

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2003-3510

(13) Druh dokumentu: **A3**

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLového
VLÁŠTNICTVÍ

- (22) Přihlášeno: **29.05.2002**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **31.05.2001 01.03.2002**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **2001/0102279 2002/0200774**
(33) Země priority: **HU HU**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **12.01.2005**
(Věstník č. 1/2005)
(86) PCT číslo: **PCT/HU2002/000048**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2002/096879**

(51) Int. Cl.:

C 07 D 215/48	A 61 P 25/24
C 07 D 405/12	A 61 P 25/16
C 07 D 409/12	A 61 P 11/08
C 07 D 409/14	A 61 P 27/14
C 07 D 405/14	A 61 P 1/00
C 07 D 215/46	A 61 P 17/06
C 07 D 401/12	A 61 P 29/00
C 07 D 213/85	A 61 P 9/12
A 61 K 31/4706	A 61 P 27/06
A 61 P 11/06	A 61 P 3/10
A 61 P 9/10	

(71) Přihlašovatel:

SANOFI-SYNTHELABO, Paris, FR

(72) Původce:

Arányi Péter, Budapest, HU
Balász László, Dunakeszi, HU
Balogh Mária, Dunakeszi, HU
Bata Imre, Budapest, HU
Bátori Sándor, Budapest, HU
T. Nagy Lajos, Budapest, HU
Tímári Géza, Vecsés, HU
Boér Kinga, Budapest, HU
Finance Olivier, Montpellier, HU
Kapui Zoltán, Budapest, HU
Mikus Endre, Budapest, HU
Szamosvölgyi Zsuzsanna, Budapest, HU
Szeleczy Gábor, Budapest, HU
Urbán-Szabó Katalin, Budapest, HU

(74) Zástupce:

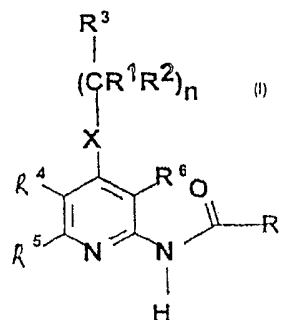
JUDr. Petr Kalenský, Háfkova 2, Praha 2, 12000

(54) Název přihlášky vynálezu:

Aminochinolinové a aminopyridinové deriváty a jejich použití jako adenosinových A3 ligandů

(57) Anotace:

Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R⁴ a R⁵ jsou atomy vodíku nebo společně tvoří 1,3-butadienylovou skupinu, případně substituovanou methylenedioxy skupinou nebo alespoň jednou přímou či rozvětvenou C₁₋₄ alkylovou skupinou, přímou či rozvětvenou C₁₋₄ alkoxyskupinou, hydroxylovou skupinou nebo atomem halogenu, jsou silnými adenosinovými A₃ receptorovými ligandy, přednostně antagonisty. Farmaceutický prostředek s jeho obsahem.



Aminochinolinové a aminopyridinové deriváty a jejich použití jako adenosinových A₃ ligandů

Oblast techniky

Tento vynález se týká adenosinových A₃ receptorových ligandů obecného vzorce I, přednostně antagonistů, stejně tak jako jejich solí, solvátů a isomerů a farmaceutických prostředků, které je obsahují, pro použití těchto sloučenin obecného vzorce I, stejně tak jako jejich solí, solvátů a isomerů, přípravy sloučenin obecného vzorce I a jejich solí, solvátů a isomerů a dále se týká nových meziproductů obecných vzorců II, III a IV a způsobů jejich přípravy.

Dosavadní stav techniky

Adenosin je dobře známou složkou několika endogenních molekul (ATP, NAD⁺, nukleové kyseliny). Kromě toho hraje důležitou regulační úlohu při mnoha fyziologických dějích. Účinek adenosinu na funkci srdce byl objeven již v roce 1929 [Drury a Szentgyörgyi, J. Physiol., 68, 213 (1929)]. Identifikace vzrůstajícího počtu fyziologických funkcí zprostředkovaných adenosinem a objev nových adenosinových receptorových podtypů poskytuje možnosti terapeutické aplikace specifických ligandů [S. A. Poulse a R. J. Quinn, J. Bioorganic and Medicinal Chemistry, 6, 619 (1998)].

Dosud se receptory adenosinu řadí do tří hlavních skupin: A₁, A₂ a A₃. Podtyp A₁ je částečně odpovědný za inhibici adenylát cyklasy připojením ke G_i membránovému proteinu, částečně ovlivňuje další systémy druhého messengeru. Receptorový podtyp A₂ lze dále dělit na dva další podtypy, A_{2a} a A_{2b}, které stimulují aktivitu adenylát cyklasy. Sek-

vence adenosinových A_3 receptorů byla nedávno určena z knihovny cDNA kryších varlat. Dále se prokazuje, že odpovídá novému funkčnímu adenosinovému receptoru. Aktivace A_3 receptorů též souvisí s několika systémy druhého messengeru: inhibice adenylát cyklasy, stimulace fosfolipasy C a D.

Adenosinové receptory jsou v několika orgánech a regulují jejich funkce. Receptory A_1 a A_{2a} hrají důležitou úlohu v centrálním nervovém systému a v kardiovaskulárním systému. V centrálním nervovém systému adenosin inhibuje uvolňování synaptických transmiterů a tento účinek je zprostředkovaný receptory A_1 . V srdci receptory A_1 rovněž zprostředkovávají negativní inotropní, chronotropní a dromotropní účinky adenosinu. Adenosinové receptory A_{2a} přítomné v relativně větším množství ve striátu vykazují funkční interakci s dopaminovými receptory při regulaci synaptické transmise. Adenosinové receptory A_{2a} působící na buňky endotelu a hladkého svalstva jsou odpovědné za vazodilataci vyvolanou adenosinem.

Na základě identifikace mRNA se adenosinové receptory A_{2b} v široké míře distribuují v různých tkáních. Lze je identifikovat téměř v každém buněčném typu, avšak jejich exprese je nejvyšší ve střevu a močovém měchýři. Tento podtyp má pravděpodobně též důležitou regulační funkci při regulaci vaskulárního tonu a hraje úlohu při funkci žírných buněk.

Oproti receptorům A_1 a A_{2a} , kde se tkáňová distribuce zjišťuje na úrovni proteinu, se přítomnost receptorů A_{2b} a A_3 detekuje na základě jejich hladiny mRNA. Hladiny exprese pro adenosinové receptory A_3 jsou poněkud nízké ve srovnání s jinými podtypy a značně závislé na druhu. Adenosinové receptory A_3 se exprimují především v centrálním nervovém

systému, ve varlatech, imunitním systému a ukazuje se, že se účastní modulace uvolňování mediátoru ze žírných buněk při bezprostřední reakci z přecitlivělosti.

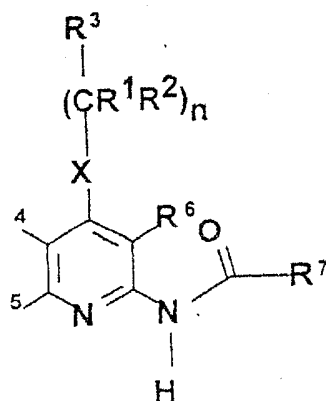
Antagonisté A_3 dosud publikovaní v literatuře patří ke skupině flavonoidů, 1,4-dihydropyridinových derivátů, triazolochinazolinů, thiazolonaftthyridinů a thiazolopyrimidinů. Tento vynález se týká nového typu účinných antagonistů A_3 majících aminochinolinovou strukturu.

Pro terapeutické použití je nezbytné zajistit, aby se molekula nevázala nebo aby se vázala pouze v případě vysoké koncentrace na podtypy A_{1} , A_{2a} a A_{2b} adenosinového receptoru. Současný vynález se týká sloučenin obecného vzorce I, stejně tak jako jejich solí, solvátů a isomerů, které mají vysokou selektivitu pro subtyp A_3 adenosinového receptoru.

Podstata vynálezu

Záměr původců tohoto vynálezu je připravit A_3 ligandy, především s chinolinovou strukturou, a z nich přednostně antagonisty, vykazující silný antagonistický účinek a vysokou selektivitu pro receptor A_3 , to jest inhibující receptor A_3 při mnohem nižších koncentracích než při kterých inhibují receptory A_1 , A_{2a} a A_{2b} . Dalším záměrem je zajistit údaje o stabilitě biologické dostupnosti, terapeutickém indexu a toxicitě umožňující vyvíjet nové sloučeniny do lékových látek v takové formě, aby se mohly díky své výhodně absorpci ve střevě podávat perorálně.

Původci tohoto vynálezu zjišťují, že sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém



(I)

R^1 je atom vodíku nebo přímá či rozvětvená C_{1-4} alkylová skupina,

R^2 je atom vodíku nebo přímá či rozvětvená C_{1-4} alkylová skupina,

R^3 je atom vodíku nebo přímá či rozvětvená C_{1-4} alkylová skupina nebo fenylová skupina, thienylová skupina nebo furylová skupina případně substituovaná alespoň jednou přímou či rozvětvenou C_{1-4} alkylovou skupinou, přímou či rozvětvenou C_{1-4} alkoxykupinou nebo atomem halogenu nebo pětičlenný či šestičlenný heteroaromatický kruh obsahující jeden, dva či tři atomy dusíku nebo jeden atom dusíku a jeden atom kyslíku nebo jeden atom dusíku a jeden atom síry, případně substituovaný alespoň jednou přímou či rozvětvenou C_{1-4} alkylovou skupinou, přímou či rozvětvenou C_{1-4} alkoxykupinou nebo atomem halogenu,

R^4 a R^5 jsou atomy vodíku nebo společně tvoří 1,3-butadienylovou skupinu případně substituovanou methylen-

oxyskupinou nebo alespoň jednou přímou či rozvětvenou C_{1-4} alkylovou skupinou, přímou či rozvětvenou C_{1-4} alkoxykupinou, hydroxylovou skupinou nebo atomem halogenu,

R^6 je atom vodíku nebo kyanoskupina, aminokarbonylová skupina, C_{1-4} alkoxykarbonylová skupina nebo karboxylová skupina,

R^7 je atom vodíku nebo přímá či rozvětvená C_{1-4} alkylová skupina nebo fenylová skupina, benzylová skupina, thienylová skupina nebo furylová skupina případně substituovaná methylendioxyskupinou nebo alespoň jednou přímou či rozvětvenou C_{1-4} alkylovou skupinou, přímou či rozvětvenou C_{1-4} alkoxykupinou, hydroxylovou skupinou, trifluormethylovou skupinou, kyanoskupinou nebo atomem halogenu nebo pětičlenný či šestičlenný heteroaromatický kruh obsahující jeden, dva nebo tři atomy dusíku nebo jeden atom dusíku a jeden atom kyslíku nebo jeden atom dusíku a jeden atom síry, případně substituovaný alespoň jednou přímou či rozvětvenou C_{1-4} alkylovou skupinou, přímou či rozvětvenou C_{1-4} alkoxykupinou nebo atomem halogenu,

X je skupina $-CH_2-$, skupina $-NH-$, skupina $-NR^8-$ nebo atom síry nebo atom kyslíku nebo sulfoskupina nebo sulfoxyskupina, kde R^8 je přímá či rozvětvená C_{1-4} alkylová skupina nebo C_{3-6} cykloalkylová skupina,

n je nula, 1 nebo 2,

a jejich soli, solváty a isomery splňují výše popsaná kritéria.

Následuje podrobný výklad významů výše vyjmenovaných substituentů.

Přímá či rozvětvená C_{1-4} alkylová skupina je methylová skupina, ethylová skupina, propylová skupina, isopropylová skupina, butylová skupina, isobutylová skupina, sek-butylová skupina, terc-butylová skupina, přednostně ethylová skupina nebo methylová skupina.

Přímá či rozvětvená C_{1-4} alkoxykupina je methoxykupina, ethoxykupina, propoxykupina, isopropoxykupina, butoxykupina, isobutoxykupina, sek-butoxykupina, terc-butoxykupina, přednostně ethoxykupina nebo methoxykupina.

C_{3-6} cykloalkylová skupina je cyklopropylová skupina, cyklobutylová skupina, cyklopentylová skupina nebo cyklohexylová skupina.

1,3-butadienylová skupina je skupina $(-CH=CH-CH=CH-)$, to jest pyridinový kruh substituovaný substituenty R^4 a R^5 znamená benzopyridinový kruh nebo triviálním názvem chinolinový kruh.

Heteroaromatický kruh obsahující jeden nebo dva nebo tři atomy dusíku znamená kruh pyrrolu, imidazolu, pyrazolu, 1,2,3-triazolu, 1,2,4-triazolu, pyridínu, pyrimidinu, pyridazinu, pyrazinu a 1,3,4-triazinu. Tento kruh je případně substituovaný C_{1-4} alkylovou skupinou nebo alkoxykupinou nebo atomem halogenu.

