PATENTOVÝ SPIS

(19) ČESKÁ REPUBLIKA

ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2001-1615**
(22) Přihlášeno: **08.11.1999**
(30) Právo přednosti: **10.11.1998 GB 1998/24579**
(40) Zveřejněno: **15.08.2001**
(Věstník č. 8/2001)
(47) Uděleno: **30.10.2008**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **10.12.2008**
(Věstník č. 50/2008)
(86) PCT číslo: **PCT/EP1999/008545**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2000/027820**

(11) Číslo dokumentu:
299 829
(13) Druh dokumentu: **B6**
(51) Int. Cl.:

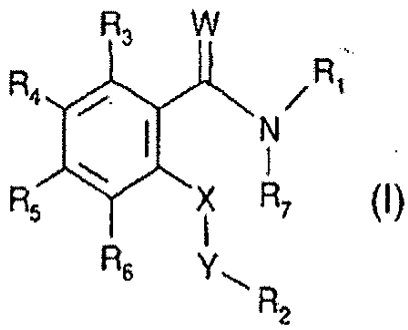
C07D 213/38	(2006.01)
C07D 215/12	(2006.01)
C07D 213/64	(2006.01)
C07D 233/54	(2006.01)
C07D 213/89	(2006.01)
C07D 405/12	(2006.01)
A61K 31/44	(2006.01)
A61K 31/47	(2006.01)
A61K 31/415	(2006.01)
A61P 35/00	(2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:
US 3226394; WO 96/09294; GB 1189719; WO 96/41795.

(73) Majitel patentu:
NOVARTIS AG, Basel, CH
SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, Berlin, DE

(72) Původce:
Altmann Karl-Heinz, Reinach, CH
Bold Guido, Gipf-Oberfrick, CH
Furet Pascal, Thann, FR
Manley Paul William, Arlesheim, CH
Wood Jeanette Marjorie, Biel-Benken, CH
Ferrari Stefano, Muttenz, CH
Hofmann Francesco, Bottmingen, CH
Mestan Jürgen, Emmendingen, DE
Huth Andreas, Berlin, DE
Krüger Martin, Berlin, DE
Seidelmann Dieter, Berlin, DE
Menrad Andreas, Oranienburg, DE
Haberey Martin, Berlin, DE
Thierauch Karl-Heinz, Berlin, DE

(74) Zástupce:
Ing. Jan Kubát, Přístavní 24, Praha 7, 17000



(I)

(54) Název vynálezu:
Deriváty amidů N-aryl(thio)antranilové kyseliny, způsob jejich přípravy a farmaceutické prostředky s jejich obsahem

(57) Anotace:
Deriváty amidů N-aryl(thio)antranilové kyseliny obecného vzorce I, jehož obecné symboly jsou definovány v patentových nárocích, nebo jejich N-oxidy nebo farmaceuticky přijatelné soli, použitelné pro léčbu onemocnění, které reaguje na inhibici aktivity VEGF receptorové tyrosinkinázy, jako jsou neoplastická onemocnění, retinopatie nebo na věku závislá degenerace makuly. Popisován je rovněž způsob přípravy těchto derivátů a farmaceutické prostředky s jejich obsahem.

CZ 299829 B6

Deriváty amidů N–aryl(thio)antranilové kyseliny, způsob jejich přípravy a farmaceutické prostředky s jejich obsahem

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká nových benzamidových derivátů, způsobů jejich přípravy a farmaceutických prostředků pro použití při léčbě lidského nebo zvířecího těla, zejména pro léčení neoplastických onemocnění, která reagují na inhibici aktivity VEGF receptorové tyrosinkinázy, jako jsou nádorová onemocnění, retinopatie a na věku závislá makulární degenerace.

Dosavadní stav techniky

Je známo, že určité choroby jsou spojovány s deregulací angiogeneze, například nemoci způsobené okulární neovaskularizací, jako je retinopatie (včetně diabetické retinopatie), na věku závislá makulární degenerace, psoriáza, hemangioblastom, hemangiom, ateriosklerόza a zánětlivá nemoc, jako je revmatoidní nebo revmatická zánětlivá nemoc, zejména artritida nebo jiné chronické zánětlivé choroby, jako je chronické astma, ateriální nebo posttransplantační ateriosklerόza, endometrióza a zejména neoplastické nemoci, například tak zvané pevné nádory a kapalné nádory (například leukemie).

Nedávné výzkumy ukázaly, že ve středu sítě regulující růst a dělení cévního systému a jeho složek, jak při vývoji embrya, tak při normálním růstu a při mnoha patologických anomáliích a onemocněních, leží angiogenický faktor známý jako „cévní endotelový růstový faktor" (=VGEF), společně s buněčnými receptory (viz. Breier G. a kol., Trends in Cell Biology 6, 454–456 (1996) a odkazy, které jsou zde uvedené).

VEGF je dimerní, disulfidovou skupinou připojený 46–kDa glykoprotein a je příbuzný s „růstovým faktorem odvozeným od krevních destiček" (PDGF). Je produkován normálními buněčnými kmeny a nádorovými buněčnými kmeny, je endotelovým buněčně specifickým mitogenem, vykazuje angiogenní aktivitu v *in vivo* testovacím systému (například králičí rohovka), je chemotaktický pro buňky endotelu a monocyty a indukuje plazminogenní aktivátory v buňkách endotelu, které jsou potom zapojeny do proteolytické degradace extracelulární matrice během vzniku vlásečnic. Je známo mnoho izoforem VEGF, které vykazují srovnatelnou biologickou aktivitu, ale liší se typem buněk, které je vylučují a v kapacitě vazby heparinu. Dále existují další členové skupiny VEGF, jako je „placentární růstový faktor" (PLGF) a VEGF–C.

VEGF receptory jsou naproti tomu transmembránové receptorové tyrosinkinázy. Jsou charakterizovány extracelulární doménou se sedmi doménami podobnými imunoglobulinu a intracelulární tyrosinkinázovou doménou. Jsou známy různé typy VEGF receptorů, například VEGFR–1, VEGFR–2 a VEGFR–3.

Mnoho lidských nádorů, zejména gliomů a karcinomů, exprimuje velké hladiny VEGF a jeho receptorů. To vede k předpokladu, že VEGF uvolněný nádorovými buňkami může stimulovat růst vlásečnic a proliferaci nádorového endotelu parakrinním způsobem a tedy pomocí zlepšeného zásobování krví urychlit růst nádoru. Zvýšené vylučování VEGF může vysvětlovat výskyt mozkového edému u pacientů s gliomem. Přímý důkaz úlohy VEGF jako nádorového angiogenního faktoru *in vivo* byl získán ze studie, při které bylo inhibováno vylučování VEGF nebo aktivita VEGF. Bylo toho dosaženo protilátkami, které inhibují aktivitu VEGF, dominantně negativními VEGFR–2 mutanty, které inhibovaly transdukci signálu nebo použitím antisens–VEGF RNA technik. Všechny přístupy vedou ke snížení růstu gliomových buněčných kmenů *in vivo*, což je výsledek inhibované nádorové angiogeneze.

Angiogeneze je považována za absolutní nezbytnou podmínku pro takové nádory, které rostou až na maximální průměr asi 1–2 mm; do této hranice mohou být kyslík a živiny nádorovým buňkám dodávány difuzí. Růst všech nádorů, bez ohledu na jejich původ a jejich příčiny, je po dosažení určité velikosti závislý na angiogenezi.

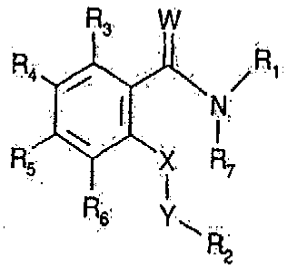
Při aktivitě inhibitorů angiogeneze proti nádorům hrají důležitou roli tři základní mechanismy: 1) inhibice růstu cév, zejména vlásečnic, do avaskulárních nádorů, čímž dojde k tomu, že neroste síť nádoru následkem rovnováhy, které se dosáhne mezi apoptózou a proliferací; 2) prevence migrace nádorových buněk díky nepřítomnosti přívodu a odvádění krve z nádorů; a 3) inhibice proliferace buněk endotelu, a tak zabránění efektu stimulace růstu projevujícího se na okolních tkáních pomocí buněk endotelu, které normálně lemují cévy.

Překvapivě bylo zjištěno, že deriváty benzamidu obecného vzorce I, popsané níže, jsou novou třídou sloučenin, které mají výhodné farmaceutické vlastnosti a inhibují například aktivitu VEGF receptorové tyrosinkinázy, růst nádorů a na VEGF závislou buněčnou proliferaci, nebo jsou výhodné pro léčení zejména zánětlivých revmatických a revmatoidních nemocí, jako je revmatická artritida a/nebo bolest nebo nemoci uvedené shora a dále.

Podstata vynálezu

Sloučeniny obecného vzorce I umožňují například nečekaný nový terapeutický přístup, zejména při onemocněních, při jejichž léčení a také prevenci, výhodně působí inhibice angiogeneze a/nebo VEGF receptorové tyrosinkinázy.

Předkládaný vynález se týká použití derivátu amidu N–aryl(thio)antranilové kyseliny obecného vzorce I,



(I),

kde

W je O nebo S;

X je NR_8;

Y je $CR_9R_{10}–(CH_2)_n$, kde

R_9 a R_{10} jsou nezávisle vodík nebo alkylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku a

n je celé číslo od nuly do 3 včetně; nebo

Y je SO_2;

R_1 je arylová skupina obsahující 6 až 14 atomů uhlíku;

