

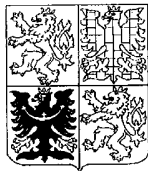
PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2000 - 3448

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: 23.03.1999

(32) Datum podání prioritní přihlášky: 26.03.1998

(31) Číslo prioritní přihlášky: 1998/100029

(33) Země priority: JP

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: 11.04.2001

(Věstník č. 4/2001)

(86) PCT číslo: PCT/JP99/01462

(87) PCT číslo zveřejnění: WO99/48492

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 31/165 C 07 D 405/12

A 61 K 31/4184 C 07 D 409/12

A 61 K 31/47 A 61 P 25/04

A 61 K 31/498

C 07 D 215/42

C 07 D 235/28

C 07 D 241/42

C 07 D 401/12

(71) Přihlašovatel:

JAPAN TOBACCO INC., Tokyo, JP;

(72) Původce:

Shinkai Hisashi, Takatsuki-shi, JP;

Ito Takao, Takatsuki-shi, JP;

Yamada Hideki, Takatsuki-shi, JP;

(74) Zástupce:

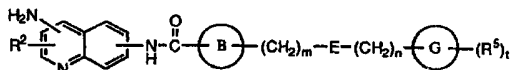
PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1, Praha 4,
14000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Antagonista nociceptinu, derivát amidu,
farmaceutický prostředek, způsob, použití a
komerční balení**

(57) Anotace:

Sloučenina reprezentovaná obecným vzorcem (1') a antagonisté nociceptinu obsahující sloučeniny (1') jako aktivní složku, kde R² reprezentuje výhodně hydroxylovanou nižší alkylskupinu, aminoskupinu, atd.; kruh B reprezentuje fenylyl, thienyl, atd.; E reprezentuje jednoduchou vazbu, -O-, -S-, atd.; kruh G reprezentuje aryl, heterocyklus, atd.; R⁵ reprezentuje atom halogenu, hydroxyskupinu, nižší alkylskupinu výhodně substituovanou například atomem halogenu, atd.; t je 0 nebo přirozené číslo od 1 do 5 a to tak, že když je t od 2 do 5, potom R⁵ musí mít stejnou nebo různou hodnotu; m je 0 nebo přirozené číslo od 1 do 8; a n je 0 nebo přirozené číslo od 1 do 4. Sloučenina (1') je použita pro svůj analgetický účinek na skutečnou bolest, jako je kooperativní bolest, inhibiční účinek nociceptinu. Používání specifických derivátů amidů zahrnuje sloučeniny (1') jako jsou antagonisté nociceptinu nebo analgetická činidla.



(1')

CZ 2000 - 3448 A3

ANTAGONISTA NOCICEPTINU, DERIVÁT AMIDU, FARMACEUTICKÝ PROSTŘEDEK,
ZPŮSOB, POUŽITÍ A KOMERČNÍ BALENÍ

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká nociceptivního antagonisty obsahující nový derivát amidu nebo jeho farmaceuticky přijatelné sole. Obzvláště se předkládaný vynález týká analgetika jako aktivní složky, nového derivátu amidu nebo jeho farmaceuticky přijatelné sole, která vykazuje analgetický efekt jako nociceptivního antagonisty, který selektivně působící na opioidní receptor jako 1 receptor a které jsou použitelné pro léčení bolesti, obzvláště ostré bolesti nebo bolesti zapříčiněné senzory nervové abnormality, jako je hyperalgie a alodynie. Předkládaný vynález se navíc týká nového použití některých druhů derivátu amidu jako nociceptivního antagonisty a analgetika.

Dosavadní stav techniky

Bolest je pocit vnímaný člověkem a je důležitým životním signálem nebo varujícím signálem.

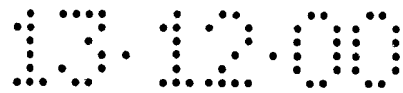
Bolest je zapříčiněna zraněním, operací, zánětem a tak podobně, stejně jako chronická bolest může pocházet ze zranění, dysfunkce a tak podobně, po zotavení se zraněných nervů a je jeden z hlavních klinických problémů. Chronická bolest občas způsobuje spontánní poruchu, dyskenezii nebo mentální poruchu, kde vlastní bolest je zapříčiněna různými nemocemi.

Je zde také známa existence bolesti způsobená senzory nervové abnormality, jako je hyperalgie spojená se zvýšenou podporou reakcí na odezvu obyčejného stimulu bolesti, alodynie, kde bolest je cítit v odezvě na stimul, který není normálně zapříčiněn bolestí a tak podobně.

Analgetika jsou rozdělena na centrální analgetika a periferní analgetika podle hlavních míst, ve kterých působí. Protože příčina bolesti je komplikovaný sled autonomních nervových reakcí, pocitů a tak podobně, sedativum, anxiolytikum, antidepresiva, hypnotika, protikřečové léčivo, vazodilatační léčivo a tak podobně jsou použita jako pomocná analgetická činidla.

Centrální analgetika jsou zhruba rozdělena na narkotická analgetika, nenarkotická analgetika a antipyretická analgetika.

Narkotické a nenarkotické opioidy jsou používány pro léčení vážných nemocí jako je kooperativní bolest a infarkt myokardu, popálenina a tak podobně. Tyto analgetika ukazují



pozoruhodné efekty vyplývající ze silného účinku analgetik kombinovanými s účinkem, který odstraňuje strach z bolesti. Na druhé straně, narkotická analgetika doprovázejí fyzickou závislost a mentální závislost a zřetelně zapříčiňují syndrom drogové závislosti. Další vedlejší efekt je zastavení dýchání, nevolnost, zvracení, zácpa, dysurie a tak podobně, což omezuje jejich použití.

Antipyretické analgetikum je účinné na povrchovou bolest, jako je bolest zubů, myalgie a tak podobně, ale je považováno za neúčinné na bolest uvnitř těla. Jeho antipyretický účinek je považovaný za fokus na hypothalamovém termoregulačním centru a analgetický účinek je převážně šířený přes periferní nervy. Avšak, je zde mnoho neznámých míst v tomto účinném centrálním mechanismu. Jeho analgetický efekt je všeobecně slabší než ten, který poskytují narkotické a nenarkotické opioidy. Následkem toho, ostrá bolest je opatrně léčena narkotickými a nenarkotickými opioidy v klinických situacích do takové míry, že způsobí menší vedlejší efekty.

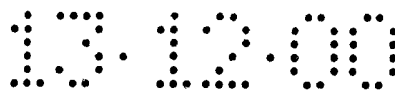
Ačkoli uběhlo už více než 20 let od popsání analgetického efektu morfinu podávaného člověku v tobolce, byl morfin poprvé aplikován v klinických situacích. Farmaceutická činidla překonávající morfin v podmínkách rozličných vedlejších efektů, jako v histoterapii páteřní struny a tak podobně, které doprovázejí analgetický efekt morfinu, nebyla dosud nalezena.

Některá bolest zapříčiněná zraněním a poraněním funkcí nervů a tak podobně je odolná proti běžně podávaným analgetikům v klinickém použití, jako je antipyretické analgetikum a narkotické analgetikum a nevykazuje podstatný vedlejší efekt analgetika.

Vynálezci se takto opět snaží o požadavek na bezpečné a účinné analgetikum, obzvláště silné analgetikum bez vedlejších účinků a o analgetikum, které by léčilo bolest způsobenou senzory nervové abnormality, jako je hyperalgie, alodyně a tak podobně.

Bolest je způsobena tím, že podstata bolesti, která je uvolněná při události tkáňové poruchy způsobené nociceptivním stimulem (chemickým stimulem, mechanickým stimulem, termálním stimulem), excituje nociceptory (volné nervové zakončení) na nervovém zakončení sensorů a informace o vnímání pocitu dosáhne mozkové kůry a je rozpoznána jako bolest. Dále, bolest ve vnitřnostech je považována za příčinu kontrakce hladkých svalů ve vnitřnostech, které se mechanicky prodlužují a excitují senzory nervů.

Vnímání bolesti je většinou přeneseno dvěma druhy tenkých nervových vláken A δ a C vlákny, kde ostrá bolest mechanicky stimuluje řídicí myelinové A δ vlákno a otupuje bolest řídicího nemyelinového C vlákna. Typická bolestivá podstata zahrnuje bradykinin, serotonin, histamin a tak podobně, který účinkuje na nociceptor na konci nervu. Je zde podstata, která vzbudí účinek bolestivé podstaty, jako syntéza prostaglandinu na zaníceném místě v periferní



tkání. Taková bolest aferentního vlákna (primární aferentní vlákno) vytváří synapsi na povrchu vrstvy dorsicornu. Primární aferentní vlákno excituje nociceptivní neuron cestou neurotransmiterů, jako je dráždivá aminokyselina, podstata P a tak podobně a informace je přenášena z dorsicornu na dřev prodloužené míchy, thalamus a do mozkové kůry.

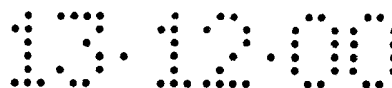
Vnímání stlačení a doteku je převážně přenášeno tlustšími A β vlákny, která přenášejí informace z koncových nervových sensorů na dorsicorn, dřev prodloužené míchy, thalamus a do mozkové kůry, jako bolest aferentních vláken.

Opioidní receptory zahrnované v algessii existují v rozličných částech těchto spinothalamových traktů. Vliv potlačení dýchání, vliv dávidla a tak podobně vyplývá z účinnosti na opioidní receptor v dřev prodloužené míchy. Zatímco opioid ovlivňuje míchu, dřev prodloužené míchy, thalamus a mozkovou kůru, aby provedl silný analgetický efekt, potlačení thalamu a mozkové kůry není jeho hlavním účinkem. Přímé potlačení opioidních receptorů v dorsicornickém neuronu a potlačení dorsicornického neuronu klesajícím stlačením přes střední mozek a dřev prodloužené míchy je považováno za hlavní činnost.

Dotykové vnímání má sklon se otupovat při trvalé aplikaci stimulu stejné intenzity. Tato adaptace je nemožná v případě bolesti, ale u soustavného uvolňování neurotransmiterů dlouhodobou stimulací nervových sensorů je považováno, že indikuje chronickou bolest změnou excitátorů nebo informačním přenosem efektivity nervové buňky. Dále, inhibitory neurotransmiterů, jako je γ -aminomáselná kyselina (GABA), glycin a tak podobně, potlačují podráždění nervů při aktivaci každého receptoru. Zatímco je alodynies považována za částečně navozenou otupujícím se potlačováním neurotransmise způsobené opakovaně aplikovanými podněty na sensor nervu, mechanismus začátku chronické bolesti, hyperalgesie a alodynies byl znám pouze do určitého stupně.

Jak je už popsáno, sensor transmisního nervu je kontrolován excitátorovým nervovým vláknem a inhibitor nervového vlákna je komplikovaný vzájemnými vazbami navzájem a bylo už zjištěno, že může existovat mnoho poškozených neurotransmiterů, jak je uvedeno v tomto vynálezu. Z tohoto důvodu, je zde mnoho použitelných cílů k nalezení farmaceutického činidla zvyšujícího efektivní analgetickou činnost.

Následující objev mozkového morfinového receptoru v roce 1973, enkefalin, který je endogenní pentapeptid mající analgetický efekt, byl poprvé nalezen a izolován v roce 1975. Dnes je známo více než 20 druhů morfinomimetických peptidů v kategorii opioidních peptidů, které inhibují transmissi informace algessie.



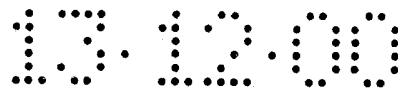
Tyto opioidy zahrnují morfinový účinek na opioidní receptor. O opioidním receptoru je známo, že zahrnuje několik podtypů, kde morfin vykazuje vysokou afinitu pro μ receptor, enkefalin vykazuje vysokou afinitu pro δ receptor a dynorfin vykazuje vysokou afinitu pro κ receptor, tyto se sestávají z bází těchto látek.

Je už dlouho známým faktem, že zapojení μ receptoru mezi tyto receptory je zajímavé z důvodu analgetického efektu a mechanismus těchto receptorů byl většinou objasněn. Studie odstranění syndromu indukujícím schopnost a tak podobně každého podtypu použitím opioidního antagonisty, o kterém bylo zjištěno, že návyk na morfin je převážně odpovídající činnosti μ receptoru.

Opioidní receptor jako je 1 (ORL-1) receptor má vysokou podobnost s opioidním receptorem, ale není spojen s konvenčními opioidními ligandy. Tento receptor byl klonován v roce 1993.*1*2 v roce 1995, peptid obsahující 17 aminokyselin byl izolován jako endogenní ligand ORL-1 receptoru a strukturně byl charakterizován a pojmenován Nociceptin nebo Orphanin FQ*3*4 (*1; FEBS Lett., 341, 33-38, 1994) (*2; FEBS Lett., 347, 284-288, 1994) (*3; Nature, 377, 523-535, 1995) (*4; Science, 270, 792-794, 1995).

Nociceptinová sekvence aminokyseliny je podobná Dynorphinu A, který je endogenní opioidní peptid. Dynorphin A je κ antagonist receptoru vykazující analgetický efekt, ale je slabě spojen s ORL-1 receptorem a je známo, že nemá aktivitu*5. Nociceptin je extrémně slabě vázán s opioidním receptorem*6 a testy algésie zahrnují test horké desky*7 použitím myši, poškrábání se na ocasu oběma zadními končetinami a škrbnutí oběma zadními končetinami (SBL) test*8 indukující chování a tak podobně a mají odhalující efekt jejich podporující činnost při transmissi informace bolesti. Tyto zprávy ukazují, že nociceptin a ORL-1 receptor mají specifickou afinitu k sobě navzájem a nociceptin byl peptid, který indukoval nebo zesiloval bolest a naopak podle úlohy opioidního peptidu. Nyní se bádá na studii o činnosti tohoto mechanismu je. (*5; Eur. J. Pharmacol., 321, 97, 1997) (*6; J. Biol. Chem., 271, 23642, 1996) (*7; Anesthesia, 45, 1060-1066, 1996) (*8; 18th Analgesic • Opioid Peptide Symposium Abstract, 11-14, 1997).

O ORL-1 receptoru je známa přesnější činnost v centrálním nervovém systému, jako je mozková kůra, hypothalamus, mícha a tak podobně*9 a nociceptin vykazuje větší distributivnost na povrchové vrstvě dorsicornu, kde primární bolest ukončuje aferentní vlákno*10 a algiesiová transmise nociceptinu je převážně způsobena prostřednictvím centrálního nervového systému (*9; J. Neurochemistry, 64, 34-40, 1995) (*10; Neuro Report 7, 3021-3025, 1996).



Bylo také zjištěno, že podávání nociceptinu indukuje nociceptivní hypersenzitivitu (hyperalgesie*3*4, alodynies*11) a že zesílí stimul excitátoru zahřátím a dotekem (*11; Molecular Brain Research, 43, 96-104, 1996).

Podle okolností, o známých látkách, které zvyšují nociceptinovou antagonistickou činnost je známo, že to jsou pouze nociceptinu podobné polypeptidy a benzoylhydrazon naloxanu, oba mají ORL-1 receptorovou afinitu a farmaceutická činidla mající specifickou antagonistickou činnost na ORL-1 receptor nebyla zatím objevena.

Známa analgetika mající chinolinový skelet zahrnují opioid nebo anestetického analgetického antagonistu [Japanese Patent Unexamined Publication No. 63-264460 (EP 277794; BOC Inc.)], analgetika mající rozdílnou činnost mechanismu [Japanese Patent Unexamined Publication No. 62-503030 (US 5104884; Alkaloida Vegyeszeti Gyar, antifungální činnost), WO96/13485 (EP 807105; Fujisawa Pharmaceutical Industries, Ltd., bradykininový antagonist), WO 96/11930 (Smithkline beecham P. L. C., antagonist serotoninového receptoru), Japanese Patent Unexamined Publication No. 59-210084 (US 4839366; Chiesi Farmaceutici S. p. A., inhibice syntézy prostaglandinu), Japanese Patent Unexamined Publication No. 54-73784 (US 4293549; Leo Pharmaceutical Products Limited A/S), FR 1557928 a FR 1543405 (M. Robert ARIES) a tak podobně]. Tyto nezahrnují sloučeniny mající strukturu objevené sloučeniny, ani neuvádějí činnost nociceptinu nebo ORL-1 receptoru, jako v předkládaném vynálezu.

Sloučenina mající chinolinový skelet strukturně podobný tomu, který je uveden ve vynálezu, může být použita pro efekty jiných než analgetických efektů, které jsou uvedeny v DE 831100 a DE 947552 (antikrevní parazitické činidlo), WO97/14681 (terapeutické činidlo abnormality kostního metabolismu), Japanese Patent Unexamined Publication No. 2-167265 (US 5019574; psychoneurotickou funkci zvyšující činidlo), Journal of American Chemistry Society (76, 3703-3708, 1956) (antibakteriální činidlo), HU34479 {objevení chinolinového skeletu jako syntetického intermediátu pro imidazo[4,5-c]chinolinový derivát (analgetikum)} a tak podobně, ačkoli žádný nepopisuje účinnost jako analgetikum.

Podstata vynálezu

Farmaceutické činidlo mající antagonistický nociceptinový účinek, což bylo již dříve popsáno, může vytvořit účinné činidlo proti bolesti, obzvláště proti ostré bolesti, jako je pochirurgická bolest nebo bolesti zapříčiněné senzory nervové abnormality, jako je

hyperalgie a alodynie a tak podobně a bezpečné farmaceutické činidlo vykazující selektivní účinek na ORL-1 receptoru a je bez značných vedlejších efektů.

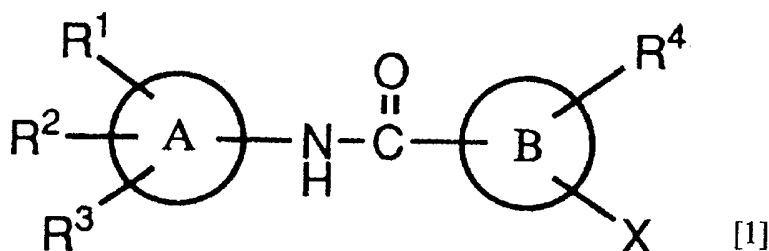
Předkládaný vynález tedy poskytuje farmaceutické činidlo mající účinek mechanismu odlišný od známých analgetik a vedoucí až k antagonistickému nociceptinovému účinku.

Předkládaný vynález také poskytuje novou sloučeninu mající antagonistický nociceptinový účinek, která je použitelná jako analgetikum.

Jako výsledek intenzivní studie vynálezů předkládaného vynálezu v pokusu o vyřešení výše zmíněných problémů, předkládaný vynález nyní poskytuje novou sloučeninu mající analgetický efekt.

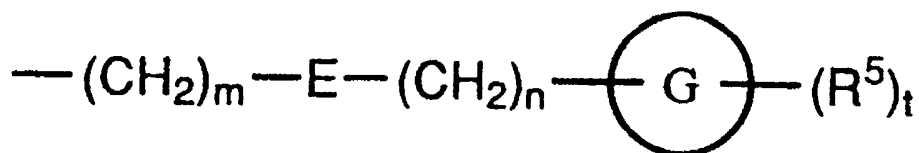
Předkládaný vynález specificky poskytuje následující (1) až (20).

(1) Antagonista nociceptinu obsahující derivát amidu obecného vzorce 1



kde

- R^1 a R^2 jsou stejné nebo rozdílné a každý je atom vodíku, nižší alkyl výhodně substituovaný hydroxyskupinou, aminoskupinou, nižší alkylaminoskupina nebo di(nižší)alkylaminoskupina;
- R^3 a R^4 jsou stejné nebo rozdílné a každý je atom vodíku nebo nižší alkyl;
- kruh A je aryl nebo heterocyklická skupina;
- kruh B je fenyl, thienyl, furyl, pyrrolyl, pyrrolidiny, oxazolyl nebo cyklohexenyl; a
- X je atom vodíku, halogenový atom, nižší alkyl výhodně substituovaný nižší alkoxykupinou, nižší alkenylskupinou, aminoskupinou, kyanoskupinou nebo skupinou obecného vzorce



kde E je jednoduchá vazba, karbonyl, sulfinyl, -O-, -S-, -NHCO-, -CH=CR⁶-, kde R⁶ je atom vodíku, aryl nebo -NR⁷, kde R⁷ je atom vodíku, nižší alkylskupina nebo nižší alkoxykarbonylskupina;

kruh G je aryl, heterocyklická skupina, cykloalkylskupina nebo kondenzovaný aryl;

R⁵ je atom vodíku, hydroxyskupina, nižší alkyl výhodně substituovaný některým halogenovým atomem, hydroxyskupinou, nižší

alkanoyloxyskupinou a nižší alkoxyskupinou výhodně substituovanou nižší alkoxyskupinou, nižší alkoxyskupinou výhodně substituovanou

nižší alkoxyskupinou, aminoskupinou, nižší alkylaminoskupinou,

di(nižší)alkylaminoskupinou, nitroskupinou, kyanoskupinou, nižší

alkanoylskupinou, nižší alkanoyloxyskupinou, karboxyskupinou, nižší alkoxykarbonylskupinou, nižší alkylsulfonylskupinou nebo fenylem;

T je 0 nebo přirozené číslo od 1 do 5, které určuje počet substituentů na kruhu G, kde když t je přirozené číslo od 2 do 5, každá R⁵ může stejná nebo rozdílná;

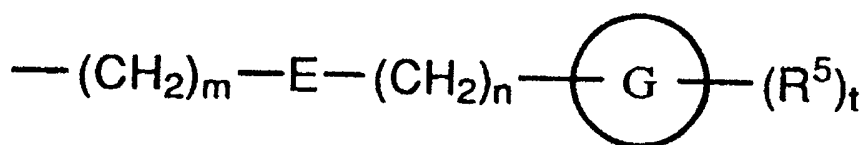
M je 0 nebo přirozené číslo od 1 do 8; a

N je 0 nebo přirozené číslo od 1 do 4

nebo farmaceuticky přijatelné sole této látky jako aktivní složky.

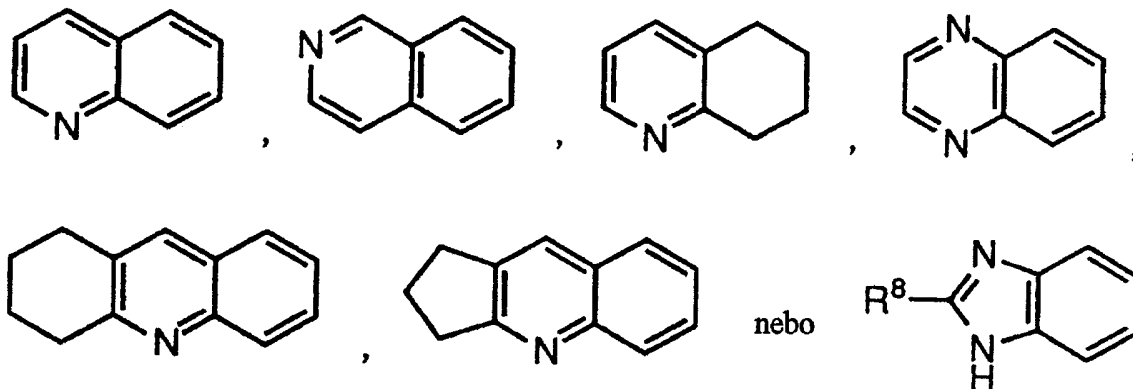
(2) Antagonista nociceptinu obsahující derivát amidu (1) uvedený výše, kde kruh A je chinolyl nebo farmaceuticky přijatelná sůl této látky jako aktivní složka.

(3) Antagonista nociceptinu obsahující derivát amidu (1) uvedený výše, kde kruh B je fenyl a X je skupina obecného vzorce



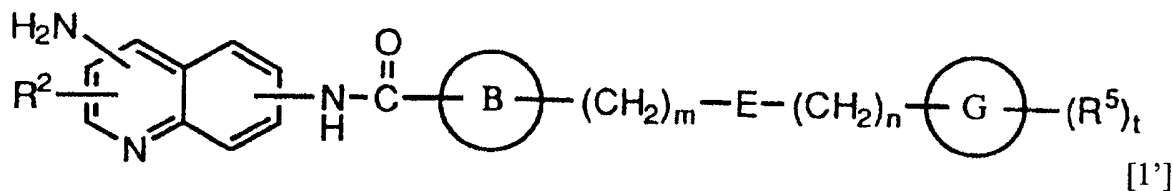
kde E, kruh G, R^5 , t, m a n jsou definovány v (1) nebo farmaceuticky přijatelná sůl této látky jako aktivní složka.

(4) Antagonista nociceptinu obsahující derivát amidu (3) uvedený výše, kde kruh A je



kde R^8 je nižší alkylthioskupina nebo farmaceuticky přijatelná sůl této látky jako aktivní složka.

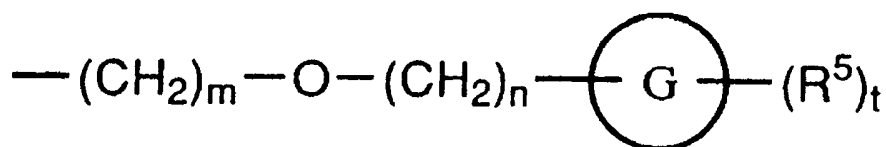
(5) derivát amidu obecného vzorce 1'



kde R^2 , kruh B, E, kruh G, R^5 , t, m a n jsou definovány v (1) nebo farmaceuticky přijatelná sůl této látky.

(6) derivát amidu (5) uvedený výše, kde kruh B je fenyl a R^2 je nižší alkylskupina nebo farmaceuticky přijatelná sůl této látky.

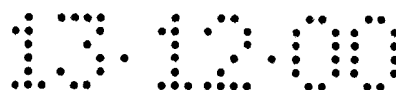
(7) derivát amidu (6) uvedený výše, kde aminoskupina substituuje na 4-pozici chinolinovou kostru, R^2 je methyl substituuující na 2-pozici chinolinovou kostru, E je -O- a kruh B je fenyl mající substituent obecného vzorce



kde kruh G, R^5 , t, m a n jsou definovány v (1) na 2-pozici nebo farmaceuticky přijatelná sůl této látky.

