

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2003 - 1290

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: 11.10.2001

(32) Datum podání prioritní přihlášky: 13.10.2000

(31) Číslo prioritní přihlášky: 2000/0013125

(33) Země priority: FR

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: 13.08.2003
(Věstník č. 8/2003)

(86) PCT číslo: PCT/FR01/03133

(87) PCT číslo zveřejnění: WO02/030923

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl. 7:

C 07 D 405/12 A 61 P 1/00
C 07 D 409/12
C 07 D 249/14
A 61 K 31/4196
A 61 K 31/381
A 61 K 31/341
A 61 P 9/00
A 61 P 25/00

(71) Přihlašovatel:

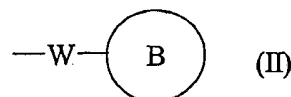
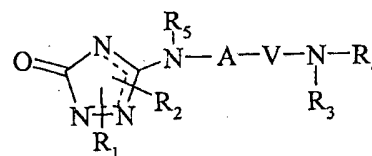
LES LABORATOIRES SERVIER, Courbevoie Cedex,
FR;

(72) Původce:

Fauchere Jean Luc, Saint-Cloud, FR;
Ortuno Jean-Claude, Bois D'Arcy, FR;
Levens Nigel, Vaucresson, FR;
Chamorro Susana, Montesson, FR;
Boutin Jean Albert, Paris, FR;

(74) Zástupce:

Guttman Michal JUDr. Ing., Nad Štolou 12, Praha 7,
17000;



(54) Název přihlášky vynálezu:

**Nové aminotriazolónové sloučeniny, způsob jejich
přípravy a farmaceutické přípravky je obsahující**

(57) Anotace:

Aminotriazolónové sloučeniny obecného vzorce I, kde substituenty R_1 a R_2 reprezentují atom vodíku nebo skupinu definovanou v popisné části, substituent R_3 reprezentuje atom vodíku nebo alkylovou, alkenylovou, alkynylovou, arylovou, heteroarylovou, cykloalkylovou nebo heterocykloalkylovou skupinu, substituent R_4 reprezentuje skupinu obecného vzorce II, kde substituent R_5 reprezentuje atom vodíku nebo alkylovou skupinu, A reprezentuje skupinu vybranou z $-A_2-$, $-A_1-A_2-$, A_2-A_1- a $-A_1-A_2-A_1-$, způsob jejich přípravy a farmaceutické přípravky je obsahující, použitelné při léčení patologických stavů souvisejících s neuropeptidem Y (NPY), jako např. poruchy stravovacích návyků nebo poruchami energetické rovnováhy, např. diabetes, obezita, bulimie apod. a také při léčení arteriální hypertenze, úzkosti apod.

CZ 2003 - 1290 A3

NOVÉ AMINOTRIAZOLONOVÉ SLOUČENINY, ZPŮSOB JEJICH PŘÍPRAVY A FARMACEUTICKÉ PŘÍPRAVKY JE OBSAHUJÍCÍ

Oblast techniky

Předložený vynález se týká nových aminotriazolonových sloučenin, způsobů jejich přípravy a farmaceutických přípravků je obsahujících.

Sloučeniny podle předloženého vynálezu mají novou strukturu a jsou používány při léčení patologických stavů souvisejících s neuropeptidem Y (NPY).

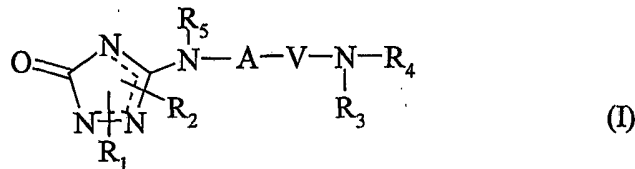
Dosavadní stav techniky

Neuropeptid Y (NPY) je peptid o 36 aminokyselinových zbytcích příbuzný s peptidem YY (PYY) a pankreatickým polypeptidem (PP). NPY, původně izolovaný z prasečích mozků (*Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1982, 79, 5485), je široce rozšířen u savců v centrálním a periferním nervovém systému. Tento neurotransmitter se vyskytuje ve vysokých koncentracích v nervových vláknech mozku a také srdci, sympatických gangliích, krevních cévách a hladkých svalech chámovodu a gastrointestinálního traktu. Je odpovědný za různé fyziologické účinky, které jsou vykonávány specifickými (Y) receptory. Novější forma heterogenní skupiny, 6 podtypů, ze kterých byly doposud identifikovány: Y₁ až Y₆ (*Pharmacological Reviews*, 1998, 50, 143). NPY se podílí na stravovacím chování, silně stimuluje příjem potravy (*Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1985, 82, 3940) nebo má regulační úlohu na HPA (hypothalamická-pituitární-adrenální) axis (*J. of Neuroendocrinol.*, 1995, 7, 273). Také má anxiolytické a sedativní vlastnosti (*Neuropsychopharmacology*, 1993, 8, 357) a silnou vazokonstrikční schopnost (*Eur. J. Pharmacol.*, 1984, 85, 519), která indukuje zvýšení krevního tlaku a také má účinek na denní rytmus (*Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 1995, 19, 349).

Do současnosti byly popsány různé ligandy pro NPY receptory. Například byly popsány cyklické peptidové sloučeniny (WO 9400486), aminokyselinové sloučeniny argininu (WO 9417035) a nepeptidové sloučeniny (WO 9827063).

Kromě faktu, že sloučeniny podle předloženého vynálezu jsou nové, mají také *in vivo* inhibiční účinky na příjem potravy a přírůstek na hmotnosti. Tento účinek se projevuje prostřednictvím vazby na NPY receptory. Sloučeniny podle předloženého vynálezu bude tedy možné použít při ošetření patologických stavů, které vyžadují ligandy NPY receptorů, zejména pak při ošetření patologických stavů souvisejících s poruchami stravovacích návyků nebo poruchou energetické bilance, např. diabetes, obezita, bulimie a mentální anorexie, a také při ošetření arteriální hypertenze, úzkosti, deprese, epilepsie, sexuálních dysfunkcí a poruchách spánku.

Podrobněji se předložený vynález týká sloučenin obecného vzorce (I):



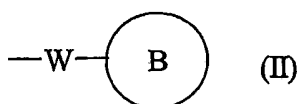
kde:

substituenty R_1 a R_2 reprezentují každý nezávisle jeden na druhém atom vodíku nebo nesubstituovanou nebo substituovanou alkylovou skupinu, nesubstituovanou nebo substituovanou alkenylovou skupinu, nesubstituovanou nebo substituovanou alkynylovou skupinu, nesubstituovanou nebo substituovanou arylovou skupinu, nesubstituovanou nebo substituovanou heteroarylovou skupinu, nesubstituovanou nebo substituovanou cykloalkylovou skupinu, nesubstituovanou nebo substituovanou heterocykloalkylovou skupinu,

a mělo by být zřetelné, že alespoň jedna ze skupin R_1 a R_2 je jiná než atom vodíku,

substituent R_3 reprezentuje atom vodíku nebo nesubstituovanou nebo substituovanou alkylovou skupinu, nesubstituovanou nebo substituovanou alkenylovou skupinu, nesubstituovanou nebo substituovanou alkynylovou skupinu, nesubstituovanou nebo substituovanou arylovou skupinu, nesubstituovanou nebo substituovanou heteroarylovou skupinu, nesubstituovanou nebo substituovanou cykloalkylovou skupinu nebo nesubstituovanou nebo substituovanou heterocykloalkylovou skupinu,

substituent R_4 reprezentuje skupinu obecného vzorce (II):



kde W reprezentuje vazbu nebo alkylenový řetězec obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku a B reprezentuje mono- nebo poly-cyklickou, aromatickou nebo nearomatickou skupinu obsahující od 3 do 10 atomů v kruhu, které mohou zahrnovat od 1 do 3 heteroatomů vybraných z kyslíku, síry a dusíku a obsahující alespoň jednu oxoskupinu, -COR (kde substituent R reprezentuje atom vodíku nebo alkylovou skupinu, alkoxykupinu, aminoskupinu, alkylaminoskupinu nebo dialkylaminoskupinu) nebo hydroxysubstituent, a která může obsahovat jeden nebo více nenasycení a/nebo jeden nebo více substituentů (kromě oxoskupiny, COR nebo hydroxyskupiny definované výše) vybrané z alkylové skupiny, alkoxykupiny, arylové skupiny, arylalkylové skupiny nebo atomů halogenu.

substituent R₅ reprezentuje atom vodíku nebo alkylovou skupinu,

A reprezentuje skupinu vybranou z -A₂-, -A₁-A₂-, -A₂-A₁- a -A₁-A₂-A₁-, kde A₁ je alkylenová skupina, alkenylenová skupina nebo alkynylenová skupina a A₂ reprezentuje nesubstituovanou nebo substituovanou fenylenovou skupinu, nesubstituovanou nebo substituovanou naftylenovou skupinu, nesubstituovanou nebo substituovanou cykloalkylenovou skupinu, nesubstituovanou nebo substituovanou heteroarylenovou skupinu nebo nesubstituovanou nebo substituovanou heterocykloalkylenovou skupinu;

V reprezentuje vazbu nebo skupinu -CH₂-, -CO-, -CS-, -CH₂-NH- nebo -CH=N-, nebo V a substituent R₃ společně se skupinami -A- a -N-R₄ je nosící, vytvářejí skupinu -A-CH=N-R₄,

a mělo by být zřetelné, že

- termín „alkylová skupina“ se vztahuje na lineární nebo rozvětvenou skupinu mající od 1 do 6 atomů uhlíku,
- termín „alkylenová skupina“ se vztahuje na lineární nebo rozvětvený bivalentní radikál obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku,
- termín „alkenylová skupina“ se vztahuje na lineární nebo rozvětvenou skupinu obsahující od 2 do 6 atomů uhlíku a od 1 do 3 dvojných vazeb,

- termín „alkenylenová skupina“ se vztahuje na lineární nebo rozvětvený bivalentní radikál obsahující od 2 do 6 atomů uhlíku a od 1 do 3 dvojných vazeb,
- termín „alkynylová skupina“ se vztahuje na lineární nebo rozvětvenou skupinu obsahující od 2 do 6 atomů uhlíku a od 1 do 3 trojných vazeb,
- termín „alkynylenová skupina“ se vztahuje na lineární nebo rozvětvený bivalentní radikál obsahující od 2 do 6 atomů uhlíku a od 1 do 3 trojných vazeb,
- termín „arylová skupina“ se vztahuje na fenylovou, naftylovou, bifenylovou, dihydronaftylovou nebo tetrahydronaftylovou skupinu,
- termín „heteroarylová skupina“ se vztahuje na nenasycenou nebo částečně nenasycenou mono- nebo bi-cyklickou skupinu mající od 5 do 11 členů v kruhu obsahující od 1 do 4 heteroatomů vybraných z dusíku, kyslíku a síry,
- termíny „fenylen“ a „naftylen“ se vztahují na bivalentní fenylové, respektive naftylové radikály,
- termín „heteroarylenová skupina“ se vztahuje na bivalentní heteroarylový radikál, heteroarylovou skupinu definovanou výše,
- termín „heterocykloalkylová skupina“ se vztahuje na nasycenou mono- nebo bi-cyklickou skupinu mající od 4 do 11 členů v kruhu a obsahující od 1 do 4 heteroatomů vybraných z dusíku, kyslíku a síry,
- termín „heterocykloalkylenová skupina“ se vztahuje na nasycenou mono- nebo bi-cyklický bivalentní radikál mající od 4 do 11 členů v kruhu a obsahující od 1 do 4 heteroatomů vybraných z dusíku, kyslíku a síry,
- termín „cykloalkylová skupina“ se vztahuje na nasycenou cyklickou skupinu obsahující od 3 do 8 atomů uhlíku,
- termín „cykloalkylenová skupina“ se vztahuje na nasycenou bivalentní cyklickou skupinu obsahující od 3 do 8 atomů uhlíku,

vyjádření „substituovaný“ aplikované na termíny „arylová skupina“ nebo heteroarylová skupina“ znamená, že tyto skupiny jsou substituované na své cyklické části od 1 do 5 identickými nebo různými substituenty vybranými z lineární nebo rozvětvené (C₁-C₆)alkylové skupiny, z lineární nebo rozvětvené (C₁-C₆)alkoxyskupiny, halogenu, hydroxyskupiny, lineární nebo rozvětvené (C₁-C₆)perhalogenalkylové skupiny, nitroskupiny, aminoskupiny (nesubstituované nebo substituované jedním nebo dvěma skupinami vybranými z lineární nebo rozvětvené (C₁-C₆)alkylové skupiny, arylové a