R_2 je monocyklická heteroarylová skupina obsahující 5 až 12 atomů v kruhu, z nichž jeden nebo více atomů jsou atomy dusíku;

kterékoliv R_3, R_4, R_5 a R_6 nezávisle znamená vodík nebo substituent vybraný ze souboru, který zahrnuje aminoskupinu; aminoskupinu substituovanou jedním nebo dvěma zbytky nezávisle vybranými ze skupiny, kterou tvoří alkylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku; hydroxyalkylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku, fenylalkylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkylové části; alkanoylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku; benzoylová skupina; substituovaná benzoylová skupina, kde fenylový zbytek je substituovaný jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny, kterou tvoří nitroskupina, aminoskupina, atom halogenu, N–alkylaminoskupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku, N,N–dialkylaminoskupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkylových částech, hydroxylová skupina, kyanoskupina, karboxylová skupina, alkoxykarbonylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkoxyčásti, alkanoylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku a karbamoylová skupina; fenylalkoxykarbonylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkoxyčásti, kde fenylová skupina je nesubstituovaná nebo zejména substituovaná jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny, kterou tvoří nitroskupina, aminoskupina, atom halogenu, N–alkylaminoskupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku, N,N–dialkylaminoskupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkylových částech, hydroxylová skupina, kyanoskupina, karboxylová skupina, alkoxykarbonylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkoxyčásti, alkanoylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku, karbamoylová skupina a aminokarbonylaminoskupina;

atom halogenu; alkylovou skupinu obsahující 1 až 12 atomů uhlíku; alkylovou skupinu obsahující 1 až 12 atomů uhlíku substituovanou jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny, kterou tvoří

atom halogenu, aminoskupina, N–alkylaminoskupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku, N,N–dialkylaminoskupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkylových částech, N–alkanoylaminoskupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkanoylové části, hydroxylová skupina, kyanoskupina, karboxylová skupina, alkoxykarbonylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkoxyčásti a fenylalkoxykarbonylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkoxyčásti;

hydroxyskupinu; esterifikovanou hydroxylovou skupinu, kterou je alkanoyloxyskupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku, benzoyloxyskupina, alkoxykarbonyloxyskupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkoxyčásti nebo fenylalkoxykarbonyloxyskupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkoxyčásti;

etherifikovanou hydroxyskupinu, kterou je

alkyloxyskupina obsahující 8 až 20 atomů uhlíku, alkoxyskupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku, fenylalkoxyskupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkoxyčásti, fenyloxyskupina nebo halogenalkoxyskupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku;

nitroskupinu; kyanoskupinu; karboxyskupinu; esterifikovanou karboxyskupinu, kterou je

alkoxykarbonylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkoxyčásti, fenylalkoxykarbonylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkoxyčásti nebo fenyloxykarbonylová skupina;

alkanoylovou skupinu obsahující 1 až 12 atomů uhlíku v alkanové části; karbamoylovou skupinu, N–mono– nebo N,N–disubstituovanou karbarnoylovou skupinu, kde

substituenty na koncovém atomu dusíku jsou nezávisle vybrány ze skupiny, kterou tvoří alkylové skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku, fenylalkylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkylové části a hydroxyalkylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku;

amidinoskupinu; guanidinoskupinu; merkaptoskupinu; sulfoskupinu; alkylthioskupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku; fenylthioskupinu; fenyl–alkylthioskupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkylové části; alkylfenylthioskupinu obsahující 1 až 12 atomů uhlíku v alkylové části; alkyl-

sulfinylovou skupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku; fenylsulfinylovou skupinu; fenyl–alkylsulfinylovou skupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkylové části; alkylfenylsulfinylovou skupinu obsahující 1 až 12 atomů uhlíku v alkylové části; alkansulfonylovou skupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkanové části; fenylsulfonylovou skupinu; fenyl–alkylsulfonylovou skupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkylové části; alkylfenylsulfonylovou skupinu obsahující 1 až 12 atomů uhlíku v alkylové části; alkenylovou skupinu obsahující 2 až 7 atomů uhlíku; alkanoylovou skupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku; halogen–alkylmerkaptoskupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkylové části; halogen–alkylsulfonylovou skupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkylové části; a pětičlennou nebo šestičlennou heterocyklylovou skupinu s 1 nebo 2 heteroatomy vybranými ze skupiny zahrnující atom dusíku, atom kyslíku a atom síry, která je nenasycená nebo úplně nebo částečně nasycená a je nesubstituovaná nebo substituovaná alkylovou skupinou obsahující 1 až 7 atomů uhlíku;

přičemž dva substituenty, jiné než vodík, navázané na sousedních atomech uhlíku kruhu mohou také znamenat alkylendioxyskupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku; a

R_7 a R_8 nezávisle znamenají vodík nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku;

nebo jeho N–oxidu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli pro přípravu farmaceutického produktu pro léčbu neoplastického onemocnění, které reaguje na inhibici aktivity VEGF receptorové tyrosinkinázy.

Pokud není uvedeno jinak, mají obecné výrazy použité shora a dále následující významy:

Slovo „nižší" znamená zbytek obsahující maximálně 7, s výhodou maximálně 4 atomy uhlíku, jmenovaný zbytek je buď lineární nebo rozvětvený a obsahuje jednoduché a násobné vazby.

Pokud se pro sloučeniny, soli a podobně použije množné číslo, znamená to také jednu sloučeninu, sůl a podobně.

Jakékoli asymetrické atomy uhlíku (například ve sloučenině vzorce I, kde R_9 je nižší alkylové skupina), mohou být přítomny v konfiguracích (R)–, (S)– nebo (R,S), s výhodou v konfiguracích (R)– nebo (S)–. Sloučeniny mohou být tedy přítomny jako směsi izomerů nebo jako čisté izomery, s výhodou jako enantiomerně čisté diastereoizomery.

Vynález se také týká možných tautomerů sloučenin obecného vzorce I.

Nižší alkylová skupina je alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, zejména alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, a je lineární nebo rozvětvená; výhodně je například butylová skupina, jako n–butylová skupina, sek.butylová skupina, terc.butylová skupina, propylová skupina, jako n–propylová skupina, izopropylová skupina, ethylová skupina výhodně methylová skupina.

Index n je výhodně 0 nebo 1, zejména 0.

Y je výhodně methylenová skupina (CH_2) nebo ethylenová skupina (CH_2–CH_2), výhodně methylenová skupina.

„Arylová skupina" znamená aromatický zbytek, který je vázán k molekule vazbou umístěnou na aromatickém kruhovém atomu uhlíku zbytku. Arylová skupina je aromatický zbytek obsahující 6 až 14 atomů uhlíku, zejména fenylová skupina, naftylová skupina, tetrahydronaftylová skupina, fluorenylová skupina nebo fenanthrenylová skupina, zbytky definované výše jsou nesubstituované nebo substituované jednou nebo více, s výhodou až třemi, zejména jedním nebo dvěma, substituenty, zvláště vybranými ze skupiny, kterou tvoří aminoskupina, mono– nebo disubstituovaná aminoskupina, atom halogenu, alkylová skupina, substituovaná alkylová skupina, hydroxylová skupina, etherifikovaná nebo esterifikovaná hydroxylová skupina, nitroskupina, kyanoskupi-

na, karboxylová skupina, esterifikovaná karboxylová skupina, alkanoylová skupina, benzoylová skupina, karbamoylová skupina, N–mono– nebo N,N–disubstituovaná karbamoylová skupina, amidinoskupina, guanidinoskupina, ureidoskupina, merkaptoskupina, sulfoskupina, nižší alkylthioskupina, fenylová skupina, fenoxyskupina, fenylthioskupina, fenylalkylthioskupina obsahující nižší alkylovou skupinu, alkylfenylthioskupina, nižší alkylsulfinylová skupina, fenylsulfinylová skupina, fenylalkylsulfinylová skupina obsahující nižší alkylovou skupinu, alkylfenylsulfinylová skupina, nižší alkansulfonylová skupina, fenylsulfonylová skupina, fenylalkylsulfonylová skupina obsahující nižší alkylovou skupinu a alkylfenylsulfonylová skupina, nižší alkenylová skupina, nižší alkanoylová skupina, halogenalkylmerkaptoskupina obsahující nižší alkylovou skupinu, halogenalkylsulfonylová skupina obsahující nižší alkylovou skupinu, jako je zejména trifluormethansulfonylová skupina, skupina dihydroxybora ($–B(OH)_2$), heterocyklylová skupina, nižší alkylendioxy vazba na sousední atomy uhlíku kruhu, jako je methylendioxyskupina; arylová skupina je s výhodou fenylová skupina nebo naftylová skupina, která je buď nesubstituovaná nebo nezávisle substituovaná jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze skupiny, kterou tvoří atom halogenu, zejména atom fluoru, chloru nebo bromu; hydroxylová skupina; hydroxylová skupina etherifikovaná nižší alkylovou skupinou, například methylovou skupinou nebo halogen nižší alkylovou skupinou,například trifluormethylovou skupinou; esterifikovaná karboxyskupina, zejména nižší alkoxykarbonylová skupina, například methoxykarbonylová skupina, n–propoxykarbonylová skupina nebo izopropoxykarbonylová skupina; N–monosubstituovaná karbamoylová skupina, zejména karbamoylová skupina monosubstituovaná nižší alkylovou skupinou, například methylovou skupinou, n–propylovou skupinou nebo izopropylovou skupinou; nižší alkylová skupina, zejména methylová skupina, ethylová skupina nebo propylová skupina; substituovaná alkylová skupina, zejména nižší alkylová skupina, například methylová skupina nebo ethylová skupina substituovaná nižší alkoxykarbonylovou skupinou, například methoxykarbonylovou skupinou nebo ethoxykarbonylovou skupinou; halogen–nižší alkylová skupina, například trifluormethylová skupina; nižší alkylsulfinylová skupina, jako je methylsulfinylová skupina a nižší alkansulfonylová skupina, jako je methansulfonylová skupina. Arylová skupina je výhodně 3– nebo 4–chlorfenylová skupina, 3–bromfenylová skupina, 4–fenoxyfenylová skupina, 2,3– nebo 4–methylfenylová skupina, 4–methoxyfenylová skupina, 3– nebo 4–terc.butylfenylová skupina, 4–n–propylfenylová skupina, 4–trifluormethylfenylová skupina, 3–trifluormethylfenylová skupina, 3–trifluormethoxyfenylová skupina, 3,4–(trifluormethyl)fenylová skupina, 3–fluor–4– methylfenylová skupina, 3–chlor–4–methylfenylová skupina, 4–chlor–3–trifluormethylfenylová skupina, 3–chlor–5–trifluormethylfenylová skupina, 4–methylsulfinylfenylová skupina, 4–methansulfonylfenylová skupina, 4–bifenylová skupina, naftylová skupina, 2–naftylová skupina; tetrahydronaftylová skupina, zejména 5,6,7,8–tetrahydronaftylová skupina; hydroxynaftylová skupina, zejména 7–hydroxynaftylová skupina, 8–hydroxynaftylová skupina nebo 8–hydroxy–2–naftylová skupina, methoxynaftylová skupina, zejména 4–methoxy–2–naftylová skupina; halogennaftylová skupina, zejména 4–chlornaftylová skupina nebo 3–brom–2–naftylová skupina.

