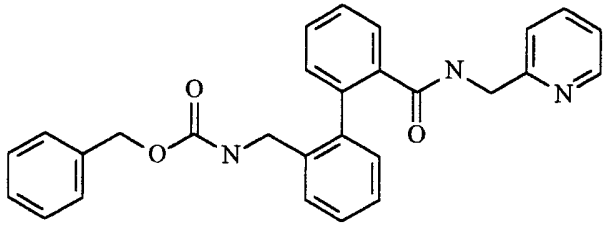
Näited 1 l - 1 u

Järgmised ühendid saadi vastavatest prekursoritest vastavalt üldmenetlusele analoogiliselt näidetega 1 a - 1 k.

Näide nr	Pre-kursorid	Struktuur	MS (ES ⁺): m/e =
1 l	5 d + 4 g		548
1 m	5 d + 4 e		548

15

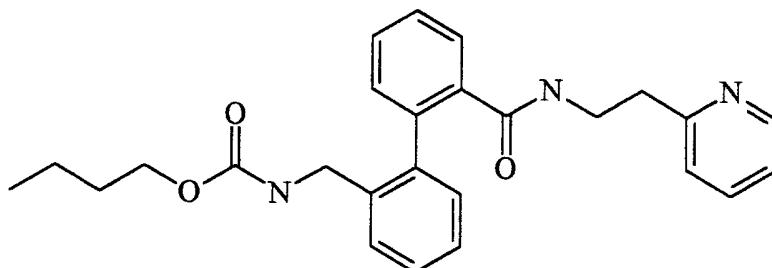
1 n	5 d+4 f		516
1 o	8 a+4 i		501
1 p	8 a+4 c		569
1 q	8 a+4 k		529
1 r	5 d+4 k		508

1 s	8 a + 4 a		505 s.t. 104 °C
1 t	8 a + 4 d		507 s.t. 111 °C
1 u			452

Üldmenetlus aminobifenüülide reaktsiooniks klorometaanhappe estritega karbamaatide saamiseks (näited 2 a kuni 2 m)

- 5 1 ml diklorometaanis lahustatud 0,32 mmol klorometaanhappe vastavat estrit lisatakse aeglaselt temperatuuril 5 °C tilkhaaval 0,3 mmol vastava 2'-aminometüülbifenüüli ja 37 mg (0,36 mmol) trietüülämiini lahusele 6 ml diklorometaanis. Segu segatakse toatemperatuuril öö läbi, valatakse vette ja orgaanilist faasi pestakse veel kord veega.
- 10 Pärast kontsentreerimist puhastatakse jääk kiirkromatograafiliselt.

Näide 2 a. 2'-(butoksükarbonüülaminometüül)bifenüül-2-karboksüülhappe 2-(2-püridüül)etüülamiid

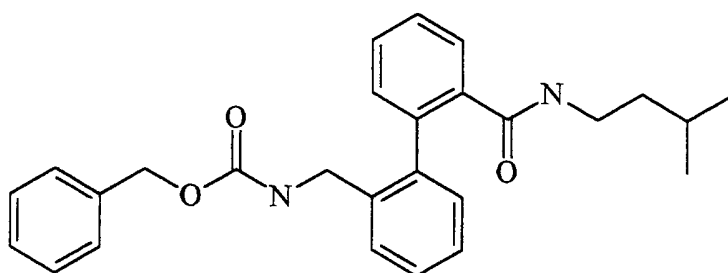


5

0,3 mmol 2'-aminometüülbifenüül-2-karboksüülhappe 2-(2-püridüül)etüülamiidist (prekursor 5 d) ja butüülklorometanaadist saadi vastavalt üldmenetlusele 69 mg 2'-(butoksükarbonüülaminometüül)bifenüül-2-karboksüülhappe 2-(2-püridüül)etüülamiidi õlina. MS (ES⁺): m/e = 432 (M+1).

10

Näide 2 b. 2'-(bensüülkoksükarbonüülaminometüül)bifenüül-2-karboksüülhappe (3-metüülbutüül)amiid

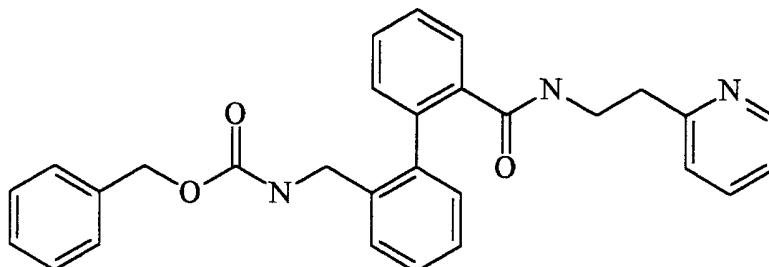


15

0,27 mmol 2'-aminometüülbifenüül-2-karboksüülhappe (3-metüülbutüül)amiidist (prekursor 5 c) ja bensüülklorometanaadist saadi vastavalt üldmenetlusele 44 mg 2'-(bensüülkoksükarbonüülaminometüül)bifenüül-2-karboksüülhappe (3-metüülbutüül)amiidi; s.t. 112 °C. MS (ES⁺): m/e = 431 (M+1).

20

Näide 2 c. 2'-(bensüüloksükarbonüülaminometüül)bifenüül-2-karboksüülhappe 2-(2-püridüül)etüülamiid

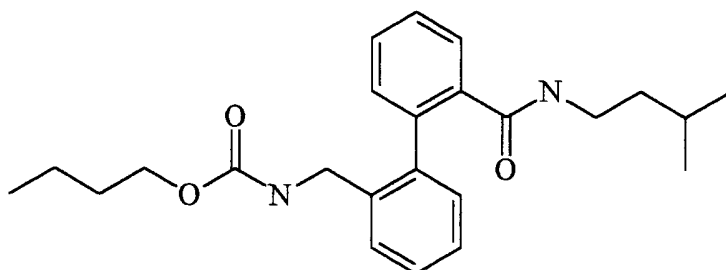


5

0,24 mmol 2'-aminometüülbifenüül-2-karboksüülhappe 2-(2-püridüül)etüülamiidist (prekursor 5 d) ja bensüülklorometanaadist saadi vastavalt üldmenetlusele 59 mg 2'-(bensüüloksükarbonüülaminometüül)bifenüül-2-karboksüülhappe 2-(2-püridüül)etüülamiidi; s.t. 140 °C (heptaan/EA). MS (ES⁺): m/e = 466 (M+1).

10

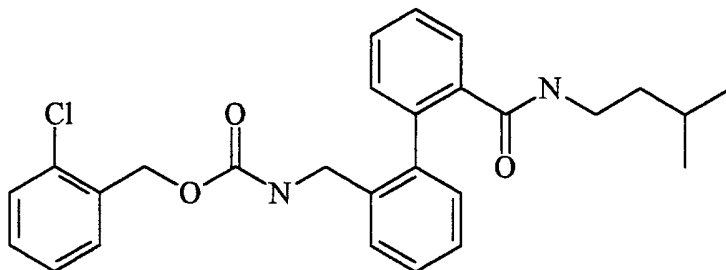
Näide 2 d. 2'-(butoksükarbonüülaminometüül)bifenüül-2-karboksüülhappe (3-metüülbutüül)amiid



15 0,34 mmol 2'-aminometüülbifenüül-2-karboksüülhappe (3-metüülbutüül)amiidist (prekursor 5 c) ja butüülklorometanaadist saadi vastavalt üldmenetlusele 66 mg 2'-(butoksükarbonüülaminometüül)bifenüül-2-karboksüülhappe (3-metüülbutüül)amiidi vaiguna. MS (ES⁺): m/e = 397 (M+1).

20

Näide 2 e. 2'-(2-klorobensüüloksükarbonüülaminometüül)bifenüül-2-karboksüülhappe (3-metüülbutüül)amiid

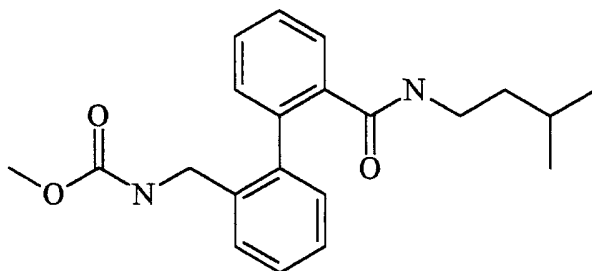


5

0,34 mmol 2'-aminometüülbifenüül-2-karboksüülhappe (3-metüülbutüül)amiidist (prekursor 5 c) ja 2-klorobensüülklorometanaadist saadi vastavalt üldmenetlusele 75 mg 2'-(2-klorobensüüloksükarbonüülaminometüül)bifenüül-2-karboksüülhappe (3-metüülbutüül)amiidi vaiguna. MS (ES⁺): m/e = 465 (M+1).

10

Näide 2 f. 2'-(metoksükarbonüülaminometüül)bifenüül-2-karboksüülhappe (3-metüülbutüül)amiid

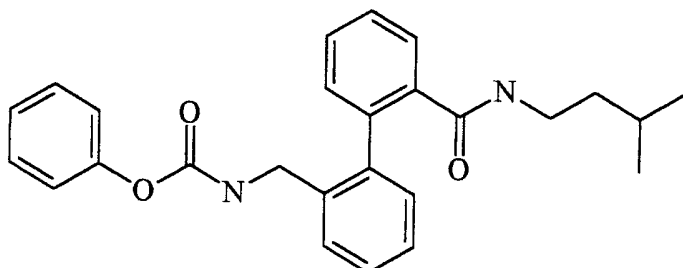


15

0,34 mmol 2'-aminometüülbifenüül-2-karboksüülhappe (3-metüülbutüül)amiidist (prekursor 5 c) ja metüülklorometanaadist saadi vastavalt üldmenetlusele koos järgneva EA-ga ekstraheerimise ja kiirkromatograafilise puhastamisega 29 mg 2'-(metoksükarbonüülaminometüül)bifenüül-2-karboksüülhappe (3-metüülbutüül)amiidi vaiguna.

20 MS (ES⁺): m/e = 355 (M+1).

Näide 2 g. 2'-(fenoksükarbonüülaminometüül)bifenüül-2-karboksüülhappe (3-metüülbutüül)amiid

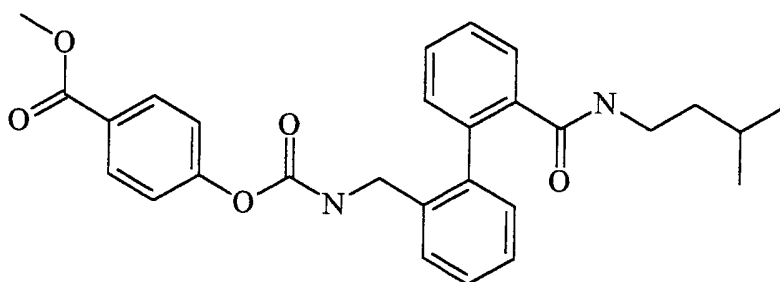


5

0,34 mmol 2'-aminometüülbifenüül-2-karboksüülhappe (3-metüülbutüül)amiidist (prekursor 5 c) ja fenüülklorometanaadist saadi vastavalt üldmenetlusele koos järgneva EA-ga ekstraheerimise ja kiirkromatograafilise puhastamisega 55 mg 2'-(fenoksükarbonüülaminometüül)bifenüül-2-karboksüülhappe (3-metüülbutüül)amiidi vaiguna. MS (ES⁺): m/e = 417 (M+1).

10

Näide 2 h. 2'-(4-karbometoksüfenoksükarbonüülaminometüül)bifenüül-2-karboksüülhappe (3-metüülbutüül)amiid

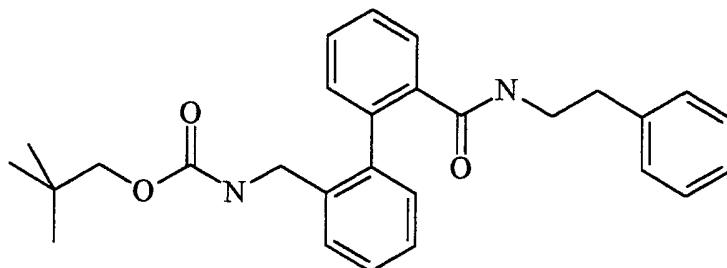


15

0,34 mmol 2'-aminometüülbifenüül-2-karboksüülhappe (3-metüülbutüül)amiidist (prekursor 5 c) ja (4-karbometoksü)fenüülklorometanaadist saadi vastavalt üldmenetlusele koos järgneva EA-ga ekstraheerimise ja kiirkromatograafilise puhastamisega 77 mg 2'-(4-karbometoksüfenoksükarbonüülaminometüül)bifenüül-2-karboksüülhappe (3-metüülbutüül)amiidi vaiguna. MS (ES⁺): m/e = 475 (M+1).

20

Näide 2 i. 2'-(2,2-dimetüülpropoksükarbonüülaminometüül)bifenüül-2-karboksüülhappe fenetüülamiid



5

0,45 mmol 2'-aminometüülbifenüül-2-karboksüülhappe fenetüülamiidist (prekursor 5 a) ja neopentüülklorometanaadist saadi vastavalt üldmenetlusele koos järgneva EA-ga ekstraheerimise ja kiirkromatograafilise puhastamisega 156 mg 2'-(2,2-dimetüülpropoksükarbonüülaminometüül)bifenüül-2-karboksüülhappe fenetüülamiidi. MS (ES⁺): m/e = 445 (M+1).

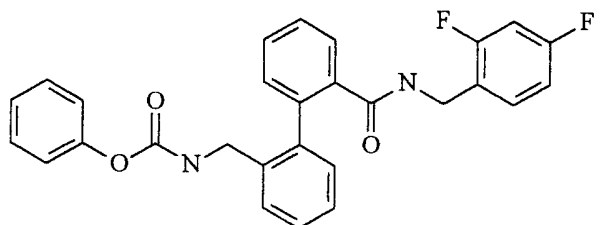
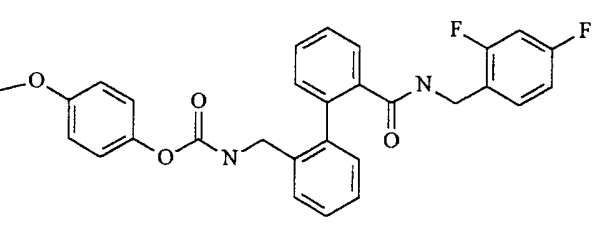
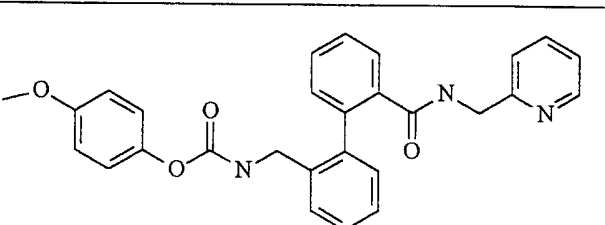
10

Näited 2 j - 2 m

Järgnevad ühendid saadi analoogiliselt näidetega 2 a - 2 i.

Näide nr	Struktuur	MS (ES ⁺): m/e =	S.t., °C
2 j		491	

15

2 k		473	107
2 l		503	123
2 m		482	

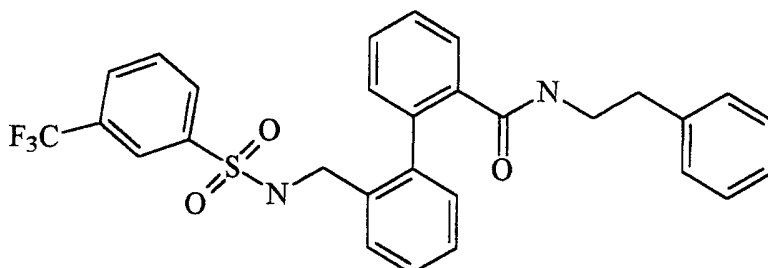
Üldmenetlus aminometüülbifenüülide reaktsiooniks sulfonüülkloriididega

5 sulfoonamiidide saamiseks (näited 3 a kuni 3 t)

0,66 mmol vastavat sulfonüülkloriidi lisatakse temperatuuril 0 °C tilkhaaval aeglaselt 0,61 mmol vastava 2'-aminometüülbifenüüli ja 74 mg (0,73 mmol) trietüülamiini lahusele 5 ml diklorometaanis. Pärast toatemperatuuril segamist 12 tunni jooksul kontsentreeritakse reaktsioonisegu vaakumis, jääki segatakse 25 ml veega 2 tundi ja

10 kristallunud produkt eraldatakse imifiltrimisega.

Näide 3 a. 2'-(3-trifluorometüülfenüülsulfonüülaminometüül)bifenüül-2-karboksüülhappe fenetüülamiid

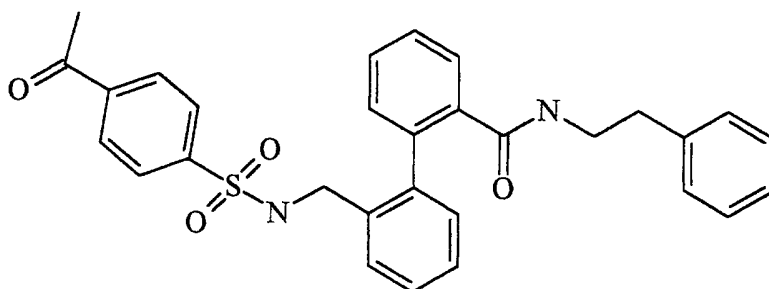


5

0,61 mmol 2'-aminometüülbifenüül-2-karboksüülhappe fenetüülamiidist (prekursor 5 a) ja 3-trifluorometüülfenüülsulfonüülkloriidist saadi vastavalt üldmenetlusele 272 mg 2'-(3-trifluorometüülfenüülsulfonüülaminometüül)bifenüül-2-karboksüülhappe fenetüülamiidi; s.t. 145 °C. MS (ES+): m/e = 539 (M+1).

10

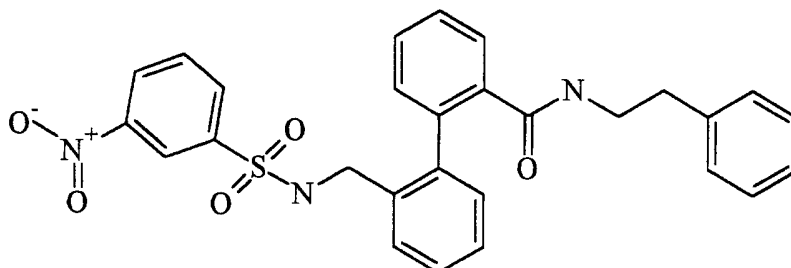
Näide 3 b. 2'-(4-atsetüülfenüülsulfonüülaminometüül)bifenüül-2-karboksüülhappe fenetüülamiid



15 0,61 mmol 2'-aminometüülbifenüül-2-karboksüülhappe fenetüülamiidist (prekursor 5 a) ja 4-atsetüülfenüülsulfonüülkloriidist saadi vastavalt üldmenetlusele 258 mg 2'-(4-atsetüülfenüülsulfonüülaminometüül)bifenüül-2-karboksüülhappe fenetüülamiidi; s.t. 145 °C. MS (ES+): m/e = 513 (M+1).

20

Näide 3 c. 2'-(3-nitrofenüülsulfonüülaminometüül)bifenüül-2-karboksüülhappe fenetüülamiid

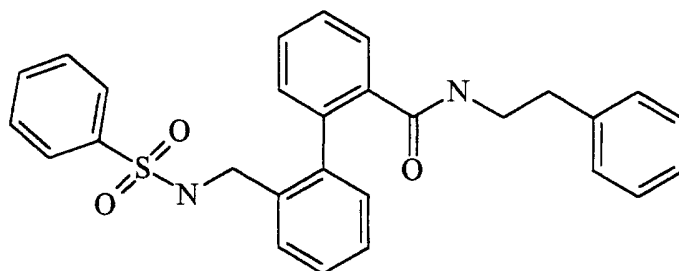


5

0,61 mmol 2'-aminometüülbifenüül-2-karboksüülhappe fenetüülamiidist (prekursor 5 a) ja 3-nitrofenüülsulfonüülkloriidist saadi vastavalt üldmenetlusele 272 mg 2'-(3-nitrofenüülsulfonüülaminometüül)bifenüül-2-karboksüülhappe fenetüülamiidi, s.t. 145 °C. MS (ES+): m/e = 516 (M+1).

10

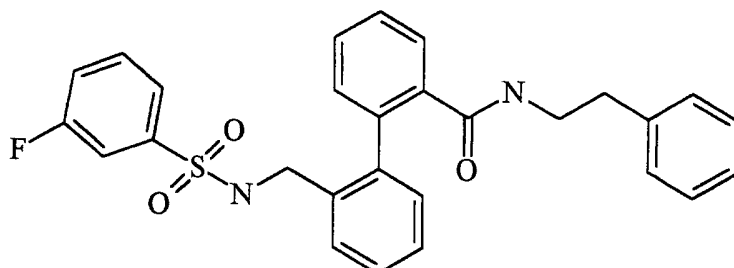
Näide 3 d. 2'-(fenüülsulfonüülaminometüül)bifenüül-2-karboksüülhappe fenetüülamiid



15 0,61 mmol 2'-aminometüülbifenüül-2-karboksüülhappe fenetüülamiidist (prekursor 5 a) ja fenüülsulfonüülkloriidist saadi vastavalt üldmenetlusele 224 mg 2'-(fenüülsulfonüülaminometüül)bifenüül-2-karboksüülhappe fenetüülamiidi; s.t. 154 °C. MS (ES+): m/e = 471 (M+1).

20

Näide 3 e. 2'-(3-fluorofenüülsulfonüülaminometüül)bifenüül-2-karboksüülhappe fenetüülamiid

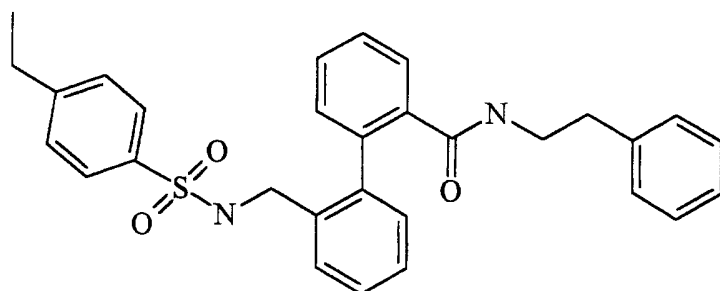


5

0,61 mmol 2'-aminometüülbifenüül-2-karboksüülhappe fenetüülamiidist (prekursor 5 a) ja 3-fluorofenüülsulfonüülkloriidist saadi vastavalt üldmenetlusele 221 mg 2'-(3-fluorofenüülsulfonüülaminometüül)bifenüül-2-karboksüülhappe fenetüülamiidi; s.t. 153 °C. MS (ES+): m/e = 489 (M+1).