(8) derivát amidu (7) uvedený výše nebo farmaceuticky přijatelná sůl této látky, která je získána ze skupiny, která se skládá z

- N-(4-amino-2-methyl-6-chinolyl)-2-[(4-ethylfenoxy)methyl]benzamid hydrochloridu,
- N-(4-amino-2-methyl-6-chinolyl)-2-[(2,4-dichlorfenoxy)methyl]benzamid hydrochloridu,
- N-(4-amino-2-methyl-6-chinolyl)-2-(fenoxyethyl)benzamid hydrochloridu,
- N-(4-amino-2-methyl-6-chinolyl)-2-[(4-methoxyfenoxy)methyl]benzamid hydrochloridu,
- N-(4-amino-2-methyl-6-chinolyl)-2-[(3,5-dimethylfenoxy)methyl]benzamid hydrochloridu,
- N-(4-amino-2-methyl-6-chinolyl)-2-[(3,4-dimethoxyfenoxy)methyl]benzamid hydrochloridu,
- N-(4-amino-2-methyl-6-chinolyl)-2-[(4-nitrofenoxy)methyl]benzamid,
- N-(4-amino-2-methyl-6-chinolyl)-2-[(2,3-dimethoxyfenoxy)methyl]benzamid hydrochloridu,
- N-(4-amino-2-methyl-6-chinolyl)-2-[(3-methylfenoxy)methyl]benzamid,
- N-(4-amino-2-methyl-6-chinolyl)-2-[(3,5-dimethoxyfenoxy)methyl]benzamid hydrochloridu,
- N-(4-amino-2-methyl-6-chinolyl)-2-[(4-chlorfenoxy)methyl]benzamid hydrochloridu,
- N-(4-amino-2-methyl-6-chinolyl)-2-[(4-acetylfenoxy)methyl]benzamid hydrochloridu,
- N-(4-amino-2-methyl-6-chinolyl)-2-[(4-hydroxyfenoxy)methyl]benzamid hydrochloridu,
- N-(4-amino-2-methyl-6-chinolyl)-2-[(4-methoxymethoxyfenoxy)methyl]benzamid hydrochloridu,
- N-(4-amino-2-methyl-6-chinolyl)-2-[(3-methoxyfenoxy)methyl]benzamid hydrochloridu,
- N-(4-amino-2-methyl-6-chinolyl)-2-[(4-kyanofenoxy)methyl]benzamid hydrochloridu,
- N-(4-amino-2-methyl-6-chinolyl)-2-[(4-methylfenoxy)methyl]benzamid hydrochloridu,
- N-(4-amino-2-methyl-6-chinolyl)-2-[(4-trifluormethylfenoxy)methyl]benzamid hydrochloridu,
- N-(4-amino-2-methyl-6-chinolyl)-2-[(3-nitrofenoxy)methyl]benzamid hydrochloridu,
- N-(4-amino-2-methyl-6-chinolyl)-2-[(2-nitrofenoxy)methyl]benzamid hydrochloridu,
- N-(4-amino-2-methyl-6-chinolyl)-2-[(4-acetoxymethoxyfenoxy)methyl]benzamid hydrochloridu,
- N-(4-amino-2-methyl-6-chinolyl)-2-[(2-methoxyfenoxy)methyl]benzamid hydrochloridu,
- N-(4-amino-2-methyl-6-chinolyl)-2-[(4-aminofenoxy)methyl]benzamid dihydrochloridu,

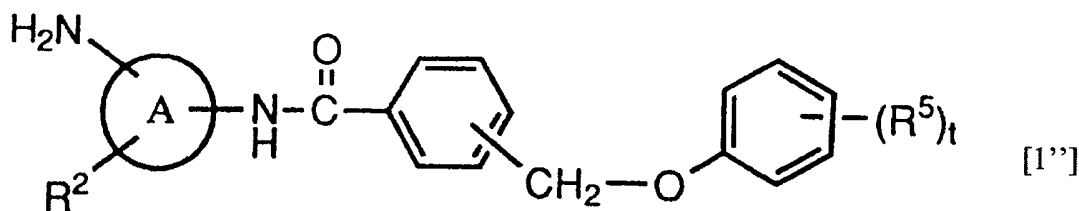


N-(4-amino-2-methyl-6-chinolyl)-2-[(3-chlorfenoxy)methyl]benzamid hydrochloridu,
 N-(4-amino-2-methyl-6-chinolyl)-2-[(4-fluorfenoxy)methyl]benzamid hydrochloridu,
 N-(4-amino-2-methyl-6-chinolyl)-2-[(3,4-dichlorfenoxy)methyl]benzamid hydrochloridu,
 N-(4-amino-2-methyl-6-chinolyl)-2-[(2-chlorfenoxy)methyl]benzamid hydrochloridu,
 N-(4-amino-2-methyl-6-chinolyl)-2-[(4-dimethylaminofenoxy)methyl]benzamid
 dihydrochloridu,
 N-(4-amino-2-methyl-6-chinolyl)-2-[(4-tert-butylfenoxy)methyl]benzamid hydrochloridu,
 N-(4-amino-2-methyl-6-chinolyl)-2-(4-bifenilyloxymethyl)benzamid hydrochloridu,
 N-(4-amino-2-methyl-6-chinolyl)-2-[(4-isopropylfenoxy)methyl]benzamid hydrochloridu,
 N-(4-amino-2-methyl-6-chinolyl)-2-[(4-nitrofenoxy)methyl]benzamid hydrochloridu,
 N-(4-amino-2-methyl-6-chinolyl)-2-[(4-bromfenoxy)methyl]benzamid hydrochloridu,
 N-(4-amino-2-methyl-6-chinolyl)-2-[(4-propylfenoxy)methyl]benzamid hydrochloridu,
 N-(4-amino-2-methyl-6-chinolyl)-2-[(3-fluorfenoxy)methyl]benzamid hydrochloridu,
 N-(4-amino-2-methyl-6-chinolyl)-2-[(3-trifluormethylfenoxy)methyl]benzamid
 hydrochloridu,
 methyl 4-[2-{N-(4-amino-2-methyl-6-chinolyl)karbamoyl}benzyloxy]
 benzoát hydrochloridu,
 N-(4-amino-2-methyl-6-chinolyl)-2-[(4-jodfenoxy)methyl]benzamid,
 N-(4-amino-2-methyl-6-chinolyl)-2-(3-pyridyloxymethyl)benzamid hydrochloridu,
 4-(2-{(4-amino-2-methyl-6-chinolyl)karbamoyl}benzyloxy) benzoát hydrochloridu,
 N-(4-amino-2-methyl-6-chinolyl)-2-[(3-kyanofenoxy)methyl]benzamid hydrochloridu,
 N-(4-amino-2-methyl-6-chinolyl)-2-[(4-mesyfenoxy)methyl]benzamid hydrochloridu,
 N-(4-amino-2-methyl-6-chinolyl)-2-[(2-chlor-4-ethylfenoxy)methyl]benzamid hydrochloridu,
 N-(4-amino-2-methyl-6-chinolyl)-2-[(4-chlor-3-methylfenoxy)methyl]benzamid
 hydrochloridu,
 N-(4-amino-2-methyl-6-chinolyl)-2-[(2-chlor-4-methylfenoxy)methyl]benzamid
 hydrochloridu,
 N-(4-amino-2-methyl-6-chinolyl)-2-[(4-ethylfenoxy)methyl]benzamid,
 N-(4-amino-2-methyl-6-chinolyl)-2-[(4-chlor-3-methylfenoxy)methyl]benzamid,

4-[2-{{(4-amino-2-methyl-6-chinolyl)karbamoyl}benzyloxy}benzylacetát hydrochloridu,
N-(4-amino-2-methyl-6-chinolyl)-2-[(4-hydroxymethylfenoxy)methyl]benzamid
hydrochloridu a

N-(4-amino-2-methyl-6-chinolyl)-2-[(4-ethylfenoxy)methyl]benzamid hydrochloridu
monohdrátu.

(9) Derivát amidu obecného vzorce 1''



kde kruh A, R^2 , R^5 a t jsou definovány v (1) nebo farmaceuticky přijatelná sůl této látky.

(10) Farmaceutický prostředek zahrnující kterýkoliv derivát amidu od (5) do (9) nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl a farmaceuticky přijatelný nosič.

(11) Antagonista nociceptinu obsahující kterýkoliv derivát amidu od (5) do (9) a její farmaceuticky přijatelnou sůl, jako aktivní složku.

(12) Analgetikum obsahující kterýkoliv derivát amidu od (1) do (9) a její farmaceuticky přijatelnou sůl, jako aktivní složku.

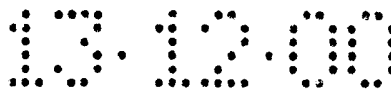
(13) Metoda pro vyjadřování nociceptinového antagonistického účinku, zahrnující podávání kterýkoliv derivátu amidu od (1) do (9) nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl.

(14) Metoda pro léčení bolesti zahrnující podávání kterýkoliv derivátu amidu od (1) do (9) nebo farmaceuticky přijatelné sole této látky.

(15) Použití kterýkoliv derivátu amidu od (1) do (9) nebo farmaceuticky přijatelné sole této látky pro přípravu antagonisty nociceptinu.

(16) Použití kterýkoliv derivátu amidu od (1) do (9) nebo farmaceuticky přijatelné sole této látky pro přípravu analgetika.

(17) Farmaceutický prostředek pro antagonistický nociceptin, který zahrnuje kterýkoliv derivátu amidu od (1) do (9) nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl a farmaceuticky přijatelný nosič.



(18) Komerční sada obsahující farmaceutický prostředek (17) a v ní zahrnuté instrukce, instrukce uvádějí, že farmaceutický prostředek může být použit pro antagonistický nociceptin.

(19) Farmaceutický prostředek pro analgetické použití, který obsahuje kterýkoliv derivátu amidu od (1) do (9) a farmaceuticky přijatelnou sůl této látky a farmaceuticky přijatelný nosič.

(20) Komerční sada obsahující farmaceutický prostředek (19) a v ní zahrnuté instrukce, instrukce uvádějí, že farmaceutický prostředek může být použit pro analgesii.

Každý substituent a část molekuly použité v předkládaném vynálezu jsou definovány následovně.

Halogen je atom fluoru, atom chloru, atom bromu a atom jodu. V R^3 , R^4 , R^5 a R^5 , je vhodněji atom chloru.

Nižší alkyl má lineární nebo větvený řetězec a má od 1 do 6 atomů uhlíku.

Specifické příklady těchto látek zahrnují methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, terc-butyl, pentyl, isopentyl, terc-pentyl, hexyl a tak podobně.

Je to vhodněji lineární nebo větvený alkyl mající od 1 do 4 atomů uhlíku. V R^3 , R^4 , R^7 , R^9 , R^{10} , R^{11} a R^{23} je více vhodněji methyl a R^5 , je více vhodněji methyl nebo ethyl.

Nižší alkoxy má alkylovou část definovanou výše jako nižší alkyl. Specifické příklady zahrnují methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, terc-butoxy a tak podobně.

Nižší alkylthio má alkylovou část definovanou výše jako nižší alkyl. Specifické příklady zahrnují methylthio, ethylthio, propylthio, isopropylthio, terc-butylthio a tak podobně.

Vhodněji, alkylová část je lineární nebo větvený alkyl, který má od 1 do 4 atomů uhlíku. V R^8 je více vhodněji methylthio.

Nižší alkanoyl má alkylovou část definovanou výše jako nižší alkyl. Specifické příklady zahrnují acetyl, propionyl, butyryl, isobutyryl, pivaloyl a tak podobně.

Vhodněji, alkylová část je lineární nebo větvený alkyl, který má od 1 do 4 atomů uhlíku. V R^5 je více vhodněji acetyl.

Nižší alkylsulfonyl má alkylovou část definovanou výše jako nižší alkyl. Specifické příklady zahrnují mesyl, ethylsulfonyl, propylsulfonyl, isopropylsulfonyl, terc-butylsulfonyl a tak podobně.

Vhodněji, alkylová část je lineární nebo větvený alkyl, který má od 1 do 4 atomů uhlíku. V R^5 je více vhodněji mesyl.

Nižší alkanoyloxy má alkylovou část definovanou výše jako nižší alkyl. Specifické příklady zahrnují acetoxy, propionyloxy, butyryloxy, isobutyryloxy, pivaloyloxy a tak podobně.



Vhodněji, alkylová část je lineární nebo větvený alkyl, který má od 1 do 4 atomů uhlíku. V R^5 je více vhodněji acetoxy.

Nižší alkoxykarbonyl má alkylovou část definovanou výše jako nižší alkyl. Specifické příklady zahrnují methoxykarbonyl, ethoxykarbonyl, propoxykarbonyl, isopropoxykarbonyl, terc-butoxykarbonyl a tak podobně.

Vhodněji, alkylová část je lineární nebo větvený alkyl, který má od 1 do 4 atomů uhlíku. V R^5 je více vhodněji methoxykarbonyl a v R^7 je více vhodněji terc-butoxykarbonyl.

Nižší alkyl výhodně substituovaný hydroxyskupinou znamená, že výše zmíněný nižší alkyl je výhodně substituován jednou nebo více hydroxyskupinami a že kratší alkyl může být nesubstituován. Specifické příklady zahrnují methyl, ethyl, propyl, isopropyl, hydroxymethyl, 1,2-dihydroxyethyl, 2-(hydroxymethyl)butyl a tak podobně.

R^1 a R^2 jsou vhodněji methyl, ethyl, propyl, isopropyl nebo hydroxymethyl a více vhodněji methyl nebo ethyl.

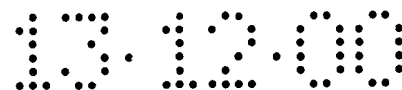
Nižší alkyl výhodně substituovaný nižší alkoxykupinou znamená výše zmíněný nižší alkyl výhodně substituovaný výše uvedeným nižším alkylem, který zahrnuje nesubstituovaný alkyl. Specifické příklady zahrnují methyl, ethyl, methoxymethyl, ethoxymethyl, 2-(methoxymethyl)butyl a tak podobně.

Vhodněji, základ alkylové části je lineární nebo větvený alkyl, který má od 1 do 4 atomů uhlíku. V X je více vhodněji methoxymethyl.

Nižší alkoxy výhodně substituovaný nižší alkoxykupinou znamená výše zmíněný nižší alkoxykupinu výhodně substituovaný výše uvedeným nižší alkoxykupinou, včetně nesubstituované alkoxykupiny. Specifické příklady zahrnují methoxy, ethoxy, methoxymethoxy, methoxyethoxy, 2-(methoxymethyl)butyloxy a tak podobně.

Vhodněji, základ alkylové části je lineární nebo větvený alkyl, který má od 1 do 4 atomů uhlíku. V R^5 je více vhodněji methoxy nebo methoxymethoxy.

Nižší alkyl výhodně substituovaný některým halogenovým atomem, hydroxyskupinou, nižší alkanoyloxyskupinou a výhodně nižší alkoxykupinou nižší alkoxykupinou znamená výše zmíněný nižší alkyl výhodně substituovaný jedním nebo více výše uvedenými halogenovým atomem, hydroxyskupinou, výše uvedenou nižší alkanoyloxyskupinou a výše uvedenou nižší alkoxykupinou výhodně substituovanou nižší alkoxykupinou, každá může být stejná nebo rozdílná a nižší alkyl může být nesubstituovaný. Specifické příklady zahrnují methyl, ethyl, propyl, isopropyl, terc-butyl, hydroxymethyl, 2-hydroxyethyl, 1,2-dihydroxyethyl, methoxyethoxymethyl a tak podobně.



Vhodněji, základ alkylové části je lineární nebo větvený alkyl, který má od 1 do 4 atomů uhlíku. V R^5 je více vhodněji methyl, ethyl, propyl, isopropyl, terc-butyl, hydroxymethyl, acetoxymethyl, trifluoromethyl nebo methoxymethoxymethyl a více vhodněji ethyl.

Nižší alkylamino je monoalkylaminoskupina, kde alkylová část je definována výše jako nižší alkyl. Specifické příklady zahrnují methylamino, ethylamino, propylamino, isopropylamino, terc-butylamino a tak podobně.

Vhodněji, alkylová část je lineární nebo větvený alkyl, který má od 1 do 4 atomů uhlíku. V R^1 a R^2 je více vhodněji methylamino.

Di(nižší)alkylamino je dialkylaminoskupina, kde alkylová část je stejná nebo rozdílná a je definována výše jako nižší alkyl. Specifické příklady zahrnují dimethylamino, diethylamino, methylethylamino, N-propyl N-isobutylamino a tak podobně.

Vhodněji alkylová část je lineární nebo větvený alkyl, který má od 1 do 4 atomů uhlíku. V R^1 , R^2 a R^5 je více vhodněji dimethylamino.

Kratší alkenyl je lineární řetězec mající od 1 do 6 atomů uhlíku.

Příklady této látky zahrnují vinyl, 1-propenyl, 2-propenyl, 1-butenyl, 2-butenyl, 3-butenyl, 1,3-butadienyl, 2,4-butadienyl, 1-pentenyl, 1,3-pentadienyl a 1,3,5-hexatrienyl a tak podobně.

X je vhodněji vinyl.

Aryl je aromatická uhlovodíková skupina, která má od 6 do 18 atomů uhlíku.

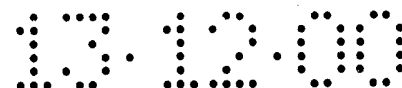
Příklady této látky zahrnují fenyl, naftyl, anthryl, indezyl, azulenyl, fluorfenyl, fenathryl, pyrenyl a tak podobně.

Kruh A je vhodněji fenyl, naftyl, více vhodněji fenyl. Kruh G a R^6 jsou vhodněji fenyl.

Když je kruh G fenyl, substituent R^5 je vhodněji vázán na pozici para.

Heterocyklický kruh je cyklická sloučenina mající jeden nebo více atomů kyslíku, atomů dusíku a atomů síry jako heteroatom, kde více heteroatomů může být obsaženo a počet atomů začleněných do kruhu je od 5 do 20. Specifické příklady této látky zahrnují pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyrrolyl, thienyl, furyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, thiazolyl, chinolyl, isochinolyl, indolyl, benzofuranlyl, benzimidazolyl, imidazolidinyl, indolnyl, pyrrolidinyl, pyrolinyl, piperidinyl, piperazinyl, chromanyl, morfolinyl, fthalazinyl, naftyridinyl, chinazolinyl, chinoxalyl, cinnolinyl, pteridinyl, 4H-chinolizinyl, karbazolyl, 1,3,5-triazinyl, 2,3-dihydrobenzofuranlyl, 5,6,7,8-tetrahydrochinolyl, 5,6,7,8-tetrahydroakrydinyl, 2,3-dihydro-1H-cyklopenta[b]chinolyl a tak podobně.

Kruh G je vhodněji pyridyl, benzofuranlyl nebo 2,3-dihydrobenzofuranlyl, více vhodněji 2,3-dihydrobenzofuranlyl.



Kruh A je vhodněji cyklická sloučenina zahrnující jeden nebo více atomů dusíku jako heteroatomy a počet atomů začleněných do kruhu je od 9 do 14. Více vhodněji, se jedná o chinolyl, isochinolyl, chinoxalyl, benzimidazolyl, 5,6,7,8-tetrahydrochinolyl, 5,6,7,8-tetrahydroakrydinyl, 2,3-dihydro-1H-cyklopenta[b]chinolyl, více vhodněji chinolyl, 5,6,7,8-tetrahydroakrydinyl nebo 2,3-dihydro-1H-cyklopenta[b]chinolyl.

Kruh A je chinolyl, je vhodnější, aby R^1 byl aminoskupina, která substituuje na 4-pozici, R^2 byl nižší alkyl, který substituuje na 2-pozici a -NHCO-, která substituuje na 6-pozici.

Cykloalkyl je nasycený cykloalkyl, který má od 3 do 8 atomů uhlíku, který je ilustrovaný cyklopropylem, cyklobutylem, cyklopentylem, cyklohexylem, cykloheptylem a cyklooktylem.

Kruh G je vhodněji cyklohexyl.

Kondenzovaný aryl je výše definovaný aryl, kde výše definované cykloalkylskupiny jsou kondenzovány, který je cyklická sloučenina, kde počet atomů vytvářejících kruh je od 5 do 18. Specifické příklady zahrnují indanyl, 5,6,7,8-tetrahydro-2-naftyl, 5,6,7,8-tetrahydro-3-naftyl, 1,2,3,4-tetrahydro-2-naftyl, 5,6,7,8-tetrahydro-2-anthryl, 1,2,3-trihydroazulenyl a tak podobně.

Kruh G je vhodněji 5,6,7,8-tetrahydro-2-naftyl.

Chráněná aminoskupina je aminoskupina chráněná skupinou chránící aminoskupinu používanou při typických chemických syntézách. Specifické příklady skupin chránících aminoskupinu zahrnují formyl, acetyl, benzyloxykarbonyl, methoxykarbonyl, terc-butoxykarbonyl, fthaloyl, benzyl, tosyl a tak podobně.

Skupina chránící karboxyskupinu je skupina chránící karboxyskupinu, která je používána při typických chemických syntézách. Specifické příklady těchto látek zahrnují methyl, methoxyethoxyethyl, fenacyl, fthalimidomethyl, ethyl, 2,2,2-trichlorethyl, 2-methylthioethyl, terc-butyl, benzyl, p-nitrobenzyl, p-methoxybenzyl, terc-butyl dimethylsilyl a tak podobně.

Skupina chránící hydroxyskupinu je skupina chránící hydroxyskupinu, která je používána při typických chemických syntézách. Specifické příklady těchto látek zahrnují trimethylsilyl, terc-butyl dimethylsilyl, methyl, benzyl, p-methoxybenzyl, terc-butyl, trityl, tetrahydropyranyl, methoxymethyl, methoxyethoxyethyl, acetyl, benzoyl a tak podobně.

Ve výše zmíněných obecných vzorcích [1], [1'] a [1''], každý symbol znamená výhodněji následující.

Kruh G je vhodněji aryl.

R^5 je vhodněji atom halogenu; nižší alkyl výhodně substituovaný některým atomem halogenu, hydroxyskupinou, nižší alkanoyloxyskupinou a nižší alkoxykupinou výhodně



substituovanou nižší alkoxykupinou; nižší alkoxykupina výhodně substituovaná nižší alkoxykupinou; nitroskupinou; kyanoskupinou; nebo nižší alkanoylskupinou a více vhodněji nižším alkylem výhodně substituovaným některým atomem halogenu, hydroxykupinou, nižší lkanoyloxyskupinou a nižší alkoxykupinou výhodně substituovanou nižší alkoxykupinou.

T je Vhodněji 0 nebo přirozené číslo 1 nebo 2, více vhodněji 1.

E je vhodněji jednoduchá vazba nebo -O-, více vhodněji -O-.

Když E je -O-, m je vhodněji celé číslo od 1 do 7, více vhodněji 1 a n je vhodněji 0. Když E je jednoduchá vazba, m + n je vhodněji 2.

Sloučenina obecného vzorce [1] zahrnuje rozličné izomery. Například zde existuje geometrická izomerie E a Z, když existuje(i) asymetrický(é) atom(y) uhlíku, stereoizomer(y) (například enantiomery a diastereomery). V závislosti na případě, tautomery mohou existovat v předkládaném vynálezu. Z tohoto důvodu, předkládaný vynález zahrnuje všechny tyto izomery a jejich směsi.

Farmaceutická sůl výše zmíněné látky může být některá sůl, pokud je schopná vytvořit netoxickou sůl se sloučeninou zmíněnou výše v obecném vzorci [1], [1'] a [1'']. Příklady takovýchto látek zahrnují sole anorganických kyselin, jako je kyselina chlorovodíková, kyselina sírová, kyselina fosforečná, kyselina bromovodíková a tak podobně; sůl organické kyseliny, jako je kyselina šťavelová, kyselina malonová, kyselina citrónová, kyselina fumarová, kyselina mléčná, kyselina jablečná, kyselina jantarová, kyselina vinná, kyselina octová, kyselina glukonová, kyselina askorbová, kyselina methylsírová, kyselina benzylsírová a tak podobně; sole s anorganickými bázemi, jako je hydroxid sodný, hydroxid draselný, hydroxid vápenatý, hydroxid hořečnatý, hydroxid amonný a tak podobně; sole s anorganickými bázemi, jako je methylamin, diethylamin, triethylamin, triethanolamin, ethylendiamin, tris(hydroxymethyl)methylamin, guanidin, cholin, cinchonin a tak podobně; nebo sole s aminokyselinou, jako je lysin, arginin, alanin a tak podobně. Předkládaný vynález dále zahrnuje sloučeniny obsahující vodu a hydráty a solváty každé sloučeniny.

Předkládaný vynález dále zahrnuje neúčinné formy léčiv a metabolitů každé sloučeniny. Neúčinná forma léčiva je sloučenina předkládaného vynálezu, která má rozložitelnou chemickou nebo metabolickou skupinu a která vykazuje účinnost při tvorbě její původní formy po podání léčiva pacientovi, v čemž jsou zahrnuty komplexy bez kovalentních vazeb a bez solí.

Když je sloučenina předkládaného vynálezu použita jako farmaceutický přípravek, je normálně smíchána s konvenčně známým farmaceuticky přijatelným nosičem, masťovým základem, plnidlem, dezintegrátorem, stabilizátorem, ochranným prostředkem, pufrem,

emulgátorem, aromatickou látkou, barvicím činidlem, sladidlem, zahušťovadlem, ochucovací látkou, rozpouštědlem, a dalšími přídatnými látkami, obzvláště s vodou, rostlinným olejem, alkoholem (například ethanolem, benzylalkoholem a tak podobně), polyethylenglykolem, glycerol triacetátem, želatinou, cukrem (například laktosou, škrobem a tak podobně), stearátem hořečnatým, mastkem, lanolinem, vazelínou a tak podobně a jsou dány do tablet, pilulek, prášku, granulí, čípků, injekcí, očních kapek, kapaliny, kapslí, pastilek, aerosolu, elixírů, suspenzí, emulzí, sirupů a tak podobně konvenčními metodami, které mohou být podávány systematicky nebo lokálně orálním nebo parenterálním podáváním.

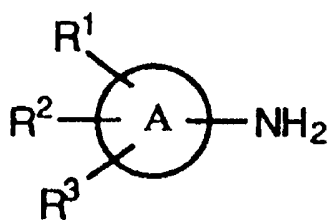
Protože je dávka závislá na věku, váze těla, symptomech terapeutického účinku, způsobu podávání a tak podobně, je všeobecně od 0,01 mg do 1 g na dávku, která je podávána jednou nebo několikrát denně dospělým osobám.

Jeden příklad produkční metody sloučeniny předkládaného vynálezu je ukázán níže, ale předkládaný vynález není omezen touto produkční metodou.

V každém kroku, při zpracování reakčních produktů mohou být použity techniky, jako je izolace a purifikace, krystalizace a rekrystalizace, kapalinová chromatografie na silikagelu, preparační HPLC a tak podobně, které mohou být přiměřeně použity a kombinovány. Pokud je to nezbytné, chránicí skupina může být začleněna do funkčních skupin a chránění může být odstraněno po provedení reakce.

Produkční metoda 1

Syntetická metoda sloučeniny následujícího obecného vzorce je uvedena níže v tomto vynálezu.



[I]

kde kruh A, R¹, R² a R³ jsou definovány výše.

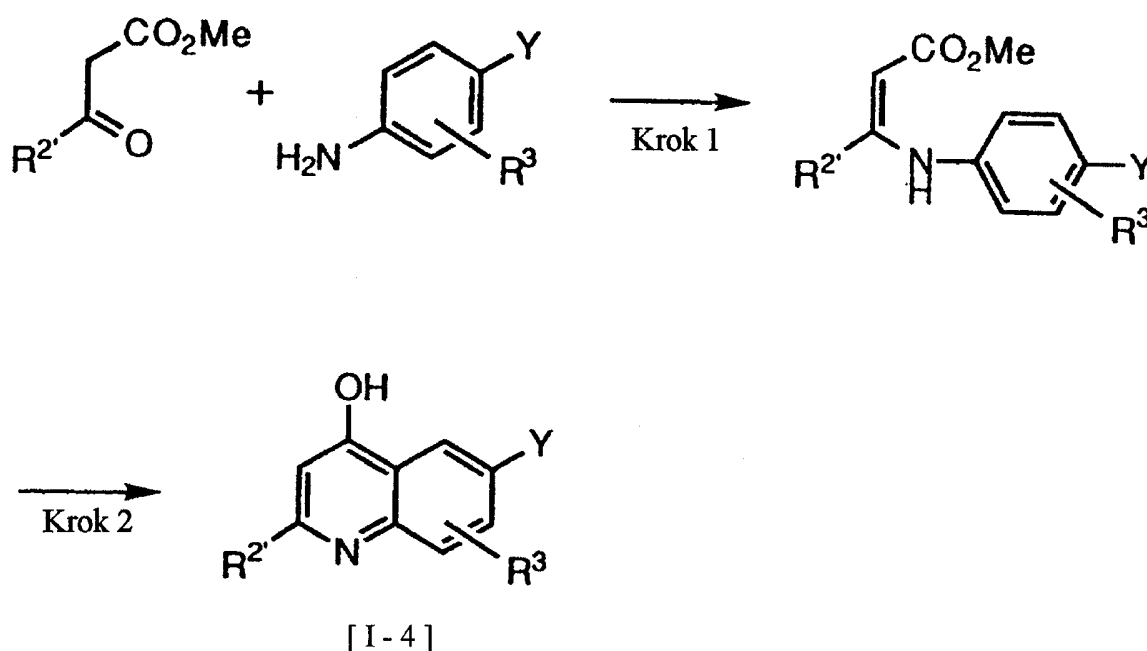
Když kruh A je chinolinový cyklus, potom byly použity pro syntézu následující metody: syntetická metoda chinolinu dle CAMPS, syntetická metoda chinolinu dle COMBES, syntetická metoda chinolinu dle Friedlandera, syntetická metoda chinolinu dle Knorra,

syntetická metoda chinolinu dle Niementowskiho a podobné metody. Část sloučeniny může být získána jako komerčně dostupná reagensie.

Produkční metody chinolinového kruhu mající substituent jsou uvedeny níže v tomto vynálezu.

Produkční metoda 1-1

V této produkční metodě, ester β -ketokyseliny a anilín reagují za vzniku 4-hydroxychinolinu.



kde R^3 je definováno výše, $R^{2'}$ je nižší alkyl a Y je nitroskupina nebo chráněná aminoskupina.

Krok 1

Sloučenina [I-1] a sloučenina [I-2] jsou kondenzovány v alkoholickém rozpouštědle, jako je methanol, ethanol, n-propanol, isopropanol a tak podobně, při pokojové teplotě nebo při zahřívání za vzniku sloučeniny [I-3].

Krok 2

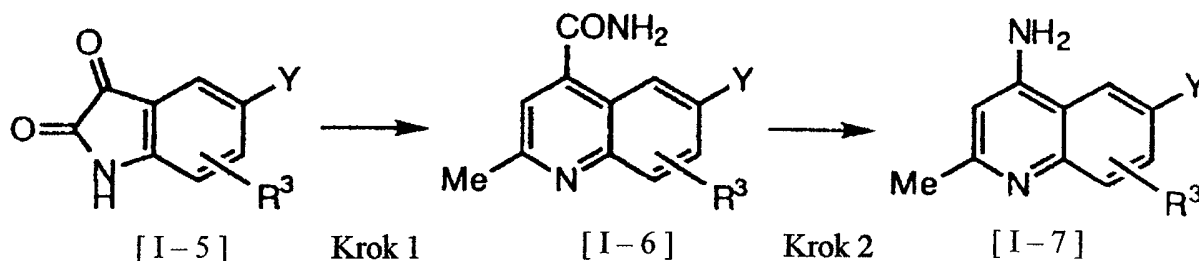
Sloučenina [I-3] je získána produkční metodou 1-1 krokem 1 je přidána po částech do zahřátého rozpouštědla a cyklizací dává sloučeninu [I-4].

Vhodné rozpouštědlo je difenyléter nebo směs difenyléteru a difenylu, jako je Dowtherm A (obchodní značka Fluka).

Tato produkční metoda může být aplikována na sloučeninu [I-1], kde α -pozice esteru β -ketokyseliny je substituována nižším alkylem.

Produkční metoda 1-2

Podle této produkční metody, chinolin je získán z isatinu.



kde R^3 a Y jsou definovány výše.

Krok 1

Sloučenina [I-5], aceton a vodný roztok amoniaku reaguje za tlaku a při zahřívání za vzniku sloučeniny [I-6].