Mono– nebo disubstituovaná aminoskupina je zejména aminoskupina substituovaná jedním nebo dvěma zbytky vybranými ze skupiny, kterou tvoří nižší alkylové skupina, jako je methylová skupina; hydroxyalkylová skupina obsahující nižší alkylovou skupinu, jako je 2–hydroxyethylová skupina; fenylalkylová skupina obsahující nižší alkylovou skupinu; nižší alkanoylová skupina, jako je acetylová skupina; benzoylová skupina; substituovaná benzoylová skupina, kde fenylový zbytek je nesubstituovaný nebo zejména substituovaný jedním nebo více, s výhodou jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze skupiny, kterou tvoří nitroskupina, aminoskupina, atom halogenu, N–alkylaminoskupina obsahující nižší alkylovou skupinu, N,N–dialkylaminoskupina obsahující nižší alkylovou skupinu, hydroxylová skupina, kyanoskupina, karboxylová skupina, nižší alkoxykarbonylová skupina, nižší alkanoylová skupina a karbamoylová skupina; fenylalkoxykarbonylová skupina obsahující nižší alkoxyskupinu, kde fenylová skupina je nesubstituovaná nebo zejména substituovaná jedním nebo více, s výhodou jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze skupiny, kterou tvoří, nitroskupina, aminoskupina, atom halogenu, N–alkylaminoskupina obsahující nižší alkylovou skupinu, N,N–dialkylamino skupina obsahující nižší alkylové skupiny, hydroxylová skupina, kyanoskupina, karboxylová skupina, nižší alkoxykarbonylová

skupina, nižší alkanoylová skupina a karbamoylová skupina; a je s výhodou N–alkylaminoskupina obsahující nižší alkylovou skupinu, jako je N–methylaminoskupina, hydroxyalkylaminoskupina obsahující nižší alkylovou skupinu, jako je 2–hydroxyethylaminoskupina, fenylalkylaminoskupina obsahující nižší alkylovou skupinu, jako je benzylaminoskupina, N,N–dialkylaminoskupina obsahující nižší alkylové skupiny, N–fenylalkyl–N–alkylaminoskupina obsahující nižší alkylové skupiny, N,N–dialkylfenylaminoskupina obsahující nižší alkylové skupiny, nižší alkanoylaminoskupina, jako je acetylaminoskupina nebo substituent vybraný ze skupiny, kterou tvoří benzoylaminoskupina a fenylalkoxykarbonylaminoskupina obsahující nižší alkoxyskupinu, kde fenylová skupina je v každém případě nesubstituovaná nebo zejména substituovaná nitroskupinou nebo aminoskupinou nebo také atomem halogenu, aminoskupinou, N–alkylaminoskupinou obsahující nižší alkylovou skupinu, N,N–dialkylaminoskupinou obsahující nižší alkylové skupiny, hydroxylovou skupinou, kyanoskupinou, karboxylovou skupinou, nižší alkoxykarbonylovou skupinou, nižší alkanoylovou skupinou nebo karbamoylovou skupinou nebo aminokarbonylaminoskupinou.

Atom halogenu je zejména atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu, zejména fluoru, chloru nebo bromu.

Alkylová skupina obsahuje maximálně 12 atomů uhlíku a je to zejména nižší alkylové skupina, zvláště methylová skupina nebo také ethylová skupina, n–propylová skupina, izopropylová skupina nebo terc.butylová skupina.

Substituovaná alkylové skupina je alkylové skupina jako bylo definováno výše, zejména nižší alkylové skupina, s výhodou methylová skupina; kde mohou být přítomny jeden nebo více, zejména až tři substituenty vybrané ze skupiny, kterou tvoří atom halogenu, zejména atom fluoru a také aminoskupina, N–alkylaminoskupina obsahující nižší alkylovou skupinu, N,N–dialkylaminoskupina obsahující nižší alkylové skupiny, N–alkanoylaminoskupina obsahující nižší alkanoylovou skupinu, hydroxylová skupina, kyanoskupina, karboxylová skupina, nižší alkoxykarbonylová skupina a fenylalkoxykarbonylová skupina obsahující nižší alkoxyskupinu. Trifluormethylová skupina je zvláště výhodná.

Etherifikovaná hydroxylová skupina je zejména alkyloxyskupina obsahující 8 až 20 atomů uhlíku, jako je n–decyloxyskupina, nižší alkoxyskupinu (výhodná), jako je methoxyskupina, ethoxyskupina, izopropyloxyskupina nebo n–pentyloxyskupina, fenylalkoxyskupina obsahující nižší alkoxyskupinu, jako je benzyloxyskupina nebo také fenyloxyskupina nebo alternativně nebo dále k uvedeným substituentům alkyloxyskupina obsahující 8 až 20 atomů uhlíku, jako je n–decyloxyskupina, halogenalkoxyskupina obsahující nižší alkoxyskupinu, jako je trifluormethyloxyskupina nebo 1,1,2,2–tetrafluorethoxyskupina.

Esterifikovaná hydroxylová skupina je zejména nižší alkanoyloxyskupina, benzoyloxyskupina, nižší alkoxykarbonyloxyskupina, jako je terc.butoxykarbonyloxyskupina nebo fenylalkoxykarbonyloxyskupina obsahující nižší alkoxyskupinu, jako je benzyloxkarbonyloxyskupina.

Esterifikovaná karboxylová skupina je zejména nižší alkoxykarbonylová skupina, jako je terc.-butoxykarbonylová skupina, izopropoxykarbonylová skupina, methoxykarbonylová skupina nebo ethoxykarbonylová skupina, fenylalkoxykarbonylová skupina obsahující nižší alkoxyskupinu nebo fenyloxykarbonylová skupina.

Alkanoylová skupina je zejména alkylkarbonylová skupina, zejména nižší alkanoylová skupina, například acetylová skupina.

N–mono– nebo N,N–disubstituovaná karbamoylová skupina je zejména substituovaná jedním nebo dvěma substituenty jako je nižší alkylová skupina, fenylalkylová skupina obsahující nižší alkylovou skupinu nebo hydroxyalkylová skupina obsahující nižší alkylovou skupinu na koncovém atomu dusíku.

Alkylfenylthioskupina je zejména nižší alkylfenylthioskupina.

Alkylfenylsulfonylová skupina je zejména nižší alkylfenylsulfonylová skupina.

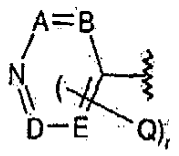
Alkylfenylsulfinylová skupina je zejména nižší alkylfenylsulfinylová skupina.

Heterocyklylová skupina je zejména pětičlenný nebo šestičlenný heterocyklický systém s 1 nebo 2 heteroatomy vybranými ze skupiny, kterou tvoří atom dusíku, atom kyslíku a atom síry, který může být nenasycený nebo úplně nebo částečně nasycený a je nesubstituovaný nebo substituovaný zejména nižší alkylovou skupinou, jako je methylová skupina; zbytek vybraný ze skupiny, kterou tvoří 2–methylpyrimidin–4–ylová skupina, oxazol–5–ylová skupina, 2–methyl–1,3–dioxolan–2–ylová skupina, 1H–pyrazol–3–ylová skupina a 1–methyl–pyrazol–3–ylová skupina je výhodná.

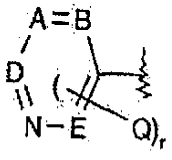
Arylová skupina ve formě fenylové skupiny, která je substituovaná nižší alkylendioxyskupinou vázanou ke dvěma sousedním atomům uhlíku, jako je methylendioxyskupina, je s výhodou 3,4–methylendioxyfenylová skupina.

Heteroarylová skupina se týká heterocyklické části, která je nenasycená v kruhu vázající heteroarylovou skupinu ke zbytku molekuly v obecném vzorci I a je výhodně mono–, bi– nebo tricyklická, výhodně mono– nebo bicyklická; kde alespoň ve vazebném kruhu, ale případně také v kterémkoliv anealovaném kruhu jsou jeden nebo více, výhodněji 1 až 4, nejvýhodněji 3 nebo 4 atomy uhlíku atomy uhlíku nahrazeny heteroatomem vybraným ze souboru, který zahrnuje dusík, kyslík a síru, a kde vazebný kruh má 5 až 12, výhodněji 5 až 7 atomů v kruhu; a může být nesubstituovaná nebo substituovaná jedním nebo více, zejména jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze skupiny definované shora jako substituenty pro aryl, výhodněji nižší alkyl, jako je methyl; heteroarylová skupina je výhodně vybrána ze souboru, který zahrnuje thienyl, furyl, pyranyl, thianthrenyl, izobenzofuranyl, benzofuranyl, chromenyl, 2H–pyrrolyl, pyrrolyl, nižší alkyl substituovaný imidazolyl, benzimidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, izothiazolyl, oxazolyl, izoxazolyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, indolizinyl, izoindolyl, 3H–indolyl, indolyl, indazolyl, triazolyl, tetrazolyl, purinyl, 4H–chinolizinyl, izochinolinyl, chinolyl, ftalazinyl, naftyridinyl, chinoxalyl, chinazolinyl, cinnolinyl, pteridinyl, karbazolyl, fenantridinyl, akridinyl, perimidinyl, fenantrolinyl a furazanyl; výhodněji se zvolí ze skupiny, která zahrnuje triazolyl, zejména 1,2,4–triazolyl, 1,2,3–triazolyl nebo 1,3,4–triazolyl, pyridyl, zejména 2–, 3– nebo 4–pyridyl, indolyl, zejména 3–indolyl, nižší alkylthiazolyl, zejména 2–(4–methylthiazolyl), pyrrolyl, zejména 1–pyrrolyl, nižší alkylimidazolyl, zejména 4–(1–methylimidazolyl), 4–(2–methylimidazolyl) nebo 4–(5–methylimidazolyl), benzimidazolyl, jako je 1–benzimidazolyl nebo tetrazolyl, jako je 5–(1,2,3,4–tetrazolyl).

Mono– nebo bicyklická heteroarylová skupina obsahující jeden nebo více atomů dusíku je výhodně heteroarylová skupina jak je definována shora pro heteroaryl, s podmínkou, že výhodně je alespoň jeden atom dusíku přítomen jako heteroatom kruhu ve vazebném kruhu (tj. kruh, ze kterého vychází vazba a která váže heteroarylovou část ke zbytku molekuly) a s výjimkou, že R_2 nemůže znamenat 2–ftalimidyl a v případě že Y = SO_2 nemůže R_2 znamenat 2,1,3–benzothiadiazol–4–yl. Výhodně je imidazolyl zejména imidazol–4–yl, chinolyl, zejména 3–, 4–, 5–chinolyl, naftyridinyl, zejména 3–(1,8–naftyridinyl) nebo 4–(1,8–naftyridinyl) nebo zejména část obecného vzorce Ib nebo Ic



(Ib),



(Ic),

kde

r je 0 až 2,

A,B,D a E jsou navzájem nezávisle navzájem N nebo CH, s podmínkou, že více než dva z těchto symbolů nejsou N; výhodně je každý z A, B, D a E CH; a Q je nižší alkyl, zejména methyl, hydroxy, nižší alkoxy, zejména methoxy, nižší thioalkyl, zejména methylthio nebo halogen, zejména fluor, chlor nebo brom.

Velmi výhodně R_2 je 3–pyridyl, 4–pyridyl, 4–chinolinyl nebo 5–chinolinyl. Nejvýhodněji R_2 je 4–pyridyl.

Výhodně jsou R_7 a R_8 vodík a R_3, R_4, R_5 a R_6 vždy nezávisle vodík, chlor nebo fluor.

Solemi jsou zejména farmaceuticky přijatelné soli sloučenin obecného vzorce I.