heteroarylové skupiny), lineární nebo rozvětvené (C₁-C₆)acylové skupiny, aminokarbonylové skupiny (případně substituované na atomu dusíku jednou nebo dvěma lineárními nebo rozvětvenými (C₁-C₆)alkylovými skupinami), lineární nebo rozvětvené (C₁-C₆)acylaminoskupiny, lineární nebo rozvětvené (C₁-C₆)alkoxy-karbonylové skupiny, formylové skupiny, karboxyskupiny, sulfoskupiny, sulfinoskupiny, sulfamoylové skupiny, nitrilové skupiny, lineární nebo rozvětvené (C₁-C₆)-amino-alkylové skupiny (případně substituované na atomu dusíku jednou nebo dvěma lineárními nebo rozvětvenými (C₁-C₆)alkylovými skupinami), lineární nebo rozvětvené (C₁-C₆)-thioalkylové skupiny (případně substituované na atomu síry lineární nebo rozvětvenou (C₁-C₆)alkylovou skupinou) a hydroxyalkylové skupiny (případně substituovaná na atomu kyslíku lineární nebo rozvětvenou (C₁-C₆)alkylovou skupinou),

vyjádření „substituovaný“ aplikované na termíny „alkylová skupina“, „alkenylová skupina“ nebo „alkynylová skupina“ znamená, že tyto skupiny mohou být substituovány jednou nebo více skupinami vybranými z hydroxyskupiny, nesubstituované nebo substituované cykloalkylové skupiny, nesubstituované nebo substituované arylové skupiny, nesubstituované nebo substituované heteroarylové skupiny, nesubstituované nebo substituované heterocykloalkylové skupiny a atomů halogenu,

vyjádření „substituovaný“ aplikované na termíny „fenylen“, „naftylen“ nebo „heteroarylenová skupina“ znamená, že tyto skupiny jsou substituované od 1 do 3 identickými nebo různými skupinami vybranými z lineární nebo rozvětvené (C₁-C₆)alkylové skupiny, z lineární nebo rozvětvené (C₁-C₆)alkoxyskupiny, halogenu, hydroxyskupiny, lineární nebo rozvětvené (C₁-C₆)perhalogenalkylové skupiny, nitroskupiny, aminoskupiny (nesubstituované nebo substituované jednou nebo dvěma skupinami vybranými z lineární nebo rozvětvené (C₁-C₆)alkylové skupiny, arylové a heteroarylové skupiny), lineární nebo rozvětvené (C₁-C₆)acylové skupiny, formylové skupiny, karboxyskupiny, lineární nebo rozvětvené (C₁-C₆)alkoxy-karbonylové skupiny, aminokarbonylové skupiny (případně substituované na dusíku jednou nebo dvěma (C₁-C₆)alkylovými skupinami), lineární nebo rozvětvené (C₁-C₆)-acylaminoskupiny a nitrilu.

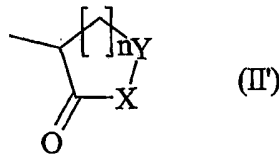
jejich enantiomery, diastereoizomery a jejich adiční soli s farmaceuticky přijatelnou kyselinou nebo bází.

Podrobněji se předložený vynález týká sloučenin obecného vzorce (I), kde A reprezentuje fenylenovou skupinu, ještě lépe nesubstituovanou fenylenovou skupinu.

Výhodné skupiny R_1 a R_2 jsou atom vodíku a arylová skupina, např. pyridylová nebo fenylová skupiny, přičemž jsou tyto skupiny nesubstituované nebo substituované.

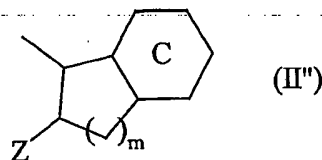
Podrobněji se vynález týká sloučenin obecného vzorce (I), kde substituenty R_3 a R_5 reprezentují atom vodíku.

Výhodné skupiny R_4 jsou skupiny obecného vzorce (II'):



kde n je 0, 1, 2 nebo 3 a X reprezentuje atom kyslíku nebo síry a v tomto případě reprezentuje Y skupinu CH_2 , nebo X reprezentuje skupinu NH a v tomto případě Y reprezentuje skupinu CH_2 nebo atom kyslíku.

Další výhodné skupiny R_4 jsou skupiny obecného vzorce (II''):



kde m je 0, 1 nebo 2 a Z reprezentuje hydroxyskupinu nebo aminoskupinu a C reprezentuje případně substituovaný, aromatický 6-ti členný kruh, který může obsahovat od 1 do 3 atomů dusíku.

Výhodně se předložený vynález týká sloučenin obecného vzorce (I), kde V reprezentuje skupinu CO nebo CH_2 .

Podrobněji se předložený vynález týká sloučenin obecného vzorce (I), jenž jsou:
N-[(3*R*)-2-oxotetrahydro-3-furanyl]-4-({5-oxo-1-[3-(trifluormethyl)fenyl]-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl}amino)benzamid

4-[[1-(3-methylfenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl]amino}-*N*-[(3*R*)-2-oxotetrahydro-3-furanyl]benzamid

4-[[1-(3-methylfenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl]amino}-*N*-[(3*R*)-2-oxotetrahydro-3-thienyl]benzamid

trifluoracetát 4-[[1-(3-chlorfenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl]amino}-*N*-[(3*R*)-2-oxotetrahydro-3-thienyl]benzamidu

4-[[1-(3-chlorfenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl]amino}-*N*-[(3*R*)-2-oxotetrahydro-3-furanyl]benzamid

4-[[1-(4-chlorfenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl]amino}-*N*-[(3*R*)-2-oxotetrahydro-3-furanyl]benzamid

trifluoracetát 3-[(4-[[1-(3-methylfenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl]amino}benzyl)amino]-2-azepanonu

Další výhodné sloučeniny jsou následující sloučeniny obecného vzorce (I):

N-[(1*R*,2*S*)-2-hydroxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]-4-[(5-oxo-1-fenyl-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)amino]benzamid

N-[(1*R*,2*S*)-2-hydroxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]-4-[[1-(3-methylfenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl]amino}benzamid

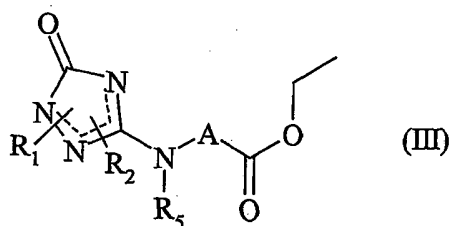
4-[[1-(3-chlorfenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl]amino}-*N*-[(1*R*,2*S*)-1-hydroxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl]benzamid

trifluoracetát 2-(3-chlorfenyl)-5-[4-(((1*S*,2*R*)-2-hydroxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]amino)-methyl]anilino]-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazol-3-onu

trifluoracetát 2-(3-chlorfenyl)-5-[4-(((1*R*,2*S*)-2-hydroxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]amino)-methyl]anilino]-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazol-3-onu

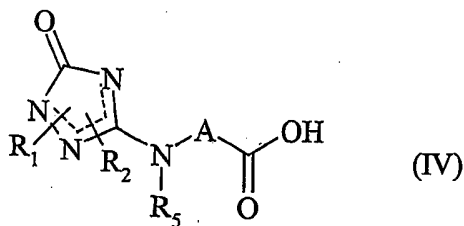
Enantiomery a diastereoizomery a adiční soli s farmaceuticky přijatelnou kyselinou nebo bází výhodných sloučenin podle předloženého vynálezu jsou nedílnou součástí vynálezu.

Předložený vynález se také týká způsobu přípravy sloučenin obecného vzorce (I), vyznačující se tím, že jako výchozí látka se používá sloučenina obecného vzorce (III):



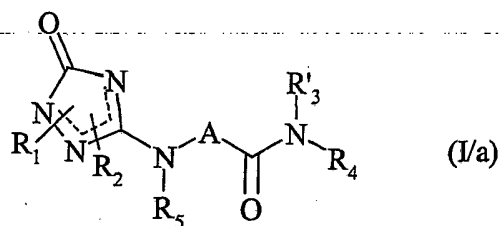
kde substituenty R_1 , R_2 , R_5 a A jsou definovány výše,

kteřá se hydrolyzuje v bazickém prostředí za vzniku sloučeniny obecného vzorce (IV):



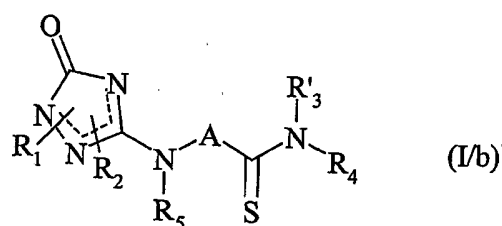
kde substituenty R_1 , R_2 , R_5 a A jsou definovány výše,

- s touto sloučeninou se nechá kondenzovat v přítomnosti kondenzačního činidla amin obecného vzorce NHR'_3R_4 (kde substituent R_4 je definován výše a substituent R'_3 může mít jakékoliv z významů substituentu R_3 , ale nemůže vytvářet další vazbu společně s V) za vzniku sloučeniny obecného vzorce (I/a), což je zvláštní případ sloučenin obecného vzorce (I):



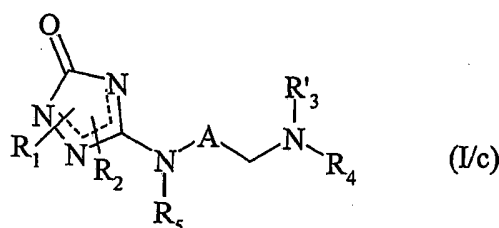
kde substituenty R_1 , R_2 , R'_3 , R_4 , R_5 a A jsou definovány výše,

- přičemž tato sloučenina se podrobí thionačnímu činidlu, např. Lawessonovu činidlu, za vzniku sloučeniny obecného vzorce (I/b), což je zvláštní případ sloučeniny obecného vzorce (I):



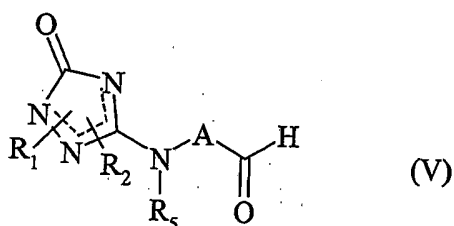
kde substituenty R_1 , R_2 , R'_3 , R_4 , R_5 a A jsou definovány výše,

- nebo se podrobí redukčnímu činidlu za vzniku sloučeniny obecného vzorce (I/c), což je zvláštní případ sloučenin obecného vzorce (I):



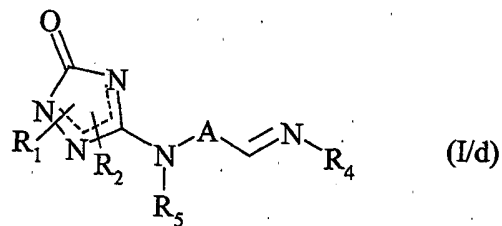
kde substituenty R_1 , R_2 , R'_3 , R_4 , R_5 a A jsou definovány výše,

- nebo se s touto sloučeninou nechá v přítomnosti kopulačního činidla kondenzovat sloučenina obecného vzorce (IV), *N,O*-dimethylhydroxylamin, a která se následně redukuje v přítomnosti redukčního činidla za vzniku sloučeniny obecného vzorce (V):



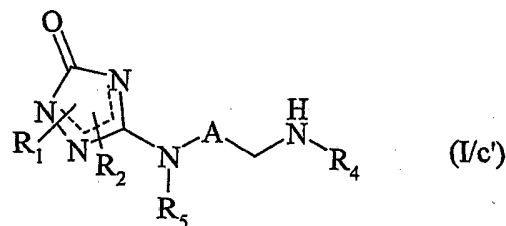
kde substituenty R_1 , R_2 , R_5 a A jsou definovány výše,