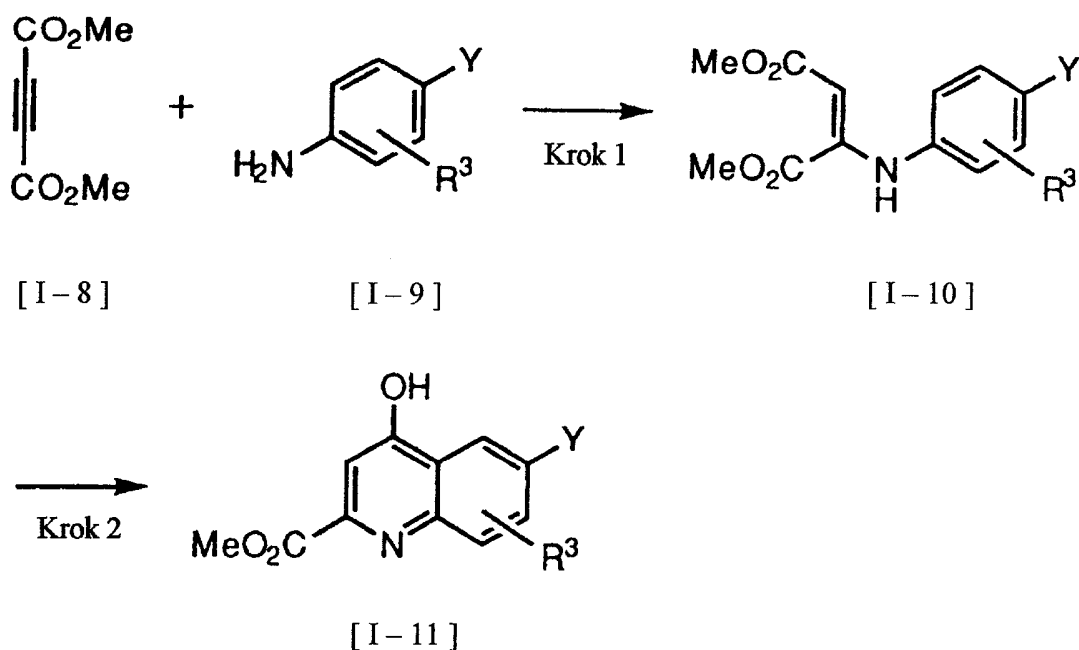
Krok 2

Sloučenina [I-6] získaná produkční metodou 1-2 krokem 1 reaguje v přítomnosti oxidačního činidla, jako je chlornan sodný, bromnan sodný a tak podobně, za chlazení a získaná reakční směs je přidána po kapkách do horké vody a dále zahřívána za vzniku sloučeniny [I-7].

Následující produkční metoda může být použita k zavedení specifického substituentu nebo specifického substitučního místa.

Produkční metoda 1-3

Podle této produkční metody, 4-hydroxy-2-methoxykarbonylchinolin je získán z acetylendikarboxylové sloučeniny a anilínu. Methoxykarbonylová skupina této sloučeniny může být konvertována redukcí na hydroxymethylovou skupinu v dalším kroku.



kde R³ a Y jsou definovány výše.

Krok 1

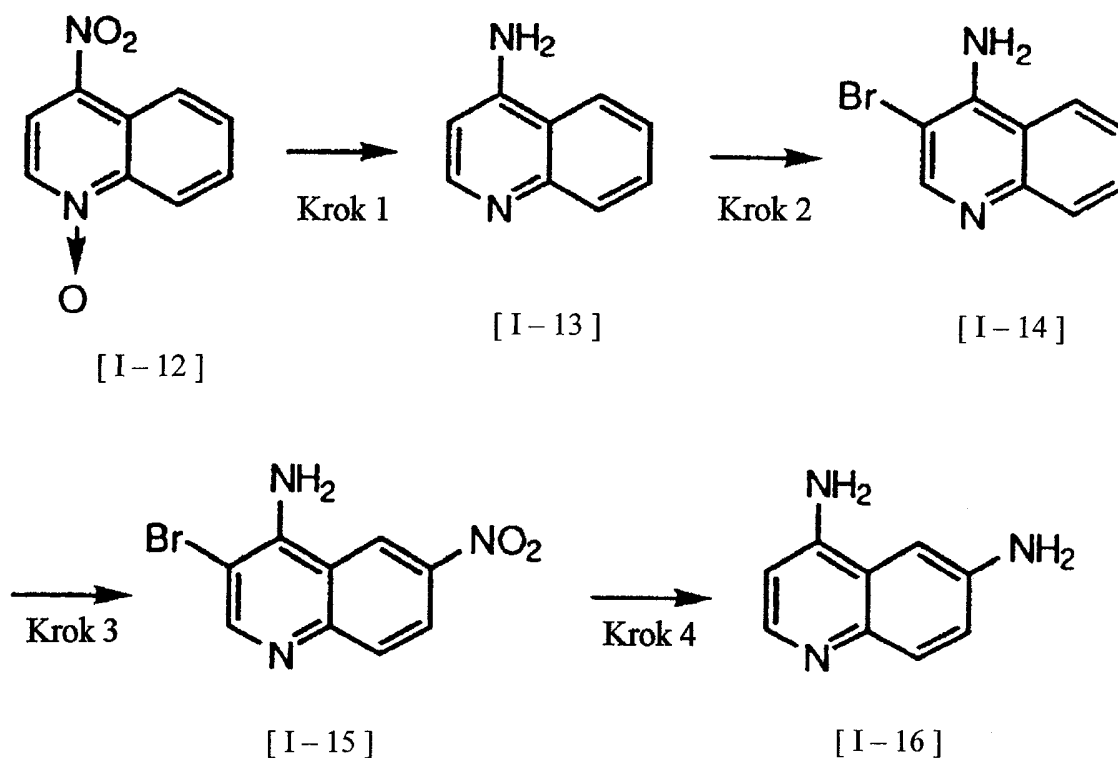
Sloučenina [I-8] a sloučenina [I-9] jsou kondenzovány stejným způsobem jako v produkční metodě 1-1, kroku 1 za vzniku sloučeniny [I-10].

Krok 2

Sloučenina [I-10] získaná produkční metodou 1-3, krokem 1 je cyklizována stejným způsobem jako v produkční metodě 1-1, kroku 2 za vzniku sloučeniny [I-11].

Produkční metoda 1-4

Podle této produkční metody, 4,6-diaminochinolinová sloučenina je získána z N-oxidu 4-nitrochinolinu.



Krok 1

Sloučenina [I-12] a kovové železo reagují v kyselém rozpouštědle, jako je kyselina chlorovodíková, kyselina octová a tak podobně, při zahřívání a výsledný roztok po zalkalizování dává sloučeninu [I-13].

Alternativně mohou být použity typické redukce za použití cínu nebo chloridu cínatého a koncentrované kyseliny chlorovodíkové; alkalického kovového sulfidu, jako je vodný roztok sulfidu sodného; katalycké redukce a tak podobně.

Krok 2

Sloučenina [I-13] získaná produkční metodou 1-4, krokem 1 reaguje s bromem v kyselině octové za chlazení nebo při pokojové teplotě za vzniku halogenované sloučeniny [I-14].

Alternativně halogenační činidlo, jako je hypohalid (například chlornan a tak podobně), N-bromsukcimid a tak podobně může být použito místo bromu k halogenaci.

Krok 3

Sloučenina [I-14] získaná produkční metodou 1-4, krokem 2 je podrobena nitraci za použití kyseliny sírové jako rozpouštědla a za chlazení je přidána koncentrovaná kyselina dusičná za vzniku sloučeniny [I-15].

Kyselina dusičná nebo směs anorganického dusičnanu s kyselinou sírovou může být použito místo pro nitraci místo směsi kyselina dusičná-kyselina sírová.

Krok 4

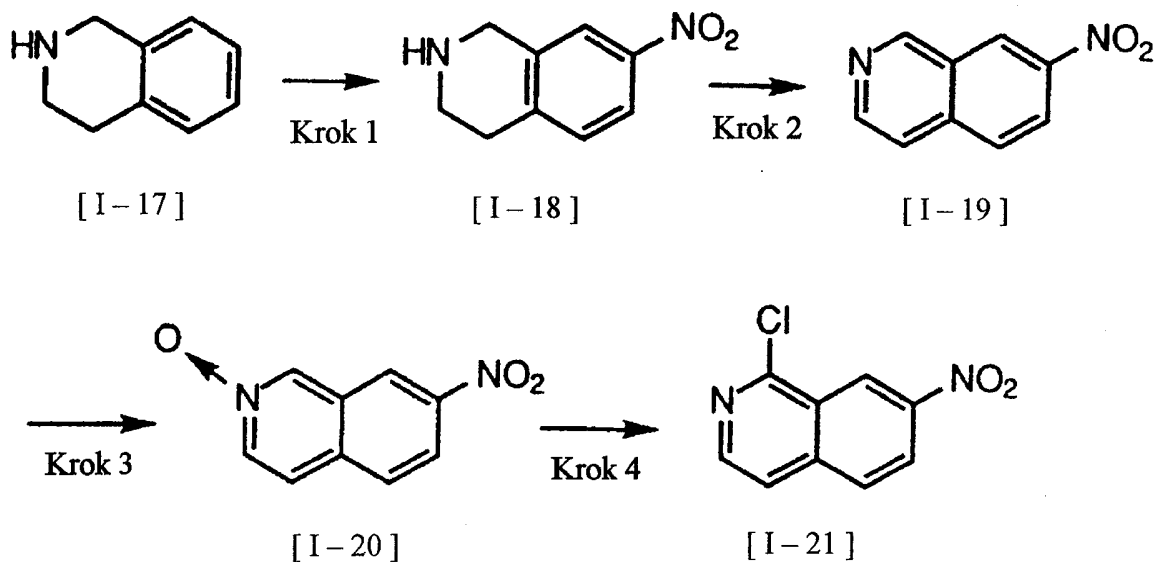
Sloučenina [I-15] získaná produkční metodou 1-4, krokem 3 je podrobena katalytické redukci v přítomnosti hydrogenačního katalyzátoru v alkoholickém rozpouštědle, jako je methanol, ethanol, n-propanol, isopropanol a tak podobně přidáním kyseliny chlorovodíkové nebo roztoku kyseliny bromovodíkové v kyselině octové při pokojové teplotě nebo za zahřívání a při normálním nebo vysokém tlaku za vzniku sloučeniny [I-16].

Příklady hydrogenačního katalyzátoru zahrnují paladium na uhlíku, hydroxid paladnatý, paladiovou čerň, Raney nikl, oxid platičitý a tak podobně.

Příklady syntézy, kde kruh A je isochinolinový cyklus jsou uvedeny níže v tomto vynálezu.

Produkční metoda 1-5

Podle této produkční metody 1-halogeno-7-nitroisochinolin je získán z tetrahydroisochinolinu.



Krok 1

Sloučenina [I-17] je podrobena nitraci stejným způsobem jako v produkční metodě 1-4, kroku 3 za vzniku sloučeniny [I-18].

Krok 2

Sloučenina [I-18] získaná v produkční metodě 1-5, kroku 1 je podrobena dehydrogenaci po dobu několika dní za použití Fremyho sole ve 4 % vodném roztoku uhličitanu sodného při pokojové teplotě za vzniku sloučeniny [I-19].

Krok 3

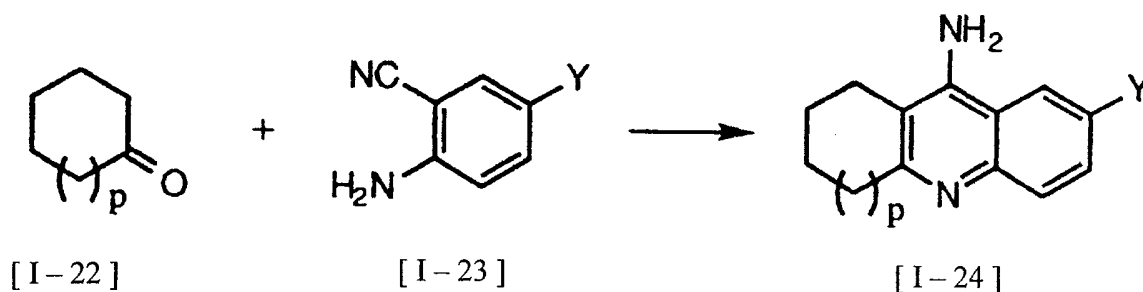
Sloučenina [I-19] získaná v produkční metodě 1-5, kroku 2 reaguje s kyselinou m-chlorperbenzoovou v halogenovaném rozpouštědle, jako dichlormethan, chloroform, oxid uhličitý a tak podobně při pokojové teplotě N-oxidací vzniká sloučenina [I-20].

Krok 4

Sloučenina [I-20] získaná v produkční metodě 1-5, kroku 3 reaguje s chloridem fosforilylu v uhlovodíkovém rozpouštědle, jako je toluen, xylen a tak podobně a zahříváním dává sloučeninu [I-21].

Produkční metoda 1-6

Podle této produkční metody kondenzovaná chinolinová sloučenina s cykloalkylem je získána kondenzací nasyceného cyklického ketonu a antranilonitrilové sloučeniny.

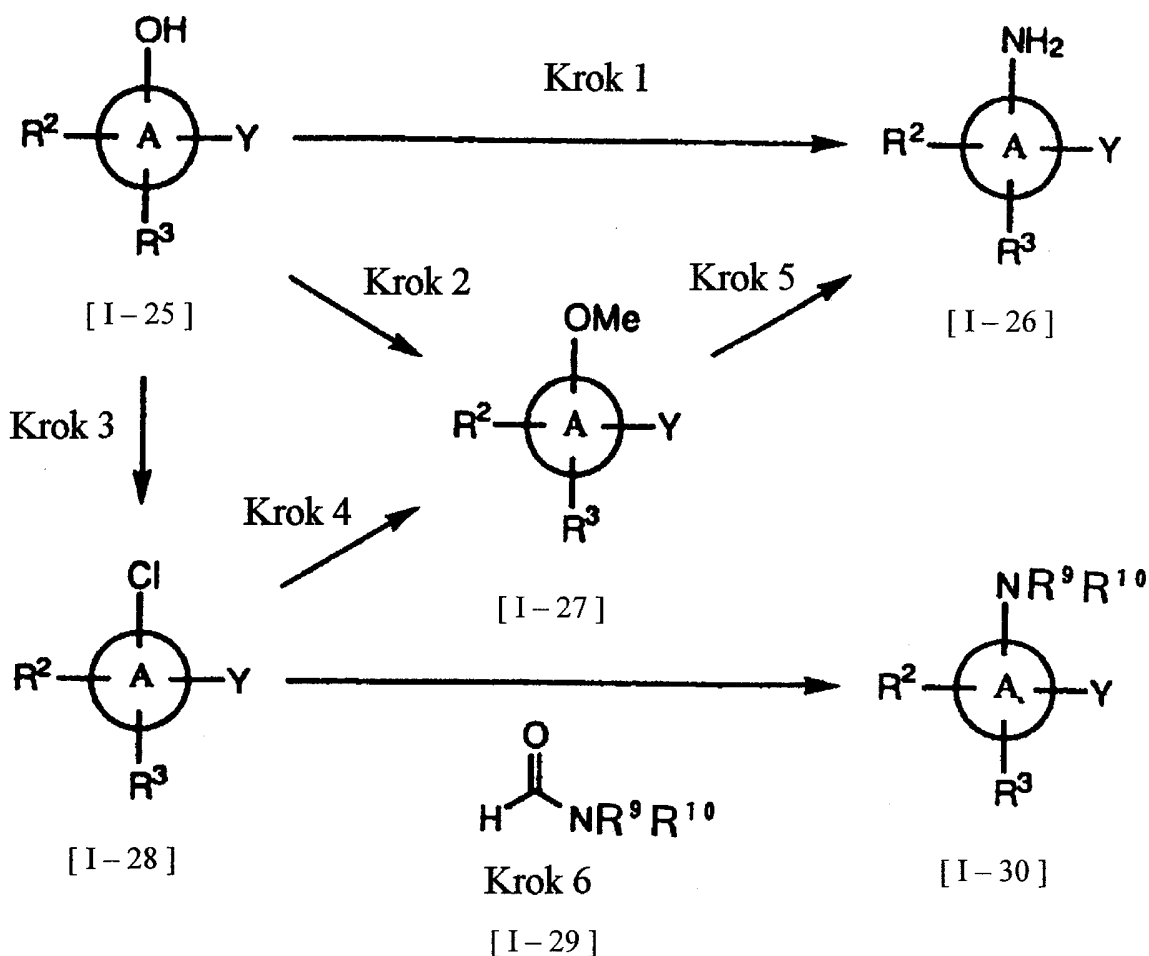


kde Y je definováno výše a p je 0 nebo přirozené číslo 1.

Kyselý katalyzátor, jako je Lewisova kyselina (například chlorid zinečnatý) je přidána do směsi sloučeniny [I-22] a sloučeniny [I-23] a kondenzací za současného zahřívání vzniká sloučenina [I-24].

Produkční metoda 1-7

Podle této produkční metody substituent sloučeniny je substituován aminoskupinou nebo substituovanou aminoskupinou.



kde kruh A, R^2 , R^3 a Y jsou definovány výše, R^9 je atom vodíku nebo nižší alkyl a R^{10} je nižší alkyl.

Krok 1

Sloučenina [I-25] získaná produkční metodou 1-1 nebo komerčně dostupná látka reaguje s chlórsulfonylisocyanátem v acetonitrilu nebo v dichlorethanu a zahříváním dává sloučeninu [I-26].

Krok 2

Sloučenina [I-25] získaná produkční metodou 1-1 nebo komerčně dostupná látka reaguje s alkylačním činidlem v rozpouštědle za zahřátí nebo při pokojové teplotě za vzniku sloučeniny [I-27].

Jako alkylační činidlo je použit dimethylsulfát nebo methyl p-toluensulfonát k zavedení methoxyskupiny ve schématu.

Příklady vhodného rozpouštědla zahrnují uhlovodíková rozpouštědla, jako je benzen, toluen, hexan, xylen a tak podobně; a éterová rozpouštědla, jako je 1,4-dioxan, diethyléter, 1,2-dimethoxyethan, tetrahydrofuran a tak podobně.

Krok 3

Sloučenina [I-25] získaná produkční metodou 1-1 nebo komerčně dostupná látka reaguje s halogenačním činidlem, jako je chlorid fosforylu, fluorid fosforečný a tak podobně při zahřívání a reakční směs je zalkalizována za vzniku sloučeniny [I-28].

Krok 4

Sloučenina [I-28] získaná produkční metodou 1-5 nebo produkční metodou 1-7, krokem 3 nebo komerčně dostupná sloučenina reaguje s kovovým alkoxidem v alkoholovém rozpouštědlo, jako je methanol, ethanol, propanol, butanol a tak podobně a zahříváním dává sloučeninu [I-27].

Jako kovový alkoxid je použit methanolát sodný a jako rozpouštědlo je použit methanol, jako příslušné alkoholové rozpouštědlo k zavedení methoxy skupiny, viz schéma.

Krok 5

Sloučenina [I-27] získaná produkční metodou 1-7, krokem 2 nebo produkční metodou 1-7, krokem 4 nebo komerčně dostupná sloučenina reaguje s aminačním činidlem, jako je octan amonný a tak podobně a zahříváním dává sloučeninu [I-26].

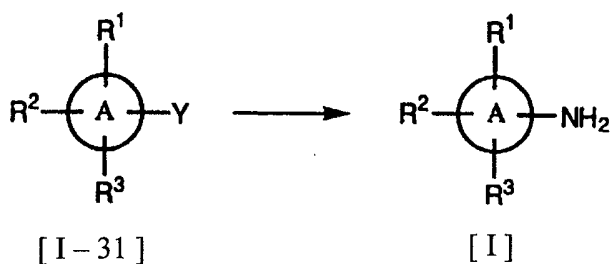
Krok 6

Sloučenina [I-28] získaná produkční metodou 1-7, krokem 3 nebo komerčně dostupná sloučenina reaguje se sloučeninou [I-29] v přítomnosti báze, jako je uhličitan draselný, uhličitan sodný, hydroxid sodný, hydroxid draselný, hydroxid lithný a tak podobně a zahříváním vzniká sloučenina [I-30].

Sloučenina [I-25] v této produkční metodě 1-7 může být sloučenina [I-11] získána produkční metodou 1-3.

Produkční metoda 1-8

Podle této produkční metody aminochránící skupina je eliminována nebo nitroskupina je redukována.



kde kruh A, R^1 , R^2 , R^3 a Y jsou definované výše.

Když Y je chráněná aminoskupina, pak je použita typická metoda k odstranění chránící skupiny.

Například, když je chránící skupina acetyl, potom je přidána koncentrovaná kyselina chlorovodíková ke sloučenině [I-31] získané produkční metodou 1-7 nebo komerčně dostupné sloučenině a směs je deacetylována zahříváním za vzniku sloučeniny [I].

Místo koncentrované kyseliny chlorovodíkové může být použito zahřívání k koncentrovanému hydroxidu amonnému, hydroxidu draselnému a tak podobně.

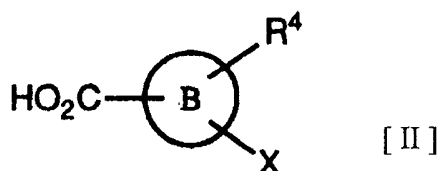
Když Y je nitroskupina, je použita typická metoda konverze redukce nitroskupiny na aminoskupinu. Například sloučenina [I-31] získaná produkční metodou 1-7 nebo komerčně dostupná sloučenina je katalyticky redukována v rozpouštědle při pokojové teplotě nebo za zahřívání, při normálním nebo zvýšeném tlaku za použití hydrogenačního katalyzátoru a vzniká sloučenina [I].

Příklady rozpouštědel zahrnují éterová rozpouštědla, jako je 1,4-dioxan, diethyléter, 1,2-dimethoxyethan, tetrahydrofuran a tak podobně; polární rozpouštědla, jako je dimethylformamid, dimethylsulfoxid, acetonitril, aceton a tak podobně; alkoholická rozpouštědla, jako je methanol, ethanol, propanol, butanol a tak podobně; estery, jako je mravenčan ethylnatý, octan ethylnatý, octan butylnatý a tak podobně; vodu; nebo směsi výše uvedených rozpouštědel.

Hydrogenační katalyzátor může být paladium na uhlíku, hydroxid paladnatý, paladiová čerň, Raney nikl, oxid platičitý a tak podobně.

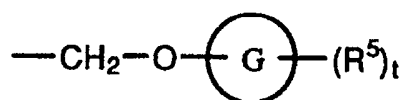
Produkční metoda 2

Syntetická metoda sloučeniny obecného vzorce II je uvedena níže.



kde kruh B, R^4 a X jsou definovány výše.

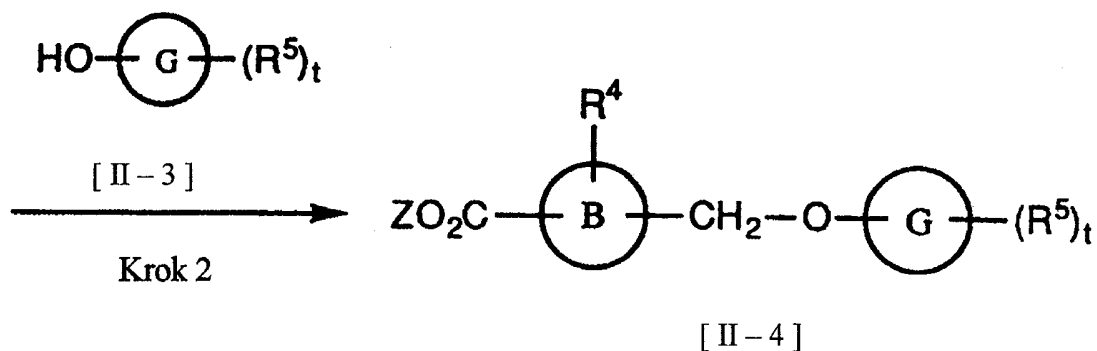
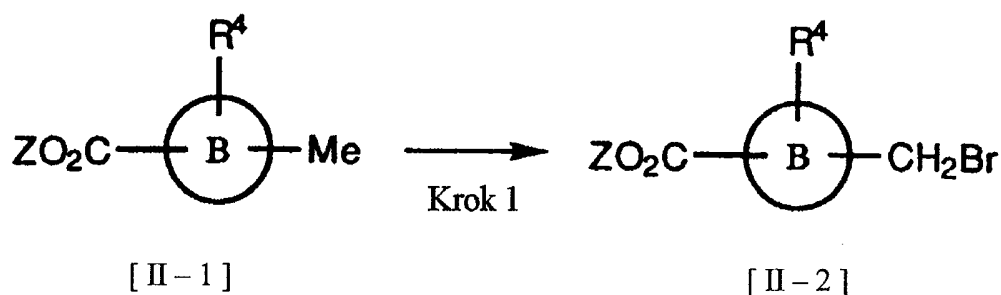
Když X je skupina mající obecný vzorec



kde kruh G, R⁵ a t jsou definovány výše, což ilustruje následující produkční metodu.

Produkční metoda 2-1

Podle této produkční metody methyl nebo methylem substituovaná karboxylová kyselina je konvertována na éter.



kde kruh B, G, R⁴, R⁵ a t jsou definovány výše a Z je chránící karboxyskupina.

Krok 1

Sloučenina [II-1] reaguje s iniciátorem radikálů, jako je benzoylperoxid, azobisisobutyronitril a tak podobně a s N-bromsukcimidem za vzniku sloučeniny [II-2].

Krok 2

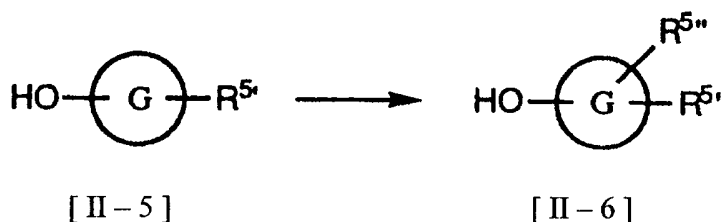
Sloučenina [II-2] získaná produkční metodou 2-1, krokem 1 reaguje se sloučeninou Sloučenina [II-3] v rozpouštědle za přítomnosti báze, jako je uhličitán draselný, uhličitán sodný, hydroxid lithný, hydroxid sodný, hydroxid draselný, hydrid lithný, hydrid draselný, hydrid sodný a tak podobně při zahřívání za vzniku sloučeniny [II-4].

Příklady rozpouštědel zahrnují uhlovodíková rozpouštědla, jako je benzen, toluen, hexan, xylen a tak podobně; éterová rozpouštědla, jako je 1,4-dioxan, diethyléter, 1,2-dimethoxyethan, tetrahydrofuran a tak podobně; polární rozpouštědla, jako je dimethylformamid, dimethylsulfoxid, acetonitril, aceton a tak podobně; alkoholická rozpouštědla, jako je methanol, ethanol, propanol, butanol a tak podobně.

Mnoho sloučenin obecného vzorce [II-3] může být snadno získáno jako komerčně dostupné sloučeniny, ale těžce dostupné sloučeniny mohou být syntetizovány následujícími produkčními metodami.

Produkční metoda 2-2

Podle této produkční metody cyklická sloučenina mající substituent je substituována halogenem.



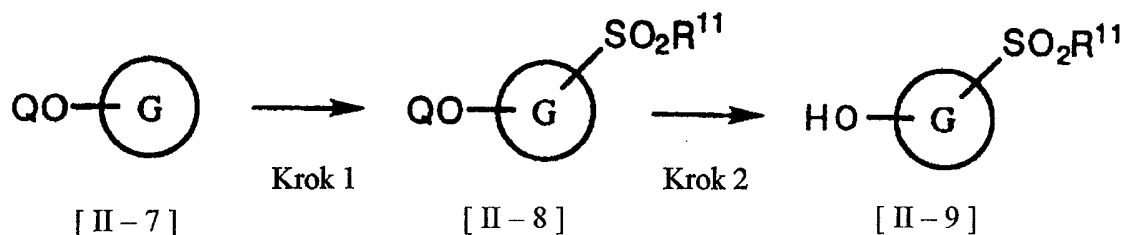
kde G je definován výše, $\text{R}^{5'}$ je nižší alkyl a $\text{R}^{5''}$ je halogenový atom.

Stejným způsobem jako v produkční metodě 1-4, kroku 2 sloučenina [II-5] je halogenována za vzniku sloučeniny [II-6].

Použitím sulforylchloridu jako halogenačního činidla sloučenina je halogenována v halogenovém rozpouštědle, jako je dichlormethan, chloroform, chlorid uhličitý, tetrachlorethylen a tak podobně k substituci chlorového atomu do ortho-pozice 4-alkylsubstituovaného fenolu.

Produkční metoda 2-3

Podle této produkční metody cyklická sloučenina je substituována alkylsulfonylem.



kde kruh G je definován výše, Q je hydroxyl chránící skupina a R¹¹ je nižší alkyl.

Krok 1

Sloučenina [II-7] reaguje s anhydridem alkylsulfonové kyseliny, jako methansulfonylanhydrid v halogenovém rozpouštědle, jako je dichlormethan, chloroform, chlorid uhličitý, tetrachlorethylen a tak podobně a zahříváním vzniká sloučenina [II-8].