Heteroaromatický kruh obsahující jeden atom dusíku a jeden atom kyslíku či síry znamená kruh oxazolu, isoxazo-

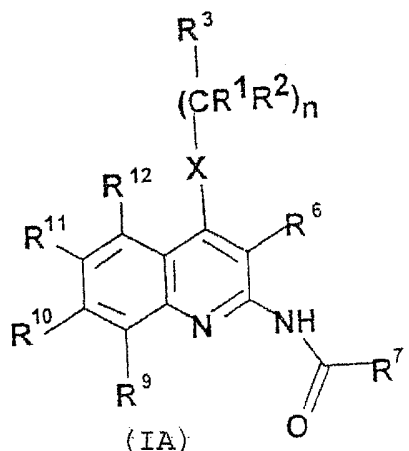
lu, thiazolu a isothiazolu. Tento kruh je případně substituovaný C_{1-4} alkylovou skupinou nebo alkoxykupinou nebo atomem halogenu.

Soli sloučenin obecného vzorce I jsou soli s anorganickými a organickými kyselinami a bázemi. Preferované soli jsou ty, které vznikají s farmaceuticky přijatelnými kyselinami, například kyselinou chlorovodíkovou, kyselinou sírovou, kyselinou ethansulfonovou, kyselinou vinnou, kyselinou jantarovou, kyselinou fumarovou, kyselinou jablečnou, kyselinou citronovou a bázemi, jako je například hydroxid sodný, hydroxid draselný, ethanolamin.

Solváty jsou solváty s různými rozpouštědly, například s vodou či ethanolem.

Sloučeniny obecného vzorce I vykazují geometrickou a optickou isomerii, takže se vynález též týká směsí geometrických isomerů, racemických směsí či opticky aktivních geometrických isomerů, stejně tak jako jejich solí a solvátů.

Výhodnou skupinou sloučenin obecného vzorce I jsou sloučeniny obecného vzorce IA, ve kterém



R^1 je atom vodíku nebo přímá či rozvětvená C_{1-4} alkylová skupina,

R^2 je atom vodíku nebo přímá či rozvětvená C_{1-4} alkylová skupina,

R^3 je atom vodíku nebo přímá či rozvětvená C_{1-4} alkylová skupina nebo fenylová skupina, thienylová skupina nebo furylová skupina případně substituovaná alespoň jednou přímou či rozvětvenou C_{1-4} alkylovou skupinou, přímou či rozvětvenou C_{1-4} alkoxy skupinou nebo atomem halogenu nebo pětičlenný či šestičlenný heteroaromatický kruh obsahující jeden, dva či tři atomy dusíku nebo jeden atom dusíku a jeden atom kyslíku nebo jeden atom dusíku a jeden atom síry případně substituovaný alespoň jednou přímou či rozvětvenou C_{1-4} alkylovou skupinou, přímou či rozvětvenou C_{1-4} alkoxy skupinou nebo atomem halogenu,

R^9 , R^{10} , R^{11} a R^{12} jsou nezávisle na sobě atom vodíku nebo přímá či rozvětvená C_{1-4} alkylová skupina nebo přímá či rozvětvená C_{1-4} alkoxy skupina nebo hydroxylová skupina nebo atom halogenu nebo

R^9 a R^{12} jsou atomy vodíku a R^{10} a R^{11} tvoří společně methylen-dioxyskupinu,

R^6 je atom vodíku nebo kyanoskupina, aminokarbonylová skupina, C_{1-4} alkoxykarbonylová skupina nebo karboxylová skupina,

R^7 je atom vodíku nebo přímá či rozvětvená C_{1-4} alkylová

skupina nebo fenylová skupina, benzylová skupina, thienylová skupina nebo furylová skupina případně substituovaná methylendioxyskupinou nebo alespoň jednou přímou či rozvětvenou C_{1-4} alkylovou skupinou, přímou či rozvětvenou C_{1-4} alkoxyskupinou, hydroxylovou skupinou, trifluormethylovou skupinou, kyanoskupinou nebo atomem halogenu nebo pětičlenný či šestičlenný heteroaromatický kruh obsahující jeden, dva nebo tři atomy dusíku nebo jeden atom dusíku a jeden atom kyslíku nebo jeden atom dusíku a jeden atom síry, případně substituovaný alespoň jednou přímou či rozvětvenou C_{1-4} alkylovou skupinou, přímou či rozvětvenou C_{1-4} alkoxyskupinou nebo atomem halogenu,

X je skupina $-CH_2-$, skupina $-NH-$, skupina $-NR^B-$ nebo atom síry nebo atom kyslíku nebo sulfoskupina nebo sulfoxyskupina, kde R^B je přímá či rozvětvená C_{1-4} alkylová skupina nebo C_{3-6} cykloalkylová skupina,

n je nula, 1 nebo 2,

a jejich soli, solváty, opticky aktivní isomery a jejich soli a solváty.

Výhodnou skupinou sloučenin obecného vzorce IA jsou sloučeniny, ve kterých

R^1 je atom vodíku nebo methylová skupina,

R^2 je atom vodíku nebo methylová skupina,

R^3 je fenylová skupina nebo thienylová skupina nebo furylová skupina,

R^9 , R^{10} , R^{11} a R^{12} jsou nezávisle na sobě atom vodíku nebo
přímá či rozvětvená C_{1-4} alkylová skupina nebo přímá
či rozvětvená C_{1-4} alkokyskupina nebo hydroxylová
skupina nebo atom halogenu nebo

R^9 a R^{12} jsou atomy vodíku a R^{10} a R^{11} spolu tvoří methylen-
dioxyskupinu,

R^6 je atom vodíku nebo kyanoskupina,

R^7 je 4-methoxyfenylová skupina, 3-methylfenylová skupi-
na, 3-methoxyfenylová skupina, 3-thienylová skupina
nebo 3-furylová skupina,

X je skupina -NH- nebo atom kyslíku a

n je 1

a jejich soli, solváty, opticky aktivní isomery a jejich so-
li a solváty.

Zvláště výhodné jsou následující sloučeniny splňující
výše popsaná kritéria:

3-methyl-N-(4-benzylamino-3-kyanochinolin-2-yl)benzamid,
4-methoxy-N-(4-benzylamino-3-kyanochinolin-2-yl)benzamid,
3-methoxy-N-(4-benzylamino-3-kyanochinolin-2-yl)benzamid,
3,4-methylenedioxy-N-(4-benzylamino-3-kyanochinolin-2-yl)-
benzamid,
N-(4-benzylamino-3-kyanochinolin-2-yl)thiofen-2-karboxamid,
N-(4-[2-thienylmethylamino]-3-kyanochinolin-2-yl)thiofen-3-
-karboxamid,

4-methoxy-N-(4-[2-thienylmethylamino]-3-kyanochinolin-2-yl)benzamid,
3,4-methylenedioxy-N-(4-[2-thienylmethylamino]-3-kyanochinolin-2-yl)benzamid,
N-(4-[2-furylmethylamino]-3-kyanochinolin-2-yl)furan-2-karboxamid,
N-(4-[2-furylmethylamino]-3-kyanochinolin-2-yl)thiofen-3-karboxamid

a jejich soli, solváty, opticky aktivní isomery a jejich soli a solváty.

Podle dalšího aspektu se tento vynález též týká farmaceutických prostředků obsahujících jako účinné složky sloučeniny obecného vzorce I nebo jejich isomery, soli a solváty, které jsou přednostně perorálními prostředky, avšak předmětem tohoto vynálezu jsou i inhalační, parenterální a transdermální prostředky. Výše popsane farmaceutické prostředky mohou být v tuhé či kapalně formě, jako jsou tablety, pelety, tobolky, náplasti, roztoky, suspenze nebo emulze. Tuhé prostředky, především tablety a tobolky, jsou preferovanými farmaceutickými formami.

Výše popsane farmaceutické prostředky se připravují s použitím obvyklých farmaceutických pomocných látek a standardních způsobů.

Sloučeniny obecného vzorce I lze používat při léčení patologických stavů, v jejichž rozvoji hraje svou úlohu receptor A_3 .

Sloučeniny podle tohoto vynálezu vykazující selektivní působení na receptor A_3 lze použít při terapeutickém

a/nebo preventivním ošetřování nesprávných funkcí srdce, ledvin, dýchací soustavy, centrální nervové soustavy. Potlačují protektivní účinek adenosinu v rostoucích tumorových buňkách, brání degranulaci žírných buněk, potlačují tvorbu cytokinů, snižují nitrooční tlak, potlačují uvolňování $\text{TNF}\alpha$, potlačují migraci eosinofilů, neutrofilů a dalších imunitních buněk, potlačují bronchokonstrikci a plasmatickou extravazaci.

Na základě těchto účinků mohou být antagonisté receptorů A_3 podle tohoto vynálezu terapeuticky použitelní jako léky proti zánětu, proti astmatu, proti ischemii, proti depresím, proti arytmiím, pro ochranu ledvin, proti tumorům, proti Parkinsonově chorobě a pro zlepšování vědomí. Mohou být též použitelní při léčbě či prevenci myokardiálního reperfuzního poškození, chronické obstrukční plicní choroby (COPD) a respirační tísně u dospělých (ARDS) včetně chronické bronchitidy, emphysemu plic, dyspney, alergických reakcí (například rhinitida, reakce na působení jedů, kopřivka, skleroderma, arthritida), dalších autoimunitních onemocnění, zánětlivého střevního onemocnění, Addisonovy choroby, Crohnovy choroby, psoriázy, revmatismu, hypertenze, poruch neurologických funkcí, glaukomu a diabetu [K. N. Klotz, Naunyn-Schmiedberg's Arch. Pharmacol., 362, 382 (2000), P. G. Baraldi és P. A. Borea, *TiPS* 21, 456 (2000)].

Sloučeniny podle tohoto vynálezu se mohou přednostně používat při léčení onemocnění, jako je astma, COPD a ARDS, glaukom, tumor, alergické a zánětlivé choroby, ischemie, hypoxie, arytmie a renální onemocnění.

Podle dalšího z aspektů se tento vynález týká použití sloučenin obecného vzorce I při léčení výše popsanych pato-

logických stavů. Doporučená denní dávka je 1 až 100 mg účinné složky v závislosti na povaze a závažnosti onemocnění a na pohlaví, hmotnosti pacienta atd.

Dalším předmětem tohoto vynálezu je způsob přípravy sloučenin obecného vzorce I a meziproduktů obecných vzorců II, III a IV.

Meziprodukty obecného vzorce II, III a IV používané při způsobech přípravy podle tohoto vynálezu jsou nové. Substituenty obecných vzorců II, III a IV mají ty významy, které se definují výše.

Při způsobu přípravy podle tohoto vynálezu se bis-karboxamid obecného vzorce II selektivně hydrolyzuje a výsledná sloučenina obecného vzorce I se v případě požadavku převádí na své soli, solváty nebo se uvolňuje ze své soli, solvátu a dělí se na své geometrické či optické isomery.

Substituenty sloučenin obecného vzorce I lze navzájem transformovat známými způsoby.

Selektivní hydrolýza se provádí s použitím alkoholových, přednostně methanolových roztoků alkalických hydroxidů, přednostně roztoků hydroxidu draselného a/nebo sodného, avšak lze též použít další prostředky napomáhající hydrolýze.

Selektivní hydrolýza se může provádět v širokém rozmezí teplot, s výhodou mezi teplotami 20 °C a 100 °C.

Sloučeniny obecného vzorce II, ve kterém mají symboly

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , X a n ty významy, které se definují výše, lze obdržet několika známými způsoby včetně toho, který znázorňuje schéma 1 (obrázek 6), acylací sloučenin obecného vzorce III, použitím způsobu acylace známého v organické chemii. Jako acylační prostředek lze přednostně použít acylchlorid, jako prostředek vázající kyselinu lze použít triethylamin a/nebo pyridin, avšak lze též použít jiné prostředky pro vazbu kyseliny.

Sloučeniny obecného vzorce III, ve kterých významy R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , X a n odpovídají výše popsaným definicím, lze připravit ze sloučenin obecného vzorce IV způsoby, které jsou jako takové známe [Nan Zhang, Bioorg. and Med. Chem. Lett., 10, 2825 (2000)].

Sloučeniny obecného vzorce IV, ve kterém jsou významy R^4 , R^5 a R^6 definované výše, lze připravit ze sloučenin obecného vzorce V způsoby, které jsou jako takové známe [D. L. Leysen, J. Heterocyclic Chem., 24, 1611 (1987)].