- nebo se s touto sloučeninou nechá kondenzovat sloučenina obecného vzorce R_4NH_2 , kde substituent R_4 je definován výše, za vzniku sloučeniny obecného vzorce (I/d), což je zvláštní případ sloučenin obecného vzorce (I):



kde substituenty R_1 , R_2 , R_4 , R_5 a A jsou definovány výše,

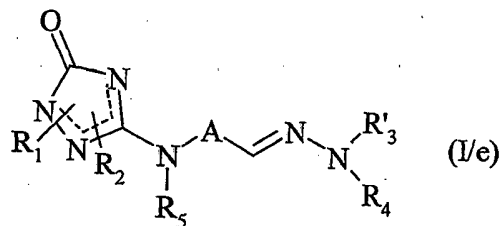
kteřá se může redukovat za vzniku sloučeniny obecného vzorce (I/c'), což je zvláštní případ sloučenin obecného vzorce (I/c):



kde substituenty R_1 , R_2 , R_4 , R_5 a A jsou definovány výše,

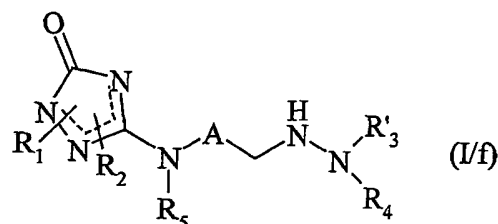
- nebo se s touto sloučeninou nechá kondenzovat hydrazin obecného vzorce $H_2N-NR'_3R_4$, kde substituenty R'_3 a R_4 jsou definovány výše,

- za neredukčních podmínek za vzniku sloučeniny obecného vzorce (I/e), což je zvláštní případ sloučenin obecného vzorce (I):



kde substituenty R_1 , R_2 , R'_3 , R_4 , R_5 a A jsou definovány výše,

- nebo v přítomnosti redukčního činidla za vzniku sloučeniny obecného vzorce (I/f), což je zvláštní případ sloučenin obecného vzorce (I):

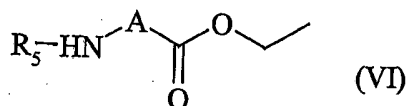


kde substituenty R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 a A jsou definovány výše,

souhrn sloučenin (I/a) až (I/f) vytvářejících sloučeninu obecného vzorce (I), která může být purifikována, pokud je třeba, standardními purifikačními technikami, separována, kde je to možné, na své izomery (enantiomery a/nebo diastereoizomery) standardními separačními technikami a konvertována, kde je třeba, na své adiční soli s farmaceuticky přijatelnou kyselinou nebo bází.

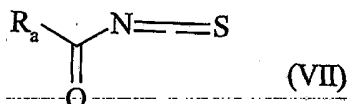
Sloučeniny obecného vzorce (III) jsou snadno dostupné odborné veřejnosti pomocí standardních chemických reakcí nebo způsoby popsány v literatuře.

Zejména pak sloučeniny obecného vzorce (III) mohou být připraveny ze sloučeniny obecného vzorce (VI) jako výchozí látky:



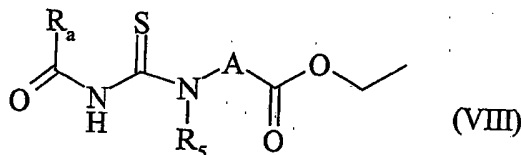
kde A je definováno výše,

která se dále kondenzuje v bazickém prostředí s izothiokyanátem obecného vzorce (VII):



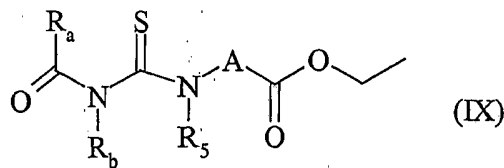
kde substituent R_a reprezentuje lineární nebo rozvětvenou (C_1 - C_6)alkoxyskupinu,

za vzniku sloučeniny obecného vzorce (VIII):



kde A a substituent R_a jsou definovány výše,

která se kondenzuje v přítomnosti kopulačního činidla a trifenyfosfinu s alkoholem obecného vzorce $R_b\text{OH}$ (kde substituent R_b reprezentuje skupinu R_1 nebo R_2 vyjma atomu vodíku) za vzniku sloučeniny obecného vzorce (IX):



kde A, R_a a R_b jsou definovány výše,

sloučeniny (VIII) a (IX) se podrobí působení hydrazinu obecného vzorce $\text{R}_1\text{NH-NHR}_2$ (kde substituenty R_1 a R_2 jsou definovány výše) v přítomnosti kopulačního činidla za vzniku, po spontánní cyklizaci nebo cyklizaci v kyselém prostředí, sloučeniny obecného vzorce (III).

Předložený vynález se týká také farmaceutických přípravků obsahujících jako aktivní složku alespoň jednu sloučeninu obecného vzorce (I), samotnou nebo v kombinaci s jedním nebo více inertními, netoxickými, farmaceuticky přijatelnými excipienty nebo činidly.

Mezi farmaceutické přípravky podle předloženého vynálezu mohou být uvedeny ty, které jsou vhodné pro perorální, parenterální, nazální nebo transdermální podání, tablety nebo dražé, sublingvální tablety, želatinové kapsle, pastilky, čípky, krémy, masti, dermální gely, atd.

Použitelné dávkování bude záviset na věku a hmotnosti pacienta, charakteru a síle poruchy a způsobu podání, jenž může být perorální, nazální, rektální nebo parenterální. Obecně se jednotková dávka bude pohybovat v rozmezí od 0,05 do 500 mg na 24 hodin pro 1 až 3 podání.

Příklady provedení vynálezu

Následující příklady mají ilustrativní charakter a předložený vynález nemají nikterak limitovat.

Struktury popsanych sloučenin byly potvrzeny standardními spektroskopickými a spektrometrickými technikami.

Například sloučenina označená (1*S**,2*R**) bude označovat racemickou směs 2 diastereoizomerů majících absolutní konfigurace (1*S*,2*R*) a (1*R*,2*S*).

Například sloučenina označená (1*S**,2*S**) bude označovat racemickou směs 2 diastereoizomerů majících absolutní konfigurace (1*S*,2*S*) a (1*R*,2*R*).

Příklad 1:

Trifluoracetát 4-[(1-cyklohexyl-5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)amino]-*N*-[(3*S*)-2-oxotetrahydro-3-furanyl]benzamid

Postupuje se podle způsobu z příkladu 43 a v kroku B se nahradí 3-(trifluormethyl)-fenyldiazin cyklohexylhydrazinem.

MS: ESI-MS: $MH^+ = 386$

Příklad 2:

4-[(1-Cyclohexyl-5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)amino]-*N*-{[(1*S**,2*R**)-2-hydroxycyklohexyl]methyl}benzamid

Postupuje se podle způsobu z příkladu 1 a v kroku D se nahradí R(+)- α -aminobutyrolakton (1*R**,2*S**)-2-(aminomethyl)cyklohexanolem.

MS: ESI-MS: $MH^+ = 414$

Příklad 3:

4-[(1-Cyclohexyl-5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)amino]-*N*-{[(1*R**,2*R**)-2-hydroxycyklohexyl]methyl}benzamid

Postupuje se podle způsobu z příkladu 1 a v kroku D se nahradí R(+)- α -aminobutyrolakton (1*R**,2*R**)-2-(aminomethyl)cyklohexanolem.

MS: ESI-MS: $MH^+ = 414$

Příklad 4:

4-[(5-Oxo-1-fenyl-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)amino]-*N*-[(3*R*)-2-oxotetrahydro-3-furanyl]benzamid

Postupuje se podle způsobu z příkladu 43 a v kroku B se nahradí 3-(trifluormethyl)-fenyldiazin fenylhydrazinem.

MS: ESI-MS: $MH^+ = 378$

Příklad 5:

Ethyl-(1*R**,2*S**)-2-({4-[(5-oxo-1-fenyl-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)amino]benzoyl}amino)cyklohexan-karboxylát

Postupuje se podle způsobu z příkladu 4 a v kroku D se nahradí R(+)- α -aminobutyrolakton ethyl-(1*R**,2*S**)-2-aminocyklohexankarboxylátem.

MS: ESI-MS: $MH^+ = 473$.

Příklad 6:

Ethyl-(1*R**,2*R**)-2-({4-[(5-oxo-1-fenyl-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)-amino]benzoyl}amino)cyklohexankarboxylát

Postupuje se podle způsobu z příkladu 4 a v kroku D se nahradí R(+)- α -aminobutyrolakton ethyl-(1*R**,2*R**)-2-aminocyklohexankarboxylátem.

MS: ESI-MS: $MH^+ = 450$

Příklad 7:

N-(2-oxo-3-azepanyl)-4-[(5-oxo-1-fenyl-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)amino]benzamid

Postupuje se podle způsobu z příkladu 4 a v kroku D se nahradí R(+)- α -aminobutyrolakton 3-amino-2-azepanonem.

MS: ESI-MS: $MH^+ = 407$

Příklad 8:

N-[(1*R*,2*S*)-2-hydroxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]-4-[(5-oxo-1-fenyl-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)amino]benzamid

Postupuje se podle způsobu z příkladu 4 a v kroku D se nahradí R(+)- α -aminobutyrolakton (1*R*,2*S*)-1-amino-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-olem.

MS: ESI-MS: $MH^+ = 428$

Příklad 9:

N-[(1*R*,2*S*)-2-hydroxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]-3-[(5-oxo-1-fenyl-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)amino]benzamid

Postupuje se podle způsobu z příkladu 43 a v kroku A se nahradí ethyl-(4-aminobenzoát) ethyl-(3-aminobenzoátem), v kroku B se nahradí 3-(trifluormethyl)-fenylylhydrazin fenylhydrazinem a v kroku D se nahradí R(+)- α -amino-butyrolakton (1*R*,2*S*)-1-amino-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-olem.

MS: ESI-MS: $MH^+ = 428$

Příklad 10:

N-[(1*S*,2*R*)-2-hydroxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]-3-[(5-oxo-1-fenyl-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)amino]benzamid.

Postupuje se podle způsobu z příkladu 9 a v kroku D se nahradí (1*R*,2*S*)-1-amino-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-ol (1*S*,2*R*)-1-amino-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-olem.

Příklad 11:

4-{{5-oxo-1-(2-pyridyl)-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl}amino}-*N*-[(3*R*)-2-oxotetrahydro-3-furanyl]benzamid-hydrochlorid

Postupuje se podle způsobu z příkladu 43 a v kroku B se nahradí 3-(trifluormethyl)-fenylylhydrazin 2-hydrazinopyridinem.

MS: ESI-MS: $MH^+ = 381$

Příklad 12:

4-{{5-oxo-1-(4-pyridyl)-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl}amino}-*N*-[(3*R*)-2-oxotetrahydro-3-furanyl]benzamid-hydrochlorid

Postupuje se podle způsobu z příkladu 11 a v kroku B se nahradí 2-hydrazinopyridin 4-hydrazinopyridinem.

Příklad 13:

Trifluoracetát 4- $\{[5\text{-oxo-1-(2-pyridyl)-4,5\text{-dihydro-1}H\text{-1,2,4-triazol-3-yl]amino}\}$ - N - $[(3R)\text{-2-oxotetrahydro-3-thienyl}]$ benzamidu

Postupuje se podle způsobu z příkladu 11 a v kroku D se nahradí $R(+)\text{-}\alpha$ -aminobutyrolakton $(3R)\text{-3-aminodihydro-2(3}H\text{)-thiofenonem}$.

MS: ESI-MS: $MH^+ = 397$

Příklad 14:

Trifluoracetát $N\text{-}[(1S^*,2S^*)\text{-2-hydroxycyklohexyl}]\text{-4-}\{[5\text{-oxo-1-(2-pyridyl)-4,5\text{-dihydro-1}H\text{-1,2,4-triazol-3-yl]amino}\}$ benzamidu

Postupuje se podle způsobu z příkladu 13 a v kroku D se nahradí $(3R)\text{-3-aminodihydro-2(3}H\text{)-thiofenon}$ $(1S^*,2S^*)\text{-2-aminocyklohexanolem}$.

MS: ESI-MS: $MH^+ = 395$

Příklad 15:

Trifluoracetát $N\text{-}\{[(1R^*,2R^*)\text{-2-hydroxycyklohexyl}]\text{methyl}\}\text{-4-}\{[5\text{-oxo-1-(2-pyridyl)-4,5\text{-dihydro-1}H\text{-1,2,4-triazol-3-yl]amino}\}$ benzamidu

Postupuje se podle způsobu z příkladu 13 a v kroku D se nahradí $(3R)\text{-3-aminodihydro-2(3}H\text{)-thiofenon}$ $(1R^*,2R^*)\text{-2-(aminomethyl)cyklohexanolem}$.