10

Näide 3 f. 2'-(4-etuülfenüülsulfonüülaminometüül)bifenüül-2-karboksüülhappe fenetüülamiid

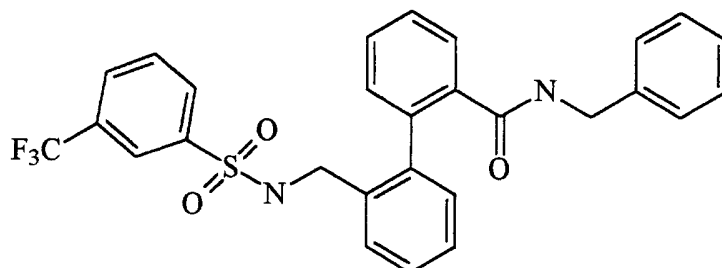


15

0,61 mmol 2'-aminometüülbifenüül-2-karboksüülhappe fenetüülamiidist (prekursor 5 a) ja 4-etuülfenüülsulfonüülkloriidist saadi vastavalt üldmenetlusele 250 mg 2'-(4-etuülfenüülsulfonüülaminometüül)bifenüül-2-karboksüülhappe fenetüülamiidi; s.t. 163 °C. MS (ES+): m/e = 499 (M+1).

20

Näide 3 g. 2'-(3-trifluorometüülfenüülsulfonüülaminometüül)bifenüül-2-karboksüülhappe bensüülamiid

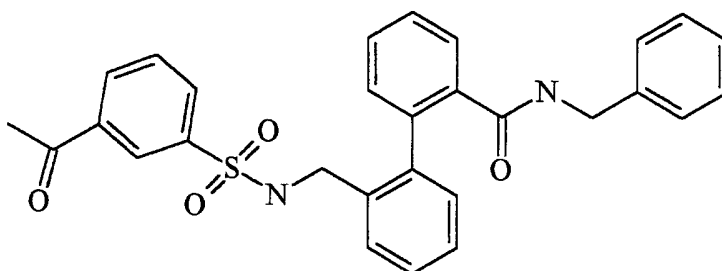


5

0,28 mmol 2'-aminometüülbifenüül-2-karboksüülhappe bensüülamiidist (prekursor 5 b) ja 3-trifluorometüülfenüülsulfonüülkloriidist saadi vastavalt üldmenetlusele 131 mg 2'-(3-trifluorometüülfenüülsulfonüülaminometüül)bifenüül-2-karboksüülhappe bensüülamiidi; s.t. 126 °C. MS (ES+): m/e = 525 (M+1).

10

Näide 3 h. 2'-(3-atsetüülfenüülsulfonüülaminometüül)bifenüül-2-karboksüülhappe bensüülamiid

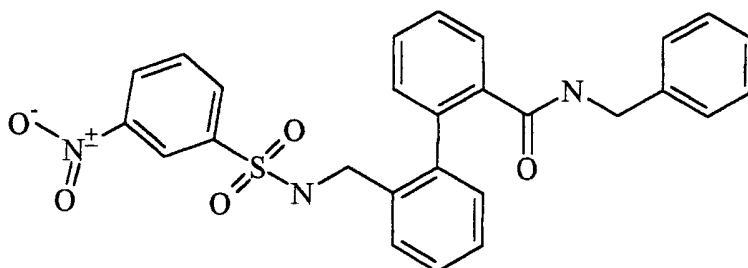


15

0,28 mmol 2'-aminometüülbifenüül-2-karboksüülhappe bensüülamiidist (prekursor 5 b) ja 3-atsetüülfenüülsulfonüülkloriidist saadi vastavalt üldmenetlusele 110 mg 2'-(3-atsetüülfenüülsulfonüülaminometüül)bifenüül-2-karboksüülhappe bensüülamiidi; s.t. 182 °C. MS (ES+): m/e = 499 (M+1).

20

Näide 3 i. 2'-(3-nitrofenüülsulfonüülaminometüül)bifenüül-2-karboksüülhappe bensüülamiid

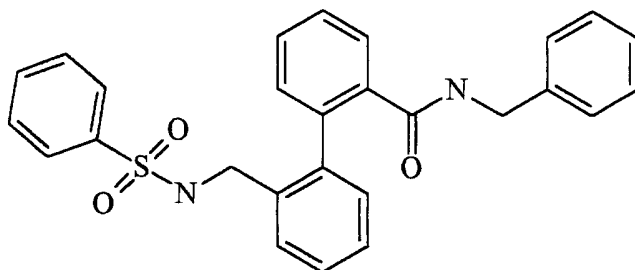


5

0,28 mmol 2'-aminometüülbifenüül-2-karboksüülhappe bensüülamiidist (prekursor 5 b) ja 3-nitrofenüülsulfonüülkloriidist saadi vastavalt üldmenetlusele 115 mg 2'-(3-nitrofenüülsulfonüülaminometüül)bifenüül-2-karboksüülhappe bensüülamiidi; s.t. 175 °C. MS (ES+): m/e = 502 (M+1).

10

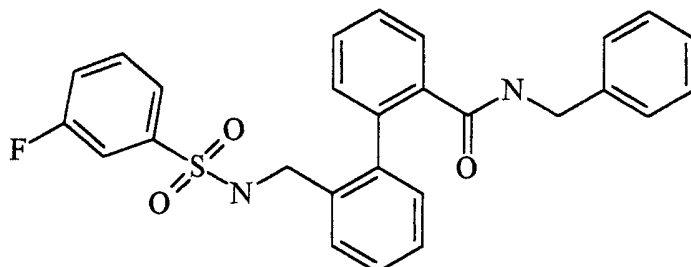
Näide 3 j. 2'-(fenüülsulfonüülaminometüül)bifenüül-2-karboksüülhappe bensüülamiid



15 0,28 mmol 2'-aminometüülbifenüül-2-karboksüülhappe bensüülamiidist (prekursor 5 b) ja fenüülsulfonüülkloriidist saadi vastavalt üldmenetlusele 95 mg 2'-(fenüülsulfonüülaminometüül)bifenüül-2-karboksüülhappe bensüülamiidi; s.t. 162 °C. MS (ES+): m/e = 457 (M+1).

20

Näide 3 k. 2'-(3-fluorofenüülsulfonüülaminometüül)bifenüül-2-karboksüülhappe bensüülamiid

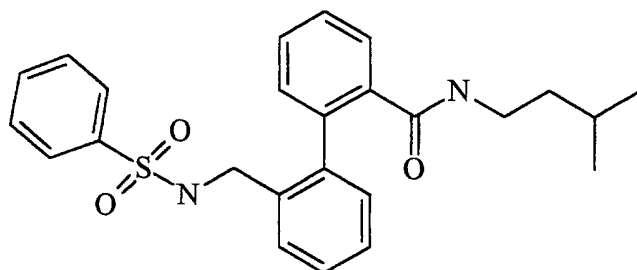


5

0,28 mmol 2'-aminometüülbifenüül-2-karboksüülhappe bensüülamiidist (prekursor 5 b) ja 3-fluorofenüülsulfonüülkloriidist saadi vastavalt üldmenetlusele 112 mg 2'-(3-fluorofenüülsulfonüülaminometüül)bifenüül-2-karboksüülhappe bensüülamiidi; s.t. 147 °C. MS (ES+): m/e = 475 (M+1).

10

Näide 3 l. 2'-(fenüülsulfonüülaminometüül)bifenüül-2-karboksüülhappe (3-metüülbutüül)amiid

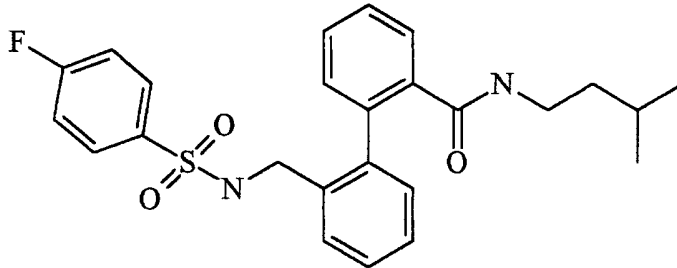


15

0,34 mmol 2'-aminometüülbifenüül-2-karboksüülhappe (3-metüülbutüül)amiidist (prekursor 5 c) ja fenüülsulfonüülkloriidist saadi vastavalt üldmenetlusele 100 mg 2'-(fenüülsulfonüülaminometüül)bifenüül-2-karboksüülhappe (3-metüülbutüül)amiidi; s.t. 127 °C. MS (ES+): m/e = 437 (M+1).

20

Näide 3 m. 2'-(4-fluorofenüülsulfonüülaminometüül)bifenüül-2-karboksüülhappe (3-metüülbutüül)amiid

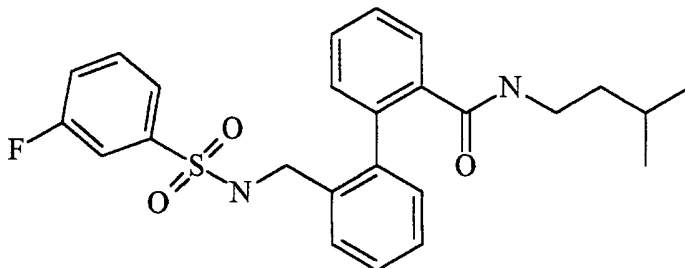


5

0,34 mmol 2'-aminometüülbifenüül-2-karboksüülhappe (3-metüülbutüül)amiidist (prekursor 5 c) ja 4-fluorofenüülsulfonüülkloriidist saadi vastavalt üldmenetlusele 122 mg 2'-(4-fluorofenüülsulfonüülaminometüül)bifenüül-2-karboksüülhappe (3-metüülbutüül)amiidi; s.t. 149 °C. MS (ES+): m/e = 455 (M+1).

10

Näide 3 n. 2'-(3-fluorofenüülsulfonüülaminometüül)bifenüül-2-karboksüülhappe (3-metüülbutüül)amiid

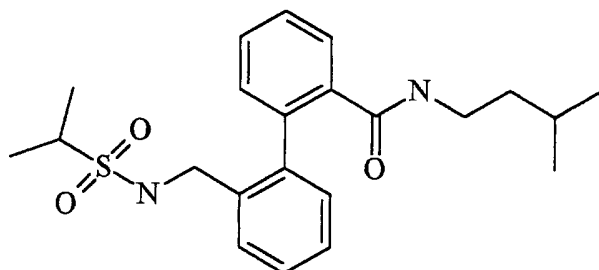


15

0,34 mmol 2'-aminometüülbifenüül-2-karboksüülhappe (3-metüülbutüül)amiidist (prekursor 5 c) ja 3-fluorofenüülsulfonüülkloriidist saadi vastavalt üldmenetlusele 118 mg 2'-(3-fluorofenüülsulfonüülaminometüül)bifenüül-2-karboksüülhappe (3-metüülbutüül)amiidi; s.t. 141 °C. MS (ES+): m/e = 455 (M+1).

20

Näide 3 o. 2'-(isopropüülsulfonüülaminometüül)bifenüül-2-karboksüülhappe (3-metüülbutüül)amiid

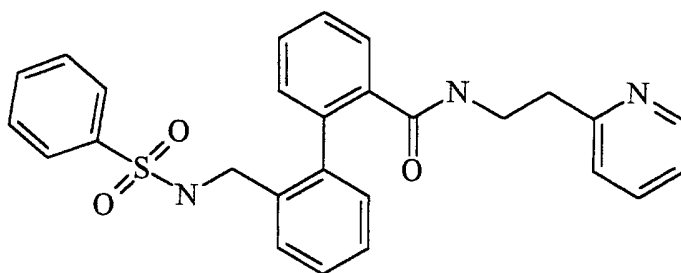


5

0,34 mmol 2'-aminometüülbifenüül-2-karboksüülhappe (3-metüülbutüül)amiidist (prekursor 5 c) ja isopropüülsulfonüülkloriidist saadi vastavalt üldmenetlusele ja järgneva kiirkromatograafilise puhastamisega 16 mg 2'-(isopropüülsulfonüülaminometüül)bifenüül-2-karboksüülhappe (3-metüülbutüül)amiidi õlina. MS (ES+):

10 m/e = 403 (M+1).

Näide 3 p. 2'-(fenüülsulfonüülaminometüül)bifenüül-2-karboksüülhappe 2-(2-püridüül)etüülamiid

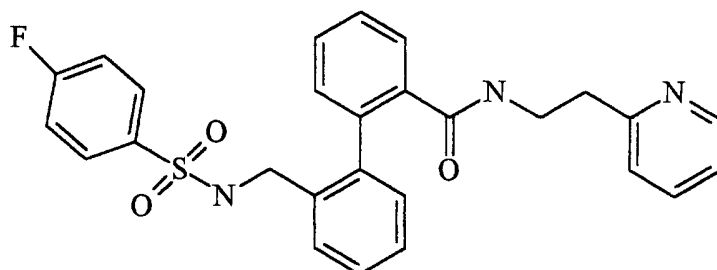


15

0,3 mmol 2'-aminometüülbifenüül-2-karboksüülhappe 2-(2-püridüül)etüülamiidist (prekursor 5 d) ja fenüülsulfonüülkloriidist saadi vastavalt üldmenetlusele 117 mg 2'-(fenüülsulfonüülaminometüül)bifenüül-2-karboksüülhappe 2-(2-püridüül)etüülamiidi;

20 s.t. 131 °C. MS (ES+): m/e = 472 (M+1).

Näide 3 q. 2'-(4-fluorofenüülsulfonüülaminometüül)bifenüül-2-karboksüülhappe 2-(2-püridüül)etüülamiid

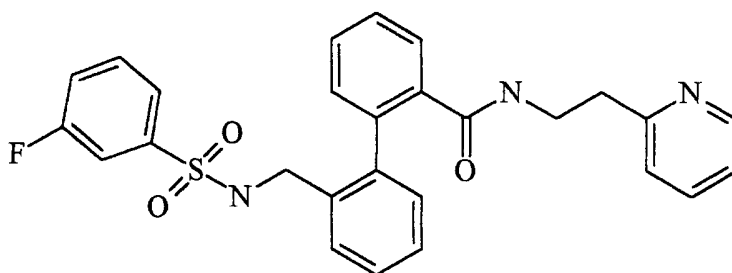


5

0,3 mmol 2'-aminometüülbifenüül-2-karboksüülhappe 2-(2-püridüül)etüülamiidist (prekursor 5 d) ja 4-fluorofenüülsulfonüülkloriidist saadi vastavalt üldmenetlusele 106 mg 2'-(4-fluorofenüülsulfonüülaminometüül)bifenüül-2-karboksüülhappe 2-(2-püridüül)etüülamiidi; s.t. 130 °C. MS (ES⁺): m/e = 490 (M+1).

10

Näide 3 r. 2'-(3-fluorofenüülsulfonüülaminometüül)bifenüül-2-karboksüülhappe 2-(2-püridüül)etüülamiid

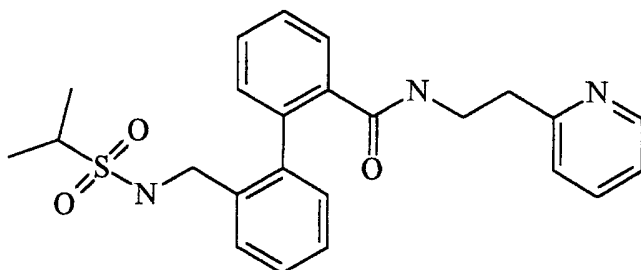


15

0,3 mmol 2'-aminometüülbifenüül-2-karboksüülhappe 2-(2-püridüül)etüülamiidist (prekursor 5 d) ja 3-fluorofenüülsulfonüülkloriidist saadi vastavalt üldmenetlusele 102 mg 2'-(3-fluorofenüülsulfonüülaminometüül)bifenüül-2-karboksüülhappe 2-(2-püridüül)etüülamiidi; s.t. 123 °C. MS (ES⁺): m/e = 490 (M+1).

20

Näide 3 s. 2'-(isopropüülsulfonüülaminometüül)bifenüül-2-karboksüülhappe 2-(2-püridüül)etüülamiid



5

0,3 mmol 2'-aminometüülbifenüül-2-karboksüülhappe 2-(2-püridüül)etüülamiidist (prekursor 5 d) ja isopropüülsulfonüülkloriidist saadi vastavalt üldmenetlusele ja järgneva ekstraheerimisega EA-ga 40 mg 2'-(isopropüülsulfonüülaminometüül)-bifenüül-2-karboksüülhappe 2-(2-püridüül)etüülamiidi õlina. MS (ES+): m/e = 438 (M+1).

10

Järgmine ühend saadi analoogiliselt näidetega 3 a - 3 s.

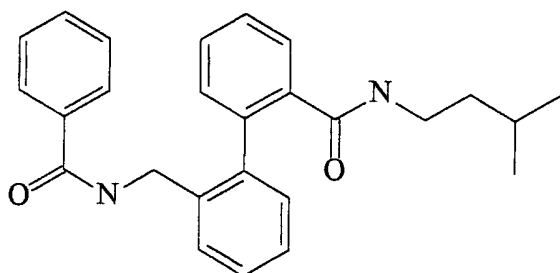
Näide nr	Struktuur	MS (ES+): m/e =
3 t		539

15 Üldmenetlus aminometüülbifenüülide reaktsiooniks karbonüülkloriididega karboksamiidide saamiseks (näited 4 a kuni 4 l)

0,36 mmol vastavat sulfonüülkloriidi lisatakse temperatuuril 0 °C tilkhaaval aeglaselt 0,34 mmol vastava 2'-aminometüülbifenüüli ja 41 mg (0,41 mmol) trietüülamiini lahusele 5 ml diklorometaanis. Pärast toatemperatuuril segamist 3 tunni jooksul

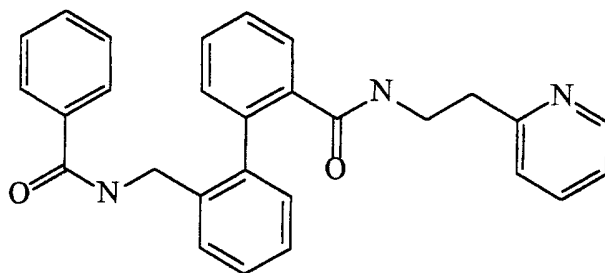
konsentreeritakse reaktsioonisegu vaakumis, jääki segatakse 25 ml veega 2 tundi ja sadestunud produkt eraldatakse imifiltrimisega või isoleeritakse ekstraheerides EA-ga.

5 Näide 4 a. 2'-(bensoüülaminometüül)bifenüül-2-karboksüülhappe (3-metüülbutüül)-amiid



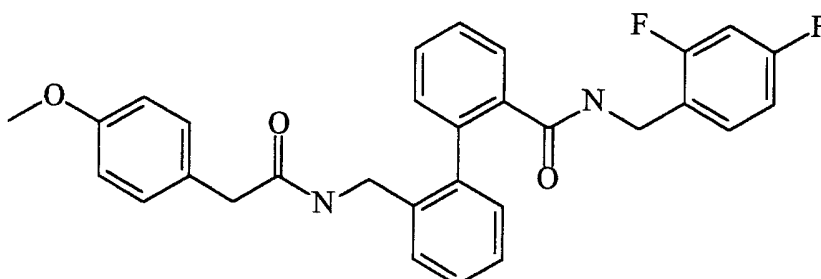
10 0,34 mmol 2'-aminometüülbifenüül-2-karboksüülhappe (3-metüülbutüül)amiidist (prekursor 5 c) ja bensoüülkloriidist saadi vastavalt üldmenetlusele 75 mg 2'-(bensoüülaminometüül)bifenüül-2-karboksüülhappe (3-metüülbutüül)amiidi; s.t. 147 °C. MS (ES+): m/e = 401 (M+1).

15 Näide 4 b. 2'-(bensoüülaminometüül)bifenüül-2-karboksüülhappe 2-(2-püridüül)-etüülamiid



20 0,3 mmol 2'-aminometüülbifenüül-2-karboksüülhappe 2-(2-püridüül)etüülamiidist (prekursor 5 d) ja bensoüülkloriidist saadi vastavalt üldmenetlusele 98 mg 2'-(bensoüülaminometüül)bifenüül-2-karboksüülhappe 2-(2-püridüül)etüülamiidi; s.t. 135 °C. MS (ES+): m/e = 436 (M+1).

Näide 4 c. 2'-{[2-(4-metoksüfenüül)atsetüülamino]metüül}bifenüül-2-karboksüülhappe
2,4-difluorobensüülamiid

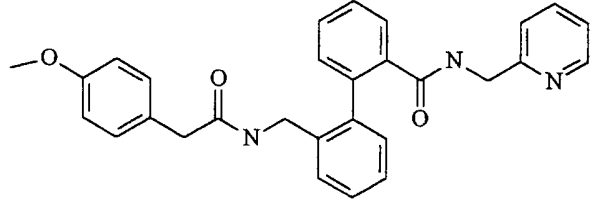
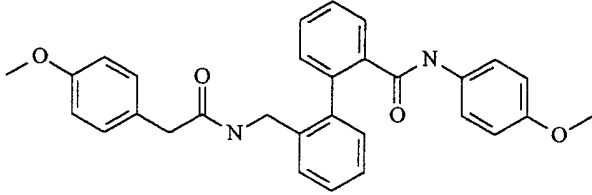
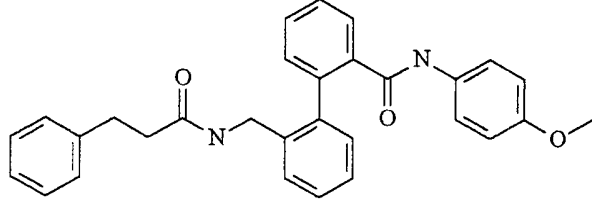
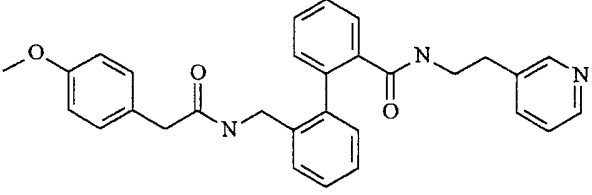
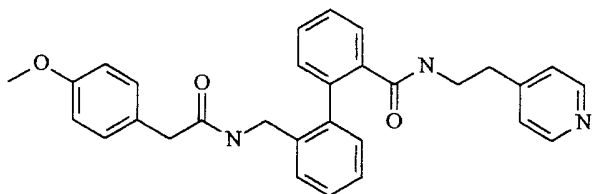
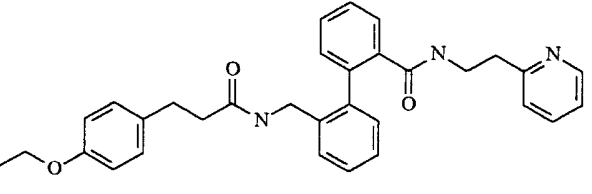


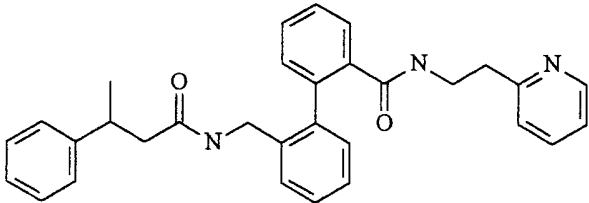
5

0,5 mmol 2'-aminometüülbifenüül-2-karboksüülhappe (2,4-difluorobensüül)amiidist
(prekursor 8 a) ja 4-metoksüfenüülatssetüülkloriidist saadi vastavalt üldmenetlusele 160
mg 2'-{[2-(4-metoksüfenüül)atsetüülamino]metüül}bifenüül-2-karboksüülhappe 2,4-
10 difluorobensüülamiidi; s.t. 138 °C. MS (ES+): m/e = 501 (M+1).