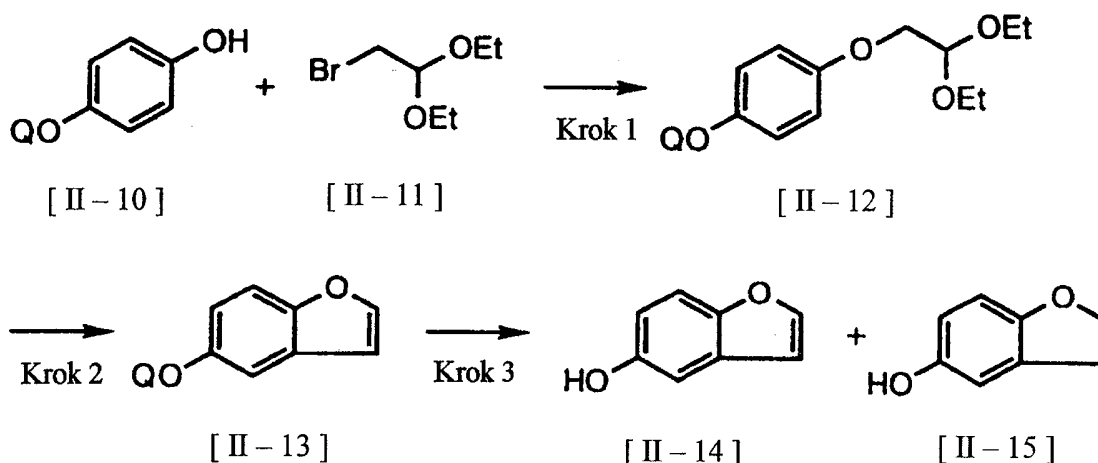
Krok 2

Sloučenina [II-8] získaná produkční metodou 2-3, krokem 1 je zbavena chránící skupiny konvenční metodou za vzniku sloučeniny [II-9].

Například, když R¹¹ je methyl, pak je přidán vodný roztok bromovodíku a směs je zahřívána nebo je zahřívána s kyanidem sodným v dimethylsulfoxidu, aby byla odstraněna chránící skupina.

Produkční metoda 2-4

Podle této produkční metody benzofuranová sloučenina nebo 2,3-dihydrobenzofuranová sloučenina je syntetizována z fenolické sloučeniny.

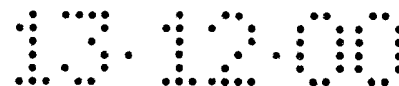


kde Q je definováno výše.

Krok 1

Sloučenina [II-10] je kondenzována se sloučeninou [II-11] v polárním rozpouštědle, jako je dimethylformamid, dimethylsulfoxid, acetonitril, aceton a tak podobně v přítomnosti báze, jako je uhličitán draselný, uhličitán sodný, hydroxid lithný, hydroxid sodný, hydroxid draselný, hydrid lithný, hydrid draselný, hydrid sodný a tak podobně při zahřívání za vzniku sloučeniny [II-12].

Krok 2



Příklady vhodných rozpouštědel zahrnují uhlovodíková rozpouštědla, jako je benzen, toluen, hexan, xylen a tak podobně; halogenovaná rozpouštědla, jako jsou dichlormethan, chloroform, chlorid uhličitý, 1,2-dichlorethan a tak podobně; éterová rozpouštědla, jako jsou 1,4-dioxan, diethyléter, 1,2-dimethoxyethan, tetrahydrofuran a tak podobně, polární rozpouštědla, jako je dimethylformamid, dimethylsulfoxid, acetonitril a tak podobně a směsi výše uvedených rozpouštědel.

Pro získání amidu pomocí kondenzace může být použito zvýšení výtěžku, snížení ceny zvýšení účinnosti produkce, redukce odstranění chránící skupiny a tak podobně.

Například, když sloučenina [I] a sloučenina [II] má nitroskupinu, potom nitroskupina může být redukována po vzniku amidu pomocí kondenzace nebo když sloučenina [I] a sloučenina [II] má funkční skupinu, jako je hydroxyl a tak podobně, odstranění chránící skupiny může být provedeno po vzniku amidu pomocí kondenzace.

Alternativně, methoxy karbonylem substituovaná sloučenina, získaná produkční metodou 1-3 a produkční metodou 3 je přidána do éterového rozpouštědla, jako je 1,4-dioxan, diethyléter, 1,2-dimethoxyethan, tetrahydrofuran a tak podobně, a aby došlo k redukci, je přidán tetrahydroboritan lithný po částech v atmosféře argonu za současného chlazení za vzniku sloučeniny substituované hydroxymethylem.

Příklady provedení vynálezu

Sloučenina obecného vzorce 1 předkládaného vynálezu a výše uvedená produkční metoda jsou speciálně vysvětleny na příkladech uvedených na následujících stránkách. Je nezbytní říci, že předkládaný vynález není omezen těmito příklady.

Příprava příkladu 1-1

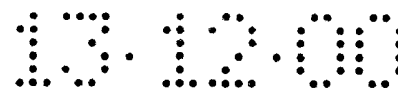
Syntéza 4,6-diamino-2-methylchinolinu

Syntéza byla provedena podle následující citace (Journal of the American Chemical Society, 70, 4065, 1948).

Krok 1

4-aminoacetanilid (150,2 g, 1 mol) byl přidán do roztoku octanu methylnatého (136,8 g, 1,1 mol) v methanolu (450 ml) a směs byla vařena pod zpětným chladičem po dobu 17 hodin. Reakční baňka byla ochlazená na 0 °C a výsledná bílá sraženina byla získána filtrací za vzniku β -(p-acetmidofenylamino)krotonanu methylnatého (231,5 g, 93 %, bílé krystaly).

Krok 2



β -(p-acetmidofenylamino)krotonan methylnatý (231,5 g, 0,93 mol) získaný v přípravě příkladu 1-1, kroku 1 byl přidán po malých porcích do Dowtherm A (ochranná značka, 600 ml), který byl zahřán pod zpětným chladičem. Směs byla zahřívána pod zpětným chladičem po dobu 10 minut a reakční směs byla ochlazena na pokojovou teplotu. Výsledná sraženina byla odfiltrována a promyta ethyl acetátem. Získané surové krystaly byly suspenzovány v methanolu a filtrací vzniká N-(4-hydroxy-2-methyl-6-chinolyl)acetamid (178,3 g, 88 %, sytě žluté krystaly).

Krok 3

Do suspenze N-(4-hydroxy-2-methyl-6-chinolyl)acetamidu (100 g, 0,46 mol) získaného přípravou příkladu 1-1, krokem 2 v toluenu (490 ml) byl přidán dimethyl sulfát (75 ml 0,79 molu) a směs byla vařena pod zpětným chladičem po dobu 8 hodin. Výsledná sraženina byla odfiltrována, rozpuštěna ve vodě (1350 ml) a zahřáta na 70 °C. Roztok byl zfiltrován a k filtrátu byl přidán 35 % vodný roztok hydroxidu sodného (100 ml). Výsledná sraženina byla zfiltrována za vzniku N-(4-methoxy-2-methyl-6-chinolyl)acetamidu (55,3 g, 52 %, bledě hnědé krystaly).

Krok 4

N-(4-methoxy-2-methyl-6-chinolyl)acetamid (55,6 g, 0,24 mol) získaný přípravou příkladu 1-1, krokem 3 byl smíchán s octanem amonným (279,4 g, 3,62 molu) a směs byla míchána za zahřívání při 135 °C po dobu 4 hodin. Do reakční směsi byla přidána voda (280 ml) a koncentrovaná kyselina chlorovodíková (450 ml) a směs byla míchána za zahřívání při 90 °C po dobu 5 hodin. Reakční směs byla ochlazena na 0 °C a výsledná sraženina byla odfiltrována. Získané krystaly byly rozpuštěny ve vroucí vodě a po přidání aktivního uhlí byla směs zfiltrována. Do filtrátu byl přidán 35 % vodný roztok hydroxidu sodného za současného chlazení ledem. Výsledná sraženina byla odfiltrována, promyta vodou a vysušena za sníženého tlaku při 100 °C za vzniku sloučeniny uvedené v titulu (28,4 g, 68 %, světle žluté krystaly).

Příprava příkladu 1-2

Syntéza 4,6-diamino-2-methylchinolinu

Krok 1

Do 5-nitroizatinu (19,21 g, 0,1 mol) byl přidán aceton (36,7 ml, 0,5 mol) a vodný amoniak (100 ml) a směs byla zahřívána v autoklávu při 100 °C po dobu 12 hodin. Reakční směs byla ochlazena na pokojovou teplotu a výsledné krystaly byly odfiltrovány a promyty vodou.

Získané krystaly byly vysušeny zahříváním za sníženého tlaku za vzniku 2-methyl-6-nitrochinolin-4-karboxamidu (18,30 g, 79 %).

Krok 2

Do 2-methyl-6-nitrochinolin-4-karboxamidu (231 mg, 1 mmol) získaného přípravě příkladu 1-2, kroku 1 byl přidán vodný roztok chlornanu sodného (0,851 ml, 1,2 mmol) a směs byla zahřívána při 0 °C po dobu 2,5 hodiny. Reakční směs byla přidána po kapkách do horké vody (10 ml) a byla vařena pod zpětným chladičem po dobu 20 minut. Reakční směs byla ochlazena na pokojovou teplotu a vzniklé krystaly byly odfiltrovány a byly vysušeny zahříváním za sníženého tlaku za vzniku 4-amino-2-methyl-6-nitrochinolinu (177 mg, 88 %).

Krok 3

4-amino-2-methyl-6-nitrochinolin (337 mg, 1,7 mmol) získaný stejným způsobem jako v přípravě příkladu 1-2, kroku 2 byl rozpuštěn v methanolu (15 ml) a k němu bylo přidáno 10 % paladium na uhlíku (200 mg) a směs byla míchána při pokojové teplotě za tlaku 3 atm v atmosféře vodíku po dobu 15 hodin. Reakční směs byla odsátím zfiltrována přes celit a filtrát byl koncentrován za sníženého tlaku za vzniku sloučeniny uvedené v titulu (200 mg, 70 %).

Příprava příkladu 1-3

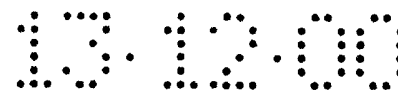
Syntéza 6-amino-2-methyl-4-methylaminochinolinu

Krok 1

N-(4-hydroxy-2-methyl-6-chinolyl)acetamid (4,32 g, 20 mmol) a chlorid fosforylu (9,32 ml, 100 mmol) byly zahřívány při 100 °C po dobu 15 minut. Reakční směs byla ochlazena na pokojovou teplotu a nalita na vodu s ledem. K ní byl přidán vodný 28 % amoniak, tak, aby se roztok stal alkalickým. Výsledná nerozpustná sraženina byla odfiltrována, promyta éterem a vodou a vysušena za sníženého tlaku při 80 °C za vzniku N-(4-chloro-2-methyl-6-chinolyl)acetamidu (6,85 g, surová žlutá pevná látka).

Krok 2

Suspenze N-(4-chloro-2-methyl-6-chinolyl)acetamidu (4 g, surový) získaného přípravě příkladu 1-3, kroku 1 a 85 % hydroxid draselný (6,6 g, 100 mmol) v N-methylformamidu (100 ml) bylo zahříváno na 170 °C po dobu 3 hodin, 20 minut. Reakční směs byla ochlazena na pokojovou teplotu, reakční směs byla zředěna chloroformem a vodou. Chloroformová vrstva byla úspěšně promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysušena síranem sodným a koncentrována za sníženého tlaku. Získaný černý olej byl čištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu



(chloroform:methanol = 85:15 → chloroform:methanol:28 % vodný amoniak = 85:15:0,1) za vzniku N-(2-methyl-4-methylamino-6-chinolyl)acetamidu (255 mg, 9,5 % z N-(4-hydroxy-2-methyl-6-chinolyl)acetamidu) jako světle hnědé pevné látky.

Krok 3

N-(2-methyl-4-methylamino-6-chinolyl)acetamid (248 mg, 1,08 mmol) získaný přípravě příkladu 1-3, kroku 2 byl zahříván pod zpětným chladičem po dobu 2 hodin v 6N kyselině chlorovodíkové (10 ml). Reakční směs byla ochlazená na pokojovou teplotu a byl přidán 4N vodný roztok hydroxidu sodného tak, aby pH nebylo nižší než 13 a směs byla následně ochlazená ledem. Výsledná nerozpustná sraženina byla odfiltrována a vysušena za sníženého tlaku při 60 °C za vzniku sloučeniny uvedené v titulu (202 mg, 99,7 %, světle žlutá látka).

Příprava příkladu 1-4

Syntéza 4,6-diaminochinolindihydrobromidu

Syntéza od kroku 2 do kroku 4 byla provedena podle následující citace (Yakugaku Zasshi, 72, 665, 1952).

Krok 1

Suspenze 4-nitrochinolin N-oxidu (10 g, 52,5 mmol) a kovové železo (26,4 g, 0,47 mol) v kyselině octové (500 ml) bylo mícháno za zahřívání na 110 °C po dobu 3 hodin. Reakční směs byla zfiltrována a filtrát byl koncentrován za sníženého tlaku. Ke zbytku byl přidán vodný roztok hydroxidu sodného tak, aby byl roztok alkalický a dále byl extrahován chloroformem (50 ml x 6). Organická vrstva byla promyta vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysušena síranem sodným a koncentrací za sníženého tlaku vzniká 4-aminochinolin (6,0 g, 79 %, hnědé krystaly).

Krok 2

Do roztoku 4-aminochinolinu (2,28 g, 15,8 mmol) získaného v přípravě příkladu 1-4, kroku 1 v kyselině octové (30 ml) byl přidán brom (2,78 g, 17,4 mmol) za současného míchání chlazení ledem a směs byla dále míchána při pokojové teplotě po dobu 30 minut. Byl přidán diethyléter a výsledná sraženina byla odfiltrována za vzniku 4-amino-3-bromchinolin hydrobromidu (4,39 g, 91 %). Získané krystaly byly rozpuštěny ve vodě a 1N vodný roztok hydroxidu sodného byl přidán tak, aby roztok byl alkalický. Výsledná sraženina byla odfiltrována, promyta vodou a vysušením za sníženého tlaku vzniká 4-amino-3-bromchinolin (2,91 g, 82 %, světle šedivé krystaly).

Krok 3



Do roztoku 4-amino-3-brom-chinolinu (2,90 g, 13 mmol) získaného v přípravě příkladu 1-4, kroku 2 v koncentrované kyselině sírové (25 ml) byla přidána 60 % kyselina dusičná (1,5 ml, 20 mmol) za míchání a chlazení ledem a směs byla dále míchána po dobu 1 hodiny. Do reakční směsi byl přidán hydroxid sodný (40 g) za chlazení ledem a výsledná sraženina byla odfiltrována. Získané krystaly byly rozpuštěny v acetonu, bylo přidáno aktivní uhlí a rekrystalizací vzniká 4-amino-3-brom-6-nitrochinolin (1,65 g, 47 %, žluté krystaly).

Krok 4

Do roztoku 4-amino-3-brom-6-nitrochinolinu (0,82 g, 3,05 mmol) získaného v přípravě příkladu 1-4, kroku 3 v ethanolu (30 ml) byl přidán roztok 25 % bromovodíku v kyselině octové (0,7 ml, 3,05 mmol) a 10 % paladium na uhlíku jako katalyzátor a směs byla podrobena katalytické redukci při pokojové teplotě po dobu 6 hodin. Katalyzátor byl odfiltrován a promyt vodou. Filtrát byl zkoncentrován za sníženého tlaku. Získaný zbytek byl rekrystalizován ze směsi voda-ethanol-ethylacetát za vzniku sloučeniny uvedené v titulu (0,92 g, 94 %, zelenohnědé krystaly).

Příprava příkladu 1-5

Syntéza 1,7-diaminoisochinolinu

Krok 1

Koncentrovaná kyselina sírová (80 ml) byla přidána po malých částech do tetrahydroisochinolinu (24,4 g, 183 mmol) za chlazení ledem, aby se rozpustila. Potom byla přidána po kapkách z nálevky 60 % kyselina dusičná (18 ml) a směs byla míchána za chlazení ledem po dobu 3 hodin. Směs byla míchána při pokojové teplotě po dobu 18 hodin. Reakční směs byla zředěna vodou za chlazení ledem a byl přidán 35 % vodný roztok hydroxidu sodného k úpravě roztoku na pH 12. Po extrakci chloroformem byla organická vrstva promyta vodou, vysušena bezvodým síranem hořečnatým a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl rozpuštěn v ethanolu (180 ml) a za chlazení ledem byla přidána koncentrovaná kyselina chlorovodíková (20 ml). Vysrážené hnědé krystaly byly odfiltrovány za sníženého tlaku za vzniku 7-nitrotetrahydroisochinolin hydrochloridu (7,18 g, 22 %).

Krok 2

Do 7-nitrotetrahydroisochinolin hydrochloridu (7,18 g, 33 mmol) získaného v přípravě příkladu 1-5, kroku 1 byla přidána Fremyho sůl (100 g, 280 mmol) ve 4 % vodném roztoku uhličitanu sodného (1,5 l). Směs byla míchána při pokojové teplotě po dobu 7 dní a reakční směs byla extrahována chloroformem, byla vysušena bezvodým síranem hořečnatým a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn sloupcovou chromatografií na neutrálním oxidu hlinitém (hexan:ethylacetát = 3:2) za vzniku 7-nitroisochinolinu (3,21 g, 55 %).



Krok 3

Do roztoku 7-nitroisochinolinu (2,38 g, 14 mmol) získaného v přípravě příkladu 1-5, kroku 2 v chloroformu (68 ml) byla přidána m-chlorperbenzoová kyselina (3,54 g, 21 mmol). Směs byla míchána při pokojové teplotě po dobu 21 hodin. V chloroformu nerozpustný materiál byl odfiltrován odsátím a promyt chloroformem. Filtrát byl promyt vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, nasyceným roztokem chloridu sodného, vysušen bezvodým síranem hořečnatým a koncentrován za sníženého tlaku za vzniku 7-nitroisochinolin N-oxidu. Získaná sloučenina byla použita v příští reakci bez čištění.

Krok 4

Do suspenze 7-nitroisochinolin N-oxidu získaného v přípravě příkladu 1-5, kroku 3 toluenu (185 ml) byl přidán chlorid fosforylu (3,5 ml, 37 mmol) a směs byla zahřívána za stálého míchání při 90 °C po dobu 2 hodin. Reakční směs byla ochlazená na pokojovou teplotu a reakční směs byla nalita do vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Vodná vrstva byla extrahována ethylacetátem. Organická vrstva promyta nasyceným roztokem chloridu sodného, vysušena bezvodým síranem hořečnatým a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu (chloroform:aceton = 30:1) za vzniku 1-chlor-7-nitroisochinolinu (540 mg, 14 %).

Krok 5

Do suspenze 1-chlor-7-nitroisochinolinu (670 mg, 3,21 mmol) získaného v přípravě příkladu 1-5, kroku 4 v methanolu (100 ml) byl přidán 1M roztok (6,5 ml, 6,5 mmol) methanolátu sodného. Směs byla zahřívána po dobu 3 hodin pod zpětným chladičem a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl rozpuštěn v ethylacetátu, promyt nasyceným roztokem chloridu sodného, vysušen bezvodým síranem hořečnatým a koncentrován za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu (chloroform:aceton = 30:1) za vzniku 1-methoxy-7-nitroisochinolinu (530 mg, 81 %).

Krok 6

Směs 1-methoxy-7-nitroisochinolinu (530 mg, 2,60 mmol) získaného v přípravě příkladu 1-5, kroku 5 a octan amonný (3 g, 39,0 mmol) byl zahříván za míchání na 135 °C po dobu 4 hodin. Reakční směs byla přidána do vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a extrahována chloroformem. Organická vrstva promyta nasyceným roztokem chloridu sodného, vysušena bezvodým síranem hořečnatým a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu (hexan:ethylacetát = 2:1) za vzniku 1-amino-7-nitroisochinolinu (246 mg, 50 %).

Krok 7

Směs 1-amino-7-nitroisochinolinu (246 mg, 1,3 mmol) získaného v přípravě příkladu 1-5, kroku 6 a 5 % paladium na uhlíku (100 mg) v methanolu (100 ml) bylo mícháno při pokojové teplotě a normálním tlaku v atmosféře vodíku po dobu 8 hodin. Reakční směs byla zfiltrována odsátím přes celit a filtrát byl koncentrován za sníženého tlaku za vzniku sloučeniny uvedené v titulu (203 mg, 99 %).

Příprava příkladu 1-6

Syntéza 7,9-diamino-1,2,3,4-tetrahydroakridinu

Krok 1

Do směsi 5-nitroantranilonitrilu (1,63 g, 10 mmol) a cyklohexanonu (10,3 ml, 100 mmol) byl přidán chlorid zinečnatý (1,36 g, 10 mmol) a směs byla zahřívána pod zpětným chladičem po dobu 20 minut. Reakční směs byla ochlazená na pokojovou teplotu a zředěna octanem ethylnatým, nerozpustné části byly odfiltrovány. Filtrát byl koncentrován za sníženého tlaku a chloroform byl přidán, aby se získal hnědý olej. Výsledná žlutá sraženina byla odfiltrována a vysušena za sníženého tlaku při 80 °C. Tato pevná látka (1,56 g) byla zředěna octanem ethylnatým a byl přidán 1 N vodný roztok hydroxidu sodného a éter. Nerozpustná látka byla odfiltrována a vysušena za sníženého tlaku při 80 °C za vzniku 9-amino-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydroakridinu (810 mg, 33 %, jako pevné žluté látky).

Krok 2

9-amino-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydroakridin (773 mg, 3,18 mmol) získaný v přípravě příkladu 1-6, kroku 1 byl rozpuštěn ve směsi rozpouštědel tetrahydrofuranu (5 ml) a ethanolu (5 ml) a bylo přidáno 5 % paladium na uhlíku (500 mg) a potom následovala hydrogenace při pokojové teplotě a normálním tlaku. Po 7 hodinách byla reakční směs přefiltrována přes celit a filtrát byl koncentrován za vzniku sloučeniny uvedené v titulu (655 mg, 98 %, jako žlutý olej).

Příprava příkladu 2-1

Syntéza kyseliny 2-[(4-ethylfenoxy)methyl]benzoové

Krok 1

Do roztoku methylesteru kyseliny o-toluové (15,0 g, 0,1 mol) v chloridu uhličitém (200 ml) byl přidán N-bromsukcimid (18,7 g, 0,1 mol) a benzoyl peroxid (katalytické množství) a směs byla zahřívána pod zpětným chladičem po dobu 2 hodin. Reakční směs byla ochlazená na pokojovou teplotu a výsledná sraženina byla odfiltrována. Filtrát byl koncentrován za sníženého tlaku za vzniku methylesteru kyseliny α -bromo-o-toluové (žlutý olej). Získaný olej byl použit v další reakci bez čištění.

Krok 2

Do roztoku methylesteru kyseliny α -bromo-*o*-toluové (2,29 g, 10 mmol) získaného v přípravě příkladu 2-1, kroku 1 a 4-ethylfenol (1,28 g, 10,5 mmol) v dimethylformamidu (50 ml) byl přidán uhličitan draselný (4,15 g, 30 mmol) a směs byla zahřívána na 100 °C po dobu 1 hodiny. Reakční směs byla přidána do octanu ethylnatého (100 ml) a promyta vodou a nasyceným roztokem chloridem sodného. Organická vrstva byla vysušena síranem sodným a rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku. Surový produkt byl čištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu (hexan:octan ethylnatý = 100:5) za vzniku 2-[(4-ethylfenoxy)methyl]benzoátu (1,96 g, 73 %).

Krok 3

Do roztoku 2-[(4-ethylfenoxy)methyl]benzoátu (1,96 g, 7,3 mmol) získaného v přípravě příkladu 2-1, kroku 2 v ethanolu (20 ml) byl přidán 2 N vodný roztok hydroxidu draselného (11 ml, 21,8 mmol) a směs byla míchána za varu pod zpětným chladičem po dobu 2 hodin. Do reakční směsi byla přidána voda (70 ml) a 6 N kyselina chlorovodíková (5 ml) a výsledná sraženina byla odfiltrována a promyta vodou. Získaná pevná látka byla vysušena za sníženého tlaku za vzniku sloučeniny uvedené v titulu (1,75 g, 94 %, bílé krystaly).

Příprava příkladu 2-2

Syntéza 2-chlor-4-ethylfenolu

Roztok 4-ethylfenolu (25,4 g, 0,21 mol) a sulfurylchloridu (18,5 ml, 0,23 mol) v chloridu uhličitém (40 ml) byl míchán za zahřívání na 70 °C po dobu 3 hodin. Reakční směs byla zředěna chloroformem a promyta vodou. Organická vrstva byla vysušena síranem hořečnatým a rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu (hexan:octan ethylnatý = 9:1) za vzniku 2-chlor-4-ethylfenolu (25,1 g, 77 %).

Příprava příkladu 2-3

Syntéza 4-methylsulfonylfenolu

Krok 1

Do roztoku anisolu (3,3 ml, 30 mmol) v tetrachlorethylenu (30 ml) byl přidán anhydrid kyseliny methylsulfonové (5,75 g, 33 mmol) a směs byla míchána za zahřívání na 140 °C po dobu 18 hodin. Do reakční směsi byla přidána voda a směs byla extrahována diethyléterem. Organická vrstva byla promyta nasyceným roztokem chloridu sodného a vysušena síranem hořečnatým a rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu (hexan:octan ethylnatý = 1:1) a získané krystaly byly dvakrát

rekrytalizováni z hexan-octanu ethylnatého za vzniku 4-methylsulfonilanisolu (505 mg, 9 %, bezbarvé krystaly).

Krok 2

Do 4-methylsulfonilanisolu (505 mg, 2,7 mmol) získaného v přípravě příkladu 2-3, kroku 1 byl přidán 48 % bromovodík (3 ml) a směs byla zahřívána pod zpětným chladičem po dobu 10 hodin. Do reakční směsi byla přidána voda a směs byla extrahována chloroformem. Organická vrstva byla vysušena síranem hořečnatým a rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku za vzniku sloučeniny uvedené v titulu (256 mg, 55 %, bezbarvé krystaly). Získaná sloučenina byla použita v následující reakci bez čištění.

Příprava příkladu 2-4

Syntéza methyl 2-[(5-benzofuranyloxy)methyl]benzoátu a methyl 2-[(2,3-dihydrobenzofuran-5-yloxy)methyl]benzoátu

Krok 1

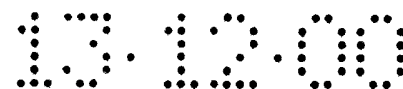
Do roztoku 4-(benzyloxy)fenolu (10,01 g, 50 mmol) a diethylacetalu bromacetaldehydu (7,52 ml, 50 mmol) v dimethylformamidu (100 ml) byl přidán uhličitán draselný (10,37 g, 75 mmol) a směs byla zahřívána na 175 °C. Po 2,5 hodinách byla reakční směs ochlazená na pokojovou teplotu. Směs byla zředěna vodou a octanem ethylnatým a vodná vrstva byla odstraněna. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem hydrogen uhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena síranem sodným a zkoncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu (hexan:octan ethylnatý = 9:1) za vzniku diethylacetalu 2-[4-(benzyloxy)fenoxy]acetaldehydu (11,902 g, 75 %, světle hnědý olej).

Krok 2

Diethylacetal 2-[4-(benzyloxy)fenoxy]acetaldehydu (3,16 g, 10 mmol) získaný v přípravě příkladu 2-4, kroku 1 a kyselina polyfosforečná (3,16 g) byla zahřívána v toluenu (30 ml) při 100 °C. Po 40 minutách byla směs ochlazená na pokojovou teplotu. Reakční směs byla zředěna éterem a supernatant byl separován dekantací. Supernatant byl koncentrován za sníženého tlaku a byl čištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu (hexan:octan ethylnatý = 20:1) za vzniku 5-(benzyloxy)benzofuranu (1,032 g, 46 %, světle hnědý olej).

Krok 3

5-(benzyloxy)benzofuran (1,02 g, 4,55 mmol) získaný v přípravě příkladu 2-4, kroku 2 byl rozpuštěn ve směsi rozpouštědel ethanolu (5 ml) a octan ethylnatého (5 ml) a bylo přidáno 5 % paladium na uhlíku (500 mg) a potom následovala hydrogenace při pokojové teplotě a normálním tlaku. Po 2 hodinách byla reakční směs přefiltrována přes celit a filtrát byl



koncentrován za sníženého tlaku. Zbytek byl rozpuštěn v dimethylformamidu (20 ml) a byl přidán methylester kyseliny α -brom-o-toluové (1,042 g, 4,55 mmol) a uhličitán draselný (1,26 g, 9,10 mmol). Směs byla zahřívána při 100 °C po dobu 1,25 hodin a ochlazena na pokojovou teplotu. Reakční směs byla zředěna vodou a ethylacetátem a vrstvy byly separovány.

Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným chloridem sodným, vysušena síranem sodným a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu (hexan:octan ethylnatý = 9:1) za vzniku methyl 2-[(5-benzofuranyloxy)methyl]benzoátu (352 mg, 27 %, bílé krystaly) a methyl 2-[(2,3-dihydrobenzofuran-5-yloxy)methyl]benzoátu (220 mg, 17 %, světle žlutý olej).