MS: ESI-MS: $MH^+ = 409$

Příklad 16:

$N\text{-}\{[(1S^*,2R^*)\text{-2-hydroxycyklohexyl}]\text{methyl}\}\text{-4-}\{[5\text{-oxo-1-(2-pyridyl)-4,5\text{-dihydro-1}H\text{-1,2,4-triazol-3-yl]amino}\}$ benzamid

Postupuje se podle způsobu z příkladu 13 a v kroku D se nahradí $(3R)\text{-3-aminodihydro-2(3}H\text{)-thiofenon}$ $(1S^*,2R^*)\text{-2-(aminomethyl)cyklohexanolem}$.

Příklad 17:

Trifluoracetát *N*-(2-oxo-3-azepanyl)-4- {[5-oxo-1-(2-pyridyl)-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl]amino}benzamidu

Postupuje se podle způsobu z příkladu 13 a v kroku D se nahradí (3*R*)-3-aminodihydro-2(3*H*)-thiofenon 3-amino-2-azepanonem.

MS: ESI-MS: $MH^+ = 408$

Příklad 18:

4- {[1-(3-Methylfenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl]amino} -*N*-[(3*R*)-2-oxotetrahydro-3-furanyl]benzamid

Postupuje se podle způsobu z příkladu 43 a v kroku B se nahradí 3-(trifluormethyl)-fenylhydrazin 1-(3-methylfenyl)hydrazinem.

MS: ESI-MS: $MH^+ = 394$

Příklad 19:

4- {[1-(3-Methylfenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl]amino} -*N*-[(3*R*)-2-oxotetrahydro-3-thienyl]benzamid

Postupuje se podle způsobu z příkladu 18 a v kroku D se nahradí *R*(+)- α -aminobutyrolakton (3*R*)-3-aminodihydro-2(3*H*)-thiofenonem.

MS: ESI-MS: $MH^+ = 410$

Příklad 20:

Trifluoracetát *N*-[(1*S**,2*S**)-2-hydroxycyklohexyl]-4- {[1-(3-methylfenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl]amino}benzamidu

Postupuje se podle způsobu z příkladu 18 a v kroku D se nahradí *R*(+)- α -aminobutyrolakton (1*S**,2*S**)-2-aminocyklohexanolem.

MS: ESI-MS: $MH^+ = 408$

Příklad 21:

4-{{[1-(3-Methylfenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl]amino)-*N*-(2-oxo-3-azepanyl)benzamid

Postupuje se podle způsobu z příkladu 18 a v kroku D se nahradí R(+)- α -amino-butyrolakton 3-amino-2-azepanonem.

MS: ESI-MS: $MH^+ = 421$

Příklad 22:

N-[*(1R,2S)*-2-hydroxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]-4-{{[1-(3-methylfenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl]amino]benzamid

Postupuje se podle způsobu z příkladu 18 a v kroku D se nahradí R(+)- α -amino-butyrolakton (*1R,2S*)-1-amino-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-olem.

MS: ESI-MS: $MH^+ = 442$

Příklad 23:

4-{{[1-(3,5-Dimethylfenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-amino}-*N*-[*(1R,2S)*-2-hydroxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]benzamid

Postupuje se podle způsobu z příkladu 22 a v kroku B se nahradí 1-(3-methylfenyl)-hydrazin 1-(3,5-dimethylfenyl)hydrazinem.

MS: ESI-MS: $MH^+ = 455$

Příklad 24:

N-[*(1R,2S)*-2-hydroxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]-4-{{[1-(4-isopropylfenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl]amino}benzamid

Postupuje se podle způsobu z příkladu 22 a v kroku B se nahradí 1-(3-methylfenyl)-hydrazin 1-(4-isopropylfenyl)hydrazinem.

MS: ESI-MS: $MH^+ = 470$

Příklad 25:

4-{{1-(4-Methoxyfenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl}amino}-*N*-[(3*R*)-2-oxotetrahydro-3-furanyl]benzamid

Postupuje se podle způsobu z příkladu 43 a v kroku B se nahradí 3-(trifluormethyl)-fenyldiazin 1-(4-methoxyfenyl)hydrazinem.

MS: ESI-MS: MH^+ = 410

Příklad 26:

4-{{1-(4-Methoxyfenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl}amino}-*N*-(2-oxo-3-azepanyl)benzamid

Postupuje se podle způsobu z příkladu 25 a v kroku D se nahradí *R*(+)- α -aminobutyrolakton 3-amino-2-azepanonem.

MS: ESI-MS: MH^+ = 437

Příklad 27:

N-[(1*R*,2*S*)-1-hydroxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl]-4-{{1-(3-methoxyfenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl}amino}benzamid

Postupuje se podle způsobu z příkladu 43 a v kroku B se nahradí 3-(trifluormethyl)-fenyldiazin 1-(3-methoxyfenyl)hydrazinem, v kroku D se nahradí *R*(+)- α -aminobutyrolakton (1*R*,2*S*)-1-amino-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-olem.

MS: ESI-MS: $M-H$ = 456

Příklad 28:

4-{{1-(4-Fluorfenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl}amino}-*N*-[(1*R*,2*S*)-2-hydroxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]benzamid

Postupuje se podle způsobu z příkladu 43 a v kroku B se nahradí 3-(trifluormethyl)-fenyldiazin 1-(4-fluorfenyl)hydrazinem, v kroku D se nahradí *R*(+)- α -aminobutyrolakton (1*R*,2*S*)-1-amino-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-olem.

MS: ESI-MS: MH^+ = 446

Příklad 29:

Trifluoracetát 4-{{1-(3-Chlorfenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl}amino}-*N*-[(3*R*)-2-oxotetrahydro-3-thienyl]benzamidu

Postupuje se podle způsobu z příkladu 43 a v kroku B se nahradí 3-(trifluormethyl)-fenylhydrazin 1-(3-chlorfenyl)hydrazinem a v kroku D se nahradí R(+)- α -aminobutyrolakton (3*R*)-3-aminodihydro-2(3*H*)-tiofenonem.

MS: ESI-MS: M-H = 428

Příklad 30:

4-{{1-(3-Chlorfenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl}amino}-*N*-[(3*R*)-2-oxotetrahydro-3-furanyl]benzamid

Postupuje se podle způsobu z příkladu 29 a v kroku D se nahradí (3*R*)-3-aminodihydro-2(3*H*)-tiofenon R(+)- α -aminobutyrolaktonem.

MS: ESI-MS: MH⁺ = 414

Příklad 31:

N-[(1*S**,2*R**)-2-(aminokarbonyl)cyklopentyl]-4-{{1-(3-chlorfenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl}amino}benzamid

Postupuje se podle způsobu z příkladu 29 a v kroku D se nahradí (3*R*)-3-aminodihydro-2(3*H*)-tiofenon (1*S**,2*R**)-2-aminocyklopentankarboxamidem.

MS: ESI-MS: M-H = 439

Příklad 32:

4-{{1-(3-Chlorfenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl}amino}-*N*-(2-oxo-3-azepanyl)benzamid

Postupuje se podle způsobu z příkladu 29 a v kroku D se nahradí (3*R*)-3-aminodihydro-2(3*H*)-tiofenon 3-amino-2-azepanonem.

MS: ESI-MS: MH⁺ = 441

Příklad 33:

4-{{[1-(3-Chlorfenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl]amino}-*N*-[(1*R*,2*S*)-1-hydroxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl]}benzamid

Postupuje se podle způsobu z příkladu 29 a v kroku D se nahradí (3*R*)-3-aminodihydro-2(3*H*)-thiofenon (1*R*,2*S*)-1-amino-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-olem.

MS: ESI-MS: $MH^+ = 460$

Příklad 34:

4-{{[1-(4-Chlorfenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl]amino}-*N*-[(3*R*)-2-oxotetrahydro-3-furanyl]}benzamid

Postupuje se podle způsobu z příkladu 43 a v kroku B se nahradí 3-(trifluormethyl)-fenylhydrazin 1-(4-chlorfenyl)hydrazinem.

MS: ESI-MS: $MH^+ = 414$

Příklad 35:

4-{{[1-(4-Chlorfenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl]amino}-*N*-{[(1*S**,2*R**)-2-hydroxycyklohexyl]methyl}}benzamid

Postupuje se podle způsobu z příkladu 34 a v kroku D se nahradí *R*(+)- α -aminobutyrolakton (1*S**,2*R**)-2-(aminomethyl)cyklohexanolem.

MS: ESI-MS: $MH^+ = 442$

Příklad 36:

4-{{[1-(4-Chlorfenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl]amino}-*N*-{[(1*R**,2*R**)-2-hydroxycyklohexyl]methyl}}benzamid

Postupuje se podle způsobu z příkladu 34 a v kroku D se nahradí *R*(+)- α -aminobutyrolakton (1*R**,2*R**)-2-(aminomethyl)cyklohexanolem.

MS: ESI-MS: $MH^+ = 442$

Příklad 37:

Ethyl-(1*S**,2*S**)-2-[(4-{[1-(4-chlorfenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl]amino}benzoyl)amino]cyklohexankarboxylát

Postupuje se podle způsobu z příkladu 34 a v kroku D se nahradí R(+)- α -aminobutyrolakton ethyl-(1*S**,2*S**)-2-aminocyklohexankarboxylátem.

MS: ESI-MS: M-H- = 482

Příklad 38:

Ethyl-(1*R**,2*S**)-2-[(4-{[1-(4-chlorfenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl]amino}benzoyl)amino]cyklohexankarboxylát

Postupuje se podle způsobu z příkladu 34 a v kroku D se nahradí R(+)- α -aminobutyrolakton ethyl-(1*R**,2*S**)-2-aminocyklohexankarboxylátem.

Příklad 39:

4-([1-(3-Chlorfenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-amino)methyl)-*N*-[(1*R*,2*S*)-2-hydroxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]benzamid

Postupuje se podle způsobu z příkladu 43 a v kroku A se nahradí ethyl-(4-aminobenzoát) ethyl-(4-(aminomethyl)benzoátem), v kroku B se nahradí 3-(trifluormethyl)-fenyldiazin 1-(3-chlorfenyl)hydrazinem a v kroku D se nahradí R(+)- α -aminobutyrolakton (1*R*,2*S*)-1-amino-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-olem.

MS: ESI-MS: MH⁺ = 476

Příklad 40:

4-([1-(3-Chlorfenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl]amino)methyl)-*N*-[(1*S*,2*R*)-2-hydroxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]benzamid

Postupuje se podle způsobu z příkladu 39 a v kroku D se nahradí (1*R*,2*S*)-1-amino-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-ol (1*S*,2*R*)-1-amino-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-olem.

MS: ESI-MS: MH⁺ = 476

Příklad 41:

4-{{[1-(3,5-Dichlorfenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl]amino}-*N*-[(1*R*,2*S*)-2-hydroxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]benzamid

Postupuje se podle způsobu z příkladu 43 a v kroku B se nahradí 3-(trifluormethyl)-fenylhydrazin 1-(3,5-dichlorfenyl)hydrazinem a v kroku D se nahradí *R*(+)- α -aminobutyrolakton (1*R*,2*S*)-1-amino-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-olem.

Příklad 42:

N-(2-oxo-3-azetidiny)-4-({5-oxo-1-[3-(trifluormethyl)fenyl]-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl}amino)benzamid

Postupuje se podle způsobu z příkladu 43 a v kroku D se nahradí *R*(+)- α -aminobutyrolakton 3-amino-2-azetidinonem.

Příklad 43:

N-[(3*R*)-2-oxotetrahydro-3-furanyl]-4-({5-oxo-1-[3-(trifluormethyl)fenyl]-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl}amino)benzamid

Krok A ethyl-(4-({[(ethoxykarbonyl)amino]karbothioly}amino)benzoát)

Do roztoku ethyl-(4-aminobenzoátu) (38,2 g) v CH_3CN (250 ml) se přidá ethoxykarbonyl-izothiokyanát (30 ml) a diizopropylethylamin (44,3 ml). Po 12 hodinách míchání při pokojové teplotě se vzniklý precipitát odfiltruje a promyje CH_3CN a Et_2O , suší za vakua, čímž se získá požadovaná sloučenina.