Järgmised ühendid saadi analoogiliselt näidetega 4 a - 4 c.

Näide nr	Struktuur	MS (ES+): m/e =	S.t., °C
4 d		480	
4 e		466	

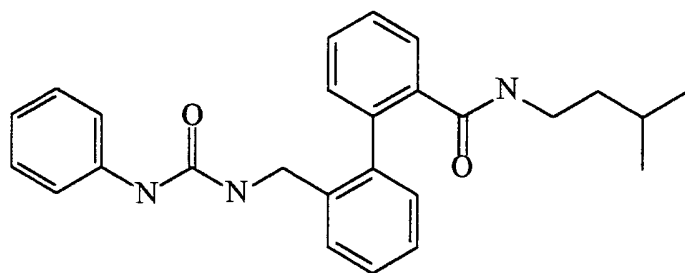
4 f		466	
4 g		481	
4 h		465	
4 i		480	116
4 j		480	
4 k		508	

41		478	
----	------------------------------------------------------------------------------------	-----	--

Üldmenetlus aminometüülbifenüülide reaktsiooniks isotsüanaatidega uureate saamiseks (näited 5 a kuni 5 e)

- 5 0,5 ml diklorometaanis lahustatud 0,36 mmol vastavat isotsüanaati lisatakse temperatuuril 0 °C tilkhaaval aeglaselt 0,34 mmol vastava 2'-aminometüülbifenüüli ja 41 mg (0,41 mmol) trietüülamiini lahusele 5 ml diklorometaanis. Pärast toatemperatuuril segamist 3 tunni jooksul kontsentreeritakse reaktsioonisegu vaakumis, jääk segatakse 25 ml veega ja sadestunud produkt eraldatakse imifiltrimisega või
- 10 isoleeritakse ekstraheerides EA-ga.

Näide 5 a. 2'-[(3-fenüülureido)metüül]bifenüül-2-karboksüülhappe (3-metüülbutüül)-amiid

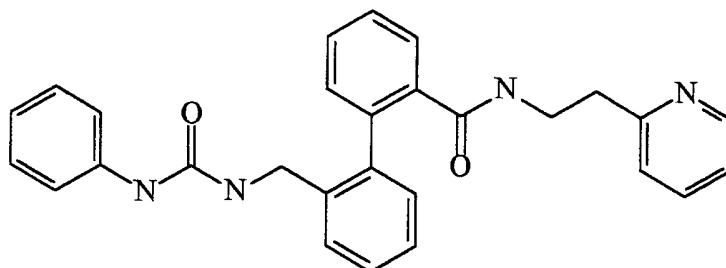


15

0,34 mmol 2'-aminometüülbifenüül-2-karboksüülhappe (3-metüülbutüül)amiidist (prekursor 5 c) ja fenüülisotsüanaadist saadi vastavalt üldmenetlusele 85 mg 2'-[(3-fenüülureido)metüül]bifenüül-2-karboksüülhappe (3-metüülbutüül)amiidi; s.t. 194 °C.

20 MS (ES⁺): m/e = 416 (M+1).

Näide 5 b. 2'-[(3-fenüülureido)metüül]bifenüül-2-karboksüülhappe 2-(2-püridüül)-etüülamiid



5

0,3 mmol 2'-aminometüülbifenüül-2-karboksüülhappe 2-(2-püridüül)etüülamiidist (prekursor 5 d) ja fenüülisotsüanaadist saadi vastavalt üldmenetlusele 101 mg 2'-[(3-fenüülureido)metüül]bifenüül-2-karboksüülhappe 2-(2-püridüül)etüülamiidi; s.t. 99 °C. MS (ES⁺): m/e = 451 (M+1).

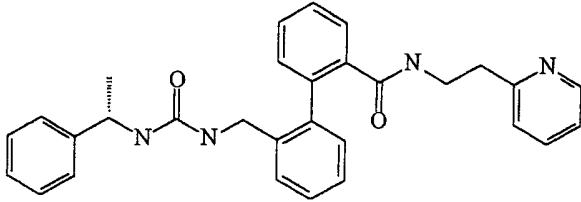
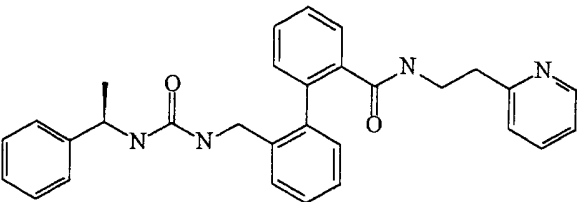
10

Näited 5 c - 5 e

Järgmised ühendid saadi analoogiliselt 2'-aminometüülbifenüül-2-karboksüülhappe 2-(2-püridüül)etüülamiidist (prekursor 5 d) ja vastavatest isotsüanaatidest.

15

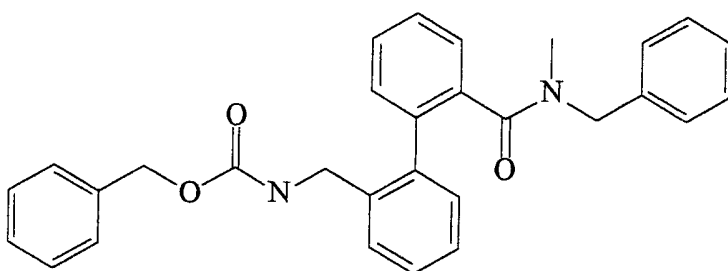
Näide nr	Struktuur	MS (ES ⁺): m/e =
5 c		465

5 d	<p style="text-align: right;">kiraalne</p> 	479
5 e	<p style="text-align: right;">kiraalne</p> 	479

Üldmenetlus bifenüülkarboksüülhapete reaktsiooniks amiinidega amiidide saamiseks (näited 6 a kuni 6 h)

- 5 0,3 mmol vastavat amiini lisatakse temperatuuril 0 °C tilkhaaval 0,28 mmol vastava bifenüülkarboksüülhappe, 0,3 mmol HOBT ja 0,3 mmol DIC lahusele 5 ml THF-s ja segatakse toatemperatuuril 12 tundi. Reaktsioonisegu lahjendatakse EA-ga ning pestakse lahjendatud vesinikkloriidhappe ja naatriumvesinikkarbonaadi lahusega. Pärast kuivatamist magneesiumsulfaadiga ja vaakumis kontsentreerimist saadakse vastav
- 10 amiid.

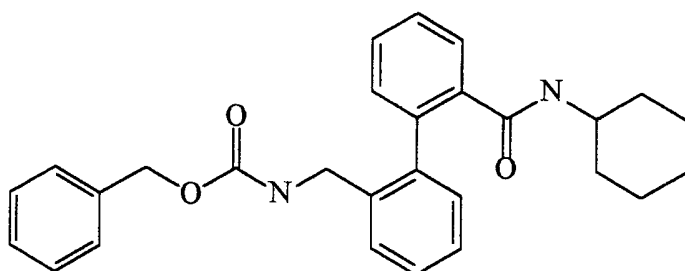
Näide 6 a. 2'-(bensüüloksükarbonüülaminometüül)bifenüül-2-karboksüülhappe bensüülmetüülamiid



0,28 mmol 2'-(bensüüloksükarbonüülaminometüül)bifenüül-2-karboksüülhapest (prekursor 6) ja bensüülmetüülamiinist saadi vastavalt üldmenetlusele 89 mg 2'-(bensüüloksükarbonüülaminometüül)bifenüül-2-karboksüülhappe bensüülmetüülamiidi. MS (ES+): m/e = 465 (M+1).

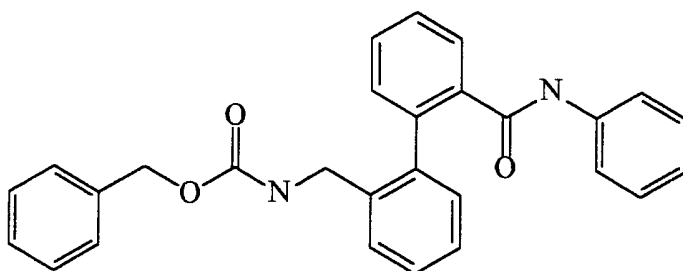
5

Näide 6 b. 2'-(bensüüloksükarbonüülaminometüül)bifenüül-2-karboksüülhappe tsükloheksüülamiid



10 0,28 mmol 2'-(bensüüloksükarbonüülaminometüül)bifenüül-2-karboksüülhapest (prekursor 6) ja tsükloheksüülamiinist saadi vastavalt üldmenetlusele 99 mg 2'-(bensüüloksükarbonüülaminometüül)bifenüül-2-karboksüülhappe tsükloheksüülamiidi. MS (ES+): m/e = 443 (M+1).

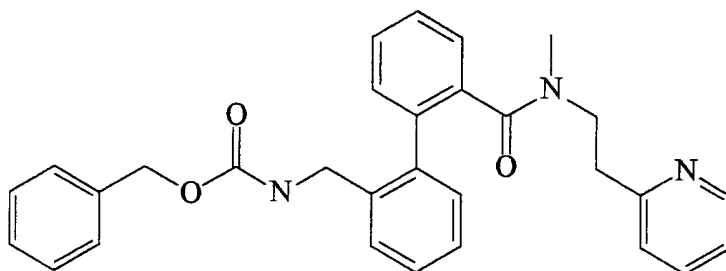
15 Näide 6 c. 2'-(bensüüloksükarbonüülaminometüül)bifenüül-2-karboksüülhappe fenüülamiid



20 0,28 mmol 2'-(bensüüloksükarbonüülaminometüül)bifenüül-2-karboksüülhapest (prekursor 6) ja aniliinist saadi vastavalt üldmenetlusele 66 mg 2'-(bensüüloksükarbonüülaminometüül)bifenüül-2-karboksüülhappe fenüülamiidi. MS (ES+): m/e = 437 (M+1).

Näide 6 d. 2'-(bensüüloksükarbonüülaminometüül)bifenüül-2-karboksüülhappe {N-metüül-N-[2-(2-püridüül)etüül]}amiid

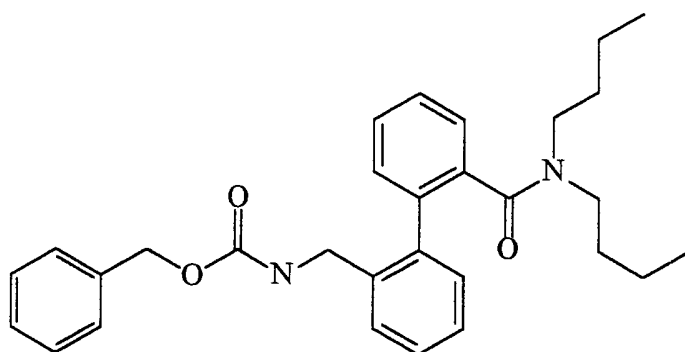
5



0,28 mmol 2'-(bensüüloksükarbonüülaminometüül)bifenüül-2-karboksüülhapest (prekursor 6) ja 2-[2-(metüülaminoetüül)]püridiinist saadi vastavalt üldmenetlusele ja järgneva kiirkromatograafilise puhastamisega 54 mg 2'-(bensüüloksü-
10 karbonüülaminometüül)bifenüül-2-karboksüülhappe {N-metüül-N-[2-(2-püridüül)-etüül]}amiidi. MS (ES⁺): m/e = 480 (M+1).

Näide 6 e. 2'-(bensüüloksükarbonüülaminometüül)bifenüül-2-karboksüülhappe dibutüülamiid

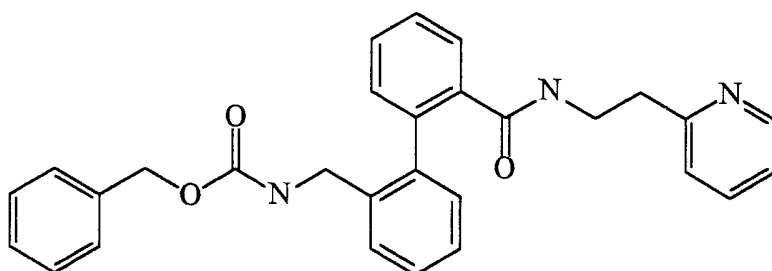
15



0,28 mmol 2'-(bensüüloksükarbonüülaminometüül)bifenüül-2-karboksüülhapest (prekursor 6) ja dibutüülamiinist saadi vastavalt üldmenetlusele ja järgneva

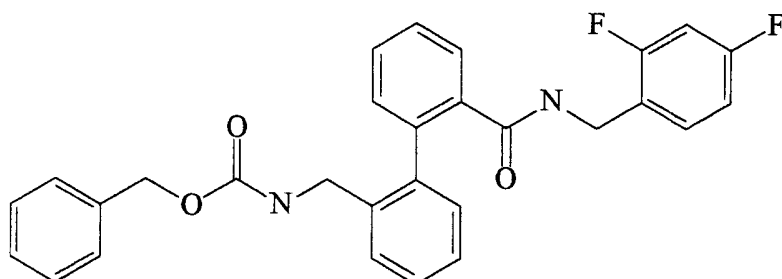
kiirkromatograafilise puhastamisega 82 mg 2'-(bensüüloksükarbonüülaminometüül)bifenüül-2-karboksüülhappe dibutüülamiidi. MS (ES⁺): m/e = 473 (M+1).

- 5 Näide 6 f. 2'-(bensüüloksükarbonüülaminometüül)bifenüül-2-karboksüülhappe 2-(2-püridüül)etüülamiid



- 10 0,28 mmol 2'-(bensüüloksükarbonüülaminometüül)bifenüül-2-karboksüülhapest (prekursor 6) ja 2-(2-püridüül)etüülamiinist saadi vastavalt üldmenetlusele ja järgneva kiirkromatograafilise puhastamisega 85 mg 2'-(bensüüloksükarbonüülaminometüül)bifenüül-2-karboksüülhappe 2-(2-püridüül)etüülamiidi. S.t. 140 °C (heptaan/EA); MS (ES⁺): m/e = 466 (M+1).

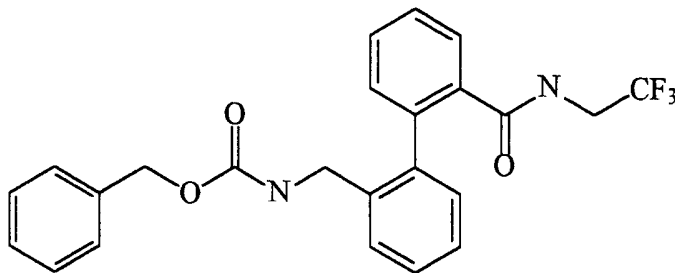
- 15 Näide 6 g. 2'-(bensüüloksükarbonüülaminometüül)bifenüül-2-karboksüülhappe (2,4-difluorobensüül)amiid



- 20 0,28 mmol 2'-(bensüüloksükarbonüülaminometüül)bifenüül-2-karboksüülhapest (prekursor 6) ja 2,4-difluorobensüülamiinist saadi vastavalt üldmenetlusele ja järgneva kiirkromatograafilise puhastamisega 99 mg 2'-(bensüüloksükarbonüülamino-

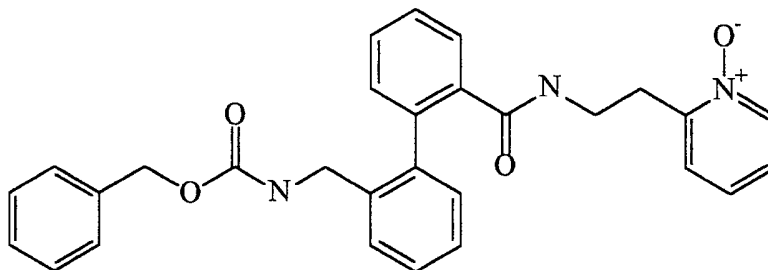
metüül)bifenüül-2-karboksüülhappe 2,4-difluorobensüülamiidi. MS (ES⁺): m/e = 487 (M+1).

5 Näide 6 h. 2'-(bensüülöksükarbonüülaminometüül)bifenüül-2-karboksüülhappe (2,2,2-trifluoroetüül)amiid



0,28 mmol 2'-(bensüülöksükarbonüülaminometüül)bifenüül-2-karboksüülhapest
10 (prekursor 6) ja 2,2,2-trifluoroetüülamiinist saadi vastavalt üldmenetlusele ja järgneva kiirkromatograafilise puhastamisega 19 mg 2'-(bensüülöksükarbonüülaminometüül)bifenüül-2-karboksüülhappe (2,2,2-trifluoroetüül)amiidi. MS (ES⁺): m/e = 443 (M+1).

15 Näide 7 a. 2'-(bensüülöksükarbonüülaminometüül)bifenüül-2-karboksüülhappe 2-[2-(1-oksüürüdüül)]etüülamiid

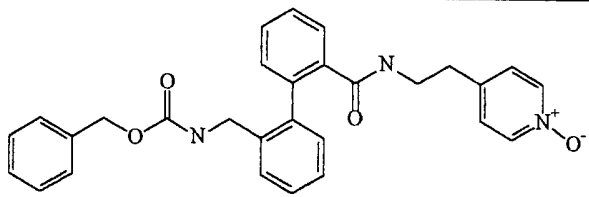
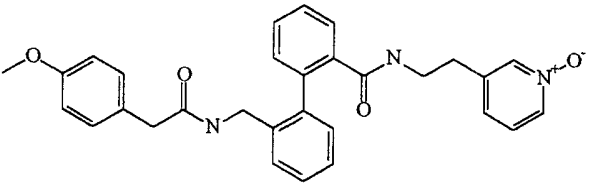


20 2 ml diklorometaanis lahustatud 47 mg *m*-klorobensoehapet lisati temperatuuril 0 °C tilkhaaval 85 mg (0,18 mmol) 2'-(bensüülöksükarbonüülaminometüül)bifenüül-2-karboksüülhappe 2-(2-pürüdüül)etüülamiidi (näide 6 f) lahusele 13 ml diklorometaanis

ja reaktsioonisegu segati toatemperatuuril 12 tundi. Orgaanilist faasi pesti 2 korda naatriumvesinikkarbonaadi lahusega, kuivatati magneesiumsulfaadiga ja kontsentreeriti vaakumis. Saadi 79 mg 2'-(bensüüloksükarbonüülaminometüül)bifenüül-2-karboksüülhappe 2-[2-(1-oksüpiridüül)]etüülamiidi. MS (ES+): m/e = 482 (M+1).

5

Järgmised ühendid saadi vastavatest püridiinidest analoogiliselt näitega 7 a.

Näide nr	Struktuur	MS (ES+): m/e =
7 b		482
7 c		496

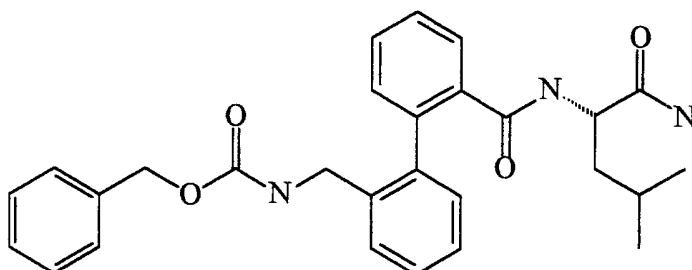
Üldmenetlus bifenüülkarboksüülhapete reaktsiooniks amiinidega amiidide saamiseks

10 (näited 8 a kuni 8 c)

0,44 mmol vastavat amiini lisatakse temperatuuril 0 °C tilkhaaval 0,42 mmol vastava bifenüülkarboksüülhappe, 0,44 mmol HOBT ja 0,44 mmol EDAC lahusele 5 ml THF-s ja segatakse toatemperatuuril 4 kuni 12 tundi. Reaktsioonisegu lahjendatakse EA-ga ning pestakse lahjendatud vesinikkloriidhappe ja naatriumvesinikkarbonaadi lahusega.

15 Pärast kuivatamist magneesiumsulfaadiga ja vaakumis kontsentreerimist saadakse vastav amiid.

Näide 8 a. Bensüül[2'-(1-karbamoüül-3-metüülbutüülkarbamoüül)bifenüül-2-üülmetüül]karbamaat

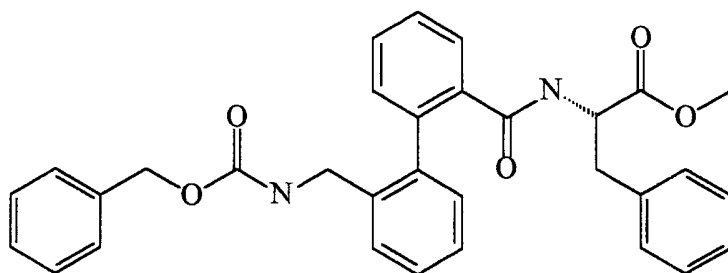


5

0,28 mmol 2'-(bensüüloksükarbonüülaminometüül)bifenüül-2-karboksüülhapest (prekursor 6) ja L-leutsiinamiidvesinikkloriidist/trietüülamiinist saadi vastavalt üldmenetlusele 180 mg bensüül[2'-(1-karbamoüül-3-metüülbutüülkarbamoüül)-bifenüül-2-üülmetüül]karbamaati. MS (ES+): m/e = 474 (M+1).

10

Näide 8 b. Metüül-2-{[2'-(bensüüloksükarbonüülaminometüül)bifenüül-2-karbonüül]amino}-3-fenüülpropionaat

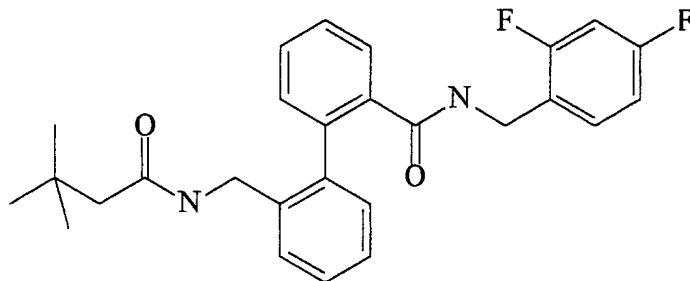


15

0,28 mmol 2'-(bensüüloksükarbonüülaminometüül)bifenüül-2-karboksüülhapest (prekursor 6) ja L-fenüülalaniini metüülestri vesinikkloriidist/trietüülamiinist saadi vastavalt üldmenetlusele 230 mg metüül-2-{[2'-(bensüüloksükarbonüülaminometüül)-bifenüül-2-karbonüül]amino}-3-fenüülpropionaati. MS (ES+): m/e = 523 (M+1).