Takové soli vznikají například jako kyselé adiční soli, s výhodou s organickými nebo anorganickými kyselinami, ze sloučenin vzorce I s bazickými atomy dusíku, zejména jsou to farmaceuticky přijatelné soli. Vhodnými anorganickými kyselinami jsou například halogenkyseliny, jako je kyselina chlorovodíková, kyselina sírová nebo kyselina fosforečná. Vhodnými organickými kyselinami jsou například karboxylové kyseliny, fosfonové kyseliny, sulfonové kyseliny nebo sulfamové kyseliny, například kyselina octová, kyselina propionová, kyselina oktanová, kyselina dekanová, kyselina dodekanová, kyselina glykolová, kyselina mléčná, kyselina fumarová, kyselina jantarová, kyselina adipová, kyselina pimelová, kyselina korková, kyselina azelaová, kyselina jablečná, kyselina vinná, kyselina citronová, aminokyseliny, jako je kyselina glutamová, kyselina asparagová, kyselina maleinová, kyselina hydroxymaleinová, kyselina methylmaleinová, kyselina cyklohexankarboxylová, kyselina adamantankarboxylová, kyselina benzoová, kyselina salicylová, kyselina 4–aminosalicylová, kyselina ftalová, kyselina fenyloctová, kyselina mandlová, kyselina skořicová, kyselina methan– nebo ethansulfonová, kyselina 2–hydroxyethansulfonová, kyselina ethan–1,2–disulfonová, kyselina benzensulfonová, 2–naftalensulfonová, kyselina 1,5–naftalendisulfonová, kyselina 2–, 3– nebo 4–methylbenzensulfonová, kyselina methylsírová, kyselina ethylsírová, kyselina dodecylsírová, kyselina N–cyklohexylsulfamová, N–methyl–, N–ethyl– nebo N–propyl–sulfamová kyselina nebo další organické protonové kyseliny, jako je kyselina askorbová.

V přítomnosti záporně nabitých skupin, jako je karboxylová skupina nebo sulfoskupina, se mohou soli také tvořit s bázemi, například kovové nebo amonné soli, jako jsou soli alkalických kovů nebo kovů alkalických zemin, například sodíku, draslíku, hořčíku nebo vápníku nebo amonné soli nebo soli vhodných organických aminů, jako jsou terciární monoaminy, například triethylamin nebo tri(2–hydroxyethyl)amin, nebo heterocyklické báze, například N–ethylpiperidin nebo N,N'– dimethylpiperazin.

Pokud jsou ve stejné molekule přítomny kyselá i bazická skupina, sloučenina vzorce I může také tvořit vnitřní soli.

Pro účely izolace a čištění je také možné použít farmaceuticky nepřijatelné soli, například pikráty nebo chloristany. Pro léčebné účely se používají pouze farmaceuticky přijatelné soli volných sloučenin (které jsou použitelné ve farmaceutických prostředcích) a tyto jsou tedy výhodné.

Protože existuje těsný vztah mezi novými sloučeninami ve volné formě a ve formě solí, včetně solí, které se mohou použít jako meziprodukty, například při čištění nebo identifikaci nových sloučenin, jakákoli zmínka týkající se volných sloučenin výše nebo níže se také týká odpovídajících solí, pokud je to vhodné a účelné.

Sloučeniny obecného vzorce I nebo jejich N–oxidy mají cenné farmakologické vlastnosti, což je popsáno výše a níže.

Účinnost sloučenin podle předkládaného vynálezu jako inhibitorů aktivity VEGF receptoru tyrosinkinázy může být demonstrována následujícím způsobem:

Test aktivity proti VEGF receptoru tyrosinkinázy. Test se prováděl za použití Flt–1 VEGF receptoru tyrosinkinázy. Podrobný postup je následující: 30 µl roztoku kinázy (10 ng kinázové domény Flt–1, Shibuya a kol., Oncogene 5, 519–24 [1990]) v 20 mM Tris–HCl pH 7,5, 3 mM chloridu manganatého ($MnCl_2$), 3 mM chloridu hořečnatého ($MgCl_2$), 10 µM Na_3VO_4 (vanadičnan sodný), 0,25 mg/ml polyethylenglykolu (PEG) 20000, 1 mM dithiothreitolu a 3 µg/ml poly-(Glu,Tyr) 4:1 (Sigma, Buchs, Švýcarsko), 8 µM [^{33}P]–ATP (0,2 µCi), 1 % dimethylsulfoxidu, a 0 až 100 µM sloučeniny, která se má testovat se společně inkubuje 10 minut při teplotě místnosti. Reakce se potom ukončí přidáním 10 µl 0,25M ethylendiamintetraacetátu (EDTA) pH 7. Za použití vícekanálové pipety (LAB SYSTEMS, USA) se alikvotní díly 20 µl nanesou na PVDF (= polyvinyldifluorid) Immobilon P membránu (Millipore, USA), obsahující zařízení pro vícenásobnou filtraci Millipore a připojí se k vakuu. Po dokončení odstraňování kapaliny se membrána promyje čtyřikrát postupně roztokem obsahujícím 0,5% kyselinu fosforečnou a jednou ethanolem, inkubuje se pokaždé 10 minut za třepání, potom se umístí do Hewlett Packard TopCount Manifold a měří se radioaktivita po přidání 10 µl Microscint® (ß–scintilační počítací kapalina). Hodnoty IC_{50} se určí pomocí lineární regresní analýzy procentuálních hodnot pro inhibici každé sloučeniny při třech koncentracích (0,01, 0,1 a 1 µmol). Hodnoty IC_{50}, které byly nalezeny u sloučenin obecného vzorce I jsou v rozsahu 0,01 až 100 µM, výhodně v rozsahu 0,01 až 50 µM.

Protinádorová účinnost sloučenin podle předkládaného vynálezu se může demonstrovat *in vivo* následujícím způsobem:

In vivo aktivita na modelu xenotransplantátu nahé myši: samice BALB/c nahé myši (8–12 týdnů staré), Novartis Animal Farm, Sisseln, Švýcarsko) se drží za sterilních podmínek s vodou a krmením dle potřeby. Nádory se zavedou podkožní injekcí nádorových buněk myším (například Du 145 buněčný kmen karcinomu prostaty (ATCC č. HTB 81; viz Cancer Research 37, 4049–4058 (1978)) nebo implantací části nádoru (asi 25 mg) podkožně do levého boku zvířat za použití trokarové jehly č. 13 za anestézie Forene® (Abbott, Švýcarsko). Léčení testovanou sloučeninou se zahájí jakmile nádor dosáhne středního objemu 100 mm^3. Růst nádoru se měří dvakrát nebo třikrát za týden a 24 hodin po posledním ošetření určením délky dvou kolmých os. Objemy nádorů se vypočtou podle známých publikovaných metod (viz. Evans kol., Brit. J. Cancer 45, 466–8 [1982]). Protinádorová účinnost se určí jako střední vzrůst objemu nádoru léčených zvířat dělený středním vzrůstem objemu nádorů neléčených zvířat (kontrola) a násobí se 100, vyjádřeno jako T/C%. Regrese nádoru (udaná v %) je uvedena jako nejmenší střední objem nádoru vzhledem ke střednímu objemu nádoru na začátku léčení. Testovaná sloučenina se podává denně pomocí trubice zavedené do žaludku.

Jako alternativa se mohou také podobným způsobem použít jiné buněčné kmeny, například:

- MCF–7 buněčný kmen prsního adenokarcinomu (ATCC č. HTB 22; viz. také J. Natl. Cancer Inst. (Bethesda) 51 , 1409–16 [1973]);
- MDA–MB 468 buněčný kmen prsního adenokarcinomu (ATCC č. HTB 132; viz. také In Vitro 14, 91 1–15 [1978]);
- MDA–MB 231 buněčný kmen prsního adenokarcinomu (ATCC č. HTB 26: viz. také J. Natl. Cancer Inst. (Bethesda) 53, 661–74 [1974]);
- Colo 205 buněčný kmen karcinomu tlustého střeva (ATCC č. CCL 222–, viz. také Cancer Res. 38, 1345–55 [1978]);
- HCT 116 buněčný kmen karcinomu tlustého střeva (ATCC č. CCL 247; viz. také Cancer Res. 41, 1751–6 [1981]);

– DU145 buněčný kmen karcinomu prostaty DU 145 (ATCC č. HTB 81; viz. také Cancer Res. 37, 4049–58 [1978]); a

– PC–3 buněčný kmen karcinomu prostaty PC–3 (ATCC č. CRL 1435; viz. také Cancer Res. 40, 524–34 [1980]).

Inhibice VEGF–indukované autofosforylace KDR–receptoru může být potvrzena dalším *in vitro* experimentem v buňkách; transfektované CHO buňky, které permanentně exprimují lidský VEGF receptor (KDR) jsou očkovány v kompletním kulturním médiu (s 10% fetálním hovězím sérem = FCS) v 6 jamkových plotnách pro buněčné kultury a inkubují se při 37 °C pod 5% CO_2, dokud nevykazují 80% konfluenci. Sloučeniny, které mají být testovány se potom zředí v kulturním médiu (bez FCS, s 0,1 % albuminem z hovězího séra) a přidají se k buňkám. (Kontroly zahrnují médium bez testovaných sloučenin). Po dvouhodinové inkubaci při 37 °C se přidá rekombinantní VEGF; konečná koncentrace VEGF je 20 ng/ml). Po dalších pěti minutách inkubace při 37 °C se buňky promyjí dvakrát ledem chlazeným PBS (fosfátový pufr) a bezprostředně se lýzují v 100 µl lýzového pufru na jamku. Lyzáty se potom centrifugují k odstranění buněčných jader a proteinové koncentráty supernatantů se určí za použití komerční proteinové zkoušky (BIORAD). Lyzáty se potom použijí bezprostředně nebo, je–li to nezbytné, uchovají se při –20 °C.

Sendvičová ELISA se provede za účelem měření fosforylace KDR–receptoru: monoklonální protilátka (například Mab 1495.12.14; připravil H. Towbin) se imobilizuje na černých ELISA plotnách (OptiPlate™ HTRF–96 od Packard). Plotny se potom promyjí a zbývající neobsazená místa schopná vázat protein se nasytí 1% BSA v PBS. Buněčné lyzáty (20 µg proteinu na jamku) se potom inkubují v těchto plotnách přes noc při 4 °C společně s antifosfotyrosinovou protilátkou kopulovanou s alkalickou fosfatázou (PY20:AP od Transduction Laboratories). Plotny se opět promyjí a vazba antifosfotyrosinové protilátky k zachycenému fosforylovanému receptoru se demonstruje za použití luminiscenčního AP substrátu (CDP–Star, připraven pro použití, s Emeraldem II; TROPIX). Luminiscence se měří v Packard Top Count Micropalte Scintillation Counter (Top Count). Diference mezi signálem pozitivní kontroly (stimulovaná s VEGF) a negativní kontrolou (není stimulována s VEGF) odpovídá VEGF indukované fosforylaci KDR–receptoru (=100 %). Aktivita testovaných látek se vypočítá jako % inhibice VEGF indukované fosforylace KDRreceptoru, kde koncentrace substance, která indukuje polovinu maximální inhibice je definována jako ED50 (účinná dávka pro 50% inhibici). Sloučeniny obecného vzorce I výhodně ukazují hodnoty ED50 v rozsahu 0,001 µM až 6 µM, výhodně 0,005 až 0,5 µM.

