

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

304 331

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2002-1292**

(22) Přihlášeno: **10.10.2000**

(30) Právo přednosti:
11.10.1999 FR 9912643
01.08.2000 FR 0010151
01.09.2000 FR 0011169

(40) Zveřejněno: **16.10.2002**
(Věstník č. 10/2002)

(47) Uděleno: **22.01.2014**

(24) Oznámení o udělení ve věstníku: **05.03.2014**
(Věstník č. 10/2014)

(86) PCT číslo: **PCT/FR2000/002805**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2001/026656**

C07D 277/28 (2006.01)
C07D 233/64 (2006.01)
C07D 261/04 (2006.01)
C07D 263/32 (2006.01)
A61K 31/426 (2006.01)
A61K 31/417 (2006.01)
A61K 31/42 (2006.01)
A61K 31/421 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01)
A61P 25/08 (2006.01)
A61P 25/14 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

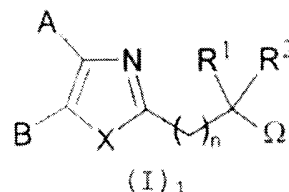
(56) Relevantní dokumenty:

CZ 2001-3435; 56856; 56857; 56858; 56859; 56860; 56861.

(73) Majitel patentu:
IPSEN PHARMA, S.A.S., 92100 Boulogne-
Billancourt, FR

(72) Původce:
Chabrier de Lassauniere Pierre-Etienne, Paris, FR
Harnett Jeremiah, Gif sur Yvette, FR
Bigg Dennis, Gif sur Yvette, FR
Pommier Jacques, Colombes, FR
Lannoy Jacques, Bièvres, FR
Liberatore Anne-Marie, Auffargis, FR
Thurieu Christophe, Paris, FR

(74) Zástupce:
Společná advokátní kancelář Všetečka Zelený
Švorčík Kalenský a partneři, Otakar Švorčík,
Hálkova 2, Praha 2, 12000



(54) Název vynálezu:

**Použití thiazolových derivátů pro přípravu
léčiva**

(57) Anotace:

Řešení se týká sloučenin obecného vzorce I₁, které mohou být použity pro přípravu léčiva určeného pro inhibici monoaminových oxydáz (MAO) a/nebo lipidové peroxidace a/nebo pro působení jako modulátory sodíkových kanálů. Takové léčivo je obzvláště vhodné pro léčení nemocí jako Parkinsonova nemoc, senilní demence, Alzheimerova nemoc, Huntingtonova chorea, amyotrofní laterální skleróza, schizofrenie, deprese, psychózy, bolest a epilepsie.

CZ 304331 B6

Použití thiazolových derivátů pro přípravu léčiva

Oblast techniky

5

Předložený vynález se týká použití thiazolových derivátů obecného vzorce I₁ pro přípravu léčiva určeného pro inhibici monoaminových oxydáz (MAO) a/nebo lipidové peroxidace a/nebo pro působení jako modulátory sodíkových kanálů.

10

Sloučeniny uvedené výše často vykazují 2 nebo 3 z účinků uvedených výše, což jim propůjčuje výhodné farmakologické vlastnosti.

Dosavadní stav techniky

15

Uvází-li se potenciální role oxydáz MAO a radikálů ROS („reactive oxygen species“, způsobující lipidovou peroxidaci) ve fyziopatologii, nově popsané deriváty odpovídající obecnému vzorci I₁ mohou přinášet blahodárné nebo příznivé účinky při léčení patologií, ve kterých vystupují tyto enzymy a/nebo tyto radikály. Jedná se konkrétně o následující onemocnění nebo poruchy:

20

- obzvláště mohou být uvedeny poruchy centrálního nebo periferního nervového systému, jako jsou například neurologická onemocnění, jako je Parkinsonova nemoc, traumata mozku a míchy, cerebrální infarkt, subarachnoidální krvácení, epilepsie, stárnutí, senilní demence, Alzheimerova nemoc, Huntingtonova chorea, amyotrofni laterální skleróza, periferní neuropatie, bolest;

25

- schizofrenie, deprese, psychózy;

- poruchy paměti a nálady;

30

- patologie jako je například migréna;

- poruchy chování, bulimie a anorexie;

35

- autoimunitní a virová onemocnění jako je například lupus, AIDS, parazitární a virové infekce, diabetes a jeho komplikace, roztroušená skleróza.

- návyk na toxické látky;

40

- proliferativní a zánětlivé patologie;

- a obecněji všechny patologie, které jsou charakterizovány nadměrnou produkcí ROS a/nebo účasti MAO.

45

U všech těchto patologií existuje experimentální důkaz, prokazující účast ROS (Free Radic. Biol. Med. (1996) 20, 675–705; Antioxid. Health. Dis. (1997) 4 (Handbook of Synthetic Antioxidants), 1–52) stejně tak jako účast MAO (Goodman & Gilman's: The pharmacological basis of therapeutics, 9. vydání, 1995, 431–519).

50

Výhoda kombinace inhibičních účinků MAO a inhibice lipidové peroxidace je například dobře ilustrována u Parkinsonovy nemoci. Tato patologie je charakterizována ztrátou dopaminergních neuronů nigrostriatální cesty, jejíž příčina může být částečně vztažena k oxidačnímu stresu způsobenému ROS. Exogenní dopamin z L Dopa se používá v terapeutických činidlech pro udržování dostatečné hladiny dopaminu. MAO inhibitory se také používají s L Dopa pro zabránění

jeho metabolické degradace, ale nepůsobí na ROS. Sloučeniny, které působí současně na MAO a ROS proto budou jistým způsobem výhodné.

Kromě toho charakter látky jako modulátor sodíkových kanálů je velmi užitečný pro terapeutické indikace jako je:

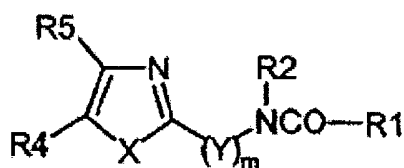
- léčení nebo prevence bolesti a obzvláště:
- post–operační bolesti,
- migrény,
- neuropatické bolesti jako je trigeminální neuralgie, post–herpetická bolest, diabetické neuropatie, glossofaryngeální neuralgie, sekundární radikulopatie a neuropatie související s infiltrací metastáz, adipositis dolorosa a bolest související s popáleninami,
- centrální bolest v důsledku vaskulárních cerebrálních příhod, thalamických lézí a roztroušené sklerózy a
- chronická zánětlivá bolest nebo bolest související s rakovinou;
- léčení epilepsie;
- léčení poruch vztahujících se k neurodegeneraci a obzvláště:
- vaskulární cerebrální příhody,
- cerebrální trauma a
- neurodegenerativní onemocnění, jako je Alzheimerova nemoc, Parkinsonova nemoc a amyotrofni laterální skleróza;
- léčení bipolárních poruch a syndrom dráždivého tračníku.

Konkrétní výhody alespoň jednoho z uvedených účinků sloučenin jsou proto z výše uvedeného zřejmé.

Evropská patentová přihláška EP 432 740 popisuje deriváty hydroxyfenylthiazolů, které mohou být použity při léčení zánětlivých onemocnění, obzvláště revmatických onemocnění. Tyto deriváty hydroxyfenylthiazolů vykazují vlastnosti zachycování volných radikálů a inhibice metabolismu kyseliny arachidonové (inhibují lipoxigenázu a cyklooxygenázu).

Jiné deriváty hydroxyfenylthiazolů nebo hydroxyfenyloxazolů jsou popsány v PCT patentové přihlášce WO 99/09829. Ty mají analgetické vlastnosti.

Bylo také uvedeno v PCT patentové přihlášce WO 98/27108, že jisté amidy obecného vzorce A2



(A2),

ve kterém:

R^1 představuje obzvláště alkyl, popřípadě substituovaný fenyl nebo popřípadě substituovaný heterocyklický arylový zbytek;

R^2 představuje atom vodíku nebo fenylalkyl;

R^4 představuje atom vodíku, chinolyl, 3,4-methylenedioxyfenyl nebo jeden ze zbytků fenyl nebo pyridyl, popřípadě substituovaných zbytkem nebo zbytky zvolenými obzvláště ze souboru, zahrnujícího alkyl, alkoxy, alkylthio, popřípadě chráněnou skupinu hydroxy, amino, alkylamino, dialkylamino;

R^5 představuje atom vodíku nebo zbytek imidazolyl, fenyl, nitrofenyl, fenylalkyl nebo také zbytek $-\text{CO}-\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$, ve kterém R^7 a R^8 představují nezávisle na sobě atom vodíku, fenyl, fenylalkyl, alkyl nebo alkoxy;

nebo R^4 a R^5 společně vytvářejí skupinu vzorce $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$;

Y je fenylenový zbytek substituovaný skupinou fenyl, fenoxi nebo fenylalkoxy nebo skupina obecného vzorce $-\text{CH}(\text{R}^3)-$, ve kterém R^3 představuje atom vodíku nebo zbytek obecného vzorce $-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^6$, ve kterém R^6 představuje popřípadě chráněnou skupinu hydroxy, acyl, karboxy, acylamino, alkoxy, fenylalkoxy, alkylthio, popřípadě substituovaný fenyl, popřípadě substituovaný pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, furyl, imidazolyl, naftyl, N-alkylindolyl nebo 3,4-methylenedioxyfenyl a n je celé číslo od 0 do 3;

R^2 a R^3 společně s uhlíkovými atomy, které je nesou, může vytvářet fenylovou skupinu;

X představuje S nebo NR^9 ;

R^9 přitom představuje atom vodíku, alkylový nebo cykloalkylový zbytek nebo také benzylový zbytek popřípadě substituovaný jednou na své fenylové části atomem vodíku, alkylem nebo skupinou alkoxy;

jsou inhibitory NO syntáz a mohou být použity pro léčení onemocnění, která zahrnují obzvláště kardiovaskulární nebo cerebrální ischemii, cerebrální, krvácení, poruchy centrálního nervového systému, Alzheimerovu nemoc, roztroušenou sklerózu, diabetes, hepatitidu, migrénu, rheumatoidní artritidu a osteoporózu.

V jiné oblasti přihlašovatel sám již dříve popsal v PCT patentové přihlášce WO 98/58934 deriváty amidinů, které mají schopnost inhibice NO syntáz a/nebo lipidové peroxidace.

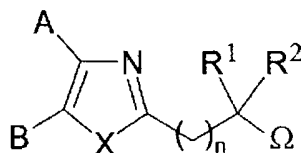
Přihlašovatel nyní neočekávaně zjistil, že jisté meziprodukty prvního kroku syntézy amidinů popsaných v PCT patentové přihlášce WO 98/58934 a obecněji jisté deriváty pětičlenných heterocyklů, konkrétně produkty obecného vzorce I_1 definovaného dále, mají alespoň jednu z vlastností ze souboru, zahrnujícího následující vlastnosti (a často dokonce dvě nebo tři tyto vlastnosti a dokonce v některých případech všechny tři vlastnosti současně):

- vlastnost inhibice MAO;
- vlastnost inhibice lipidové peroxidace; a
- vlastnosti modulace sodíkových kanálů.

Tyto výhodné vlastnosti přinášejí výhodu četných možností použití takových sloučenin, obzvláště při léčení neurodegenerativních onemocnění a obzvláště onemocnění uvedených výše, bolesti nebo epilepsie.

Podstata vynálezu

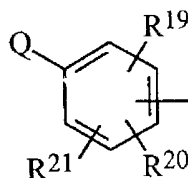
Předložený vynález se týká Použití sloučeniny obecného vzorce I₁,

((I)₁)

ve kterém

X představuje S;

A představuje zbytek



ve kterém Q představuje OH, dva ze zbytků R¹⁹, R²⁰ a R²¹ představují alkylový zbytek a třetí představuje H,

B představuje H;

n představuje 0 nebo 1;

oba R¹ a R² představují H;

Ω představuje

– zbytek NR⁴⁶R⁴⁷, ve kterém jedno z R⁴⁶ a R⁴⁷ představuje H nebo hydroxyalkylový, alkylový nebo kyanoalkylový zbytek a druhé z R⁴⁶ a R⁴⁷ představuje H nebo alkylový zbytek, nebo

– OH;

nebo soli této sloučeniny,

pro přípravu léčiva pro léčbu jedné z následujících poruch nebo nemocí: poruchy centrální nebo periferní nervové soustavy, schizofrenie, deprese, psychózy, poruchy paměti a nálady, behaviorální poruchy, bulimie a anorexie, autoimunitního a virového onemocnění, závislosti na toxických látkách a proliferativní a zánětlivé patologie.

Výrazem alkyl, pokud není uvedeno jinak, se rozumí přímý nebo rozvětvený alkylový zbytek obsahující 1 až 6 atomů uhlíku. Výrazem alkynyl, pokud nejsou uvedeny další detaily, se rozumí přímý nebo rozvětvený alkylový zbytek obsahující 1 až 6 atomů uhlíku a jedno místo dvojitého nenasycení (trojná vazba).

Výrazem hydroxyalkyl a kyanoalkyl se rozumí odpovídající zbytky, jejichž alkylová část má výše uvedený význam.

Dále lze sloučeniny obecného vzorce I₁ použít pro přípravu léčiva pro léčbu jedné z následujících poruch nebo nemocí: Parkinsonovy nemoci, senilní demence, Alzheimerovy nemoci, Huntingto-
novy chorey, amyotrofní laterální sklerózy, schizofrenie, deprese, psychózy, migrény nebo boles-
ti.

Výrazem farmaceuticky přijatelná sůl se rozumí obzvláště adiční sole s anorganickými kyselina-
mi jako je hydrochlorid, hydrobromid, hydrojodid, síran, fosforečnan, hydrogenfosforečnan a du-
sičnan nebo s organickými kyselinami jako je octan, maleinan, fumaran, vínán, jantaran, citronan,
mléčnan, methansulfonát, p-toluensulfonát, pamoát a stearan. Do rozsahu předmětu předložené-
ho vynálezu spadají také, pokud mohou být použity, sole vytvořené s bázemi jako je hydroxid
sodný nebo draselný. Pro další příklady farmaceuticky přijatelných solí se jako reference uvádí
„Salt selection for basic drugs“, Int. J. Pharm. (1986), 33, 201–217.

Ve výhodném provedení se vynález týká použití sloučenin vybraných ze souboru zahrnujícího

- 4-[3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyfenyl]-N-methyl-2-thiazolmethanamin;
- 2,6-di(*terc*-butyl)-4-(2-{[methyl(2-propynyl)amino]methyl}-1,3-thiazol-4-yl)fenol;
- 2-[(4-[3,5-di(*terc*-butyl)-4-hydroxyfenyl]-1,3-thiazol-2-yl)methyl(methyl)amino]-
acetonitril;
- 5-[(4-[3,5-di(*terc*-butyl)-4-hydroxyfenyl]-1,3-thiazol-2-yl)methyl(methyl)amino]-
pentannitril;
- 6-[(4-[3,5-di(*terc*-butyl)-4-hydroxyfenyl]-1,3-thiazol-2-yl)methyl(methyl)amino]-
hexannitril;
- 2,6-di(*terc*-butyl)-4-(2-{[(2-hydroxyethyl)(methyl)amino]methyl}-1,3-thiazol-4-yl)-
fenol;
- 4-[(4-[3,5-di(*terc*-butyl)-4-hydroxyfenyl]-1,3-thiazol-2-yl)methyl(methyl)amino]-
butannitril;
- 2,6-diisopropyl-4-{2-[(methylamino)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}fenol;
- 4-[2-(aminomethyl)-1,3-thiazol-4-yl]-2,6-di(*terc*-butyl)fenol;
- 2,6-di(*terc*-butyl)-4-[2-(hydroxymethyl)-1,3-thiazol-4-yl]fenol,

a soli těchto sloučenin

pro shora uvedené účely.

Zvlášť výhodnou sloučeninou pro použití podle tohoto vynálezu je 4-[2-(aminomethyl)-1,3-
thiazol-4-yl]-2,6-di(*terc*-butyl)fenol.

Pokud není uvedeno jinak, všechny technické a vědecké výrazy zde používané mají stejný
význam, ve kterém jim rozumí běžný specialista v oboru, do kterého předložený vynález spadá.
Podobně všechny publikace, patentové přihlášky, všechny patenty a všechny další reference zde
uvedené jsou zahrnuty jako reference.

Následující příklady jsou předkládány pro ilustraci výše uvedených obecných způsobů přípravy a nesmí být v žádném případě chápány jako omezení rozsahu předmětu předloženého vynálezu.

Pouze příklady syntéz sloučenin označené „*“ se týkají sloučenin pro použití podle tohoto vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1*: 4-[3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyfenyl]-N-methyl-2-thiazolmethanamin:

Tento produkt se získá způsobem, který byl popsán v PCT patentové přihlášce WO 98/58934. Alternativně může také být připraven způsobem popsaným dále.

1.1) N-Boc-sarkosinamid:

15,0 g (0,120 mol) hydrochloridu sarkosinamidu (N-Me-Gly-NH₂.HCl) se rozpustí v dichlormethanu obsahujícím 46,2 ml (0,265 mol) diisopropylethylaminu. Směs se ochladí na teplotu 0 °C, potom Boc-O-Boc (28,8 g; 0,132 mol) se přidá po částech a směs se míchá přes noc za teploty okolí. Reakční směs se potom vlije do ledové vody a následuje extrakce dichlormethanem. Organická fáze se promývá postupně 10% vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vodou, potom nakonec nasyceným roztokem chloridu sodného. Organická fáze se potom suší nad síranem hořečnatým, filtruje a koncentruje ve vakuu. Získaný produkt se čistí krystalizací z diisopropyletheru pro získání bílé pevné látky s výtěžkem 72 %. Teplota tání: 103 °C.

1.2) 2-[(1,1-dimethylethoxy)karbonyl]methyl}aminoethanthioamid:

16,0 g (0,085 mol) meziprojektu 1.1 se rozpustí v dimethoxyethanu (500 ml) a získaný roztok se ochladí na teplotu 5 °C. Potom se přidají hydrogenuhličitan sodný (28,5 g; 0,34 mol) a v malých dávkách (P₂S₅)₂ (38,76 g; 0,17 mol). Reakční směs se ponechá zahřát na teplotu okolí za míchání v průběhu 24 hodin. Po odpaření rozpouštědel za vakua se k residuu přidá 10% vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného a roztok se extrahuje použitím ethylacetátu. Organická fáze se promývá postupně 10% vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vodou, potom nakonec nasyceným roztokem chloridu sodného. Organická fáze se potom suší nad síranem hořečnatým, filtruje a koncentruje ve vakuu. Získaný produkt se čistí krystalizací z etheru pro získání bílé pevné látky s výtěžkem 65 %. Teplota tání: 150 až 151 °C.

1.3) 4-[3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyfenyl]-N-[(1,1-dimethylethoxy)karbonyl]-N-methyl-2-thiazolmethanamin:

Meziprodukt 1.2 (4,3 g; 2,11 mmol) a brom-1-(3,5-diterc-butyl-4-hydroxyfenyl)ethanon (6,9 g; 2,11 mmol) se rozpustí v benzenu (75 ml) pod argonovou atmosférou, potom se směs míchá za teploty okolí po dobu 12 hodin. Reakční směs se zahřívá za teploty zpětného toku po dobu 4 hodin. Po odpaření rozpouštědel se residuum zředí dichlormethanem a promývá nasyceným roztokem NaCl. Organická fáze se separuje, suší nad síranem hořečnatým, filtruje a koncentruje ve vakuu. Očekávaný produkt se získá po chromatografii na koloně oxidu křemičitého (vymývací rozpouštědlo: 20% ethylacetát v heptanu) ve formě oleje, který krystalizuje velmi pomalu v chladicím boxu s výtěžkem 28 %. Teplota tání: 126,5 až 127,3 °C.

1.4) 4-[3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyfenyl]-N-methyl-2-thiazolmethanamin:

2,3 ml (29 mmol) kyseliny trifluoroctové se přidá po kapkách, za teploty 0 °C do roztoku 2,5 g (5,8 mmol) meziprojektu 1.3 a 2 ml (1,6 mmol) triethylsilanu v 50 ml dichlormethanu. Po míchání po dobu jedné hodiny, reakční směs se koncentruje za vakua a residuum se zředí

v 100 ml ethylacetátu a 50 ml nasyceného roztoku NaHCO₃. Po míchání a dekantaci se organická fáze suší nad síranem hořečnatým, filtruje a koncentruje ve vakuu. Residuum se vyjme v heptanu pro získání, po sušení, bílé pevné látky s výtěžkem 73 %. Teplota tání: 136 °C.

- 5 1.5) 4-[3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyfenyl]-N-methyl-2-thiazolmethanamin hydrochlorid:

2,0 g (0,602 mmol) meziprojektu 1.4 se rozpustí v bezvodém etheru. Roztok se ochladí na teplotu 0 °C, potom se přidá po kapkách 18 ml (1,81 mmol) 1N roztoku HCl v etheru. Směs se ponechá zahřát zpět na teplotu okolí za míchání. Po filtraci a sušení za vakua se získá bílá pevná látka s výtěžkem 92 %. Teplota tání: 185,3 až 186,0 °C.

- 15 Příklad 2*: 2,6-di(terc-butyl)-4-(2-([methyl(2-propinyl)amino]methyl)-1,3-thiazol-4-yl)-fenol:

0,52 ml (3,7 mmol) triethylaminu a přebytek 0,56 g (7,5 mmol) chlorpropargylu se přidají po kapkách za teploty 0 °C do roztoku 0,5 g (1,5 mmol) sloučeniny z příkladu 1 v 15 ml acetonitrilu. Po míchání přes noc se reakční směs koncentruje za vakua a residuum se zředí dichlormethanem a 50 ml nasyceného roztoku NaCl. Po míchání a dekantaci se organická fáze separuje a suší nad síranem hořečnatým, filtruje a koncentruje ve vakuu. Očekávaný produkt se získá po chromatografii na koloně oxidu křemičitého (vymývací rozpouštědlo: 20% ethylacetát v heptanu). Po odpaření čisté frakce poskytnou bílou pevnou látku s výtěžkem 20 %. Teplota tání: 210 až 215 °C.