Příklad 1

Syntéza N-(4-amino-2-methyl-6-chinolyl)-2-[(4-ethylfenoxy)methyl]-benzamid hydrochloridu

Do roztoku kyseliny 2-[(4-ethylfenoxy)methyl]benzoové (1,13 g, 4,4 mmol) získaný v přípravě příkladu 2-1 v chloroformu (20 ml) byl přidán oxalylchlorid (0,6 ml, 6,8 mmol) a směs byla míchána při pokojové teplotě po dobu 1 hodiny, potom byla reakční směs zkoncentrována za sníženého tlaku. Aby byl získán chlorid kyseliny, byl přidán pyridin (20 ml) a 4,6-diamino-2-methylchinolin (623 mg, 4 mmol) získaný v přípravě příkladu 1-1 a směs byla míchána 10 hodin při pokojové teplotě. Do reakční směsi byl přidán vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného směs byla extrahována octanem ethylnatým. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a vysušena síranem sodným a rozpouštědlo bylo odpařeno. Získaný surový produkt byl rozpuštěn v ethanolu, vyčištěn aktivním uhlím a rozpouštědlo bylo odpařeno. Získaný zbytek byl rozpuštěn v octanu ethylnatém a byl přidán roztok 1 N kyseliny chlorovodíkové - éteru. Výsledná sraženina byla odfiltrována. Získaná pevná látka byla odfiltrována a vysušena za vzniku sloučeniny uvedené v titulu (1,06 g, 59 %, světle žluté krystaly).

Elementární analýza pro $C_{26}H_{25}N_3O_2 \cdot HCl$

Vypočteno; C: 69,71 %, H: 5,85 %, N: 9,38 %

Nalezeno; C: 69,77 %, H: 5,78 %, N: 9,41 %

Bod tání: 235 °C

Příklad 131

Syntéza N-(4-amino-2-hydroxymethyl-6-chinolyl)-2-[(4-methylfenoxy)-methyl]benzamid hydrochloridu

Roztok 4-nitroanilinu (6,91 g, 50 mmol) a dimethylesteru kyseliny acetylendikarboxylové (7,82 g, 55 mmol) v methanolu (100 ml) bylo zahříváno pod zpětným chladičem po dobu 24,5 hodiny. Reakční baňka byla ochlazena na pokojovou teplotu a byla nechána stát jeden den. Výsledné krystaly odfiltrovány za vzniku dimethylesteru kyseliny diemethyl 2-[(4-nitrofenyl)amino]-2-butendiové (6,43 g, 46 %, žluté krystaly).

Krok 2

Do Dowtherm A (ochranná známka, 30 ml) byl přidán za zahřívání pod zpětným chladičem dimethylester kyseliny diemethyl 2-[(4-nitrofenyl)amino]-2-butendiové (6,32 g, 22,6 mmol) získaný v příkladu 131, kroku 1 během 5 minut v malých dávkách. Směs byla zahřívána pod zpětným chladičem po dobu 25 minut a reakční směs byla ochlazena na pokojovou teplotu. Reakční směs byla zředěna éterem a výsledná sraženina byla odfiltrována. Výsledné surové krystaly byly suspenzovány v methanolu a filtrací vzniká methylester kyseliny 1,4-dihydro-6-nitro-4-oxo-2-chinolin karboxylové (4,75 g, 85 %, tmavě hnědé krystaly).

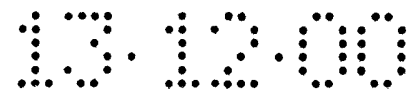
Krok 3

Do suspenze methylesteru kyseliny 1,4-dihydro-6-nitro-4-oxo-2-chinolin karboxylové (3,72 g, 15 mmol) získané v příkladu 131, kroku 2 v acetonitrilu (50 ml) byl přidán chlorosulfonylisokyanát (1,30 ml, 15 mol) a směs byla zahřívána pod zpětným chladičem po dobu 1 hodiny. Reakční směs byla ochlazena na pokojovou teplotu a byl přidán methanol. Dále byla provedena koncentrace za sníženého tlaku. Ke zbytku byl přidán 2 mol/l vodný roztok uhličitanu sodného za vzniku suspenze a nerozpustný materiál byl odfiltrován. Nerozpustný materiál byl vysušen za sníženého tlaku při 80 °C za vzniku methylesteru kyseliny 4-amino-6-nitro-2-chinolin karboxylové jako surové hnědé krystaly (3,23 g). Tato sloučenina byla použita v následující reakci bez čištění.

Krok 4

Suspenze surových krystalů (494 mg) methylesteru kyseliny 4-amino-6-nitro-2-chinolin karboxylové získaných v příkladu 131, kroku 3 a 5 % paladium na uhlíku (500 mg) v ethanolu (10 ml) byla hydrogenována při pokojové teplotě za normálního tlaku. Reakční směs byla po 2,5 hodinách přefiltrována přes celit. Filtrát byl koncentrován za sníženého tlaku za vzniku surového produktu methylesteru kyseliny 4,6-diamino-2-chinolin karboxylové (275 mg, žlutá, pěně podobná látka). Tato sloučenina byla použita v následující reakci bez čištění.

Surový produkt (270 mg) methylesteru kyseliny 4,6-diamino-2-chinolin karboxylové získaný v příkladu 131, kroku 4 a kyselina 2-[(methylfenoxy)methyl]benzoová (363 mg, 1,5 mmol) získaných stejným způsobem jako v přípravě příkladu 2-1 byl kondenzován za vzniku



amidu získaného stejným způsobem jako v příkladu 1 za vzniku N-(4-amino-2-methoxykarbonyl-6-chinolyl)-2-[(4-methylfenoxy)-methyl]benzamid (175 mg, 17 % z methylesteru kyseliny 1,4-dihydro-6-nitro-4-oxo-2-chinolyl karboxylové, jako žlutá pevná látka).

Krok 6

Do roztoku N-(4-amino-2-methoxykarbonyl-6-chinolyl)-2-[(4-methylfenoxy)-methyl]benzamid (170 mg, 0,385 mmol) získaného v příkladu 131, kroku 5 v tetrahydrofuranu (10 ml) byl přidán po malých porcích tetrahydroboritan lithný (42 mg, 1,927 mmol) za chlazení ledem a v proudu argonu. Po 10 minutách byla směs zahřata na pokojovou teplotu a směs byla míchána po dobu 2 hodin. Reakční směs byla zředěna nasyceným roztokem chloridu sodného a ethylacetátem, aby se vrstvy separovaly. Organická vrstva byla promyta nasyceným roztokem chloridu sodného, vysušena bezvodým síranem sodným a vysušena za sníženého tlaku. Získaný žlutý zbytek byl rozpuštěn v octanu ethylnatém a k vysrážení hydrichloridu byl přidán roztok (0,5 ml) 4 N kyseliny chlorovodíkové-dioxan. Tato sůl byla odfiltrována a vysušena za sníženého tlaku při 80 °C za vzniku sloučeniny uvedené v nadpise (116 mg, 67 %, světle žluté krystaly).

Aminosubstituovaná sloučenina získaná stejným způsobem jako v přípravě příkladů od 1-1 do 1-6 nebo komerčně dostupné aminosubstituované sloučeniny a deriváty karboxylové kyseliny získané stejným způsobem jako v přípravě příkladů od 2-1 do 2-4 nebo komerčně dostupný derivát karboxylové kyseliny byly připraveny stejným způsobem jako v příkladu 1 nebo 131 za vzniku sloučenin od příkladu 2 do příkladu 130 a příklad 132. Výsledné hodnoty jsou uvedeny v tabulkách 1 až 44.

Příklad 133

Syntéza N-(4-amino-2-methyl-6-chinolyl)-2-[(4-ethylfenoxy)-methyl]-2-benzamid hydrochlorid monohydrátu

Do surových krystalů N-(4-amino-2-methyl-6-chinolyl)-2-[(4-ethylfenoxy)-methyl]benzamid hydrochloridu (24,0 g, 53,7 mmol) získaných stejným způsobem jako v příkladu 1 byl přidán ethanol (120 ml) a směs byla rozpuštěna za zahřívání při 55 až 60 °C. Tento roztok byl zfiltrován a k filtrátu byla přidána po kapkách voda (120 ml) za míchání a za zahřívání při 55 až 60 °C. Tato reakční směs byla ochlazená na pokojovou teplotu a výsledná sraženina byla odfiltrována. Získaná pevná látka byla vysušena při 1 mmHg a 60 °C po dobu 3 dní za vzniku sloučeniny uvedené v titulu (22,6 g, 94 %, bezbarvé krystaly).

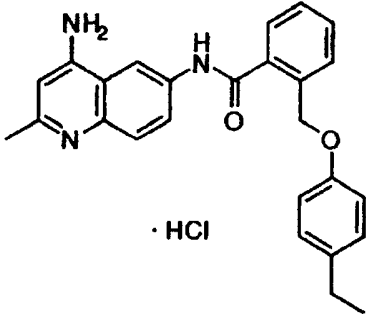
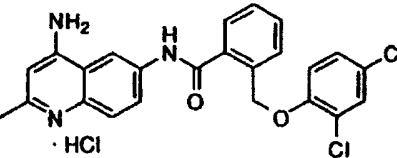
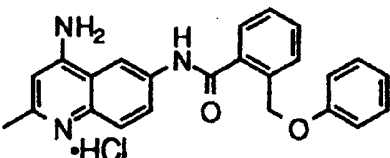
Elementární analýza pro $C_{26}H_{25}N_3O_2 \cdot HCl \cdot H_2O$

Vypočteno; C: 67,02 %, H: 6,06 %, N: 9,02 %

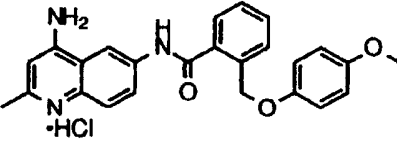
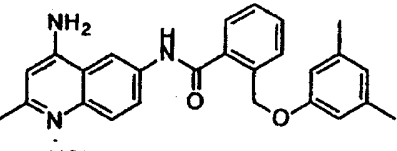
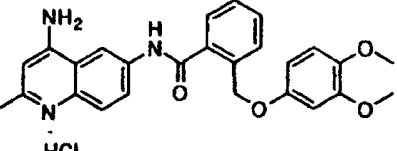
Nalezeno; C: 66,64 %, H: 6,06 %, N: 8,99 %

Bod tání: 130 °C

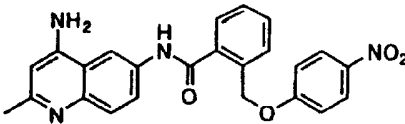
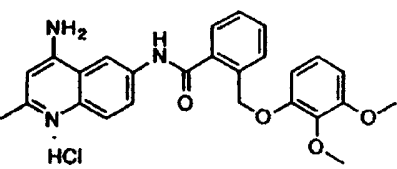
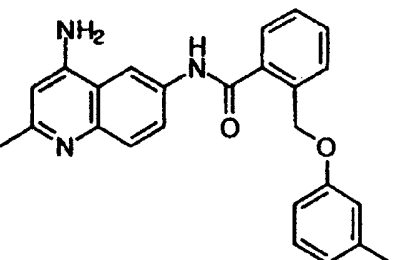
Tabulka 1

Př. č.	Obecný strukturální vzorec/vlastnost (rozpuštědlo)	b. t.	¹ H NMR (δ) ppm	MS
1	 <p>· HCl</p> <p>Bezbarvé krystaly</p>	235 °C	DMSO-d ₆ ,300MHz 1,10(3H,t,J=7,7Hz) 2,48(2H,q,J=7,7Hz) 2,59(3H,s) 5,30(2H,s) 6,61(1H,s) 6,84(2H,d,J=8,6Hz) 7,05(2H,d,J=8,6Hz) 7,48-7,69(4H,m) 7,94(2H,s) 8,66(2H,br.s) 8,74(1H,s) 10,86(1H,s) 13,93(1H,br.s)	FAB- 447[M-H+] (3)
2	 <p>· HCl</p>	262 °C	DMSO-d ₆ ,300MHz	
3	 <p>· HCl</p> <p>Bezbarvé krystaly</p>	245 ~ 246 °C	DMSO-d ₆ ,300MHz 2,59(3H, s) 5,33(2H, s) 6,60(1H, s) 6,87-6,95(3H, m) 7,21-7,26(2H, m) 7,51-7,70(4H, m) 7,93(2H, s) 8,66(2H, br.s) 8,75(1H, s)	FAB- 418 [M-H]- (83) 367 (100)

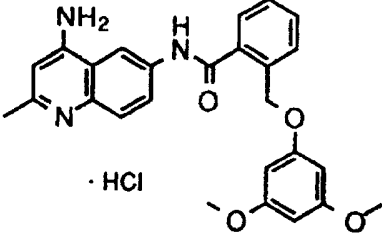
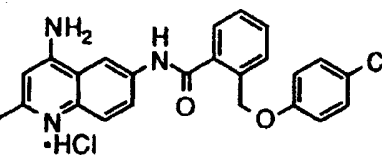
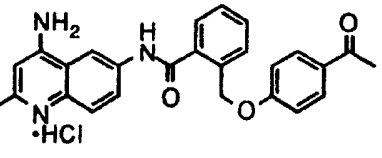
Tabulka 2

Př. č.	Obecný strukturální vzorec/vlastnost (rozpuštědlo)	b. t.	1H NMR (δ) ppm	MS
4	 <p>Bezbarvé krystaly</p>	276°C	DMSO-d ₆ ,300MHz 2,59(3H, s) 3,65(3H, s) 5,27(2H, s) 6,60(1H, s) 6,77-6.89(4H, m) 7,48-7.68(4H, m) 7,88-7.96(2H, m) 8,70(2H, br.s) 8,74(1H, s) 10,85(1H, s) 13,78(1H, s)	FAB- 448 [M-H] (65) 367 (100)
5		265°C	DMSO-d ₆ ,300MHz	
6		270°C	DMSO-d ₆ ,300MHz	

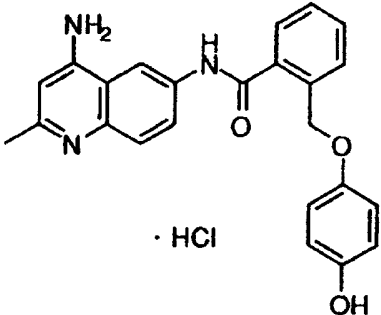
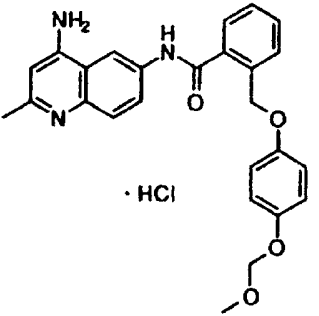
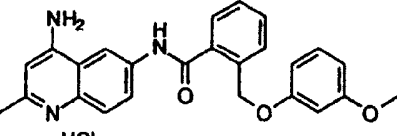
Tabulka 3

Př. č.	Obecný strukturální vzorec/vlastnost (rozpuštědlo)	b. t.	¹ H NMR (δ) ppm	MS
7		148°C	DMSO-d ₆ ,300MHz	
8		196°C	DMSO-d ₆ ,300MHz	
9			DMSO-d ₆ ,300MHz 2,20(3H,s) 2,40(3H,s) 5,31(2H,s) 6,45(3H,s) 6,70-6,76(3H,m) 7,11(1H,t,J=7,2Hz) 7,47-7,57(4H,m) 7,62-7,64(2H,m) 8,39(1H,s) 10,51(1H,s)	FAB+ 398 [M+H+] (100)

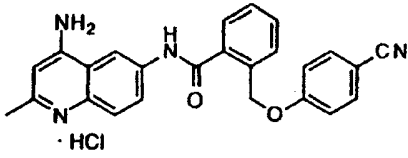
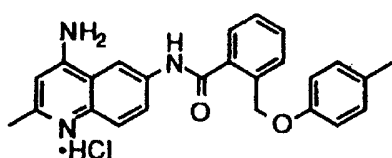
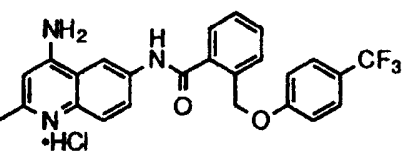
Tabulka 4

Př. č.	Obecný strukturální vzorec/vlastnost (rozpuštědlo)	b. t.	¹ H NMR (δ) ppm	MS
10	 <p>· HCl</p> <p>Bezbarvé krystaly</p>		DMSO-d ₆ ,300MHz 2,59(3H,s) 3,62(6H,s) 5,29(2H,s) 6,04-6,08(3H,m) 6,60(1H,s) 7,49-7,69(4H,m) 7,89-7,97(2H,m) 8,65(2H,br.s) 8,76(1H,d,J=1,5Hz) 10,85(1H,s) 13,74(1H,br.s)	FAB- 479[M-H+] (2)
11	 <p>· HCl</p> <p>Bezbarvé krystaly</p>	245 °C	DMSO-d ₆ ,300MHz 2,59(3H, s) 5,33(2H, s) 6,59(3H, s) 6,95(2H, d, J=8,9Hz) 7,27(2H, d, J=8,9Hz) 7,49-7,70(4H, m) 7,85-7,95(2H, m) 8,67(2H, br.s) 8,73(1H, s)	FAB- 454 [M-H]- (50) 453 (27) 452 (78) 416 (100)
12	 <p>· HCl</p> <p>Světle žluté krystaly</p>	270 °C	DMSO-d ₆ ,300MHz 2,47(3H, s) 2,58(3H, s) 5,44(2H, s) 6,59(1H, s) 7,03(2H, d, J=8,9Hz) 7,50-7,71(4H, m) 7,81-7,94(4H, m) 8,65(2H, br.s) 8,72(1H, s) 10,88(1H, s) 13,66(1H, s)	FAB- 460 [M-H]- (18) 459 (100)

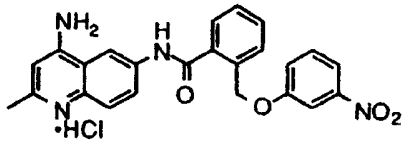
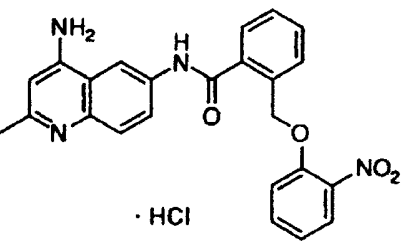
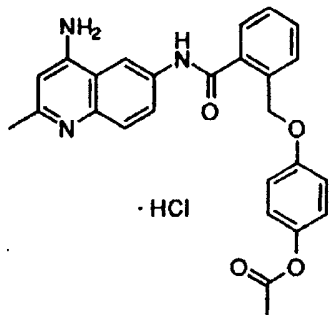
Tabulka 5

Př. č.	Obecný strukturální vzorec/vlastnost (rozpuštědlo)	b. t.	1H NMR (δ) ppm	MS
13	 <p style="text-align: center;">· HCl</p> <p style="text-align: center;">Bezbarvé krystaly</p>	183,0~ 184,0°C	DMSO-d ₆ ,300MHz 2,58(3H,s) 5,22(2H,s) 6,59(1H,s) 6,61(2H,d,J=9,6Hz) 6,76(2H,d,J=9,6Hz) 7,50-7,65(4H,m) 7,89-7,99(2H,m) 8,59(2H,br.s) 8,74(1H,s) 8,94(1H,s) 10,83(1H,s) 13,78(1H,br.s)	
14	 <p style="text-align: center;">· HCl</p> <p style="text-align: center;">Bezbarvé krystaly</p>	210,0~ 212,0°C	DMSO-d ₆ ,300MHz 2,59(3H,s) 5,05(2H,s) 5,28(2H,s) 6,60(1H,s) 6,88(4H,s) 7,50-7,69(4H,m) 7,93(2H,s) 8,61(2H,s) 8,73(1H,s) 10,86(1H,s) 13,91(1H,br.s)	FAB- 479[M-H+] (3)
15	 <p style="text-align: center;">· HCl</p>	224°C	DMSO-d ₆ ,300MHz	

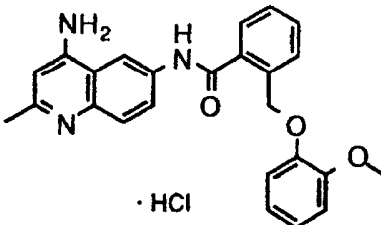
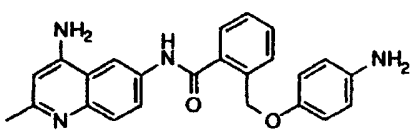
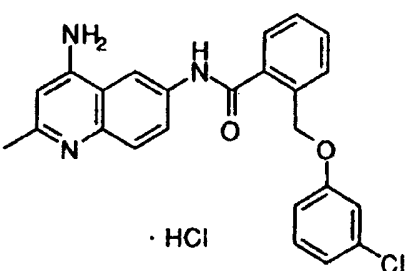
Tabulka 6

Př. č.	Obecný strukturální vzorec/vlastnost (rozpuštědlo)	b. t.	¹ H NMR (δ) ppm DMSO-d ₆ ,300MHz	MS
16	 <p>·HCl</p>	286°C		
17	 <p>·HCl</p> <p>Světle žluté krystaly</p>	255°C	DMSO-d ₆ ,300MHz 2,18(3H, s) 2,59(3H, s) 5,29(2H, s) 6,60(1H, s) 6,82(2H, d, J=8,4Hz) 7,02(2H, d, J=8,4Hz) 7,48-7,88(6H, m) 8,66(2H, br.s) 8,74(1H, s) 10,85(1H, s) 13,81(1H, s)	FAB- 432 [M-H] (8) 107 (100)
18	 <p>·HCl</p> <p>Světle žluté krystaly</p>	220°C	DMSO-d ₆ ,300MHz 2,60(3H, s) 5,44(2H, s) 6,61(1H, s) 7,13(2H, d, J=8,7Hz) 7,53-7,72(6H, m) 7,95(2H, s) 8,69(2H, br.s) 8,72(1H, s)	FAB- 486 [M-H] (7) 161 (100)

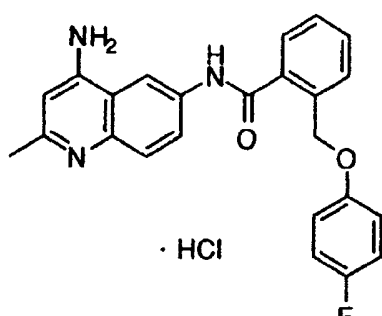
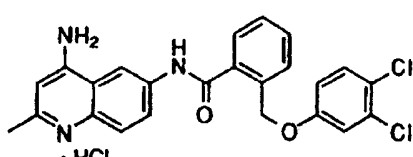
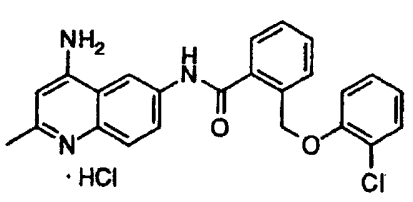
Tabulka 7

Př. č.	Obecný strukturální vzorec/vlastnost (rozpuštědlo)	b. t.	¹ H NMR (δ) ppm	MS
19	 <p>Světle žluté krystaly</p>	245 °C	DMSO-d ₆ ,300MHz 2,59(3H, s) 5,48(2H, s) 6,59(1H, s) 7,44-7,77(8H, m) 7,84-7,93(2H, m) 8,65(2H, br.s) 8,73(1H, s)	
20	 <p>Bezbarvé krystaly</p>	200,0~ 203,0 °C	DMSO-d ₆ ,300MHz 2,60(3H,s) 5,55(2H,s) 6,62(1H,s) 7,10(1H,t,J=8,2Hz) 7,42(1H,d,J=8,2Hz) 7,55-7,86(6H,m) 7,95(2H,s) 8,73(2H,br.s) 8,74(1H,s) 10,91(1H,s) 13,99(1H,br.s)	FAB- 464[M-H+] (4)
21	 <p>Bezbarvé krystaly</p>	154,0~ 155,0 °C	DMSO-d ₆ ,300MHz 2,21(3H,s) 2,59(3H,s) 5,33(2H,s) 6,60(1H,s) 6,93-7,00(4H,m) 7,50-7,70(4H,m) 7,90(1H,d,J=9,2Hz) 7,94(1H,d,J=9,2Hz) 8,63(2H,br.s) 8,74(1H,s) 10,87(1H,s) 13,85(1H,br.s)	FAB- 477[M-H+] (1)

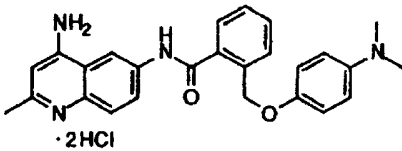
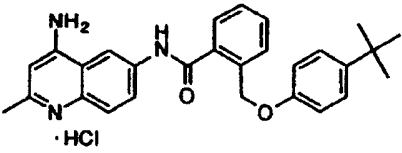
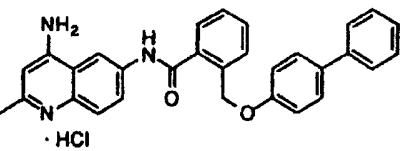
Tabulka 8

Př. č.	Obecný strukturální vzorec/vlastnost (rozpuštědlo)	b. t.	¹ H NMR (δ) ppm	MS
22	 <p>· HCl</p> <p>Bezbarvé krystaly</p>	148,0~ 149,0°C	DMSO-d ₆ ,300MHz 2,59(3H,s) 3,65(3H,s) 5,32(2H,s) 6,60(1H,s) 6,82-6,98(4H,m) 7,51-7,58(2H,m) 7,66-7,71(2H,m) 7,95(2H,s) 8,65(2H,br.s) 8,75(1H,s) 10,87(1H,s) 13,80(1H,br.s)	FAB+ 449[M-H+] (4)
23	 <p>· 2HCl</p>	237°C	DMSO-d ₆ ,300MHz	
24	 <p>· HCl</p> <p>Bezbarvé krystaly</p>	147,0~ 149,0°C	DMSO-d ₆ ,300MHz 2,59(3H,s) 5,36(2H,s) 6,60(1H,s) 6,90-6,99(3H,m) 7,22-7,28(1H,m) 7,50-7,71(4H,m) 7,89-7,92(2H,m) 8,61(2H,br.s) 8,73(1H,s) 10,86(1H,s) 13,85(1H,br.s)	FAB- 455[M-H+] (5)

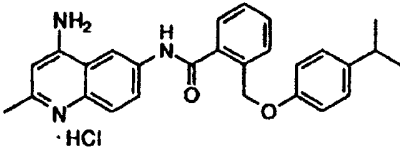
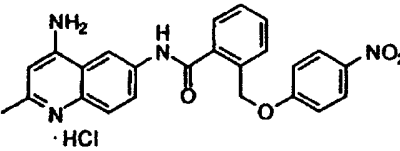
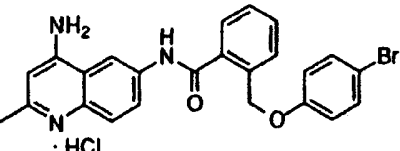
Tabulka 9

Př. č.	Obecný strukturální vzorec/vlastnost (rozpuštědlo)	b. t.	¹ H NMR (δ) ppm	MS
25	 <p>· HCl</p> <p>Bezbarvé krystaly</p>	146,0~ 148,0°C	DMSO-d ₆ ,300MHz 2,59(3H,s) 5,31(2H,s) 6,60(1H,s) 6,93-7,09(4H,m) 7,49-7,70(4H,m) 7,87-7,95(2H,m) 8,61(2H,br.s) 8,73(1H,s) 10,85(1H,s) 13,80(1H,br.s)	FAB- 437[M-H+] (3)
26	 <p>· HCl</p>	223°C	DMSO-d ₆ ,300MHz	
27	 <p>· HCl</p>	165°C	DMSO-d ₆ ,300MHz	

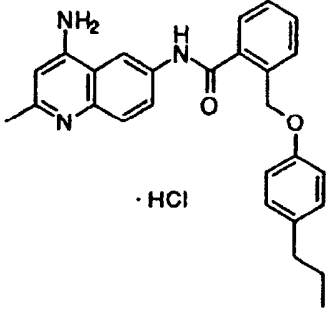
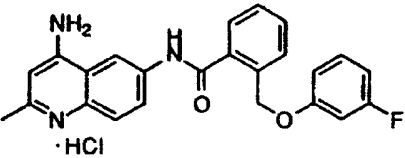
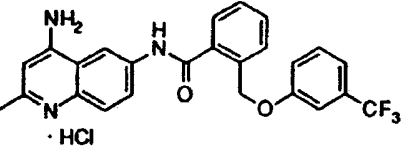
Tabulka 10

Př. č.	Obecný strukturální vzorec/vlastnost (rozpuštědlo)	b. t.	1H NMR (δ) ppm	MS
28	 <chem>Cc1nc2cc(N)ccc2n1C(=O)Nc3ccccc3COc4ccc(N(C)C)cc4.[Cl-].[Cl-]</chem>	233 °C	DMSO-d6,300MHz	
29	 <chem>CC(C)(C)Nc1ccc(OCc2ccccc2C(=O)Nc3cc4c(N)nc(C)c4cc3)cc1.[Cl-]</chem>	268 °C	DMSO-d6,300MHz	
30	 <chem>Cc1nc2cc(N)ccc2n1C(=O)Nc3ccccc3COc4ccc(cc4-c5ccccc5)cc3.[Cl-]</chem>	268 °C	DMSO-d6,300MHz	