Krok B: ethyl-(4-({5-oxo-1-[3-(trifluormethyl)fenyl]-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl}amino)benzoát)

Do roztoku produkt podle kroku A (49,45 g) v dimethylformamidu (300 ml) se postupně přidá 3-(trifluormethyl)fenylhydrazin (24 ml), EDCI (63,8 g) a diizopropylethylamin (32 ml). Reakční směs se míchá po dobu 4 hodin při pokojové teplotě, nalije do 10% vodné HCl (2 l) a produkt se extrahuje ethylacetátem (4x). Organická fáze se promyje 10% vodným roztokem HCl (2x) a vodou nasycenou NaCl . Organická fáze se suší nad MgSO_4 , filtruje a odpařuje do sucha. Získaný produkt se

rozpustí v 10% roztoku trifluoroctové kyseliny v dioxanu a zahřívá při teplotě 50°C přes noc. Organická fáze se koncentruje a obdržený pevný podíl se odfiltruje, promyje ethyletherem (3x) a suší za vakua, čímž se získá požadovaná sloučenina.

Krok C: 4-({5-oxo-1-[3-(trifluormethyl)fenyl]-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl}amino)benzoová kyselina

Do roztoku produktu podle kroku B (33 g) ve směsi methanolu a tetrahydrofuranu (500 ml/500 ml) se přidá roztok hydroxidu lithného (24,9 g) ve vodě (100 ml). Reakční směs se míchá při teplotě 50°C po dobu 12 hodin a koncentruje. Vodná fáze se okyselí koncentrovanou HCl. Vzniklý precipitát se odfiltruje a pak promyje vodou a suší za vakua, čímž se získá požadovaná sloučenina.

Krok D: *N*-[(3*R*)-2-oxotetrahydro-3-furanyl]-4-({5-oxo-1-[3-(trifluormethyl)-fenyl]-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl}amino)benzamid

Do roztoku sloučeniny podle kroku C (2,65 g) v dimethylformamidu (20 ml) se přidá 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimid-hydrochlorid (EDCI) (2,08 g), azabenzotriazol (198 mg), diizopropylethylamin (1,27 ml) a *R*(+)- α -aminobutyrolakton (1 g). Reakční směs se míchá přes noc při pokojové teplotě. Reakční směs se nalije do 10% vodné HCl (150 ml). Vzniklý precipitát se odfiltruje a promyje vodou, suší za vakua a purifikuje zrychlenou chromatografií („flash chromatography“) (CH₂Cl₂ 90/EtOH 10). Obdržený produkt se vytřepává v dimethylsulfoxidu, nalije do 10% vodné HCl (150 ml), odfiltruje a promyje vodou a suší za vakua, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS: ESI-MS: MH⁺ = 448

Příklad 44:

N-(2-oxotetrahydro-3-furanyl)-4-({5-oxo-1-[3-(trifluormethyl)fenyl]-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl}amino)benzamid

Postupuje se podle způsobu z příkladu 43 a v kroku D se nahradí *R*(+)- α -aminobutyrolakton α -aminobutyrolaktonem.

MS: ESI-MS: MH⁺ = 448

Příklad 45:

N-[(3*S*)-2-oxotetrahydro-3-furanyl]-4-({5-oxo-1-[3-(trifluormethyl)fenyl]-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl}amino)benzamid

Postupuje se podle způsobu z příkladu 43 a v kroku D se nahradí R(+)- α -aminobutyrolakton *S*(-)- α -aminobutyrolaktonem.

MS: ESI-MS: MH^+ = 448

Příklad 46:

N-[(3*S*)-2-oxotetrahydro-3-thienyl]-4-({5-oxo-1-[3-(trifluormethyl)fenyl]-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl}amino)benzamid

Postupuje se podle způsobu z příkladu 43 a v kroku D se nahradí R(+)- α -aminobutyrolakton (3*S*)-3-aminodihydro-2(3*H*)-thiofenonem.

MS: ESI-MS: MH^+ = 464

Příklad 47:

N-(2-oxo-3-pyrrolidinyl)-4-({5-oxo-1-[3-(trifluormethyl)fenyl]-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl}amino)benzamid

Postupuje se podle způsobu z příkladu 43 a v kroku D se nahradí R(+)- α -aminobutyrolakton 3-amino-2-pyrrolidinonem.

Příklad 48:

N-[(4*R*)-3-oxoisoxazolidinyl]-4-({5-oxo-1-[3-(trifluormethyl)fenyl]-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl}amino)benzamid

Postupuje se podle způsobu z příkladu 43 a v kroku D se nahradí R(+)- α -aminobutyrolakton (*R*)-4-amino-3-isoxazolidinonem.

Příklad 49:

N-(2-oxo-3-piperidinyl)-4-({5-oxo-1-[3-(trifluormethyl)fenyl]-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl}amino)benzamid

Postupuje se podle způsobu z příkladu 43 a v kroku D se nahradí R(+)- α -aminobutyrolakton 3-amino-2-piperidinonem.

Příklad 50:

N-(2-oxo-3-azepanyl)-4-({5-oxo-1-[3-(trifluormethyl)fenyl]-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl}amino)benzamid

Postupuje se podle způsobu z příkladu 43 a v kroku D se nahradí R(+)- α -aminobutyrolakton 3-amino-2-azepanonem.

Příklad 51:

N-[(1*R*,2*S*)-2-hydroxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]-4-({5-oxo-1-[3-(trifluormethyl)fenyl]-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl}amino)benzamid

Postupuje se podle způsobu z příkladu 43 a v kroku D se nahradí R(+)- α -aminobutyrolakton (1*R*,2*S*)-1-amino-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-olem.

MS: ESI-MS: M-H = 494

Příklad 52:

N-[(1*S*,2*R*)-2-hydroxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]-4-({5-oxo-1-[3-(trifluormethyl)fenyl]-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl}amino)benzamid

Postupuje se podle způsobu z příkladu 43 a v kroku D se nahradí R(+)- α -aminobutyrolakton (1*S*,2*R*)-1-amino-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-olem.

MS: ESI-MS: M-H = 494

Příklad 53:

N-(3-hydroxy-2-pyridyl)-4-({5-oxo-1-[3-(trifluormethyl)fenyl]-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl}amino)benzamid

Postupuje se podle způsobu z příkladu 43 a v kroku D se nahradí R(+)- α -aminobutyrolakton 2-amino-3-pyridinolem.

MS: ESI-MS: MH⁺ = 457

Příklad 54:

N-(5-Chlor-2-hydroxyfenyl)-4-({5-oxo-1-[3-(trifluormethyl)fenyl]-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl}amino)benzamid

Postupuje se podle způsobu z příkladu 43 a v kroku D se nahradí R(+)- α -aminobutyrolakton 2-amino-4-chlorfenolem.

MS: ESI-MS: MH^+ = 490

Příklad 55:

4-{Methyl[1-(3-methylfenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl]amino}-*N*-[(3*R*)-2-oxotetrahydro-3-furanyl]benzamid

Postupuje se podle způsobu z kroků A a B příkladu 43, produkt připravený podle kroku B se podrobí methylaci za standardních podmínek, čímž se získá ethyl-(4-(methyl{5-oxo-1-[3-(trifluormethyl)fenyl]-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl}amino)benzoát), poté se postupuje podle kroků C a D příkladu 43.

Příklad 56:

N-[(1*R*,2*S*)-2-hydroxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]-4-{{1-(3-nitrofenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl}amino}benzamid

Postupuje se podle způsobu z příkladu 43 a v kroku B se nahradí 3-(trifluormethyl)fenylhydrazin 1-(3-nitrofenyl)hydrazinem, v kroku D se nahradí R(+)- α -aminobutyrolakton (1*R*,2*S*)-1-amino-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-olem.

Příklad 57:

4-({1-[4-(Aminosulfonyl)fenyl]-5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl}amino)-*N*-[(1*R*,2*S*)-2-hydroxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]benzamid

Postupuje se podle způsobu z příkladu 43 a v kroku B se nahradí 3-(trifluormethyl)fenylhydrazin 4-hydrazinobenzensulfonamidem, v kroku D se nahradí R(+)- α -aminobutyrolakton (1*R*,2*S*)-1-amino-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-olem.

MS: ESI-MS: M-H= 505

Příklad 58:

4-{3-[4-({[(1*R*,2*S*)-2-hydroxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]amino}karbonyl)anilino]-5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl}benzensulfonová kyselina

Postupuje se podle způsobu z příkladu 43 a v kroku B se nahradí 3-(trifluormethyl)-fenyldiazin 4-diazinobenzensulfonovou kyselinou, v kroku D se nahradí R(+)- α -aminobutyrolakton (1*R*,2*S*)-1-amino-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-olem.

Příklad 59:

N-[(1*R*,2*S*)-2-hydroxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]-4-({5-oxo-1-[5-(trifluormethyl)-2-pyridyl]-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl}amino)benzamid

Postupuje se podle způsobu z příkladu 43 a v kroku B se nahradí 3-(trifluormethyl)-fenyldiazin 2-diazino-5-(trifluormethyl)pyridinem, v kroku D se nahradí R(+)- α -aminobutyrolakton (1*R*,2*S*)-1-amino-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-olem.

MS: ESI-MS: $MH^+ = 497$

Příklad 60:

N-[(1*R*,2*S*)-2-hydroxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]-4-{{1-(2-naftyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl}amino}benzamid

Postupuje se podle způsobu z příkladu 43 a v kroku B se nahradí 3-(trifluormethyl)-fenyldiazin 1-(2-naftyl)diazinem, v kroku D se nahradí R(+)- α -aminobutyrolakton (1*R*,2*S*)-1-amino-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-olem.

Příklad 61:

N-[(1*R*,2*S*)-2-hydroxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]-4-{{5-oxo-1-(2-chinolinyl)-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl}amino}benzamid

Postupuje se podle způsobu z příkladu 43 a v kroku B se nahradí 3-(trifluormethyl)-fenyldiazin 2-diazinochinolinem a v kroku D se nahradí R(+)- α -aminobutyrolakton (1*R*,2*S*)-1-amino-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-olem.

Příklad 62:

4-{{[1-(1,3-Benzothiazol-2-yl)-5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl]amino}-*N*-[(1*R*,2*S*)-2-hydroxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]}benzamid

Postupuje se podle způsobu z příkladu 43 a v kroku B se nahradí 3-(trifluormethyl)-fenylylhydrazin 2-hydrazino-1,3-benzothiazolem a v kroku D se nahradí *R*(+)- α -aminobutyrolakton (1*R*,2*S*)-1-amino-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-olem.

MS: ESI-MS: *M*-*H* = 483

Příklad 63:

5-[4-({[(1*S*,2*R*)-2-hydroxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]amino}methyl)anilino]-2-fenyl-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on

Postupuje se podle způsobu z příkladu 76 a v kroku A se nahradí 4-({5-oxo-1-[3-(trifluormethyl)fenyl]-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl}amino)benzoová kyselina (připravená v kroku C příkladu 43) 4-[(5-oxo-1-fenyl-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)amino]benzoovou kyselinou (připravená v kroku C příkladu 4) a v kroku C se nahradí *R*(+)- α -aminobutyrolakton (1*S*,2*R*)-1-amino-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-olem.

MS: ESI-MS: *MH*⁺ = 414

Příklad 64:

Trifluoracetát 5-[4-({[(1*R*,2*S*)-2-hydroxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]amino}methyl)anilino]-2-fenyl-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazol-3-onu

Postupuje se podle způsobu z příkladu 63 a v kroku C se nahradí (1*S*,2*R*)-1-amino-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-ol (1*R*,2*S*)-1-amino-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-olem.

MS: ESI-MS: *MH*⁺ = 414

Příklad 65:

Trifluoracetát (1*R*^{*},2*S*^{*})-2-[(4-{{[1-(3-methylfenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl]amino}benzyl)amino]cyklopentankarboxamid

Postupuje se podle způsobu z příkladu 76 a v kroku A se nahradí 4-({5-oxo-1-[3-(trifluormethyl)fenyl]-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl}amino)benzoová kyselina

(připravená v kroku C příkladu 43) 4-{{[1-(3-methylfenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl]amino}benzoovou kyselinou (připravená v kroku C příkladu 18) a v kroku C se nahradí R(+)- α -aminobutyrolakton (1*R**,2*S**)-2-aminocyklopentankarboxamidem.