25 MH+ = 371,20.

- 30 Příklad 3*: 2-[(4-[3,5-di(terc-butyl)-4-hydroxyfenyl]-1,3-thiazol-2-yl)methyl](methyl)-amino]acetonitril:

Použitý experimentální protokol byl identický s protokolem, popsaným v příkladu 2, chloracetonitril byl použit jako výchozí produkt namísto chlorpropargylu. Běžová pevná látka se získá s výtěžkem 54 %. Teplota tání: 150 až 156 °C.

35 MH+ = 372,30

- 40 Příklad 4*: 5-[(4-[3,5-di(terc-butyl)-4-hydroxyfenyl]-1,3-thiazol-2-yl)methyl](methyl)-amino]pentannitril:

Použitý experimentální protokol byl identický s protokolem, popsaným v příkladu 2, bromvaleronitril byl použit jako výchozí produkt namísto chlorpropargylu. Žlutý olej se získá s výtěžkem 24 %.

45 MH+ = 414,30

- 50 Příklad 5*: 6-[(4-[3,5-di(terc-butyl)-4-hydroxyfenyl]-1,3-thiazol-2-yl)methyl](methyl)-amino]hexannitril:

Použitý experimentální protokol byl identický s protokolem, popsaným v příkladu 2, bromhexannitril byl použit jako výchozí produkt namísto chlorpropargylu. Červený olej se získá s výtěžkem 35 %.

55 MH+ = 428,40.

Příklad 6*: 2,6-di(terc-butyl)-4-(2-{{(2-hydroxyethyl)(methyl)amino}methyl}-1,3-thiazol-4-yl)fenol:

- 5 Použitý experimentální protokol byl identický s protokolem, popsaným v příkladu 2, 2-brom-methanol byl použit jako výchozí produkt namísto chlorpropargylu. Žlutý olej se získá s výtěžkem 57 %.

MH+ = 377,30

10

Příklad 7: 4-(2-{{benzyl(methyl)amino}methyl}-1,3-thiazol-4-yl)-2,6-di(terc-butyl)fenol:

- 15 Použitý experimentální protokol byl identický s protokolem, popsaným v příkladu 2, benzylchlorid byl použit jako výchozí produkt namísto chlorpropargylu. Bílá pevná látka se získá s výtěžkem 52 %. Teplota tání: 165 až 170 °C.

MH+ = 423,30

20

Příklad 8: 2,6-di(terc-butyl)-4-{2-[(methyl-4-nitroanilino)methyl]-1,3-thiazol-4-yl} fenol:

Tento produkt se získá způsobem, který byl popsán v PCT patentové přihlášce WO 98/58934.

25

Příklad 9: 2,6-di(terc-butyl)-4-(2-{{4-(dimethylamino)(methyl)anilino}methyl}-1,3-thiazol-4-yl)fenol:

- 30 0,8 ml paraformaldehydu a 0,10 g 10% palladia na uhlí se přidá do roztoku 0,5 g (1,1 mmol) podle příkladu 8 v 20 ml ethanolu. Médium se umístí pod vodíkovou atmosférou po dobu 4 hodin. Katalyzátor se odfiltruje a rozpouštědlo se odpaří do sucha. Očekávaný produkt se získá po chromatografii na koloně oxidu křemičitého (vymývací rozpouštědlo: 3% ethanol v dichlormethanu). Očekávaná sloučenina se získá ve formě hnědého oleje s výtěžkem 54 %.

35

MH+ = 452,30

Příklad 10: benzyl-{4-[3,5-di(terc-butyl)-4-hydroxyfenyl]-1,3-thiazol-2-yl}methylkarbamát:

- 40 Sloučenina se vytvoří postupem podle experimentálního protokolu popsaného v patentové přihlášce WO 98/58934 (viz příprava meziproduktů 26.1 a 26.2), používající Z-Gly-NH₂ namísto N-Boc sarkosinamidu. Očekávaná sloučenina se získá ve formě bledě žlutého oleje s výtěžkem 99 %.

45

MH+ = 453,20

Příklad 11*: 4-[2-(aminomethyl)-1,3-thiazol-4-yl]-2,6-di(terc-butyl)fenol:

- 50 0,1 ml 40% roztoku hydroxidu draselného se přidá po kapkách do roztoku 0,106 g (1,1 mmol) sloučeniny z příkladu 10 v 10 ml methanolu. Po míchání přes noc za teploty zpětného toku se reakční směs koncentruje za vakua a residuum se zředí dichlormethanem a promývá 1N roztokem HCl a potom 50 ml nasyceného roztoku NaCl. Organická fáze se separuje a suší nad síranem hořečnatým, filtruje a koncentruje ve vakuu. Očekávaný produkt se získá po chromatografii na

koloně oxidu křemičitého (vymývací rozpouštědlo: 5% ethanol v dichlormethanu) ve formě hnědé pěny s výtěžkem 76 %.

MH+ = 319,29.

5

Příklad 12: 2,6-di(terc-butyl)-4-(2-([methyl(4-nitrobenzyl)amino]methyl)-1,3-thiazol-4-yl)-fenol:

10 Použitý experimentální protokol byl identický s protokolem, popsaným v příkladu 2, 4-nitrobenzylbromid byl použit jako výchozí produkt namísto chlorpropargylu. Žlutá pevná látka se získá s výtěžkem 63 %. Teplota tání: 114,4 až 111,7 °C.

MH+ = 468,3

15

Příklad 13: 4-(2-([(4-aminobenzyl)(methyl)amino]methyl)-1,3-thiazol-4-yl)-2,6-di(terc-butyl)fenol:

20 0,059 g (0,26 mmol) SnCl₂, 2H₂O a 0,017 g (0,26 mmol) Zn se postupně přidají do roztoku 0,05 g (0,107 mmol) sloučeniny z příkladu 12 ve směsi 0,55 ml ledové kyseliny octové a 0,07 ml 12N roztoku HCl. Směs se míchá po dobu 18 hodin za teploty 20 °C. Reakční směs se potom alkalizuje přidáním 30% vodného roztoku NaOH. Produkt se potom extrahuje používající dvakrát 50 ml CH₂Cl₂. Organický roztok se promývá 50 ml slané vody, suší nad MgSO₄, filtruje a koncentruje ve vakuu. Residuum se čistí na koloně oxidu křemičitého (vymývací rozpouštědlo: 5% ethanol v dichlormethanu). Žlutá guma se získá s výtěžkem 52 %.

25

MH+ = 438,29.

30

Příklad 14: 2,6-di(terc-butyl)-4-(2-([4-nitrobenzyl)amino]methyl)-1,3-thiazol-4-yl)fenol:

35 0,5 g (1,57 mmol) sloučeniny z Příkladu 9, 0,237 g (1,57 mmol) 4-nitrobenzaldehydu a 1 g předem aktivovaných práškových 4Å molekulárních sít se přidá postupně do baňky obsahující 30 ml bezvodého MeOH, pod inertní atmosférou. Reakční směs se intenzívně míchá po dobu 18 hodin před přidáním po částech 0,06 g (1,57 mmol) NaBH₄. Míchání pokračuje po dobu dalších 4 hodin před přidáním 5 ml vody. Po uplynutí čtvrt hodiny se síta odfiltrují a reakční směs se extrahuje dvakrát 100 ml CH₂Cl₂. Organická fáze se promývá postupně 50 ml vody potom 50 ml slané vody, suší nad síranem sodným, filtruje a koncentruje ve vakuu. Residuum se čistí na koloně oxidu křemičitého (vymývací rozpouštědlo: 50% ethylacetát v heptanu). Žlutý olej se získá s výtěžkem 55 %.

40

MH+ = 454,20.

45

Příklad 15: 4-(2-([(4-aminobenzyl)amino]methyl)-1,3-thiazol-4-yl)-2,6-di(terc-butyl)fenol:

Použitý experimentální protokol byl identický s protokolem, popsaným v příkladu 13, sloučenina z příkladu 14 byla použita jako výchozí produkt namísto sloučeniny z příkladu 12. Žlutá guma se získá s výtěžkem 83 %.

50

MH+ = 424,20.

Příklad 16: 4-[3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyfenyl]-N-methyl-N-(4-aminofenyl)-2-thiazolmethanamin:

[je to meziprodukt 26.5 PCT přihlášky WO 98/58934]

Příklad 17: 4-[3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyfenyl]-N-methyl-1H-imidazol-2-methanamin:

Meziprodukt 26.2 PCZ přihlášky WO 98/58934 se vystaví hydrogenaci, jak je popsáno v etapě 1.2 téhož dokumentu, používající ethanol jako reakce rozpouštědlo namísto methanolu. Očekávaný produkt se izoluje ve formě červené pěny.

MH+ = 316,33.

Příklad 18: 4-[3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyfenyl]-N-methyl-N-(4-nitrofenyl)-1H-imidazol-2-methanamin:

[je to meziprodukt 27.2 PCT přihlášky WO 98/58934]

Příklad 19: 4-[3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyfenyl]-N-methyl-N-(4-aminofenyl)-1H-imidazol-2-methanamin:

[je to meziprodukt 27.3 PCT přihlášky WO 98/58934]

Příklad 20: 4-[3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyfenyl]-N-methyl-N-(4-nitrobenzoyl)-1H-imidazol-2-methanamin:

[je to meziprodukt 22.6 PCT přihlášky WO 98/58934]

Příklad 21: 4-[3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyfenyl]-N-methyl-N-(4-aminobenzoyl)-1H-imidazol-2-methanamin:

[je to meziprodukt 22.7 PCT přihlášky WO 98/58934]

Příklad 22: 3-[3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyfenyl]-4,5-dihydro-5-isoxazolethanol:

[je to meziprodukt 28.1 PCT přihlášky WO 98/58934]

Sloučenina z příkladu 23 může být získána postupující podle procedur popsaných v PCT patentové přihlášce WO 99/09829.

Příklad 23: 2-[3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyfenyl]-4-oxazolethanol:

[je to meziprodukt 1.C PCT přihlášky WO 99/09829; alternativně tato sloučenina může také být získána postupem podle procedury popsané v J. Med. Chem. (1996), 39, 237–245.]

Příklad 24*: 4-[[4-(3,5-diterc-butyl-4-hydroxyfenyl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl}(methyl)-amino]butannitril:

Použitý experimentální protokol byl identický s protokolem, popsaným v příkladu 2, brombutyronitril byl použit jako výchozí produkt namísto chlorpropargylu. Žlutý olej se získá s výtěžkem 18 %.

MH+ = 400,30.

10

Příklad 25: 2,6-diterc-butyl-4-(2-[[3-nitrobenzyl)amino]methyl]-1,3-thiazol-4-yl)fenol:

Použitý experimentální protokol byl identický s protokolem, popsaným v příkladu 14, 3-nitrobenzaldehyd byl použit jako výchozí produkt namísto 4-nitrobenzaldehydu. Žlutý olej se získá s výtěžkem 28 %.

15

MH+ = 454,20.

Příklad 26: 2,6-diterc-butyl-4-(4-{2-[methyl(2-propinyl)amino]ethyl}-1,3-oxazol-2-yl)fenol:

Sloučenina z příkladu 23 se přemění na bromovaný derivát, meziprodukt 3, postupem podle procedury uvedené v Diagramu 1(c) PCT přihlášky WO 99/09829. Potom se bromovaný derivát (0,5 g; 1,31 mmol) přidá do roztoku N-methylpropargylaminu 0,34 ml (3,94 mmol) a uhličitán draselný (1,11 g) v dimethylformamidu (20 ml). Po míchání přes noc za teploty 80 °C se reakční směs koncentruje za vakua a residuum se zředí dichlormethanem a 50 ml nasyceného roztoku NaCl. Po míchání a dekantaci se organická fáze separuje a suší nad síranem hořečnatým, filtruje a koncentruje ve vakuu. Očekávaný produkt se získá po chromatografii na koloně oxidu křemičitého (vymývací rozpouštědlo: 50% ethylacetát v heptanu). Po odpaření čisté frakce poskytnou žlutý olej s výtěžkem 24 %.

25

MH+ = 369,30.

Příklad 27: [{2-[2-(3,5-diterc-butyl-4-hydroxyfenyl)-1,3-oxazol-4-yl]ethyl}(methyl)amino]-acetonitril:

Použitý experimentální protokol je identický s protokolem popsaným pro sloučeninu z příkladu 26, methylaminoacetonitril byl použit jako výchozí produkt namísto N-methylpropargylaminu. Bílá pevná látka se získá s výtěžkem 36 %. Teplota tání: 165 až 167,8 °C.

35

Příklad 28: 3-{[2-[2-(3,5-diterc-butyl-4-hydroxyfenyl)-1,3-oxazol-4-yl]ethyl}(methyl)-amino]propanitril:

45

Použitý experimentální protokol byl identický s protokolem, popsaným v příkladu 26, N-methyl-β-alaninnitril byl použit jako výchozí produkt namísto N-methylpropargylaminu. Bílá pevná látka se získá s výtěžkem 56 %. Teplota tání: 104 až 104,8 °C.

50

Příklad 29: 2,6-diterc-butyl-4-{4-[2-(1-piperazinyl)ethyl]-1,3-oxazol-2-yl}fenol, hydrochlorid:

29.1) terc-butyl-4-{2-[2-(3,5-diterc-butyl-4-hydroxyfenyl)-1,3-oxazol-4-yl]ethyl}-1-piperazinkarboxylát

55

Použitý experimentální protokol byl identický s protokolem, popsáním v příkladu 26, terc-butyl-piperazinkarboxylát byl použit jako výchozí produkt namísto N-methylpropargylaminu. Hnědý olej se získá s výtěžkem 72 %.

5

MH+ = 486,20.

29.2) 2,6-diterc-butyl-4-{4-[2-(1-piperazinyl)ethyl]-1,3-oxazol-2-yl}fenol, hydrochlorid

10 Proud plynného HCl se probublává za teploty 0 °C roztokem meziprojektu 29.1 (0,450 g; 9,27 mmol) v ethylacetátu (30 ml). Směs se ponechá zahřát zpět na teplotu okolí přes noc. Proud argonu se ponechá procházet reakční směsí, potom se získaný prášek filtruje a promývá ethylacetátem a potom etherem pro získání bílé pevné látky s výtěžkem 70 %.

15 Teplota tání: > 200 °C.

Příklad 30: N-methyl[4-(10H-fenothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]methanamin, hydrochlorid:

20 Použitý experimentální protokol byl identický s protokolem, popsáním v příkladu 1, 2-brom-1-(10H-fenothiazin-2-yl)ethanon (J. Heterocyclic. Chem., (1978), 15, 175-176 a Arzneimittel Forschung, (1962), 12, 48), byl použit jako výchozí produkt namísto 2-brom-1-(3,5-diterc-butyl-4-hydroxyfenyl)ethanonu. Získaný produkt se čistí rekrystalizací z ledové kyseliny octové pro získání zelenavé pevné látky. Teplota tání: > 275 °C.

25

Alternativně tato sloučenina může být získána podobným způsobem, ale používající 2-chlor-1-(10H-fenothiazin-2-yl)ethanon namísto 2-brom-1-(10H-fenothiazin-2-yl)ethanonu:

30.1) 2-chlor-1-(10H-fenothiazin-2-yl)ethanon

30

2-Brom-1-[10-(chloracetyl)-10H-fenothiazin-2-yl]ethanon (2,2 g; 5,55 mmol; připraven postupem podle protokolu popsaného v J. Heterocyclic. Chem. (1978), 15, 175, následovaným Friedel-Craftsovou reakcí) se rozpustí horký v směsi kyseliny octové (20 ml) a 20% HCl (5,5 ml) a získaná směs se zahřívá za teploty zpětného toku po dobu 30 minut. Reakční směs se ponechá zchladnout, precipitát se filtruje, směs se proplachuje kyselinou octovou (5 ml) a suší za vakua, získaná pevná látka se čistí krystalizací z toluenu pro získání hnědého produktu s výtěžkem 82 %. Teplota tání: 190 až 191 °C (hodnota z literatury: 197 až 198 °C).

35

30.2) N-methyl[4-(10H-fenothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]methanamin, hydrochlorid

40

Meziprodukt 30.1 (0,280 g; 1,0 mmol) a terc-butyl-2-amino-2-thioxoethyl(methyl)karbamát (0,204 g; 1,0 mmol; popsáný například v PCT patentové přihlášce WO 98/58934) se rozpustí v toluenu a směs se zahřívá za teploty zpětného toku po dobu 18 hodin. Po odpaření toluenu a ochlazení reakční směsi na teplotu 0 °C se směs vyjme v 4N roztok HCl v dioxanu (10 ml) a směs se míchá po dobu jedné hodiny za teploty 0 °C před jejím ponecháním zahřát zpět na teplotu okolí. Vzniklá pevná látka se filtruje a proplachuje etherem. Očekávaný produkt se získá po čištění krystalizací z horké kyseliny octové po získání zelenavé pevné látky. Teplota tání: >275 °C.

45

50

Příklad 31: butyl-2-(4-[1,1'-bifenyl]-4-yl-1H-imidazol-2-yl)ethylkarbamát

31.1) N-(butoxykarbonyl)-β-alanin

5

Roztok obsahující β-alanin (8,9 g; 0,1 mol) a 100 ml 1N roztoku hydroxidu sodného se ochladí na teplotu 10 °C. n-butyl-chlorformiát (13,66 g; 0,1 mol) a 50 ml 2N roztoku hydroxidu sodného se přidají současně. Po míchání po dobu 16 hodin za teploty 23 °C, se přidá přibližně 10 ml roztoku koncentrované kyseliny chlorovodíkové (přibližně 11-N) pro úpravu pH na hodnotu 4 až 5. Získaný olej se extrahuje ethylacetátem (2x 50 ml), promývá vodou a potom suší nad síranem hořečnatým. Produkt krystalizuje z isopentanu ve formě bílého prášku (výtěžek 68 %). Teplota tání: 50,5 °C.

10

31.2) butyl-2-(4-[1,1'-bifenyl]-4-yl-1H-imidazol-2-yl)ethylkarbamát

15

Směs N-(butoxykarbonyl)-β-alaninu (přípraven v Kroku 31.1; 5,67 g; 0,03 mol) a uhličitany cesný (4,89 g; 0,015 mol) v 100 ml etanolu se míchá za teploty 23 °C po dobu 1 hodiny. Ethanol se eliminuje odpařováním za sníženého tlaku v rotační odparce. Získaná směs se rozpustí v 100 ml dimethylformamidu a potom se přidá 4-fenylbromacetofenon (8,26 g; 0,03 mol). Po míchání po dobu 16 hodin, rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Získaná směs se vyjme v ethylacetátu a potom se filtruje bromid cesný. Ethylacetát filtrátu se odpaří a reakční olej se vyjme ve směsi xylenu (100 ml) a octanu amonného (46,2 g; 0,6 mmol). Reakční směs se zahřívá za teploty zpětného toku po dobu přibližně jedné hodiny a 30 minut a potom, se do reakční směsi vlije směs ledově studené vody a ethylacetátu. Po usazení se organická fáze promývá nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, suší nad síranem hořečnatým potom odpaří za vakua. Získaná pevná látka se filtruje, potom promývá etherem pro získání světle béžově zbarveného prášku (výtěžek 50 %). Teplota tání: 136,7 °C.

20

25

MH+ = 364,3.

30

Příklad 32: N-[2-(4-[1,1'-bifenyl]-4-yl-1H-imidazol-2-yl)ethyl]pentanamid

32.1) terc-butyl-2-(4-[1,1'-bifenyl]-4-yl-1H-imidazol-2-yl)ethylkarbamát

35

Tato sloučenina se získá postupem podle způsobu přípravy podobného jako je způsob uvedený v kroku 31.2 příkladu 31, N-(terc-butoxykarbonyl)-β-alaninová kyselina nahrazuje β-alanin. Žlutě zbarvený prášek se získá s výtěžkem 37 %.

40

MH+ = 364,2.

32.2) 2-(4-[1,1'-bifenyl]-4-yl-1H-imidazol-2-yl)ethylamin

45

Terc-butyl-2-(4-[1,1'-bifenyl]-4-yl-1H-imidazol-2-yl)ethylkarbamát (4,8 g; 0,013 mol) se míchá v 120 ml roztoku ethylacetátu nasyceném v kyselině chlorovodíkové po dobu 2 hodin 30 minut za teploty 55 °C. Získaná pevná látka se filtruje a promývá etherem. Světle béžově zbarvený prášek se získá s výtěžkem 89 %.

MH+ = 264,2.

50

32.3) N-[2-(4-[1,1'-bifenyl]-4-yl-1H-imidazol-2-yl)ethyl]pentanamid

Směs obsahující kyselinu valerovou (0,24 ml; 0,002 mol), dicyklohexylkarbodiimid (2,2 ml; 1M roztok v methylenchloridu) a hydrát 1-hydroxybenzotriazolu (336 mg; 0,0022 mol) v 15 ml di-

methyformamidu (DMF) se míchá za teploty 23 °C po dobu třiceti minut. Přidá se předem připravený 2-(4-[1,1'-bifenyl]-4-yl-1H-imidazol-2-yl)ethylamin a potom se směs míchá po dobu 48 hodin za teploty 23 °C. Vzniklá dicyklohexylmočovina se potom filtruje a DMF se odpaří za sníženého tlaku. Získané residuum se vyjme v ethylacetátu a potom se residuální dicyklohexylmočovina filtruje znovu. Filtrát se promývá vodou a extrahuje použitím ethylacetátu. Rozpouštědlo se odpaří a potom se provádí čištění na koloně oxidu křemičitého (vymývací rozpouštědlo: CH₂Cl₂-MeOH / 95-05). Bíle zbarvený prášek se získá s výtěžkem 13 %. Teplota tání: 166 až 167 °C.