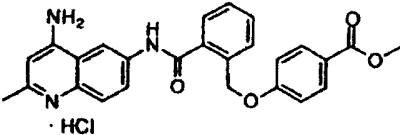
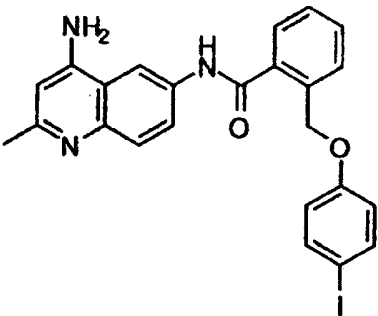
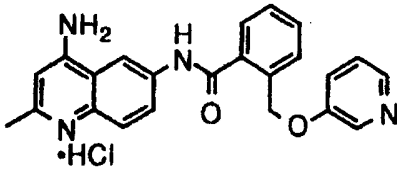
Tabulka 11

Př. č.	Obecný strukturální vzorec/vlastnost (rozpuštědlo)	b. t.	1H NMR (δ) ppm	MS
31		256°C	DMSO-d ₆ ,300MHz	
32		238°C	DMSO-d ₆ ,300MHz	
33		252°C	DMSO-d ₆ ,300MHz	

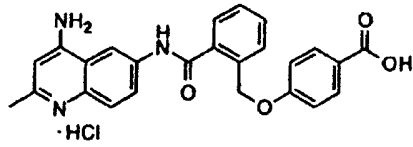
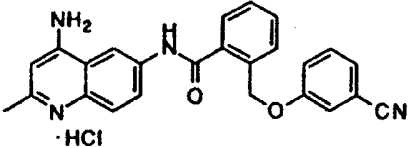
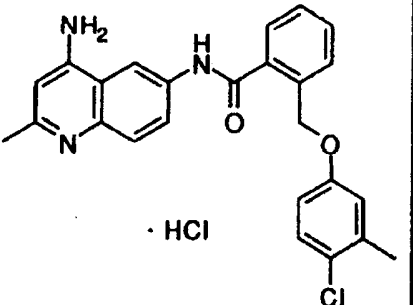
Tabulka 12

Př. č.	Obecný strukturální vzorec/vlastnost (rozpuštědlo)	b. t.	¹ H NMR (δ) ppm	MS
34	 <p>· HCl</p> <p>Bezbarvé krystaly</p>	140,0~ 142,0°C	DMSO-d ₆ ,300MHz 0,83(3H,t,J=7,4Hz) 1,48(2H,q,J=7,4Hz) 2,42(2H,t,J=7,4Hz) 2,60(3H,s) 5,30(2H,s) 6,61(1H,s) 6,84(2H,d,J=8,5Hz) 7,02(2H,d,J=8,5Hz) 7,50-7,69(4H,m) 7,95(2H,s) 8,68(2H,br.s) 8,74(1H,s) 10,87(1H,s) 14,01(1H,br.s)	FAB- 461[M-H+] (6)
35	 <p>· HCl</p>	255°C	DMSO-d ₆ ,300MHz	
36	 <p>· HCl</p>	253°C	DMSO-d ₆ ,300MHz	

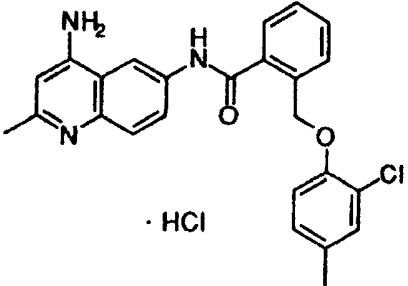
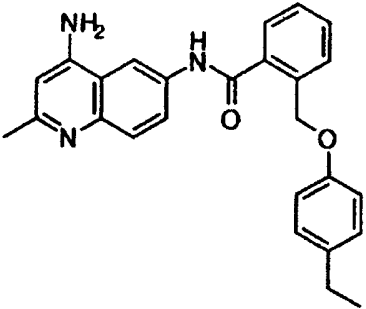
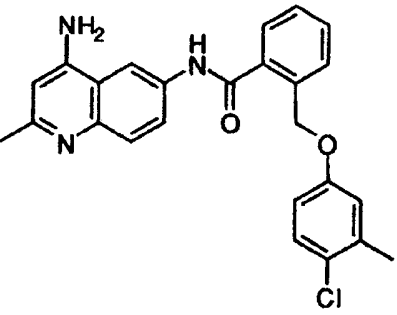
Tabulka 13

Př. č.	Obecný strukturální vzorec/vlastnost (rozpuštědlo)	b. t.	¹ H NMR (δ) ppm DMSO-d ₆ ,300MHz	MS
37	 <p>·HCl</p>	262°C		
38	 <p>Bezbarvé krystaly</p>	148,0~ 150,0°C	DMSO-d ₆ 2,39(3H,s) 5,33(2H,s) 6,39(2H,br.s) 6,44(1H,s) 6,81(2H,d,I=8,8Hz) 7,49-7,67(8H,m) 8,36(1H,s) 10,49(1H,s)	FAB+ 510[M+H+] (100)
39	 <p>·HCl</p>	207°C	DMSO-d ₆ ,300MHz 2,59(3H, s) 5,53(2H, s) 6,60(1H, s) 7,52-7,73(4H, m) 7,85-7,94(3H, m) 8,35(1H, m) 8,54(1H, s) 8,68(2H, br.s) 8,72(1H, s) 10,91(1H, s) 13,94(1H, s)	FAB- 419 [M-H]- (6) 367 (100)

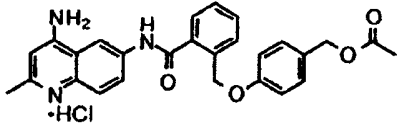
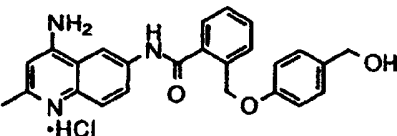
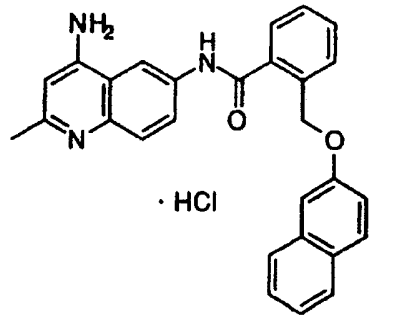
Tabulka 14

Př. č.	Obecný strukturální vzorec/vlastnost (rozpuštědlo)	b. t.	1H NMR (δ) ppm	MS
40	 <p style="text-align: center;">· HCl</p>	225 °C	DMSO-d ₆ , 300 MHz	
41	 <p style="text-align: center;">· HCl</p>	195 °C	DMSO-d ₆ , 300 MHz	
42	 <p style="text-align: center;">· HCl</p> <p style="text-align: center;">Bezbarvé krystaly</p>	150,0 – 152,0 °C	DMSO-d ₆ 2,19(3H,s) 2,60(3H,s) 5,32(2H,s) 6,61(1H,s) 6,79(1H,dd,J=2,9,8,7Hz) 6,92(1H,d,J=2,9Hz) 7,22(1H,d,J=8,7Hz) 7,52-7,69(4H,m) 7,93(2H,s) 8,71(2H,br.s) 8,74(1H,s) 10,90(1H,s) 13,91(1H,s)	

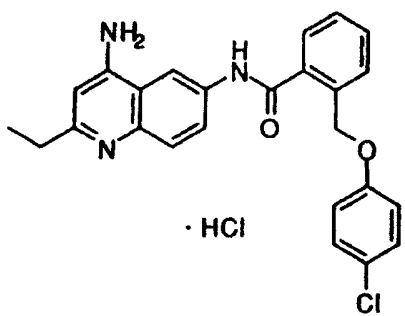
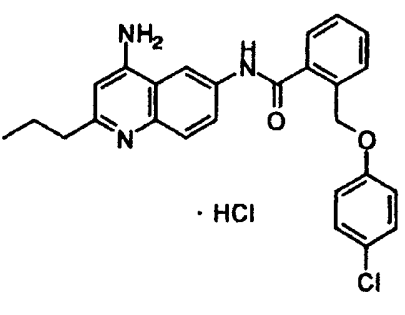
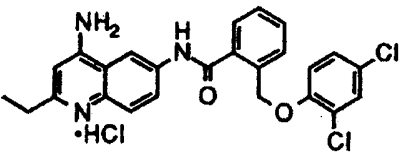
Tabulka 15

Př. č.	Obečný strukturální vzorec/vlastnost (rozpuštědlo)	b. t.	¹ H NMR (δ) ppm	MS
43	 <p style="text-align: center;">· HCl</p> <p>Bezbarvé krystaly</p>	159,0~ 160,0°C	DMSO-d6 2,19(3H,s) 2,60(3H,s) 5,40(2H,s) 6,61(1H,s) 7,05(2H,s) 7,20(1H,s) 7,53-7,61(2H,m) 7,69-7,73(2H,m) 7,95(2H,s) 8,66(2H,br.s) 8,75(1H,s) 10,89(1H,s) 13,98(1H,br.s)	
44	 <p>Bezbarvé krystaly</p>	96,0~ 98,0°C	DMSO-d6 1,11(3H,t,J=7,6Hz) 2,41(3H,s) 2,50(2H,q,J=7,6Hz) 5,30(2H,s) 6,45(1H,s) 6,56(2H,br.s) 6,86(2H,d,J=8,6Hz) 7,06(2H,d,J=8,6Hz) 7,48-7,55(2H,m) 7,62-7,67(4H,m) 8,41(1H,s) 10,5(1H,s)	FAB+ 411 [M+H+] (100)
45	 <p>Bezbarvé krystaly</p>		DMSO-d6 2,21(3H,S) 2,40(3H,s) 5,32(2H,s) 6,44(2H,br.s) 6,81(1H,dd,J=2,7,8,6Hz) 6,95(1H,d,J=2,7Hz) 7,24(1H,D,J=8,6Hz) 7,47-7,67(6H,m) 8,38(1H,s) 10,5(1H,br.s)	FAB+ 432[M] (100) 433[M+1] (41)

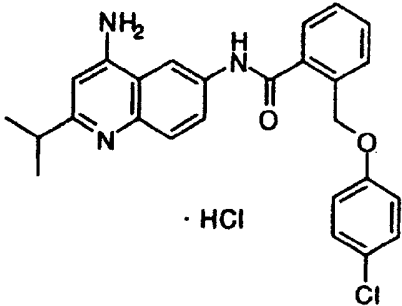
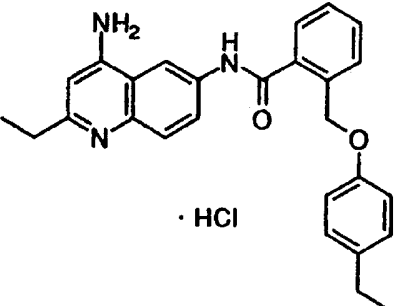
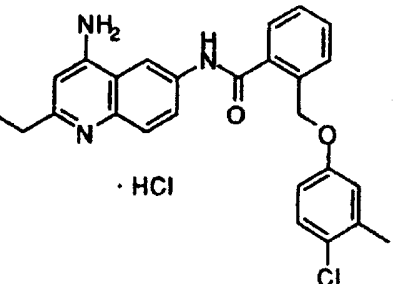
Tabulka 16

Př. č.	Obecný strukturální vzorec/vlastnost (rozpuštědlo)	b. t.	¹ H NMR (δ) ppm	MS
46	 <p>Světle žluté krystaly</p>	258 °C	DMSO-d ₆ ,300MHz 2,00(3H, s) 2,59(3H, s) 4,94(2H, s) 5,34(2H, s) 6,60(1H, s) 6,93(2H, d, J=8,6Hz) 7,24(2H, d, J=8,6Hz) 7,49-7,90(2H, m) 7,85-7,96(2H, m) 8,63(2H, br.s) 8,74(1H, s)	FAB- 490 [M-H] (87) 454 (100)
47	 <p>Světle hnědé krystaly</p>	273 °C	DMSO-d ₆ ,300MHz 2,58(3H, s) 4,36(2H, d, J=5,2Hz) 5,02(1H, t, J=5,2Hz) 5,32(2H, s) 6,59(1H, s) 6,88(2H, d, J=8,6Hz) 7,16(2H, d, J=8,6Hz) 7,49-7,70(4H, m) 7,85-7,98(4H, m) 8,67(2H, Br.s) 8,75(1H, s)	FAB- 412 [M-H] (100)
48	 <p>Bezbarvé krystaly</p>	154,0- 156,0 °C	DMSO-d ₆ ,300MHz 2,59(3H,s) 5,46(2H,s) 6,59(1H,s) 7,13-7,80(11H,m) 7,91-7,95(2H,m) 8,67(2H,br.s) 8,75(1H,s) 10,91(1H,s) 14,01(1H,br.s)	FAB- 469[M-H+] (2)

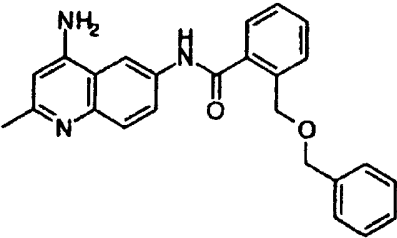
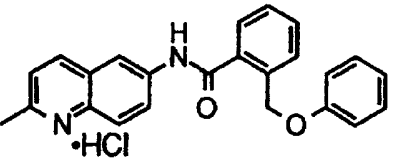
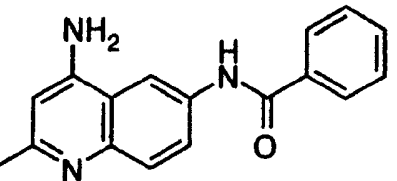
Tabulka 17

Př. č.	Obecný strukturální vzorec/vlastnost (rozpuštědlo)	b. t.	¹ H NMR (δ) ppm	MS
49	 <p>· HCl</p> <p>Bezbarvé krystaly</p>	247,0– 249,0°C	DMSO-d6 1,32(3H,t,J=7,7Hz) 2,89(2H,q,J=7,7Hz) 5,34(2H,s) 6,66(1H,s) 6,96(2H,d,J=9,2Hz) 7,26(2H,d,J=8,8Hz) 7,49-7,71(4H,m) 7,95(1H,d,J=8,8Hz) 7,99(1H,d,J=9,2Hz) 8,72(2H,br.s) 8,73(1H,s) 10,87(1H,s) 13,91(1H,s)	FAB- 467 [M-H ⁺] (3)
50	 <p>· HCl</p> <p>Bezbarvé krystaly</p>	232,0– 233,0°C	DMSO-d6 0,96(3H,t,J=7,4Hz) 1,73-1,80(2H,m) 2,85(2H,t,J=7,4Hz) 5,34(2H,s) 6,65(1H,s) 6,96(2H,d,J=8,8Hz) 7,26(2H,d,J=8,8Hz) 7,50-7,71(4H,m) 7,94(1H,d,J=9,2Hz) 8,00(1H,d,J=9,2Hz) 8,73(2H,br.s) 8,74(1H,s) 10,87(1H,s) 13,93(1H,s)	FAB- 481 [M-H ⁺] (3)
51	 <p>· HCl</p> <p>Světle červené krystaly</p>	163°C	DMSO-d6,300MHz 1,32(3H, t, J=7,5Hz) 2,88(2H, q, J=7,5Hz) 5,44(2H, s) 6,65(1H, s) 7,22(1H, d, J=8,9Hz) 7,34(1H, dd, J=8,9,2,5Hz) 7,51(1H, d, J=2,5Hz) 7,53-7,75(4H, m) 7,90-7,97(2H, m) 8,66(2H, br.s) 8,74(1H, s) 10,89(1H, s) 13,68(1H, s)	FAB- 502 (25) 500 (42) 127 (100)

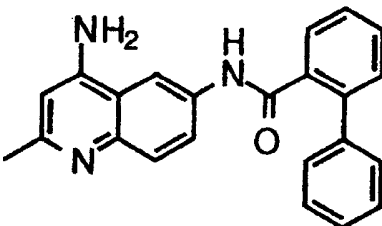
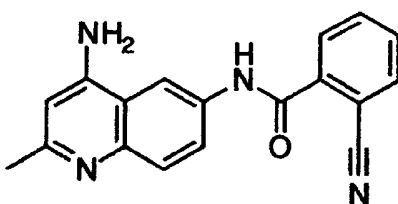
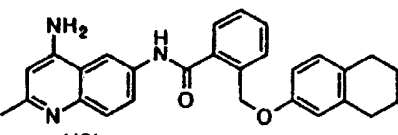
Tabulka 18

Př. č.	Obecný strukturální vzorec/vlastnost (rozpuštědlo)	b. t.	¹ H NMR (δ) ppm	MS
52	 <p style="text-align: center;">· HCl</p> <p>Bezbarvé krystaly</p>	162,0~ 164,0°C	DMSO-d6 1,35(6H,d,J=6,9Hz) 3,22(1H,o,J=6,9Hz) 5,34(2H,s) 6,69(1H,s) 6,96(2H,d,J=9,0Hz) 7,26(2H,d,J=9,0Hz) 7,52-7,68(4H,m) 7,68(1H,d,J=9,1Hz) 8,04(1H,d,J=9,1Hz) 8,73(1H,s) 8,73(2H,br.s) 10,9(1H,s) 13,7(1H,br.s)	FAB- 482 [M-H+] (28)
53	 <p style="text-align: center;">· HCl</p> <p>Bezbarvé krystaly</p>	160,0~ 161,0°C	DMSO-d6 1,10(3H,t,J=7,6Hz) 1,32(3H,t,J=7,6Hz) 2,48(2H,q,J=7,6Hz) 2,89(2H,q,J=7,6Hz) 5,30(2H,s) 6,66(1H,s) 6,84(2H,d,J=8,6Hz) 7,05(2H,d,J=8,6Hz) 7,51-7,69(4H,m) 7,96(2H,s) 8,74(2H,br.s) 8,75(1H,s) 10,9(1H,s) 13,8(1H,s)	FAB- 461 [M-H+] (13)
54	 <p style="text-align: center;">· HCl</p> <p>Bezbarvé krystaly (AcOEt-Et2O)</p>	150,0~ 152,0°C	DMSO-d6 1,32(3H,t,J=7,5Hz) 2,19(3H,s) 2,89(2H,q,J=7,5Hz) 5,32(2H,s) 6,66(1H,s) 6,79(1H,dd,J=3,0,8,7Hz) 6,92(1H,d,J=3,0Hz) 7,22(1H,d,J=8,7Hz) 7,50-7,70(4H,m) 7,91-7,99(2H,m) 8,73(2H,br.s) 8,74(1H,s) 10,86(1H,s) 13,85(1H,br.s)	FAB- 481 [M-H+] (26)

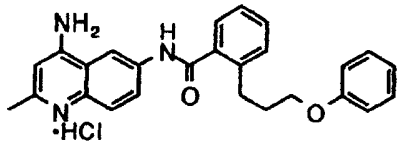
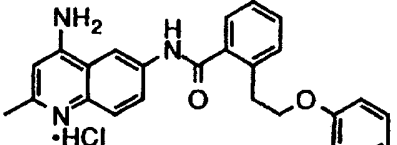
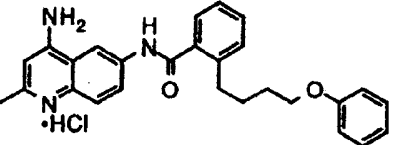
Tabulka 19

Př. č.	Obecný strukturální vzorec/vlastnost (rozpuštědlo)	b. t.	1H NMR (δ) ppm	MS
55		83,0~ 84,0°C	DMSO-d6,300MHz 2,41(3H,s) 4,53(2H,s) 4,78(2H,s) 6,46(1H,s) 6,49(2H,br.s) 7,22-7,30(5H,m) 7,45-7,66(6H,m) 8,41(1H,s) 10,45(1H,s)	398 [M+H+] (100)
56			DMSO-d6,300MHz 2,91(3H, s) 5,33(2H, s) 6,87-6,92(3H, m) 7,18-7,23(2H, m) 7,52-7,68(4H, m) 7,87(1H, d, J=8,7Hz) 8,18-8,25(2H, m) 8,79(1H, s) 8,92(1H, d, J=8,7Hz) 11,05(1H, s)	
57			DMSO-d6,300MHz 2,40(3H,s) 6,43(2H,br.s) 6,45(1H,s) 7,53-7,75(5H,m) 8,00(1H,s) 8,03(1H,s) 8,38(1H,d,J=2,1Hz) 10,35(1H,s)	FAB+ 278 [M+H+] (100)

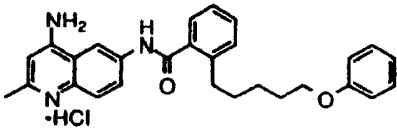
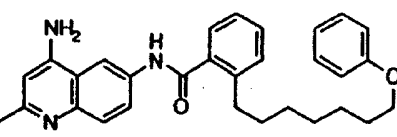
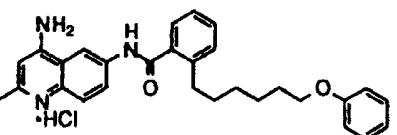
Tabulka 20

Př. č.	Obecný strukturální vzorec/vlastnost (rozpuštědlo)	b. t.	¹ H NMR (δ) ppm	MS
58			DMSO-d ₆ ,300MHz 2,37(3H, s) 6,36(2H, s) 6,42(1H, s) 7,29-7,61(11H, m) 8,25(1H, d, J=2,0Hz) 10,33(1H, s)	FAB+ 354 [M+H] ⁺ (100)
59	 <p>Bezbarvé krystaly</p>		DMSO-d ₆ ,300MHz 2,44(3H,s) 6,49(1H,s) 6,68(2H,br.s) 7,56-8,30(7H,m) 10,30(1H,s)	FAB+ 303 [M+H] ⁺ (9)
60	 <p>· HCl</p>	176°C		

Tabulka 21

Př. č.	Obecný strukturální vzorec/vlastnost (rozpuštědlo)	b. t.	¹ H NMR (δ) ppm	MS
61	 <p data-bbox="456 831 608 864">Bezbarvé krystaly</p>	232°C		
62	 <p data-bbox="456 1279 568 1312">Žluté krystaly</p>	208°C		
63	 <p data-bbox="440 1749 608 1783">Světle žluté krystaly</p>	212°C		

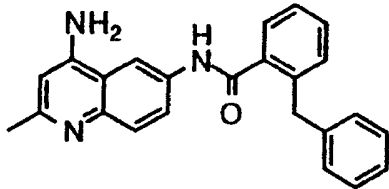
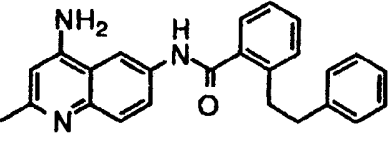
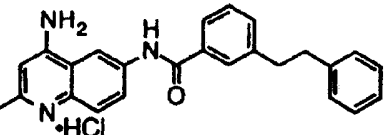
Tabulka 22

Př. č.	Obecný strukturální vzorec/vlastnost (rozpuštědlo)	b. t.	¹ H NMR (δ) ppm	MS
64	 <p>Světle žluté krystaly</p>	253 °C		
65	 <p>Bezbarvé krystaly</p>	223,0~ 225,0 °C	<p>DMSO-d₆</p> <p>1,20-1,38(6H,m) 1,50-1,68(4H,m) 2,57(3H,s) 2,78(2H,t,J=6,5Hz) 3,79(2H,t,J=6,5Hz) 6,59(1H,s) 6,81-6,91(3H,m) 7,22-7,51(6H,m) 7,88-7,94(2H,m) 8,69(2H,br.s) 8,79(1H,s) 10,78(1H,s) 13,79(1H,br.s)</p>	
66	 <p>Světle hnědé krystaly</p>	210 °C		

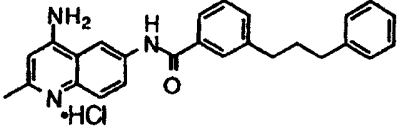
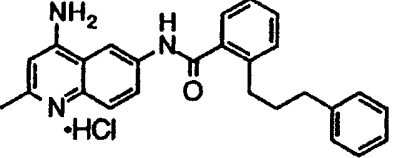
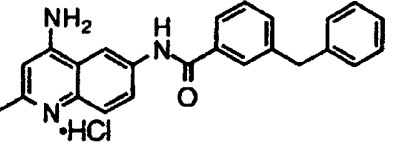
Tabulka 23

Př. č.	Obecný strukturální vzorec/vlastnost (rozpuštědlo)	b. t.	¹ H NMR (δ) ppm	MS
67	 <chem>Cc1nc2cc(N)ccc2n1NC(=O)c3ccccc3CCOC4=CC=C(C)C=C4</chem> $\cdot \text{HCl}$		DMSO-d ₆ ,300MHz 2,02 (2H,m) 2,17 (3H,s) 2,61 (3H,s) 2,94 (3H,t,J=8,2Hz) 3,90 (3H,t,J=6,4Hz) 6,62 (1H,s) 6,71 (2H,d,J=8,6Hz) 6,97 (2H,d,J=8,6Hz) 7,34-7,54 (4H,m) 7,95 (2H,s) 8,50-8,90 (2H,brs) 8,78 (1H,s) 10,80 (1H,s) 14,02 (1H,s)	
68	 <chem>Cc1nc2cc(N)ccc2n1NC(=O)c3ccccc3CCOC4=CC(=C(C=C4)Cl)Cl</chem> $\cdot \text{HCl}$		DMSO-d ₆ ,300MHz 2,07 (2H,s) 2,61 (3H,s) 2,97 (2H,t,J=8,0Hz) 4,04 (2H,t,J=6,1Hz) 6,62 (1H,s) 7,07 (1H,d,J=8,9Hz) 7,25 7,34-7,53 (5H,m) 8,50-8,90 (2H,brs) 8,77 (1H,s) 10,80 (1H,s) 14,00 (1H,s)	
69	 <chem>Cc1nc2cc(N)ccc2n1NC(=O)c3ccccc3CCOC4=CC=C(C=C4)Cl</chem> $\cdot \text{HCl}$		DMSO-d ₆ ,300MHz 2,60 (3H,s) 3,24 (2H,t,J=6,8Hz) 4,23 (3H,t,J=6,8Hz) 6,62 (1H,s) 6,90 (2H,d,J=8,9Hz) 7,23 (2H,d,J=8,9Hz) 7,39-7,60 (4H,m) 7,95 (2H,s) 8,50-8,90 (2H,brs) 8,80 (1H,s) 10,85 (1H,s) 13,94 (1H,s)	

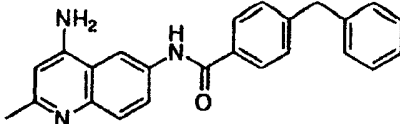
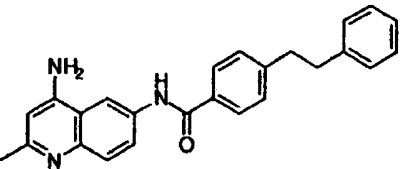
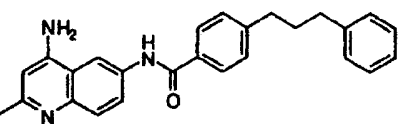
Tabulka 24

Př. č.	Obecný strukturální vzorec/vlastnost (rozpuštědlo)	b. t.	¹ H NMR (δ) ppm	MS
70			DMSO-d ₆ , 300 MHz 2,38 (3H, s) 4,18 (2H, s) 6,41 (2H, s) 6,45 (1H, s) 7,14-7,63 (11H, m) 8,42 (1H, s) 10,44 (1H, s)	FAB- 366 [M-H] ⁻ (100)
71			DMSO-d ₆ , 300 MHz 2,38 (3H, s) 2,88-2,93 (2H, m) 3,03-3,09 (2H, m) 6,43 (2H, s) 6,45 (1H, s) 7,14-7,71 (11H, m) 8,43 (1H, s) 10,46 (1H, s)	FAB+ 382 [M+H] ⁺ (100)
72	 Bezbarvé krystaly	> 300°C		

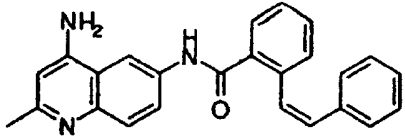
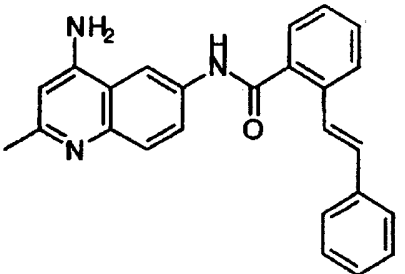
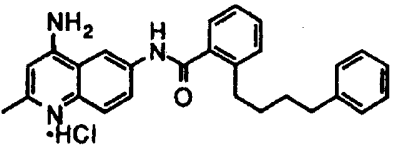
Tabulka 25

Př. č.	Obecný strukturální vzorec/vlastnost (rozpuštědlo)	b. t.	¹ H NMR (δ) ppm	MS
73	 <p data-bbox="443 869 603 898">Bezbarvé krystaly</p>	280,0~ 282,0°C		
74	 <p data-bbox="443 1328 603 1357">Bezbarvé krystaly</p>	252,0~ 254,0°C		
75	 <p data-bbox="443 1798 603 1827">Bezbarvé krystaly</p>	306,0~ 308,0°C		