MS: ESI-MS: MH⁺ = 407

Příklad 66:

Trifluoracetát 5-[4-({[(1*R**,2*R**)-2-hydroxycyklohexyl]amino}methyl)anilino]-2-(3-methylfenyl)-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazol-3-onu

Postupuje se podle způsobu z příkladu 65 a v kroku C se nahradí (1*R**,2*S**)-2-aminocyklopentankarboxamid (1*R**,2*R**)-2-aminocyklohexanolem.

MS: ESI-MS: MH⁺ = 394

Příklad 67:

Trifluoracetát 3-[(4-{{[1-(3-methylfenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl]amino}benzyl)amino]-2-azepanonu

Postupuje se podle způsobu z příkladu 65 a v kroku C se nahradí (1*R**,2*S**)-2-aminocyklopentankarboxamid 3-amino-2-azepanonem.

MS: ESI-MS: MH⁺ = 407

Příklad 68:

5-{{4-[(5-Acetyl-2-hydroxyanilino)methyl]anilino}-2-(3-methylfenyl)-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on

Postupuje se podle způsobu z příkladu 65 a v kroku C se nahradí (1*R**,2*S**)-2-aminocyklopentankarboxamid 1-(3-amino-4-hydroxyfenyl)ethanonem.

MS: ESI-MS: MH⁺ = 430

Příklad 69:

5-{{4-[(5-Chlor-2-hydroxyanilino)methyl]anilino}-2-(3-methylfenyl)-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on

Postupuje se podle způsobu z příkladu 65 a v kroku C se nahradí (1*R**,2*S**)-2-aminocyklopentankarboxamid 2-amino-4-chlorfenolem.

MS: ESI-MS: MH⁺ = 422

Příklad 70:

Trifluoracetát 5-[4-({[(1*R*,2*S*)-2-hydroxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]amino}methyl)anilino]-2-(3-methylfenyl)-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazol-3-onu

Postupuje se podle způsobu z příkladu 65 a v kroku C se nahradí (1*R**,2*S**)-2-aminocyklopentankarboxamid (1*R*,2*S*)-1-amino-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-olem.

MS: ESI-MS: MH⁺ = 428

Příklad 71:

Trifluoracetát 3-[(4-{[1-(3-chlorfenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-amino}benzyl)amino]-2-azepanonu

Postupuje se podle způsobu z příkladu 76 a v kroku A se nahradí 4-({5-oxo-1-[3-(trifluormethyl)fenyl]-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl]amino)benzoová kyselina (připravená v kroku C příkladu 43) 4-{{[1-(3-chlorfenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl]amino}-benzoovou kyselinou (připravená v kroku C příkladu 29) a v kroku C se nahradí se-R(±)-α-aminobutyrolakton-3-amino-2-azepanonem.

MS: ESI-MS: MH⁺ = 427

Příklad 72:

Trifluoracetát 2-(3-chlorfenyl)-5-[4-({[(1*S*,2*R*)-2-hydroxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]amino}methyl)anilino]-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazol-3-onu

Postupuje se podle způsobu z příkladu 71 a v kroku C se nahradí 3-amino-2-azepanon (1*S*,2*R*)-1-amino-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-olem.

MS: ESI-MS: MH⁺ = 448

Příklad 73:

Trifluoracetát 2-(3-chlorfenyl)-5-[4-({[(1*R*,2*S*)-2-hydroxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]amino]methyl)anilino]-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazol-3-onu

Postupuje se podle způsobu z příkladu 71 a v kroku C se nahradí 3-amino-2-azepanon (1*R*,2*S*)-1-amino-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-olem.

MS: ESI-MS: $MH^+ = 448$

Příklad 74:

Trifluoracetát 2-(4-chlorfenyl)-5-{4-[(2-hydroxyanilino)methyl]anilino}-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazol-3-onu

Postupuje se podle způsobu z příkladu 76 a v kroku A se nahradí 4-({5-oxo-1-[3-(trifluormethyl)fenyl]-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl]amino)benzoová kyselina (připravená v kroku C příkladu 43) 4-{{[1-(4-chlorfenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl]amino}-benzoovou kyselinu (připravená v kroku C příkladu 34) a v kroku C se nahradí R(+)- α -aminobutyrolakton 2-aminofenolem.

MS: ESI-MS: $MH^+ = 408$

Příklad 75:

Trifluoracetát 5-[4-({benzyl[(1*S**,2*S**)-2-hydroxycyklohexyl]amino}methyl)anilino]-2-(4-chlorfenyl)-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazol-3-onu

Postupuje se podle způsobu z příkladu 74 a v kroku C se nahradí 2-aminofenol (1*S**,2*S**)-2-(benzylamino)cyklohexanolem.

MS: ESI-MS: $MH^+ = 504$

Příklad 76:

5-[4-({[(3*R*)-2-oxotetrahydro-3-furanyl]amino}methyl)anilino]-2-[3-(trifluormethyl)fenyl]-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on-hydrochlorid

Krok A: *N*-methoxy-*N*-methyl-4-({5-oxo-1-[3-(trifluormethyl)fenyl]-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl]amino)benzamid

Do roztoku produktu připraveného v kroku C příkladu 43 (12,2 g) v dimethylformamidu (100 ml) se přidá EDCI (9,63 g), azabenzotriazol (4,57 g), diizopropylethylamin (8,7 ml) a *N,O*-dimethylhydroxylamin-hydrochlorid (4,9 g). Reakční směs se míchá přes noc při pokojové teplotě a pak se nalije do 10% vodné HCl (150 ml). Vzniklý precipitát se odfiltruje, promyje vodou a suší za vakua, čímž se získá požadovaná sloučenina.

Krok B: 4-({5-oxo-1-[3-(trifluormethyl)fenyl]-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl}amino)benzaldehyd

Do roztoku hydridohlinitanu lithného (1 M) v tetrahydrofuranu (50 ml) se přidá po kapkách roztok sloučeniny připravený v kroku A v tetrahydrofuranu (100 ml) za inertních atmosféry a při teplotě -40°C . Po 1 hodinovém míchání při teplotě -40°C se reakční směs míchá při teplotě 0°C , dokud výchozí látka zcela nevymizí a poté se reakční směs ochladí na teplotu -10°C a přebytek redukčního činidla se zháší pomalým přidáním vody. Očekávaný produkt se extrahuje ethylacetátem. Organická fáze se promyje vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, suší nad síranem hořečnatým, filtruje a odpařuje za vakua, čímž se získá požadovaná sloučenina.

Krok C: 5-[4-({(3*R*)-2-oxotetrahydro-3-furanyl}amino)methyl)anilino]-2-[3-(trifluormethyl)fenyl]-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on-hydrochlorid

Do roztoku produktu připraveného v kroku B (2 g) v dichlormethanu (20 ml) se přidá R(+)- α -aminobutyrolakton (870 mg) a borohydrid sodný (2,43 g) při pokojové teplotě a reakční směs se pak míchá při pokojové teplotě, dokud výchozí látka kompletně nezreaguje. Reakční směs se pak koncentruje a vytřepává v ethylacetátu a přebytek redukčního činidla se zháší přidáním nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Organická fáze se promyje vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, suší nad síranem hořečnatým, filtruje a odpařuje za vakua. Obdržený zbytek se vytřepává v 4M roztoku HCl v dioxanu, odpařuje do sucha a suší za vakua, trituruje v ethylacetátu, filtruje a suší za vakua, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS: ESI-MS: $\text{MH}^+ = 434$

Příklad 77:

5-[4-({[(4*R*)-3-oxoisoxazolidinyl]amino}methyl)anilino]-2-[3-(trifluormethyl)fenyl]-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on-hydrochlorid

Postupuje se podle příkladu 76 a v kroku C se nahradí R(+)- α -aminobutyrolakton (*R*)-4-amino-3-isoxazolidinonem.

MS: ESI-MS: $MH^+ = 435$

Příklad 78:

3-{[4-({5-Oxo-1-[3-(trifluormethyl)fenyl]-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl}amino)benzyl]-amino}-2-azepanon

Postupuje se podle způsobu z příkladu 76 a v kroku C se nahradí R(+)- α -aminobutyrolakton 3-amino-2-azepanonem.

MS: ESI-MS: $MH^+ = 461$

Příklad 79:

Trifluoracetát (1*R**,2*S**)-2-{[4-({5-oxo-1-[3-(trifluormethyl)fenyl]-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl}amino)benzyl]amino}cyklopentankarboxamidu

Postupuje se podle způsobu z příkladu 76 a v kroku C se nahradí R(+)- α -aminobutyrolakton (1*R**,2*S**)-2-aminocyklopentankarboxamidem.

MS: ESI-MS: $MH^+ = 461$

Příklad 80:

Trifluoracetát 5-[4-({[(1*R**,2*R**)-2-hydroxycyklohexyl]amino}methyl)anilino]-2-[3-(trifluormethyl)fenyl]-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazol-3-onu

Postupuje se podle způsobu z příkladu 76 a v kroku C se nahradí R(+)- α -aminobutyrolakton (1*R**,2*R**)-2-aminocyklohexanolem.

MS: ESI-MS: $MH^+ = 448$

Příklad 81:

Trifluoracetát (1*R**,2*S**)-2-{{4-({5-oxo-1-[3-(trifluormethyl)fenyl]-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl}amino)benzyl]amino}cyklohexankarboxamidu

Postupuje se podle způsobu z příkladu 76 a v kroku C se nahradí R(+)- α -aminobutyrolakton (1*R**,2*S**)-2-aminocyklohexankarboxamidem.

MS: ESI-MS: MH⁺ = 475

Příklad 82:

Trifluoracetát 5-(4-{{(3-hydroxy-2-pyridyl)amino}methyl}anilino)-2-[3-(trifluormethyl)fenyl]-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazol-3-onu

Postupuje se podle způsobu z příkladu 76 a v kroku C se nahradí R(+)- α -aminobutyrolakton 2-amino-3-pyridinolem.

MS: ESI-MS: MH⁺ = 443

Příklad 83:

Trifluoracetát 5-[4-({(1*R*,2*S*)-2-hydroxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl}amino}methyl)anilino]-2-[3-(trifluormethyl)fenyl]-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazol-3-onu

Postupuje se podle způsobu z příkladu 76 a v kroku C se nahradí R(+)- α -aminobutyrolakton (1*R*,2*S*)-1-amino-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-olem.

MS: ESI-MS: MH⁺ = 482

Příklad 84:

Trifluoracetát 5-[4-({benzyl-[(1*S**,2*S**)-2-hydroxycyklohexyl]amino}methyl)anilino]-2-[3-(trifluormethyl)fenyl]-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazol-3-onu

Postupuje se podle způsobu z příkladu 76 a v kroku C se nahradí R(+)- α -aminobutyrolakton (1*S**,2*S**)-2-(benzylamino)cyklohexanolem.

MS: ESI-MS: MH⁺ = 538

Farmakologická studie

Měření účinku látek na příjem potravy u potkanů kmene Wistar, kterým nebyla podávána strava po dobu 24 hodin

Produkty podle předloženého vynálezu byly testovány *in vivo* na potkanech kmene Wistar. Potkani byly na dobu 24 hodin podrobeny hladovce za účelem stanovení vlivu látek na příjem potravy. Používaná zvířata byla potkani samci kmene Wistar (vážíci 275-300 g).

Potkani byly umístěny do jednotlivých klecí vybavených mřížkovanou podlahou a s volným vstupem ke stravě a tekutině. Zvířata byla udržována ve zvěřincích za regulovaných podmínek zahrnujících teplotu, vlhkost a světlo po dobu 6 dnů před provedením testů. Experimenty byly následující:

- D - 1 v čase T = 0: Potkanům nebyla podávána strava
- D 0 v čase T = 0: Zvířata byla ošetřena testovanou sloučeninou, kontrolní skupina obdržela nosič (10% DMSO + 10% Solutol HS 15)
- D 0 v čase T = 1 hodina po ošetření: Znovuzavedení potravy, nádoby na potravu v každé kleci byly naplněny potravou a před tím než byly vyměněny zváženy
- D 0 v čase T = 2 hodiny po ošetření: První měření příjmu potravy
- D 0 v čase T = 3, 4, 5 a 7 hodin po ošetření: Kumulativní měření příjmu potravy

Testované sloučeniny byly těsně před použitím rozpuštěny v 10% DMSO + 10% Solutolu HS 15, jako funkce jejich rozpustnosti, a jsou podávány intraperitoneálně (IP) v dávce 5 nebo 7,5 mg/kg a v objemu 2,0 ml/kg.