10 MH+ = 348,2.

Příklad 33: N-[2-(4-[1,1'-bifenyl]-4-yl-1H-imidazol-2-yl)ethyl]-1-butansulfonamid

15 Směs obsahující 2-(4-[1,1'-bifenyl]-4-yl-1H-imidazol-2-yl)ethylamin (získaný v Kroku 32.2 Příkladu 32; 660 mg; 0,0025 mol) a n-butan sulfochlorid (390 mg; 0,0025 mol) v 20 ml DMF se míchá po dobu dvou hodin za teploty 23 °C. Potom se přidá uhličitán draselný (345 mg; 0,0025 mol), potom míchání pokračuje po dobu dvou hodin. Rozpouštědlo se odpaří a reakční směs se vyjme ve vodě a dichlormethanu. Organická fáze se promývá nasyceným roztokem chloridu sodného a potom suší. Rozpouštědlo se odpaří a získané residuum se čistí na koloně oxidu křemičitého (vymývací rozpouštědlo: CH₂Cl₂-MeOH / 93-07). Světle béžově zbarvený prášek se získá s výtěžkem 19 %. Teplota tání: 168,5 °C.

25 MH+ = 384,2.

Příklad 34: 4-[2-(2-{[(butylamino)karbonyl]amino}ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-1,1'-bifenyl

30 Směs obsahující 2-(4-[1,1'-bifenyl]-4-yl-1H-imidazol-2-yl)ethylamin (získaný v kroku 32.2 příkladu 32; 660 mg; 0,0025 mol) a n-butan-isokyanát (341 mg; 0,0025 mol) v 20 ml 1,2-dichlorethanu se míchá po dobu patnácti minut za teploty 60 °C. Suspenze se míchá po dobu šestnácti hodin za teploty 23 °C a filtruje se. Získaná pevná látka se promývá 1,2-dichlorethanem a etherem. Bíle zbarvený prášek se získá s výtěžkem 66 %. Teplota tání: 178 °C.

35 MH+ = 363,3.

Příklad 35: N-{(S)-cyklohexyl[4-(4-fluorfenyl)-1H-imidazol-2-yl]methyl}cyklobutanamin

40 35.1 terc-butyl-(S)-cyklohexyl[4-(4-fluorfenyl)-1H-imidazol-2-yl]methylkarbamát

45 Tato sloučenina se získá postupem podle způsobu přípravy podobným přípravě sloučeniny z kroku 31.2 příkladu 31 používající Boc-aminocyklohexylglycin (9,4 g; 0,036 mol) namísto N-(butoxykarbonyl)-β-alaninu a parafluorbromacetofenon (7,9 g; 0,036 mol) namísto 4-fenylbromacetofenonu. Bíle zbarvený prášek se získá s výtěžkem 53 %.

MH+ = 374,2.

35.2) (S)-cyklohexyl[4-(4-fluorfenyl)-1H-imidazol-2-yl]methanamin

50 Tato sloučenina se připraví postupem podle způsobu přípravy podobného jako je způsob uvedený v kroku 32.2 příkladu 32 používající terc-butyl-(S)-cyklohexyl[4-(4-fluorfenyl)-1H-imidazol-2-yl]methylkarbamát (7,5 g; 0,02 mol) jako výchozí sloučeninu. Bíle zbarvený prášek se získá s výtěžkem 92 %.

MH⁺ = 274,2.

35.3) N-{(S)-cyklohexyl[4-(4-fluorfenyl)-1H-imidazol-2-yl]methyl}cyklobutylamin

Směs obsahující (S)-cyklohexyl[4-(4-fluorfenyl)-1H-imidazol-2-yl]methanamin (přípraven v Kroku 5.2; 519 mg; 0,0015 mol), triethylamin (0,4 ml; 0,003 mol) a butanon (140 mg; 0,002 mol) v 10 ml methanolu se míchá po dobu třiceti minut za teploty 23 °C. Potom se přidá triacetoxyborhydrid sodný (630 mg; 0,003 mol). Reakční směs se míchá po dobu šestnácti hodin a potom se vlije do vody. Po extrakci ethylacetátem se organická fáze promývá nasyceným roztokem chloridu sodného a potom se suší nad síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se odpaří a residuum se čistí na koloně oxidu křemičitého (vymývací rozpouštědlo: směs CH₂Cl₂-MeOH / 95-05). Bíle zbarvený prášek se získá s výtěžkem 12 %. Teplota tání: 170 až 172 °C.

MH⁺ = 328,2.

Příklad 36: N-[1-(4-cyklohexyl-1H-imidazol-2-yl)heptyl]cyklohexanamin

36.1) 2-brom-1-cyklohexylethanon

Cyklohexylaceton (5,4 ml, 0,039 mol) a brom (2 ml, 0,039 mol) se míchají za teploty 23 °C v 100 ml methanolu. Po odbarvení se mírně přidá 100 ml vody. Získaná směs se neutralizuje 5 g hydrogenuhličitanu sodného. Extrakce se provádí etherem a následuje promývání organická fáze 100 ml vody. Po sušení nad síranem hořečnatým se směs koncentruje rotační odparkou. Získá se olej s výtěžkem 97 %.

NMR ¹H (δ ppm, DMSO): 1,21 – 1,27 (m, 5H); 1,59 – 1,83 (m, 5H); 2,59 – 2,64 (m, 1H); 4,42 (s, 2H).

36.2) 2-[(terc-butoxykarbonyl)amino]oktanová kyselina

Směs 2-amino-oktanové kyseliny (25,25 g; 0,0156 mol) a di-terc-butyl-dikarbonátu (37,8 g; 0,173 mol) v 425 ml dioxanu se míchá za teploty zpětného toku po dobu tří hodin. Po návratu na teplotu 23 °C se směs opětne míchá po dobu dvaceti čtyř hodin, potom se nerozpustná část odfiltruje. Filtrát se odpaří. Získá se olej s výtěžkem 99 %. NMR ¹H (δ ppm, DMSO): 0,85 (t, 3H); 1,11 – 1,27 (m, 8H); 1,37 (s, 9H); 1,51 – 1,65 (m, 2H); 3,81 – 3,87 (m, 1H); 6,96 – 6,97 (m, 1H); 12,3 (s, 1H).

IR (cm⁻¹): 3500; 2860; 1721 (ν_{C=O} (kyselina)); 1680 (ν_{C=O} (karbamát)); 1513 (ν_{C-NH} (karbamát)).

36.3) terc-butyl-1-(4-cyklohexyl-1H-imidazol-2-yl)heptylkarbamát

Tato sloučenina se získá postupem podle způsobu přípravy podobného jako je způsob uvedený v kroku 31.2 příkladu 31, používající 2-[(terc-butoxykarbonyl)amino]oktanovou kyselinu (8,1 g; 0,0314 mol) namísto N-(butoxykarbonyl)-β-alaninu a 2-brom-1-cyklohexylethanon (6,4 g; 0,0314 mol) namísto 4-fenylbromacetofenonu. Získá se olej, který je dostatečně čistý pro použití v následující reakci (výtěžek 88 %).

36.4) 1-(4-cyklohexyl-1H-imidazol-2-yl)-1-heptanamin

Tato sloučenina se získá postupem podle způsobu přípravy podobného jako je způsob uvedený v kroku 32.2 příkladu 32, používající jako výchozí sloučeninu terc-butyl-1-(4-cyklohexyl-1H-imidazol-2-yl)heptylkarbamát (přípraven v Kroku 6.3; 10 g; 0,0275 mol). Žlutá pevná látka se získá ve formě pasty (výtěžek 37 %).

MH+ = 264,2.

36.5) N-[1-(4-cyklohexyl-1H-imidazol-2-yl)heptyl]cyklohexanamin

5

Tato sloučenina se získá postupem podle způsobu přípravy podobného jako je způsob uvedený v kroku 35.3 příkladu 35, používající jako výchozí amin 1-(4-cyklohexyl-1H-imidazol-2-yl)-1-heptanamin (získaný v kroku 6.4; 2,5 g; 0,074 mol) a jako keton, cyklohexanon (1 ml; 0,0097 mol). Po čištění na koloně oxidu křemičitého (vymývací rozpouštědlo: ethylacetát – heptan / 7–3 s CH₂Cl₂–MeOH / 95–05) se bíle zbarvený prášek získá s výtěžkem 12 %. Teplota tání: 172 až 174 °C.

10

MH+ = 346,3.

15

Příklad 37: N-{1-[4-(3-bromfenyl)-1H-imidazol-2-yl]-5-methylhexyl}-N-cyklohexylamin

37.1) 2-[(terc-butoxykarbonyl)amino]-6-methylheptanová kyselina

20

Roztok diisopropylaminu (13,2 ml; 0,094 mol) v 130 ml tetrahydrofuranu (THF) se ochladí na teplotu –40 °C. Po kapkách se přidá n-butyllithium (37 ml 2,5M roztoku v hexanu; 0,094 mol). Teplota se ponechá vzrůst na 0 °C. Za této teploty se do směsi vloží Boc-glycin (5 g; 0,028 mol) v roztoku v 30 ml THF. Reakční směs se ponechá po dobu deseti minut za této teploty a potom se rychle přidá 1-brom-4-methylpentan (7,9 ml; 0,056 mol) v roztoku v 20 ml ml THF. Teplota se ponechá navrátit se na hodnotu 23 °C a směs se míchá za této teploty po dobu jedné hodiny. Po hydrolyze pomocí 100 ml vody a potom acidifikace pomocí 150 ml nasyceného roztoku hydrogensíranu draselného se získaná směs extrahuje dvakrát 50 ml ethylacetátu. Organická fáze se promývá 100 ml vody potom 100 ml nasyceného roztoku chloridu sodného. Po sušení nad síranem hořečnatým a odpaření rozpouštědla se získané residuum čistí na koloně oxidu křemičitého (vymývací rozpouštědlo: ethylacetát – heptan / 6–4) pro získání bíle zbarveného prášku s výtěžkem 50 %.

30

MH+ = 260,3.

35

37.2) terc-butyl-1-[4-(3-bromfenyl)-1H-imidazol-2-yl]-5-methylhexylkarbamát

Tato sloučenina se získá postupem podle způsobu přípravy podobného jako je způsob uvedený v kroku 31.2 příkladu 31 používající 2-[(terc-butoxykarbonyl)amino]-6-methylheptanovou kyselinu (3,5 g; 0,0135 mol) namísto N-(butoxykarbonyl)-β-alaninu a 3-bromfenacylbromid (3,75 g; 0,0135 mol) namísto 4-fenylbromacetofenon. Bílý prášek se získá s výtěžkem 63 %. Teplota tání: 134 až 136 °C.

40

MH+ = 436,2.

45

37.3) 1-[4-(3-bromfenyl)-1H-imidazol-2-yl]-S-methyl-1-hexanamin

Tato sloučenina se získá postupem podle způsobu přípravy podobného jako je způsob uvedený v kroku 32.2 příkladu 32 používající jako výchozí sloučeninu terc-butyl-1-[4-(3-bromfenyl)-1H-imidazol-2-yl]-5-methylhexylkarbamát (získaný v kroku 37.2; 3,5 g; 0,008 mol). Bíle zbarvený prášek se získá s výtěžkem 97 %. Teplota tání: 200 až 202 °C.

50

MH+ = 336,2.

37.4) N-{1-[4-(3-bromfenyl)-1H-imidazol-2-yl]-5-methylhexyl}-N-cyklohexylamin

5 Tato sloučenina se získá postupem podle způsobu přípravy podobného jako je způsob uvedený v kroku 35.3 příkladu 35 používající jako výchozí amin 1-[4-(3-bromfenyl)-1H-imidazol-2-yl]-5-methyl-1-hexanamin (získaný v kroku 7.3; 0,8 g; 0,0019 mol) a jako keton cyklohexanon (0,32 ml; 0,0023 mol). Bíle zbarvený prášek se získá s výtěžkem 38 %. Teplota tání: 236 až 238 °C.

10 MH+ = 418,2.

Příklad 38: N-{1-[4-(4-fluorfenyl)-1H-imidazol-2-yl]heptyl}cyklohexanamin

15 38.1) terc-butyl-1-[4-(4-fluorfenyl)-1H-imidazol-2-yl]heptylkarbamát

Tato sloučenina se získá postupem podle způsobu přípravy podobného jako je způsob uvedený v kroku 31.2 příkladu 31 používající 2-[(terc-butoxykarbonyl)amino]oktanovou kyselinu (6,2 g; 0,024 mol) namísto N-(butoxykarbonyl)-β-alaninu a 2-brom-4-fluoracetofenon (5,2 g; 0,024 mol) namísto 4-fenylbromacetofenonu. Získá se bílý prášek (výtěžek: 58 %), který je dostatečně čistý, aby byl použit tak, jak je v následujícím kroku.

38.2) 1-[4-(4-fluorfenyl)-1H-imidazol-2-yl]-1-heptanamin

25 Tato sloučenina se získá postupem podle způsobu přípravy podobného jako je způsob uvedený v kroku 32.2 příkladu 32 používající jako výchozí sloučeninu terc-butyl-1-[4-(4-fluorfenyl)-1H-imidazol-2-yl]heptylkarbamát (5,2 g; 0,014 mol). Po čištění na koloně oxidu křemičitého (vymývací rozpouštědlo: CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH / 89-10-1) se získá šedě zbarvený prášek (výtěžek 72 %). Teplota tání: 148 až 150 °C.

30

MH+ = 276,2.

38.3) N-{1-[4-(4-fluorfenyl)-1H-imidazol-2-yl]heptyl}cyklohexanamin

35 Tato sloučenina se získá postupem podle způsobu přípravy podobného jako je způsob uvedený v kroku 35.3 příkladu 35 používající jako výchozí amin 1-[4-(4-fluorfenyl)-1H-imidazol-2-yl]-1-heptanamin (0,5 g; 0,0014 mol) a jako keton cyklohexanon (0,17 ml; 0,0014 mol). Bíle zbarvený prášek se získá s výtěžkem 15 %.

40 Teplota tání: 190 až 192 °C. MH+ = 358,2.

Příklad 39: (1R)-N-benzyl-1-(1-benzyl-4-terc-butyl-1H-imidazol-2-yl)-2-(1H-indol-3-yl)-ethanamin

45

Triethylamin (0,83 ml; 0,006 mol) se přidá za teploty 23 °C do roztoku obsahujícího (1R)-1-(1-benzyl-4-terc-butyl-1H-imidazol-2-yl)-2-(1H-indol-3-yl)ethanamin (0,7 g; 0,002 mol; připraven za experimentálních podmínek podobných podmínkám uvedeným výše a používající vhodné výchozí reagenty a reakční produkty) v 15 ml acetonitrilu. Směs se míchá po dobu jedné hodiny za teploty 23 °C, potom se přidá benzylchlorid (0,23 ml; 0,002 mol). Míchání pokračuje po dobu 16 hodin. Reakční směs se koncentruje, používající rotační odparku a získaný olej se vyjme v ethylacetátu a vodě. Vodná fáze se extrahuje ethylacetátem a promývá vodou a potom nasyceným roztokem chloridu sodného. Rozpouštědla se odpaří za vakua. Po čištění na koloně oxidu křemičitého (vymývací rozpouštědlo: AE-heptan / 7-3) se získá sytě béžově zbarvená pevná látka ve formě pasty (výtěžek 5 %).

55

Volná báze. Teplota tání: 60 až 62 °C.

MH+ = 463,3.

5

Příklad 40: (R,S)-N-benzyl-1-(1-benzyl-4-fenyl-1H-imidazol-2-yl)-1-heptanamin

(R,S)-1-(4-Fenyl-1H-imidazol-2-yl)heptylamin (1 g; 0,003 mol; připraven za experimentálních podmínek podobných podmínkám popsaným výše a používající vhodné výchozí reagenty a reakční produkty) se zředí v 20 ml dimethylformamidu. Za teploty 23 °C se přidá uhličitán draselný (2,2 g; 0,016 mol) a potom se přidá zcela pomalu benzylbromid (1,2 ml; 0,010 mol). Směs se míchá po dobu 72 hodin za teploty 23 °C před vlitím do ledové vody. Směs se extrahuje ethylacetátem. Organická fáze se promývá vodou a potom nasyceným roztokem chloridu sodného. Po sušení nad síranem hořečnatým se rozpouštědla koncentrují, používající rotační odparku. Po čištění na koloně oxidu křemičitého (vymývací rozpouštědlo: ethylacetát-heptan / 10-90) se získá bíle zbarvený prášek (výtěžek 31 %).

15

Volná báze. Teplota tání: 94 až 96 °C.

20

MH+ = 438,3.

Příklad 41: N-benzyl-N-[(4-[1,1'-bifenyl]-4-yl)-1H-imidazol-2-yl)methyl]-1-hexanamin

25

N-Benzyl(4-[1,1'-bifenyl]-4-yl-1H-imidazol-2-yl)-methanamin (1 g; 0,0024 mol; připraven za experimentálních podmínek podobných podmínkám popsaným výše a používající vhodné výchozí reagenty a reakční produkty) se zředí v 15 ml dimethylformamidu. Za teploty 23 °C se přidá uhličitán draselný (1 g; 0,0073 mol) a potom se zcela pomalu přidá hexanbromid (0,34 ml; 0,0024 mol). Reakční směs se zahřívá na teplotu 70 °C po dobu 3 hodin před vlitím do ledové vody. Směs se extrahuje ethylacetátem a organická fáze se promývá vodou. Po sušení nad síranem hořečnatým se rozpouštědla koncentrují používající rotační odparku. Po čištění na koloně oxidu křemičitého (vymývací rozpouštědlo: ethylacetát-heptan / 7-3) se získá světle žluté zbarvená pevná látka ve formě pasty (výtěžek 13 %).

30

35

Volná báze. Teplota tání: 120 až 122 °C. MH+ = 424,3.

Příklad 42: N-benzyl(4-[1,1'-bifenyl]-4-yl-1H-imidazol-2-yl)-N-methylmethanamin

40

(4-[1,1'-bifenyl]-4-yl-1H-imidazol-2-yl)-N-methylmethanamin (1 g; 0,003 mol; připraven za experimentálních podmínek podobných podmínkám popsaným výše a používající vhodné výchozí reagenty a reakční produkty) se zředí v 20 ml dimethylformamidu. Za teploty 23 °C se přidá uhličitán draselný a potom se zcela pomalu přidá benzylbromid (0,34 ml; 0,003 mol). Reakční směs se míchá za této teploty po dobu 48 hodin a potom vlije do ledové studené vody. Směs se extrahuje ethylacetátem a organická fáze promývá vodou. Po sušení nad síranem hořečnatým se rozpouštědla koncentrují, používající rotační odparku. Po čištění na koloně oxidu křemičitého (vymývací rozpouštědlo: ethylacetát-heptan / 8-2) se získá bíle zbarvená pevná látka ve formě pasty (výtěžek 16 %).

45

50

Volná báze. Teplota tání: 106 až 108 °C.

MH+ = 354,2.

55

Příklad 43: (R,S)-N,N-dihexyl-1-(4-fenyl-1H-imidazol-2-yl)-1-heptanamin

(R,S)-1-(4-Fenyl-1H-imidazol-2-yl)-1-heptanamin (1 g; 0,003 mol; připraven za experimentálních podmínek podobných podmínkám popsaným výše a používající vhodné výchozí reagenty a reakční produkty) se zředí v 10 ml methanolu. Triethylamin (0,9 ml; 0,006 mol) se přidá po kapkách a potom se směs míchá po dobu 30 minut za teploty 23 °C. Hexanal (0,45 ml; 0,0036 mol) se potom přidá a potom se směs míchá po dobu jedné hodiny za teploty 23 °C. Nakonec se přidá triacetoxyborhydrid sodný (1,3 g; 0,006 mol). Po míchání po dobu dvou hodin za teploty 23 °C se přidá voda a reakční směs se extrahuje ethylacetátem.

Organická fáze se promývá vodou a suší nad síranem hořečnatým před odpařením rozpouštědel. Po čištění na koloně oxidu křemičitého (vymývací rozpouštědlo: ethylacetát-heptan / 6-4) se získá hnědě zbarvená pevná látka ve formě pasty (výtěžek 3 %).

Volná báze. Teplota tání nemohla být změřena (pasta).

MH+ = 426,4.

Příklad 44: N-[(1R)-2-(1H-indol-3-yl)-1-(4-fenyl-1H-imidazol-2-yl)ethyl]-2-pyrimidinamin

(1R)-2-(1H-Indol-3-yl)-1-(4-fenyl-1H-imidazol-2-yl)ethanamin (2 g; 0,0066 mol; připraven za experimentálních podmínek podobných podmínkám popsaným výše a používající vhodné výchozí reagenty a reakční produkty) se zředí v 10 ml n-butanolu. 2-brompyrimidin (1 g; 0,0066 mol) a potom diisoethylamin (1,15 ml, 0,0066 mol) se přidají po kapkách. Směs se potom zahřívá na teplotu přibližně 80 °C po dobu 16 hodin. n-Butanol se odpaří a potom se residuum vyjme ve vodě a ethylacetátu. Organická fáze se promývá vodou a potom nasyceným roztokem chloridu sodného před sušením nad síranem hořečnatým a koncentruje se používajíc rotační odparku. Po čištění na koloně oxidu křemičitého (vymývací rozpouštědlo: ethylacetát-heptan / 7-3, potom CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH/ 95-4,5-0,5, potom ethylacetát) se získá bíle zbarvený prášek (výtěžek 20 %).