Sloučenina obecného vzorce I nebo její N–oxid, inhibuje různou měrou také jiné tyrosinkinázy obsažené při transdukci signálu, které jsou zprostředkovány trofickými faktory, například Abl kinázu, kinázy ze skupiny Src, zejména c–Src kinázu. Lck a Fyn; také kinázy ze skupiny EGF, například c–erbB2 kinázu (HER–2), c–erbB3 kinázu, c–erbB4 kinázu; kinázu růstového faktoru podobného inzulinu (IGF–1 kinázu), zejména členy skupiny PDGFreceptor tyrosinkinázy, jako je PDGF–receptorkináza, CSF–1–receptorkináza, Kitreceptorkináza a VEGF–receptorkináza; a také serin/threoninkinázy, které všechny hrají roli při regulaci růstu a tranformaci buněk savců, včetně buněk člověka.

Inhibice c–erbB2 tyrosinkinázy (HER–2) se může měřit například stejným způsobem jako inhibice EGF–R proteinkinázy (viz. House a kol., Europ. J. Biochem. 140, 363–7 [1984]). erbB2 kináza se může izolovat a její aktivita se může určit za použití známých způsobů (viz. T. Akiyama a kol., Science 232. 1644 [1986]).

Na základě těchto studií sloučenina vzorce I (nebo její N–oxid) podle předkládaného vynálezu vykazuje terapeutickou účinnost zejména proti poruchám závislým na proteinkináze, zejména proliferativním onemocněním.

Užitečnost sloučenin obecného vzorce I při léčbě artritidy, jako příkladu zánětlivé revmatické a revmatoidní nemoci může být demonstrována následujícím způsobem:

Velmi dobře známý krysí adjuvantní model artritidy (Pearson. Proc. Soc. Exp. Biol. 91, 95–101 (1956)) se použije k testování antiartritické aktivity sloučenin obecného vzorce I nebo jejích solí. Adjuvantní artritida může být léčena za použití dvou různých dávkovacích programů: buď (i) výchozí čas imunizace je shodný s adjuvantem (profylaktické dávkování) nebo od 15 dne, kdy artritická odezva se již projevila (terapeutické dávkování). Výhodně se použije terapeutický dávkový program. Pro porovnání, inhibitor cyklooxygenázy–2, jako je 5–brom–2–(4–fluorfenyl)–3–[4–methylsulfonyl)fenyl]thiofen nebo diciofenac, se podají v separátní skupině.

Podrobněji, samcům krys Wistar (5 zvířat na skupinu, hmotnost přibližně 200 g, dodány Iffa Credo, Francie se injektuje i.d. (intradermálně) do základu ocasu 0,1 ml minerálního oleje obsahujícího 0,6 mg za tepla usmrcených *Micobacterium tuberculosis*. Krysy se ošetří testovanou sloučeninou (3, 10 nebo 30 mg/kg p.o. jednou denně) nebo vehikulem (voda) od 15 dne do 22 dne (terapeutický dávkový program). Ke konci pokusu se měří otok tarzálního kloubu prostředky micro–calliper. Procento inhibice otoku paličky se počítá ve vztahu k vehikulem ošetřeným artritickým zvířatům (0 % inhibice) a vehikulem ošetřeným normálním zvířatům (100% inhibice).

Aktivita sloučenin obecného vzorce I proti bolesti může být ukázána v následujícím modelu nocicepce (bolest). V tomto modelu se měří hyperalgézie způsobená intraplanární kvasinkovou injekcí aplikací zvýšeného tlaku na nohu, dokud zvíře nezakvičí nebo nestáhne svoji nohu z podložky. Model je senzitivní k COX inhibitorům a jako pozitivní kontrola se použije diclofenac v množství 3 mg/kg.

Způsob: Měří se základní tlak požadovaný k vyvolání kvičení nebo stáhnutí paličky u samců krys Sprague Dawley (hmotnost přibližně 180 g, dodávané Iffa Credo, Francie) (2 hodiny před ošetřením), poté následuje intraplanární injekce 100 µl 20% suspenze kvasinek ve vodě do zadní paličky. Krysy se ošetří orálně testovanou sloučeninou (3, 10 nebo 30 mg/kg), diclofenacem (3 mg/kg) nebo vehikulem (fyziologický roztok) p.o. po 2 hodinách (časový bod 0) a test na tlak se opakuje 1 až 2 hodiny po dávkování. Za použití standardních zařízení dodávaných Ugo Basile, Itálie se tlak požadovaný k vyvolání zakvičení nebo stažení paličky u krys ošetřených sloučeninou v těchto časových bodech porovná s časovými body získanými u živočichů ošetřených vehikulem.

Na základě těchto studií bylo zjištěno, že sloučenina obecného vzorce I je vhodná pro léčbu zánětlivých (zejména revmatických a revmatoidních) nemocí a/nebo bolesti. Sloučeniny obecného vzorce I, zejména IA (nebo jejich N.oxid) podle vynálezu také vykazují terapeutickou účinnost, zejména proti chorobám závislým na proteinové kináze, zejména proliferačních nemocí.

Na základě své účinnosti jako inhibitory aktivity VEGF–receptoru tyrosinkinázy, sloučeniny podle předkládaného vynálezu primárně inhibují růst cév a jsou tedy například účinné proti mnoha onemocněním spojeným s neregulovanou angiogenezí, zejména nemocemi spojenými s okulární neovaskularizací, jako je zejména retinopatie, jako je diabetická retinopatie nebo na věku závislá degenerace makuly, psoriáza, hemangioblastom, jako je hemangiom, choroby mesangiální buněčné proliferace, jako jsou chronické nebo akutní renální choroby, například diabetická nefropatie, maligní nefroskleróza, trombotické mikroangiopatní syndromy nebo odmítnutí transplantátu, nebo zejména zánětlivá renální nemoc, jako je glomerulonefritida, zejména mesangioproliferativní glomerulonefritida, hemolytickouraemní syndrom, diabetická nefropatie, hypertenzivní nefroskleróza, aterom, arteriální restenóza, autoimunní nemoci, akutní zánět, fibrotické choroby (například jaterní cirhóza), diabet, endometrióza, chronické astma, arteriální nebo posttransplantační ateroskleróza, neurodegenerativní nemoci, jako jsou neoplastické onemocnění (pevné nádory, ale také leukemie a ostatní „kapalinové nádory“, zejména exprimující c–kit, KDR nebo flt–1), jako je zejména rakovina prsu, rakovina tlustého střeva, rakovina plic (zejména malobuněčná rakovina plic), nebo rakovina prostaty nebo Kaposiho sarkom. Sloučenina

obecného vzorce I (nebo její N–oxid) inhibuje růst nádorů a je zejména vhodná pro prevenci rozšíření metastáz nádorů a růstu mikrometastáz.

Sloučenina obecného vzorce I se může podávat samotná nebo v kombinaci s jedním nebo více terapeutickými činidly, v kombinované terapii ve formě pevných kombinací nebo při podávání sloučeniny podle předkládaného vynálezu a jednoho nebo více terapeutických činidel najednou nebo nezávisle na sobě nebo při kombinovaném podávání pevných kombinací a jednoho nebo více terapeutických činidel. Sloučenina vzorce I může být podávána kromě nebo společně s nádorovou terapií v kombinaci s chemoterapií, radioterapií, imunoterapií, chirurgickým zásahem nebo jejich kombinacemi. Je také možné dlouhodobé léčení jako adjuvantní terapie společně s jinými strategiemi léčby, jak je popsáno výše. Další možností je léčba pro udržení pacienta ve stavu po regresi nádoru nebo při chemopreventivní terapii, například u ohrožených pacientů.

Terapeutickými činidly pro možnou kombinovanou terapii jsou zejména jedna nebo více cytostatických nebo cytotoxických sloučenin, například chemoterapeutická činidla nebo různá činidla vybraná ze skupiny, kterou tvoří inhibitor polyaminové biosyntézy, inhibitor proteinkinázy, zejména serin/threonin proteinkinázy, jako je proteinkináza C nebo tyrosin proteinkinázy, jako je tyrosinkinázový receptor epidermálního růstového faktoru, cytokin, negativní růstový regulátor, jako je TGF–ß, IFN–ß, inhibitor aromatázy, klasická cytostatika a inhibitor interakce SH2 domény s fosforylovaným proteinem.

Sloučenina podle předkládaného vynálezu není vhodná pouze pro ošetření (profylaxi a s výhodou léčbu) člověka, ale také pro léčbu dalších teplokrevných živočichů, například komerčně využitelných živočichů, například hlodavců, jako jsou myši, králíci nebo krysy nebo morčata. Tato sloučenina se může také použít jako referenční standard při testování jako je popsáno výše pro srovnání s jinými sloučeninami.

Sloučenina obecného vzorce I (nebo její N–oxid) lze použít pro inhibici aktivity VEGF receptorové tyrosinkinázy *in vivo* nebo *in vitro*.

Sloučenina obecného vzorce I (nebo její N–oxid) se může také použít pro diagnostické účely, například nádorů, které se získaly od teplokrevných živočichů jako „hostitelů", zejména člověka a implantovaly se myším, aby se testovalo potlačení růstu po léčbě takovou sloučeninou, aby se určila jejich citlivost ke jmenované sloučenině, a tak aby se zlepšila detekce a určení možného terapeutického přístupu k neoplastické léčbě původního hostitele.

U skupin výhodných sloučenin obecného vzorce I uvedených níže se mohou použít definice substituentů z obecných definicí uvedených výše, například aby se nahradily obecnější definice přesnějšími definicemi nebo zejména definicemi charakterizujícími výhodnost.

Dále se předkládaný vynález také týká použití sloučeniny obecného vzorce I, kde skupiny a symboly mají význam uvedený shora nebo jejích N–oxidů nebo jejích farmaceuticky přijatelných solí pro přípravu farmaceutického produktu pro léčbu retinopatie nebo na věku závislé degenerace makuly.