Sloučeniny obecného vzorce V, ve kterém jsou významy R^4 , R^5 a R^6 definované výše, lze připravit ze sloučenin obecného vzorce VI způsoby, které jako takové známe [Pfizer (Inc) USP 4 175 193].

Sloučeniny podle tohoto vynálezu obecných vzorců I, II, III a IV, jejich způsoby přípravy a biologická aktivita se znázorňují v následujících příkladech bez omezení rozsahu nároků na tyto příklady.

Přehled obrázků na výkresech

Obrázek 1 znázorňuje obecný vzorec I, obrázek 2 zná-

zobrazuje obecný vzorec IA, obrázek 3 znázorňuje obecný vzorec II, obrázek 4 znázorňuje obecný vzorec III a obrázek 5 znázorňuje obecný vzorec IV. Obrázek 6 ukazuje reakci podle schématu 1 pro přípravu sloučenin obecného vzorce I.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

3-Methyl-N-(4-benzylamino-3-kyanochinolin-2-yl)benzamid

V obecném vzorci I jsou R^1 a R^2 atomy vodíku, R^3 je fenylová skupina, R^4 a R^5 tvoří společně 1,3-butadienylovou skupinu, R^6 je kyanoskupina, R^7 je 3-methylfenylová skupina, X je skupina -NH, n je 1.

a) 2-Amino-3-kyano-4-chlorchinolin

Směs 10 g 2-amino-3-kyano-4-hydroxychinolinu a 15 ml fosforylchloridu se zahřívá za míchání na teplotu 110 °C. Reakční směs se ochladí, vylije na 100 ml ledové vody a neutralizuje 60 ml 10% roztoku hydroxidu sodného. Výsledná žlutá sraženina se odfiltruje, promyje 50 ml vody. Po vysušení se obdrží 7,5 g sloučeniny podle nadpisu o teplotě tání 210 °C.

Nukleární magnetická resonance: δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 7,21 ppm (s, 2H, NH_2), 7,35-7,40 ppm (dd, 1H, 6-H), 7,53-7,57 ppm (d, 1H, 5-H), 7,70-7,75 ppm (dd, 1H, 7-H), 7,93-7,98 ppm (d, 1H, 8-H).

b) 2-Amino-3-kyano-4-benzylaminochinolin

5 g 2-amino-3-kyano-4-chlorchinolinu a 11 ml benzylaminu se zahřívá za míchání na teplotu 130 °C. Reakční směs se vylíje do 50 ml vody, výsledná sraženina se odfiltruje, promyje 50 ml vody. Světle žlutá sraženina se překrystaluje z dimethylformamidu s obdržením 5,2 g sloučeniny podle nadpisu o teplotě tání 206 °C.

Nukleární magnetická resonance: δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 5,02-5,03 ppm (d, 2H, N-CH₂), 6,22 ppm (s, 2H, NH₂), 7,14-7,16 ppm (dd, 1H, 6-H), 7,24-7,26 ppm (dd, 1H, 5-H), 7,30 ppm (s, 5H, Ph), 7,50-7,52 ppm (dd, 1H, 7-H), 8,16-8,19 ppm (d, 1H, 8-H), 8,30-8,33 ppm (t, 1H, NH).

S použitím 2-aminomethylpyridinu nebo 3-aminomethylpyridinu nebo 4-aminomethylpyridinu místo benzylaminu lze obdržet příslušné sloučeniny obecného vzorce III.

c) 3-Methyl-N-(3-methylbenzoyl)-N-(4-benzylamino-3-kyano-chinolin-2-yl)benzamid

K roztoku 5 g 2-amino-3-kyano-4-benzylaminochinolinu ve 30 ml pyridinu se přikapává za míchání při teplotě 0 °C 3-methylbenzoylchlorid. Reakční směs se míchá při teplotě 80 °C po dobu 8 h a poté se vylíje na 150 ml směsi ledu s vodou. Sraženina se odfiltruje, promyje dvakrát 40 ml vody. Výsledná bílá krystalická látka se překrystaluje z 200 ml ethanolu s obdržením 9,2 g sloučeniny podle nadpisu o teplotě tání 234 °C.

Při použití pyridin-3-karbonylchloridu jako acylačního prostředku lze obdržet příslušnou sloučeninu obecného vzorce II.

d) 3-Methyl-N-(4-benzylamino-3-kyanochinolin-2-yl)benzamid

K roztoku 5 g 3-methyl-N-(3-methylbenzoyl)-N-(4-benzylamino-3-kyanochinolin-2-yl)benzamidů v 80 ml acetonitrilu se přidá 20 ml 1 N methanolového roztoku hydroxidu draselného. Reakční směs se vaří pod zpětným chladičem po dobu 3 min, poté se do ní přidá ledová kyselina octová, 3 ml, směs se neutralizuje 50 ml 1 M roztoku hydrogenuhličitanu sodného a výsledné krystaly se odfiltrují. Bílá krystalická látka se překrystaluje ze 130 ml acetonitrilu s obdržením 3,1 g sloučeniny podle nadpisu obecného vzorce I o teplotě tání 230 °C.

Příklad 2

4-Methoxy-N-(4-benzylamino-3-kyanochinolin-2-yl)benzamid

V obecném vzorci I jsou R^1 a R^2 atomy vodíku, R^3 je fenylová skupina, R^4 a R^5 společně tvoří 1,3-butadienylovou skupinu, R^6 je kyanoskupina, R^7 je 4-methoxyfenylová skupina, X je skupina -NH-, n je 1.

2-Amino-3-kyano-4-benzylaminochinolin připravený podle popisu v příkladu 1 se převede 4-methoxybenzoylchloridem, analogicky popisu v příkladu 1, na 4-methoxy-N-(4-methoxybenzoyl)-N-(4-benzylamino-3-kyanochinolin-2-yl)-benzamid, který po selektivní hydrolýze způsobem popsaným v příkladu 1 poskytuje sloučeninu podle nadpisu obecného vzorce I. Teplota tání sloučeniny podle nadpisu je 188 °C.

Sodná sůl sloučeniny podle nadpisu se připraví následujícím způsobem.

4-Methoxy-N-(4-benzylamino-3-kyanochinolin-2-yl)-benzamid se rozpustí v methanolu a přidá se ekvivalentní množství hydroxidu sodného v methanolu. Vysrážená bílá krystalická látka se odfiltruje. Teplota tání je 255 °C.

Ethansulfonát sloučeniny podle nadpisu se připraví následujícím způsobem. 4-Methoxy-N-(4-benzylamino-3-kyanochinolin-2-yl)benzamid se rozpustí v methanolu a přidá se k němu ekvivalentní množství kyseliny ethansulfonové. Vysrážená bílá krystalická látka se odfiltruje. Teplota tání je 223 °C.

Příklad 3

3-Methoxy-N-(4-benzylamino-3-kyanochinolin-2-yl)benzamid

V obecném vzorci I jsou R^1 a R^2 atomy vodíku, R^3 je fenylová skupina, R^4 a R^5 společně tvoří 1,3-butadienylovou skupinu, R^6 je kyanoskupina, R^7 je 3-methoxyfenylová skupina, X je skupina -NH-, n je 1.

2-Amino-3-kyano-4-benzylaminochinolin připravený podle popisu v příkladu 1 se převede 3-methoxybenzoylchloridem, analogicky popisu v příkladu 1, na 3-methoxy-N-(3-methoxybenzoyl)-N-(4-benzylamino-3-kyanochinolin-2-yl)-benzamid, který po selektivní hydrolýze způsobem popsáným v příkladu 1 poskytuje sloučeninu podle nadpisu obecného vzorce I. Teplota tání sloučeniny podle nadpisu je 186 °C.

Příklad 4

3,4-Methylendioxy-N-(4-benzylamino-3-kyanochinolin-2-yl)-benzamid

V obecném vzorci I jsou R^1 a R^2 atomy vodíku, R^3 je fenylová skupina, R^4 a R^5 společně tvoří 1,3-butadienylovou skupinu, R^6 je kyanoskupina, R^7 je 3,4-methylenedioxyfenylová skupina, X je skupina -NH-, n je 1.

2-Amino-3-kyano-4-benzylaminochinolin připravený podle popisu v příkladu 1 se převede 4-methoxybenzoylchloridem, analogicky popisu v příkladu 1, na 3,4-methylenedioxy-N-(3,4-methylenedioxybenzoyl)-N-(4-benzylamino-3-kyanochinolin-2-yl)benzamid, který po selektivní hydrolýze způsobem popsaným v příkladu 1 poskytuje sloučeninu obecného vzorce I. Teplota tání sloučeniny podle nadpisu je 231 °C.

Příklad 5

N-(4-Benzylamino-3-kyanochinolin-2-yl)thiofen-2-karboxamid

V obecném vzorci I jsou R^1 a R^2 atomy vodíku, R^3 je fenylová skupina, R^4 a R^5 společně tvoří 1,3-butadienylovou skupinu, R^6 je kyanoskupina, R^7 je 2-thienylová skupina, X je skupina -NH-, n je 1.

2-Amino-3-kyano-4-benzylaminochinolin připravený podle popisu v příkladu 1 se převede thiofen-2-karbonylchloridem, analogicky popisu v příkladu 1, na N-(2-thiofenkarbonyl)-N-(4-benzylamino-3-kyanochinolin-2-yl)thiofen-2-karboxamid, který po selektivní hydrolýze způsobem popsaným v příkladu 1 poskytuje sloučeninu podle nadpisu obecného vzorce I. Teplota tání sloučeniny podle nadpisu je 197 °C.

Příklad 6

N-(4-[2-Thienylmethylamino]-3-kyanochinolin-2-yl)thiofen-3-karboxamid

V obecném vzorci I jsou R^1 a R^2 atomy vodíku, R^3 je 2-thienylová skupina, R^4 a R^5 společně tvoří 1,3-butadienylou skupinu, R^6 je kyanoskupina, R^7 je 3-thienylová skupina, X je skupina -NH-, n je 1.

a) 2-Amino-3-kyano-4-(2-thienylmethylamino) chinolin

5 g 2-amino-3-kyano-4-chlorchinolinu připraveného podle popisu v příkladu 1 se míchá s 11 ml 2-thienylmethylaminu při teplotě 130 °C po dobu 3 h. Reakční směs se vylíje do 50 ml vody, výsledná sraženina se odfiltruje, promyje 50 ml vody. Světle žlutá látka se překrystaluje z 25 ml ethanolu s obdržením 5,2 g sloučeniny podle nadpisu o teplotě tání 208 °C.

2-Amino-3-kyano-4-(2-thienylmethylamino) chinolin připravený podle popisu výše se převede thiofen-3-karbonylchloridem, analogicky popisu v příkladu 1, na N-(3-thiofenkarbonyl)-N-(4-[2-thienylmethylamino]-3-kyanochinolin-2-yl)thiofen-3-karboxamid, který po selektivní hydrolýze způsobem popsaným v příkladu 1 poskytuje sloučeninu podle nadpisu obecného vzorce I. Teplota tání sloučeniny podle nadpisu je 223 °C.

Příklad 7

4-Methoxy-N-(4-[2-thienylmethylamino]-3-kyanochinolin-2-yl)-benzamid

V obecném vzorci I jsou R^1 a R^2 atomy vodíku, R^3 je

2-thienylová skupina, R^4 a R^5 společně tvoří 1,3-butadienylovou skupinu, R^6 je kyanoskupina, R^7 je 4-methoxyfenylová skupina, X je skupina -NH, n je 1.

2-Amino-3-kyano-4-(2-thienylmethylamino) chinolin připravený podle popisu v příkladu 6 se převede 4-methoxybenzoylchloridem na 4-methoxy-N-(4-methoxybenzoyl)-N-(4-[2-thienylmethylamino]-3-kyanochinolin-2-yl)benzamid způsobem popsaným v příkladu 1, který po selektivní hydrolýze poskytuje sloučeninu podle nadpisu obecného vzorce I. Teplota tání sloučeniny podle nadpisu je 173 °C.

Příklad 8

3,4-Methylendioxy-N-(4-[2-thienylmethylamino]-3-kyanochinolin-2-yl)benzamid

V obecném vzorci I jsou R^1 a R^2 atomy vodíku, R^3 je 2-thienylová skupina, R^4 a R^5 společně tvoří 1,3-butadienylovou skupinu, R^6 je kyanoskupina, R^7 je 3,4-methylendioxyfenylová skupina, X je skupina -NH, n je 1.

2-Amino-3-kyano-4-(2-thienylmethylamino) chinolin připravený podle popisu v příkladu 6 se převede 3,4-methylendioxybenzoylchloridem na 3,4-methylendioxy-N-(3,4-methylendioxybenzoyl)-N-(4-[2-thienylmethylamino]-3-kyanochinolin-2-yl)benzamid způsobem popsaným v příkladu 1, který po selektivní hydrolýze poskytuje sloučeninu podle nadpisu obecného vzorce I. Teplota tání sloučeniny podle nadpisu je 241 °C.