Volná báze. Teplota tání: 138 až 140 °C.

MH+ = 381,2.

Příklad 45: (1-benzyl-4-fenyl-1H-imidazol-2-yl)-N,N-dimethylmethanamin

(1-benzyl-4-fenyl-1H-imidazol-2-yl)methanamin (0,6 g; 0,0018 mol; připraven za experimentálních podmínek podobných podmínkám popsaným výše a používající vhodné výchozí reagenty a reakční produkty) se zředí v 15 ml tetrahydrofuranu. Triethylamin (1,12 ml; 0,008 mol) a potom methyl-4-toluensulfonát (0,75 g; 0,004 mol) se přidají po kapkách. Směs se míchá po dobu 48 hodin za teploty 23 °C, potom se vlije do ledové vody. Po extrakci etherem a potom usazování se organická fáze promývá vodou a potom nasyceným roztokem chloridu sodného. Organická fáze se potom suší nad síranem hořečnatým a koncentruje, používajíc rotační odparku. Po čištění na koloně oxidu křemičitého (vymývací rozpouštědlo: ethylacetát-heptan / 7-3, potom CH₂Cl₂-MeOH / 95-5) se získá bíle zbarvený prášek (výtěžek 44 %).

Volná báze. Teplota tání: 78 až 80 °C.

MH+ = 292,2.

Příklad 46: (1R)-N-benzyl-2-(1H-indol-3-yl)-N-methyl-1-(4-fenyl-1H-imidazol-2-yl)-ethanamin

(1R)-N-benzyl-2-(1H-indol-3-yl)-1-(4-fenyl-1H-imidazol-2-yl)ethanamin (0,5 g; 0,00127 mol; připraven za experimentálních podmínek podobných podmínkám z příkladu 38 a používající vhodné výchozí reagenty a reakční produkty) se zředí v 25 ml tetrahydrofuranu. Methylsilylát (0,24 g; 0,00127 mol) se přidá do předchozího roztoku za teploty 23 °C a potom se zcela pomalu přidá terc-butylát (0,15 g; 0,00127 mol). Míchání pokračuje po dobu dvou hodin za teploty 23 °C a potom se směs zahřívá na teplotu přibližně 60 °C po dobu osmi hodin. Rozpouštědlo se odpaří a získané residuum se vyjme v ethylacetátu a 10% roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Po dekantaci se organická fáze promývá vodou a suší nad síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se potom odpaří. Po čištění na koloně oxidu křemičitého (vymývací rozpouštědlo: ethylacetát-heptan / 7-3) se získá světle béžově zbarvená pevná látka ve formě pasty (výtěžek 4 %).

Volná báze. Teplota tání: 110 až 112 °C.

MH⁺ = 407,3.

Sloučeniny z příkladů 47 až 318 se získají způsoby, které jsou podobné způsobům popsaným v příkladech 31 až 46.

Příklad 47: (1R)-2-(1H-indol-3-yl)-N-(2-fenylethyl)-1-(4-fenyl-1H-imidazol-2-yl)ethanamin

Volná báze. Teplota tání nemohla být změřena (pasta).

Příklad 48: (1R)-N-benzyl-2-fenyl-1-(4-fenyl-1H-imidazol-2-yl)ethanamin

Volná báze. Teplota tání: 228 až 230 °C.

Příklad 49: N-benzyl(4-fenyl-1H-imidazol-2-yl)methanamin

Volná báze. Teplota tání nemohla být změřena (pasta).

Příklad 50: terc-butyl-(1R)-1-(4-terc-butyl-1H-imidazol-2-yl)-2-(1H-indol-3-yl)ethylkarbamát

Volná báze. Teplota tání: 104 až 106 °C.

Příklad 51: (4-fenyl-1H-imidazol-2-yl)methanamin

Hydrochlorid. Teplota tání: 228 až 230 °C.

Příklad 52: 1-methyl-1-(4-fenyl-1H-imidazol-2-yl)ethylamin

Hydrochlorid. Teplota tání: 200 až 204 °C.

Příklad 53: N-[(1S)-2-(1H-indol-3-yl)-1-(4-fenyl-1H-imidazol-2-yl)ethyl]-1-hexanamin

Hydrochlorid. Teplota tání: 132 až 134 °C.

5

Příklad 54: terc-butyl-(R,S)-1-(4-fenyl-1H-imidazol-2-yl)heptylkarbamát

Volná báze: Teplota tání: 102 až 104 °C.

10

Příklad 55: (4-[1,1'-bifeny]-4-yl-1-methyl-1H-imidazol-2-yl)methanamin

Hydrochlorid. Teplota tání: 279 až 280 °C.

15

Příklad 56: (1S)-3-methyl-1-(4-fenyl-1H-imidazol-2-yl)butanamin

Hydrochlorid. Teplota tání: 150 až 152 °C.

20

Příklad 57: butyl-2-[4-(4-fenoxyfenyl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát

Volná báze. Teplota tání nemohla být změřena (pasta).

25

Příklad 58: (R,S)-N-[2-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-1-(4-fenyl-1H-imidazol-2-yl)ethyl]-1-butanamin

Volná báze. Teplota tání nemohla být změřena (pasta).

30

Příklad 59: (R,S)-4-(2-{1-[(terc-butoxykarbonyl)amino]pentyl}-1H-imidazol-4-yl)-1,1'-bifeny

Volná báze. Teplota tání: 172 až 176 °C.

Příklad 60: (R,S)-N-benzyl-1-[1,1'-bifeny]-4-yl-1H-imidazol-2-yl)-1-pentanamin

Volná báze. Teplota tání: 201 až 203 °C.

Příklad 61: N-[2-(4-[1,1'-bifeny]-4-yl-1H-imidazol-2-yl)ethyl]-3,3-dimethylbutanamid

Volná báze. Teplota tání: 186 až 188 °C.

Příklad 62: (1R)-N-benzyl-1-(4,5-dimethyl-1,3-oxazol-2-yl)-2-(1H-indol-3-yl)ethanamin

Volná báze. Teplota tání nemohla být změřena (pasta).

Příklad 63: terc-butyl-(R,S)-1-(4-fenyl-1H-imidazol-2-yl)hexylkarbamát

Volná báze. Teplota tání nemohla být změřena (pasta).

Příklad 64: (R,S)-N-hexyl-1-(4-fenyl-1H-imidazol-2-yl)-1-heptanamin

Volná báze. Teplota tání: 140 až 142 °C.

5

Příklad 65: (R,S)-1-(4-fenyl-1H-imidazol-2-yl)hexylamin

Hydrochlorid. Teplota tání: 146 až 148 °C.

10

Příklad 66: (R,S)-N-benzyl-1-[4-(4-methoxyfenyl)-1H-imidazol-2-yl]-1-heptanamin

Hydrochlorid. Teplota tání: od 115 °C.

15

Příklad 67: (R,S)-N-(2,6-dichlorbenzyl)-1-(4-fenyl-1H-imidazol-2-yl)-1-heptanamin

Volná báze. Teplota tání nemohla být změřena (pasta).

20

Příklad 68: (R,S)-N-(4-chlorbenzyl)-1-(4-fenyl-1H-imidazol-2-yl)-1-heptanamin

Volná báze. Teplota tání nemohla být změřena (pasta).

25

Příklad 69: (R,S)-1-[4-(3-methoxyfenyl)-1H-imidazol-2-yl]heptylamin

Hydrochlorid. Teplota tání: 110 až 112 °C.

30

Příklad 70: (R,S)-N-(2-chlorbenzyl)-1-(4-fenyl-1H-imidazol-2-yl)-1-heptanamin

Volná báze. Teplota tání nemohla být změřena (pasta).

35

Příklad 71: (R,S)-N-(2-fluorbenzyl)-1-(4-fenyl-1H-imidazol-2-yl)-1-heptanamin

Volná báze. Teplota tání nemohla být změřena (pasta).

40

Příklad 72: (R,S)-N-butyl-1-(4-fenyl-1H-imidazol-2-yl)-1-heptanamin

Volná báze. Teplota tání nemohla být změřena (pasta).

45

Příklad 73: (R,S)-N-isopentyl-N-[1-(4-fenyl-1H-imidazol-2-yl)heptyl]amin

Volná báze. Teplota tání nemohla být změřena (pasta).

50

Příklad 74: (R,S)-1-[4-(3-bromfenyl)-1H-imidazol-2-yl]-1-heptanamin

Volná báze. Teplota tání nemohla být změřena (pasta).

55

Příklad 75: (R,S)-N-pentyl-1-(4-fenyl-1H-imidazol-2-yl)-1-heptanamin

Volná báze. Teplota tání: 118 až 120 °C.

5

Příklad 76: (R,S)-N-[1-(4-fenyl-1H-imidazol-2-yl)heptyl]cyklohexanamin

Volná báze. Teplota tání: 68 až 70 °C.

10

Příklad 77: (R,S)-N-benzyl-1-[4-(3,4-dichlorfenyl)-1H-imidazol-2-yl]-1-heptanamin

Volná báze. Teplota tání: 192 až 194 °C.

15

Příklad 78: butyl-(4-[1,1'-bifenyl]-4-yl-1H-imidazol-2-yl)methylkarbamát

Volná báze. Teplota tání: 130 až 132 °C.

20

Příklad 79: (R,S)-N-[1-(4-fenyl-1H-imidazol-2-yl)heptyl]cyklopentanamin

Volná báze. Teplota tání nemohla být změřena (pasta).

25

Příklad 80: (S)-cyklohexyl(4-fenyl-1H-imidazol-2-yl)methylamin

Hydrochlorid. Teplota tání: 208 až 210 °C.

30

Příklad 81: (R,S)-N-{1-[4-(2-chlorfenyl)-1H-imidazol-2-yl]heptyl}cyklohexanamin

Hydrochlorid. Teplota tání: 155 až 157 °C.

35

Příklad 82: N-[(S)-cyklohexyl(4-cyklohexyl-1H-imidazol-2-yl)methyl]cyklohexanamin

Hydrochlorid. Teplota tání: 180 až 182 °C.

40

Příklad 83: N-[(S)-cyklohexyl(4-fenyl-1H-imidazol-2-yl)methyl]cyklobutanamin

Hydrochlorid. Teplota tání: 210 až 212 °C.

45

Příklad 84: (R,S)-N-{1-[4-(4-fluorfenyl)-1H-imidazol-2-yl]heptyl}cyklobutanamin

Hydrochlorid. Teplota tání: 144 až 146 °C.

50

Příklad 85: N-[(S)-cyklohexyl[4-(3-fluor-4-methoxyfenyl)-1H-imidazol-2-yl)methyl]cyklobutanamin

Volná báze. Teplota tání: od 95 °C.

55

Příklad 86: N-((S)-cyklohexyl{4-[4-(trifluormethyl)fenyl]-1H-imidazol-2-yl}methyl)cyklobutanamin

5 Volná báze. Pěna.

Příklad 87: N-((S)-cyklohexyl[4-(3-fluorfenyl)-1H-imidazol-2-yl]methyl)cyklobutanamin

10 Volná báze. Teplota tání: 172 až 176 °C.

Příklad 88: (1R)-N-benzyl-2-(1H-indol-3-yl)-1-(4-fenyl-1H-imidazol-2-yl)ethanamin

15 Volná báze. Teplota tání: 100 až 102 °C.

Příklad 89: (R,S)-2-(1H-indol-3-yl)-1-(5-methyl-4-fenyl-1H-imidazol-2-yl)ethanamin

20 Hydrochlorid. Teplota tání: 208 až 210 °C.

Příklad 90: (1R)-1-(4,5-difenyl-1H-imidazol-2-yl)-2-(1H-indol-3-yl)ethanamin

25 Hydrochlorid. Teplota tání: > 260 °C.

Příklad 91: (R,S)-2-fenyl-1-(4-fenyl-1H-imidazol-2-yl)ethanamin

30 Hydrochlorid. Teplota tání: 180 až 182 °C.

Příklad 92: (R,S)-2-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-1-(4-fenyl-1H-imidazol-2-yl)ethylamin

35 Hydrochlorid. Teplota tání: 110 až 114 °C.

Příklad 93: (1S)-N-benzyl-2-(1H-indol-3-yl)-1-(4-fenyl-1H-imidazol-2-yl)ethanamin

40 Volná báze. Teplota tání: 118 až 120 °C.

Příklad 94: (1R)-N-benzyl-1-(4,5-difenyl-1H-imidazol-2-yl)-2-(1H-indol-3-yl)ethanamin

45 Volná báze. Teplota tání: 146 až 148 °C.

Příklad 95: (1R)-N-benzyl-2-(1H-indol-3-yl)-1-(5-methyl-4-fenyl-1H-imidazol-2-yl)ethanamin

50 Volná báze. Teplota tání: 120 až 122 °C.

Příklad 96: *tert*-butyl-(1*R*)-2-(1*H*-indol-3-yl)-1-(4-fenyl-1*H*-imidazol-2-yl)ethylkarbamát

Volná báze. Teplota tání: 208 až 210 °C.

5

Příklad 97: (1*R*)-2-(1*H*-indol-3-yl)-1-(4-fenyl-1*H*-imidazol-2-yl)ethanamin

Hydrochlorid. Teplota tání nemohla být změřena (pasta).

10

Příklad 98: N-[(1*R*)-2-(1*H*-indol-3-yl)-1-(4-fenyl-1*H*-imidazol-2-yl)ethyl]benzamid

Volná báze. Teplota tání: 218 až 220 °C.

15

Příklad 99: benzyl-(1*R*)-2-(1*H*-indol-3-yl)-1-(4-fenyl-1*H*-imidazol-2-yl)ethylkarbamát

Volná báze. Teplota tání: 105 až 108 °C.

20

Příklad 100: (1*R*)-*N*-benzyl-2-(1*H*-indol-3-yl)-1-(4-fenyl-1,3-thiazol-2-yl)ethanamin

Volná báze. Teplota tání: 134 až 136 °C.

25

Příklad 101: N-[(1*R*)-2-(1*H*-indol-3-yl)-1-(4-fenyl-1,3-thiazol-2-yl)ethyl]benzamid

Volná báze. Teplota tání: 108 až 110 °C.

30

Příklad 102: *tert*-butyl-(1*R*)-2-(1*H*-indol-3-yl)-1-[4-(4-nitrofenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]ethylkarbamát

Volná báze. Teplota tání: 220 až 222 °C.

35

Příklad 103: *tert*-butyl-(4-fenyl-1*H*-imidazol-2-yl)methylkarbamát

Volná báze. Teplota tání: 170 až 172 °C.

40

Příklad 104: *tert*-butyl-(1-benzyl-4-fenyl-1*H*-imidazol-2-yl)methylkarbamát

Volná báze. Teplota tání: 140 až 142 °C.

45

Příklad 105: (R,S)-*N*-benzyl-2-(6-fluor-1*H*-indol-3-yl)-1-(4-fenyl-1*H*-imidazol-2-yl)ethanamin

50

Volná báze. Teplota tání: 98 až 100 °C.

Příklad 106: (1R)-2-(1H-indol-3-yl)-1-[4-(4-nitrofenyl)-1H-imidazol-2-yl]ethanamin

Hydrochlorid. Teplota tání: stává se pastovitou za teploty přibližně 220 °C.

5

Příklad 107: (1-benzyl-4-fenyl-1H-imidazol-2-yl)methanamin

Hydrochlorid. Teplota tání: 248 až 250 °C.

10

Příklad 108: (1R)-2-(1H-indol-3-yl)-N-(2-fenoxyethyl)-1-(4-fenyl-1H-imidazol-2-yl)ethanamin

15 Volná báze. Teplota tání: 94 až 96 °C.

Příklad 109: (1R)-1-(4-terc-butyl-1H-imidazol-2-yl)-2-(1H-indol-3-yl)ethylamin

20 Hydrochlorid. Teplota tání: 230 až 232 °C.

Příklad 110: N-benzyl(1-benzyl-4-fenyl-1H-imidazol-2-yl)methanamin

25 Volná báze. Teplota tání: 60 až 62 °C.

Příklad 111: (1R)-2-(1-benzothien-3-yl)-N-benzyl-1-(4-fenyl-1H-imidazol-2-yl)ethanamin

30 Volná báze. Teplota tání: 152 až 154 °C.

Příklad 112: (1R)-2-(1H-indol-3-yl)-N-(2-fenoxyethyl)-1-(4-fenyl-1,3-thiazol-2-yl)ethanamin

35

Volná báze. Teplota tání: 124 až 126 °C.

Příklad 113: terc-butyl-1-(4-fenyl-1H-imidazol-2-yl)cyklohexylkarbamát

40

Volná báze. Teplota tání: 170 až 172 °C.

Příklad 114: terc-butyl-(R,S)-2-(6-chlor-1H-indol-3-yl)-1-(4-fenyl-1H-imidazol-2-yl)-ethylkarbamát

45

Volná báze. Teplota tání: 208 až 210 °C.

50 Příklad 115: 1-(4-fenyl-1H-imidazol-2-yl)cyklohexanamin

Volná báze. Teplota tání: 202 až 204 °C.

Příklad 116: N-[(1R)-2-(1H-indol-3-yl)-1-(4-fenyl-1H-imidazol-2-yl)ethyl]-N'-fenylmočovina

Volná báze. Sloučenina popsaná v PCT přihlášce WO 99/64401.

5

Příklad 117: N-[(1R)-2-(1H-indol-3-yl)-1-(4-fenyl-1H-imidazol-2-yl)ethyl]benzenkarboximidamid

10 Volná báze. Sloučenina popsaná v PCT přihlášce WO 99/64401.

Příklad 118: (1R)-N-(cyklohexylmethyl)-2-(1H-indol-3-yl)-1-(4-fenyl-1H-imidazol-2-yl)-ethanamin

15

Volná báze. Sloučenina popsaná v PCT přihlášce WO 99/64401.

Příklad 119: (R,S)-N'-benzyl-1-(4-fenyl-1H-imidazol-2-yl)-1,5-pentandiamin

20

Volná báze. Sloučenina popsaná v PCT přihlášce WO 99/64401.

Příklad 120: terc-butyl-(R,S)-5-(benzylamino)-5-(4-fenyl-1H-imidazol-2-yl)pentylkarbamát

25

Volná báze. Sloučenina popsaná v PCT přihlášce WO 99/64401.

Příklad 121: N-[(1R)-2-(1H-indol-3-yl)-1-(4-fenyl-1H-imidazol-2-yl)ethyl]-4-methoxybenzenkarboximidamid

30

Volná báze. Sloučenina popsaná v PCT přihlášce WO 99/64401.

35 Příklad 122: (R,S)-2-(6-chlor-1H-indol-3-yl)-1-(4-fenyl-1H-imidazol-2-yl)ethylamin

Hydrochlorid. Teplota tání: 210 až 212 °C.

40 Příklad 123: N-benzyl-1-(4-fenyl-1H-imidazol-2-yl)cyklohexanamin

Hydrochlorid. Teplota tání: 114 až 116 °C.

45 Příklad 124: terc-butyl-(1R)-3-methyl-1-(4-fenyl-1H-imidazol-2-yl)butylkarbamát

Volná báze. Teplota tání: 88 až 90 °C.

50 Příklad 125: (1R)-N-benzyl-3-methyl-1-(4-fenyl-1H-imidazol-2-yl)-1-butanamin

Volná báze. Teplota tání: 134 až 135 °C.

Příklad 126: *tert*-butyl-(*R,S*)-fenyl(4-fenyl-1*H*-imidazol-2-yl)methylkarbamát

Volná báze. Teplota tání: 134 až 136 °C.

5

Příklad 127: *tert*-butyl-1-methyl-1-(4-fenyl-1*H*-imidazol-2-yl)ethylkarbamát

Volná báze. Teplota tání: 130 až 132 °C.

10

Příklad 128: (*R,S*)-fenyl(4-fenyl-1*H*-imidazol-2-yl)methylamin

Hydrochlorid. Teplota tání nemohla být změřena (pasta).

15

Příklad 129: *tert*-butyl-(1*R*)-3-fenyl-1-(4-fenyl-1*H*-imidazol-2-yl)propylkarbamát

Volná báze. Teplota tání: 72 až 74 °C.

20

Příklad 130: *tert*-butyl-(1*R*)-2-cyklohexyl-1-(4-fenyl-1*H*-imidazol-2-yl)ethylkarbamát

Volná báze. Teplota tání: 184 až 185 °C.

25

Příklad 131: (1*R*)-3-fenyl-1-(4-fenyl-1*H*-imidazol-2-yl)-1-propanamin

Hydrochlorid. Teplota tání: 174 až 176 °C.

30

Příklad 132: (1*R*)-2-cyklohexyl-1-(4-fenyl-1*H*-imidazol-2-yl)ethanamin

Hydrochlorid. Teplota tání: 196 až 198 °C.

35

Příklad 133: (*R,S*)-*N*-benzyl(fenyl)(4-fenyl-1*H*-imidazol-2-yl)methanamin

Volná báze. Teplota tání: 144 až 146 °C.

40

Příklad 134: (1*R*)-*N*-benzyl-2-cyklohexyl-1-(4-fenyl-1*H*-imidazol-2-yl)ethanamin

Volná báze. Teplota tání: 52 až 54 °C.

45

Příklad 135: (1*R*)-*N*-benzyl-3-fenyl-1-(4-fenyl-1*H*-imidazol-2-yl)-1-propanamin

Volná báze. Teplota tání: 142 až 144 °C.