Vynález se týká zejména sloučeniny obecného vzorce I, kde

W je O nebo S;

X je NR_8;

Y je $CR_9R_{10}–(CH_2)_n$, kde

R_9 a R_{10} jsou nezávisle vodík nebo alkylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku a

n je celé číslo od nuly do 3 včetně; s podmínkou, žen není 1, když R_9 a R_{10} jsou oba vodík; nebo

Y je SO_2;

R_1 je arylová skupina obsahující 6 až 14 atomů uhlíku;

R_2 je monocyklická heteroarylová skupina obsahující 5 až 12 atomů v kruhu, z nichž jeden nebo více atomů jsou atomy dusíku;

kterékoliv R_3, R_4, R_5 a R_6 nezávisle znamená vodík nebo substituent vybraný ze souboru, který zahrnuje aminoskupinu; aminoskupinu substituovanou jedním nebo dvěma zbytky nezávisle vybranými ze skupiny, kterou tvoří

alkylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku; hydroxyalkylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku; fenylalkylová skupina obsahující 1až 7 atomů uhlíku v alkylové části; alkanoylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku; benzoylová skupina; substituovaná benzoylová skupina, kde fenylový zbytek je substituovaný jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny, kterou tvoří nitroskupina, aminoskupina, atom halogenu, N–alkylaminoskupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku, N,N–dialkylaminoskupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkylových částech, hydroxylová skupina, kyanoskupina, karboxylová skupina, alkoxykarbonylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkoxyčásti, alkanoylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku a karbamoylová skupina; fenylalkoxykarbonylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkoxyčásti, kde fenylová skupina je nesubstituovaná nebo zejména substituovaná jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny, kterou tvoří nitroskupina, aminoskupina, atom halogenu, N–alkylaminoskupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku, N,N–dialkylaminoskupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkylových částech, hydroxylová skupina, kyanoskupina, karboxylová skupina, alkoxykarbonylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkoxyčásti, alkanoylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku, karbamoylová skupina a aminokarbonylaminoskupina;

atom halogenu; alkylovou skupinu obsahující 1 až 12 atomů uhlíku; alkylovou skupinu obsahující 1 až 12 atomů uhlíku substituovanou jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny, kterou tvoří

atom halogenu, aminoskupina, N–alkylaminoskupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku, N,N–dialkylaminoskupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkylových částech, N–alkanoylaminoskupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkanoylové části, hydroxylová skupina, kyanoskupina, karboxylová skupina, alkoxykarbonylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkoxyčásti a fenylalkoxykarbonylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkoxyčásti;

hydroxyskupinu; esterifikovanou hydroxylovou skupinu, kterou je alkanoyloxyskupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku, benzoyloxyskupina, alkoxykarbonyloxyskupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkoxyčásti nebo fenylalkoxykarbonyloxyskupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkoxyčásti;

etherifikovanou hydroxyskupinu, kterou je

alkyloxyskupina obsahující 8 až 20 atomů uhlíku, alkoxyskupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku, fenylalkoxyskupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkoxyčásti, fenyloxyskupina nebo halogenalkoxyskupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku;

nitroskupinu; kyanoskupinu; karboxyskupinu; esterifikovanou karboxyskupinu, kterou je

alkoxykarbonylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkoxyčásti, fenylalkoxykarbonylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkoxyčásti nebo fenyloxykarbonylová skupina;

alkanoylovou skupinu obsahující 1 až 12 atomů uhlíku v alkanové části; karbamoylovou skupinu, N–mono– nebo N,N–disubstituovanou karbamoylovou skupinu, kde

substituenty na koncovém atomu dusíku jsou nezávisle vybrány ze skupiny, kterou tvoří alkylové skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku, fenylalkylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkylové části a hydroxyalkylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku;

amidinoskupinu; guanidinoskupinu; merkaptoskupinu; sulfoskupinu; alkylthioskupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku; fenylthioskupinu; fenyl–alkylthioskupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkylové části; alkylfenylthioskupinu obsahující 1 až 12 atomů uhlíku v alkylové části; alkylsulfinylovou skupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku; fenylsulfinylovou skupinu; fenyl–alkylsulfinylovou skupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkylové části; alkylfenylsulfinylovou skupinu obsahující 1 až 12 atomů uhlíku v alkylové části; alkansulfonylovou skupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkanové části; fenylsulfonylovou skupinu; fenyl–alkylsulfonylovou skupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkylové části; alkylfenylsulfonylovou skupinu obsahující 1 až 12 atomů uhlíku v alkylové části; alkenylovou skupinu obsahující 2 až 7 atomů uhlíku; alkanoylovou skupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku; halogen–alkylmerkaptoskupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkylové části; halogen–alkylsulfonylovou skupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkylové části; a pětičlennou nebo šestičlennou heterocyklylovou skupinu s 1 nebo 2 heteroatomy vybranými ze skupiny zahrnující atom dusíku, atom kyslíku a atom síry, která je nenasycená nebo úplně nebo částečně nasycená a je nesubstituovaná nebo substituovaná alkylovou skupinou obsahující 1 až 7 atomů uhlíku;

přičemž dva substituenty, jiné než vodík, navázané na sousedních atomech uhlíku kruhu mohou také znamenat alkylendioxyskupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku; a

R_7 a R_8 nezávisle znamenají vodík nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku;

s výjimkou sloučeniny obecného vzorce I, kde W je O, X je NR_8, Y je CH_2, R_1 je 4–chlorfenyl, R_2 je 2–pyridyl, R_3, R_4, R_5, R_7 a R_8 jsou vždy vodík a R_6 je atom chloru; nebo jejího N–oxidu nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

Výhodné sloučeniny jsou sloučeniny obecného vzorce I, kde

W je O nebo S;

X je NR_8;

Y je $CHR_9–(CH_2)_n$, kde

R_9 je vodík nebo alkylové skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku a

n je celé číslo od nuly do 3 včetně, s podmínkou, žen není 1, když R_9 je vodík; nebo

Y je SO_2;

R_1 je arylová skupina obsahující 6 až 14 atomů uhlíku;

R_2 je monocyklická heteroarylová skupina obsahující 5 až 12 atomů v kruhu, z nichž jeden nebo více atomů jsou atomy dusíku;

kterékoliv R_3, R_4, R_5 a R_6 nezávisle znamená vodík nebo substituent vybraný ze souboru, který zahrnuje aminoskupinu; aminoskupinu substituovanou jedním nebo dvěma zbytky nezávisle vybranými ze skupiny, kterou tvoří

alkylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku; hydroxyalkylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku; fenylalkylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkylové části; alkanoylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku; benzoylová skupina; substituovaná benzoylová skupina, kde fenylový zbytek je substituovaný jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny, kterou tvoří nitroskupina, aminoskupina, atom halogenu, N–alkylaminoskupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku, N,N–dialkylaminoskupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkylových částech, hydroxylová skupina, kyanoskupina, karboxylová skupina, alkoxykarbonylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkoxyčásti, alkanoylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku a karbamoylová skupina; fenylalkoxykarbonylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkoxyčásti, kde fenylová skupina je nesubstituovaná nebo zejména substituovaná jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny, kterou tvoří nitroskupina, aminoskupina, atom halogenu, N–alkylaminoskupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku, N,N–dialkylaminoskupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkylových částech, hydroxylová skupina, kyanoskupina, karboxylová skupina, alkoxykarbonylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkoxyčásti, alkanoylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku, karbamoylová skupina a aminokarbonylaminoskupina;

atom halogenu; alkylovou skupinu obsahující 1 až 12 atomů uhlíku; alkylovou skupinu obsahující 1 až 12 atomů uhlíku substituovanou jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny, kterou tvoří

atom halogenu, aminoskupina, N–alkylaminoskupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku, N,N–dialkylaminoskupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkylových částech, N–alkanoylaminoskupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkanoylové části, hydroxylová skupina, kyanoskupina, karboxylová skupina, alkoxykarbonylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkoxyčásti a fenylalkoxykarbonylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkoxyčásti;

hydroxyskupinu; esterifikovanou hydroxylovou skupinu, kterou je

alkanoyloxyskupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku, benzoyloxyskupina, alkoxykarbonyloxyskupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkoxyčásti nebo fenylalkoxykarbonyloxyskupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkoxyčásti;

etherifikovanou hydroxyskupinu, kterou je

alkyloxyskupina obsahující 8 až 20 atomů uhlíku, alkoxyskupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku, fenylalkoxyskupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkoxyčásti, fenyloxyskupina nebo halogenalkoxyskupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku;

nitroskupinu; kyanoskupinu; karboxyskupinu; esterifikovanou karboxyskupinu, kterou je

alkoxykarbonylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkoxyčásti, fenylalkoxykarbonylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkoxyčásti nebo fenyloxykarbonylová skupina;

alkanoylovou skupinu obsahující 1 až 12 atomů uhlíku v alkanové části; karbamoylovou skupinu, N–mono– nebo N,N–disubstituovanou karbamoylovou skupinu, kde

substituenty na koncovém atomů dusíku jsou nezávisle vybrány ze skupiny, kterou tvoří alkylové skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku, fenylalkylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkylové části a hydroxyalkylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku;

amidinoskupinu; guanidinoskupinu; merkaptoskupinu; sulfoskupinu; alkylthioskupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku; fenylthioskupinu; fenyl–alkylthioskupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkylové části; alkylfenylthioskupinu obsahující 1 až 12 atomů uhlíku v alkylové části; alkylsulfinylovou skupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku; fenylsulfinylovou skupinu; fenyl–alkylsulfinylovou skupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkylové části; alkylfenylsulfinylovou sku-

pinu obsahující 1 až 12 atomů uhlíku v alkylové části; alkansulfonylovou skupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkanové části; fenylsulfonylovou skupinu; fenyl–alkylsulfonylovou skupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkylové části; alkylfenylsulfonylovou skupinu obsahující 1 až 12 atomů uhlíku v alkylové části; alkenylovou skupinu obsahující 2 až 7 atomů uhlíku; alkanoylovou skupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku; halogen–alkylmerkaptoskupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkylové části; halogen–alkylsulfonylovou skupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkylové části; a pětičlennou nebo šestičlennou heterocyklylovou skupinu s 1 nebo 2 heteroatomy vybranými ze skupiny zahrnující atom dusíku, atom kyslíku a atom síry, která je nenasycená nebo úplně nebo částečně nasycená a je nesubstituovaná nebo substituovaná alkylovou skupinou obsahující 1 až 7 atomů uhlíku;

přičemž dva substituenty, jiné než vodík, navázané na sousedních atomech uhlíku kruhu mohou také znamenat alkylendioxyskupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku; a

R_7 a R_8 nezávisle znamenají vodík nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku;

s výjimkou sloučeniny obecného vzorce I, kde W je O, X je NR_8, Y je CH_2, R_1 je 4–chlorfenyl, R_2 je 2–pyridyl, R_3, R_4, R_5, R_7 a R_8 jsou vždy vodík a R_6 je atom chloru; nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Zvlášť výhodné sloučeniny jsou sloučeniny obecného vzorce I, kde

W je O nebo S;

X je NR_8;

Y je $CHR_9–(CH_2)_n$, kde

R_9 je vodík nebo alkylové skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku a

n je 0 až 3 s podmínkou, že n není 1, když R_9 je vodík; nebo

Y je SO_2;