20

Näide 8 c. 2'-(tert-butoksükarbonüülaminometüül)bifenüül-2-karboksüülhappe (2,4-difluorobensüül)amiid



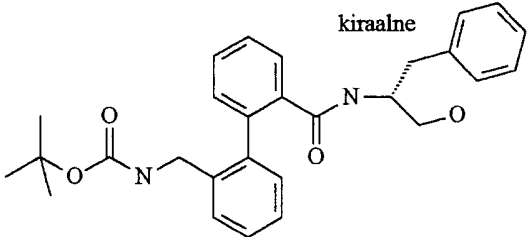
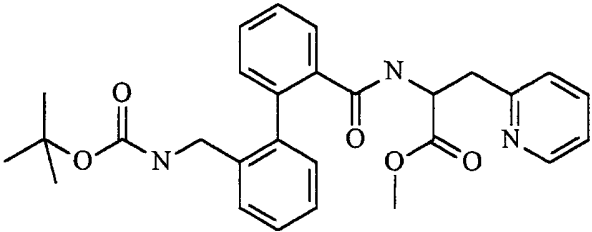
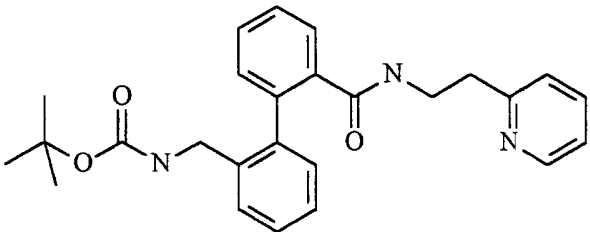
- 5 10 mmol 2'-(tert-butoksükarbonüülaminometüül)bifenüül-2-karboksüülhapest (prekursor 7) ja 2,4-difluorobensüülamiinist saadi vastavalt üldmenetlusele 3,8 g 2'-(tert-butoksükarbonüülaminometüül)bifenüül-2-karboksüülhappe (2,4-difluorobensüül)amiidi. MS (ES⁺): m/e = 453 (M+1).

10 Näited 8 d - 8 p

Järgmised ühendid saadi 2'-(tert-butoksükarbonüülaminometüül)bifenüül-2-karboksüülhapest (prekursor 7) ja vastavatest amiinidest analoogiliselt näidetega 8 a - 8 c.

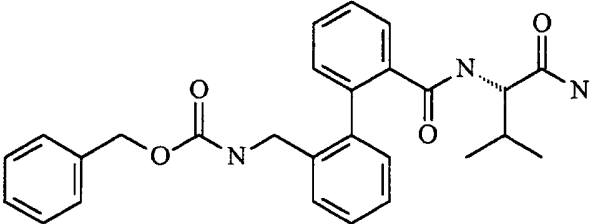
Näide nr	Struktuur	MS (ES ⁺): m/e =	S.t., °C
8 d		418	139
8 e		418	171

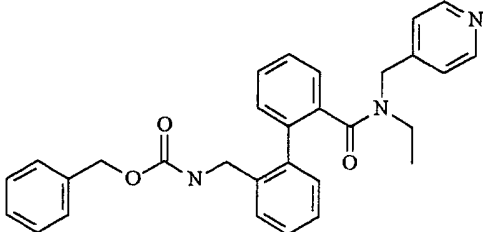
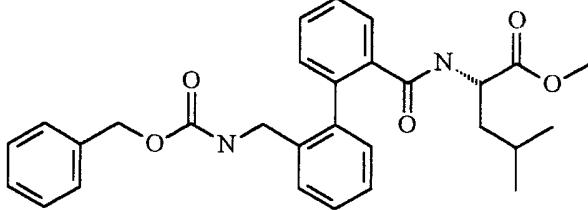
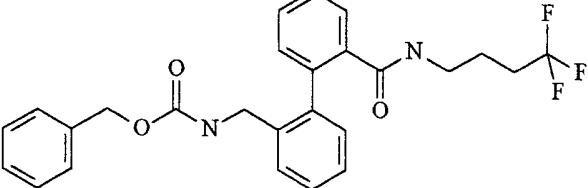
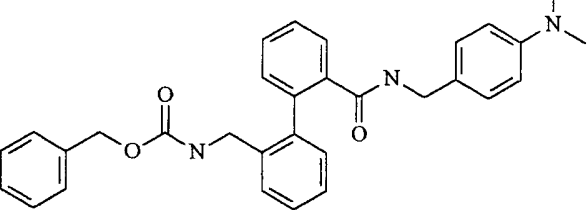
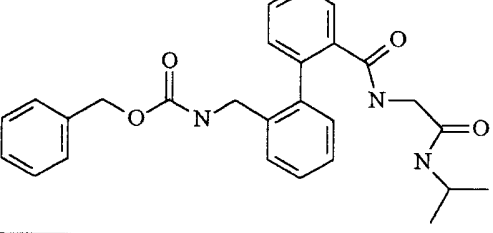
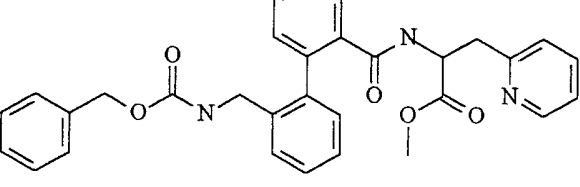
8 f		432	161
8 g		432	59
8 i		431	171
8 j		433	165
8 k		421	199
8 l		397	

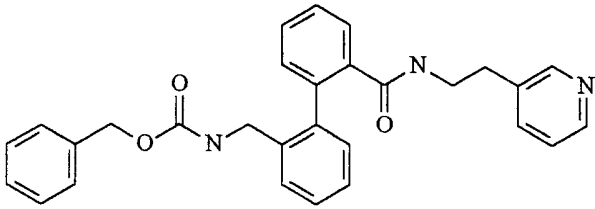
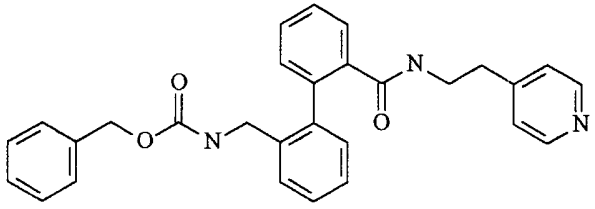
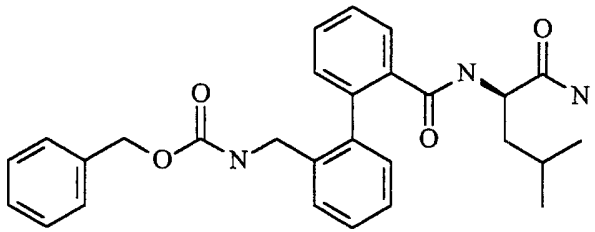
8 m		461	
8 n		490	
8 o		432	

Näited 8 p - 8 ac

- Järgmised ühendid saadi 2'-(bensüüloksükarbonüülaminometüül)bifenüül-2-karboksüülhappest (prekursor 6) ja vastavatest amiinidest analoogiliselt näidetega 8 a - 8 c.

Näide nr	Struktuur	MS (ES+): m/e =	S.t., °C
8 p		460	119

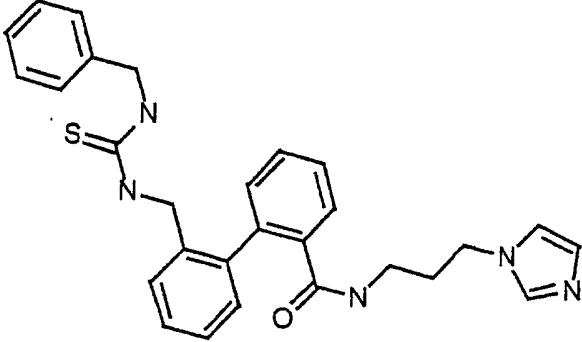
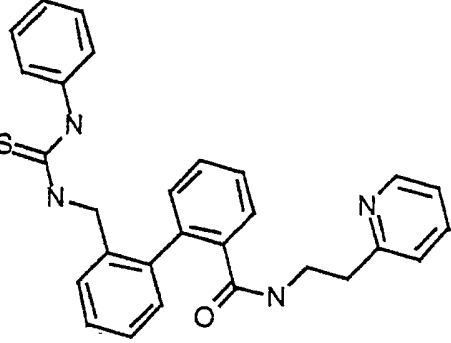
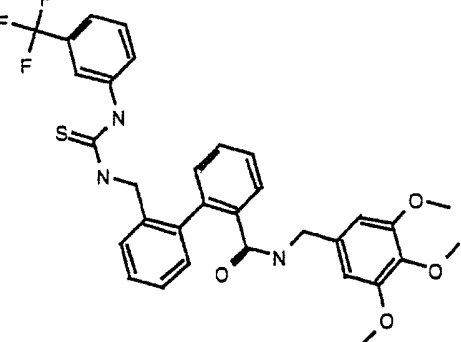
8 q		480	
8 r		489	
8 s		471	
8 x		494	
8 y		460	
8 z		524	

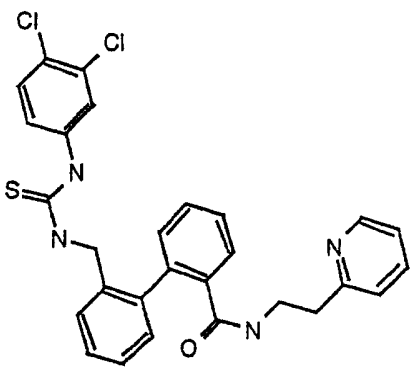
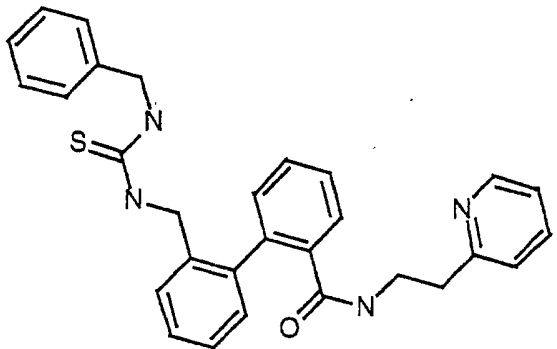
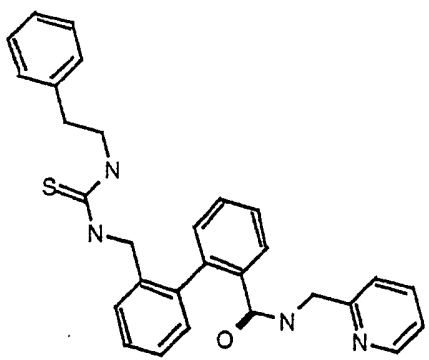
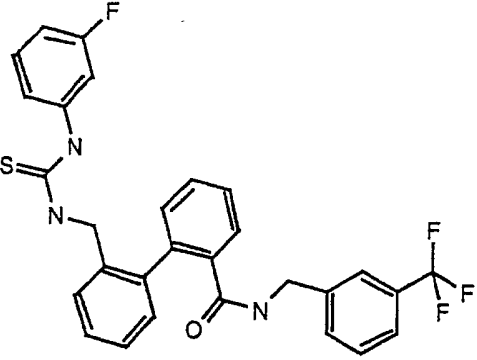
8 aa		466	
8 ab		466	132
8 ac		474	

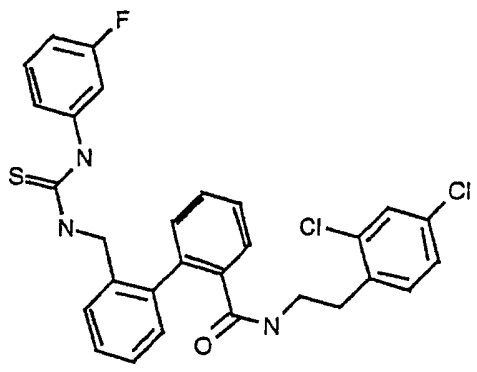
Üldmenetlus aminometüülbifenüülide reaktsiooniks isotiotsüanaatidega tiouureate saamiseks (näited 9 a kuni 9 i)

- 5 0,5 ml diklorometaanis lahustatud 0,36 mmol vastavat isotiotsüanaati lisatakse temperatuuril 0 °C tilkhaaval aeglaselt 0,34 mmol vastava 2'-aminometüülbifenüüli ja 41 mg (0,41 mmol) trietüülamiini lahusele 5 ml diklorometaanis. Pärast toatemperatuuril segamist 3 tunni jooksul kontsentreeritakse reaktsioonisegu vaakumis, jääk segatakse 25 ml veega ja sadestunud produkt eraldatakse imifiltrimisega või
- 10 puhastatakse preparatiivse HPLC-ga.

Sel viisil saadi muuhulgas järgmised ühendid.

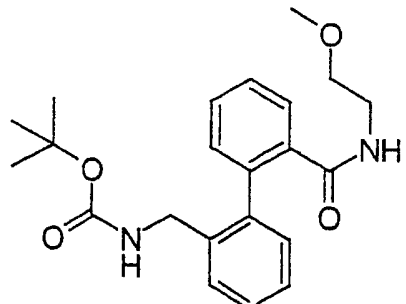
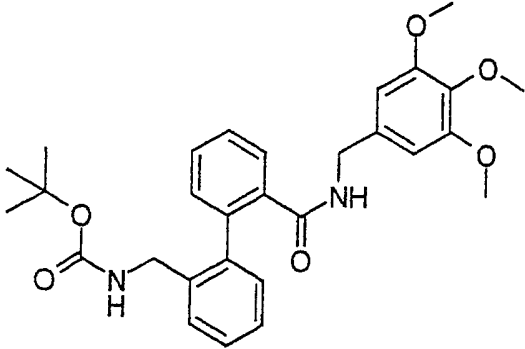
Näide nr	Struktur	MS (ES+): m/e =
9 a		483
9 c		466
9 d		609

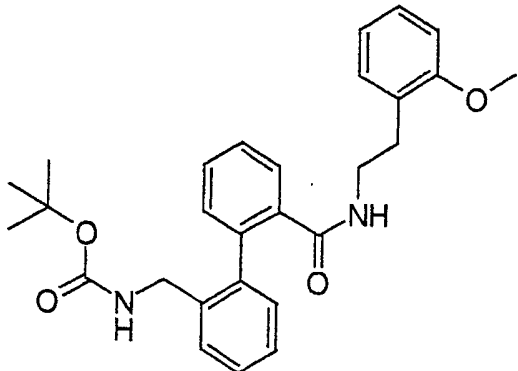
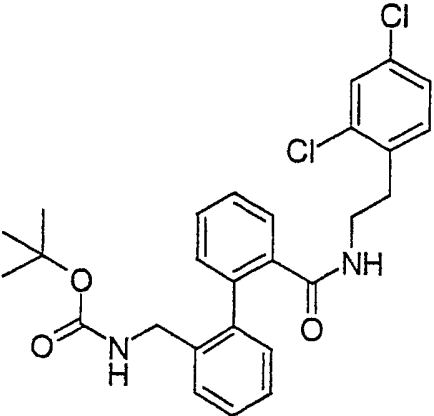
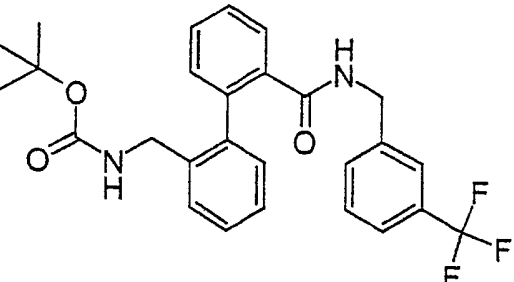
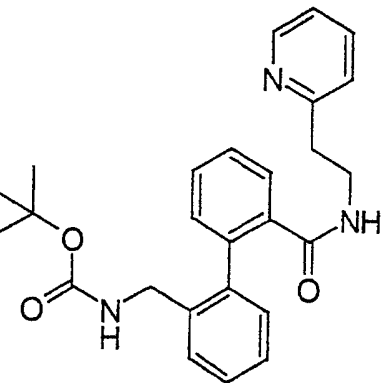
9 e	 <chem>Clc1cc(Cl)cc(NC(=S)NCC2=CC=CC=C2C3=CC=CC=C3C(=O)NCC4=CC=CN=C4)c1</chem>	534
9 f	 <chem>c1ccc(cc1)N(C(=S)NCC2=CC=CC=C2C3=CC=CC=C3C(=O)NCC4=CC=CN=C4)C5=CC=CC=C5</chem>	480
9 g	 <chem>c1ccc(cc1)N(C(=S)NCC2=CC=CC=C2C3=CC=CC=C3C(=O)NCC4=CC=CN=C4)C5=CC=CC=C5</chem>	480
9 h	 <chem>Fc1ccc(NC(=S)NCC2=CC=CC=C2C3=CC=CC=C3C(=O)NCC4=CC=C(C(F)(F)F)C=C4)cc1</chem>	537

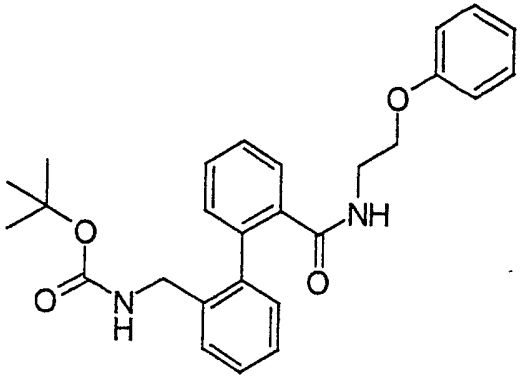
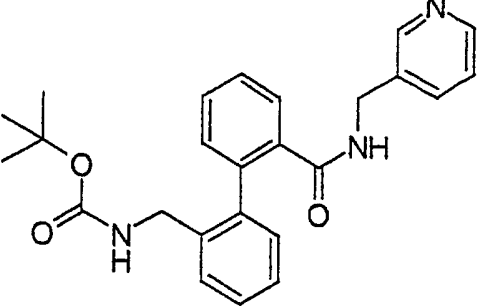
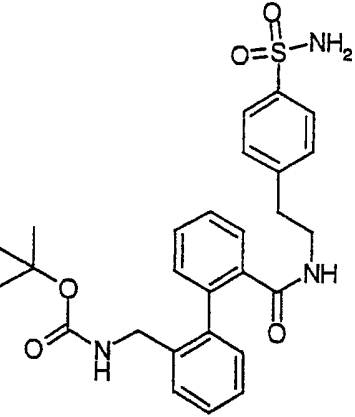
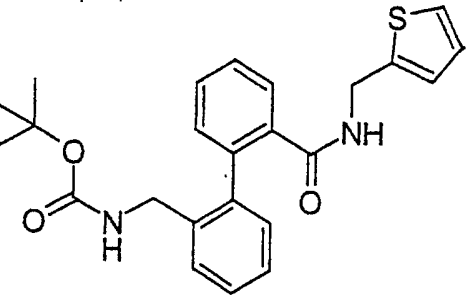
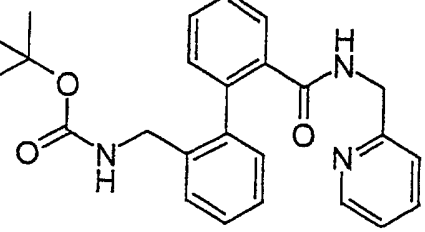
9 i		551
-----	-----------------------------------------------------------------------------------	-----

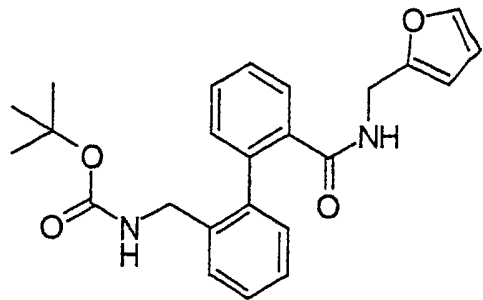
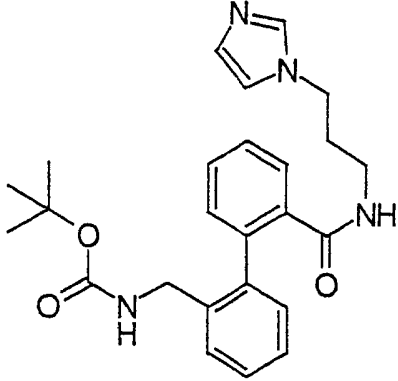
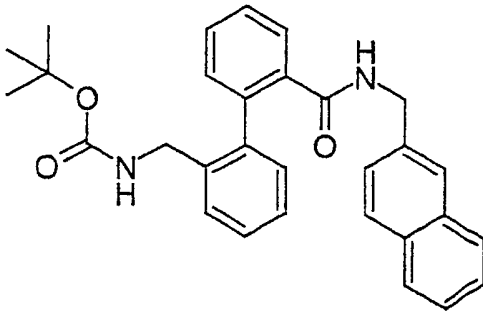
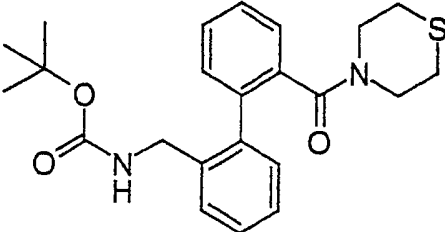
Näited 10 a - 10 o

5 Analoogiliselt näidetes 6 või 8 kirjeldatud meetoditega saadi 2'-(*tert*-butüüloksükarbonüülaminometüül)bifenüül-2-karboksüülhappe (prekursor 7) kondenseerimisel vastavate amiinidega muuhulgas järgmised ühendid.