50

Příklad 136: (*R,S*)-*N*-[5,5,5-trifluor-1-[4-(4-fluorfenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]pentyl}cyklohexanamin

Volná báze. Teplota tání: 220 °C.

55

Příklad 137: 4-(2-([(terc-butoxykarbonyl)amino]methyl)-1H-imidazol-4-yl)-1,1'-bifenyl

Volná báze. Teplota tání: 110 až 102 °C.

5

Příklad 138: N-{(S)-cyklohexyl[4-(4-methylsulfonylphenyl)-1H-imidazol-2-yl]methyl}cyklohexanamin

10 Volná báze. Teplota tání: 152 až 154 °C.

Příklad 139: N-benzyl-2-(4-fenyl-1H-imidazol-2-yl)-2-propanamin

15 Volná báze. Teplota tání: 136 až 138 °C.

Příklad 140: 4-(1-benzyl-2-([(terc-butoxykarbonyl)amino]methyl)-1H-imidazol-4-yl)-1,1'-bifenyl

20

Volná báze. Teplota tání: 167 až 169 °C.

Příklad 141: (4-[1,1'-bifenyl]-4-yl-1H-imidazol-2-yl)methanamin

25

Hydrochlorid. Teplota tání: 240 až 242 °C.

Příklad 142: (R,S) 1-(4-fenyl-1H-imidazol-2-yl)heptylamin

30

Volná báze. Teplota tání: 131 až 134 °C.

Příklad 143: (1-benzyl-4-[1,1'-bifenyl]-4-yl-1H-imidazol-2-yl)methanamin

35

Volná báze. Teplota tání: 170 až 174 °C.

Příklad 144: N,N-dibenzyl(4-[1,1'-bifenyl]-4-yl-1H-imidazol-2-yl)methanamin

40

Volná báze. Teplota tání: 70 až 74 °C.

Příklad 145: (R,S)-N-benzyl-1-(4-fenyl-1H-imidazol-2-yl)-1-heptanamin

45

Volná báze. Teplota tání: 160 až 162 °C.

Příklad 146: 4-(2-([(terc-butoxykarbonyl)amino]methyl)-1-methyl-1H-imidazol-4-yl)-1,1'-bifenyl

50

Volná báze. Teplota tání: 208 až 210 °C.

Příklad 147: *tert*-butyl-(1*S*) 1-(4,5-difenyl-1*H*-imidazol-2-yl)-2-(1*H*-indol-3-yl)ethylkarbamát

Volná báze. Teplota tání: 142 až 143 °C.

5

Příklad 148: *tert*-butyl-(1*R*) 2-(1*H*-indol-3-yl)-1-(1-methyl-4-fenyl-1*H*-imidazol-2-yl)-ethylkarbamát

10 Volná báze. Teplota tání: 96 až 100 °C.

Příklad 149: 4-(2-{[(*tert*-butoxykarbonyl)(methyl)amino]methyl}-1*H*-imidazol-4-yl)-1,1'-bifenylo

15

Volná báze. Teplota tání: 72 až 74 °C.

Příklad 150: 4-(2-{(1*R*)-1-[(*tert*-butoxykarbonyl)amino]-2-cyklohexylethyl}-1*H*-imidazol-4-yl)-1,1'-bifenylo

20

Volná báze. Teplota tání: 112 až 114 °C.

25 Příklad 151: (1*R*)-2-(1*H*-indol-3-yl)-1-(1-methyl-4-fenyl-1*H*-imidazol-4-yl)ethanamin

Hydrochlorid. Teplota tání: 206 až 210 °C.

30 Příklad 152: 4-(2-{2-[(*tert*-butoxykarbonyl)amino]ethyl}-1*H*-imidazol-4-yl)-1,1'-bifenylo

Volná báze. Teplota tání: 140 až 142 °C.

35 Příklad 153: *tert*-butyl-methyl[(5-methyl-4-fenyl-1*H*-imidazol-2-yl)methyl]karbamát

Volná báze. Teplota tání: 70 až 72 °C.

40 Příklad 154: (1*R*)-1-(4-[1,1'-bifenylo]-4-yl-1*H*-imidazol-2-yl)-2-cyklohexylethanamin

Hydrochlorid. Teplota tání: 178 až 180 °C.

45 Příklad 155: (4-[1,1'-bifenylo]-4-yl-1*H*-imidazol-2-yl)-*N*-methylmethanamin

Hydrochlorid. Teplota tání: 218 až 220 °C.

50 Příklad 156: *tert*-butyl-(4,5-difenyl-1*H*-imidazol-2-yl)methyl(methyl)karbamát

Volná báze. Teplota tání: 170 až 172 °C.

Příklad 157: terc-butyl-(4,5-difenyl-1H-imidazol-2-yl)methylkarbamát

Volná báze. Teplota tání: 144 až 146 °C.

5

Příklad 158: N-methyl-(5-methyl-4-fenyl-1H-imidazol-2-yl)methanamin

Hydrochlorid. Teplota tání: 218 až 220 °C.

10

Příklad 159: (R,S)-N,N-dibenzyl-1-(1-benzyl-4-fenyl-1H-imidazol-2-yl)-1-heptanamin

Hydrochlorid. Teplota tání: 130 až 132 °C.

15

Příklad 160: (4,5-difenyl-1H-imidazol-2-yl)methanamin

Hydrochlorid. Teplota tání: 210 až 212 °C.

20

Příklad 161: 2-(4-[1,1'-bifenyl]-4-yl-1H-imidazol-2-yl)ethanamin

Hydrochlorid. Teplota tání: 228 až 230 °C.

25

Příklad 162: (4,5-difenyl-1H-imidazol-2-yl)-N-methylmethanamin

Hydrochlorid. Teplota tání: 198 až 200 °C.

30

Příklad 163: N-benzyl(4,5-difenyl-1H-imidazol-2-yl)methanamin

Hydrochlorid. Teplota tání: 160 až 162 °C.

35

Příklad 164: N-benzyl-2-(4-[1,1'-bifenyl]-4-yl-1H-imidazol-2-yl)ethanamin

Volná báze. Teplota tání: 174 až 176 °C.

40

Příklad 165: 4-(2-{[benzyl(terc-butoxykarbonyl)amino]methyl}-1H-imidazol-4-yl)-1,1'-bifenyl

Volná báze. Teplota tání: 130 až 132 °C.

45

Příklad 166: (1R)-1-(4-[1,1'-bifenyl]-4-yl-1H-imidazol-2-yl)-3-fenyl-1-propanamin

Hydrochlorid. Teplota tání: 215 až 218 °C.

50

Příklad 167: 4-(2-((1R)-1-[(terc-butoxykarbonyl)amino]-3-fenylpropyl)-1H-imidazol-4-yl)-1,1'-bifenyl

5 Volná báze. Teplota tání: 154 až 156 °C.

Příklad 168: N-benzyl(4-[1,1'-bifenyl]-4-yl-1H-imidazol-2-yl)methanamin

10 Volná báze. Teplota tání: > 250 °C.

Příklad 169: (1R)-N-benzyl-1-(4-[1,1'-bifenyl]-4-yl-1H-imidazol-2-yl)-2-cyklohexylethanamin

15 Volná báze. Teplota tání: 233 až 238 °C.

Příklad 170: (1R)-N-benzyl-1-(4-[1,1'-bifenyl]-4-yl-1H-imidazol-2-yl)-3-fenyl-1-propanamin

20 Volná báze. Teplota tání: 210 až 213 °C.

25 Příklad 171: 4-(2-{3-[(terc-butoxykarbonyl)amino]propyl}-1H-imidazol-2-yl)-1,1'-bifenyl

Volná báze. Teplota tání: 145 až 146 °C.

30 Příklad 172: 4-[2-(2-((terc-butylamino)karbothioyl)amino)ethyl]-1H-imidazol-4-yl]-1,1'-bifenyl

Volná báze. Teplota tání: 98 až 99 °C.

35 Příklad 173: terc-butyl-6-(4-fenyl-1H-imidazol-2-yl)hexylkarbamát

Volná báze. Teplota tání nemohla být změřena (pasta).

40 Příklad 174: terc-butyl-(R,S)-1-(4-fenyl-1H-imidazol-2-yl)pentylkarbamát

Volná báze. Teplota tání: 126 °C.

45 Příklad 175: (R,S)-1-(4-[1,1'-bifenyl]-4-yl-1H-imidazol-2-yl)-1-pentanamin

Volná báze. Teplota tání: 197 až 200 °C.

50 Příklad 176: N-[2-(4-[1,1'-bifenyl]-4-yl-1H-imidazol-2-yl)ethyl]-1-hexanamin

Volná báze. Teplota tání: 152 až 154 °C.

Příklad 177: 4-[2-(2-[[[(terc-butylamino)karbonyl]amino]ethyl-1H-imidazol-4-yl]-1,1'-bifeny]

5 Volná báze. Teplota tání: 195 až 196 °C.

Příklad 178: N-benzyl-3-(4-[1,1'-bifeny]-4-yl-1H-imidazol-2-yl)-1-propanamin

10 Volná báze. Teplota tání: 254 až 256 °C.

Příklad 179: 3-(4-[1,1'-bifeny]-4-yl-1H-imidazol-2-yl)-1-propanamin

15 Hydrochlorid. Teplota tání: > 260 °C.

Příklad 180: 6-(4-fenyl-1H-imidazol-2-yl)hexylamin

20 Hydrochlorid. Teplota tání: 224 až 246 °C.

Příklad 181: (R,S)-1-(4-fenyl-1H-imidazol-2-yl)pentylamin

25 Hydrochlorid. Teplota tání: 178 až 180 °C.

Příklad 182: terc-butyl-(R,S)-1-[4-(4-methylfenyl)-1H-imidazol-2-yl]heptylkarbamát

30 Volná báze. Teplota tání: 77 až 80 °C.

Příklad 183: terc-butyl-(R,S)-1-[4-(2-methoxyfenyl)-1H-imidazol-2-yl]heptylkarbamát

35 Volná báze. Teplota tání: 64 až 65 °C.

Příklad 184: (R,S)-1-[4-(4-methylfenyl)-1H-imidazol-2-yl]-1-heptanamin

40 Hydrochlorid. Teplota tání: 157 až 160 °C.

Příklad 185: (R,S)-1-[4-(2-methoxyfenyl)-1H-imidazol-2-yl]heptylamin

45 Hydrochlorid. Teplota tání: 238 až 240 °C.

Příklad 186: (R,S)-N-benzyl-1-(4-fenyl-1H-imidazol-2-yl)-1-pentanamin

50 Volná báze. Teplota tání: 200 až 202 °C.

Příklad 187: terc-butyl-(R,S)-1-[4-(4-methoxyfenyl)-1H-imidazol-2-yl]heptylkarbamát

55 Volná báze. Teplota tání: 125 až 127 °C.

Příklad 188: (R,S)-1-(4-[1,1'-bifeny]-4-yl-1H-imidazol-2-yl)-1-heptanamin

Hydrochlorid. Teplota tání: 182 až 184 °C.

5

Příklad 189: terc-butyl-(R,S)-1-[4-(3-bromfenyl)-1H-imidazol-2-yl]heptykarbamát

Volná báze. Teplota tání: 141 až 143 °C.

10

Příklad 190: (R,S)-1-[4-(4-methoxyfenyl)-1H-imidazol-2-yl]heptylamin

Hydrochlorid. Teplota tání: 231 až 232 °C.

15

Příklad 191: (R,S)-1-[4-(3-bromfenyl)-1H-imidazol-2-yl]-1-heptanamin

Hydrochlorid. Teplota tání: 230 až 231 °C.

20

Příklad 192: (R,S)-4-(2-{1-[(terc-butoxykarbonyl)amino]heptyl}-1H-imidazol-4-yl)-1,1'-bifeny

Volná báze. Teplota tání: 142 až 144 °C.

25

Příklad 193: (R,S)-N-benzyl-1-[4-(3-bromfenyl)-1H-imidazol-2-yl]-1-heptanamin

Acetát. Teplota tání: 115 až 116 °C.

30

Příklad 194: 4-(2-{(1S)-1-[(terc-butoxykarbonyl)amino]propyl}-1H-imidazol-4-yl)-1,1'-bifeny

35

Volná báze. Teplota tání: 138 až 140 °C.

Příklad 195: (R,S)-N-benzyl-1-(4-[1,1'-bifeny]-4-yl-1H-imidazol-2-yl)-1-heptanamin

40

Volná báze. Teplota tání: 100 až 102 °C.

Příklad 196: (1S)-1-(4-[1,1'-bifeny]-4-yl-1H-imidazol-2-yl)-1-propanamin

45

Volná báze. Teplota tání: > 250 °C.

Příklad 197: terc-butyl-(1S)-1-(4,5-difenyl-1H-imidazol-2-yl)propylkarbamát

50

Volná báze. Teplota tání: 136 až 138 °C.

Příklad 198: (1S)-N-benzyl-1-(4-[1,1'-bifeny]-4-yl-1H-imidazol-2-yl)-1-propanamin

Volná báze. Teplota tání: 220 až 222 °C.

5

Příklad 199: (1S)-1-(4,5-difeny-1H-imidazol-2-yl)-1-propanamin

Hydrochlorid. Teplota tání: 224 až 226 °C.

10

Příklad 200: (R,S)-N-benzyl-1-[4-(4-methylfenyl)-1H-imidazol-2-yl]-1-heptanamin

Hydrochlorid. Teplota tání: 185 až 188 °C.

15

Příklad 201: (R,S)-N-benzyl-1-[4-(2-methoxyfenyl)-1H-imidazol-2-yl]-1-heptanamin

Volná báze. Teplota tání: 155 až 157 °C.

20

Příklad 202: (R,S)-N-benzyl-1-(4-fenyl-1H-imidazol-2-yl)-1-hexanamin

Volná báze. Teplota tání: 192 až 194 °C.

25

Příklad 203: 4-[2-(2-{{(neopentyloxy)karbonyl}amino}ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-1,1'-bifeny

Volná báze. Teplota tání: 162 až 164 °C.

30

Příklad 204: (1S)-N-benzyl-1-(4,5-difeny-1H-imidazol-2-yl)-2-yl)-1-propanamin

Volná báze. Teplota tání: 182 až 184 °C.

35

Příklad 205: (R,S)-4-[1-(1-aminoheptyl)-1H-imidazol-4-yl]benzonitril

Hydrochlorid. Teplota tání: 218 až 220 °C.

40

Příklad 206: (R,S)-1-[4-(4-bromfenyl)-1H-imidazol-2-yl]-1-heptanamin

Volná báze. Teplota tání: od 126 °C.

45

Příklad 207: terc.-butyl-(1R)-1-(4-fenyl-1H-imidazol-2-yl)butylkarbamát

Volná báze. Teplota tání: 156 až 158 °C.

50

Příklad 208: 4-(2-{{(1R)-1-[(terc-butoxykarbonyl)amino]butyl}-1H-imidazol-4-yl)-1,1'-bi-fenyl

Volná báze. Teplota tání: 145,6 °C.

55

Příklad 209: (1R)-1-(4-[1,1'-bifeny]-4-yl-1H-imidazol-2-yl)-1-butanamin

5 Hydrochlorid. Teplota tání: 155,4 °C.

Příklad 210: (R,S)-4-[2-(1-aminoheptyl)-1H-imidazol-4-yl]-2,6-di(terc-butyl)fenol

10 Hydrochlorid. Teplota tání: 204 až 206 °C.

Příklad 211: (1R)-1-(4-fenyl-1H-imidazol-2-yl)-1-butanamin

15 Hydrochlorid. Teplota tání: 182 až 184 °C.

Příklad 212: (R,S)-N-benzyl-1-[4-(4-bromfenyl)-1H-imidazol-2-yl]-1-heptanamin

20 Volná báze. Teplota tání: stává se pastovitou od teploty 130 °C.

Příklad 213: (1R)-N-benzyl-1-(4-[1,1'-bifeny]-4-yl-1H-imidazol-2-yl)-1-butanamin

25 Volná báze. Teplota tání: 78,6 °C.

Příklad 214: (1R)-N-benzyl-1-(4-fenyl-1H-imidazol-2-yl)-1-butanamin

30 Volná báze. Teplota tání: 218 až 220 °C.

Příklad 215: (R,S)-N-(3-chlorbenzyl)-1-(4-fenyl-1H-imidazol-2-yl)-1-heptanamin

35 Volná báze. Teplota tání nemohla být změřena (pasta).

Příklad 216: (R,S)-N-benzyl-1-[4-(3-methoxyfenyl)-1H-imidazol-2-yl]-1-heptanamin

40 Volná báze. Teplota tání: 141 až 142 °C.

Příklad 217: (R,S)-4-{2-[1-(benzylamino)heptyl]-1H-imidazol-4-yl}benzonitril

45 Volná báze. Teplota tání: 188 až 189 °C.

Příklad 218: (R,S)-4-[2-(1-aminoheptyl)-1H-imidazol-4-yl]-N,N-diethylanilin

50 Hydrochlorid. Teplota tání: 192 °C.

Příklad 219: (1R)-1-(4-fenyl-1H-imidazol-2-yl)ethanamin

55 Hydrochlorid. Teplota tání: 178 až 181 °C.

Příklad 220: (R,S)-1-[4-(4-fluorfenyl)-1H-imidazol-2-yl]-1-heptanamin

Hydrochlorid. Teplota tání: 148 až 150 °C.

5

Příklad 221: (R,S)-1-[4-(2-chlorfenyl)-1H-imidazol-2-yl]-1-heptanamin

Hydrochlorid. Teplota tání: 138 až 140 °C.

10

Příklad 222: N-[(1S)-1-(4-[1,1'-bifenyl]-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]propyl]-1-butanamin

Volná báze. Teplota tání nemohla být změřena (pasta).

15

Příklad 223: (1R)-N-benzyl-1-(4-fenyl-1H-imidazol-2-yl)ethanamin

Volná báze. Teplota tání nemohla být změřena (pasta).

20

Příklad 224: (R,S)-N-[1-(4-fenyl-1H-imidazol-2-yl)heptyl]-N-propylamin

Volná báze. Teplota tání: 98 až 98 °C.

25

Příklad 225: (R,S)-N-benzyl-1-[4-(3-methoxyfenyl)-1H-imidazol-2-yl]-1-heptanamin

Hydrochlorid. Teplota tání: od 120 °C.

30

Příklad 226: (R,S)-4-{2-[1-(benzylamino)heptyl]-1H-imidazol-4-yl}benzonitril

Hydrochlorid. Teplota tání: od 185 °C.

35

Příklad 227: (R,S)-N-(4-methoxybenzyl)-1-(4-fenyl-1H-imidazol-2-yl)-1-heptanamin

Volná báze. Teplota tání: 126 až 128 °C.

40

Příklad 228: (R,S)-N-benzyl-1-[4-(4-fluorfenyl)-1H-imidazol-2-yl]-1-heptanamin

Hydrochlorid. Teplota tání: od 110 °C.

45

Příklad 229: (R,S)-N-benzyl-1-[4-(2-chlorfenyl)-1H-imidazol-2-yl]-1-heptanamin

Hydrochlorid. Teplota tání: od 90 °C.

50

Příklad 230: (R,S)-N-benzyl-N-(1-{4-[4-(diethylamino)fenyl]-1H-imidazol-2-yl}heptyl)-amin

Hydrochlorid. Teplota tání: 170 °C.

55

Příklad 231: (R,S)-1-[4-(3,4-dichlorfenyl)-1H-imidazol-2-yl]-1-heptanamin

Hydrochlorid. Teplota tání: 148 až 150 °C.

5

Příklad 232: terc-butyl-(R,S)-1-[4-(3-bromfenyl)-1H-imidazol-2-yl]-5-methylhexylkarbamát

Volná báze. Teplota tání: 134 až 136 °C.

10

Příklad 233: (R,S)-1-[4-(3-bromfenyl)-1H-imidazol-2-yl]-5-methyl-1-hexanamin

Hydrochlorid. Teplota tání: 200 až 202 °C.

15

Příklad 234: (R,S)-N-isobutyl-1-(4-fenyl-1H-imidazol-2-yl)-1-heptanamin

Acetát. Teplota tání: 70 až 72 °C.

20

Příklad 235: (R,S)-N-benzyl-1-[4-(3-bromfenyl)-1H-imidazol-2-yl]-5-methyl-1-hexanamin

Volná báze. Teplota tání: 92 až 94 °C.

25

Příklad 236: (R,S)-N-benzyl-1-[4-(4-methoxyfenyl)-1H-imidazol-2-yl]-1-heptanamin

Volná báze. Olej.

30

Příklad 237: 4-[2-(2-{[(benzyloxy)karbonyl]amino}ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-1,1'-bifenyl

Volná báze. Teplota tání: 134 až 136 °C.

35

Příklad 238: 4-(2-{1-[(butoxykarbonyl)amino]-1-methylethyl}-1H-imidazol-4-yl)-1,1'-bifenyl

Volná báze. Teplota tání: 170 až 172 °C.

40

Příklad 239: 4-(2-{2-[(isobutoxykarbonyl)amino]ethyl}-1H-imidazol-4-yl)-1,1'-bifenyl

Volná báze. Teplota tání: 134 až 135 °C.

45

Příklad 240: (R,S)-N-[1-(4-fenyl-1H-imidazol-2-yl)heptyl]cyklobutanamin

Volná báze. Teplota tání: 148 až 150 °C.

50

Příklad 241: 4-(2-{(1S)-1-[(butoxykarbonyl)amino]ethyl}-1H-imidazol-4-yl)-1,1'-bifenyl

Volná báze. Teplota tání: 118 až 122 °C.