Příklad 9

N-(4-[2-Furylmethylamino]-3-kyanochinolin-2-yl)furan-2-karboxamid

V obecném vzorci I jsou R^1 a R^2 atomy vodíku, R^3 je 2-furylová skupina, R^4 a R^5 společně tvoří 1,5-butadienylovou skupinu, R^6 je kyanoskupina, R^7 je 2-furylová skupina, X je skupina -NH, n je 1.

a) 2-Amino-3-kyano-4-(2-furylmethylamino)chinolin

5 g 2-amino-3-kyano-4-chlorchinolinu připraveného podle popisu v příkladu 1 se míchá s 1 ml 2-furylmethylaminu (furylamin) při teplotě 130 °C po dobu 3 h. Reakční směs se vylije do 50 ml vody, výsledná sraženina se odfiltruje a promyje 50 ml vody. Světle žlutá látka se překrystaluje z 20 ml ethanolu s obdržením 4,8 g sloučeniny podle nadpisu o teplotě tání 208 °C.

2-Amino-3-kyano-4-(2-furylmethylamino)chinolin připravený podle popisu výše se převede furan-2-karbonylchloridem způsobem popsaným v příkladu 1 na N-(2-furankarbonyl)-N-(4-[2-furylmethylamino]-3-kyanochinolin-2-yl)furan-2-karboxamid, který po selektivní hydrolýze poskytuje sloučeninu podle nadpisu obecného vzorce I. Teplota tání sloučeniny podle nadpisu je 196 °C.

Příklad 10

N-(4-[2-Furylmethylamino]-3-kyanochinolin-2-yl)thiofen-3-karboxamid

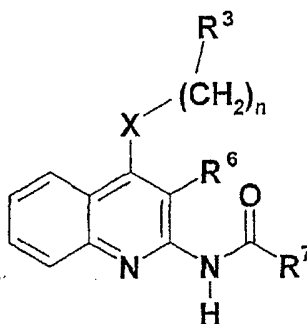
V obecném vzorci I jsou R^1 a R^2 atomy vodíku, R^3 je 2-furylová skupina, R^4 a R^5 společně tvoří 1,3-butadienylo-

vou skupinu, R^6 je kyanoskupina, R^7 je 3-thienylová skupina, X je skupina -NH, n je 1.

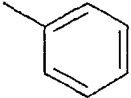
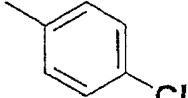
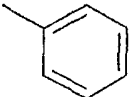
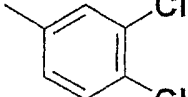
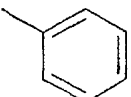
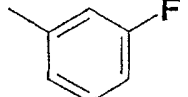
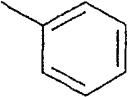
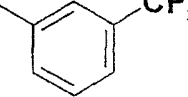
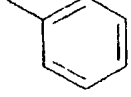
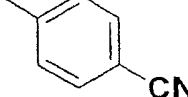
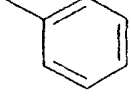
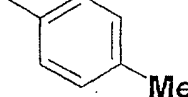
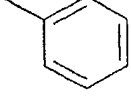
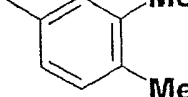
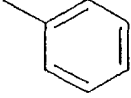
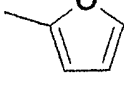
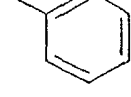
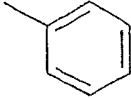
2-Amino-3-kyano-4-(2-furylmethylamino)chinolin připravený analogicky popisu v příkladu 6 se transformuje thiofen-3-karbonylchloridem způsobem popsaným v příkladu 1 na N-(3-thiofenkarbonyl)-N-(4-[2-furylmethylamino]-3-kyano-chinolin-2-yl)thiofen-3-karboxamid, který po selektivní hydrolýze provedené analogicky popisu v příkladu 1 poskytuje sloučeninu podle nadpisu obecného vzorce I. Teplota tání sloučeniny podle nadpisu je 118 °C.

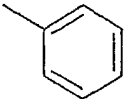
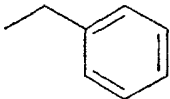
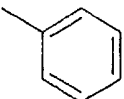
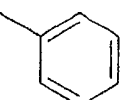
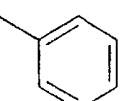
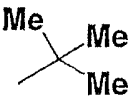
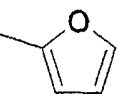
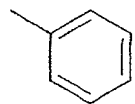
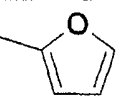
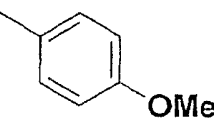
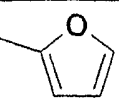
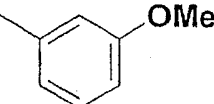
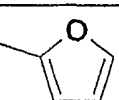
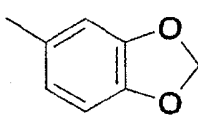
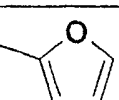
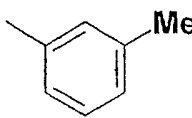
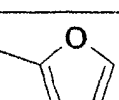
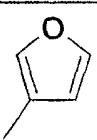
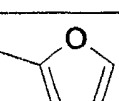
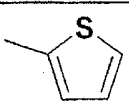
Strukturní a fyzikální charakteristiky dalších sloučenin obecného vzorce I připravených způsobem popsaným v příkladu 1 ukazují tabulky I a II.

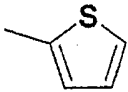
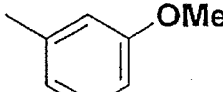
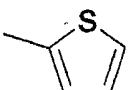
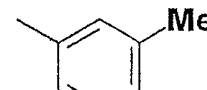
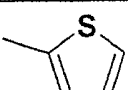
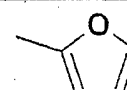
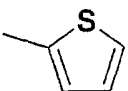
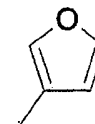
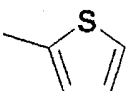
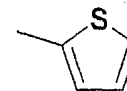
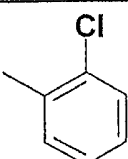
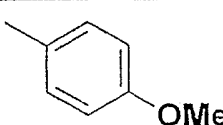
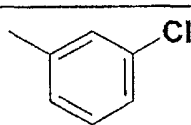
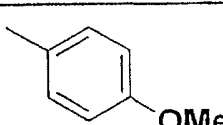
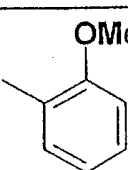
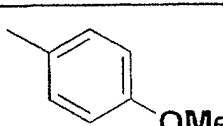
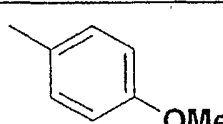
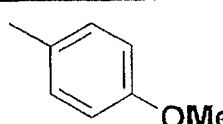
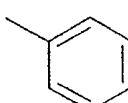
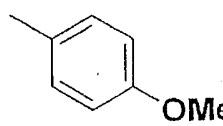
Tabulka I

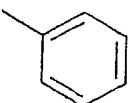
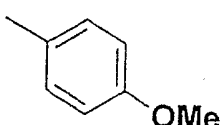
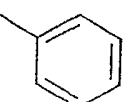
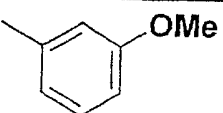
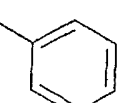
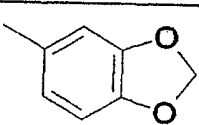
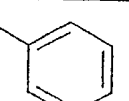
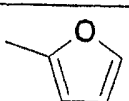
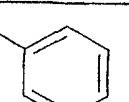
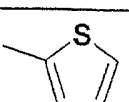
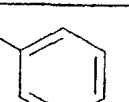
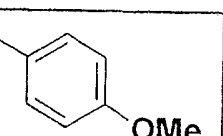
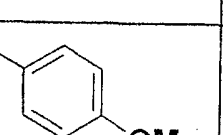
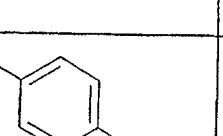
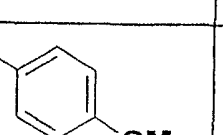
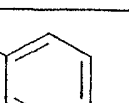
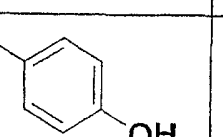


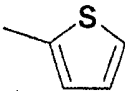
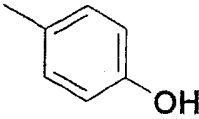
Č.	X	R ³	R ⁶	R ⁷	n	tepl. tání °C
11.	NH		CN		1	237
12.	NH		CN		1	128
13.	NH		CN		1	116
14.	NH		CN		1	100,5
15.	NH		CN		1	223

16.	NH		CN		1	193,5
17.	NH		CN		1	193
18.	NH		CN		1	208
19.	NH		CN		1	215
20.	NH		CN		1	250
21.	NH		CN		1	205
22.	NH		CN		1	238
23.	NH		CN		1	212
24.	NH		CN		1	215
25.	NH		CN		1	234

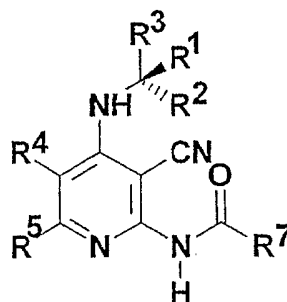
26.	NH		CN		1	160,5
27.	NH		CN	—Me	1	184
28.	NH		CN	 Me	1	141,5
29.	NH		CN	 Me Me Me	1	194
30.	NH		CN		1	203
31.	NH		CN	 OMe	1	152
32.	NH		CN	 OMe	1	190
33.	NH		CN		1	202
34.	NH		CN	 Me	1	207
35.	NH		CN		1	159
36.	NH		CN	 S	1	200

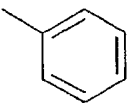
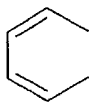
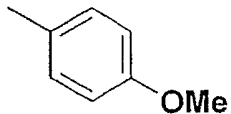
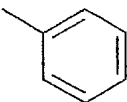
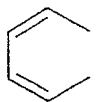
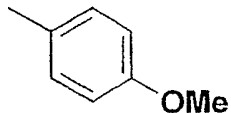
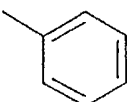
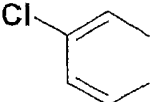
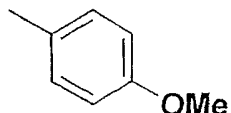
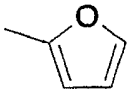
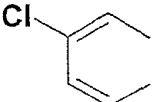
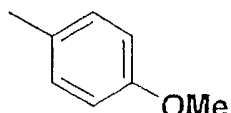
37.	NH		CN		1	206
38.	NH		CN		1	221
39.	NH		CN		1	198
40.	NH		CN		1	158
41.	NH		CN		1	178
42.	NH		CN		1	198,5
43.	NH		CN		1	197,5
44.	NH		CN		1	191
45.	NH		CN		1	168,5
46.	N-Me		CN		1	155

47.	NH		H		1	172
48.	NH		H		1	250
49.	NH		H		1	264
50.	NH		H		1	265
51.	NH		H		1	163
52.	O		CN		1	157
53.	S		CN		1	196
54.	S=O		CN		1	205
55.	NH	H	CN		0	266
56.	NH		CN		1	154

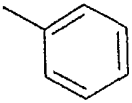
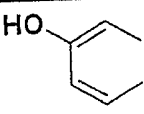
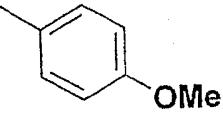
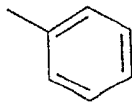
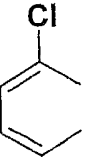
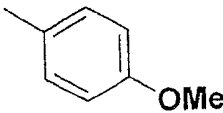
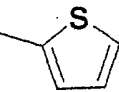
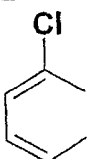
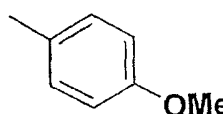
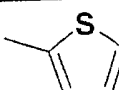
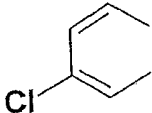
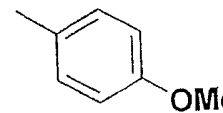
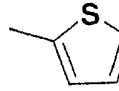
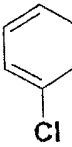
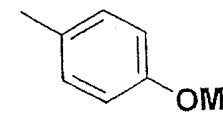
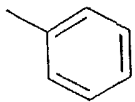
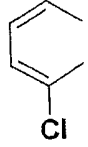
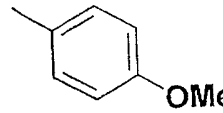
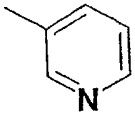
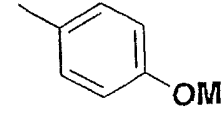
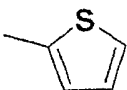
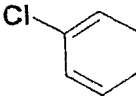
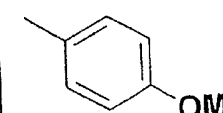
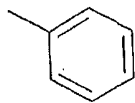
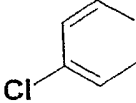
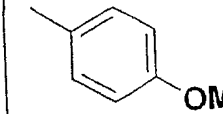
57	NH		CN		1	145
----	----	---	----	--	---	-----