Näide nr	Struktuur	MS (ES+): m/e =
10 a		384
10 b		506

10 c		460
10 d		498
10 e		484
10f		431

10 g		446
10 h		417
10 i		509
10 j		422
10 k		417

10 l		406
10 m		434
10 n		466
10 o		412

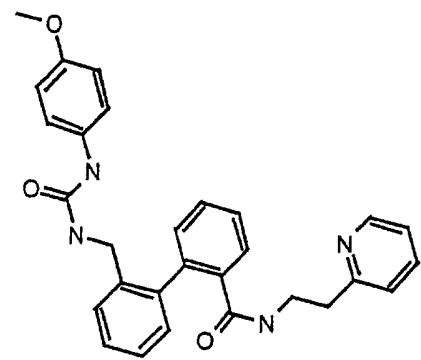
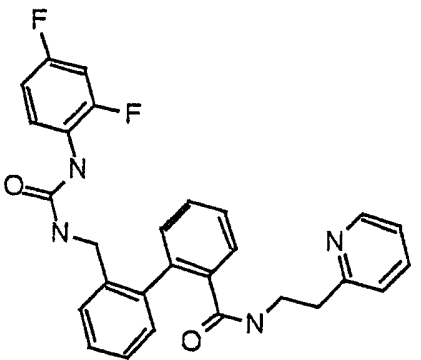
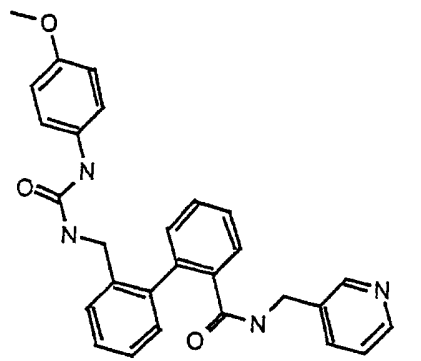
Näited 11 a - 11 r

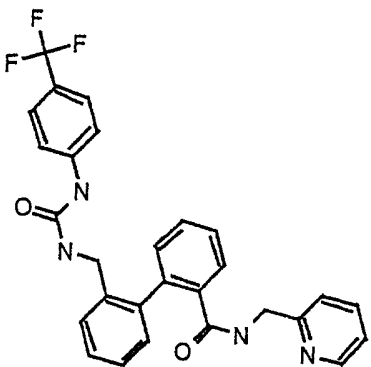
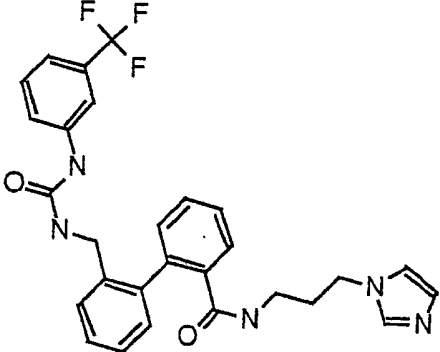
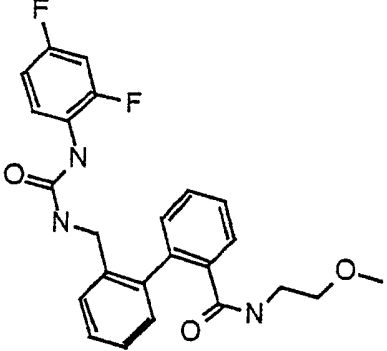
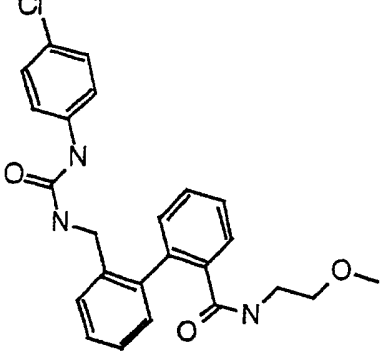
Üldmenetlus näite 10 Boc-derivaatide muundamiseks ureateks

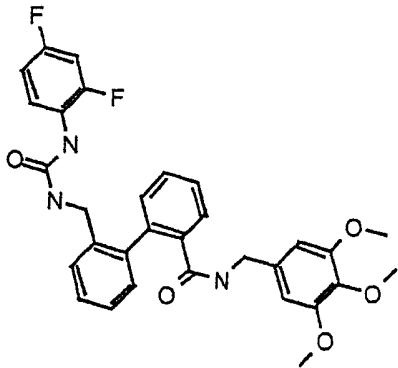
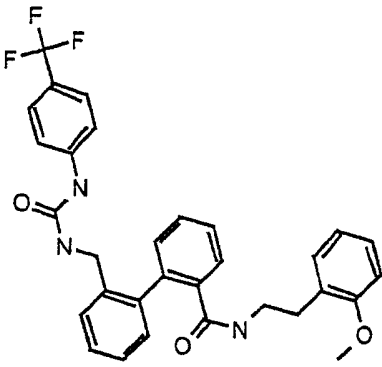
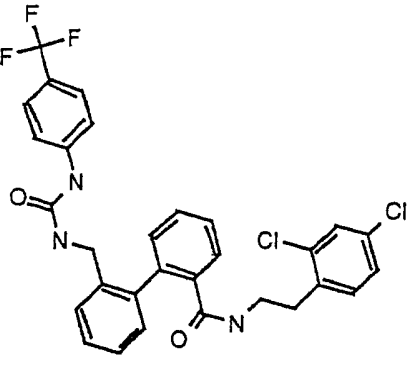
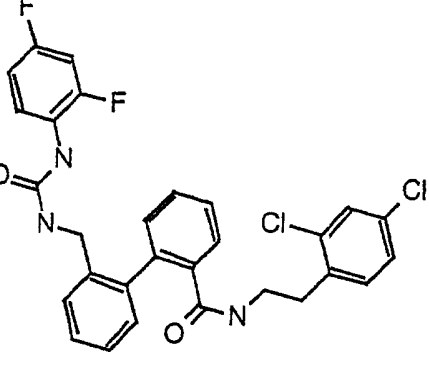
Boc-kaitserühma eemaldamiseks lisati 1 g vastavat näite 10 ühendit 10 ml 30% TFA lahusele diklorometaanis. Segu segati toatemperatuuril 30 minutit ja lahusti eemaldati vaakumis rotaatoraurustis. Jääk lahustati etüületanaadis ja pesti küllastunud naatriumvesinikkarbonaadi lahusega. Orgaaniline faas kuivatati magneesiumsulfaadiga ja filtriti ning lahusti eemaldati vaakumis. Saadud 2'-aminometüülbifenüül-2-

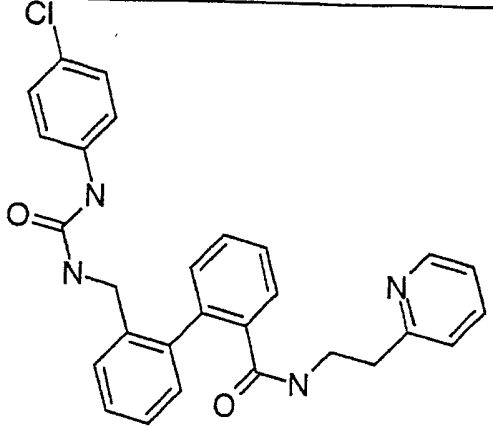
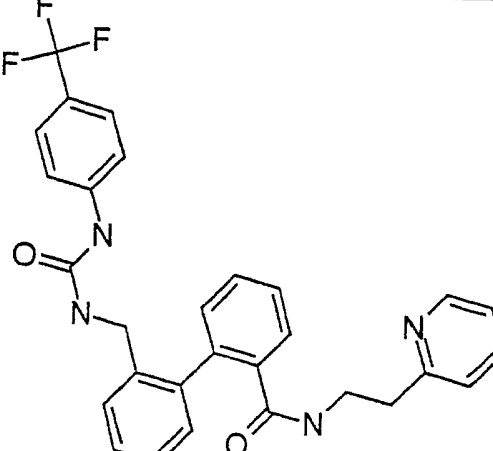
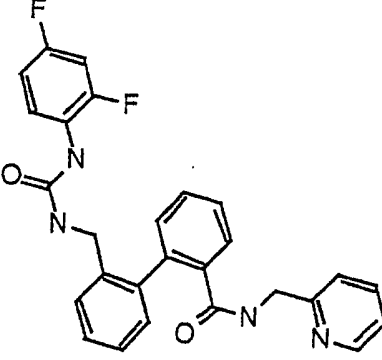
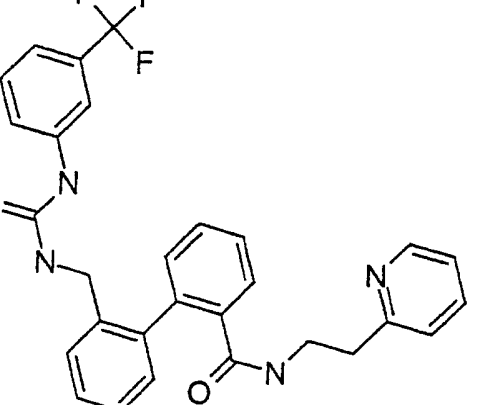
karboksamiididel lasti seejärel reageerida isotsüanaatidega, saades vastavad uuread vastavalt näite 5 menetlusele.

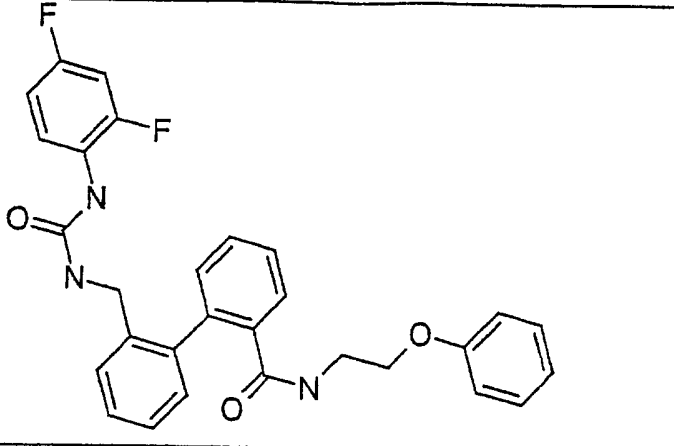
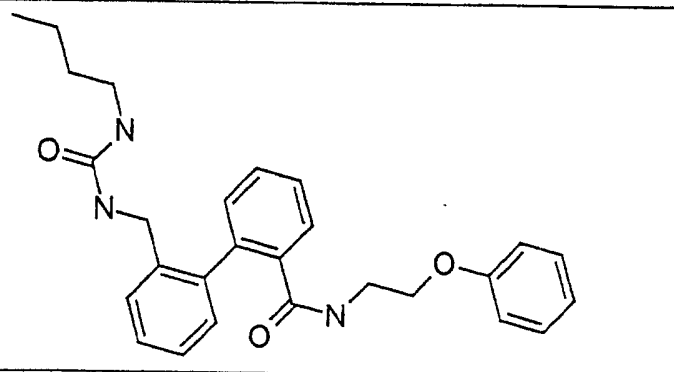
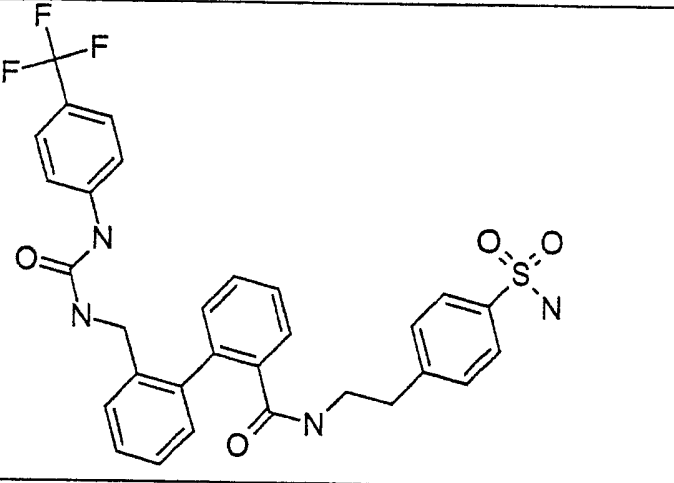
Sel viisil saadi muuhulgas järgmised ühendid.

Näide nr	Struktuur	MS (ES+): m/e =
11 a		480
11 b		486
11 c		466

11 d		504
11 e		521
11 f		439
11 g		437

11 h		561
11 i		547
11 j		585
11 k		553

11 l		484
11 m		519
11 n		473
11 o		519

11 p		502
11 q		446
11 r		597

Leitisekohaste ühendite valmistamise üldmenetlused tahkefaasilise sünteesi teel

Siin toodud kvantitatiivsed andmed vastavad igal juhul alati vaigu laadimisele, mis määrati UV-fotomeetriliselt pärast Fmoc-kaitserühma eemaldamist (vt näiteks “The Combinatorial Chemistry Catalog”, Novabiochem).

Üldmenetlus α -Fmoc-aminohapete kondenseerimiseks Rink-amiidvaiguga

1,5 ekvivalendi HOBt, TOTU, DIPEA ja α -Fmoc-aminohappe lahus DMF-is (5 ml/g vaiku) lisati Rink-amiidpolüstüreenvaigule (seostamisvõime 1,2 mmol/g) ja segu
5 loksutati toatemperatuuril 12 tundi. Vaik eraldati filtrimisega ja pesti 3 korda 10 ml DMF-i, üks kord 10 ml tolueni, üks kord 10 ml metanooli ja 3 korda 10 ml diklorometaaniga. Fmoc-meetodil määrati seostumiseks 0,9 mmol/g kandja kohta.

Fmoc-kaitserühma eemaldamine

10

Fmoc-kaitserühma eemaldamiseks lasti vaigul eelnevalt punduda toatemperatuuril 5 minutit. Pärast DMF/piperidiinilahuse lisamist (4 ml/g vaiku; 1 : 1) loksutati segu toatemperatuuril 20 minutit. Lahus filtriti imifiltriga ja protsessi korrati. Analüütilise proovi võtmine näitas reaktsiooni täielikku toimumist HPLC/MS-uuringute alusel.
15 Pärast reaktsiooni lõppemist pesti vaiku kolm korda diklorometaaniga ja kasutati vahetult kondenseerimiseks.

Üldmenetlus vaiguga seondunud aminohapete kondenseerimiseks 2'-ftaalimidometüülbifenüül-2-karboksüülhappega (prekursor 2)

20

12,2 mg (0,09 mmol) HOBt, 29,5 mg (0,09 mmol) TOTU, 16 μ l (0,09 mmol) DIPEA ja 0,09 mmol 2'-ftaalimidometüülbifenüül-2-karboksüülhappe (prekursor 2) lahus 5 ml DMF-is lisati aminohappega seostatud 100 mg vaigule (0,6-0,8 mmol/g) ja segu loksutati toatemperatuuril 12 tundi. Vaik eraldati filtrimisega ja pesti 3 korda 10 ml
25 DMF-i, üks kord 10 ml tolueni, üks kord 10 ml metanooli ja 3 korda 10 ml diklorometaaniga.

Kandjalt ftaalimido-kaitserühma eemaldamise üldmenetlus

30 5 ml hüdrasiini 10% DMF-lahust lisati Fmoc-kaitstud aminoühendiga laaditud 1 g vaigule ja segu loksutati toatemperatuuril 2 tundi. Vaik eraldati imifiltrimisega. Vaiku

pesti seejärel 3 korda nii 10 ml DMF kui ka diklorometaaniga. Analüütilise proovi võtmine näitas reaktsiooni täielikku toimumist HPLC/MS-uuringute alusel.

Sulfonüülkloriididega kondenseerimise üldmenetlus

5

0,16 ml (0,027 mmol) DIPEA ja 0,027 mmol sulfonüülkloriidi lahus 5 ml DMF-is lisati funktsionaliseeritud 2'-aminometüülbifenüül-2-karboksüülhappega laaditud 100 mg vaigule ja segu loksutati toatemperatuuril 12 tundi. Vaik eraldati imifiltrimisega. Vaiku pesti seejärel 3 korda 10 ml DMF, üks kord 10 ml tolueni, üks kord 10 ml metanooli ja 3 korda 10 ml diklorometaaniga.

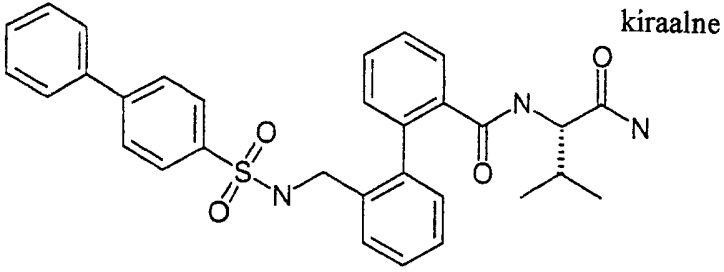
10

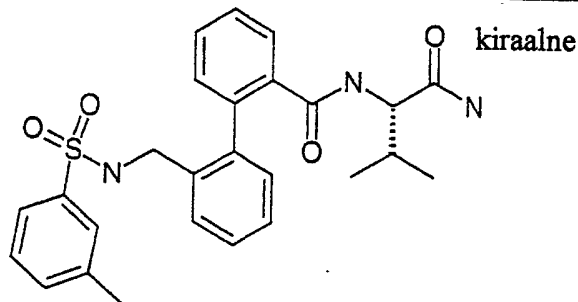
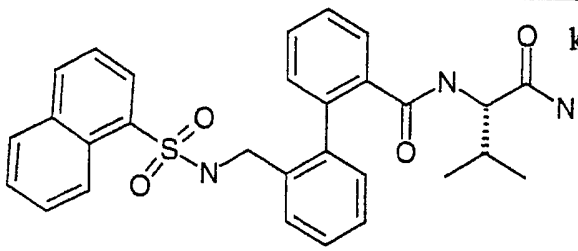
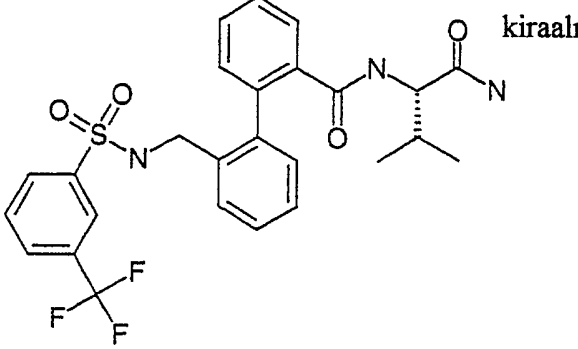
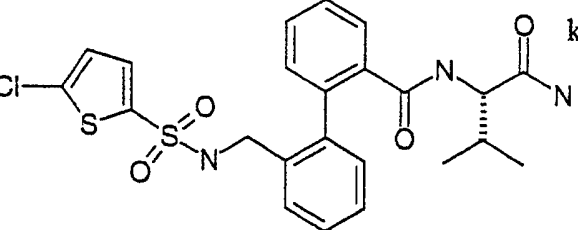
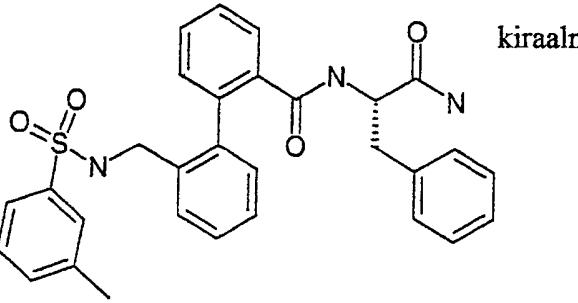
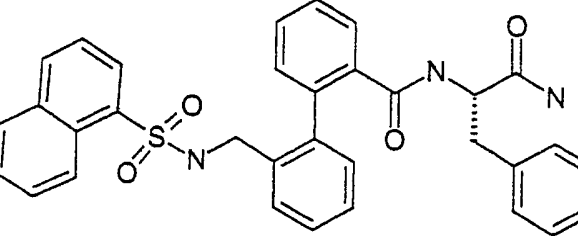
Vaigust eemaldamise üldmenetlus

Eemaldamiseks suspendeeriti vaik segus diklorometaan/trifluoroetaanhape (3 ml/0,1 g vaiku) ja loksutati 1 tund. Vaik eraldati filtrimisega ja pesti 1 ml diklorometaaniga. Ühendatud eemaldamislahus kontseentreeriti rotaatoraurustis. Jääk lahustati diklorometaanis ja kromatografeeriti silikageeliga, kasutades diklorometaani ja etüületanaati või puhastamist preparatiivse HPLC-ga.

15

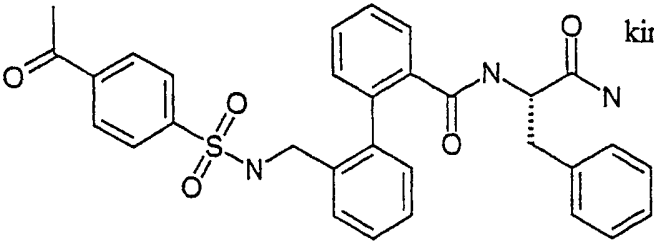
20 Sel viisil saadi muuhulgas järgmised ühendid.