55

Příklad 242: 4-(2-((1R)-1-[(butoxykarbonyl)amino]ethyl)-1H-imidazol-4-yl)-1,1'-bifenyl

Volná báze. Teplota tání: 114 až 116 °C.

5

Příklad 243: N-[(S)-cyklohexyl(4-fenyl-1H-imidazol-2-yl)methyl]cyklohexanamin

Volná báze. Teplota tání: 240 až 242 °C.

10

Příklad 244: 4-(2-{2-[(methoxykarbonyl)amino]ethyl}-1H-imidazol-4-yl)-1,1'-bifenyl

Volná báze. Teplota tání: 177,2 °C.

15

Příklad 245: 4-(2-{2-[(propoxykarbonyl)amino]ethyl}-1H-imidazol-4-yl)-1,1'-bifenyl

Volná báze. Teplota tání: 141,2 °C.

20

Příklad 246: 4-(2-{2-[(ethoxykarbonyl)amino]ethyl}-1H-imidazol-4-yl)-1,1'-bifenyl

Volná báze. Teplota tání: 132,5 °C.

25

Příklad 247: 4-[2-(1-[[benzyloxy]karbonyl]amino)-1-methylethyl]-1H-imidazol-4-yl]-1,1'-bifenyl

Volná báze. Teplota tání: 148 až 152 °C.

30

Příklad 248: (R,S)-N-isopropyl-N-[1-(4-fenyl-1H-imidazol-2-yl)heptyl]amin

Volná báze. Teplota tání: 114 až 116 °C.

35

Příklad 249: N-[2-(4-[1,1'-bifenyl]-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethyl]cyklohexanamin

Volná báze. Teplota tání: 207 až 210 °C.

40

Příklad 250: (R,S)-N-{1-[4-(3,4-dichlorfenyl)-1H-imidazol-2-yl]heptyl}cyklohexanamin

Volná báze. Teplota tání: 194 °C.

45

Příklad 251: butyl-2-[4-(4-fluorfenyl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát

Volná báze. Teplota tání: 87 °C.

50

Příklad 252: (R,S)-N-[1-(4-[1,1'-bifeny]-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]heptyl]cyklohexanamin

Hydrochlorid. Teplota tání: 168 až 170 °C.

5

Příklad 253: (R,S)-2-(5-fluor-1H-indol-3-yl)-1-[4-(4-fluorfenyl)-1H-imidazol-2-yl]ethylamin

Hydrochlorid. Teplota tání: 220 až 222 °C.

10

Příklad 254: N-{[4-(3-bromfenyl)-1H-imidazol-2-yl]methyl}cyklohexanamin

Volná báze. Teplota tání: 202 až 204 °C.

15

Příklad 255: hexyl-2-(4-[1,1'-bifeny]-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát

Volná báze. Teplota tání: 116,5 až 116,8 °C.

20

Příklad 256: (R,S)-N-{2-(5-fluor-1H-indol-3-yl)-1-[4-(4-fluorfenyl)-1H-imidazol-2-yl]-ethyl}cyklobutanamin

Hydrochlorid. Teplota tání: 180 až 190 °C.

25

Příklad 257: (R,S)-N-{1-[4-(4-fluorfenyl)-1H-imidazol-2-yl]-4-methylpentyl}cyklohexanamin

30

Hydrochlorid. Teplota tání: 230 až 232 °C.

Příklad 258: (S)-cyklohexyl[4-(3,4-difluorfenyl)-1H-imidazol-2-yl]methanamin

35

Hydrochlorid. Teplota tání: 222 až 223 °C.

Příklad 259: (S)-cyklohexyl[4-(3-fluor-4-methoxyfenyl)-1H-imidazol-2-yl]methanamin

40

Hydrochlorid. Teplota tání: 225 až 227 °C.

Příklad 260: (R,S)-cyklopropyl[4-(4-fluorfenyl)-1H-imidazol-2-yl]methanamin

45

Hydrochlorid. Teplota tání: 230 až 232 °C.

Příklad 261: N-{(S)-cyklohexyl[4-(4-fluorfenyl)-1H-imidazol-2-yl]methyl}-2-propanamin

50

Volná báze. Teplota tání: 210 až 212 °C.

Příklad 262: N-{(S)-cyklohexyl[4-(3,4-difluorfenyl)-1H-imidazol-2-yl]methyl}cyklobutanamin

5 Volná báze. Teplota tání: 200 až 202 °C.

Příklad 263: (R,S)-N-(cyklohexylmethyl)-1-(4-fenyl-1H-imidazol-2-yl)-1-heptanamin

10 Hydrochlorid. Teplota tání: 142 až 144 °C.

Příklad 264: N-{(S)-cyklohexyl[4-(4-fluorfenyl)-1H-imidazol-2-yl]methyl}cyklohexanamin

15 Hydrochlorid. Teplota tání: > 250 °C.

Příklad 265: (S)-cyklohexyl-N-(cyklohexylmethyl)(4-fenyl-1H-imidazol-2-yl)methanamin

20 Hydrochlorid. Teplota tání: 180 až 182 °C.

Příklad 266: (R,S)-N-{cyklopropyl[4-(4-fluorfenyl)-1H-imidazol-2-yl]methyl}cyklohexanamin

25 Hydrochlorid. Teplota tání nemohla být změřena (pasta).

Příklad 267: (S)-cyklohexyl-N-(cyklopropylmethyl)(4-fenyl-1H-imidazol-2-yl)methanamin

30 Hydrochlorid. Teplota tání: 151 až 152 °C.

Příklad 268: butyl-2-[4-(4-cyklohexylfenyl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát

35 Volná báze. Teplota tání: 138,4 °C.

Příklad 269: 4-[2-(2-{[(cyklohexyloxy)karbonyl]amino}ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-1,1'-bifenyl

40 Volná báze. Teplota tání: 150 °C.

Příklad 270: N-((S)-cyklohexyl{4-[4-(trifluormethoxy)fenyl]-1H-imidazol-2-yl}methyl)-cyklobutanamin

45 Volná báze. Teplota tání: 136 až 140 °C.

Příklad 271: 4-[2-(2-{[(cyklopentyloxy)karbonyl]amino}ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-1,1'-bifenyl

Volná báze. Teplota tání: 140,5 °C.

55

Příklad 272: (R,S)-N-{1-[4-(3-bromfenyl)-1H-imidazol-2-yl]-5-methylhexyl}cyklohexanamin

Hydrochlorid. Teplota tání: 216,7 °C.

5

Příklad 273: (S)-cyklohexyl-N-(cyklopropylmethyl)[4-(4-fluorfenyl)-1H-imidazol-2-yl]-methanamin

10 Hydrochlorid. Teplota tání: 221,4 °C.

Příklad 274: (R,S)-N-{cyklopentyl[4-(4-fluorfenyl)-1H-imidazol-2-yl]methyl}cyklobutanamin

15

Volná báze. Teplota tání: 146 až 148 °C.

Příklad 275: N-{(S)-cyklohexyl[4-(4-cyklohexylfenyl)-1H-imidazol-2-yl]methyl}cyklobutanamin

20

Hydrochlorid. Teplota tání: 190 až 192 °C.

Příklad 276: N-{(1R)-1-[4-(4-fluorfenyl)-1H-imidazol-2-yl]-2-methylpropyl}cyklohexanamin

25

Volná báze. Teplota tání: 224 až 226 °C.

Příklad 277: N-((S)-cyklohexyl{4-[4-(trifluormethyl)fenyl]-1H-imidazol-2-yl}methyl)cyklobutanamin

30

Acetát. Teplota tání: od 130 °C.

35

Příklad 278: butyl-2-[4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát

Volná báze. Guma.

40

Příklad 279: N-{(S)-cyklohexyl[4-(4-fluorfenyl)-1-methyl-1H-imidazol-2-yl]methyl}cyklohexanamin

45 Hydrochlorid. Teplota tání: 190 až 194 °C.

Příklad 280: cyklohexylmethyl-2-(4-[1,1'-bifenyl]-4-yl-1H-imidazol-2-yl)ethylkarbamát

50 Volná báze. Teplota tání: 132 až 134 °C.

Příklad 281: 4-brom-4'-(2-{2-[(butoxykarbonyl)amino]ethyl}-1H-imidazol-4-yl)-1,1'-bifenyl

55 Volná báze. Teplota tání: 166 °C.

Příklad 282: N-((S)-cyklohexyl{[4-methylthiofenyl]-1H-imidazol-2-yl}methyl)cyklohexanamin

5 Volná báze. Teplota tání: 96 až 98 °C.

Příklad 283: N-((S)-cyklohexyl[4-(4-fluorfenyl)-1H-imidazol-2-yl]methyl)cyklohexanamin

10 Volná báze. Teplota tání: 260 až 262 °C.

Příklad 284: N-[(S)-{4-[3,5-bis(trifluormethyl)fenyl]-1H-imidazol-2-yl}(cyklohexyl)methyl]-cyklohexanamin

15 Volná báze. Teplota tání: 180 až 182 °C.

Příklad 285: cyklobutylmethyl-2-(4-[1,1'-bifenyl]-4-yl)-1H-imidazol-2-yl)ethylkarbamát

20 Volná báze. Teplota tání: 144 až 145 °C.

Příklad 286: cyklobutylmethyl-2-[4-(4-fluorfenyl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát

25 Volná báze. Teplota tání: 149 až 150 °C.

Příklad 287: N-((S)-cyklohexyl[4-(3,4-difluorfenyl)-1H-imidazol-2-yl]methyl)cyklohexanamin

30 Volná báze. Teplota tání: 182,3 °C.

35 Příklad 288: 4-[2-(2-((2-methoxyethoxy)karbonyl)amino)ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-1,1'-bifenyl

Volná báze. Teplota tání: 123,3 °C.

40 Příklad 289: (S)-1-[4-(3-bromfenyl)-1H-imidazol-2-yl]-1-cyklohexyl-N-(cyklohexylmethyl)methanamin

45 Volná báze. Teplota tání: 134,3 °C.

Příklad 290: 4-(2-((S)-cyklohexyl[(cyklohexylmethyl)amino]methyl)-1H-imidazol-4-yl)-N,N-diethylanilin

50 Hydrochlorid. Teplota tání: 204 až 206 °C.

Příklad 291: 2,6-diterc-butyl-4-(2-((S)-cyklohexyl[(cyklohexylmethyl)amino]methyl)-1H-imidazol-4-yl)fenol

5 Hydrochlorid. Teplota tání: 254,6 °C.

Příklad 292: 4-{2-[(S)-cyklohexyl(cyklohexylamino)methyl]-1H-imidazol-4-yl}-N,N-diethylanilin

10

Hydrochlorid. Teplota tání: 204 až 210 °C.

Příklad 293: (S)-1-cyklohexyl-N-(cyklohexylmethyl)-1-[4-(4-fluorfenyl)-1H-imidazol-2-yl]-methanamin

15

Volná báze. Teplota tání: 184,8 °C.

Příklad 294: butyl-2-[4-(4-terc-butylfenyl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát

20

Volná báze. Teplota tání: 106 až 108 °C.

Příklad 295: (S)-1-cyklohexyl-N-(cyklohexylmethyl)-1-[4-(4-fluorenyl)-1H-imidazol-2-yl]-methanamin

25

Hydrochlorid. Teplota tání: 190 až 192 °C.

Příklad 296: N-((S)-cyklohexyl{4-[4-(trifluormethyl)fenyl]-1H-imidazol-2-yl}methyl)cyklohexanamin

30

Hydrochlorid. Teplota tání: 214,1 °C.

35

Příklad 297: N-[(S)-[4-(3-bromfenyl)-1H-imidazol-2-yl](cyklohexyl)methyl]-cyklohexanamin

40

Hydrochlorid. Teplota tání: 230,4 °C.

Příklad 298: N-((S)-cyklohexyl{4-[4-(trifluormethyl)fenyl]-1H-imidazol-2-yl}methyl)cyklohexanamin

45

Volná báze.

Příklad 299: butyl-2-[4-(4-bromfenyl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát

50

Volná báze. Teplota tání: 99 až 100 °C.

Příklad 300: butyl-2-{4-[4-(trifluormethyl)fenyl]-1H-imidazol-2-yl}ethylkarbamát

Volná báze. Teplota tání: 104 až 105 °C.

5

Příklad 301: N-{(S)-cyklohexyl[4-(4-fluorfenyl)-1H-imidazol-2-yl]methyl}cykloheptanamin

Volná báze. Teplota tání: 140 až 142 °C.

10

Příklad 302: cyklohexylmethyl-2-[4-(4-terc-butylfenyl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát

Volná báze. Teplota tání: 104 až 106 °C.

15

Příklad 303: cyklohexylmethyl-2-[4-(4'-brom-1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát

Volná báze. Teplota tání: 130 až 132 °C.

20

Příklad 304: N-((S)-cyklohexyl{4-[3-(trifluormethyl)fenyl]-1H-imidazol-2-yl}methyl)cyklohexanamin

25

Volná báze. Teplota tání: 186 až 188 °C.

Příklad 305: (S)-1-cyklohexyl-N-(cyklohexylmethyl)-1-{4-[3-(trifluormethyl)fenyl]-1H-imidazol-2-yl}methanamin

30

Volná báze. Teplota tání: 143,9 °C.

Příklad 306: (S)-1-[4-(3-bromfenyl)-1H-imidazol-2-yl]-1-cyklohexyl-N-(cyklohexylmethyl)methanamin

35

Hydrochlorid. Teplota tání: 206,3 °C.

40

Příklad 307: (S)-1-cyklohexyl-N-(cyklohexylmethyl)-1-{4-[3-(trifluormethyl)fenyl]-1H-imidazol-2-yl}methanamin

Hydrochlorid. Teplota tání: 198 až 200 °C.

45

Příklad 308: (1R)-2-cyklohexyl-1-[4-(4-fluorfenyl)-1H-imidazol-2-yl]ethanamin

Hydrochlorid. Teplota tání: 148 až 149 °C.

50

Příklad 309: N-{(1R)-2-cyklohexyl-1-[4-(4-fluorfenyl)-1H-imidazol-2-yl]ethyl}cyklohexanamin

Volná báze. Teplota tání: 217 až 218 °C.

55

Příklad 310: 4-{2-[(S)-amino(cyklohexyl)methyl]-1H-imidazol-4-yl}-N,N-diethylanilin

5 Hydrochlorid. Teplota tání: 216 až 217 °C.

Příklad 311: (S)-1-cyklohexyl-1-[4-(3-fluorfenyl)-1H-imidazol-2-yl]methanamin

10 Hydrochlorid. Teplota tání: 238 až 241 °C.

Příklad 312: (S)-1-cyklohexyl-N-(cyklohexylmethyl)-1-[4-(3-fluorfenyl)-1H-imidazol-2-yl]-methanamin

15 Hydrochlorid. Teplota tání: 180 až 186 °C.

Příklad 313: butyl-2-[4-(4-pyrrolidin-1-ylfenyl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát

20 Volná báze. Teplota tání: 125 °C.

Příklad 314: N-[(S)-cyklohexyl[4-(3-fluorfenyl)-1H-imidazol-2-yl]methyl]cyklohexanamin

25 Hydrochlorid. Teplota tání: 213,9 °C.

Příklad 315: N-[(1R)-2-cyklohexyl-1-[4-(4-fluorfenyl)-1H-imidazol-2-yl]ethyl]cyklohexanamin

30 Hydrochlorid. Teplota tání: dekompozice od 250 °C.

Příklad 316: 4-{2-[(S)-amino(cyklohexyl)methyl]-1H-imidazol-4-yl}-2,6-diterc-butylfenol

35 Hydrochlorid. Teplota tání: 222 až 228 °C.

Příklad 317: butyl-2-[4-(4-pyrrolidin-1-ylfenyl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát

40 Hydrochlorid. Teplota tání: 165 až 166 °C.

Příklad 318: (R)-1-cyklohexyl-N-(cyklohexylmethyl)-1-[4-(4-fluorfenyl)-1H-imidazol-2-yl]methanamin

45 Hydrochlorid. Teplota tání: 188,2 °C.

Příklad 319: 2,6-diterc-butyl-4-[4-(hydroxymethyl)-1,3-thiazol-2-yl]fenol

50

Sloučenina z Příkladu 319 může být získána postupem podle protokolu analogického způsobu popsaného pro sloučeninu z Příkladu 38, Krok E PCT patentové přihlášky WO 99/09829, s vý-

jímkou, že ethyl brompyruvát nahrazuje 3-chloracetoacetát v Kroku 38.C a že diisobutylaluminium hydrid nahrazuje hydrid lithno-hlinitý v Kroku 38.E.

Alternativně tato sloučenina může také být získána postupem podle procedury popsané v J. Med. Chem. (1996), 39, 237–245. Bílá pevná látka. Teplota tání: 123 až 124 °C.

Příklad 320: meta-[4-(2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-1,3-thiazol-2-yl]-N-methylmethanamin, hydrochlorid

320.1) Směs meta-2-chlor-1-[1-(chloracetyl)-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl]ethanonu a para-2-chlor-1-[1-(chloracetyl)-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl]ethanon

1-(Chloracetyl)-2,3-dihydro-1H-indol (3,9 g; 20 mmol) se rozpustí v sirouhlík (40 ml). Pomalu se přidá AlCl_3 (6,15 g; 46 mmol) a potom se přidá po kapkách chloracetylchlorid (1,835 ml; 22 mmol) do směsi, která se potom zahřívá na teplotu zpětného toku po dobu 18 hodin. Poté se reakční směs ochladí, Cs_2 se nechá ochladit a přidá se ledově studená voda, obsahující koncentrovaný HCl. Po extrakci dichlormethanem se organická fáze separuje a suší nad síranem hořečnatým před filtrací a koncentrací ve vakuu. Očekávaný produkt (50/50 směs meta a para izomerů) se získá čištěním krystalizací z ledové kyseliny octové. Bíle zbarvená pevná látka (1,6 g; výtěžek 30 %).

MH+ = 271.

320.2) meta-2-chlor-1-(2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)ethanon, hydrochlorid

Meziprodukt 320.1 (směs izomerů; 1,6 g; 6,0 mmol) se rozpustí horký ve směsi kyseliny octové (10 ml) a 20% HCl (2 ml). Reakční směs se zahřívá za teploty zpětného toku po dobu 24 hodin. Po odpaření potom čištění krystalizací hydrochloridu z ledové kyseliny octové pro oddělení směsi izomerů, meta izomer krystalizuje ve formě hnědé pevné látky (para izomer zůstává v matečné tekutině) s výtěžkem 47 %. Teplota tání: dekompozice od 158 °C.

MH+ = 196.

Meta struktura sloučeniny byla prokázána pomocí NMR/NOESY.

320.3) meta-[4-(2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-1,3-thiazol-2-yl]-N-methylmethanamin, hydrochlorid

Použitý experimentální protokol je identický s protokolem popsaným po dobu sloučenina 30.2. Příkladu 30, meziprodukt 320.2 byl použit jako výchozí produkt namísto meziproduktu 30.1, tetrahydrofuran nahradil toluen v přítomnosti jednoho ekvivalentu triethylaminu pro uvolnění báze ze soli. Získá se hnědě zbarvená pevná látka s výtěžkem 9 %. Teplota tání: dekompozice od 235 °C.

MH+ = 246.

Příklad 321: 2,5,7,8-tetramethyl-2-{2-[(methylamino)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}-6-chromanol, hydrochlorid

321.1) 6-hydroxy-N-methoxy-N,2,5,7,8-pentamethyl-2-chromankarboxamid

2,2 g (22,0 mmol) hydrochloridu O,N-dimethylhydroxylaminu, triethylamin (6,2 ml), 3,0 g (22,0 mmol) hydroxybenzotriazolu a 4,2 g (22,0 mmol) hydrochloridu 1-(3-dimethylamino-

propyl)-3-ethylkarbodiimidu se přidá postupně do roztoku 5,0 g (20,0 mmol) (R,S) 6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethyl-2-chromankarboxylové kyseliny (Trolox®) v 175 ml DMF. Po míchání reakční směsi přes noc za teploty 25 °C se směs zředí ledově studenou vodou a míchání pokračuje po dobu dalších 30 minut. Produkt se extrahuje používající 3krát 100 ml ethylacetátu. Organický roztok se promývá postupně 10% vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vodou, 10% vodným roztokem kyseliny citrónové a nakonec nasyceným roztokem chloridu sodného. Organická fáze se potom suší nad síranem hořečnatým, filtruje a koncentruje ve vakuu. Získaný produkt se čistí krystalizací z etheru pro získání bílé zbarvené pevné látky s výtěžkem 63 %. Teplota tání: 139 až 140 °C.

MH+ = 294.

321.2) 1-(6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethyl-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl)ethanon

Roztok methyllithia (1,6 M; 31,25 ml; 50,0 mmol) se přidá po kapkách za teploty -30 °C do roztoku 2,93 g (10,0 mmol) meziprojektu 321.1 v 100 ml THF a směs se ponechá za míchání po dobu 1 hodiny za teploty -10 °C. Reakční směs se hydrolyzuje pomocí NH₄Cl v nasyceném vodném roztoku. Produkt se extrahuje používající 3krát 150 ml ethylacetátu. Organická fáze se nakonec promývá chloridem sodným v nasyceném vodném roztoku před sušením nad síranem hořečnatým, filtruje se a koncentruje ve vakuu. Získaný produkt se čistí krystalizací z diisopropyl-etheru pro získání bílé pevné látky s výtěžkem 80,7 %. Teplota tání: 97 až 98 °C.

MH+ = 248.