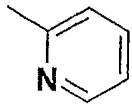
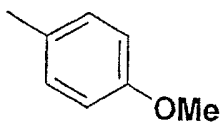
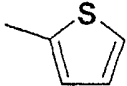
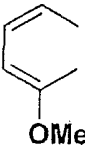
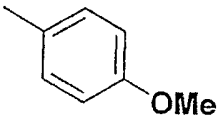
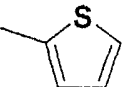
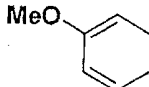
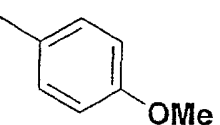
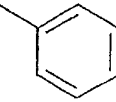
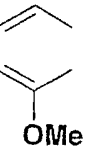
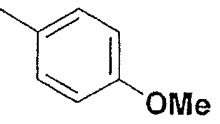
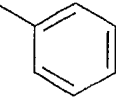
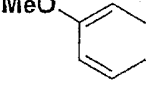
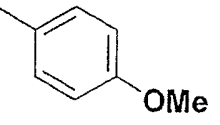
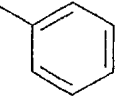
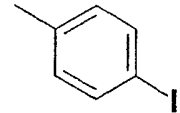
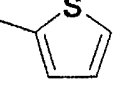
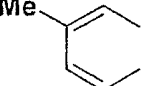
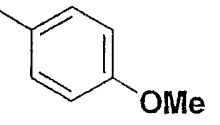
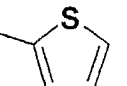
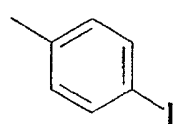
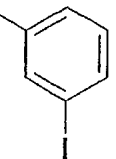
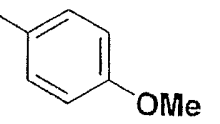
Tabulka II

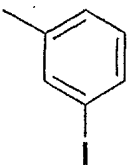
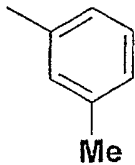
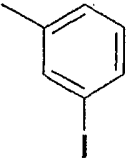
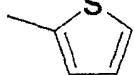
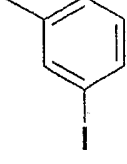
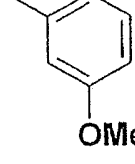
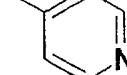
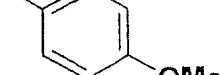
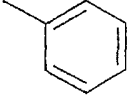
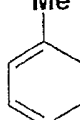
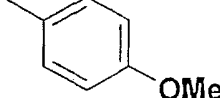
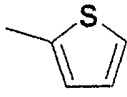
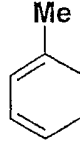
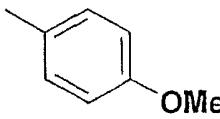
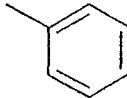
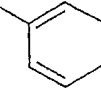
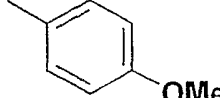
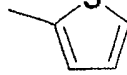
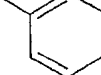
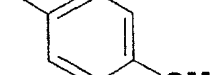
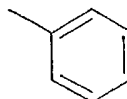
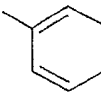
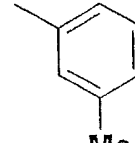


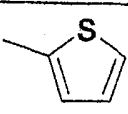
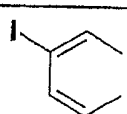
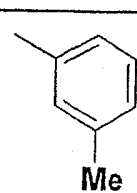
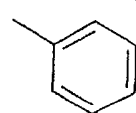
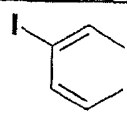
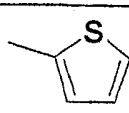
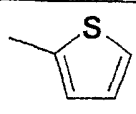
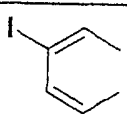
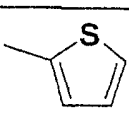
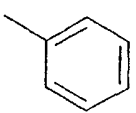
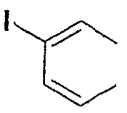
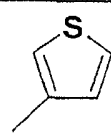
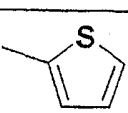
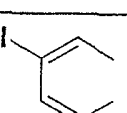
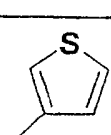
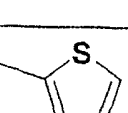
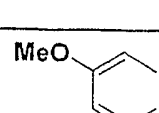
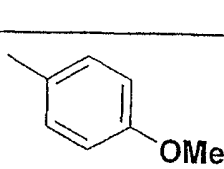
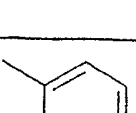
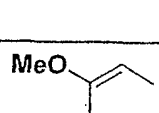
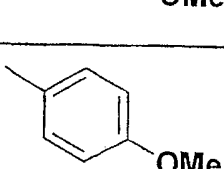
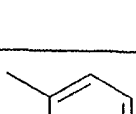
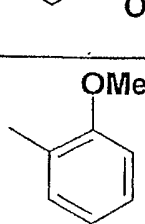
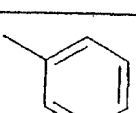
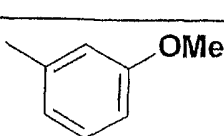
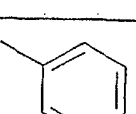
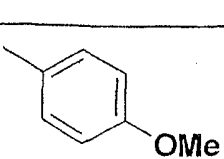
Č.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁷	tepl. tání °C
58.	Me	H					165
59.	H	Me					145
60.	H	H					119
61.	H	H					119

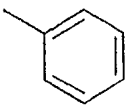
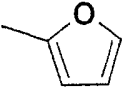
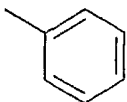
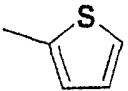
25.10.04

62.	H	H				243
63.	H	H				176
64.	H	H				171
65.	H	H				199
66.	H	H				203
67.	H	H				180
68.	H	H				117
70.	H	H				153
71.	H	H				215

72.	H	H				237
73.	H	H				275
74.	H	H				245
75.	H	H				247
76.	H	H				222
77.	H	H				218
78.	H	H				214
79.	H	H				252
80.	H	H				178

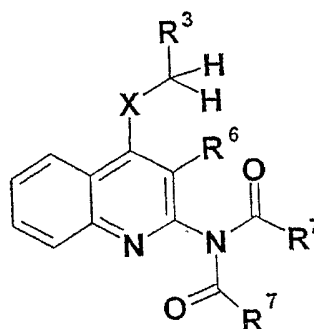
81.	H	H				173
82.	H	H				212
83.	H	H				184
84.	H	H				150
85.	H	H				195
86.	H	H				171
87.	H	H				217
88.	H	H				149
89.	H	H				135

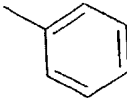
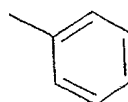
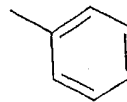
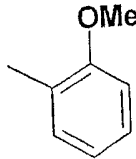
90.	H	H				127	
91.	H	H				257	
92.	H	H				260	
93.	H	H				153	
94.	H	H				145	
95.	H	H				214	
96.	H	H				183	
97.	H	H		H	H		167
98.	H	H		H	H		162
99.	H	H		H	H		183

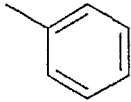
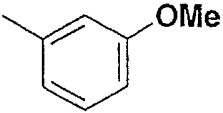
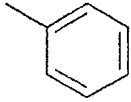
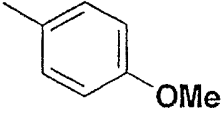
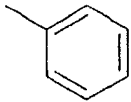
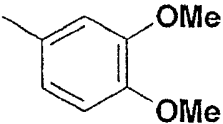
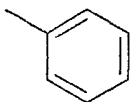
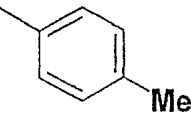
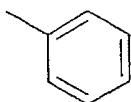
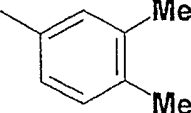
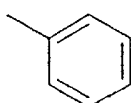
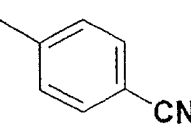
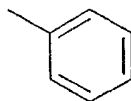
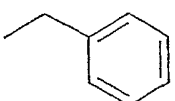
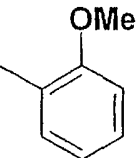
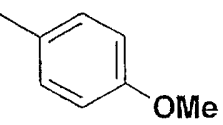
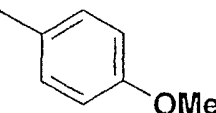
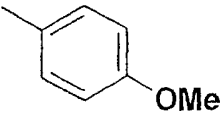
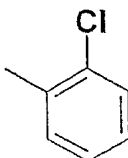
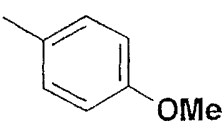
100	H	H		H	H		216
101	H	H		H	H		206

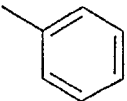
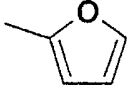
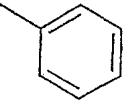
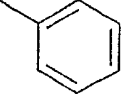
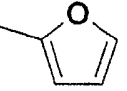
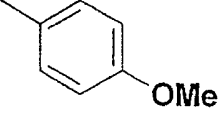
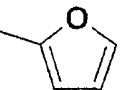
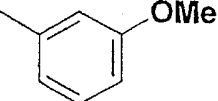
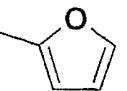
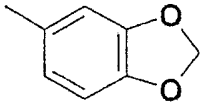
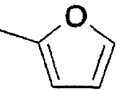
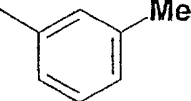
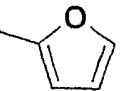
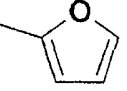
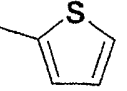
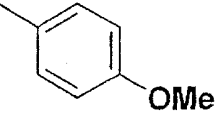
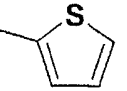
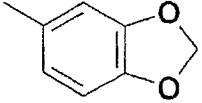
Strukturní a fyzikální charakteristiky meziproduktů obecného vzorce II připravených způsobem popsáným v příkladu 1 ukazuje tabulka III.

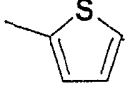
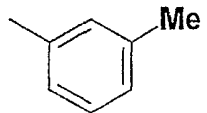
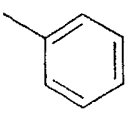
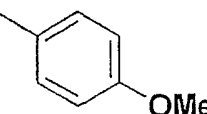
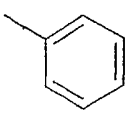
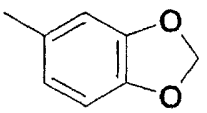
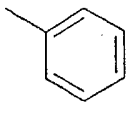
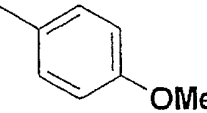
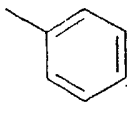
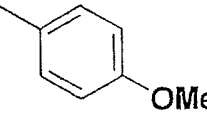
Tabulka III



Č.	X	R ³	R ⁶	R ⁷	tepl. tání °C
102	NH		CN		213
103.	NH		CN		208

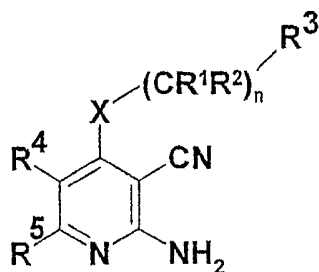
104	NH		CN		178s
105	NH		CN		158
106	NH		CN		210
107	NH		CN		223
108	NH		CN		224
109	NH		CN		212
110	NH		CN		198
111	NH		CN		208
112	NH		CN		168
113	NH		CN		168

114	NH		CN		225
115	NH		CN	Me	152
116	NH		CN	Et	192
117	NH		CN		177
118	NH		CN		169
119	NH		CN		151
120	NH		CN		218
121	NH		CN		194
122	NH		CN		188
123	NH		CN		179

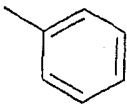
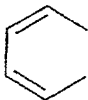
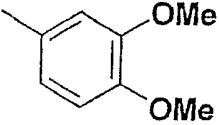
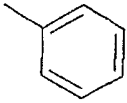
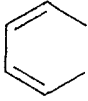
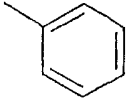
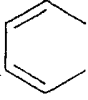
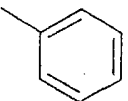
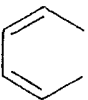
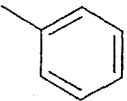
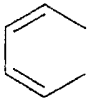
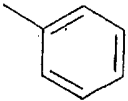
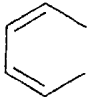
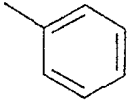
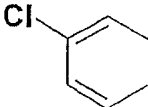
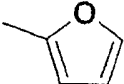
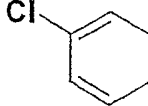
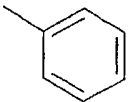
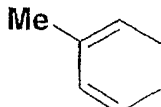
124	NH		CN		239
125	NH		H		162
126	NH		H		262
127	S		CN		170
128	$\text{O}=\text{S}=\text{O}$		CN		228

Strukturní a fyzikální charakteristiky meziproduktů obecných vzorců III a IIIa připravených způsobem popsáným v příkladu 1 ukazuje tabulka IV.