R_1 je fenylová skupina, která je nesubstituovaná nebo substituovaná až třemi substituenty vybranými ze souboru, který zahrnuje aminoskupinu; mono– nebo disubstituovanou aminoskupinu, kde substituenty jsou nezávisle vybrány ze souboru, který tvoří

alkylové skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku; hydroxyalkylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku; fenylalkylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkylové části; alkanoylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku; benzoylová skupina; substituovaná benzoylová skupina, kde fenylový zbytek je substituovaný jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze skupiny, kterou tvoří nitroskupina, aminoskupina, atom halogenu, N–alkylaminoskupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku, N,N–dialkylaminoskupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkylových částech, hydroxylová skupina, kyanoskupina, karboxylová skupina, alkoxykarbonylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkoxyčásti, alkanoylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku a karbamoylová skupina; a fenylalkoxykarbonylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkoxyčásti, kde fenylová skupina je substituovaná jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny, kterou tvoří nitroskupina, aminoskupina, atom halogenu, N–alkylaminoskupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku, N,N–dialkylaminoskupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkylových částech, hydroxylová skupina, kyanoskupina, karboxylová skupina, alkoxykarbonylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkoxyčásti, alkanoylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku a karbamoylová skupina;

alkylovou skupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku; substituovanou alkylovou skupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku, na které jsou až tři substituenty nezávisle vybrané ze souboru, který tvoří

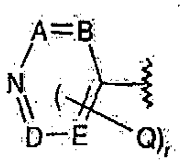
atom halogenu, N–alkylaminoskupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku, N,N–dialkylaminoskupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkylových částech, N–alkanoylaminoskupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkanoylové části, hydroxylová skupina, kyanoskupina, karboxylová skupina, alkoxykarbonylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkoxyčásti a fenylalkoxykarbonylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkoxyčásti;

hydroxylovou skupinu, alkoxyskupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku; fenylalkoxyskupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkoxyčásti; fenyloxyskupinu; halogenalkoxyskupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku; alkanoyloxyskupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku; benzoyloxyskupinu; alkoxykarbonyloxyskupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkoxyčásti; fenyl–alkoxykarbonyloxyskupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkoxyčásti; nitroskupina; kyanoskupina; karboxyskupinu; alkoxykarbonylovou skupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkoxyčásti; fenyl–alkoxykarbonylovou skupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkoxyčásti; fenyloxykarbonylovou skupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkoxyčásti; alkylkarbonylovou skupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkylové části; karbamoylovou skupinu; N–mono nebo N,N–disubstituovanou karbamoylovou skupinu, která je substituovaná na koncovém atomu dusíku jedním nebo dvěma substituenty nezávisle vybranými ze souboru, který tvoří

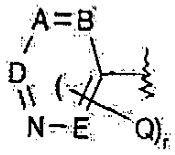
alkylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku, fenylalkylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkylové části a hydroxyalkylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku;

amidinoskupinu; guanidinoskupinu; merkaptoskupinu; sulfoskupinu; alkylthioskupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku; fenylthioskupinu; fenyl–alkylthioskupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkylové části; alkylfenylthioskupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkylové části; alkylsulfinylovou skupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku; fenylsulfinylovou skupinu; fenyl–alkylsulfinylovou skupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkylové části; alkylfenylsulfinylovou skupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkylové části; alkansulfonylovou skupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku; fenylsulfonylovou skupinu; fenyl–alkylsulfonylovou skupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkylové části; alkylfenylsulfonylovou skupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkylové části; alkenylovou skupinu obsahující 2 až 7 atomů uhlíku; alkanoylovou skupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku; halogen–alkylmerkaptoskupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkylové části; halogen–alkylsulfonylovou skupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkylové části; dihydroxyboraskupinu $-B(OH)_2$; a alkylendioxyvazbu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku na sousedních atomech uhlíku;

R_2 je imidazolyl nebo část obecného vzorce Ib nebo Ic



(Ib),



(Ic),

kde

r je 0 až 2,

A, B, D a E jsou navzájem nezávisle N nebo CH, s výjimkou, že ne více než dva z těchto symbolů jsou N; a

Q je alkylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku, hydroxyskupina, alkoxyskupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku, thioalkylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku nebo atom halogenu;

kterékoliv z R_3, R_4, R_5 a R_6 je nezávisle vodík, atom fluoru nebo alkylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku; a

R_7 a R_8 jsou nezávisle vodík nebo alkylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku; nebo jejich N–oxid nebo farmaceuticky přijatelná sůl.

Výhodnější sloučenina je sloučenina obecného vzorce I, kde

W je O;

X je NR_8;

Y je $CHR_9–(CH_2)_n$, kde

R_9 je vodík nebo methylová skupina a

n je 0;

nebo Y je SO_2;

R_1 je fenylová skupina, naftylová skupina nebo 5,6,7,8–tetrahydronaftylová skupina, která je v každém případě buď nesubstituovaná nebo nezávisle substituovaná jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze souboru, který zahrnuje atom halogenu; alkylovou skupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku; alkoxyskupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku; hydroxyskupina; fenylovou skupinu; fenoxyskupinu; halogenalkoxyskupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku; halogenalkylovou skupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku; alkoxykarbonylovou skupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkoxyčásti; N–alkylkarbamoylovou skupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkylové části; alkylsulfinylovou skupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku; alkansulfonyl skupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku; a alkoxykarbonylalkylovou skupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkoxyčásti a 1 až 7 atomů uhlíku v alkylové části;

R_2 je imidazolylová skupina, 2–methylpyridin–4–ylová skupina, 3–pyridylová skupina nebo 4–pyridylová skupina,

kterékoliv z R_3, R_4, R_5 a R_6 nezávisle znamená vodík, methylovou skupinu nebo atom chloru; nebo

R_3 a R_4 společně znamenají methylendioxyskupinu a R_5 a R_6 jsou nezávisle vodík, methylová skupina nebo atom chloru; a

R_7 a R_8 jsou nezávisle vodík, atom fluoru nebo methylová skupina;

nebo její N–oxid nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

Ještě výhodnější je sloučenina obecného vzorce I, kde

W je O;

X je NR_8;

Y je $CHR_9–(CH_2)_n$, kde

R_9 je vodík nebo methylová skupina a

n je 0;

nebo Y je SO_2;

R_1 je fenylová skupina, která je buď nesubstituovaná nebo nezávisle substituovaná jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze souboru, který zahrnuje atom halogenu; alkylovou skupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku; halogenalkylovou skupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku; alkylsulfinylovou skupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku; a alkansulfonylovou skupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku;

R_2 je imidazolylová skupina, 2–methylpyridin–4–ylová skupina, 3–pyridylová skupina nebo 4–pyridylová skupina,

kterékoliv z R_3, R_4, R_5 a R_6 nezávisle znamená vodík nebo methylovou skupinu; a

R_7 a R_8 jsou nezávisle vodík nebo methylová skupina;

nebo její N–oxid nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

Ještě výhodnější je sloučenina obecného vzorce I, kde

W je O;

X je NR_8;

Y je $CHR_9–(CH_2)_n$, kde

R_9 je vodík nebo methylová skupina a

n je 0;

nebo Y je SO_2;

R_1 je fenylová skupina, která je buď nesubstituovaná nebo nezávisle substituovaná jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze souboru, který zahrnuje atom halogenu; alkylovou skupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku; halogenalkylovou skupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku; alkylsulfinylovou skupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku; a alkansulfonylovou skupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku;

R_2 je imidazolylová skupina, 2–methylpyridin–4–ylová skupina nebo 4–pyridylová skupina;

kterékoliv z R_3, R_4, R_5 a R_6 nezávisle znamená vodík nebo methylovou skupinu; a

R_7 a R_8 jsou nezávisle vodík nebo methylová skupina;

nebo její sůl.

Ještě výhodnější jsou sloučeniny obecného vzorce I, kde R_2 je 4–pyridylová skupina, nebo jejich soli.

Ještě výhodnější je sloučenina obecného vzorce I, kde

W je O;

X je NR_8;

Y je CH_2;

R_1 je fenylová skupina, naftylová skupina nebo 5,6,7,8–tetrahydronaftylová skupina, která je v každém případě buď nesubstituovaná nebo nezávisle substituovaná jedním nebo dvěma

substituenty vybranými ze souboru, který zahrnuje atom halogenu; alkylovou skupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku; alkoxyskupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku; hydroxyskupinu; fenylovou skupinu; fenoxyskupinu; halogenalkoxyskupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku; alkoxykarbonylovou skupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkoxyčásti; N–alkylkarbamoylovou skupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkylové části; a alkoxykarbonylalkylovou skupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkoxyčásti a 1 až 7 atomů uhlíku v alkylové části;

R_2 je 4–pyridylová skupina;

kterékoliv z R_3, R_4, R_5 a R_6 nezávisle znamená vodík, methylovou skupinu nebo atom chloru; nebo

R_3 a R_4 společně znamenají methylendioxyskupinu a R_5 a R_6 jsou nezávisle vodík, methylová skupina nebo atom chloru; a

R_7 a R_8 jsou vodík;

nebo její N–oxid nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

Zvlášť výhodná je sloučenina obecného vzorce I, jak je uvedena v příkladech dále nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, zejména sloučenina obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelná sůl uvedená v příkladech.

Vysoce výhodné sloučeniny jsou vybrány ze souboru, který zahrnuje:

Velmi výhodné jsou následující sloučeniny

2–[(4–pyridyl)methyl]amino–N–(4–trifluormethylfenyl)benzamid;
2–[(4–pyridyl)methyl]amino–N–(4–chlorfenyl)benzamid;
2–[(4–pyridyl)methyl]amino–N–(4–methylfenyl)benzamid;
2–[(4–pyridyl)methyl]amino–N–(3–fluor–4–methylfenyl)benzamid;
2–[(4–pyridyl)methyl]amino–N–(4–chlor–3–trifluormethylfenyl)benzamid;
2–[(4–pyridyl)methyl]amino–N–(3–chlor–5–trifluormethylfenyl)benzamid; a
2–[(4–pyridyl)methyl]amino–N–(4–methylfenyl)–6–methylbenzamid;

nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Dále jsou rovněž velmi výhodné následující sloučeniny