321.3) 2-brom-1-(6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethyl-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl)ethanon

Meziprodukt 321.2 (0,777 g; 3,13 mmol) se rozpustí v ethanolu (25 ml) pod proudem argonu. Roztok se ochladí na teplotu 0 °C a přidá se brom (0,18 ml; 4,20 mmol) v jedné dávce (viz J. Am. Chem. Soc. (1999), 121, 24), potom se směs míchá po dobu 30 minut, ponechávající teplotu vzrůst na teplotu okolí. Přebytek bromu se eliminuje probubláváním argonem a potom se směs ponechá za míchání po dobu 2,5 hodin. Ethanol se odpaří a získaný produkt se čistí krystalizací z toluenu. Po filtraci a promývání isopentanem se získá hnědá pevná látka s výtěžkem 36 %. Teplota tání: dekompozice od 125 °C.

MH+ = 326.

321.4) 2,5,7,8-tetramethyl-2-{2-[(methylamino)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}-6-chromanol, hydrochlorid

Použitý experimentální protokol je analogický způsobu, použitým pro sloučeninu 30.2 příkladu 30, meziprojekt 321.3 byl použit jako výchozí produkt namísto meziprojektu 30.1, a benzen nahradil toluen jako rozpouštědlo. Získaný produkt se čistí krystalizací z minimálního množství dichlormethanu pro získání bílé pevné látky s výtěžkem 48 %. Teplota tání: 153 až 155 °C.

Příklad 322: N-{[4-(9H-karbazol-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl}-N-methylamin, hydrochlorid

322.1) 9-acetyl-9H-karbazol

Tato sloučenina se získá postupem podle Tetrahedron (1980), 36, 3017-3019. Karbazol (10 g; 60 mmol) se suspenduje v 150 ml acethydridu. Přidá se 70% kyselina perchlorová (0,5 ml). Po míchání po dobu 30 minut za teploty okolí se směs vlije na led a vzniklý precipitát se filtruje. Po sušení za vakua, opětovném rozpuštění v dichlormethanu a zpracování kostním uhlím se suspenze filtruje přes celit, rozpouštědla se odpaří a produkt se rekrystalizuje z heptanu. Tímto způsobem

sobem se získá 12 g hnědých krystalů (výtěžek 90 %). Teplota tání: 70 až 71 °C (literatura: 72 až 74 °C).

322.2) 1-(9-acetyl-9H-karbazol-2-yl)-2-chlorethanon

Tato sloučenina se získá postupem podle protokolu analogického způsobu z kroku 320.1 příkladu 320, používající 5 g (24 mmol) meziprojektu 322.1. Získá se 5,4 g očekávané sloučeniny (výtěžek 79 %). Bílá pevná látka. Teplota tání: 175 až 176 °C.

322.3) 1-(9H-karbazol-2-yl)-2-chlorethanon

Meziprodukt 322.2 (2,85 g; 1 mmol) se suspenduje ve směsi kyseliny octové (50 ml) a koncentrovaného HCl (5 ml). Reakční směs se zahřívá na teploty zpětného toku po dobu 2 hodin před ponecháním zahřát se zpět na teplotu okolí. Nově vzniklý precipitát se filtruje. Po sušení za vakua se získá 1,9 g zelenavé pevné látky (výtěžek 78 %). Teplota tání: 203 až 204 °C.

322.4) N-{{4-(9H-karbazol-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl}methyl}-N-methylamin, hydrochlorid

Tato sloučenina se získá postupem podle protokolu analogického způsobu z Kroku 30.2 z 487 mg (2 mmol) meziprojektu 322.3 a 408 mg (2 mmol) terc-butyl-2-amino-2-thioxyethyl-(methyl)karbamátu. Získá se 300 mg očekávaného produktu (výtěžek 43 %). Bílá pevná látka. Teplota tání: > 250 °C.

Příklad 323: 3,5-diterc-butyl-4'-{2-[(methylamino)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}-1,1'-bifenyl-4-ol, hydrochlorid

323.1) 3,5'-diterc-butyl-4'-hydroxy-1,1'-bifenyl-4-karboxylová kyselina

5,0 g (1,41 mmol) ethyl-3',5'-diterc-butyl-4'-hydroxy-1,1'-bifenyl-4-karboxylátu (Chem. Lett. (1998), 9, 931-932) se rozpustí v ethanolu (25 ml). Roztok se ochladí na teplotu 0 °C a potom se přidá po kapkách 1N roztok sody. Po míchání přes noc za teploty okolí se reakční směs zahřívá za teploty zpětného toku pro dokončení reakce. Po odpaření rozpouštědel a zředění residua vodou se získaná směs okyslí 1N roztokem HCl a extrakce se provádí dichlormethanem. Organická fáze se promývá chloridem sodným v nasyceném vodném roztoku před sušením nad síranem hořečnatým, filtruje se a koncentruje ve vakuu. Získaný produkt se čistí krystalizací z diisopropyl-etheru pro získání žluto-bílé pevné látky s výtěžkem 47 %. Teplota tání: >240 °C.

323.2) 3,5'-diterc-butyl-4'-hydroxy-N-methoxy-N-methyl-1,1'-bifenyl-4-karboxamid

Použitý experimentální protokol je identický s protokolem popsaným pro meziprojektu 321.1, přičemž kyselina 323.1 nahradila Trolox[®] jako výchozí produkt. Žlutavá pevná látka se získá s výtěžkem 93 %. Teplota tání: 175,6 až 177 °C.

323.3) 1-(3,5'-diterc-butyl-4'-hydroxy-1,1'-bifenyl-4-yl)ethanon

Použitý experimentální protokol je identický s protokolem popsaným pro meziprojektu 321.2, meziprojektu 323.2 nahrazuje meziprojektu 321.1. Bílá pevná látka se získá s výtěžkem 74 %. Teplota tání: 144 až 144,7 °C.

323.4) 2-brom-1-(3,5'-diterc.-butyl-4'-hydroxy-1,1'-bifenyl-4-yl)ethanon

Použitý experimentální protokol je identický s protokolem popsaným pro meziprodukt 321.3, meziprodukt 323.3 nahrazuje meziprodukt 321.2. Získá se žluto-oranžový olej, který je dostatečně čistý pro použití v následujícím kroku (výtěžek 100 %).

323.5) terc-butyl-[4-(3,5'-diterc.-butyl-4'-hydroxy-1,1'-bifenyl-4-yl)-1,3-thiazol-2-yl]-methyl(methyl)karbamát

Tato sloučenina se připraví postupem podle experimentálního protokolu popsaného v příkladu 1, krok 1.3, používající meziprodukt 323.4, namísto brom-1-(3,5-diterc-butyl-4-hydroxyfenyl)-ethanonu. Očekávaná sloučenina se získá ve formě bezbarvého oleje s výtěžkem 46 %.

MH⁺ = 509,43.

323.6) 3,5-diterc-butyl-4'-{2-[(methylamino)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}-1,1'-bifenyl-4-ol, hydrochlorid

0,230 g (0,452 mmol) meziproduktu 323.5 se rozpustí v ethylacetátu (20 ml). Plynný HCl se probublává dříve získaným roztokem, který se ochladí na teplotu 0 °C. Míchaná směs se potom ponechá zahřát zpět na teplotu okolí. Vytvořená pevná látka se filtruje a promývá ethylacetátem potom etherem před sušením za vakua. Bílá pevná látka se získá s výtěžkem 85 %. Teplota tání: 220 až 221 °C.

Sloučeniny z příkladů 324 až 330 se získají způsoby analogickými způsobům popsaným v příkladech 31 až 46.

Příklad 324: (1R)-1-[4-(4-fluorfenyl)-1H-imidazol-2-yl]-2-fenylethanamin

Hydrochlorid. Teplota tání: 173 až 180 °C.

Příklad 325: cyklohexylmethyl-2-{4-[4-(diethylamino)fenyl]-1H-imidazol-2-yl}ethylkarbamát

Hydrochlorid. Teplota tání: dekompozice od 168 °C.

Příklad 326: cyklohexylmethyl-2-[4-(4-pyrrolidin-1-ylfenyl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát

Volná báze. Teplota tání: 128,5 °C.

Příklad 327: N-{(1R)-1-[4-(4-fluorfenyl)-1H-imidazol-2-yl]-2-fenylethyl}cyklohexanamin

Hydrochlorid. Teplota tání: 210 až 213 °C.

Příklad 328: (1R)-N-(cyklohexylmethyl)-1-[4-(4-fluorfenyl)-1H-imidazol-2-yl]-2-fenylethanamin

Hydrochlorid. Teplota tání: od 140 °C.

Příklad 329: cyklohexylmethyl-2-[4-(3,5-diterc-butyl-4-hydroxyfenyl)-1H-imidazol-2-yl]-ethylkarbamát

5 Hydrochlorid. Teplota tání: 111,5 °C.

Příklad 330: butyl-2-[4-(3,5-diterc-butyl-4-hydroxyfenyl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát

10 Volná báze. Teplota tání: 180,9 °C.

Příklad 331: 2,6-dimethoxy-4-{2-[(methylamino)methyl]-1,3-thiazol-4-yl} fenol, hydrochlorid

15 331.1) 4-acetyl-2,6-dimethoxyfenylacetát

3,0 g (15,3 mmol) 3,5-dimethoxy-4-hydroxyacetofenonu se rozpustí v dichlormethanu (30 ml) a přidá se 2,53 g (18,3 mmol) K₂CO₃. Po kapkách se potom přidá triethylamin (2,6 ml). Reakční směs se ochladí na teplotu 0 °C a přidá se acetylchlorid (1,31 ml; 18,3 mmol). Směs se míchá po dobu 24 hodin za teploty okolí a potom se vlije do ledové vody. Po extrakci dichlormethanem se organická fáze promývá chloridem sodným v nasyceném vodném roztoku před sušením nad síranem hořečnatým, filtruje se a koncentruje ve vakuu. Získaný produkt se čistí krystalizací z etheru pro získání bílé pevné látky s výtěžkem 99 %. Teplota tání: 145 °C.

25 331.2) 4-(bromacetyl)-2,6-dimethoxyfenylacetát

Meziprodukt 331.1 (0,850 g; 3,57 mmol) se rozpustí v ethylacetátu a potom se přidá 1,35 g (6,07 mmol) předem vysušeného CuBr₂. Směs se zahřívá za teploty zpětného toku po dobu 2,5 hodiny předtím, než je ponechána zahřát se zpět na teplotu okolí. Přidá se mleté aktivní uhlí a směs se míchá po dobu 10 minut. Po filtraci a odpaření do sucha se získaná pevná látka vyjme v diisopropyletheru. Po filtraci se získá šedá pevná látka s výtěžkem 75 %. Teplota tání: 124,2 až 126,3 °C.

35 331.3) 4-(2-[(terc-butoxykarbonyl)(methyl)amino]methyl)-1,3-thiazol-4-yl)-2,6-dimethoxyfenylacetát

Meziprodukt 331.3 se připraví postupem podle experimentálního protokolu popsaného v příkladu 1, krok 1.3, používající meziprodukt 331.2 namísto brom-1-(3,5-diterc-butyl-4-hydroxyfenyl)-ethanonu. Očekávaná sloučenina se získá ve formě bílé pevné látky s výtěžkem 55 %. Teplota tání: 135,2 až 137,4 °C.

331.4) terc-butyl-[4-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyfenyl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl(methyl)karbamát

45 0,530 g (1,25 mmol) meziproduktu 331,3 se rozpustí v methanolu (20 ml). Roztok se ochladí používající ledovou lázeň a potom se přidá po kapkách 1N roztok NaOH. Směs se ponechá zahřát opět na teplotu okolí za míchání. Po odpaření do sucha a zředění residua vodou se roztok neutralizuje používající kyselinu citronovou a následuje extrakce dichlormethanem. Organická fáze se promývá chloridem sodným v nasyceném vodném roztoku před sušením nad síranem hořečnatým, filtruje se a koncentruje ve vakuu. Produkt se získá ve formě žlutého oleje s výtěžkem 96 %.

MH+ = 381,20.

331.5) 2,6-dimethoxy-4-{2-[(methylamino)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}fenol, hydrochlorid

Použitý experimentální protokol je identický s protokolem popsaným pro meziprodukt 323.6, meziprodukt 331.4 nahrazuje meziprodukt 323.5. Světle béžově pevná látka se získá s výtěžkem 97 %. Teplota tání: 229,8 až 232,0 °C.

Příklad 332*: 2,6-diisopropyl-4-{2-[(methylamino)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}fenol, hydrochlorid

332.1) 2,6-diisopropylfenylacetát

3,45 g (16,4 mmol) trifluoracetanhydridu se přidá k 0,83 ml (14,6 mmol) kyseliny octové za teploty 0 °C, zatímco se směs ponechá zahřát zpět na teplotu okolí v průběhu 2 hodin. Směs se potom ochladí na teplotu 0 °C a po kapkách se přidá 1,95 g (11,0 mmol) 2,6-diisopropylfenolu. Reakční směs se udržuje za míchání po dobu 12 hodin před vlitím do ledové vody. Po extrakci dichlormethanem se organická fáze promývá chloridem sodným v nasyceném vodném roztoku před sušením nad síranem hořečnatým, filtruje se a koncentruje ve vakuu. Získá se bezbarvý olej s výtěžkem 86 %. Tento produkt je dostatečně čistý pro použití přímo v následujícím kroku.

332.2) 1-(4-hydroxy-3,5-diisopropylfenyl)ethanonacetát

1,94 g (14,53 mmol) $AlCl_3$ se rozpustí v nitrobenzenu (5 ml). Současně se 2,0 g (9,08 mmol) meziproduktu 332.1 rozpustí v nitrobenzenu (1 ml). Roztok meziproduktu 332.1 se přidá po kapkách do roztoku $AlCl_3$ za teploty okolí. Směs se zahřívá na teplotu 50 °C po dobu 48 hodin předtím, než se ponechá ochladit zpět na teplotu okolí. Reakční směs se potom vlije do ledové vody. Přidají se 1N roztok HCl (5 ml) a potom koncentrovaný roztok HCl (2 ml). Směs se míchá za teploty okolí a následuje extrakce dichlormethanem. Organická fáze se promývá chloridem sodným v nasyceném vodném roztoku před sušením nad síranem hořečnatým, filtruje se a koncentruje ve vakuu. Očekávaný produkt se získá po chromatografii na koloně oxidu křemičitého (vymývací rozpouštědlo: 13% ethylacetát v heptanu). Po odpaření čisté frakce poskytnou šedobílou pevnou látku s výtěžkem 25 %. Teplota tání: 88 až 93 °C.

332.3) 4-acetyl-2,6-diisopropylfenylacetát

Použitý experimentální protokol je identický s protokolem popsaným pro meziprodukt 331.1, meziprodukt 332.2 nahrazuje 3,5-dimethoxy-4-hydroxyacetofenon. Pískově zbarvená pevná látka se získá s výtěžkem 95 %. Teplota tání: 102 až 103 °C.

332.4) 4-(bromacetyl)-2,6-diisopropylfenylacetát

Použitý experimentální protokol je identický s protokolem popsaným pro meziprodukt 331.2, meziprodukt 332.3 nahrazuje meziprodukt 331.1. Získá se žlutý olej, který pomalu krystalizuje s výtěžkem 88 %. Tento produkt je dostatečně čistý pro použití přímo v následujícím kroku.

332.5) 4-(2-{[(terc-butoxykarbonyl)(methyl)amino]methyl}-1,3-thiazol-4-yl)-2,6-diisopropylfenylacetát

Meziprodukt 332.5 se připraví postupem podle protokolu identického se způsobem popsaným v příkladu 1, krok 1.3, používající meziprodukt 332.4 namísto brom-1-(3,5-diterc-butyl-4-hydroxyfenyl)ethanonu. Očekávaná sloučenina se získá ve formě bledě žluté pevné látky s výtěžkem 76 %.

MH+ = 447,20.

332.6) terc-butyl-[4-(4-hydroxy-3,5-diisopropylfenyl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl(methyl)-karbamát acetát

- 5 Použitý experimentální protokol je identický s protokolem popsaným pro meziprodukt 331.4, meziprodukt 332.5 nahrazuje meziprodukt 331.5. Okrový olej se získá s výtěžkem 91 %. Tento produkt je dostatečně čistý pro použití přímo v následujícím kroku.

MH+ = 405,20.

10

332.7) 2,6-diisopropyl-4-{2-[(methylamino)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}fenol, hydrochlorid

- Použitý experimentální protokol je identický s protokolem popsaným pro meziprodukt 323.6, meziprodukt 332.6 nahrazuje meziprodukt 323.5. Běžovo-růžová pevná látka se získá s výtěžkem 69 %. Teplota tání: ztrácí barvu za teploty 162 °C a taje za teploty 173 až 177 °C.

15

Příklad 333: 4-{2-[(methylamino)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}fenol, hydrochlorid

- 20 333.1) 2-brom-1-(4-hydroxyfenyl)ethanon

Použitý experimentální protokol je identický s protokolem popsaným pro meziprodukt 331.2, 4-hydroxyacetofenon nahrazuje meziprodukt 331.1. Hnědo-růžová pevná látka se získá s výtěžkem 60 %. Teplota tání: 118 °C.

25

333.2) terc-butyl-[4-(4-hydroxyfenyl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl(methyl)karbamát

- Meziprodukt 333.2 se připraví postupem podle protokolu identického se způsobem popsaným v příkladu 1, krok 1.3, používající meziprodukt 333.1 namísto brom-1-(3,5-diterc-butyl-4-hydroxyfenyl)ethanonu a toluen nahrazuje benzen. Očekávaná sloučenina se získá ve formě čirého žlutého oleje, který velmi pomalu krystalizuje za studena s výtěžkem 35 %.

30

MH+ = 321,30.

- 35 333.3) 4-{2-[(methylamino)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}fenol, hydrochlorid

Použitý experimentální protokol je identický s protokolem popsaným pro meziprodukt 323.6, meziprodukt 333.2 nahrazuje meziprodukt 323.5. Bledě žlutá pevná látka se získá s výtěžkem 100 %. Teplota tání: 258 až 260 °C.

40

Příklad 334*: 2,6-diterc-butyl-4-[2-(hydroxymethyl)-1,3-thiazol-4-yl]fenol [toto je to meziprodukt 6.d.) patentové přihlášky EP 432 740]

- 45 334.1) [4-(3,5-diterc-butyl-4-hydroxyfenyl)-1,3-thiazol-2-yl]methylpivalát

- Meziprodukt 334.1 se připraví postupem podle protokolu identického se způsobem popsaným v příkladu 1, krok 1.3, používající 2-(terc-butylkarbonyloxy)thioacetamid namísto 2-{[(1,1-dimethylethoxy)karbonyl]methyl}aminoethanthioamidu a toluen nahrazuje benzen. Očekávaná sloučenina se získá ve formě bílé pevné látky s výtěžkem 100 %. Teplota tání: 114,6 až 116,0 °C.

50

334.2) 2,6-di-terc-butyl-4-[2-(hydroxymethyl)-1,3-thiazol-4-yl]fenol

Použitý experimentální protokol je identický s protokolem popsaným pro meziprodukt 331.4, meziprodukt 334.1 nahrazuje meziprodukt 331.3. Bílá pevná látka se získá s výtěžkem 88 %.
 Teplota tání: 126,4 až 127,4 °C.

Příklad 335. N-{[4-(4-anilinofenyl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl}-N-methylamin, hydrochlorid

335.1) 1-(4-anilinofenyl)ethanon

4-Amino-acetofenon (4,87 g; 36,0 mmol) se rozpustí v dimethylformamidu (75 ml). Přidá se 15 g (0,108 mol) uhličitanu draselného (předem sušeného za teploty 170 °C pod argonovou atmosférou), 7,236 g (36,0 mol) jodbenzenu, 0,4 g měďného prášku a katalytické množství jodidu měďnatého. Reakční směs se zahřívá na teplotu zpětného toku po dobu 12 hodin. Po ponechání reakční směsi ochladit se zpět na teplotu okolí, se směs filtruje na celitu a vlije do ledové vody. Po extrakci ethylacetátem se organická fáze promývá vodou před sušením nad síranem hořečnatým, filtruje se a koncentruje ve vakuu. Získaný produkt se čistí krystalizací z heptanu pro získání žluté pevné látky s výtěžkem 53,4 %. Teplota tání: 105 °C.

335.2) N-(4-acetylfenyl)-N-fenylacetamid

Použitý experimentální protokol je identický s protokolem popsaným pro meziprodukt 332.1, meziprodukt 335.1 nahrazuje 9-acetyl-9H-karbazol a reakční směs se ale zahřívá po dobu 15 minut za teploty 70 °C. Po krystalizaci z heptanu se získá žlutá pevná látka s výtěžkem 54,2 %. Teplota tání: 118 až 120 °C (hodnota z literatury: 122 až 123 °C).

335.3) N-[4-(bromacetyl)fenyl]-N-fenylacetamid

Meziprodukt 335.2 (0,633 g; 2,5 mmol) se rozpustí v methanolu (20 ml) a přidá se 1 g (2,0 mmol) bromující pryskyřice PVPHP (J. Macromol. Sci. Chem. (1977), A11, (3), 507-514). Po míchání pod argonovou atmosférou po dobu 4 hodin se provádí filtrace a pryskyřice se proplachují methanolem. Po odpaření filtrovaných rozpouštědel a krystalizací z methanolu se získá bílá pevná látka s výtěžkem 59 %. Teplota tání: 152 až 153 °C.

335.4) terc-butyl-(4-{4-[acetyl(fenyl)amino]fenyl}-1,3-thiazol-2-yl)methyl(methyl)karbamát

Meziprodukt 335.4 se připraví postupem podle protokolu identického se způsobem popsaným v příkladu 1, krok 1.3, používající meziprodukt 335.3 namísto brom-1-(3,5-di-terc-butyl-4-hydroxyfenyl)ethanonu a toluen nahrazuje benzen. Očekávaná sloučenina se získá ve formě oleje s výtěžkem 73 %.