Näide nr	Struktuur	MS (ES+): m/e =
12 a		542

12 b	 <p>kiraalne</p>	480
12 c	 <p>kiraalne</p>	516
12 d	 <p>kiraalne</p>	534
12 e	 <p>kiraalne</p>	506
12 f	 <p>kiraalne</p>	528
12 g	 <p>kiraalne</p>	564

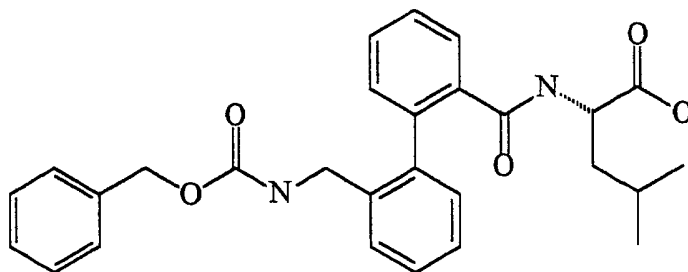
12 h	<p>Chemical structure 12 h: A sulfonamide derivative. The sulfonamide group is attached to a 2,2,2-trifluorophenyl ring. The nitrogen of the sulfonamide is also bonded to a benzyl group. The sulfonamide nitrogen is further bonded to a chiral amide chain: -N(C(=O)C(=O)N)C(=O)C(=O)N, where the chiral center is bonded to a benzyl group.</p>	kiraalne	582
12 i	<p>Chemical structure 12 i: A sulfonamide derivative. The sulfonamide group is attached to a 2-chlorothiophen-5-yl ring. The nitrogen of the sulfonamide is also bonded to a benzyl group. The sulfonamide nitrogen is further bonded to a chiral amide chain: -N(C(=O)C(=O)N)C(=O)C(=O)N, where the chiral center is bonded to a benzyl group.</p>	kiraalne	554
12 j	<p>Chemical structure 12 j: A sulfonamide derivative. The sulfonamide group is attached to a 2,2,2-trifluorophenyl ring. The nitrogen of the sulfonamide is also bonded to a benzyl group. The sulfonamide nitrogen is further bonded to a chiral amide chain: -N(C(=O)C(=O)O)C(=O)C(=O)N, where the chiral center is bonded to a hydroxyl group.</p>	kiraalne	522
12 k	<p>Chemical structure 12 k: A sulfonamide derivative. The sulfonamide group is attached to a 2-chloro-5-methoxyphenyl ring. The nitrogen of the sulfonamide is also bonded to a benzyl group. The sulfonamide nitrogen is further bonded to a chiral amide chain: -N(C(=O)C(=O)N)C(=O)C(=O)N, where the chiral center is bonded to an isopropyl group.</p>	kiraalne	530
12 l	<p>Chemical structure 12 l: A sulfonamide derivative. The sulfonamide group is attached to an indole ring system. The nitrogen of the sulfonamide is also bonded to a benzyl group. The sulfonamide nitrogen is further bonded to a chiral amide chain: -N(C(=O)C(=O)N)C(=O)C(=O)N, where the chiral center is bonded to a benzyl group.</p>	kiraalne	565

5

12 m		556
------	------------------------------------------------------------------------------------	-----

Näide 13 a. 2-{[2'-(bensüüloksükarbonüülaminometüül)bifenüül-2-karbonüül]amino}-
4-metüülpentaanhape

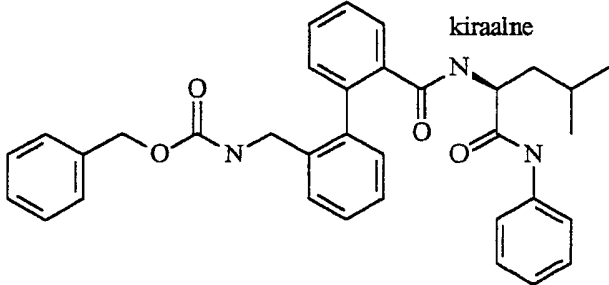
10

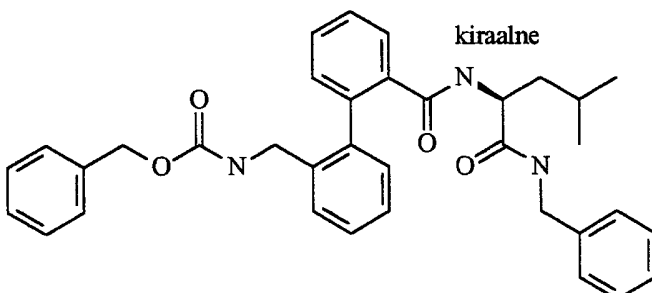
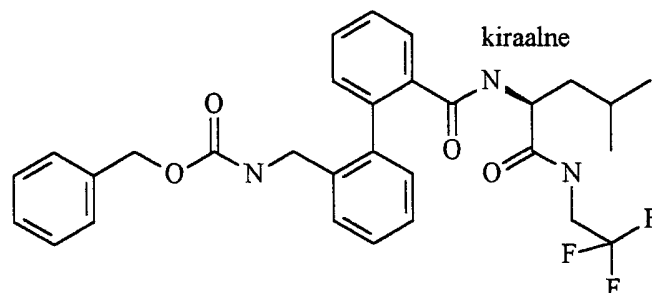
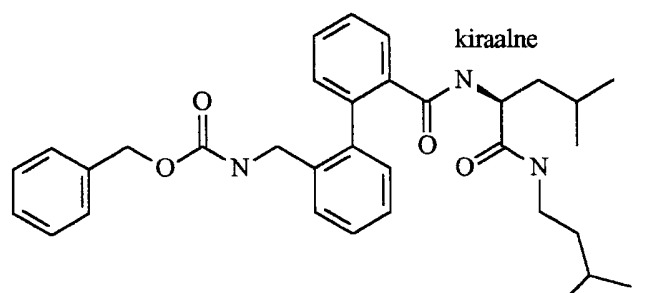


See ühend saadi näite 8 r metüülestrist hüdrolüüsi teel kaaliumhüdroksiidiga temperatuuril 60 °C segus metanool/vesi.

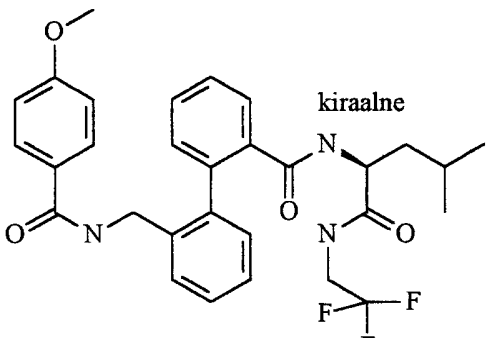
15 Näited 13 b - 13 e

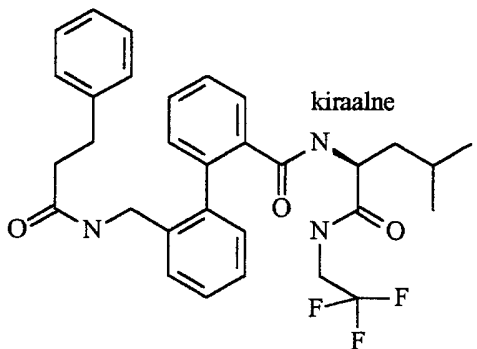
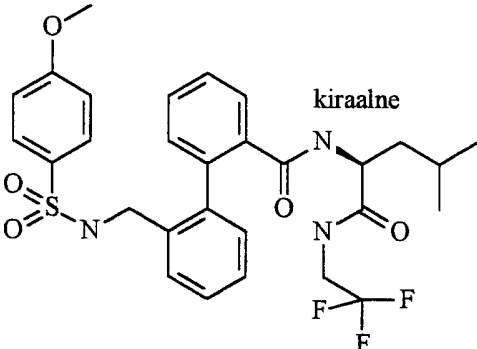
Järgmised ühendid saadi näite 13 a karboksüülhappe kondenseerimisel sobivate amiinidega vastavalt näites 8 toodud üldmenetlusele.

Näide nr	Struktuur	MS (ES+): m/e =
13 b		550

13 c		564
13 d		556
13 e		554

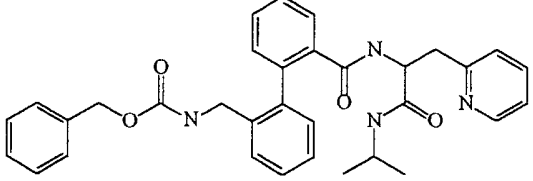
Järgmised ühendid saadi näite 13 c ühendist kaitserühma Z hüdrogenolüütilise eemaldamise ja järgneva reaktsiooniga vastavate happekloriididega.

Näide nr	Struktuur	MS (ES+): m/e =
13 f		556

13 g		554
13 h		592

Lähtudes näite 8 z ühendist, saadi analoogiliselt näidetega 13 a - 13 e hüdrolüüsi teel ja reaktsioonil isopropüülamiiniga järgmine ühend.

5

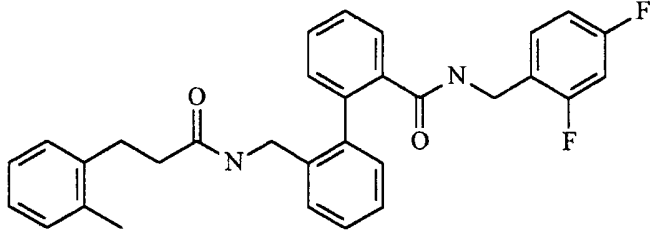
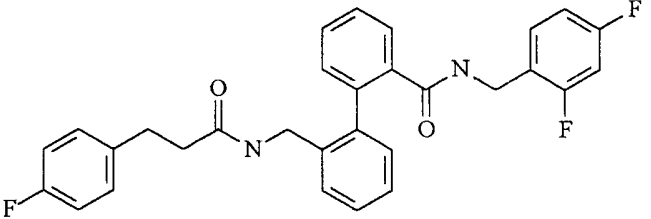
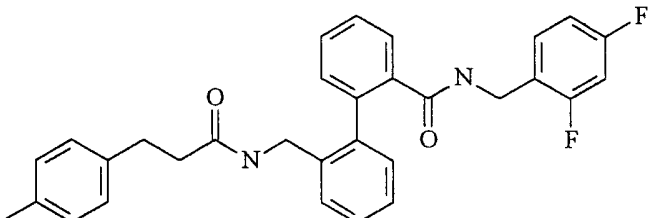
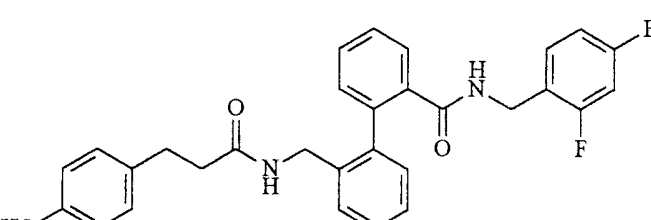
Näide nr	Struktuur	MS (ES+): m/e =
13 i		551

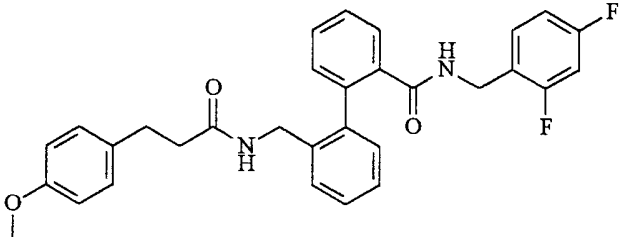
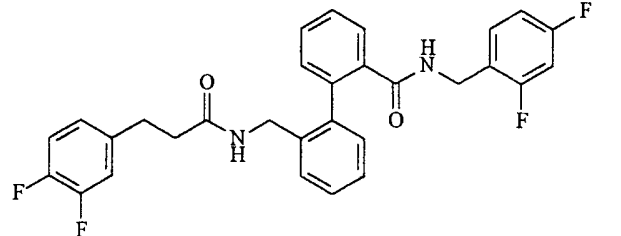
Üldmenetlus 2'-aminometüülbifenüül-2-karboksüülhappe (2,4-difluorobensüül)amiidi kondenseerimiseks karboksüülhappetega karboksamiidide saamiseks (näited 14 a - 14f)

0,27 mmol vastavat karboksüülhappet segati toatemperatuuril 30 minutit 0,27 mmol HOBT ja 0,27 mmol EDAC-ga 1 ml THF-is. Seejärel lisati 1 ml THF-is lahustatud 0,26 mmol 2'-aminometüülbifenüül-2-karboksüülhappe (2,4-difluorobensüül)amiid-

trifluoroetanaati ja segu segati toatemperatuuril öö läbi. Reaktsioonisegu lahjendati EA-ga ja pesti naatriumvesinikkarbonaadi lahuse ja veega. Pärast orgaanilise faasi kontsentreerimist puhastati produktid preparatiivse HPLC-ga.

5 Sel viisil valmistati järgmised ühendid.

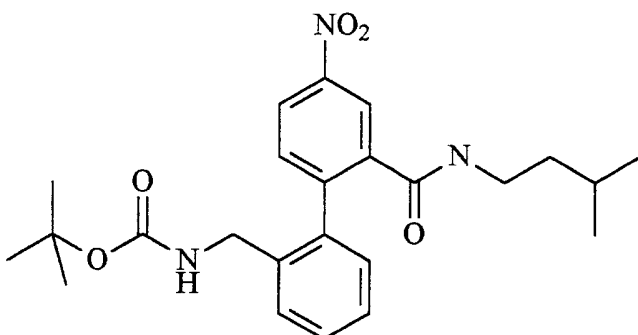
Näide nr	Struktuur	MS (ES+): m/e =
14 a		499
14 b		503
14 c		499
14 d		501

14 e		515
14 f		521

Üldmenetlus bifenüülide sünteesiks Suzuki kondenseerimisega (näited 15 a - 15 b)

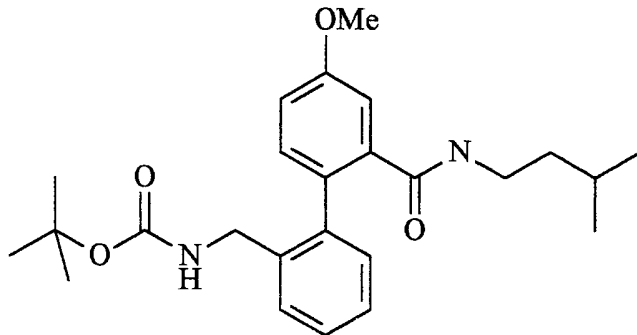
- 58 mg (0,05 mmol) tetrakistrifenüülfosfiinpallaadiumi ja 1 mmol vastavat bromiidi lisati argooniga läbipuhutud dimetoksüetaanile (10 ml). 10 minuti pärast lisati 1,5 mmol vastavat boorhapet ja lõpuks 1 ml 2-molaarset naatriumkarbonaadi lahust (2 mmol).
 5 Segu kuumutati tagasijooksuga argooni atmosfääris 18 tundi, jahutati ja lahjendati 30 ml diklorometaaniga. Segu pesti vee ja naatriumkloriidi küllastunud lahusega, kuivatati naatriumsulfaadiga, kontsentreeriti ja puhastati kromatograafiliselt silikageelil.

- 10 Näide 15 a. 2'-(tert-butoksükarbonüülaminometüül)-4-nitrobifenüül-2-karboksüülhappe (3-metüülbutüül)amiid



- Vastavalt üldmenetlusele saadi kollase tahke aine 350 mg (saagis 79%)
 15 nitroasendatud ühendit.

Näide 15 b. 2'-(*tert*-butoksükarbonüülaminometüül)-4-metoksübifenüül-2-karboksüül-
happe (3-metüülbutüül)amiid

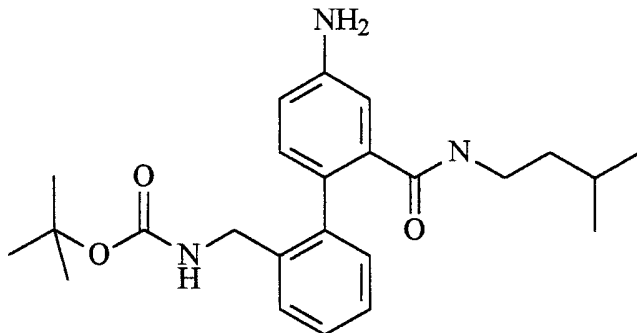


5

Vastavalt üldmenetlusele saadi viskoosse kahvatu õlina 170 mg (saagis 41%) nitroasendatud ühendit.

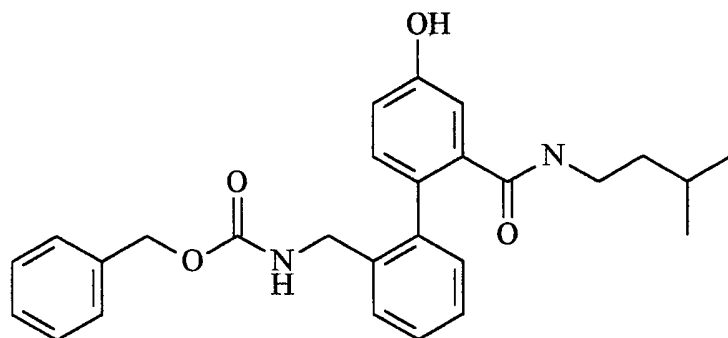
Näide 16 a. 2'-(*tert*-butoksükarbonüülaminometüül)-4-aminobifenüül-2-karboksüül-
happe (3-metüülbutüül)amiid

10



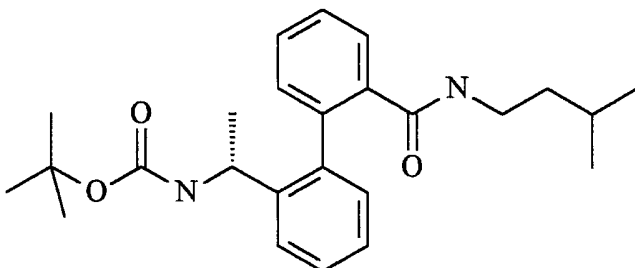
330 mg (0,75 mmol) näite 15 a nitroasendatuid ühendit lahustati etüületanaadis ja hüdrokeeniti vesinikuatmosfääris (1 baar), kasutades spaatliotsatäit 10% palladeeritud süsinikku. 2 tunni pärast filtriti segu läbi tseliidi ja läbipaistev lahus kontseentreeriti. Saagis: 260 mg (84%).

Näide 16 b. 2'-(bensüüloksükarbonüülaminometüül)-4-hüdroksübifenüül-2-karboksüülhappe (3-metüülbutüül)amiid



- 5 150 mg (0,35 mmol) näite 15 b metoksüasendatud ühendit lahustati 5 ml veevabas diklorometaanis ja töödeldi temperatuuril $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ aeglaselt 1,4 ml (1,4 mmol) boortribromiidi 1-molaarse lahusega *n*-heksaanis. 10 minuti pärast soojendati reaktsioonilahus aeglaselt temperatuurini $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Pärast sellel temperatuuril 2-tunnist hoidmist neutraliseeriti segu naatriumvesinikkarbonaadi küllastunud lahusega,
- 10 ekstraheeriti kokku 40 ml diklorometaaniga, kuivatati naatriumsulfaadiga ja kontseentreeriti. Saadud puhastamata produktist (88 mg 2'-aminometüül-4-hüdroksübifenüül-2-karboksüülhappe (3-metüülbutüül)amiidi) lahustati 30 mg (0,1 mmol) 3 ml diklorometaanis ja töödeldi 11 mg (0,11 mmol) trietüülamiini ja 27 mg (0,11 mmol) bensüüloksükarbonüüloksüsuktsiinimiidiga. 3 tunni pärast lahjendati segu
- 15 diklorometaaniga, pesti veega ning orgaaniline faas kuivatati naatriumsulfaadiga ja puhastati RP-HPLC-ga. Saadi 8 mg 2'-(bensüüloksükarbonüülaminometüül)-4-hüdroksübifenüül-2-karboksüülhappe (3-metüülbutüül)amiidi tumeda õlina.

Näide 17 a. *tert*-butüül-{1-[2'-(3-metüülbutüülkarbamouül)]bifenüül-2-üül]etüül}-
karbamaat



5

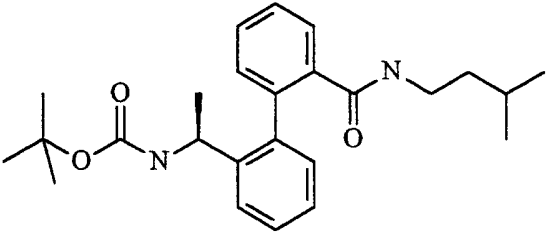
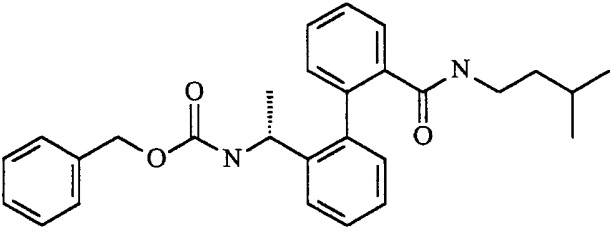
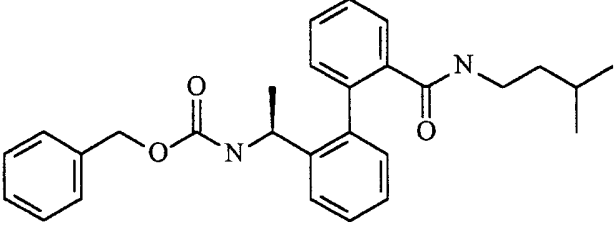
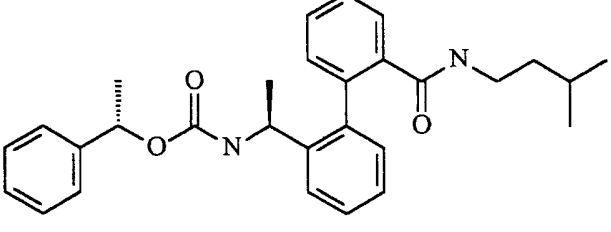
2,2 g (10 mmol) *N*-Boc-(*R*)-fenüületüülamiini lahustati 50 ml veevabas THF-is, jahutati temperatuurini $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ ja töödeldi tilkhaaval 14 ml *tert*-butüüllitiiumiga (1,5 M pentaanlahus, 21 mmol). Segu soojendati kahe tunni jooksul temperatuurini $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, seejärel lisati 4,5 ml (40 mmol) trimetüülboraati ja segu soojendati toatemperatuurini.

10 Lahus jahutati temperatuurini $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, hapestati 10% HCl-ga pH väärtuseni 6, vesifaasi ekstraheeriti diklorometaaniga ja ühendatud orgaanilised faasid pesti NaCl küllastunud lahusega, kuivatati ning kontsentreeriti. Boorhape saadi kahvatukollase vahuna, mida kasutati ilma täiendava puhastamiseta.

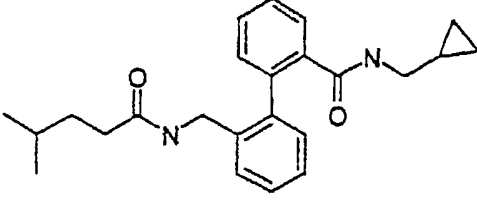
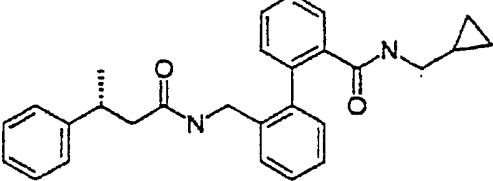
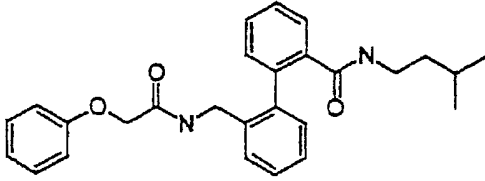
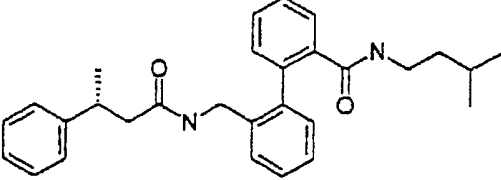
15 Suzuki kondenseerimine viidi läbi vastavalt üldmenetlusele (vt näide 15) kasutades 1 mmol 2-bromo-*N*-(3-metüülbutüül)bensamiidi ja pärast kromatograafilist puhastamist saadi 85 mg (0,2 mmol) bifenuüli.