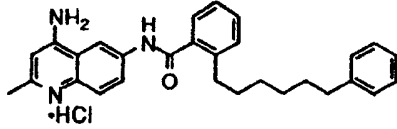
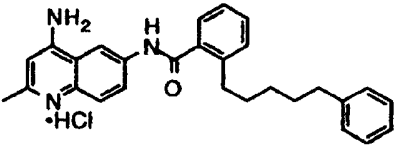
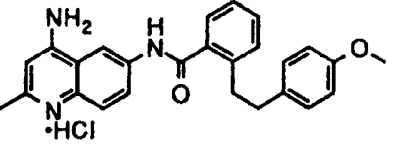
Tabulka 26

Pf. č.	Obecný strukturální vzorec/vlastnost (rozpuštědlo)	b. t.	¹ H NMR (δ) ppm	MS
76		184,0~ 185,0°C	2,40(3H,s) 4,04(2H,s) 6,44(1H,s) 6,46(2H,br.s) 7,19-7,42(7H,m) 7,64(1H,d,J=9,3Hz) 7,72(1H,dd,J=2,1,9,0Hz) 7,94(2H,d,J=7,8Hz) 8,36(1H,d,J=2,1Hz) 10,27(1H,s)	FAB+ 368 [M+H+] (100)
77		183,0~ 184,0°C	DMSO-d6,300MHz 2,40(3H,s) 2,92-3,01(4H,m) 6,43(2H,br.s) 6,44(1H,s) 7,16-7,38(7H,m) 7,65(1H,d,J=8,9Hz) 7,73(1H,dd,J=2,1,8,9Hz) 7,94(2H,d,J=8,1Hz) 8,37(1H,d,J=2,1Hz) 10,28(1H,s)	FAB+ 382 [M+H+] (100)
78		161,0~ 162,0°C	DMSO-d6,300MHz 1,89-1,96(2H,m) 2,40(3H,s) 2,63(2H,t,J=8,0Hz) 2,70(2H,t,J=8,0Hz) 6,43(2H,br.s) 6,44(1H,s) 7,16-7,40(7H,m) 7,65(1H,d,J=8,8Hz) 7,73(1H,dd,J=2,4,8,8Hz) 7,95(2H,d,J=8,4Hz) 8,37(1H,d,J=2,1Hz) 10,28(1H,s)	FAB+ 396 [M+H+] (100)

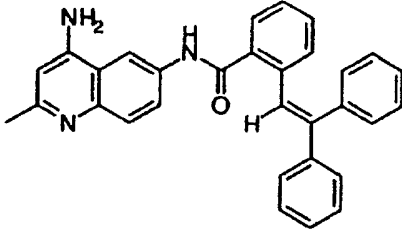
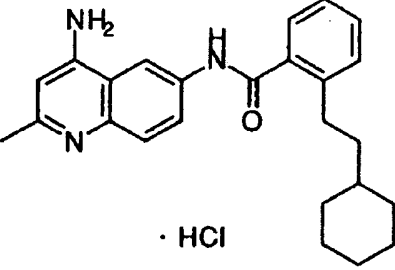
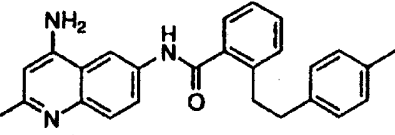
Tabulka 27

Př. č.	Obecný strukturální vzorec/vlastnost (rozpuštědlo)	b. t.	¹ H NMR (δ) ppm	MS
79		109,0~ 110,0°C	DMSO-d ₆ ,300MHz 2,40(3H,s) 6,43(2H,br.s) 6,45(1H,s) 6,66(1H,d,J=12,3Hz) 6,91(1H,d,J=12,3Hz) 7,15-7,21(6H,m) 7,32(1H,t,J=7,2Hz) 7,40(1H,t,J=7,2Hz) 7,62-7,65(3H,m) 8,42(1H,s) 10,44(1H,s)	FAB+ 380 [M+H+] (100)
80		124,0~ 125,0°C	DMSO-d ₆ ,300MHz 2,40(3H,s) 6,45(2H,s) 7,26-7,66(12H,m) 7,94(1H,d,J=7,9Hz) 8,48(1H,s) 10,54(1H,s)	FAB+ 380 [M+H+] (100)
81	 Bezbarvé krystaly	233°C		

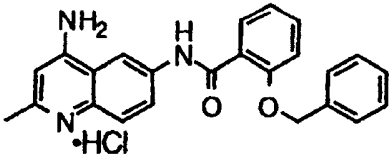
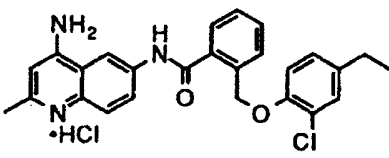
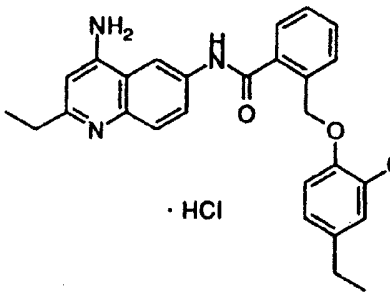
Tabulka 28

Př. č.	Obecný strukturální vzorec/vlastnost (rozpuštědlo)	b. t.	¹ H NMR (δ) ppm	MS
82	 <p>Bezbarvé krystaly</p>	213°C		
83			DMSO-d ₆ , 300MHz 1,30-1,62(6H, m) 2,48(2H, t, J=7,8Hz) 2,60(3H, s) 2,77(2H, t, J=7,8Hz) 6,61(1H, s) 7,05-7,51(9H, m) 7,92(2H, s) 8,65(2H, br.s) 8,77(1H, s) 10,77(1H, s)	FAB- 459 [M-H] (5) 149 (100)
84	 <p>Světle žluté krystaly</p>	285°C		

Tabulka 29

Př. č.	Obecný strukturální vzorec/vlastnost (rozpuštědlo)	b. t.	1H NMR (δ) ppm	MS
85			DMSO-d ₆ ,300MHz 2,41(3H,s) 6,45(2H,s) 6,73(2H,br.s) 6,85(1H,d,J=7,8Hz) 7,13-7,36(13H,m) 7,58-7,72(3H,m) 8,51(1H,s) 10,55(1H,s)	FAB+ 456 [M+H] (100)
86	 <p style="text-align: center;">· HCl</p> <p>Bezbarvé krystaly</p>	270,0~ 273,0°C	DMSO-d ₆ 0,81-0,85(2H,m) 1,10-1,18(5H,m) 1,43-1,68(6H,m) 2,60(3H,s) 2,79(2H,t,J=7,7Hz) 6,62(1H,s) 7,31-7,50(4H,m) 7,95(2H,s) 8,60(2H,br.s) 8,77(1H,s) 10,77(1H,s) 13,96(1H,br.s)	FAB- 423[M-H] (13)
87	 <p style="text-align: center;">· HCl</p>	> 300°C	DMSO-d ₆ ,300MHz	

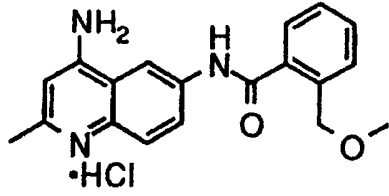
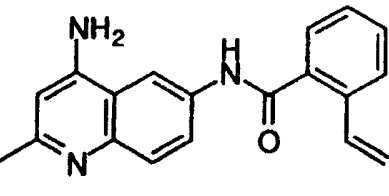
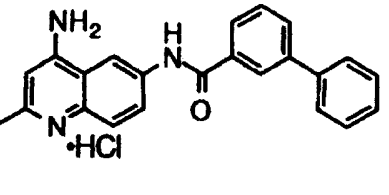
Tabulka 30

Př. č.	Obecný strukturální vzorec/vlastnost (rozpuštědlo)	b. t.	¹ H NMR (δ) ppm	MS
88	 <p>Bezbarvé krystaly</p>	240 °C		
89	 <p>Světle hnědé krystaly</p>	245,9 °C	<p>DMSO-d₆, 300 MHz</p> <p>1,10(3H, t, J=7,6 Hz)</p> <p>2,50(2H, q, J=7,6 Hz)</p> <p>2,60(3H, s)</p> <p>5,41(2H, s)</p> <p>6,62(1H, s)</p> <p>7,08(2H, s)</p> <p>7,22(1H, s)</p> <p>7,50-7,74(4H, m)</p> <p>7,94-8,02(2H, m)</p> <p>8,68(2H, br.s)</p> <p>8,76(1H, s)</p>	FAB- 481 [M-H] ⁻ (3) 480 (4) 155 (100)
90	 <p>Bezbarvé krystaly (AcOEt-Et₂O)</p>	137,0- 138,0 °C	<p>DMSO-d₆</p> <p>1,10(3H, t, J=7,6 Hz)</p> <p>1,30(3H, t, J=7,6 Hz)</p> <p>2,49(2H, q, J=7,6 Hz)</p> <p>2,84(2H, q, J=7,6 Hz)</p> <p>5,40(2H, s)</p> <p>6,62(1H, s)</p> <p>7,08(2H, s)</p> <p>7,22(2H, s)</p> <p>7,53-7,62(2H, m)</p> <p>7,69-7,72(2H, m)</p> <p>7,91(2H, s)</p> <p>8,18(2H, br.s)</p> <p>8,68(1H, s)</p> <p>10,82(1H, s)</p>	

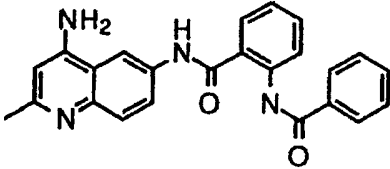
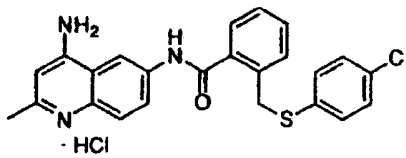
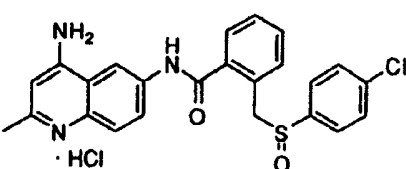
Tabulka 31

Př. č.	Obecný strukturální vzorec/vlastnost (rozpuštědlo)	b. t.	1H NMR (δ) ppm	MS
91	<p>Bezbarvé krystaly</p>	185,0~ 186,0°C	DMSO-d6 2,59(3H,s) 3,11(3H,s) 5,45(2H,s) 6,60(1H,s) 7,16(2H,d,J=8,9Hz) 7,55-7,72(4H,m) 7,78(2H,d,J=8,9Hz) 7,88(2H,d,J=9,0Hz) 7,93(2H,d,J=9,0Hz) 8,70(2H,br.s) 8,72(1H,s) 10,89(1H,s) 13,77(1H,br.s)	
92		269°C	DMSO-d6,300MHz	
93		233°C	DMSO-d6,300MHz	

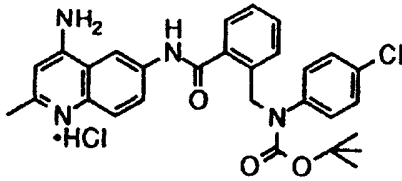
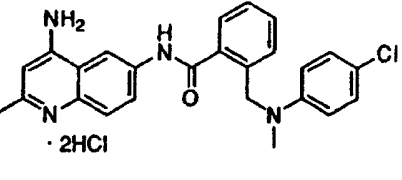
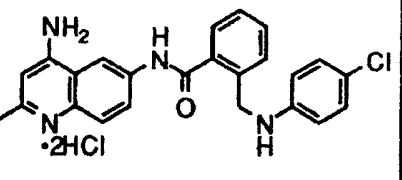
Tabulka 32

Př. č.	Obecný strukturální vzorec/vlastnost (rozpuštědlo)	b. t.	¹ H NMR (δ) ppm	MS
94	 <p>Světle červené krystaly</p>	244 °C		
95			DMSO-d ₆ , 300 MHz 2,40 (3H, s) 5,35 (1H, d, J=11,6 Hz) 5,87 (1H, d, J=17,8 Hz) 6,41 (2H, br. s) 6,45 (1H, s) 7,04 (1H, dd, J=11,6, 17,8 Hz) 7,42-7,78 (6H, m) 8,42 (1H, s) 10,46 (1H, s)	FAB+ 304 [M+H] ⁺ (100)
96	 <p>Bezbarvé krystaly</p>	325,0 ~ 330,0 °C		

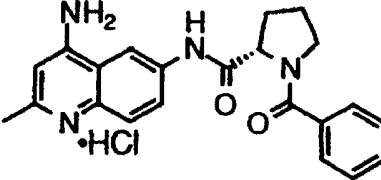
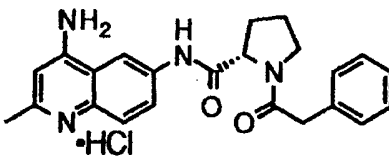
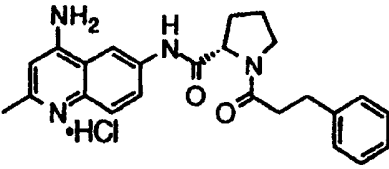
Tabulka 33

Př. č.	Obecný strukturální vzorec/vlastnost (rozpuštědlo)	b. t.	¹ H NMR (δ) ppm	MS
97			DMSO-d ₆ ,300MHz 2,55(3H, s) 5,51(2H, s) 6,92(1H, s) 7,11-7,15(1H, m) 7,31-7,36(2H, m) 7,51-7,71(1H, m) 7,88-7,90(2H, m) 8,18(1H, d, J=7,2Hz) 8,63(1H, d, J=7,5Hz) 10,64(1H, s) 12,05(1H, s)	FAB+ 397 [M+H] ⁺ (42) 174 (100)
98		216°C		
99		221°C		

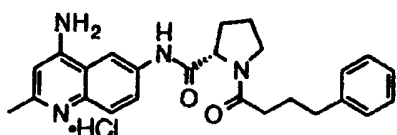
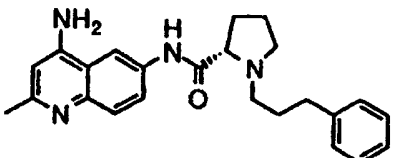
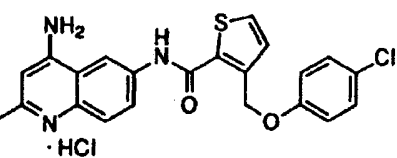
Tabulka 34

Př. č.	Obecný strukturální vzorec/vlastnost (rozpuštědlo)	b. t.	¹ H NMR (δ) ppm	MS
100	 <p data-bbox="454 853 630 882">Světle žluté krystaly</p>	208°C		
101		214°C		
102	 <p data-bbox="454 1787 630 1816">Světle žluté krystaly</p>	274°C		

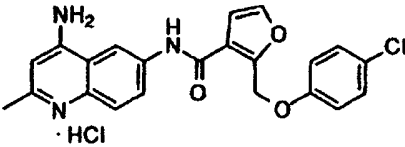
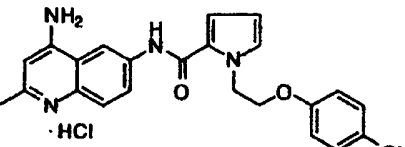
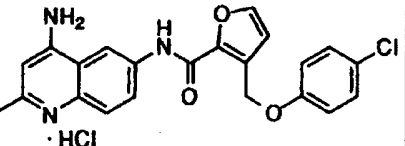
Tabulka 35

Př. č.	Obecný strukturální vzorec/vlastnost (rozpuštědlo)	b. t.	¹ H NMR (δ) ppm	MS
103			DMSO-d ₆ ,300MHz 1,83-2,08(3H, m) 2,30-2,42(1H, m) 2,57(3H, s) 3,50-3,75(2H, m) 4,68(1H, m) 6,57(1H, s) 7,47-7,58(5H, m) 7,84-7,93(2H, m) 8,64(2H, br.s) 8,68(1H, s) 10,60(1H, s) 13,59(1H, s)	
104			DMSO-d ₆ ,300MHz 1,83-2,29(4H, m) 3,57-3,79(2H, m) 3,72(2H, s) 4,55(1H, m) 6,57(1H, s) 7,22-7,38(5H, m) 7,88-7,93(2H, m) 8,62(1H, s) 8,66(1H, br.s) 10,57(1H, s) 13,88(1H, s)	FAB- 423 [M-H] (6) 127 (100)
105			DMSO-d ₆ ,300MHz 1,80-2,39(4H, m) 2,58(3H, s) 2,79-2,85(2H, m) 3,48-3,60(2H, m) 4,52-4,54(1H, m) 6,58(1H, s) 7,11-7,30(5H, m) 7,89(2H, s) 8,64(3H, br.s) 10,52(1H, s) 13,79(1H, s)	FAB- 437 [M-H] (13) 127 (100)

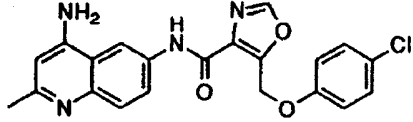
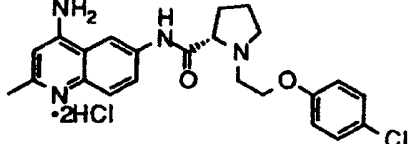
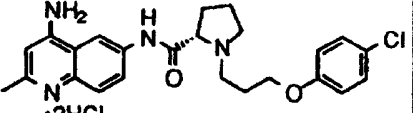
Tabulka 36

Př. č.	Obecný strukturální vzorec/vlastnost (rozpuštědlo)	b. t.	¹ H NMR (δ) ppm	MS
106			DMSO-d ₆ ,300MHz 1,75-2,03(6H, m) 2,33(2H, t, J=6,9Hz) 2,51-2,63(5H, m) 3,49(2H, m) 4,51-4,54(1H, m) 6,57(1H, s) 7,09-7,31(5H, m) 7,89(1H, s) 8,61(1H, s) 8,64(2H, br.s)	FAB- 451 [M-H] ⁻ (19) 127 (100)
107	 <p>Amorfní</p>		CDCl ₃ ,300MHz 1,72-2,07(4H, m) 2,18-2,49(2H, m) 2,56-2,82(3H, m) 2,60(3H, s) 3,20-3,24(1H, m) 3,32(1H, m) 4,86(2H, br.s) 6,49(1H, s) 7,16-7,29(5H, m) 7,32(1H, dd, J=8,9,2,3Hz) 7,94(1H, d, J=8,9Hz) 8,55(1H, d, J=2,3Hz) 9,70(1H, s)	FAB+ 389 [M+H] ⁺ (100)
108		219°C	DMSO-d ₆ ,300MHz	

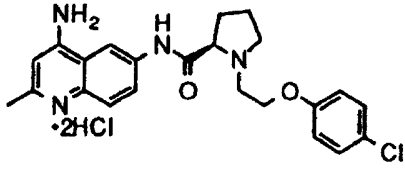
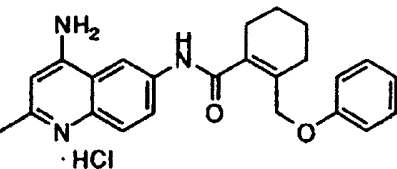
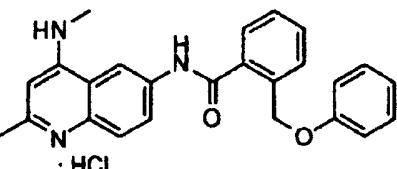
Tabulka 37

Př. č.	Obecný strukturální vzorec/vlastnost (rozpuštědlo)	b. t.	¹ H NMR (δ) ppm	MS
109			DMSO-d ₆ ,300MHz 2,60 (3H,s) 5,46 (2H,s) 6,61 (1H,s) 7,07(2H,dd,J=7,2,2,4Hz) 7,35(2H,dd,J=7,2,2,4Hz) 7,40 (1H,d,J=2,4Hz) 7,87 (1H,d,J=2,4Hz) 8,60-8,80 (2H,brs) 8,71 (1H,s) 10,57 (1H,s) 14,04 (1H,s)	
110			DMSO-d ₆ ,300MHz 2,60 (3H,s) 4,28 (2H,t-like) 4,75 (2H,t-like) 6,17 (1H,m) 6,62 (1H,s) 6,92 (2H,d,J=9,0Hz) 7,18-7,30 (4H,m) 7,98 (1H,d,J=9,1Hz) 8,05 (1H,d,J=9,1Hz) 8,40-8,90 (2H,brs) 8,64 (1H,s) 10,32 (1H,s) 14,18 (1H,s)	
111			DMSO-d ₆ ,300MHz 2,61 (3H,s) 5,42 (2H,s) 6,65 (1H,s) 6,83 (1H,d,J=1,7Hz) 7,04 (2H,d,J=8,9Hz) 7,35 (2H,d,J=8,9Hz) 7,99 (1H,d,J=1,7Hz) 8,50-9,00 (2H,brs) 8,73 (1H,s) 10,73 (1H,s) 14,4 (1H,s)	

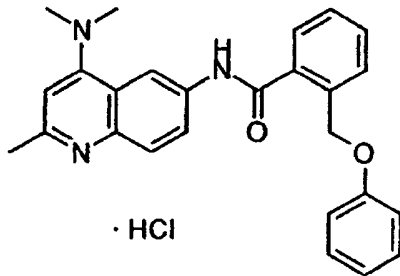
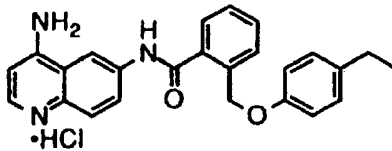
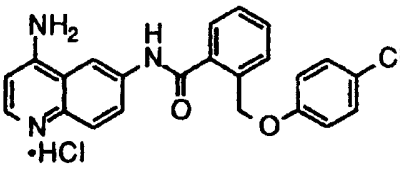
Tabulka 38

Př. č.	Obecný strukturální vzorec/vlastnost (rozpuštědlo)	b. t.	¹ H NMR (δ) ppm	MS
112			DMSO-d ₆ ,300MHz 2,40 (3H,s) 5,57 (2H,s) 6,44 (1H,s) 6,48 (2H,s) 7,12 (2H,d,J=7,2Hz) 7,37 (2H,d,J=7,2Hz) 7,65 (1H,d,J=8,8Hz) 7,85 (1H,d,J=8,8Hz) 8,39 (1H,s) 8,69 (1H,s) 10,30 (1H,s)	
113	 <p>Světle hnědé krystaly</p>	216°C		
114	 <p>Světle žluté krystaly</p>	211°C		

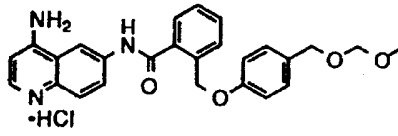
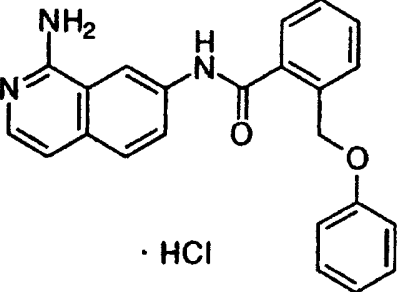
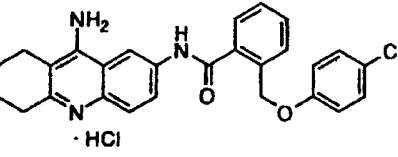
Tabulka 39

Př. č.	Obecný strukturální vzorec/vlastnost (rozpuštědlo)	b. t.	¹ H NMR (δ) ppm	MS
115	 <p>Světle hnědé krystaly</p>	253°C		
116			DMSO-d ₆ ,300MHz 1,67 (4H,brs) 2,22 (2H,brs) 2,37 (2H,brs) 2,58 (3H,s) 4,61 (2H,s) 6,59 (1H,s) 6,88-6,92 (3H,m) 7,21-7,28 (2H,m) 7,88 (2H,s) 8,62 (2H,brs) 8,68 (1H,s) 10,45 (1H,s) 13,85 (1H,s)	
117		284°C	DMSO-d ₆ ,300MHz	

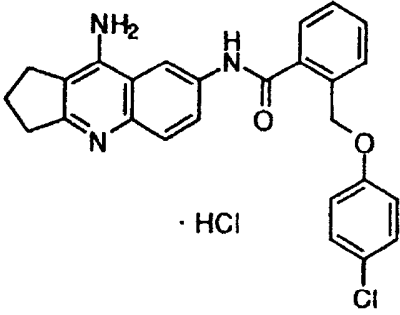
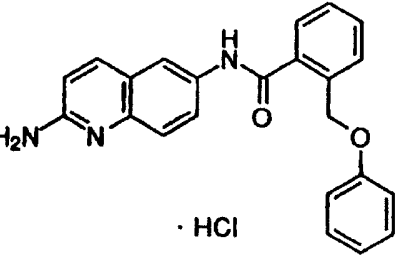
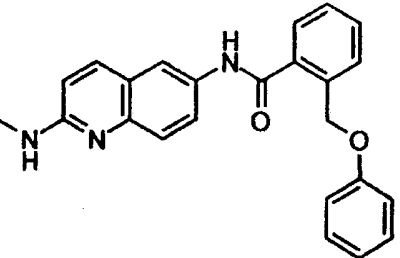
Tabulka 40

Pf. č.	Obečný strukturní vzorec/vlastnost (rozpuštědlo)	b. t.	¹ H NMR (δ) ppm	MS
118	 <p>· HCl</p> <p>Bezbarvé krystaly (AcOEt-Et₂O)</p>		CD ₃ OD, 300MHz 2,67(3H, s) 3,39(6H, s) 5,32(2H, s) 6,79(1H, s) 6,84-6,90(3H, m) 7,13-7,19(2H, m) 7,48-7,67(4H, m) 7,75(1H, d, J=9,0Hz) 7,91(1H, dd, J=2,0,9,0Hz) 8,95(1H, s)	FAB- 447[M-H+] (28)
119	 <p>· HCl</p> <p>Světle šedé krystaly</p>	219 °C	DMSO-d ₆ , 300MHz 1,09(3H, t, J=7,5Hz) 2,47(2H, q, J=7,5Hz) 5,30(2H, s) 6,78(1H, d, J=6,9Hz) 6,84(2H, d, J=8,7Hz) 7,03(2H, d, J=8,7Hz) 7,51-7,69(4H, m) 7,90-7,99(2H, m) 8,36(1H, br.t) 8,79(1H, s) 8,90(2H, br.s) 10,89(1H, s) 13,89(1H, s)	
120	 <p>· HCl</p> <p>Světle šedé krystaly</p>	231 °C	DMSO-d ₆ , 300MHz 5,34(2H, s) 6,79(1H, d, J=6,8Hz) 6,96(2H, d, J=6,9Hz) 7,26(2H, d, J=6,9Hz) 7,50-7,71(4H, m) 7,93-8,00(2H, m) 8,35(1H, d, J=6,8Hz) 8,78(1H, s) 8,88(2H, br.s) 10,90(1H, s) 14,03(1H, s)	

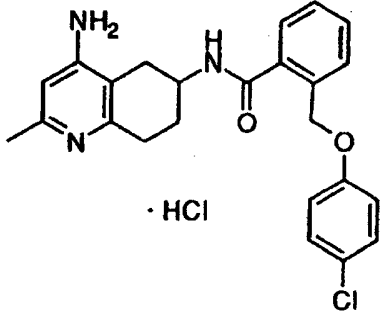
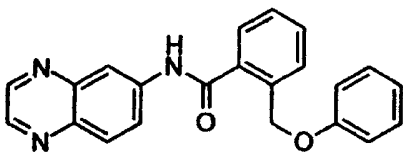
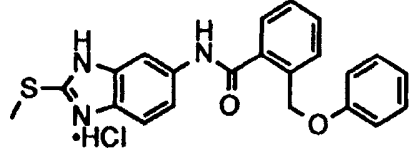
Tabulka 41

Pf. č.	Obecný strukturální vzorec/vlastnost (rozpuštědlo)	b. t.	¹ H NMR (δ) ppm	MS
121	 <p>Světle žluté krystaly</p>	276°C	DMSO-d6,300MHz 2,60(3H, s) 3,26(3H, s) 4,39(2H, s) 6,57(2H, s) 5,34(2H, s) 6,61(1H, s) 6,92(2H, d, J=8,5Hz) 7,20(2H, d, J=8,5Hz) 7,47-7,70(4H, m) 7,95(2H, s) 8,61(2H, br.s) 8,75(1H, s)	FAB- 492 [M-H] (100)
122	 <p>Bezbarvé krystaly</p>	116,0~ 117,0°C	DMSO-d6 5,34(2H,s) 6,90-6,95(3H,m) 7,19-7,26(3H,m) 7,52-7,71(5H,m) 7,93-7,97(2H,m) 8,94(1H,s) 9,05(1H,br.s) 11,0(1H,s) 13,4(1H,br.s)	FAB- 405 [M-H+] (6)
123	 <p>· HCl</p>	283°C	DMSO-d6,300MHz	

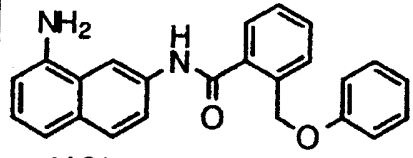
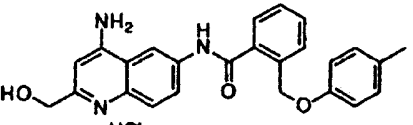
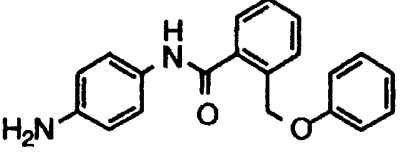
Tabulka 42