Výsledky:

Sloučeniny podle předloženého vynálezu mají velmi dobrou procentuální inhibici příjmu potravy: procentuální inhibice příjmu potravy v ošetřované skupině vzhledem ke kontrolní skupině, které byl podáván nosič, byla vypočtena pro každý časový úsek (2, 3, 4,

5 nebo 7 hodin po ošetření) a analyzována prostřednictvím jednofaktorového (faktor: léčení) ANOVA testu.

Příklad B:

Měření *in vitro* afinity pro NPY receptory

Schopnost sloučenin podle předloženého vynálezu vazby na NPY receptory byla měřena na různých buněčných liniích, každá exprimující jeden ze studovaných receptorových subtypů. Experimenty zahrnující kompetitivní vazbu byly prováděny za pomoci peptidu [¹²⁵I]-PYY jako radioligandu v koncentracích v rozmezí od 15 do 65 pM. Nespecifická frakce byla měřena v přítomnosti 1 μM NPY. Buňky byly inkubovány po dobu od 1 do 2 hodin v závislosti na liniích a před měřením byla radioaktivita sbírána po filtraci přes GF/C filtr promytý 0,1% PEI.

Výsledky:

Výsledky jsou vyjádřeny jako hodnota IC₅₀. Sloučeniny podle předloženého vynálezu jsou schopné výrazně vytěšňovat referentní ligand: hodnoty IC₅₀ se pohybují v rozmezí od několika nanomolů do stovek nanomolů.

Příklad C:

Studie akutní toxicity

Akutní toxicita byla stanovena po perorálním podání zvyšujících se dávek testované sloučeniny skupinám zvířat, kde každá skupina zahrnovala 8 myši (26 ± 6 gramů). Zvířata byla v průběhu prvního dne v pravidelných intervalech sledována a denně po dobu dvou týdnů po ošetření.

Toxicita sloučenin podle předloženého vynálezu byla velmi nízká.

Příklad D:

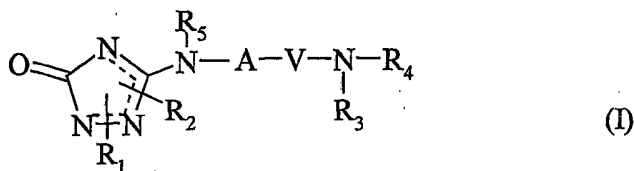
Farmaceutický přípravek

Formulace pro přípravu 1000 tablet, kde každá obsahuje dávku 10 mg *N*-[(3*R*)-2-oxotetrahydro-3-furanyl]-4-({5-oxo-1-[3-(trifluormethyl)-fenyl]-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl}amino)benzamidu (sloučenina podle příkladu 43)

Sloučenina podle příkladu 43	10g
Hydroxypropylcelulosa	2 g
Pšeničný škrob	10 g
Laktosa	100 g
Stearát hořečnatý	3 g
Talek	3 g

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Sloučeniny obecného vzorce (I):



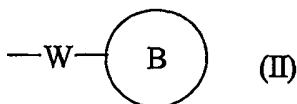
kde:

substituenty R_1 a R_2 reprezentují každý nezávisle jeden na druhém atom vodíku nebo nesubstituovanou nebo substituovanou alkylovou skupinu, nesubstituovanou nebo substituovanou alkenylovou skupinu, nesubstituovanou nebo substituovanou alkynylovou skupinu, nesubstituovanou nebo substituovanou arylovou skupinu, nesubstituovanou nebo substituovanou heteroarylovou skupinu, nesubstituovanou nebo substituovanou cykloalkylovou skupinu, nesubstituovanou nebo substituovanou heterocykloalkylovou skupinu,

a mělo by být zřetelné, že alespoň jedna ze skupin R_1 a R_2 je jiná než atom vodíku,

substituent R_3 reprezentuje atom vodíku nebo nesubstituovanou nebo substituovanou alkylovou skupinu, nesubstituovanou nebo substituovanou alkenylovou skupinu, nesubstituovanou nebo substituovanou alkynylovou skupinu, nesubstituovanou nebo substituovanou arylovou skupinu, nesubstituovanou nebo substituovanou heteroarylovou skupinu, nesubstituovanou nebo substituovanou cykloalkylovou skupinu, nesubstituovanou nebo substituovanou heterocykloalkylovou skupinu,

substituent R_4 reprezentuje skupinu obecného vzorce (II):



kde W reprezentuje vazbu nebo alkylenový řetězec obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku a B reprezentuje mono- nebo poly-cyklickou, aromatickou nebo nearomatickou skupinu obsahující od 3 do 10 atomů v kruhu, který může zahrnovat od 1 do 3 heteroatomů vybraných z kyslíku, síry a dusíku, a obsahující alespoň jednu oxoskupinu, $-COR$ (kde

substituent R reprezentuje atom vodíku nebo alkylovou skupinu, alkoxykupinu, aminoskupinu, alkylaminoskupinu nebo dialkylaminoskupinu) nebo hydroxysubstituent, a která může obsahovat jeden nebo více nenasyčené a/nebo jeden nebo více substituentů (kromě oxoskupiny, COR nebo hydroxyskupiny definované výše) vybrané z alkylové skupiny, alkoxykupiny, arylové skupiny, arylalkylové skupiny nebo atomů halogenu.

substituent R₅ reprezentuje atom vodíku nebo alkylovou skupinu,

A reprezentuje skupinu vybranou z -A₂-, -A₁-A₂-, -A₂-A₁- a -A₁-A₂-A₁-, kde A₁ je alkylenová skupina, alkenylenová skupina nebo alkynylová skupina a A₂ reprezentuje nesubstituovanou nebo substituovanou fenylenovou skupinu, nesubstituovanou nebo substituovanou naftylenovou skupinu, nesubstituovanou nebo substituovanou cykloalkylenovou skupinu, nesubstituovanou nebo substituovanou heteroarylenovou skupinu nebo nesubstituovanou nebo substituovanou heterocykloalkylenovou skupinu,

V reprezentuje vazbu nebo skupinu -CH₂-, -CO-, -CS-, -CH₂-NH- nebo -CH=N-, nebo V a substituent R₃ společně se skupinami -A- a -N-R₄ je nosící vytváří skupinu -A-CH=N-R₄.

a mělo by být zřetelné, že

- termín „alkylová skupina“ se vztahuje na lineární nebo rozvětvenou skupinu mající od 1 do 6 atomů uhlíku,
- termín „alkylenová skupina“ se vztahuje na lineární nebo rozvětvený bivalentní radikál obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku,
- termín „alkenylová skupina“ se vztahuje na lineární nebo rozvětvenou skupinu obsahující od 2 do 6 atomů uhlíku a od 1 do 3 dvojných vazeb,
- termín „alkenylenová skupina“ se vztahuje na lineární nebo rozvětvený bivalentní radikál obsahující od 2 do 6 atomů uhlíku a od 1 do 3 dvojných vazeb,
- termín „alkynylová skupina“ se vztahuje na lineární nebo rozvětvenou skupinu obsahující od 2 do 6 atomů uhlíku a od 1 do 3 trojných vazeb,
- termín „alkynylenová skupina“ se vztahuje na lineární nebo rozvětvený bivalentní radikál obsahující od 2 do 6 atomů uhlíku a od 1 do 3 trojných vazeb,

- termín „arylová skupina“ se vztahuje na fenylovou, naftylovou, bifenylovou, dihydronaftylovou nebo tetrahydronaftylovou skupinu,
- termín „heteroarylová skupina“ se vztahuje na nenasycenou nebo částečně nenasycenou mono- nebo bi-cyklickou skupinu mající od 5 do 11 členů v kruhu obsahující od 1 do 4 heteroatomů vybraných z dusíku, kyslíku a síry,
- termíny „fenylen“ a „naftylen“ se vztahují na bivalentní fenylové, respektive naftylové radikály,
- termín „heteroarylenová skupina“ se vztahuje na bivalentní heteroarylový radikál, heteroarylovou skupinu definovanou výše,
- termín „heterocykloalkylová skupina“ se vztahuje na nasycenou mono- nebo bi-cyklickou skupinu mající od 4 do 11 členů v kruhu a obsahující od 1 do 4 heteroatomů vybraných z dusíku, kyslíku a síry,
- termín „heterocykloalkylenová skupina“ se vztahuje na nasycenou mono- nebo bi-cyklický bivalentní radikál mající od 4 do 11 členů v kruhu a obsahující od 1 do 4 heteroatomů vybraných z dusíku, kyslíku a síry,
- termín „cykloalkylová skupina“ se vztahuje na nasycenou cyklickou skupinu obsahující od 3 do 8 atomů uhlíku,
- termín „cykloalkylenová skupina“ se vztahuje na nasycenou bivalentní cyklickou skupinu obsahující od 3 do 8 atomů uhlíku,

vyjádření „substituovaný“ aplikované na termíny „arylová skupina“ nebo heteroarylová skupina“ znamená, že tyto skupiny jsou substituované na své cyklické části od 1 do 5 identickými nebo různými substituenty vybranými z lineární nebo rozvětvené (C_1 - C_6)alkylové skupiny, z lineární nebo rozvětvené (C_1 - C_6)alkoxy skupiny, halogenu, hydroxyskupiny, lineární nebo rozvětvené (C_1 - C_6)perhalogenalkylové skupiny, nitroskupiny, aminoskupiny (nesubstituované nebo substituované jedním nebo dvěma skupinami vybranými z lineární nebo rozvětvené (C_1 - C_6)alkylové skupiny, arylové a heteroarylové skupiny), lineární nebo rozvětvené (C_1 - C_6)acylové skupiny, aminokarbonylové skupiny (případně substituované na atomu dusíku jednou nebo dvěma lineárními nebo rozvětvenými (C_1 - C_6)alkylovými skupinami), lineární nebo rozvětvené (C_1 - C_6)acylaminoskupiny, lineární nebo rozvětvené (C_1 - C_6)alkoxy-karbonylové skupiny, formylové skupiny, karboxyskupiny, sulfoskupiny, sulfinoskupiny, sulfamoylové skupiny, nitrilové skupiny, lineární nebo rozvětvené (C_1 - C_6)-amino-alkylové skupiny (případně

substituované na atomu dusíku jednou nebo dvěma lineárními nebo rozvětvenými (C_1 - C_6)alkylovými skupinami), lineární nebo rozvětvené (C_1 - C_6)-thioalkylové skupiny (případně substituované na atomu síry lineární nebo rozvětvenou (C_1 - C_6)alkylovou skupinou) a hydroxyalkylové skupiny (případně substituovaná na atomu kyslíku lineární nebo rozvětvenou (C_1 - C_6)alkylovou skupinou),

vyjádření „substituovaný“ aplikované na termíny „alkylová skupina“, „alkenylová skupina“ nebo „alkynylová skupina“ znamená, že tyto skupiny mohou být substituovány jednou nebo více skupinami vybranými z hydroxyskupiny, nesubstituované nebo substituované cykloalkylové skupiny, nesubstituované nebo substituované arylové skupiny, nesubstituované nebo substituované heteroarylové skupiny, nesubstituované nebo substituované heterocykloalkylové skupiny a atomů halogenu,

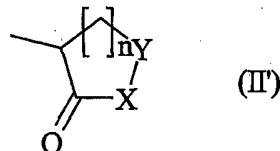
vyjádření „substituovaný“ aplikované na termíny „fenylen“, „naftylen“ nebo „heteroarylenová skupina“ znamená, že tyto skupiny jsou substituované od 1 do 3 identickými nebo různými skupinami vybranými z lineární nebo rozvětvené (C_1 - C_6)alkylové skupiny, z lineární nebo rozvětvené (C_1 - C_6)alkoxyskupiny, halogenu, hydroxyskupiny, lineární nebo rozvětvené (C_1 - C_6)perhalogenalkylové skupiny, nitroskupiny, aminoskupiny (nesubstituované nebo substituované jednou nebo dvěma skupinami vybranými z lineární nebo rozvětvené (C_1 - C_6)alkylové skupiny, arylové a heteroarylové skupiny), lineární nebo rozvětvené (C_1 - C_6)acylové skupiny, formylové skupiny, karboxyskupiny, lineární nebo rozvětvené (C_1 - C_6)alkoxy-karboonylové skupiny, aminokarboonylové skupiny (případně substituované na dusíku jednou nebo dvěma (C_1 - C_6)alkylovými skupinami), lineární nebo rozvětvené (C_1 - C_6)-acylaminoskupiny a nitrilu.

jejich enantiomery, diastereoizomery a jejich adiční soli s farmaceuticky přijatelnou kyselinou nebo bází.