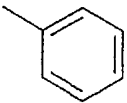
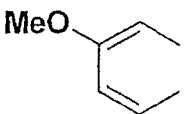
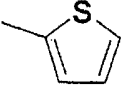
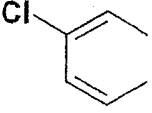
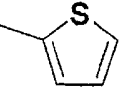
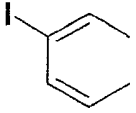
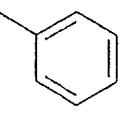
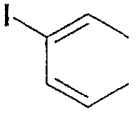
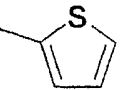
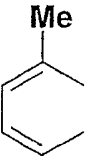
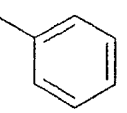
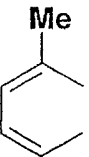
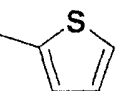
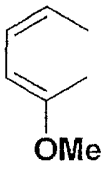
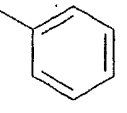
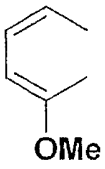
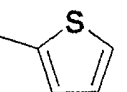
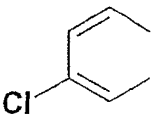
Tabulka IV

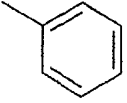
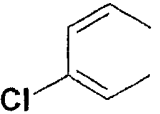
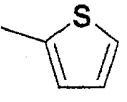
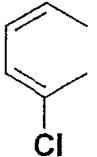
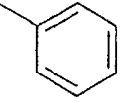
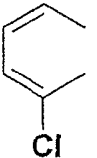
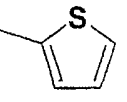
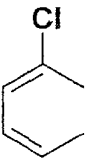
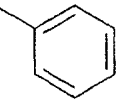
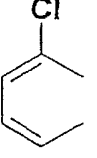
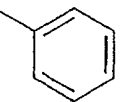
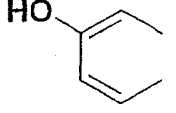
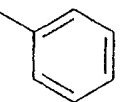
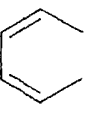


Č.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X	n	tepl. tání °C
129	H	H				NH	1	192
130	H	H				NH	1	202
131	H	H				NH	1	250
132	H	H				NH	1	167
133	H					NH	1	183
134	H					NH	1	182

135	H	H			NH	2	172
136	H	H			NH	2	143
137	H				NH	2	129
138	H				NH	2	136
139	H	H			N-Me	1	212
140	H	H			S	1	168
141	H	H			O	1	213
142	H	H			NH	1	234
143	H	H			NH	1	221
144	H	H			NH	1	198

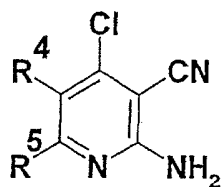
25.10.04

145	H	H			NH	1	201
146	H	H			NH	1	213
147	H	H			NH	1	198
147	H	H			NH	1	201
148	H	H			NH	1	167
149	H	H			NH	1	156
150	H	H			NH	1	187
151	H	H			NH	1	178
152	H	H			NH	1	207

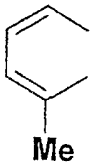
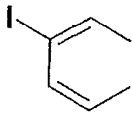
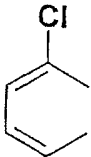
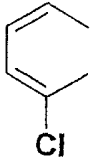
153	H	H			NH	1	217
154	H	H			NH	1	204
155	H	H			NH	1	216
156	H	H			NH	1	205
158	H	H			NH	1	213
159	H	H			NH	1	200
160					NH	0	214

Strukturní a fyzikální charakteristiky meziproductů obecného vzorce V připravených způsobem popsáným v příkladu 1 ukazuje tabulka V.

Tabulka V



Č.	R ⁴	R ⁵	tepl. tání °C
161.			360
162.			250
163.			278
164.			283
165.			360
166.			234
167.			246

168		267
169		293
170		289
171		307

Příklad 172

Tablety následujícího složení se připraví známými způsoby používanými ve farmaceutickém průmyslu.

účinná složka	25 mg
laktosa	50 mg
avicel	21 mg
krospovidon	3 mg
stearát hořečnatý	1 mg

Biologická část

Způsoby provedení

Vazba lidského adenosinového A_3 receptoru

Příprava suspenze membrán

Buňky CHO exprimující hA_3 receptory se obdrží trojnásobným promytím ledově chladným fyziologickým roztokem pufovaným fosfátem, centrifugují při 1000 g po dobu 10 min, homogenizují po dobu 15 s v pufru (50 mM Tris, 10 mM chloridu hořečnatého, 1 mM EDTA, pH 8,0), centrifugují při 43000 g po dobu 10 min (Sigma 3K30) a membránový přípravek se suspenduje v pufru popsaném výše, alikvóty se ukládají při teplotě $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Způsob stanovení vazby

Membránový přípravek CHO- hA_3 (obsah proteinu 2 μg) v inkubačním pufru (50 mM Tris, 10 mM chloridu hořečnatého, 1 mM EDTA, 3 jednotky/ml adenosin deaminasy, pH 8,0) za pří-

25.10.04

tomnosti 0,5 nM [125 I]AB-MECA (p-aminobenzylmethylkarbox-amidoadenosin) (100000 imp/min) a 100 μ M R-PIA (N^6 -[L-2-fenylisopropyl]adenosin) pro definici nespecifické vazby nebo hodnoty zkoušené látky v celkovém objemu 50 μ l v průběhu 1 h při teplotě místnosti. Směs se filtruje filtry se skleněnými vlákny Whatman GF/B (předem ošetřenými 0,5% polyethyleniminem v průběhu 3 h), promyje 4x 1 ml ledově chladného pufru o koncentracích 50 mM Tris, 10 mM chloridu hořečnatého, 1 mM EDTA (pH 8,0) na 96 jamkovém zařízení Brandel Cell Harvester. Stanovení aktivity: v čítači gama (1470 Wizard, Wallac).

[%] inhibice = $100 - ((\text{aktivita za přítomnosti zkoušené látky} - \text{nespecifická aktivita}) / (\text{celková aktivita} - \text{nespecifická aktivita})) \times 100$.

Vazba lidského adenosinového A_1 receptoru

Příprava suspenze membrán

Buňky CHO exprimující hA_1 receptory se obdrží trojnásobným promytím ledově chladným fyziologickým roztokem pufovaným fosfátem, centrifugují při 1000 g po dobu 10 min, homogenizují po dobu 15 s v pufru (50 mM Tris, pH 7,4), centrifugují při 43000 g po dobu 10 min (Sigma 3K30) a membránový přípravek se suspenduje v pufru popsaném výše, alikvóty se ukládají při teplotě -80°C .

Způsob stanovení vazby

Membránový přípravek CHO- hA_1 se inkubuje (obsah proteinu 50 μ g) v inkubačním pufru (50 mM Tris, 3 jednotky/ml adenosin deaminasy, pH 7,4), 10 nM [3 H]CCPA (2-chlor- N^6 -

-cyklopentyladenosin) (80000 rozpadů/min) a 10 μ M R-PIA (N^6 -[L-2-fenylisopropyl]adenosin) pro určení nespecifické vazby nebo hodnoty pro zkoušenou látku v celkovém objemu 10 μ l v průběhu 3 h při teplotě místnosti. Směs se zfiltruje filtrem se skleněnými vlákny Whatman GF/B (předem ošetřeným 0,5% polyethyleniminem v průběhu 3 h), promyje 4x 1 ml ledově chladného pufru o koncentraci 50 mM Tris (pH 7,4) na 96 jamkovém zařízení Brandel Cell Harvester. Stanovení aktivity v 96 jamkové destičce za přítomnosti scintilátoru HiSafe-3 v čítači beta (1450 Microbeta, Wallac).

[%] inhibice = $100 - ((\text{aktivita za přítomnosti zkoušené látky} - \text{nespecifická aktivita}) / (\text{celková aktivita} - \text{nespecifická aktivita})) \times 100$.

Vazba lidského adenosinového A_{2a} receptoru

Způsob stanovení vazby

7 μ g membrán (lidské A_{2a} adenosinové receptory přenesené na buňky HEK-293 od Receptor Biology, Inc.) se inkubují v pufru (50 mM Tris-HCl, 10 mM chloridu hořečnatého, 1 mM EDTA, 2 jednotky/ml adenosin deaminasy, pH 7,4), 20 nM [3 H]CGS-21680 (2-[p-(2-karbonylethyl)fenylethylamino]-5'-N-ethylkarboxamidoadenosinu) (200000 rozpadů/min) a 50 μ M NECA (5'-N-ethylkarboamidoadenosinu) pro stanovení nespecifické vazby nebo hodnoty zkoušené látky v celkovém objemu 100 μ l v průběhu 90 min při teplotě místnosti.

Směs se zfiltruje filtry se skleněnými vlákny Whatman GF/B (předem ošetřenými 0,5% polyethyleniminem), promyje 4x 1 ml ledově chladného pufru o koncentraci 50 mM Tris, 10 mM chloridu hořečnatého, 1 mM EDTA, 0,9 % chloridu sodného, pH

7,4) na 96 jamkovém zařízení Brandel Cell Harvester. Stanovení aktivity v 96 jamkové destičce za přítomnosti scintilátoru HiSafe-3 v čítači beta (1450 Microbeta, Wallac).

$$[\%] \text{ inhibice} = 100 - ((\text{aktivita za přítomnosti zkoušené látky} - \text{nespecifická aktivita}) / (\text{celková aktivita} - \text{nespecifická aktivita})) \times 100.$$

Vazba lidského adenosinového A_{2b} receptoru

Způsob stanovení vazby

20,8 μg membrán (lidské A_{2b} adenosinové receptory přenesené na buňky HEK-293 od Receptor Biology, Inc.) se inkubují v pufru (50 mM Tris-HCl, 10 mM chloridu hořečnatého, 1 mM EDTA, 0,1 mM benzamidinu, 2 jednotky/ml adenosin deaminasy, pH 6,5), 32,4 nM [^3H]DPCPX (8-cyklopentyl-1,3-dipropylxanthinu) (800000 rozpadů/min) a 100 μM NECA (5'-N-ethylkarboxamidoadenosin) pro definici nespecifické vazby nebo zkoušené látky v celkovém objemu 100 μl v průběhu 30 min při teplotě místnosti.

Směs se zfiltruje filtry se skleněnými vlákny Whatman GF/B (předem ošetřenými 0,5% polyethyleniminem), promyje 4x 1 ml ledově chladného pufru o koncentraci 50 mM Tris-HCl (pH 6,5) na 96 jamkovém zařízení Brandel Cell Harvester. Stanovení aktivity v 96 jamkové destičce za přítomnosti scintilátoru HiSafe-3 v čítači beta (1450 Microbeta, Wallac).

$$[\%] \text{ inhibice} = 100 - ((\text{aktivita za přítomnosti zkoušené látky} - \text{nespecifická aktivita}) / (\text{celková aktivita} - \text{nespecifická aktivita})) \times 100.$$

Výsledky

Sloučeniny lze považovat za biologicky aktivní, pokud inhibují vazbu radioligandu na lidské adenosinové A_3 receptory s aktivitou převyšující 80 % při 1 μ M za použitých experimentálních podmínek.