Př. č.	Obecný strukturální vzorec/vlastnost (rozpuštědlo)	b. t.	¹ H NMR (δ) ppm	MS
124	 <p>· HCl</p> <p>Bezbarvé krystaly</p>	164,0~ 165,0°C	DMSO-d ₆ 2,21(2H,t,J=7,3Hz) 2,89(2H,t,J=7,3Hz) 3,18(2H,t,J=7,3Hz) 5,35(2H,s) 6,97(2H,d,J=9,0Hz) 7,27(2H,d,J=9,0Hz) 7,50-7,71(4H,m) 7,86-7,89(2H,m) 8,45(2H,br.s) 8,76(1H,s) 10,83(1H,s) 14,24(1H,br.s)	FAB- 479 [M-H+] ⁻ (3)
125	 <p>· HCl</p> <p>Bezbarvé krystaly</p>	190,0~ 191,0°C	DMSO-d ₆ 5,31(2H,s) 6,87-6,93(3H,m) 7,09(1H,d,J=9,2Hz) 7,20-7,25(2H,m) 7,48-7,64(4H,m) 7,69(1H,d,J=9,2Hz) 7,94(1H,d,J=9,2Hz) 8,38(1H,d,J=9,2Hz) 8,41(1H,s) 10,78(1H,s) 14,11(1H,br.s)	
126	 <p>· HCl</p> <p>Bezbarvé krystaly</p>	172,0~ 173,0°C	DMSO-d ₆ ,300MHz 2,88(3H,d,J=4,8Hz) 5,31(2H,s) 6,73(1H,d,J=8,8Hz) 6,88-6,96(4H,m) 7,21-7,27(2H,m) 7,46-7,56(3H,m) 7,62-7,68(3H,m) 7,78(3H,d,J=8,8Hz) 8,11(1H,d,J=2,2Hz) 10,42(1H,s)	FAB+ 384[M+H+]] (100)

Tabulka 43

Př. č.	Obecný strukturální vzorec/vlastnost (rozpuštědlo)	b. t.	¹ H NMR (δ) ppm	MS
127	 <p>Bezbarvé krystaly (AcOEt-Et₂O)</p>	153,0~ 155,0 °C	DMSO-d ₆ ,300MHz 1,68-2,09(2H,m) 2,39(3H,s) 2,31-2,56(2H,m) 2,73-2,98(3H,m) 4,21-4,34(1H,m) 5,25(2H,dd,J=8,9Hz, J=12,5Hz) 6,50(1H,s) 6,99(2H,d,J=8,9Hz) 7,33(2H,d,J=8,9Hz) 7,42-7,57(4H,m) 7,90-8,14(2H,m) 8,60(1H,d,J=7,6Hz) 13,10(1H,s)	FAB- 457 [M-H] ⁺ (58)
128	 <p>HCl</p>		DMSO-d ₆ ,300MHz 5,34 (2H,s) 6,85-6,94 (3H,m) 7,18-7,25 (2H,m) 7,50-7,61 (4H,m) 8,06 (1H,d,J=8,7Hz) 8,11 8,63 (1H,J=1,8Hz) 8,84 (1H,d,J=1,8Hz) 8,91 (1H,d,J=1,8Hz) 10,97 (1H,s)	
129	 <p>Bezbarvé krystaly</p>	191 °C		

Tabulka 44

Př. č.	Obecný strukturální vzorec/vlastnost (rozpuštědlo)	b. t.	¹ H NMR (δ) ppm	MS
130	 <p data-bbox="454 728 534 761">·HCl</p> <p data-bbox="454 862 614 896">Bezbarvé krystaly</p>	237°C		
131	 <p data-bbox="518 1176 566 1209">·HCl</p>	201°C		
132	 <p data-bbox="518 1668 598 1702">·HCl</p> <p data-bbox="454 1780 614 1814">Bezbarvé krystaly</p>	241°C		

Tabulka 45

Příklad č.	ORL-1 vazba		μ vazba		Alodynie	Horká deska
	IC ₅₀ (μ M)	Ki (μ M)	IC ₅₀ (μ M)	Ki (μ M)	M.E.D. (mg/kg)	M.E.D. (mg/kg)
1	0,12	0,007	1,52	0,570	0,3	1
2	0,07	0,004	1,33	0,497	0,3	1
3	1,47	0,079	1,11	0,417	3	30
4	0,23	0,013	1,26	0,453	<1	<3
5	0,52	0,028	1,34	0,505	3	
7	0,06	0,003	0,96	0,346	0,3	3
8	0,94	0,050	0,49	0,183	3	
9	0,32	0,016	2,03	0,764	1	<3
10	1,02	0,053	0,86	0,324	3	
11	0,06	0,003	1,12	0,424	0,3	3
12	0,16	0,008	0,67	0,254	0,3	3
16	0,11	0,006	0,69	0,259	0,1	3
17	0,13	0,007	1,02	0,385	0,3	1

M. E. D.: minimální efektivní dávka

Tabulka 46

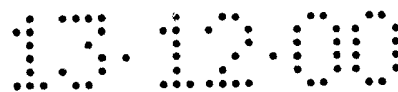
Příklad č.	ORL-1 vazba		μ vazba		Alodynie M.E.D. (mg/kg)	Horká deska M.E.D. (mg/kg)
	IC ₅₀ (μ M)	Ki (μ M)	IC ₅₀ (μ M)	Ki (μ M)		
18	0,09	0,004	1,04	0,393	0,3	
19	0,16	0,009	1,03	0,388	0,1	3
25	0,15	0,008	1,18	0,464	0,3<	
26	0,08	0,004	1,22	0,479	0,3	1
27	0,29	0,015	1,06	0,414	0,3	
29	0,16	0,009	1,05	0,414	0,3<	3
32	0,09	0,005	0,58	0,227	0,3<	-
33	0,09	0,005	1,44	0,565	0,3	
34	0,14	0,008	2,37	0,888	0,3	3
38	0,09	0,005	2,67	1,021	0,3<	
42	0,08	0,004	1,99	0,745	0,3	1
43	0,11	0,005	2,10	0,785	0,3	1
49	0,04	0,002	1,26	0,464	0,3	1

M. E. D.: minimální efektivní dávka

Tabulka 47

Příklad č.	ORL-1 vazba		μ vazba		Alodynie M.E.D. (mg/kg)	Horká deska M.E.D. (mg/kg)
	IC ₅₀ (μ M)	Ki (μ M)	IC ₅₀ (μ M)	Ki (μ M)		
51	0,17	0,008	1,40	0,525		
61	1,22	0,063	5,35	2,012	3	
62	2,36	0,125	2,00	0,783	3<	
63	1,03	0,054	1,42	0,545	3<	
64	1,39	0,073	3,61	1,382	3<	
65	1,16	0,064			3<	
66	2,00	0,108			3<	
71	1,77	0,089			30	
84	2,52	0,129	1,11	0,419	<3	10<
89	0,13	0,006	1,46	0,548	0,3	1
90	0,11	0,005	1,18	0,442	-	3
93	0,12	0,007			0,3<	-

M. E. D.: minimální efektivní dávka



Hodnotící metoda analgetického efektu sloučeniny předkládaného vynálezu je vysvětlena níže.

Pro vyhodnocení *in vitro* byla provedena povinná zkouška ORL-1 receptoru a byla provedena povinná zkouška μ receptoru pro vysvětlení selektivity. Pro vyhodnocení *in vivo* byly provedeny testy s horkou deskou a škušnutí s ocasem známé už dlouhou dobu, stejně tak testy na analgetický efekt a test stimulující pocit doteku byl proveden použitím alodynického modelu pro vyhodnocení alodynie.

Experimentální příklad [1]: Povinné zkoušky ORL-1 receptoru

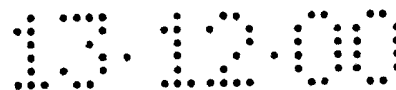
Suspenze buněčné membrány získaná z lidských ORL-1 exprimovaných buněk byla upravena Tris pufrém tak [50 mM Tris, 2 mM EDTA, 0,1 mM (p-amidinofenyl)methansulfonylfluorid hydrochlorid (p-APMCS), 2mM BSA], aby množství membránového proteinu bylo 25 $\mu\text{g/ml}$ (2,5 μg na buňku). Tato směs byla smíchána s [^3H] nociceptinem (zředěného Tris pufrém do konečné koncentrace 0,5 nmol) a testovaná sloučenina (zředěného Tris pufrém do konečné koncentrace 10 nmol až 10 μmol) a směs byla inkubována při pokojové teplotě po dobu 60 minut. Membrána byla odstraněna na G/F-B filtru (Packard, Unifilter 96 GF/B) a reakce byla ukončena. Po trojnásobném promytí byl filtr vysušen při 24 $^{\circ}\text{C}$ po dobu 1 hodiny. Byl přidán scintilační roztok (Packard, Microscin-20) a byla změřena radioaktivita (Packard, Topcount, A9912V).

Nespecifická vazba byla vazba v přítomnosti 1 μM nociceptinu a rozdíl mezi celkovou vazbou a nespecifickou vazbou byl brán jako specifická vazba. IC_{50} byla spočítána z inhibice specifické vazby pro koncentraci každé sloučeniny a K_i hodnoty testované sloučeniny byly spočítány z této hodnoty a z hodnoty K_d [^3H] nociceptinu.

Experimentální příklad [2]: Povinné zkoušky μ receptoru

Standardní vzorek membrány krysího mozku (0,755 mg protein/ml), [^3H] DAMGO (Tri-D-Ala-Gly-NMe-Phe-Gly-Ol) [zředěno Tris pufrém (50 mM Tris-HCl, 0,1 mM p-APMSF, 2 mg/ml BSA (pH = 7,4)) na konečnou koncentraci 1 nM] a testovaná sloučenina (zředěná Tris pufrém na konečnou koncentraci 10 nmol až 10 μmol) byla smíchána a směs byla inkubována při pokojové teplotě po dobu 90 minut. Membrána byla odstraněna na G/F-B filtru (uvedeném výše) a reakce byla ukončena. Po trojnásobném promytí byl filtr vysušen při 24 $^{\circ}\text{C}$ po dobu 1 hodiny. Byl přidán scintilační roztok (uvedený výše) a byla změřena radioaktivita (uvedená výše).

Nespecifická vazba byla vazba v přítomnosti 10 μM naloxonu a rozdíl mezi celkovou vazbou a nespecifickou vazbou byl brán jako specifická vazba. IC_{50} byla spočítána z inhibice



specifické vazby pro koncentraci každé sloučeniny a K_i hodnoty testované sloučeniny byly spočítány z této hodnoty a z hodnoty K_d [^3H]DAMGO.

Experimentální příklad [3]: Test horké desky

Myši (Crj, ICR, 4 týdny staří samci) byly umístěny na horkou desku (teplota $55,5 \pm 0,5$ °C) a byl změřen čas, dokud myš neuskočila nebo nezkusila utéci. Myši byly seskupeny podle času a váhy těla tak, aby skupiny byly rovnoměrně zastoupeny. Testovaná sloučenina byla suspenzována v 0,5 % roztoku methylcelulózy (MC) a orálně podána myším. Po 60 minutách byly myši opět umístěny na horkou desku a byl zjištěn čas, dokud si myši lízaly zadní končetinu nebo neuskočily nebo neutekly. Signifikantní rozdíl ze skupiny podávané s rozpouštědlem byl analyzován metodou ANOVA a následuje oboustranný Dunnettův test.

Experimentální příklad [4]: Test škubnutí ocasem

Krasy (Crj, SD, 7 nebo 8 týdny staří samci) byly ozářeny zespoda termálními paprsky v okolí kořene ocasu a byl změřen čas, dokud krasy nepohly ocasem a neutekly, za použití analgetického efektu způsobeného škubnutím ocasu, použitím zařízení (vyrobeného v UGO MASILE). Před podáním testované sloučeniny byla měření třikrát opakována a krasy byly seskupeny podle a váhy těla tak, aby skupiny byly rovnoměrně zastoupeny. Testovaná sloučenina byla suspenzována v 0,5 % MC roztoku a orálně podána krysám. Po 30, 60, 90 a 120 minutách po podání bylo opakováno stejné měření. Signifikantní rozdíl ze skupiny podávané s rozpouštědlem byl analyzován metodou ANOVA a následuje oboustranný Dunnettův test.

Experimentální příklad [5]: Test alodyníe

Myším (Crj, ICR, 4 týdny staří samci) byl vnitřně podáván nociceptin (50 pg/5 μl) bez umrtvení. Za 20 minut po podání a v 5 minutových intervalech byla plocha boční oblasti ocasu myši škrábána kartáčem a byla zjištěna odezva myši. Vyhodnocení mělo následující kritéria; 0 beze změny; 1 útěk a křik na dotykový podnět; 2 hlasitý křik nebo úprk na dotykový podnět. Testovaná sloučenina byla suspenzována v 0,5 % MC roztoku a orálně podána 60 minut před podáním nociceptinu. Signifikantní rozdíl každé testované skupiny 20 minut po podání nociceptinu z každé testované skupiny, které bylo podáno rozpouštědlo, byl analyzován Mann-Whitny U-testem.

Výsledky experimentálních příkladů od [1] do [5] jsou uvedeny v tabulkách 45 až 47.

Účinky vynálezu

Jak je evidentní z výše uvedených výsledků, sloučenina předkládaného vynálezu vykazuje silný analgetický efekt prostřednictvím antagonistického nociceptinového účinku a část z toho

vykazuje selektivní účinek na ORL-1 receptory ve srovnání s opioidními receptory (μ , κ , δ receptory) včetně μ receptoru.

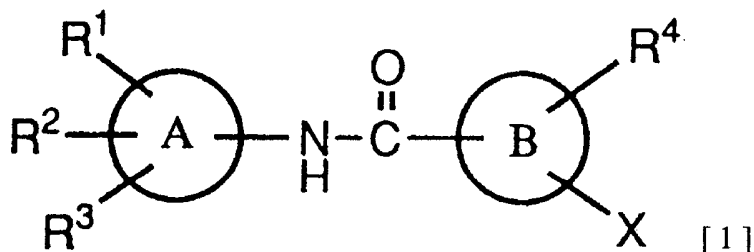
Z tohoto důvodu, sloučenina tohoto vynálezu může být použita pro farmaceutické činidlo účinné proti bolesti, obzvláště silné bolesti, jako je hyperalgesie, alodynies a tak podobně. Dále, protože sloučenina vykazuje selektivní účinek na ORL-1 receptor, může to být bezpečné farmaceutické činidlo bez význačnějších vedlejších efektů.

Tato aplikace je založena na vynálezu No. 100029/1998 vydaném v Japonsku, jehož obsah je začleněn v referenci tohoto vynálezu.

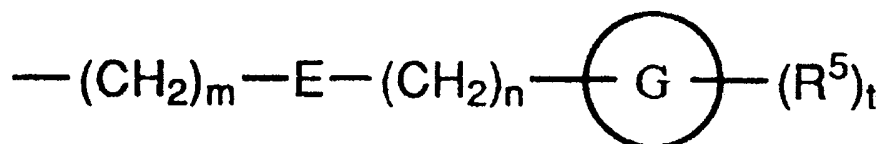
PATENTOVÉ NÁROKY

PV 2000-3448

1. Antagonista nociceptinu obsahující derivát amidu, který má obecný vzorec 1

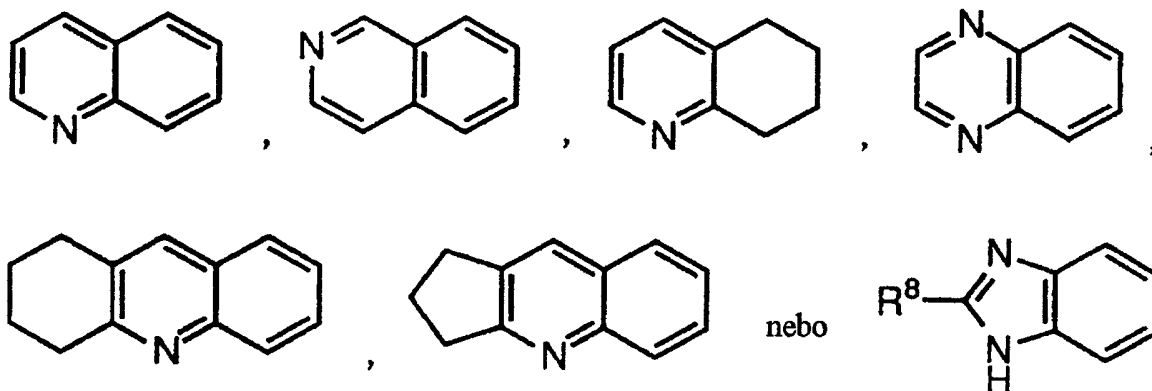


2. Antagonista nociceptinu obsahující derivát amidu podle nároku 1, kde kruh A je chinolyl nebo farmaceuticky přijatelná sůl této látky jako aktivní složka.
3. Antagonista nociceptinu obsahující derivát amidu podle nároku 1, kde kruh B je fenyl a X je skupina obecného vzorce



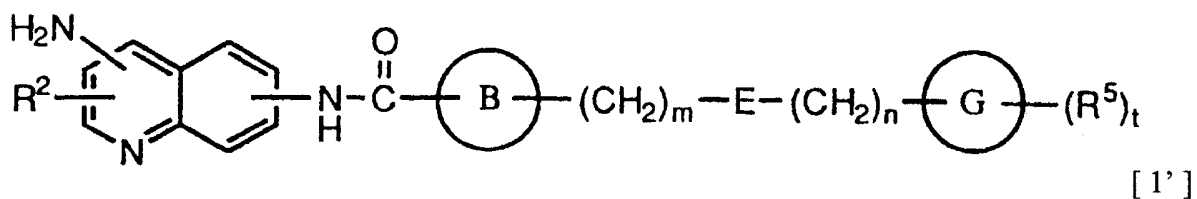
kde E, kruh G, R^5 , t, m a n jsou definovány v nároku 1 nebo farmaceuticky přijatelná sůl této látky jako aktivní složka.

4. Antagonista nociceptinu obsahující derivát amidu podle nároku 3, kde kruh A je



kde R^8 je nižší alkylthioskupina nebo farmaceuticky přijatelná sůl této látky jako aktivní složka.

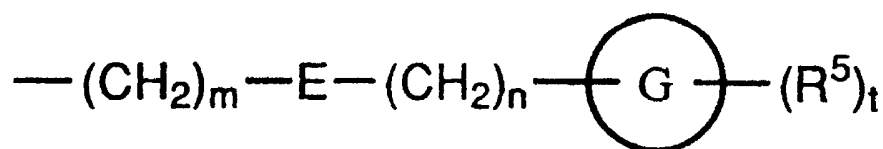
5. Derivát amidu, který má obecný vzorec 1'



kde R^2 , kruh B, E, kruh G, R^5 , t, m a n jsou definovány v nároku 1 nebo farmaceuticky přijatelná sůl této látky jako aktivní složka.

6. Derivát amidu podle nároku 5, kde kruh B je fenyl a R^2 je nižší alkyl nebo farmaceuticky přijatelná sůl této látky jako aktivní složka.

7. Derivát amidu podle nároku, kde aminoskupina substituuje 4-pozici na chinolinovém skeletu, R^2 je methyl substituující na 2-pozici na chinolinovém skeletu, E je -O- a kruh B je fenyl mající substituent obecného vzorce



kde kruh G, R⁵, t, m a n jsou definovány v nároku 1, na 2-pozici nebo farmaceuticky přijatelná sůl této látky jako aktivní složka.

8. Derivát amidu podle nároku 7 nebo farmaceuticky přijatelná sůl této látky, který je získán ze skupiny, která se skládá z

N-(4-amino-2-methyl-6-chinolyl)-2-[(4-ethylfenoxy)methyl]benzamid hydrochloridu,

N-(4-amino-2-methyl-6-chinolyl)-2-[(2,4-dichlorfenoxy)methyl]benzamid hydrochloridu,

N-(4-amino-2-methyl-6-chinolyl)-2-(fenoxy)methyl]benzamid hydrochloridu,

N-(4-amino-2-methyl-6-chinolyl)-2-[(4-methoxyfenoxy)methyl]benzamid hydrochloridu,

N-(4-amino-2-methyl-6-chinolyl)-2-[(3,5-dimethylfenoxy)methyl]benzamid

hydrochloridu,

N-(4-amino-2-methyl-6-chinolyl)-2-[(3,4-dimethoxyfenoxy)methyl]benzamid

hydrochloridu,

N-(4-amino-2-methyl-6-chinolyl)-2-[(4-nitrofenoxy)methyl]benzamid,

N-(4-amino-2-methyl-6-chinolyl)-2-[(2,3-dimethoxyfenoxy)methyl]benzamid

hydrochloridu,

N-(4-amino-2-methyl-6-chinolyl)-2-[(3-methylfenoxy)methyl]benzamid,

N-(4-amino-2-methyl-6-chinolyl)-2-[(3,5-dimethoxyfenoxy)methyl]benzamid

hydrochloridu,

N-(4-amino-2-methyl-6-chinolyl)-2-[(4-chlorfenoxy)methyl]benzamid hydrochloridu,

N-(4-amino-2-methyl-6-chinolyl)-2-[(4-acetylfenoxy)methyl]benzamid hydrochloridu,

N-(4-amino-2-methyl-6-chinolyl)-2-[(4-hydroxyfenoxy)methyl]benzamid hydrochloridu,

N-(4-amino-2-methyl-6-chinolyl)-2-[(4-methoxymethoxyfenoxy)methyl]benzamid

hydrochloridu,

N-(4-amino-2-methyl-6-chinolyl)-2-[(3-methoxyfenoxy)methyl]benzamid hydrochloridu,

N-(4-amino-2-methyl-6-chinolyl)-2-[(4-kyanofenoxy)methyl]benzamid hydrochloridu,

N-(4-amino-2-methyl-6-chinolyl)-2-[(4-methylfenoxy)methyl]benzamid hydrochloridu,

N-(4-amino-2-methyl-6-chinolyl)-2-[(4-trifluormethylfenoxy)methyl]benzamid

hydrochloridu,



N-(4-amino-2-methyl-6-chinolyl)-2-[(3-nitrofenoxymethyl]benzamid hydrochloridu,
 N-(4-amino-2-methyl-6-chinolyl)-2-[(2-nitrofenoxymethyl]benzamid hydrochloridu,
 N-(4-amino-2-methyl-6-chinolyl)-2-[(4-acetoxifenoxymethyl]benzamid hydrochloridu,
 N-(4-amino-2-methyl-6-chinolyl)-2-[(2-methoxifenoxymethyl]benzamid hydrochloridu,
 N-(4-amino-2-methyl-6-chinolyl)-2-[(4-aminofenoxymethyl]benzamid dihydrochloridu,
 N-(4-amino-2-methyl-6-chinolyl)-2-[(3-chlorfenoxymethyl]benzamid hydrochloridu,
 N-(4-amino-2-methyl-6-chinolyl)-2-[(4-fluorfenoxymethyl]benzamid hydrochloridu,
 N-(4-amino-2-methyl-6-chinolyl)-2-[(3,4-dichlorfenoxymethyl]benzamid hydrochloridu,
 N-(4-amino-2-methyl-6-chinolyl)-2-[(2-chlorfenoxymethyl]benzamid hydrochloridu,
 N-(4-amino-2-methyl-6-chinolyl)-2-[(4-dimethylaminofenoxymethyl]benzamid
 dihydrochloridu,

N-(4-amino-2-methyl-6-chinolyl)-2-[(4-tert-butylfenoxymethyl]benzamid hydrochloridu,
 N-(4-amino-2-methyl-6-chinolyl)-2-(4-bifenilyloxymethyl)benzamid hydrochloridu,
 N-(4-amino-2-methyl-6-chinolyl)-2-[(4-isopropylfenoxymethyl]benzamid hydrochloridu,
 N-(4-amino-2-methyl-6-chinolyl)-2-[(4-nitrofenoxymethyl]benzamid hydrochloridu,
 N-(4-amino-2-methyl-6-chinolyl)-2-[(4-bromfenoxymethyl]benzamid hydrochloridu,
 N-(4-amino-2-methyl-6-chinolyl)-2-[(4-propylfenoxymethyl]benzamid hydrochloridu,
 N-(4-amino-2-methyl-6-chinolyl)-2-[(3-fluorfenoxymethyl]benzamid hydrochloridu,
 N-(4-amino-2-methyl-6-chinolyl)-2-[(3-trifluormethylfenoxymethyl]benzamid
 hydrochloridu,

methyl 4-[2-{N-(4-amino-2-methyl-6-chinolyl)karbamoyl}benzyloxy]
 benzoát hydrochloridu,

N-(4-amino-2-methyl-6-chinolyl)-2-[(4-jodfenoxymethyl]benzamid,
 N-(4-amino-2-methyl-6-chinolyl)-2-(3-pyridyloxymethyl)benzamid hydrochloridu,
 4-(2-{(4-amino-2-methyl-6-chinolyl)karbamoyl}benzyloxy) benzoát hydrochloridu,
 N-(4-amino-2-methyl-6-chinolyl)-2-[(3-kyanofenoxymethyl]benzamid hydrochloridu,
 N-(4-amino-2-methyl-6-chinolyl)-2-[(4-mesylnfenoxymethyl]benzamid hydrochloridu,
 N-(4-amino-2-methyl-6-chinolyl)-2-[(2-chlor-4-ethylfenoxymethyl]benzamid
 hydrochloridu,

N-(4-amino-2-methyl-6-chinolyl)-2-[(4-chlor-3-methylfenoxymethyl]benzamid
 hydrochloridu,

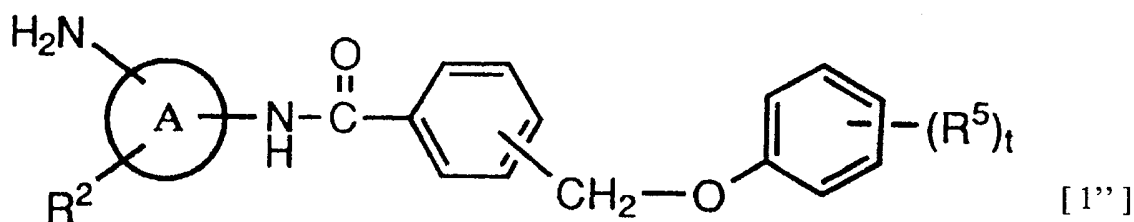
N-(4-amino-2-methyl-6-chinolyl)-2-[(2-chlor-4-methylfenoxymethyl]benzamid
 hydrochloridu,

N-(4-amino-2-methyl-6-chinolyl)-2-[(4-ethylfenoxymethyl]benzamid,

N-(4-amino-2-methyl-6-chinolylyl)-2-[(4-chlor-3-methylfenoxy)methyl]benzamid,
 4-[2-[(4-amino-2-methyl-6-chinolylyl)karbamoyl]benzyloxy]benzylacetát hydrochloridu,
 N-(4-amino-2-methyl-6-chinolylyl)-2-[(4-hydroxymethylfenoxy)methyl]benzamid
 hydrochloridu a

N-(4-amino-2-methyl-6-chinolylyl)-2-[(4-ethylfenoxy)methyl]benzamid hydrochloridu
 monohydrátu.

9. Derivát amidu podle nároku, který má obecný vzorec 1''



kde kruh A, R^2 , R^5 a t jsou definovány v nároku 1 nebo farmaceuticky přijatelná sůl této látky.

10. Farmaceutický prostředek obsahující derivát amidu podle kteréhokoliv z nároků 5 až 9 nebo farmaceuticky přijatelná sůl této látky a farmaceuticky přijatelný nosič.

11. Antagonista nociceptinu obsahující derivát amidu podle kteréhokoliv z nároků 5 až 9 nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl, který je aktivní složkou.

12. Analgetikum obsahující derivát amidu podle kteréhokoliv z nároků 1 až 9 nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl, které je aktivní složkou.

13. Způsob pro vyjádření účinku antagonisty nociceptinu *vyznačující se tím, že* obsahuje podávání derivátu amidu podle kteréhokoliv z nároků 1 až 9 nebo farmaceuticky přijatelné sole této látky.

14. Způsob pro léčení bolesti *vyznačující se tím, že* obsahuje podávání derivátu amidu podle kteréhokoliv z nároků 1 až 9 nebo farmaceuticky přijatelné sole této látky.



15. Použití derivátu amidu podle kteréhokoliv z nároků 1 až 9 nebo farmaceuticky přijatelné sole této látky *vyznačující se tím, že výsledkem produkce je antagonist nociceptinu.*
16. Použití derivátu amidu podle kteréhokoliv z nároků 1 až 9 nebo farmaceuticky přijatelné sole této látky *vyznačující se tím, že výsledkem produkce je analgetikum.*
17. Farmaceutický prostředek pro antagonistu nociceptinu *vyznačující se tím, že zahrnuje derivát amidu podle kteréhokoliv z nároků 1 až 9 nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl a farmaceuticky přijatelný nosič.*
18. Komerční balení *vyznačující se tím, že zahrnuje farmaceutický prostředek podle nároku 17 a v ní zahrnuté instrukce, instrukce uvádějí, že farmaceutický prostředek může být použit pro antagonistu nociceptinu.*
19. Farmaceutický prostředek pro analgetické použití *vyznačující se tím, že zahrnuje derivát amidu podle kteréhokoliv z nároků 1 až 9 nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl a farmaceuticky přijatelný nosič.*
20. Komerční balení *vyznačující se tím, že zahrnuje farmaceutický prostředek podle nároku 19 a v ní zahrnuté instrukce, instrukce uvádějí, že farmaceutický prostředek může být použit pro analgesii.*