2. Sloučeniny obecného vzorce (I) podle nároku 1, kde A reprezentuje fenylenovou skupinu, jejich enantiomery, diastereoizomery a jejich adiční soli s farmaceuticky přijatelnou kyselinou nebo bází.

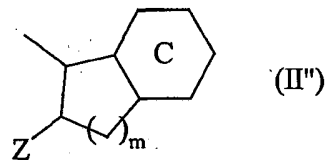
3. Sloučeniny obecného vzorce (I) podle nároků 1 a 2, kde substituent R_1 reprezentuje atom vodíku a substituent R_2 reprezentuje arylovou skupinu, jejich enantiomery, diastereoizomery a jejich adiční soli s farmaceuticky přijatelnou kyselinou nebo bází.

4. Sloučeniny obecného vzorce (I) podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3, kde substituent R_4 reprezentuje skupinu obecného vzorce (II')



kde n je 0, 1, 2 nebo 3 a X reprezentuje atom kyslíku nebo síry a v tomto případě reprezentuje Y skupinu CH_2 , nebo X reprezentuje skupinu NH a v tomto případě Y reprezentuje skupinu CH_2 nebo atom kyslíku, jejich enantiomery, diastereoizomery a jejich adiční soli s farmaceuticky přijatelnou kyselinou nebo bází.

5. Sloučeniny obecného vzorce (I) podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3, kde substituent R_4 reprezentuje skupinu obecného vzorce (II'')



kde m je 0, 1 nebo 2 a Z reprezentuje hydroxyskupinu nebo aminoskupinu a C reprezentuje případně substituovaný, aromatický 6-ti členný kruh, který může obsahovat od 1 do 3 atomů dusíku, jejich enantiomery, diastereoizomery a jejich adiční soli s farmaceuticky přijatelnou kyselinou nebo bází.

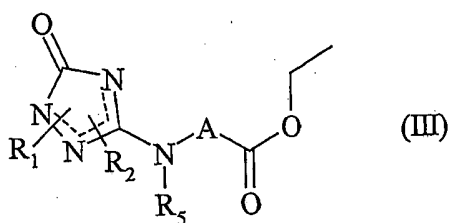
6. Sloučeniny obecného vzorce (I) podle kteréhokoliv z nároků 1 až 5, kde V reprezentuje skupinu CO nebo CH_2 , jejich enantiomery, diastereoizomery a jejich adiční soli s farmaceuticky přijatelnou kyselinou nebo bází.

7. Sloučeniny obecného vzorce (I) podle kteréhokoliv z nároků 1 až 4 a 6, jenž jsou:
N-[(3*R*)-2-oxotetrahydro-3-furanyl]-4-({5-oxo-1-[3-(trifluormethyl)fenyl]-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl}amino)benzamid

4-{{[1-(3-methylfenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl]amino}-*N*-[(3*R*)-2-oxotetrahydro-3-furanyl]benzamid
 4-{{[1-(3-methylfenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl]amino}-*N*-[(3*R*)-2-oxotetrahydro-3-thienyl]benzamid
 trifluoracetát 4-{{[1-(3-chlorfenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl]amino}-*N*-[(3*R*)-2-oxotetrahydro-3-thienyl]benzamidu
 4-{{[1-(3-chlorfenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl]amino}-*N*-[(3*R*)-2-oxotetrahydro-3-furanyl]benzamid
 4-{{[1-(4-chlorfenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl]amino}-*N*-[(3*R*)-2-oxotetrahydro-3-furanyl]benzamid
 trifluoracetát 3-[(4-{{[1-(3-methylfenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl]amino}benzyl)amino]-2-azepanonu
 a jejich adiční soli s farmaceuticky přijatelnou kyselinou.

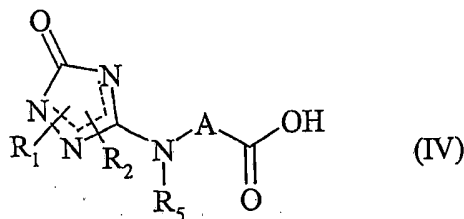
8. Sloučeniny obecného vzorce (I) podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3, 5 a 6, jenž jsou: *N*-[(1*R*,2*S*)-2-hydroxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]-4-[(5-oxo-1-fenyl-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)amino]benzamid
N-[(1*R*,2*S*)-2-hydroxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]-4-{{[1-(3-methylfenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl]amino}benzamid
 4-{{[1-(3-chlorfenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl]amino}-*N*-[(1*R*,2*S*)-1-hydroxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl]benzamid
 trifluoracetát 2-(3-chlorfenyl)-5-[4-({[(1*S*,2*R*)-2-hydroxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]amino}-methyl)anilino]-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazol-3-onu
 trifluoracetát 2-(3-chlorfenyl)-5-[4-({[(1*R*,2*S*)-2-hydroxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]amino}-methyl)anilino]-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazol-3-onu
 a jejich adiční soli s farmaceuticky přijatelnou kyselinou.

9. Způsob přípravy sloučenin obecného vzorce (I) podle nároku 1, vyznačující se tím, že jako výchozí sloučenina se použije sloučenina obecného vzorce (III):



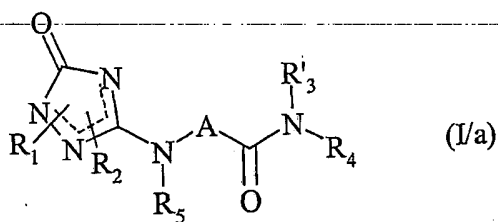
kde substituenty R_1 , R_2 , R_5 a A jsou definovány výše,

kteřá se hydrolyzuje v bazickém prostředí za vzniku sloučeniny obecného vzorce (IV):



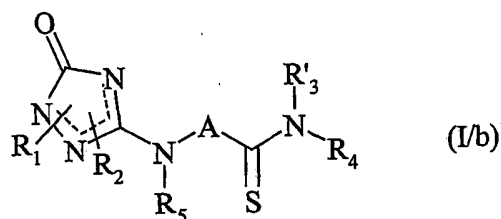
kde substituenty R_1 , R_2 , R_5 a A jsou definovány výše,

- s touto sloučeninou se nechá kondenzovat v přítomnosti kondenzačního činidla amin obecného vzorce $\text{NHR}'_3\text{R}_4$ (kde substituent R_4 je definován výše a substituent R'_3 může mít jakýkoliv z významů substituentu R_3 , ale nemůže vytvářet další vazbu společně s V) za vzniku sloučeniny obecného vzorce (I/a), což je zvláštní případ sloučenin obecného vzorce (I):



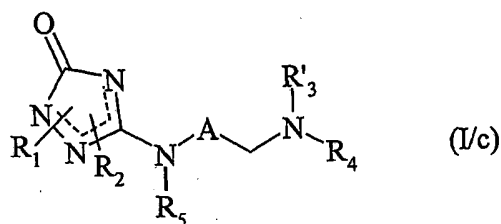
kde substituenty R_1 , R_2 , R'_3 , R_4 , R_5 a A jsou definovány výše,

- přičemž tato sloučenina se podrobí thionačnímu činidlu, např. Lawessonovu činidlu za vzniku sloučeniny obecného vzorce (I/b), což je zvláštní případ sloučeniny obecného vzorce (I):



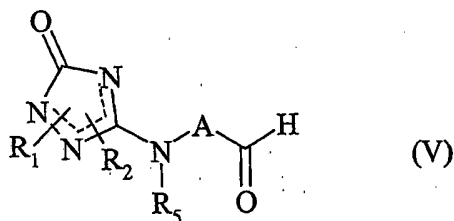
kde substituenty R_1 , R_2 , R'_3 , R_4 , R_5 a A jsou definovány výše,

- nebo se tato sloučenina podrobí redukčnímu činidlu za vzniku sloučeniny obecného vzorce (I/c), což je zvláštní případ sloučenin obecného vzorce (I):



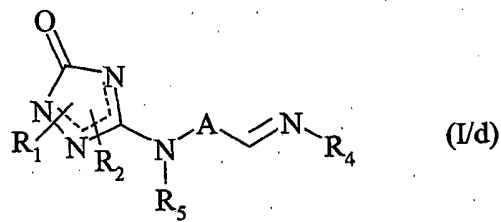
kde substituenty R_1 , R_2 , R'_3 , R_4 , R_5 a A jsou definovány výše,

- nebo se s touto sloučeninou nechá v přítomnosti kopulačního činidla kondenzovat sloučenina obecného vzorce (IV), *N,O*-dimethylhydroxylamin, a která se následně redukuje v přítomnosti redukčního činidla za vzniku sloučeniny obecného vzorce (V):



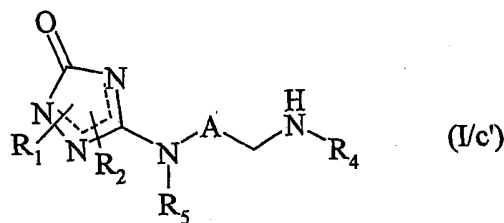
kde substituenty R_1 , R_2 , R_5 a A jsou definovány výše,

- nebo se s touto sloučeninou nechá kondenzovat sloučenina obecného vzorce R_4NH_2 , kde substituent R_4 je definován výše, za vzniku sloučeniny obecného vzorce (I/d), což je zvláštní případ sloučenin obecného vzorce (I):



kde substituenty R_1 , R_2 , R_4 , R_5 a A jsou definovány výše,

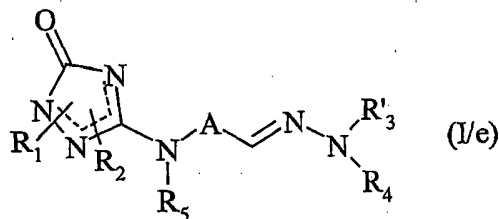
která se může redukovat za vzniku sloučeniny obecného vzorce (I/c'), což je zvláštní případ sloučenin obecného vzorce (I/c):



kde substituenty R_1 , R_2 , R_4 , R_5 a A jsou definovány výše,

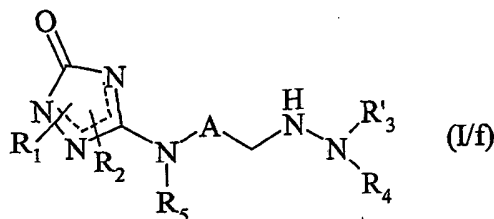
- nebo se s touto sloučeninou nechá kondenzovat hydrazin obecného vzorce $H_2N-NR'_3R_4$, kde substituenty R'_3 a R_4 jsou definovány výše,

- za neredukčních podmínek za vzniku sloučeniny obecného vzorce (I/e), což je zvláštní případ sloučenin obecného vzorce (I):



kde substituent R_1 , R_2 , R'_3 , R_4 , R_5 a A jsou definovány výše,

- nebo v přítomnosti redukčního činidla za vzniku sloučeniny obecného vzorce (I/f), což je zvláštní případ sloučenin obecného vzorce (I):



kde substituenty R_1 , R_2 , R'_3 , R_4 , R_5 a A jsou definovány výše,

souhrn sloučenin (I/a) až (I/f) vytvářejících sloučeninu obecného vzorce (I), která může být purifikována, pokud je třeba, standardními purifikačními technikami, separována, kde je to možné, na své izomery (enantiomery a/nebo diastereoizomery) standardními separačními technikami a konvertována, kde je třeba, na své adiční soli s farmaceuticky přijatelnou kyselinou nebo bází.

10. Farmaceutické přípravky, vyznačující se tím, že zahrnují jako aktivní složku alespoň jednu sloučeninu podle kteréhokoliv z nároků 1 až 8 a to samotnou nebo v kombinaci s jedním nebo více inertními, netoxickými, farmaceuticky přijatelnými excipienty nebo nosiči.

11. Farmaceutické přípravky podle nároku 10, vyznačující se tím, že zahrnují alespoň jednu aktivní složku podle kteréhokoliv z nároků 1 až 8 pro použití jako ligandu receptorů neuropeptidu Y při léčení patologických stavů souvisejících s poruchami stravovacích návyků nebo poruchou energetické rovnováhy, např. diabetes, obezita, bulimie a mentální anorexie, a také při léčení arteriální hypertenze, úzkosti, deprese, epilepsie, sexuálních dysfunkcí a poruchách spánku.