Disociační konstanta (K_d) [125 I]AB-MECA v membránovém přípravku CHO-h A_3 se stanoví izotopovými saturačními studiemi pomocí Scatchardovy analýzy [G. Scatchard, Ann. N. Y. Acad. Sci., 51, 660 (1949)]. IC_{50} se převede na konstantu afinity (K_i) použitím Chengovy-Prusoffovy rovnice [Y. J. Cheng a W. H. Prusoff, Biochem. Pharmacol., 22, 3099 (1973)].

Několik sloučenin obecných vzorců I, II, III a IV vykazuje význačné biologické účinky. Sloučeniny obecného vzorce IA definované v nároku 2 jako podskupina obecného vzorce I definovaného v nároku 1 vykazuje nejdůležitější aktivity. Kromě 5 sloučenin nepřevyšují jejich hodnoty K_i 20 nM. Sloučeniny popisované jako příklady jsou zvláště výhodné. Jejich hodnoty K_i ve studiích vazby lidského adenosinového A_3 receptoru jsou mezi 0,19 a 0,69 nM. Hodnoty K_i nejvýhodnějších sloučenin jsou 0,14 a 0,15 nM.

Sloučeniny vykazují vhodné hodnoty biologické dostupnosti a alespoň 10000 násobnou selektivitu oproti lidským A_1 , A_{2a} a A_{2b} receptorovým subtypům.

Dále je trvání jejich působení při intravenózním a perorálním podání dostatečně dlouhé, jejich hodnoty ED_{50} jsou nízké, jejich toxikologické profily a profily vedlejších účinků jsou výhodné.

25.10.04

Výše popsané údaje ukazují na možnost použití sloučenin obecného vzorce I v terapeutických aplikacích.

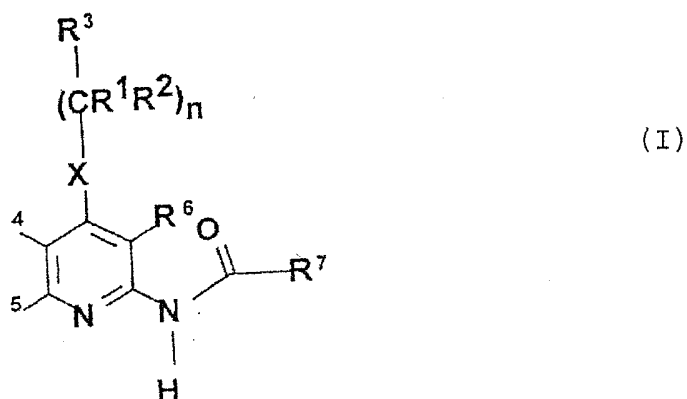


JUDr. Petr Kalenský
advokát

Mgr. JUDr. A. Vojtěch / JUDr. J. H.
Mgr. JUDr. A. Vojtěch / JUDr. J. H.
Mgr. JUDr. A. Vojtěch / JUDr. J. H.
Mgr. JUDr. A. Vojtěch / JUDr. J. H.
Mgr. JUDr. A. Vojtěch / JUDr. J. H.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sloučeniny obecného vzorce I



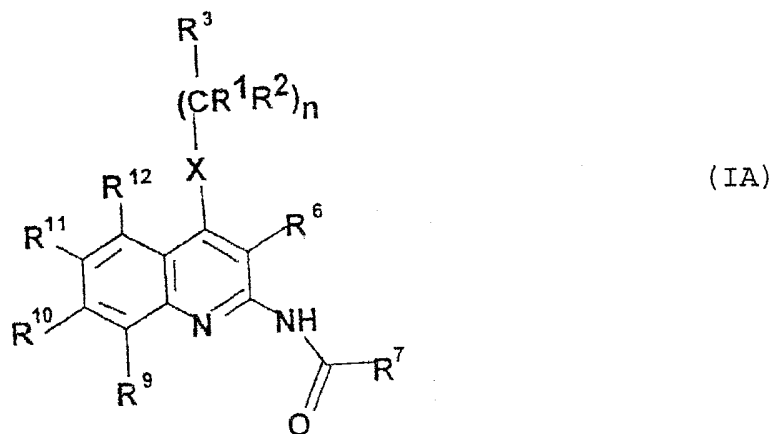
ve kterém

- R^1 je atom vodíku nebo přímá či rozvětvená C_{1-4} alkylová skupina,
- R^2 je atom vodíku nebo přímá či rozvětvená C_{1-4} alkylová skupina,
- R^3 je atom vodíku nebo přímá či rozvětvená C_{1-4} alkylová skupina nebo fenylová skupina, thienylová skupina nebo furylová skupina případně substituovaná alespoň jednou přímou či rozvětvenou C_{1-4} alkylovou skupinou, přímou či rozvětvenou C_{1-4} alkoxy skupinou nebo atomem halogenu nebo pětičlenný či šestičlenný heteroaromatický kruh obsahující jeden, dva či tři atomy dusíku nebo jeden atom dusíku a jeden atom kyslíku nebo jeden atom dusíku a jeden atom síry případně substituovaný alespoň jednou přímou či rozvětvenou C_{1-4} alkylovou skupinou, přímou či rozvětvenou C_{1-4} alkoxy skupinou nebo atomem halogenu,

- R^4 a R^5 jsou atomy vodíku nebo společně tvoří 1,3-butadienylovou skupinu případně substituovanou methylenedioxykupinou nebo alespoň jednou přímou či rozvětvenou C_{1-4} alkylovou skupinou, přímou či rozvětvenou C_{1-4} alkoxykupinou, hydroxylovou skupinou nebo atomem halogenu,
- R^6 je atom vodíku nebo kyanoskupina, aminokarbonylová skupina, C_{1-4} alkoxykarbonylová skupina nebo karboxylová skupina,
- R^7 je atom vodíku nebo přímá či rozvětvená C_{1-4} alkylová skupina, fenylová skupina, benzylová skupina, thienylová skupina nebo furylová skupina případně substituovaná methylenedioxykupinou nebo alespoň jednou přímou či rozvětvenou C_{1-4} alkylovou skupinou, přímou či rozvětvenou C_{1-4} alkoxykupinou, hydroxylovou skupinou, trifluormethylovou skupinou, kyanoskupinou nebo atomem halogenu nebo pětičlenný či šestičlenný heteroaromatický kruh obsahující jeden, dva nebo tři atomy dusíku nebo jeden atom dusíku a jeden atom kyslíku nebo jeden atom dusíku a jeden atom síry, případně substituovaný alespoň jednou přímou či rozvětvenou C_{1-4} alkylovou skupinou, přímou či rozvětvenou C_{1-4} alkoxykupinou nebo atomem halogenu,
- X je skupina $-CH_2-$, skupina $-NH-$, skupina $-NR^8-$ nebo atom síry nebo atom kyslíku nebo sulfoskupina nebo sulfoxyskupina, kde R^8 je přímá či rozvětvená C_{1-4} alkylová skupina nebo C_{3-6} cykloalkylová skupina,
- n je nula, 1 nebo 2,

a jejich soli, solváty a isomery, kde tyto soli, solváty a isomery těchto sloučenin splňují výše popsaná kritéria.

2. Sloučeniny obecného vzorce IA podle nároku 1



ve kterém

R^1 je atom vodíku nebo přímá či rozvětvená C_{1-4} alkylová skupina,

R^2 je atom vodíku nebo přímá či rozvětvená C_{1-4} alkylová skupina,

R^3 je atom vodíku nebo přímá či rozvětvená C_{1-4} alkylová skupina nebo fenylová skupina, thienylová skupina nebo furylová skupina případně substituovaná alespoň jednou přímou či rozvětvenou C_{1-4} alkylovou skupinou, přímou či rozvětvenou C_{1-4} alkoxy skupinou nebo atomem halogenu nebo pětičlenný či šestičlenný heteroaromatický kruh obsahující jeden, dva či tři atomy dusíku nebo jeden atom dusíku a jeden atom kyslíku nebo jeden atom dusíku a jeden atom síry případně substituovaný alespoň jednou přímou či rozvětvenou C_{1-4} alkylovou skupinou, přímou či rozvětvenou C_{1-4} alkoxy skupinou nebo atomem halogenu,

R^9 , R^{10} , R^{11} a R^{12} jsou nezávisle na sobě atom vodíku nebo přímá či rozvětvená C_{1-4} alkylová skupina nebo přímá či rozvětvená C_{1-4} alkokyskupina nebo hydroxylová skupina nebo atom halogenu nebo

R^9 a R^{12} jsou atomy vodíku a R^{10} a R^{11} tvoří společně methy-
lendioxyskupinu,

R^6 je atom vodíku nebo kyanoskupina, aminokarbonylová skupina, C_{1-4} alkoxykarbonylová skupina nebo karboxylová skupina,

R^7 je atom vodíku nebo přímá či rozvětvená C_{1-4} alkylová skupina, fenylová skupina, benzylová skupina, thienylová skupina nebo furylová skupina případně substituovaná methy-
lendioxyskupinou nebo alespoň jednou pří-
mou či rozvětvenou C_{1-4} alkylovou skupinou, pří-
mou či rozvětvenou C_{1-4} alkokyskupinou, hydroxylovou skupi-
nou, trifluormethylovou skupinou, kyanoskupinou nebo
atomem halogenu nebo pětičlenný či šestičlenný hete-
roaromatický kruh obsahující jeden, dva nebo tři ato-
my dusíku nebo jeden atom dusíku a jeden atom kyslíku
nebo jeden atom dusíku a jeden atom síry, případně
substituované alespoň jednou pří-
mou či rozvětvenou C_{1-4} alkylovou skupinou, pří-
mou či rozvětvenou C_{1-4} alkokyskupinou nebo atomem halogenu,

X je skupina $-CH_2-$, skupina $-NH-$, skupina $-NR^8-$ nebo
atom síry nebo atom kyslíku nebo sulfoskupina nebo
sulfoxyskupina, kde R^8 je přímá či rozvětvená C_{1-4}
alkylová skupina nebo C_{3-6} cykloalkylová skupina,

n je nula, 1 nebo 2,

a jejich soli, solváty, opticky aktivní isomery a jejich soli a solváty.

3. Sloučeniny obecného vzorce IA podle nároku 2, ve kterých

R^1 je atom vodíku nebo methylová skupina,

R^2 je atom vodíku nebo methylová skupina,

R^3 je fenylová skupina, thienylová skupina nebo furylová skupina,

R^9 , R^{10} , R^{11} nebo R^{12} jsou nezávisle na sobě atom vodíku nebo přímá či rozvětvená C_{1-4} alkylová skupina, přímá či rozvětvená C_{1-4} alkoxyskupina, hydroxylová skupina nebo atom halogenu nebo

R^9 a R^{12} jsou atomy vodíku a R^{10} a R^{11} spolu tvoří methylendioxykupinu,

R^6 je atom vodíku nebo kyanoskupina,

R^7 je 4-methoxyfenylová skupina, 3-methylfenylová skupina, 3-thienylová skupina nebo 3-furylová skupina,

X je skupina -NH- nebo atom kyslíku a

n je 1

a jejich soli, solváty a opticky aktivní isomery a jejich soli a solváty.

4. Sloučeniny podle nároků 1 až 3, kterými jsou
3-methyl-N-(4-benzylamino-3-kyanochinolin-2-yl)benzamid,
4-methoxy-N-(4-benzylamino-3-kyanochinolin-2-yl)benzamid,
3-methoxy-N-(4-benzylamino-3-kyanochinolin-2-yl)benzamid,
3,4-methylendioxy-N-(4-benzylamino-3-kyanochinolin-2-yl)-benzamid,
N-(4-benzylamino-3-kyanochinolin-2-yl)thiofen-2-karboxamid,

N-(4-[2-thienylmethylamino]-3-kyanochinolin-2-yl)thiofen-3-karboxamid,
 4-methoxy-N-(4-[2-thienylmethylamino]-3-kyanochinolin-2-yl)benzamid,
 3,4-methylenedioxy-N-(4-[2-thienylmethylamino]-3-kyanochinolin-2-yl)benzamid,
 N-(4-[2-furylmethylamino]-3-kyanochinolin-2-yl)furan-2-karboxamid,
 N-(4-[2-furylmethylamino]-3-kyanochinolin-2-yl)thiofen-3-karboxamid

a jejich soli, solváty, opticky aktivní isomery a jejich soli a solváty.

5. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I, jejích solí, solvátů, opticky aktivních isomerů a jejich soli a solvátů, kde v tomto obecném vzorci mají symboly R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , X a n stejný význam, jako je význam definovaný v nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se provede selektivní hydrolýza bisacylamidu obecného vzorce II, ve kterém R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , X a n mají stejný význam, jako je význam definovaný v nároku 1 a v případě požadavku převedení substituentů sloučeniny obecného vzorce I obdržené tímto způsobem na jiné substituenty způsoby, které jsou jako takové známé a/nebo převedení sloučeniny obecného vzorce I obdržené tímto způsobem na její soli či solváty nebo její uvolnění z jejích solí či solvátů a/nebo její rozdělení na opticky aktivní isomerní formy nebo převedení opticky aktivních forem na racemickou směs.