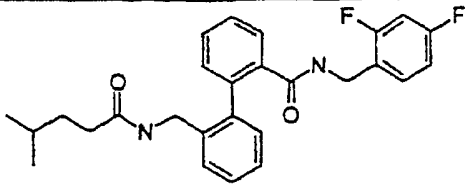
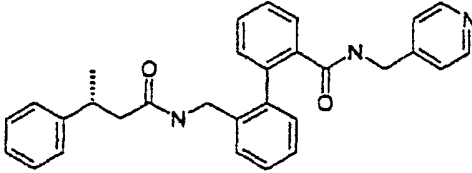
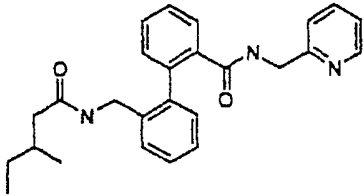
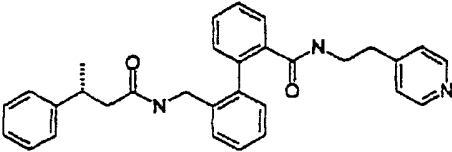
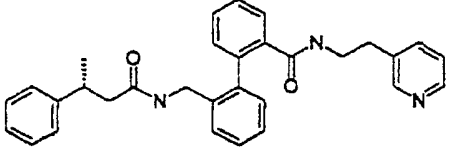
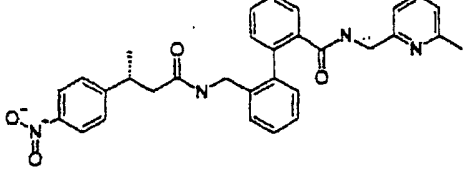
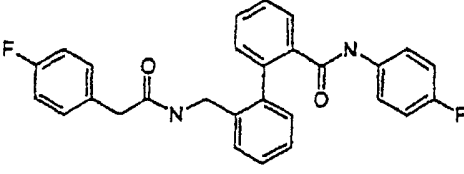
Näited 17 b - 17 e

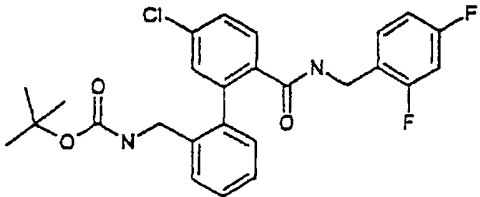
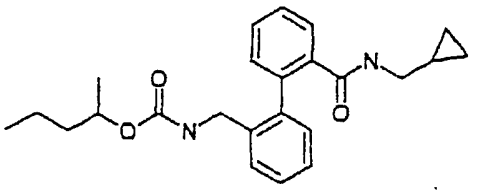
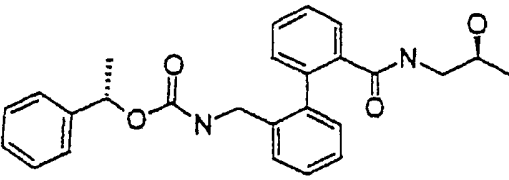
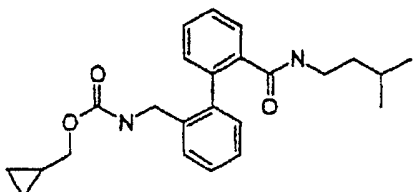
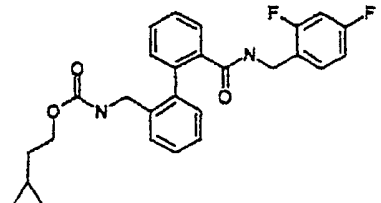
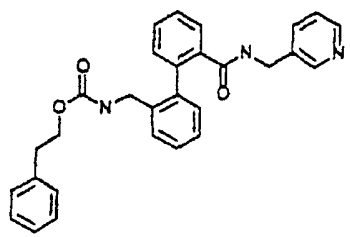
20 Enantiomeer 17 b saadi analoogiliselt näitega 17 a. Boc-rühma eemaldamisega ja konversiooniga vastavateks karbamaatideks muundati ühendid 17 a ja 17 b näidete 17 c kuni 17 e ühenditeks.

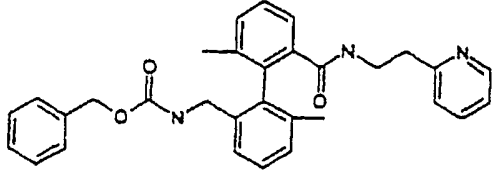
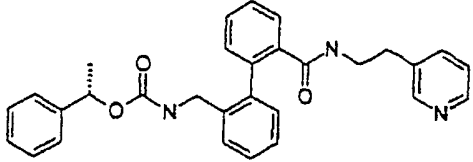
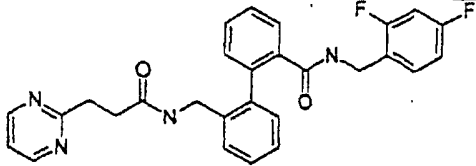
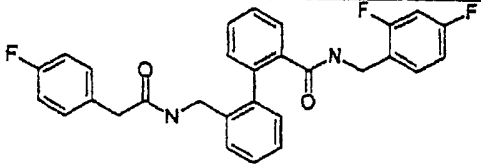
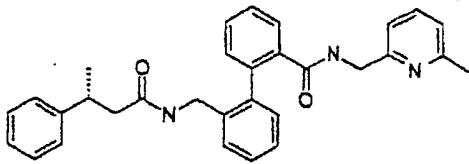
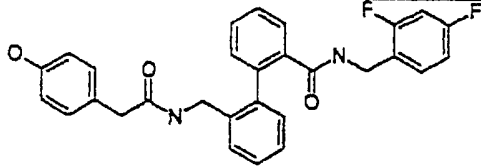
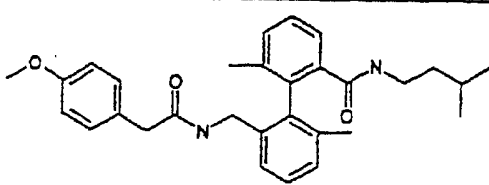
Näide nr	Struktuur	MS (ES+): m/e =
17 b		411
17 c		445
17 d		445
17 e		459

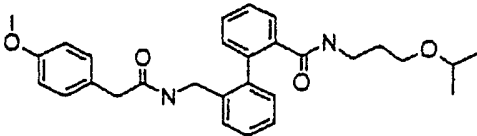
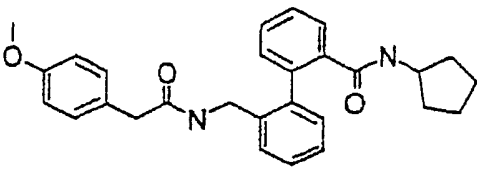
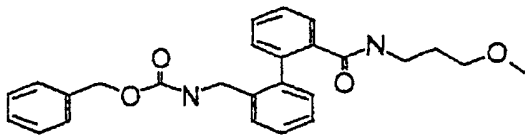
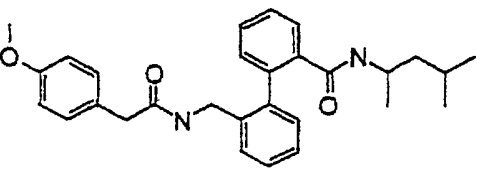
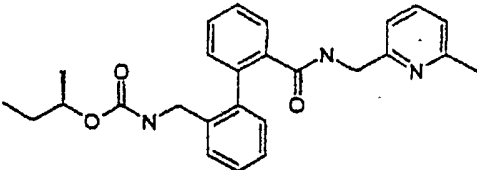
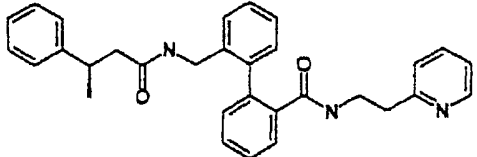
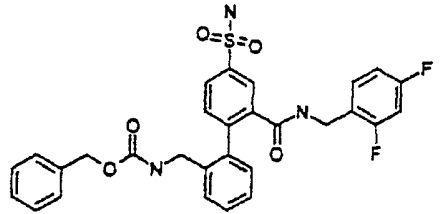
Analoogiliselt näidetes 1 kuni 17 kirjeldatud meetoditega saadi järgmised ühendid.

Näide nr	Struktur	MS (ES+): m/z =
18 a		379
18 b		427
18 c		431
18 d		443

18 e		451
18 f		464
18 g		416
18 h		478
18 i		478
18 j		523
18 k		457

18 l		487
18 m		395
18 n		433
18 o		395
18 p		465
18 q		466

18 r		494
18 s		480
18 t		487
18 u		489
18 v		515
18 w		487
18 x		473

18 y		475
18 z		443
18 aa		433
18 ab		459
18 ac		432
18 ad		478
18 ae		566

5	18 af		505
	18 ag		543
10	18 ah		491
15	18 ai		494

Farmakoloogilised uuringud

20

Inimeste Kv1.5 kanalid ekspresseeriti *Xenopus* ootsüütidesse. Selleks isoleeriti kõigepealt *Xenopus laevis* ootsüüdid ja need defolikuleeriti. Seejärel süstiti neisse ootsüütidesse Kv1.5 kodeeriv *in vitro* sünteesitud RNA. Pärast 1-7 päeva kestnud Kv1.5 valgu ekspressiooni määrati neis ootsüütides Kv1.5 voolud, kasutades kahe

25 mikroelektroodiga pingeklemme. Reeglina aktiveeriti Kv1.5-kanalid sel juhul 500 ms kestvate pingepulssidega 0-40 mV. Vanni loputati järgmise koostisega lahusega: NaCl 96 mM, KCl 2 mM, CaCl₂ 1,8 mM, MgCl₂ 1 mM, HEPES 5 mM (tiitritud NaOH-ga kuni pH 7,4). Need eksperimendid viidi läbi toatemperatuuril. Andmete

30 kogumiseks ja analüüsiks kasutati järgmist aparatuuri: võimendi - Geneclamp (Axon Instruments, Foster City, USA), D/A-konverter (MacLab) ja tarkvara (ADInstruments, Castle Hill, Austraalia). Leiutisekohaseid ühendeid testiti nende lisamisega erinevates

konsentratsioonides vanni lahusele. Ainete toime arvutati Kv1.5 kontrollvoolu, mis määrati lahuses aine puudumisel, inhibeerimise protsendina. Seejärel ekstrapoleeriti andmeid Hilli võrrandi abil eesmärgiga määrata vastavate ainete 50% inhibeeriv kontsentratsioon (IC_{50}).

5

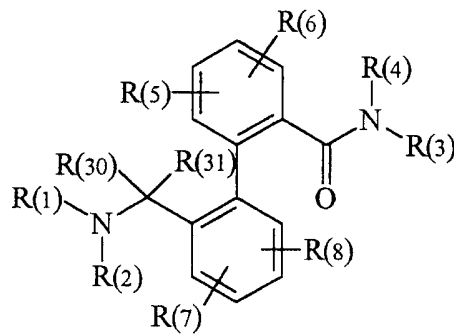
Sel viisil määrati allpool loetletud ühendite IC_{50} väärtused.

Näide nr	IC_{50} [μ M]	Näide nr	IC_{50} [μ M]	Näide nr	IC_{50} [μ M]	Näide nr	IC_{50} [μ M]
1 a	6,1	2 a	2,6	4 a	4,1	6 h	3,0
1 b	3,3	2 b	0,8	4 c	1,4	7 a	~6,0
1 d	1,0	2 c	0,7	4 d	1,8	8 a	0,3
1 e	0,5	2 d	1,7	4 g	3,4	8 b	9,9
1 f	0,4	2 e	4,4	4 h	1,8	8 d	6,4
1 g	0,4	2 f	7,1	4 i	4,7	8 j	4,5
1 h	4,3	2 g	3,3	4 j	7,1	8 k	3,1
1 i	1,7	2 h	2,5	4 k	2,2	8 l	3,5
1 j	0,2	2 i	3,3	4 l	0,8	8 m	5,2
1 k	2,4	2 j	2,5	5 a	4,5	8 n	3,7
1 l	1,4	2 k	3,8	5 c	7,8	8 o	8,4
1 m	0,7	2 m	2,6	5 d	1,9	8 p	1,4
1 n	1,4	3 d	1,7	5 e	7,2	8 q	7,3
1 o	4,4	3 k	2,4	6 a	4,4	8 r	1,0
1 r	0,8	3 l	2,6	6 b	1,8	8 s	1,0
1 s	1,7	3 p	1,9	6 c	2,5	8 x	3,3
1 t	1,3	3 r	1,5	6 d	3,1	8 y	2,8
1 u	0,8	3	3,0	6 e	3,6	8 z	1,6
8 aa	0,8	8 ab	1,2	8 ac	1,1	9 b	3,0
9 c	2,0	9 f	2,2	9 g	2,2	11 a	2,3
11 b	7,3	11 d	3,3	11 g	7,8	11 h	5,8
11 l	2,7	11 m	3,3	11 n	5,9	11 o	4,4

11 p	7,3	12 c	11,2	12 f	11,3	12 g	9,1
12 h	4,8	12 l	10,3	12 m	7,7	13 b	~3,0
13 c	1,4	13 d	0,5	13 e	2,8	13 f	3,4
13 g	1,1	13 h	1,4	13 i	1,2	14 a	3,6
14 b	2,7	14 d	2,0	14 e	0,8	14 f	2,5
15 b	3,1	16 b	5,2	18 a	7,2	18 b	0,4
18 c	4,2	18 d	0,4	18 e	1,7	18 f	1,3
18 g	3,9	18 h	0,8	18 i	0,4	18 j	0,7
18 k	3,0	18 m	2,1	18 n	0,4	18 o	3,6
18 p	4,7	18 q	3,2	18 r	0,7	18 s	0,9
18 u	1,1	18 v	0,4	18 w	5,4	18 x	4,6
17 d	1,3	17 e	1,8	17 c	2,1	18 y	1,9
18 z	1,2	18 aa	0,4	18 ab	1,1	18 ac	10
18 ad	0,3	18 af	5,8	18 ah	2,1	18 ai	6,6

PATENDINÕUDLUS

1. Ühend valemiga I,



5

I

milles:

R(1) on C(O)OR(9), SO₂R(10), COR(11), C(O)NR(12)R(13) või C(S)NR(12)R(13);

10 R(9) on C_xH_{2x}-R(14);

x on 0, 1, 2, 3 või 4,

kusjuures x ei saa olla 0, kui R(14) on OR(15) või SO₂Me;

R(14) on 1, 2, 3, 4, 5 või 6 süsinikuaatomiga alküülrühm, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 või 11 süsinikuaatomiga tsükloalküülrühm, CF₃, C₂F₅, C₃F₇, CH₂F, CHF₂, OR(15), SO₂Me, fenüül-, naftüül-, bifenüül-, furüül-, tienüül- või 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 või 9 süsinikuaatomiga *N*-sisaldav heteroaromaatne rühm,

15

kusjuures fenüül-, naftüül-, bifenüül-, furüül-, tienüül- või *N*-sisaldav heteroaromaatne rühm on asendusrühmadeta või sisaldab 1, 2, või 3 asendusrühma, mis on valitud rühmast, kuhu kuuluvad F, Cl, Br, I, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH, 1, 2, 3 või 4 süsinikuaatomiga alküülrühm, 1, 2, 3 või 4 süsinikuaatomiga alkoksürühm, dimetüülamino-,

20

- sulfamoüül-, metüülsulfonüül- ja metüülsulfonüülamino-
rühm;
- 5 R(15) on 1, 2, 3, 4 või 5 süsinikuaatomiga alküülrühm, 3, 4, 5
või 6 süsinikuaatomiga tsükloalküülrühm, CF₃ või
fenüülrühm, mis on asendusrühmadeta või sisaldab 1, 2
või 3 asendusrühma, mis on valitud rühmast, kuhu
kuuluvad F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂,
COMe, NH₂, OH, 1, 2, 3 või 4 süsinikuaatomiga
alküülrühm, 1, 2, 3 või 4 süsinikuaatomiga alkoksürühm,
10 dimetüülamino-, sulfamoüül-, metüülsulfonüül- ja
metüülsulfonüülaminorühm;
- R(10), R(11) ja R(12)
on üksteisest sõltumatult määratletud analoogiliselt R(9)-ga;
- R(13) on vesinikuaatom, 1, 2, 3 või 4 süsinikuaatomiga alküülrühm või CF₃;
- 15 R(2) on vesinikuaatom, 1, 2, 3 või 4 süsinikuaatomiga alküülrühm või CF₃;
- R(3) on C_yH_{2y}-R(16);
y on 0, 1, 2, 3 või 4,
kusjuures y ei saa olla 0, kui R(16) on OR(17) või SO₂Me;
- 20 R(16) on 1, 2, 3, 4, 5 või 6 süsinikuaatomiga alküülrühm, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10
või 11 süsinikuaatomiga tsükloalküülrühm, CF₃, C₂F₅, C₃F₇, CH₂F,
CHF₂, OR(17), SO₂Me, fenüül-, naftüül-, furüül-, tienüül- või 1, 2, 3, 4,
5, 6, 7, 8 või 9 süsinikuaatomiga *N*-sisaldav heteroaromaatne rühm,
kusjuures fenüül-, naftüül-, furüül-, tienüül- või *N*-sisaldav
heteroaromaatne rühm on asendusrühmadeta või sisaldab 1, 2,
25 või 3 asendusrühma, mis on valitud rühmast, kuhu kuuluvad F,
Cl, Br, I, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂,
OH, 1, 2, 3 või 4 süsinikuaatomiga alküülrühm, 1, 2, 3 või 4
süsinikuaatomiga alkoksürühm, dimetüülamino-, sulfamoüül-,
metüülsulfonüül- ja metüülsulfonüülaminorühm;

- R(17) on vesinikuaatom, 1, 2, 3, 4 või 5 süsinikuaatomiga alküülrühm, 3, 4, 5 või 6 süsinikuaatomiga tsükloalküülrühm, CF₃, fenüül- või 2-, 3- või 4-püridüülrühm,
- 5 kusjuures fenüül- või 2-, 3- või 4-püridüülrühm on asendusrühmadeta või sisaldab 1, 2, või 3 asendusrühma, mis on valitud rühmast, kuhu kuuluvad F, Cl, Br, I, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH, 1, 2, 3 või 4 süsinikuaatomiga alküülrühm, 1, 2, 3 või 4 süsinikuaatomiga alkoksürühm, dimetüülamino-,
- 10 sulfamoüül-, metüülsulfonüül- ja metüülsulfonüülamino- rühm;
- või
- R(3) on CHR(18)R(19);
- R(18) on vesinikuaatom või C_zH_{2z}-R(16), kusjuures R(16) on määratletud
- 15 vastavalt ülaltoodule;
- z on 0, 1, 2 või 3;
- R(19) on COOH, CONH₂, CONR(20)R(21), COOR(22), CH₂OH;
- R(20) on vesinikuaatom, 1, 2, 3, 4 või 5 süsinikuaatomiga alküülrühm, C_vH_{2v}-CF₃ või C_wH_{2w}-fenüülrühm,
- 20 kusjuures fenüülituum on asendusrühmadeta või sisaldab 1, 2, või 3 asendusrühma, mis on valitud rühmast, kuhu kuuluvad F, Cl, Br, I, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH, 1, 2, 3 või 4 süsinikuaatomiga alküülrühm, 1, 2, 3 või 4 süsinikuaatomiga alkoksürühm, dimetüülamino-,
- 25 sulfamoüül-, metüülsulfonüül- ja metüülsulfonüülamino- rühm;
- v on 0, 1, 2 või 3;
- w on 0, 1, 2 või 3;
- 30 R(21) on vesinikuaatom või 1, 2, 3, 4 või 5 süsinikuaatomiga alküülrühm;

- R(22) on 1, 2, 3, 4 või 5 süsinikuaatomiga alküülrühm;
- R(4) on vesinikuaatom, 1, 2, 3, 4, 5 või 6 süsinikuaatomiga alküülrühm või CF₃;
või R(3) ja R(4)
- moodustavad koos ahela 4 või 5 metüleenrühmast, millest üks metüleenrühm
5 võib olla asendatud -O-, -S-, -NH-, -N(metüül)- või -N(bensüül)-rühmaga;
- R(5), R(6), R(7) ja R(8)
- on üksteisest sõltumatult vesinikuaatom, F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, CN, COOMe,
CONH₂, COMe, NH₂, OH, 1, 2, 3 või 4 süsinikuaatomiga alküülrühm, 1, 2, 3
või 4 süsinikuaatomiga alkoksürühm, dimetüülamino-, sulfamoüül-,
10 metüülsulfonüül- või metüülsulfonüülaminorühm;
- R(30) ja R(31)
- on teineteisest sõltumatult vesinikuaatom või 1, 2 või 3 süsinikuaatomiga
alküülrühm;
- või
- 15 R(30) ja R(31)
- moodustavad koos ahela 2 metüleenrühmast;
või selle farmatseutiliselt vastuvõetavad soolad.
2. Ühend valemiga I vastavalt nõudluspunktile 1, milles:
- 20 R(1) on C(O)OR(9), SO₂R(10), COR(11) või C(O)NR(12)R(13);
- R(9) on C_xH_{2x}-R(14);
- x on 0, 1, 2, 3 või 4,
kusjuures x ei saa olla 0 kui R(14) on OR(15);
- R(14) on 1, 2, 3 või 4 süsinikuaatomiga alküülrühm, 3, 4, 5, 6, 7, 8 või
25 9 süsinikuaatomiga tsükloalküülrühm, CF₃, C₂F₅, OR(15),
fenüül-, furüül-, tienüül- või 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 või 9
süsinikuaatomiga N-sisaldav heteroaromaatne rühm,
- kusjuures fenüül-, furüül-, tienüül- või N-sisaldav
heteroaromaatne rühm on asendusrühmadeta või sisaldab
30 1, 2, või 3 asendusrühma, mis on valitud rühmast, kuhu
kuuluvad F, Cl, Br, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, COOMe,

- 5
 CONH₂, COMe, NH₂, OH, 1, 2, 3 või 4 süsinikuaatomiga alküülrühm, 1, 2, 3 või 4 süsinikuaatomiga alkoksürühm, dimetüülamino-, sulfamoüül-, metüülsulfonüül- ja metüülsulfonüülaminorühm;
- R(15) on 1, 2, 3, 4 või 5 süsinikuaatomiga alküülrühm, 3, 4, 5 või 6 süsinikuaatomiga tsükloalküülrühm, CF₃ või fenüülrühm,
- 10
 mis on asendusrühmadeta või sisaldab 1, 2 või 3 asendusrühma, mis on valitud rühmast, kuhu kuuluvad F, Cl, Br, CF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂, COMe, OH, 1, 2, 3 või 4 süsinikuaatomiga alküülrühm, 1, 2, 3 või 4 süsinikuaatomiga alkoksürühm, dimetüülamino-, sulfamoüül-, metüülsulfonüül- ja metüül-
- 15
 sulfonüülaminorühm;
- R(10), R(11) ja R(12)
 on üksteisest sõltumatult määratletud analoogiliselt R(9)-ga;
- R(13) on vesinikuaatom, 1, 2, 3 või 4 süsinikuaatomiga alküülrühm või CF₃;
- 20 R(2) on vesinikuaatom, 1, 2, 3 või 4 süsinikuaatomiga alküülrühm või CF₃;
- R(3) on C_yH_{2y}-R(16);
 y on 0, 1, 2, 3 või 4,
 kusjuures y ei saa olla 0, kui R(16) on OR(17);
- R(16) on 1, 2, 3 või 4 süsinikuaatomiga alküülrühm, 3, 4, 5, 6, 7, 8 või 9 süsinikuaatomiga tsükloalküülrühm, CF₃, C₂F₅, OR(17), fenüül-, furüül-, tienüül- või 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 või 9 süsinikuaatomiga *N*-sisaldav heteroaromaatne rühm,
- 25
 kusjuures fenüül-, furüül-, tienüül- või *N*-sisaldav heteroaromaatne rühm on asendusrühmadeta või sisaldab 1, 2, või 3 asendusrühma, mis on valitud rühmast, kuhu kuuluvad F, Cl, Br, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂,
- 30