MH+ = 438,30.

335.5) N-(4-{2-[(methylamino)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}fenyl)-N-fenylacetamid, hydrochlorid

Použitý experimentální protokol je identický s protokolem popsaným pro meziprodukt 322.3, meziprodukt 335.4 nahrazuje meziprodukt 322.2. Získá se krémově bílá pevná látka s výtěžkem 53 %. Teplota tání: > 250 °C.

335.6) N-{[4-(4-anilinofenyl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl}-N-methylamin, hydrochlorid

Použitý experimentální protokol je identický s protokolem popsaným pro meziprodukt 322.3, meziprodukt 335.5 nahrazuje meziprodukt 322.2 a reakční směs se zahřívá za teploty zpětného

toku po dobu 12 hodin namísto 2 hodin. Získá se šedá pevná látka s výtěžkem 68 %. Teplota tání: > 250 °C.

- 5 Příklad 336: 2,6-diterc-butyl-4-{2-[(dimethylamino)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}fenol, hydrochlorid

336.1) 4-[2-(brommethyl)-1,3-thiazol-4-yl]-2,6-diterc-butylfenol

- 10 1,5 g (4,70 mmol) meziprojektu 334.2, 2,6-diterc-butyl-4-[2-(hydroxymethyl)-1,3-thiazol-4-yl]fenolu, se rozpustí v dichlormethanu (30 ml). Po přidání CBr₄ (2,02 g; 6,10 mmol) se reakční směs ochladí na teplotu 0 °C. Po frakcích se přidá PPh₃ (1,48 g; 5,63 mmol) a potom se směs ponechá zahřát zpět na teplotu okolí. Reakční směs se potom vlije do ledové vody před extrakcí dichlormethanem. Organická fáze se promývá solnou vodou před sušením nad síranem hořečnatým, filtruje se a koncentruje ve vakuu. Očekávaný produkt se získá po chromatografii na koloně oxidu křemičitého (vymývací rozpouštědlo: 30% ethylacetát v heptanu), pro získání hnědého oleje s výtěžkem 92 %. Tento produkt je dostatečně čistý pro použití přímo v následujícím kroku.

MH⁺ = 382,20.

- 20 336.2) 2,6-diterc-butyl-4-{2-[(dimethylamino)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}fenol, hydrochlorid

- 0,8 ml (1,57 mmol) dimethylaminu a 0,4 ml (2,62 mmol) triethylaminu se rozpustí v dimethylformamidu (15 ml). Přidá se 0,400 g (1,05 mmol) meziprojektu 336.1 rozpuštěných v dimethylformamidu (5 ml) a potom se směs míchá za teploty okolí po dobu 18 hodin. Reakční směs se potom vlije do ledové vody a následuje extrakce ethylacetátem. Organická fáze se promývá slanou vodou před sušením nad síranem hořečnatým, filtruje se a koncentruje ve vakuu. Očekávaný produkt se získá po chromatografii na koloně oxidu křemičitého (vymývací rozpouštědlo: 50% ethylacetát v heptanu), pro získání oranžového oleje s výtěžkem 92 %. Hydrochlorid se potom získá rozpuštěním báze v etheru a přidáním 1,2 ml 1N roztoku HCl v etheru. Po filtraci a promývání vzniklé pevné látky etherem a potom isopentanem se získá béžovo-růžová pevná látka s výtěžkem 15,2 %. Teplota tání: 166,8 až 169,0 °C.

- 35 Sloučeniny z příkladů 337 až 345 se získají způsoby analogickými způsobům popsaným pro příklady 31 až 46.

- 40 Příklad 337: cyklobutylmethyl-2-[4-(4'-brom-1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát

Hydrochlorid. Teplota tání: 214 až 215 °C.

- 45 Příklad 338: isobutyl-2-[4-(4'-brom-1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát

Volná báze. Teplota tání: 158,7 °C.

- 50 Příklad 339: isobutyl-2-[4-(4-terc-butylfenyl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát

Volná báze. Teplota tání: 110,6 °C.

Příklad 440: cyklobutylmethyl-2-[4-(4-terc-butylfenyl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát

Volná báze. Teplota tání: 103 °C.

5

Příklad 341: cyklobutyl-2-[4-(4'-brom-1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát

Volná báze. Teplota tání: 180 °C.

10

Příklad 342: cyklohexyl-2-[4-(4-terc-butylfenyl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát

Volná báze. Teplota tání: 127 až 130 °C.

15

Příklad 343: 3-[4-(4-fluorfenyl)-1H-imidazol-2-yl]propan-1-amin

Hydrochlorid. Teplota tání: 245 až 246 °C.

20

Příklad 344: 4,4,4-trifluorbutyl-2-[4-(4'-brom-1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát

Volná báze. Teplota tání: 176,5 °C.

25

Příklad 345: 4,4,4-trifluorbutyl-2-[4-(1,1'-bifenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]ethylkarbamát

Volná báze. Teplota tání: 157,3 °C.

30

Příklad 346: 2,6-diterc-butyl-4-{4-[(methylamino)methyl]-1,3-thiazol-2-yl}fenol, hydrochlorid

35

346.1) 4-[4-(brommethyl)-1,3-thiazol-2-yl]-2,6-diterc-butylfenol

Použitý experimentální protokol je identický s protokolem popsaným pro meziprodukt 336.1, sloučenina z příkladu 319 nahrazuje meziprodukt 334.2, 1,2-dichlorethan nahrazuje dimethylformamid a reakční směs se zahřívá za teploty zpětného toku po dobu 12 hodin. Červenavý olej se získá s výtěžkem 77 %. Tento produkt se použije přímo v následujícím kroku.

40

346.2) 2,6-diterc-butyl-4-{4-[(methylamino)methyl]-1,3-thiazol-2-yl}fenol

Použitý experimentální protokol je identický s protokolem popsaným pro meziprodukt 336.2, meziprodukt 336.1 nahrazuje meziprodukt 336.1, 2N roztok methylaminu v tetrahydrofuranu nahrazuje dimethylamin a acetonitril nahrazuje dimethylformamid. Hydrochlorid se získá rozpouštěním báze v etheru a přidáním 1N roztoku HCl v etheru. Vytvořená pevná látka se filtruje a čistí rekrystalizací z acetonu pro získání bílé pevné látky s výtěžkem 18 %. Teplota tání: 184,0 až 185,0 °C.

50

Příklad 347: 2,6-diterc-butyl-4-[2-(piperidin-1-ylmethyl)-1,3-thiazol-4-yl]fenol, hydrochlorid

5 Použitý experimentální protokol je identický s protokolem popsáním pro meziprodukt 336.2, piperidin nahrazuje dimethylamin. Bílá pevná látka se získá s výtěžkem 56 %. Teplota tání: > 195 °C.

10 Příklad 348: 2,6-diterc-butyl-4-{2-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]-1,3-thiazol-4-yl}fenol, hydrochlorid

15 Použitý experimentální protokol je identický s protokolem popsáním pro meziprodukt 336.2, N-methylpiperazin nahrazuje dimethylamin. Získá se světle hnědá pevná látka s výtěžkem 62 %. Teplota tání: 234,6 až 235,2 °C.

Příklad 349: 2,6-diterc-butyl-4-[2-(piperazin-1-ylmethyl)-1,3-thiazol-4-yl]fenol, hydrochlorid

20 349.1) terc-butyl-4-{[4-(3,5-diterc-butyl-4-hydroxyfenyl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl}-piperazin-1-karboxylát

25 Použitý experimentální protokol je identický s protokolem popsáním pro meziprodukt 336.2, N-Boc-piperazin nahrazuje dimethylamin. Bledě oranžová pevná látka se získá s výtěžkem 64 %. Teplota tání: 108 až 109 °C.

30 349.2) 2,6-diterc-butyl-4-[2-(diterc-butyl-4-[2-(piperazin-1-ylmethyl)-1,3-thiazol-4-yl]-fenol, hydrochlorid

Použitý experimentální protokol je identický s protokolem popsáním pro meziprodukt 323.6, meziprodukt 349.1 nahrazuje meziprodukt 323.5. Bílá pevná látka se získá s výtěžkem 86 %. Teplota tání: 255,4 až 257,7 °C.

35 Farmakologická studie produktů podle předloženého vynálezu

Studie účinku na vazbu specifického ligandu MAO-B [³H]Ro 19-6327

40 Inhibiční účinek produktů podle předloženého vynálezu se určí měřením jejich účinku na vazbu specifického ligandu MAO-B, [³H]Ro 19-6327.

a) Mitochondriální přípravek z mozkové kůry krysy

45 Mitochondriální přípravek z mozkové kůry krysy se připraví způsobem popsáním v článku Cesura, A. M., Galva, M. D., Imhof, R. a Da Prada, M., J. Neurochem. 48 (1987), 170-176. Krysy se dekapitují a odstraní se jejich mozková kůra, která se homogenizuje v 9 objemech 0,32M sacharóзовého pufru, pufrovaného na pH 7,4 pomocí 5mM HEPES, potom se centrifuguje při 800 g po dobu 20 minut. Supernatanty se odeberou a pelety se promývají dvakrát 0,32M sacharóзовým pufrem jako předtím. Získané supernatanty se centrifugují při 10 000 g po dobu 20 minut. Získané pelety se suspendují v Tris pufru (50mM Tris, 130mM NaCl, 5mM KCl, 0,5mM EGTA, 1mM MgCl₂, pH 7,4) a centrifugují při 10 000 g po dobu 20 minut. Tato etapa se opakuje dvakrát
50 a výsledný pelet, odpovídající mitochondriální frakci se uchovává za teploty -80 °C v Tris pufru. Obsah proteinů v přípravku se určí Lowryho metodou.

b) Vazba [^3H]Ro 19–6327

100 μl mitochondriálního přípravku (2 mg proteinu/ml) se inkubuje po dobu 1 hodiny za teploty 37 °C v Eppendorfové trubici v přítomnosti 100 μl [^3H] Ro 19–6327 (33 nM, konečná koncentrace) a 100 μl Tris pufru obsahujícího nebo neobsahujícího inhibitory. Reakce se zastaví přidáním 1 ml neoznačeného Tris pufru do každé trubice, potom se vzorky centrifugují po dobu 2 minut při 12 000 g. Supernatanty se odstraní odsátím a pelety se promývají 1 ml Tris pufru. Pelety se potom rozpouští v 200 μl dodecylsulfátu sodného (20% hmotnost/objem) po 2 hodiny za teploty 70 °C. Radioaktivita vzorků se určí pomocí kapalinové scintilace.

c) Výsledky

Sloučeniny z příkladů 1, 3, 6, 22, 24, 26 až 29, 323 a 332 popsaných výše vykazují IC_{50} nižší než 10 μM .

Studie účinků lipidové peroxidace mozkové kůry krys

Inhibiční účinek produktů podle předloženého vynálezu se určí měřením jejich účinků na stupeň lipidové peroxidace, určené na základě koncentrace malondialdehydu (MDA). MDA vytvářený peroxidací nenasycených mastných kyselin je dobrým indikátorem lipidové peroxidace (H. Esterbauer a K. H. Cheeseman, Meth. Enzymol. (1990) 186: 407–421). Samci Sprague Dawley krysy o hmotnosti 200 až 250 g (Charles River) byli usmrceni dekapitací. Mozková kůra se odebrala a potom homogenizovala používající Thomasův přístroj v 20mM Tris-HCl pufru, pH = 7,4. Homogenát se centrifuguje dvakrát při 50 000 g po dobu 10 minut za teploty 4 °C. Pelet se uchovává za teploty –80 °C. V den experimentu se pelet resuspenduje v koncentraci 1 g/15 ml a centrifuguje při 515 g po dobu 10 minut za teploty 4 °C. Supernatant se okamžitě používá pro určení lipidové peroxidace. Homogenát krysí mozkové kůry (500 μl) se inkubuje za teploty 37 °C po dobu 15 minut v přítomnosti sloučenin určených k testování nebo rozpouštědla (10 μl). Lipidová peroxidační reakce se iniciuje přidáním 50 μl FeCl_2 o koncentraci 1mM, EDTA o koncentraci 1 mM a kyseliny askorbové o koncentraci 4 mM. Po inkubaci po dobu 30 minut za teploty 37 °C se reakce zastaví přidáním 50 μl roztoku hydroxylovaného di-terc-butyltoluenu (BHT, 0,2 %). MDA se kvantifikuje používající kolorimetrický test, reakcí chromogenního reagentu (R), N-methyl-2-fenyndolu (650 μl) s 200 μl homogenátu po dobu 1 hodiny za teploty 45 °C. Kondenzace MDA molekuly se dvěma molekulami reagentu R vytváří stabilní chromofor, jehož maximální absorpční vlnová délka je rovna 586 nm. (Caldwell a kol., European J. Pharmacol. (1995) 285, 203–206). Sloučeniny z příkladů 1 až 3, 6 až 17, 20 až 30, 320, 321, 323, 331 a 332 popsané výše vykazují IC_{50} nižší než 10 μM .

Vazebný test mozkových sodíkových kanálů mozkové kůry krys

Test spočívá v měření interakce sloučenin s ohledem na vazbu tritiovaného batrachotoxinu v napěťově závislých sodíkových můstcích podle protokolu, který popsali Brown (J. Neurosci. (1986), 6, 2064–2070).

Příprava homogenátů mozkové kůry krys

Mozková kůra krysy Sprague–Dawley o hmotnosti 230 až 250 g (Charles River, France) byla odebrána, zvážena a homogenizována používající Potterův homogenizátor opatřený teflonovým pístem (10 rázů) v 10 objemech izolačního pufru, jehož složení bylo následující (sacharóza 0,32 M; K_2HPO_4 5 mM; pH 7,4). Homogenát se vystaví první centrifugaci při 1000 g po dobu 10 minut. Supernatant se odebere a centrifuguje se při 20 000 g po dobu 15 minut. Pelet se vyjme v izolačním pufru a centrifuguje při 20 000 g po dobu 15 minut. Získaný pelet se resuspenduje v inkubačním pufru (HEPES 50 mM; KCl 5,4 mM; MgSO_4 0,8 mM; glukóza 5,5 mM; cholinchlorid 130 mM pH 7,4) a potom se alikvotuje a uchovává za teploty –80 °C až do dne pokusu.

Konečná koncentrace proteinů je v rozmezí od 4 do 8 mg/ml. Test na proteiny se provádí používající soupravu prodávanou společností BioRad (France).

Měření vazby tritiovatého batrachotoxinu

5

Vazebná reakce se provádí inkubací po dobu 1 hodiny 30 minut za teploty 25 °C 100 µl homogénátu krysí mozkové kůry obsahující 75 µg proteinů s 100 µl [³H] batrachotoxin-A 20-alfa benzoátem (37,5 Ci/mmol, NEN) při koncentraci 5 nM (konečná koncentrace), 200 µl tetrodotoxinu o koncentraci 1 µM (konečná koncentrace) a štírlího venomu o koncentraci 40 µg/ml (konečná koncentrace) a 100 µl inkubačního pufru samotného nebo s přítomností testovaných produktů v různých koncentracích. Nespecifická vazba se určí v přítomnosti 300 µM veratridinu a hodnota této nespecifické vazby se odečítá od všech ostatních hodnot. Vzorky se potom filtrují používající Brandel (Gaithersburg, Maryland, USA) používající destičky Unifilter GF/C preinkubované s 0,1 polyethyleniminu (20 µl/jamku) a proplachují dvakrát 2 ml filtračního pufru (HEPES 5 mM; CaCl₂ 1,8 mM; MgSO₄ 0,8 mM; cholinchlorid 130 mM; BSA 0,01 %; pH 7,4). Po přidání 20 µl přípravku Microscint 0[®] se měří radioaktivita používající kapalinový scintilační počítač (Topcount, Packard). Měření se provádí dvojmo. Výsledky jsou vyjádřeny jako procento specifické vazby tritiovatého batrachotoxinu ve srovnání s kontrolou.

Výsledky

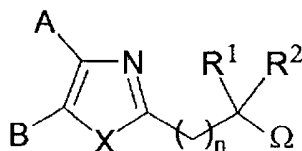
Sloučeniny z příkladů 1, 6, 7, 11, 13, 15, 17, 20, 24, 31 až 38, 42, 43, 46 až 48, 53, 56, 57, 59 až 61, 64 až 80, 82 až 88, 92 až 95, 97, 105, 106, 108, 110, 113, 117, 118, 121 až 123, 125, 128, 130 až 139, 142 až 145, 149, 151, 152, 154, 162 až 166, 168 až 178, 181, 183 až 186, 188, 190 až 196, 198 až 206, 208 až 210, 212 až 218, 220 až 231, 233 až 250, 252 až 259, 261 až 281, 283 až 288, 293 až 313, 324 a 338 až 340 popsané výše všechny vykazují IC₅₀ rovné nebo nižší než 1 µM. Kromě toho sloučeniny z příkladů 3, 9, 10, 26, 28 až 30 a 321 popsané výše vykazují IC₅₀ rovné nebo nižší než 3,5 µM.

30

PATENTOVÉ NÁROKY

35

1. Použití sloučeniny obecného vzorce I₁,

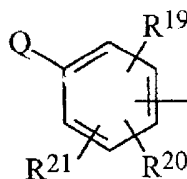


((I)₁),

ve kterém

40 X představuje S;

A představuje zbytek



ve kterém Q představuje OH, dva ze zbytků R¹⁹, R²⁰ a R²¹ představují alkylový zbytek a třetí představuje H,

5

B představuje H;

n představuje 0 nebo 1;

10 oba R¹ a R² představují H;

Ω představuje

15 – zbytek NR⁴⁶R⁴⁷, ve kterém jedno z R⁴⁶ a R⁴⁷ představuje H nebo hydroxyalkylový, alky-
nylový nebo kyanoalkylový zbytek a druhé z R⁴⁶ a R⁴⁷ představuje H nebo alkylový zbytek,
nebo

– OH;

20 nebo soli této sloučeniny,

pro přípravu léčiva pro léčbu jedné z následujících poruch nebo nemocí: poruchy centrální nebo
periferní nervové soustavy, schizofrenie, deprese, psychózy, poruchy paměti a nálady, behavi-
orální poruchy, bulimie a anorexie, autoimunitního a virového onemocnění, závislosti na toxic-
kých látkách a proliferativní a zánětlivé patologie.

25

2. Použití sloučeniny definované v nároku 1, která je vybraná ze souboru zahrnujícího:

– 4-[3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyfenyl]-N-methyl-2-thiazolmethanamin;

30

– 2,6-di(*tert*-butyl)-4-(2-{[methyl(2-propynyl)amino]methyl}-1,3-thiazol-4-yl)fenol;

– 2-[(4-[3,5-di(*tert*-butyl)-4-hydroxyfenyl]-1,3-thiazol-2-yl)methyl](methyl)amino]-
acetonitril;

35

– 5-[(4-[3,5-di(*tert*-butyl)-4-hydroxyfenyl]-1,3-thiazol-2-yl)methyl](methyl)amino]-
pentannitril;

– 6-[(4-[3,5-di(*tert*-butyl)-4-hydroxyfenyl]-1,3-thiazol-2-yl)methyl](methyl)amino]-
hexannitril;

40

– 2,6-di(*tert*-butyl)-4-(2-{[(2-hydroxyethyl)(methyl)amino]methyl}-1,3-thiazol-4-yl)-
fenol;

– 4-[(4-[3,5-di(*tert*-butyl)-4-hydroxyfenyl]-1,3-thiazol-2-yl)methyl](methyl)amino]-
butannitril;

45

– 2,6-diisopropyl-4-{2-[(methylamino)methyl]-1,3-thiazol-4-yl} fenol;

- 4-[2-(aminomethyl)-1,3-thiazol-4-yl]-2,6-di(*terc*-butyl)fenol;
 - 2,6-di(*terc*-butyl)-4-[2-(hydroxymethyl)-1,3-thiazol-4-yl]fenol,
- 5 nebo soli těchto sloučenin.
3. Použití sloučeniny definované v nároku 1 nebo 2 nebo její soli pro přípravu léčiva pro léčbu jedné z následujících poruch nebo nemocí: Parkinsonovy nemoci, senilní demence, Alzheimerovy nemoci, Huntingtonovy chorey, amyotrofni laterální sklerózy, schizofrenie, deprese, psychózy, migrény nebo bolesti.
- 10 4. Použití 4-[2-(aminomethyl)-1,3-thiazol-4-yl]-2,6-di(*terc*-butyl)fenolu podle nároku 1 nebo 2 nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli pro přípravu léčiva pro léčbu jedné z následujících poruch nebo nemocí: poruchy centrální nebo periferní nervové soustavy, schizofrenie, deprese, psychózy, poruchy paměti a nálady, behaviorální poruchy, bulimie a anorexie, autoimunitního a virového onemocnění, závislosti na toxických látkách a proliferativní a zánětlivé patologie.
- 15 5. Použití podle nároku 4, při kterém je léčivo určeno pro léčbu poruchy centrální nebo periferní nervové soustavy.
- 20 6. Použití podle nároku 5, při kterém je porucha centrální nebo periferní nervové soustavy vybraná z Parkinsonovy nemoci, senilní demence, Alzheimerovy nemoci, Huntingtonovy chorey, amyotrofni laterální sklerózy, schizofrenie, deprese, psychózy.
- 25 7. Použití podle nároku 6, při kterém je poruchou centrální nebo periferní nervové soustavy Huntingtonova chorea.
8. 4-[2-(Aminomethyl)-1,3-thiazol-4-yl]-2,6-di(*terc*-butyl)fenol.

30

Konec dokumentu

35