6. Způsob podle nároku 5, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se provede selektivní hydrolýza v alkoholickém prostředí za přítomnosti alkalického hydroxidu, přednostně

hydroxidu draselného nebo hydroxidu sodného.

7. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje jako účinnou složku jednu či více sloučenin obecného vzorce I, ve kterých R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , X a n mají stejný význam, jako se definuje v nároku 1, nebo jejich soli, solváty nebo opticky aktivní isomery a jejich soli, solváty ve směsi s jednou či více pomocnými látkami používanými ve farmaceutickém průmyslu.

8. Farmaceutický prostředek podle nároku 7, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje jako účinnou složku jednu či více sloučenin obecného vzorce IA, ve kterém R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , X a n mají stejný význam, jako se definuje v nároku 2, nebo jejich soli, solváty nebo opticky aktivní isomery a jejich soli, solváty ve směsi s jednou či více pomocnými látkami používanými ve farmaceutickém průmyslu.

9. Farmaceutický prostředek podle nároku 8, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje jako účinnou složku jednu či více sloučenin podle nároku 4.

10. Použití sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , X a n mají stejný význam, jako se definuje v nároku 1, pro léčení onemocnění, při jejichž rozvoji hraje svou úlohu receptor A_3 .

11. Použití sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , X a n mají stejný význam, jako se definuje v nároku 1, podle nároku 10 jako A_3 ligandu při onemocněních srdce, ledvin, dýchacích orgánů a centrální nervové soustavy, pro inhibici protekce adenosinu v rostou-

cích tumorových buňkách, pro prevenci degranulace žírných buněk, pro inhibici cytokinové produkce, pro snížení intraokulárního tlaku, pro inhibici uvolňování $\text{TNF}\alpha$, pro inhibici migrace eosinofilů, neutrofilů a dalších imunitních buněk, pro inhibici bronchokonstrikce a plasmatické extravazace.

12. Použití sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , X a n mají stejný význam, jako se definuje v nároku 1, podle nároků 10 a 11 jako A_3 receptorového antagonisty v prostředcích proti zánětu, astmatu, ischemii, depresím, arytmií, pro ochranu ledvin, proti tumoru, Parkinsonově chorobě a pro zlepšování stavu vědomí a v prostředcích pro léčení či prevenci reperfuzního poškození myokardu, chronické obstrukční plicní choroby (COPD) a syndromu respirační tísně u dospělých (ARDS) včetně chronické bronchitidy, plicního emphysemu či dyspney, alergických reakcí (například rhinitidy, reakcí vyvolaných jedy, kopřivky, sklerodermie, artritidy) dalších autoimunitních onemocnění, zánětlivého střevního onemocnění, Addisonovy choroby, Crohnovy choroby, psoriázy, revmatismu, hypertenze, poruch neurologických funkcí, glaukomu a diabetu jako účinné složky.

13. Použití sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , X a n mají stejný význam, jako se definuje v nároku 1, podle nároků 10, 11 a 12 jako A_3 receptorového antagonisty pro léčení onemocnění, jako je astma, COPD a ARDS, glaukom, tumor, alergické a zánětlivé choroby, ischemie, hypoxie, arytmie a ledvinové choroby jako účinné složky.

14. Použití sloučenin obecného vzorce IA, ve kterém R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , X a n mají stejný

význam, jako se definuje v nároku 2, při léčení onemocnění, při jejichž rozvoji hraje svou úlohu A_3 receptor.

15. Použití sloučenin obecného vzorce IA, ve kterém R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , X a n mají stejný význam, jako se definuje v nároku 2, podle nároku 13 jako A_3 ligandu při onemocněních srdce, ledvin, dýchacích orgánů a centrální nervové soustavy, pro inhibici protekce adenosinu v rostoucích tumorových buňkách, pro prevenci degranulace žírných buněk, pro inhibici cytokinové produkce, pro snížení intraokulárního tlaku, pro inhibici uvolňování $TNF\alpha$, pro inhibici migrace eosinofilů, neutrofilů a dalších imunitních buněk, pro inhibici bronchokonstrikce a plasmatické extravazace.

16. Použití sloučenin obecného vzorce IA, ve kterém R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , X a n mají stejný význam, jako se definuje v nároku 2, podle nároků 13 a 14 jako A_3 receptorového antagonisty v prostředcích proti zánětu, astmatu, ischemii, depresím, arytmií, pro ochranu ledvin, proti tumoru, Parkinsonově chorobě a pro zlepšování stavu vědomí a v prostředcích pro léčení či prevenci reperfučního poškození myokardu, chronické obstrukční plicní choroby (COPD) a syndromu respirační tísně u dospělých (ARDS) včetně chronické bronchitidy, plicního emphysemu či dyspney, alergických reakcí (například rhinitidy, reakcí vyvolaných jedy, kopřivky, sklerodermie, artritidy) dalších autoimunitních onemocnění, zánětlivého střevního onemocnění, Addisonovy choroby, Crohnovy choroby, psoriázy, revmatismu, hypertenze, poruch neurologických funkcí, glaukomu a diabetu jako účinné složky.

17. Použití sloučenin obecného vzorce I, ve kterém

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , X a n mají stejný význam, jako se definuje v nároku 1, podle nároků 14, 15 a 16 jako A_3 receptorového antagonisty pro léčení onemocnění, jako je astma, COPD a ARDS, glaukom, tumor, alergické a zánětlivé choroby, ischemie, hypoxie, arytmie a ledvinové choroby.

18. Sloučeniny obecného vzorce II, ve kterém R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , X a n mají stejný význam, jako se definuje v nároku 1.

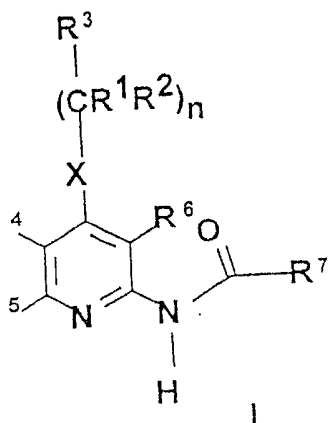
19. Sloučeniny obecného vzorce III, ve kterém R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^8 , X a n mají stejný význam, jako se definuje v nároku 1, s podmínkou, že R^3 nemůže být fenylová skupina, jestliže R^1 a R^2 jsou atomy vodíku, $n = 1$, X je skupina -NH-, R^4 a R^5 společně tvoří 1,3-butadienylovou skupinu a R^6 je kyanoskupina.

20. Sloučeniny obecného vzorce IV, ve kterém R^4 , R^5 a R^6 mají stejný význam, jako se definuje v nároku 1.

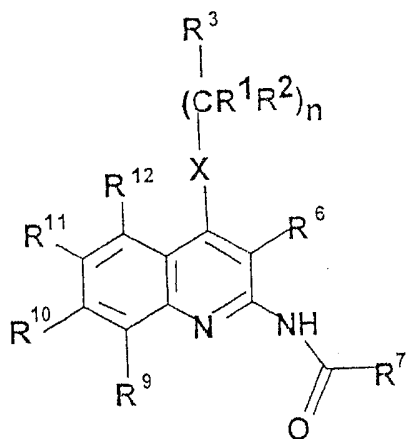

JUDr. Petr Kalenský
advokát

NOTAŘSKÝ ÚŘAD
V OBLASTI PRÁVNÍ ZASTUPENOSTI
A PRÁVNÍ
120 00 Praha 2, Raškovy 2
Česká republika

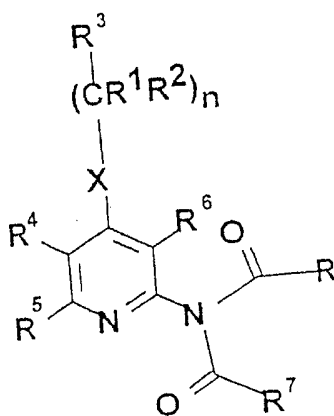
Obrázek 1



Obrázek 2

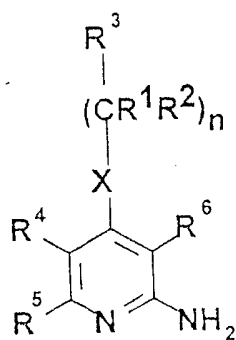


Obrázek 3



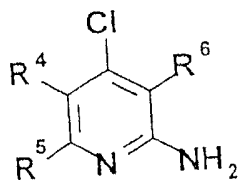
II.

Obrázek 4



III.

Obrázek 5

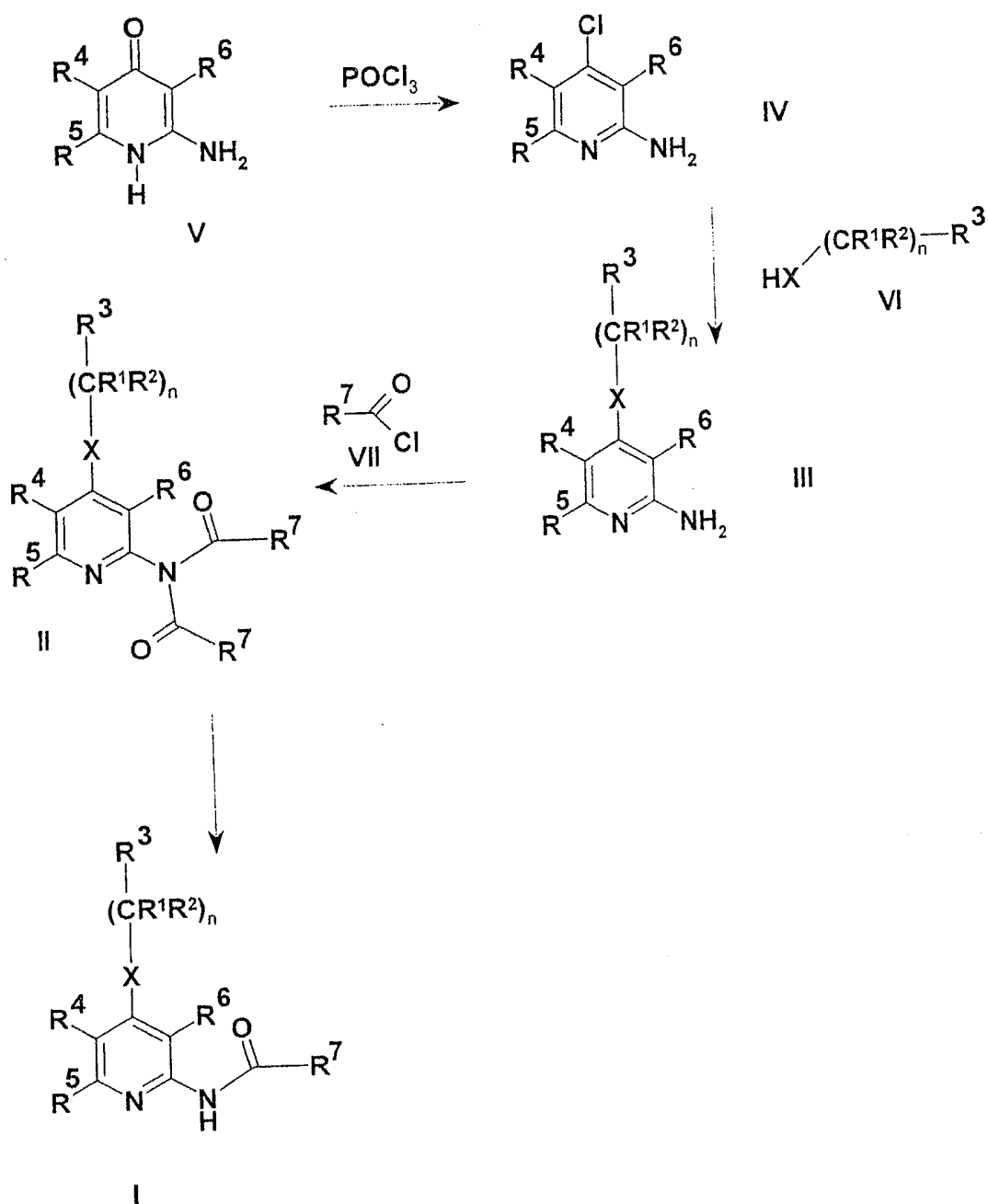


IV

29.10.2004 *henc*

Obrázek 6

Reakční schéma 1



29.10.2004 *[signature]*