OH, 1, 2, 3 või 4 süsinikuaatomiga alküülrühm, 1, 2, 3 või 4 süsinikuaatomiga alkoksürühm, dimetüülamino-, sulfamoüül-, metüülsulfonüül- ja metüülsulfonüülaminorühm;

5 R(17) on 1, 2, 3, 4 või 5 süsinikuaatomiga alküülrühm, 3, 4, 5 või 6 süsinikuaatomiga tsükloalküülrühm, CF₃, fenüül- või 2-, 3- või 4-püridüülrühm,

10 kusjuures fenüül- või 2-, 3- või 4-püridüülrühm on asendusrühmadeta või sisaldab 1, 2, või 3 asendusrühma, mis on valitud rühmast, kuhu kuuluvad F, Cl, Br, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂, COMe, OH, 1, 2, 3 või 4 süsinikuaatomiga alküülrühm, 1, 2, 3 või 4 süsinikuaatomiga alkoksürühm, dimetüülamino-, sulfamoüül-, metüülsulfonüül- ja metüülsulfonüülamino- rühm;

15 või

R(3) on CHR(18)R(19);

R(18) on vesinikuaatom või C_zH_{2z}-R(16), kusjuures R(16) on määratletud vastavalt ülaltoodule;

z on 0, 1, 2 või 3;

20 R(19) on CONH₂, CONR(20)R(21), COOR(22), CH₂OH;

R(20) on vesinikuaatom, 1, 2, 3, 4 või 5 süsinikuaatomiga alküülrühm, C_vH_{2v}-CF₃ või C_wH_{2w}-fenüülrühm,

25 kusjuures fenüülituum on asendusrühmadeta või sisaldab 1, 2, või 3 asendusrühma, mis on valitud rühmast, kuhu kuuluvad F, Cl, Br, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH, 1, 2, 3 või 4 süsinikuaatomiga alküülrühm, 1, 2, 3 või 4 süsinikuaatomiga alkoksürühm, dimetüülamino-, sulfamoüül-, metüülsulfonüül- ja metüülsulfonüülamino- rühm;

30

v on 0, 1, 2 või 3;

w on 0, 1, 2 või 3;

R(21) on vesinikuaatom või 1, 2, 3, 4 või 5 süsinikuaatomiga alküülrühm;

R(22) on 1, 2, 3, 4 või 5 süsinikuaatomiga alküülrühm;

5 R(4) on vesinikuaatom, 1, 2, 3, 4, 5 või 6 süsinikuaatomiga alküülrühm või CF₃;

R(5), R(6), R(7) ja R(8)

on üksteisest sõltumatult vesinikuaatom, F, Cl, Br, CF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH, 1, 2, 3 või 4 süsinikuaatomiga alküülrühm, 1, 2, 3 või 4 süsinikuaatomiga alkoksürühm, dimetüülamino-, sulfamooül-,

10 metüülsulfonüül- ja metüülsulfonüülaminorühm;

R(30) ja R(31)

on teineteisest sõltumatult vesinikuaatom või 1, 2 või 3 süsinikuaatomiga alküülrühm;

või

15 R(30) ja R(31)

moodustavad koos ahela 2 metüleenrühmast;

või selle farmatseutiliselt vastuvõetavad soolad.

3. Ühend valemiga I vastavalt nõudluspunktile 1 või 2, milles:

20 R(1) on C(O)OR(9), SO₂R(10), COR(11) või C(O)NR(12)R(13);

R(9) on C_xH_{2x}-R(14);

x on 0, 1, 2, 3 või 4,

kusjuures x ei saa olla 0 kui R(14) on OR(15);

R(14) on 3, 4, 5, 6, 7, 8 või 9 süsinikuaatomiga tsükloalküülrühm, CF₃,

25 OR(15), fenüül-, furüül-, tienüül- või 3, 4 või 5 süsinikuaatomiga

N-sisaldav heteroaromaatne rühm,

kusjuures fenüül-, furüül-, tienüül- või N-sisaldav heteroaromaatne rühm on asendusrühmadeta või sisaldab

1 või 2 asendusrühma, mis on valitud rühmast, kuhu

30 kuuluvad F, Cl, Br, CF₃, OCF₃, CN, COOMe, CONH₂,

COMe, OH, 1, 2 või 3 süsinikuaatomiga alküülrühm, 1

või 2 süsinikuaatomiga alkoksürühm, dimetüülamino-, sulfamoüül-, metüülsulfonüül- ja metüülsulfonüülamino- rühm;

- 5 R(15) on 1 või 2 süsinikuaatomiga alküülrühm, 3, 4, 5 või 6 süsinikuaatomiga tsükloalküülrühm, CF₃ või fenüülrühm, mis on asendusrühmadeta või sisaldab 1 või 2 asendusrühma, mis on valitud rühmast, kuhu kuuluvad F, Cl, Br, CF₃, CN, COOMe, CONH₂, COMe, OH, 1, 2 või 3 süsinikuaatomiga
- 10 alküülrühm, 1 või 2 süsinikuaatomiga alkoksürühm, dimetüülamino-, sulfamoüül-, metüülsulfonüül- ja metüülsulfonüülaminorühm;

R(10), R(11) ja R(12)

on üksteisest sõltumatult määratletud analoogiliselt R(9)-ga;

- 15 R(13) on vesinikuaatom;

R(2) on vesinikuaatom või 1, 2 või 3 süsinikuaatomiga alküülrühm;

R(3) on CHR(18)R(19);

R(18) on vesinikuaatom või C_zH_{2z}-R(16);

z on 0, 1, 2 või 3;

- 20 R(19) on CONH₂, CONR(20)R(21), COOR(22) või CH₂OH;

R(20) on vesinikuaatom, 1, 2, 3, 4 või 5 süsinikuaatomiga alküülrühm, C_vH_{2v}-CF₃ või C_wH_{2w}-fenüülrühm,

- 25 kusjuures fenüülituum on asendusrühmadeta või sisaldab 1, 2, või 3 asendusrühma, mis on valitud rühmast, kuhu kuuluvad F, Cl, Br, CF₃, CN, COOMe, CONH₂, COMe, OH, 1, 2 või 3 süsinikuaatomiga alküülrühm, 1 või 2 süsinikuaatomiga alkoksürühm, dimetüülamino-, sulfamoüül-, metüülsulfonüül- ja metüülsulfonüülamino- rühm;

- 30 v on 0, 1, 2 või 3;

w on 0, 1, 2 või 3;

R(21) on vesinikuaatom või 1, 2, 3, 4 või 5 süsinikuaatomiga alküülrühm;

R(22) on 1, 2, 3, 4 või 5 süsinikuaatomiga alküülrühm;

5 R(16) on 1, 2 või 3 süsinikuaatomiga alküülrühm, 3, 4, 5, 6, 7, 8 või 9 süsinikuaatomiga tsükloalküülrühm, CF₃, OR(17), fenüül-, furüül-, tienüül- või 3, 4, või 5 süsinikuaatomiga *N*-sisaldav heteroaromaatne rühm,

10 kusjuures fenüül-, furüül-, tienüül- või *N*-sisaldav heteroaromaatne rühm on asendusrühmadeta või sisaldab 1 või 2 asendusrühma, mis on valitud rühmast, kuhu kuuluvad F, Cl, Br, CF₃, OCF₃, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH, 1, 2 või 3 süsinikuaatomiga alküülrühm, 1 või 2 süsinikuaatomiga alkoksürühm, dimetüülamino-, sulfamoüül-, metüülsulfonüül- ja metüülsulfonüülamino-

15 rühm;

R(17) on 1, 2, 3 või 4 süsinikuaatomiga alküülrühm, 3, 4, 5 või 6 süsinikuaatomiga tsükloalküülrühm, CF₃, fenüül- või 2-, 3- või 4-püridüülrühm,

20 kusjuures fenüül- või 2-, 3- või 4-püridüülrühm on asendusrühmadeta või sisaldab 1, 2, või 3 asendusrühma, mis on valitud rühmast, kuhu kuuluvad F, Cl, Br, CF₃, OCF₃, CN, COOMe, CONH₂, COMe, OH, 1, 2, 3 või 4 süsinikuaatomiga alküülrühm, 1, 2, 3 või 4 süsinikuaatomiga alkoksürühm, dimetüülamino-, sulfamoüül-, metüülsulfonüül- ja metüülsulfonüülamino-

25 rühm;

R(4) on vesinikuaatom või 1 või 2 süsinikuaatomiga alküülrühm;

R(5), R(6), R(7) ja R(8)

30 on üksteisest sõltumatult vesinikuaatom, F, Cl, Br, CF₃, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH, 1, 2 või 3 süsinikuaatomiga alküülrühm, 1 või 2

süsinikuaatomiga alkoksürühm, dimetüülamino-, sulfamoüül-, metüülsulfonüül- või metüülsulfonüülaminorühm;

R(30) ja R(31)

on teineteisest sõltumatult vesinikuaatom või metüülrühm;

5 või

R(30) ja R(31)

moodustavad koos ahela 2 metüleenrühmast;

või selle farmatseutiliselt vastuvõetavad soolad.

10 4. Ühend valemiga I vastavalt nõudluspunktile 1 või 2, milles:

R(1) on C(O)OR(9), SO₂R(10), COR(11) või C(O)NR(12)R(13);

R(9) on C_xH_{2x}-R(14);

x on 0, 1, 2, 3 või 4,

kusjuures x ei saa olla 0 kui R(14) on OR(15);

15 R(14) on 1, 2, 3 või 4 süsinikuaatomiga alküülrühm, 3, 4, 5, 6, 7, 8 või 9 süsinikuaatomiga tsükloalküülrühm, rühm CF₃, OR(15), fenüül-, furüül-, tienüül- või 3, 4 või 5 süsinikuaatomiga *N*-sisaldav heteroaromaatne rühm,

20

kusjuures fenüül-, furüül-, tienüül- või *N*-sisaldav heteroaromaatne rühm on asendusrühmadeta või sisaldab 1 või 2 asendusrühma, mis on valitud rühmast, kuhu kuuluvad F, Cl, Br, CF₃, OCF₃, CN, COOMe, CONH₂, COMe, OH, 1, 2 või 3 süsinikuaatomiga alküülrühm, 1 või 2 süsinikuaatomiga alkoksürühm, dimetüülamino-, sulfamoüül-, metüülsulfonüül- ja metüülsulfonüülamino- rühm;

25

R(15) on 1 või 2 süsinikuaatomiga alküülrühm, 3, 4, 5 või 6 süsinikuaatomiga tsükloalküülrühm, CF₃ või fenüülrühm,

30

mis on asendusrühmadeta või sisaldab 1 või 2 asendusrühma, mis on valitud rühmast, kuhu kuuluvad F, Cl, Br, CF₃, CN, COOMe, CONH₂,

COMe, OH, 1, 2 või 3 süsinikuaatomiga
alküülrühm, 1 või 2 süsinikuaatomiga
alkoksürühm, dimetüülamino-, sulfamoüül-,
metüülsulfonüül- ja metüülsulfonüülaminorühm;

- 5 R(10), R(11) ja R(12)
on üksteisest sõltumatult määratletud analoogiliselt R(9)-ga;
R(13) on vesinikuaatom;
- R(2) on vesinikuaatom või 1, 2 või 3 süsinikuaatomiga alküülrühm;
- R(3) on C_yH_{2y} -R(16);
- 10 y on 0, 1, 2, 3 või 4;
kusjuures y ei saa olla 0 kui R(16) on OR(17);
- R(16) on 1, 2 või 3 süsinikuaatomiga alküülrühm, 3, 4, 5, 6, 7, 8 või 9
süsinikuaatomiga tsükloalküülrühm, rühm CF_3 , OR(17), fenüül-, furüül-,
tienüül- või 3, 4, või 5 süsinikuaatomiga *N*-sisaldav heteroaromaatne
15 rühm,
kusjuures fenüül-, furüül-, tienüül- või *N*-sisaldav
heteroaromaatne rühm on asendusrühmadeta või sisaldab 1 või 2
asendusrühma, mis on valitud rühmast, kuhu kuuluvad F, Cl, Br,
 CF_3 , OCF_3 , CN, COOMe, $CONH_2$, COMe, NH_2 , OH, 1, 2 või 3
20 süsinikuaatomiga alküülrühm, 1 või 2 süsinikuaatomiga
alkoksürühm, dimetüülamino-, sulfamoüül-, metüülsulfonüül- ja
metüülsulfonüülaminorühm;
- R(17) on 1, 2, 3, 4 või 5 süsinikuaatomiga alküülrühm, 3, 4, 5 või 6
süsinikuaatomiga tsükloalküülrühm, CF_3 , fenüül- või 2-, 3- või
25 4-püridüülrühm,
kusjuures fenüül- või 2-, 3- või 4-püridüülrühm on
asendusrühmadeta või sisaldab 1, 2, või 3 asendusrühma,
mis on valitud rühmast, kuhu kuuluvad F, Cl, Br, CF_3 ,
 OCF_3 , NO_2 , CN, COOMe, $CONH_2$, COMe, OH, 1, 2, 3
30 või 4 süsinikuaatomiga alküülrühm, 1, 2, 3 või 4
süsinikuaatomiga alkoksürühm, dimetüülamino-,

sulfamoüül-, metüülsulfonüül- ja metüülsulfonüülamino-
rühm;

R(4) on vesinikuaatom või 1 või 2 süsinikuaatomiga alküülrühm;

R(5), R(6), R(7) ja R(8)

5 on üksteisest sõltumatult vesinikuaatom, F, Cl, Br, CF₃, CN, COOMe, CONH₂,
COMe, NH₂, OH, 1, 2 või 3 süsinikuaatomiga alküülrühm, 1 või 2
süsinikuaatomiga alkoksürühm, dimetüülamino-, sulfamoüül-, metüülsulfonüül-
või metüülsulfonüülamino- rühm;

R(30) ja R(31)

10 on teineteisest sõltumatult vesinikuaatom või metüülrühm;

või

R(30) ja R(31)

moodustavad koos ahela 2 metüleenrühmast;

või selle farmatseutiliselt vastuvõetavad soolad.

15

5. Ühend valemiga I vastavalt ühele või mitmele nõudluspunktile 1, 2 või 4, milles:

R(1) on C(O)OR(9), SO₂R(10), COR(11) või C(O)NR(12)R(13);

R(9) on C_xH_{2x}-R(14);

x on 0, 1, 2 või 3;

20 R(14) on 1, 2, 3 või 4 süsinikuaatomiga alküülrühm, 3, 4, 5, 6, 7, 8 või
9 süsinikuaatomiga tsükloalküülrühm, rühm CF₃, fenüül- või
püridüülrühm,

kusjuures fenüül- või püridüülrühm on
asendusrühmadeta või sisaldab 1 või 2 asendusrühma,
25 mis on valitud rühmast, kuhu kuuluvad F, Cl, CF₃, OCF₃,
OH, 1, 2 või 3 süsinikuaatomiga alküülrühm ja 1 või 2
süsinikuaatomiga alkoksürühm;

R(10), R(11) ja R(12)

on üksteisest sõltumatult määratletud analoogiliselt R(9)-ga;

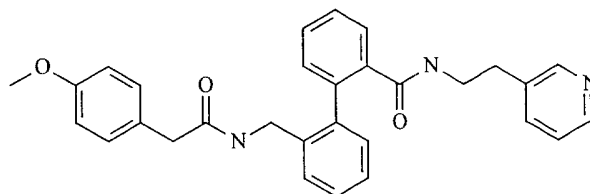
30 R(13) on vesinikuaatom;

R(2) on vesinikuaatom;

- R(3) on $C_yR_{2y}-R(16)$;
 y on 0, 1 või 2;
 R(16) on 1, 2 või 3 süsinikuaatomiga alküülrühm, 5 või 6 süsinikuaatomiga tsükloalküülrühm, CF_3 , fenüül- või püridüülrühm,
- 5 kusjuures fenüül- või püridüülrühm on asendusrühmadeta või sisaldab 1 või 2 asendusrühma, mis on valitud rühmast, kuhu kuuluvad F, Cl, CF_3 , OCF_3 , OH, 1, 2 või 3 süsinikuaatomiga alküülrühm ja 1 või 2 süsinikuaatomiga alkoksürühm,
- R(4) on vesinikuaatom;
- 10 R(5), R(6), R(7) ja R(8)
 on üksteisest sõltumatult vesinikuaatom, F, CF_3 , CN, COOMe, $CONH_2$, NH_2 , OH, 1, 2 või 3 süsinikuaatomiga alküülrühm või 1 või 2 süsinikuaatomiga alkoksürühm;
- R(30) ja R(31)
- 15 on üksteisest sõltumatult vesinikuaatom või metüülrühm;
 või
 R(30) ja R(31)
 moodustavad koos ahela 2 metüleenrühmast;
 või selle farmatseutiliselt vastuvõetavad soolad.
- 20
6. Ühend valemiga I vastavalt ühele või mitmele nõudluspunktile 1, 2, 4 või 5, milles:
- R(1) on $C(O)OR(9)$ või $COR(11)$;
 R(9) on $C_xH_{2x}-R(14)$;
 x on 0, 1, 2 või 3;
- 25 R(14) on 5 või 6 süsinikuaatomiga tsükloalküülrühm või fenüülrühm,
 kusjuures fenüülrühm on asendusrühmadeta või sisaldab 1 või 2 asendusrühma, mis on valitud rühmast, kuhu kuuluvad F, Cl, CF_3 , OCF_3 , 1, 2 või 3 süsinikuaatomiga alküülrühm ja 1 või 2 süsinikuaatomiga alkoksürühm;
- 30 R(11) on määratletud analoogiliselt R(9)-ga;
 R(2) on vesinikuaatom;

- R(3) on $C_yR_{2y}-R(16)$;
 y on 0, 1 või 2;
 R(16) on 1, 2 või 3 süsinikuaatomiga alküülrühm, 5 või 6 süsinikuaatomiga tsükloalküülrühm, CF_3 , fenüül- või püridüülrühm,
 5 kusjuures fenüül- või püridüülrühm on asendusrühmadeta või sisaldab 1 või 2 asendusrühma, mis on valitud rühmast, kuhu kuuluvad F, Cl, CF_3 , OCF_3 , 1, 2 või 3 süsinikuaatomiga alküülrühm ja 1 või 2 süsinikuaatomiga alkoksürühm;
- R(4) on vesinikuaatom;
- 10 R(5), R(6), R(7) ja R(8)
 on üksteisest sõltumatult vesinikuaatom, F, CF_3 , 1, 2 või 3 süsinikuaatomiga alküülrühm või 1 või 2 süsinikuaatomiga alkoksürühm;
- R(30) ja R(31)
 on vesinikuaatom;
- 15 või selle farmatseutiliselt vastuvõetavad soolad.

7. Ühend valemiga I vastavalt ühele või mitmele nõudluspunktile 1 kuni 6, milleks on



või selle farmatseutiliselt vastuvõetavad soolad.

20

8. Ühend valemiga I vastavalt ühele või mitmele nõudluspunktile 1 kuni 7 ja selle farmatseutiliselt vastuvõetavad soolad, kasutamiseks ravimina.

9. Farmatseutiline preparaat, mis sisaldab toimeainena efektiivses koguses vähemalt
 25 üht ühele või mitmele nõudluspunktile 1 kuni 7 vastavat valemiga I ühendit ja/või selle farmatseutiliselt vastuvõetavat soola koos farmatseutiliselt vastuvõetavate kandjate ja abiainetega ja vajadusel täiendavalt üht või mitut farmakoloogiliselt aktiivset ühendit.

10. Ühele või mitmele nõudluspunktile 1 kuni 7 vastava valemiga I ühendi ja/või selle farmatseutiliselt vastuvõetava soola kasutamine K^+ -kanalit blokeeriva toimega ravimi valmistamiseks K^+ -kanali poolt vahendatud haiguste raviks ja profülaktikaks.
- 5 11. Ühele või mitmele nõudluspunktile 1 kuni 7 vastava valemiga I ühendi ja/või selle farmatseutiliselt vastuvõetava soola kasutamine ravimi valmistamiseks selliste südame rütmihäirete raviks või profülaktikaks, mida saab kõrvaldada aktsioonipotentsiaali pikendamisega.
- 10 12. Ühele või mitmele nõudluspunktile 1 kuni 7 vastava valemiga I ühendi ja/või selle farmatseutiliselt vastuvõetava soola kasutamine ravimi valmistamiseks korduvate arütmiate raviks ja profülaktikaks.
- 15 13. Ühele või mitmele nõudluspunktile 1 kuni 7 vastava valemiga I ühendi ja/või selle farmatseutiliselt vastuvõetava soola kasutamine ravimi valmistamiseks supraventrikulaarsete arütmiate raviks ja profülaktikaks.
- 20 14. Ühele või mitmele nõudluspunktile 1 kuni 7 vastava valemiga I ühendi ja/või selle farmatseutiliselt vastuvõetava soola kasutamine ravimi valmistamiseks atriaalse fibrillatsiooni või kodade laperdamise raviks ja profülaktikaks.
- 25 15. Ühele või mitmele nõudluspunktile 1 kuni 7 vastava valemiga I ühendi ja/või selle farmatseutiliselt vastuvõetava soola kasutamine ravimi valmistamiseks atriaalse fibrillatsiooni või kodade laperdamise lõpetamiseks (kardioversioon).
- 30 16. Farmatseutiline preparaat, mis sisaldab toimeainetena efektiivses koguses vähemalt üht ühele või mitmele nõudluspunktile 1 kuni 7 vastavat valemiga I ühendit ja/või selle farmatseutiliselt vastuvõetavat soola ja IKr-kanali blokaatorit koos farmatseutiliselt vastuvõetavate kandjate ja abiainetega.

17. Farmatseutiline preparaat, mis sisaldab toimeainetena efektiivses koguses vähemalt üht ühele või mitmele nõudluspunktile 1 kuni 7 vastavat valemiga I ühendit ja/või selle farmatseutiliselt vastuvõetavat soola ja IKs-kanali blokaatorit koos farmatseutiliselt vastuvõetavate kandjate ja abiainetega.

5

18. Farmatseutiline preparaat, mis sisaldab toimeainetena efektiivses koguses vähemalt üht ühele või mitmele nõudluspunktile 1 kuni 7 vastavat valemiga I ühendit ja/või selle farmatseutiliselt vastuvõetavat soola ja beetablokaatorit koos farmatseutiliselt vastuvõetavate kandjate ja abiainetega.

10