2–[(4–pyridyl)methyl]amino–N–[3–fluor–(4–trifluormethyl)fenyl]benzamid;
2–[(4–pyridyl)methyl]amino–N–fenylbenzamid;
2–[(4–pyridyl)methyl]amino–N–[4–fluor–3–(trifluormethyl)fenyl]benzamid;
2–[(4–pyridyl)methyl]amino–N–[3–fluor–5–(trifluormethyl)fenyl]benzamid;
2–[(4–pyridyl)methyl]amino–N–[3,5–(bistrifluormethyl)fenyl]benzamid;
2–[(4–pyridyl)methyl]amino–N–[3,4–bis–(trifluormethyl)fenyl]benzamid;
2–[(4–pyridyl)methyl]amino–N–[3–methoxy–5–(trifluormethyl)fenyl]benzamid;
2–[(4–pyridyl)methyl]amino–N–[3–(trifluormethyl)fenyl]benzamid;
2–[(4–pyridyl)methyl]amino–N–[3–(1,1–dimethylethyl)fenyl]benzamid;
2–[(4–pyridyl)methyl]amino–N–(3–kyanofenyl)benzamid;
2–[(4–pyridyl)methyl]amino–N–[(3–methylthio)fenyl]benzamid;
2–[(4–pyridyl)methyl]amino–N–(3–acetylaminofenyl)benzamid;
2–[(4–pyridyl)methyl]amino–N–[3–[(aminokarbonyl)amino]fenyl]benzamid;
2–[(4–pyridyl)methyl]amino–N–[3–(dimethylamino)fenyl]benzamid;
5–methoxy–2–[(4–pyridyl)methyl]amino–N–[3–(trifluormethyl)fenyl]benzamid;
3–methyl–2–[(4–pyridyl)methyl]amino–N–[3–(trifluormethyl)fenyl]benzamid;

4,5–difluor–2–[(4–pyridyl)methyl]amino–N–[3–(trifluormethyl)fenyl]benzamid;
2–[(4–pyridyl)methyl]amino–N'–methyl–N'–[3–(trifluormethyl)fenyl]benzamid;
2–[(4–pyridyl)methyl]amino–N–[(3–methylsulfonyl)fenyl]benzamid;
2–[(4–pyridyl)methyl]amino–N–[(3–methylsulfinyl)fenyl]benzamid;
2–[(4–pyridyl)methyl]amino–N–[4–(1,1–dimethylethyl)fenyl]benzamid;
2–[(4–pyridyl)methyl]amino–N–(3–chlorfenyl)benzamid;
2–[(4–pyridyl)methyl]amino–N–(3–bromfenyl)benzamid;
2[(4–pyridyl)methyl]amino–N–(3–methylfenyl)benzamid;
2–[(4–pyridyl)methyl]amino–N–(3–benzoylfenyl)benzamid;
2–[(4–pyridyl)methyl]amino–N–[3–(aminokarbonyl)fenyl]benzamid;
2–[(3–pyridyl)methyl]amino–N–[3–(trifluormethyl)fenyl]benzamid;
2–[(4–(2–methyl)pyridyl)methyl]amino–N–[3–(trifluormethyl)fenyl]benzamid;
2–[(4–(1,2–dihydro–2–oxo)pyridyl)methyl]amino–N–[3–(trifluormethyl)fenyl]benzamid;
2–[(2–imidazolyl)methyl]amino–N–(4–chiorfenyl)benzamid;
2–[2–(4–pyridyl)ethyl]amino–N–[3–(trifluormethyl)fenyl]benzamid;
2–[2–(3–pyridyl)ethyl]amino–N–[3–(trifluormethyl)fenyl]benzamid;
2–[1–methyl–2–(3–pyridyl)ethyl]amino–N–[3–(trifluormethyl)fenyl]benzamid;
2–[(1–oxido–4–pyridyl)methyl]amino–N–[3–(trifluormethyl)fenyl]benzamid; a
2–[(4–pyridyl)methyl]methylamino–N–[3–(trifluormethyl)fenyl]benzamid; nebo jejich

farmaceuticky přijatelná sůl.

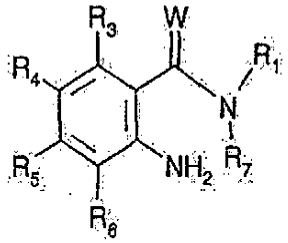
Velmi výhodné jsou rovněž sloučeniny:

2–[(4–pyridyl)methyl]amino–N–(4–chlornaftyl)benzamid;
6–methyl–2–[(4–pyridyl)methyl]amino–N–(4–chlorfenyl)benzamid;
6–chlor–2–[(4–pyridyl)methyl]amino–N–(4–chlorfenyl)benzamid;
3,4–methylendioxy–6–[(4–pyridyl)methyl]amino–N–(4–chlorfenyl)benzamid;
4,5–dimethyl–2–[(4–pyridyl)methyl]amino–N–(4–chlorfenyl)benzamid;
5–chlor–2–[(4–pyridyl)methyl]amino–N–(4–n–propylfenyl)benzamid;
2–[(4–pyridyl)methyl]amino–N–(4–n–propylfenyl)benzamid;
2–[(4–pyridyl)methyl]amino–N–(7–hydroxynaftyl) benzamid;
2–[(4–pyridyl)methyl]amino–N–(8–hydroxy–2–naftyl)benzamid;
4–chlor–2–[(4–pyridyl)methyl]amino–N–(4–chlorfenyl)benzamid;
5–methyl–2–[(4–pyridyl)methyl]amino–N–(4–chlorfenyl)benzamid;
2–[(4–pyridyl)methyl]amino–N–(5,6,7,8–tetrahydronaftyl)benzamid;
2–[(4–pyridyl) methyl]amino–N–(4–bifenyl)benzamid;
5–chlor–2–[(4–pyridyl)methyl]amino–N–(4–chlorfenyl)benzamid;
2–[(4–pyridyl)methyl]amino–N–(naftyl)benzamid;
2–[(4–pyridyl)methyl]amino–N–(2–naftyl)benzamid;
2–[(4–pyridyl)methyl]amino–N–(4–methoxyfenyl)benzamid;
2–[(4–pyridyl)methyl]amino–N–[3–(trifluormethoxy)fenyl]benzamid;
2–[(4–pyridyl)methyl]amino–N–(4–methoxy–2–naftyl)benzamid;
2–[(4–pyridyl)methyl]amino–N–(3–brom–2–naftyl)benzamid;
2–[(4–pyridyl)methyl]amino–N–[4–(isopropoxykarbonyl)fenyl]benzamid;
2–[(4–pyridyl)methyl]amino–N–[4–(trfluormethoxy)fenyl]benzamid;
2–[(4–pyridyl)methyl]amino–N–[4–(isopropylkarbamoyl)fenyl]benzamid;
2–[(4–pyridyl)methyl]amino–N–(3–chlor–4–methylfenyl)benzamid;
2–[(4–pyridyl)methyl]amino–N–(2–methylfenyl)benzamid;
2–[(4–pyridyl)methyl]amino–N–[3–(methoxykarbonylmethyl)fenyl]benzamid; a
2–[(4–pyridyl)methyl]amino–N–(4–fenoxyfenyl)benzamid;

nebo jejich farmaceuticky přijatelná sůl.

Sloučenina podle vynálezu se může připravit postupy, které, ačkoliv nebyly aplikovány zde pro nové sloučeniny podle vynálezu, jsou známé jako takové, zejména postupem, který je charakterizován tím, že

a) pro přípravu sloučeniny obecného vzorce I, kde X znamená NR_8, kde R_8 je vodík, a Y znamená $CHR_9–(CH_2)_n$, jak je uvedeno pro sloučeninu obecného vzorce I, a zbývající symboly W, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6 a R_7 mají význam, který je uveden pro sloučeniny obecného vzorce I, se anilinový derivát obecného vzorce II



(II),

kde W, R_1, R_3, R_4, R_5, R_6 a R_7 mají význam uvedený pro sloučeninu obecného vzorce I, podrobí reakci s karbonylovou sloučeninou obecného vzorce III

$$R_2–(CH_2)_n–C(R_9)=O \qquad \text{(III)},$$

kde n, R_2 a R_9 mají význam uvedený pro sloučeninu obecného vzorce I, v přítomnosti redukčního činidla; nebo

b) pro přípravu sloučeniny obecného vzorce I, kde Y je SO_2 a zbývající symboly R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, W a X mají význam definovaný pro sloučeninu obecného vzorce I, se anilinový derivát obecného vzorce II, jak je uveden pod variantou postupu a), podrobí reakci s kyselinou obecného vzorce Iva

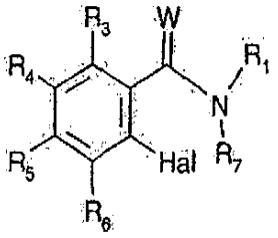
$$R_2–Y–OH \qquad \text{(IVa)}$$

nebo jejím reaktivním derivátem; nebo se s sloučeninou obecného vzorce Ivb

$$R_2–Y–Hal' \qquad \text{(IVb)},$$

kde Hal' je atom chloru, atom bromu nebo atom jodu; nebo

c) pro přípravu sloučenin obecného vzorce I, kde X znamená NR_8, Y znamená $CR_9R_{10}–(CH_2)_n$, a zbývající symboly R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7 a R_8 mají význam uvedený pro sloučeninu obecného vzorce I, se halogenový derivát obecného vzorce V



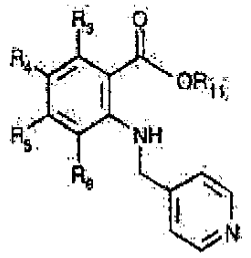
(V),

kde Hal znamená jod, brom nebo chlor a W, R_1, R_3, R_4, R_5, R_5 a R_7 mají význam definovaný pro sloučeninu obecného vzorce I, podrobí reakci s aminem obecného vzorce VI

$$R_2–(CH_2)_n–C(R_9)(R_{10})–NHR_8 \qquad \text{(VI)},$$

kde n, R_2, R_8, R_9 a R_{10} mají význam uvedený pro sloučeninu obecného vzorce I, v přítomnosti vhodného katalyzátoru, jako je palladiový katalyzátor, například vytvořený ve formě *in situ* z tris(dibenzylidenaceton)–dipalladia[0] a 2,2'–bis(difenylfosfino)–1,1'–binaftylu, v inertním rozpouštědle, jako je toluen, v přítomnosti aprotické báze, jako je terc.butoxid sodný nebo uhličitan cezný nebo niklový katalyzátor, jako je dibrombis(bipyridyl)nikl[2], v rozpouštědle, jako je izopropylmethylketon nebo měděný katalyzátor, jako je jodid měnný v rozpouštědle, jako je dimethylformamid.

Pro přípravu d) sloučenin obecného vzorce I, kde X znamená NR_8, Y znamená CH_2, W je O, R_2 je 4–pyridyl, R_7 a R_8 jsou vodík a R_1, R_3, R_4, R_5 a R_6 mají význam definovaný pro sloučeninu obecného vzorce I, se sloučenina obecného vzorce VII



(VII),

kde R_3, R_4, R_5 a R_6 mají význam definovaný pro sloučeninu obecného vzorce I a R_{11}, je nižší alkylová skupina, reaguje se sloučeninou obecného vzorce VIII

$$H_2NR_1 \qquad \text{(VIII)}$$

kde R_1 má význam definovaný pro sloučeninu obecného vzorce I v přítomnosti trimethylaluminia v inertním rozpouštědle, například v toluenu.

Výchozí sloučeniny definované v a), b), c) nebo d) mohou být také použity s funkčními skupinami v chráněné formě, je–li to nezbytné, nebo/a ve formě solí, za předpokladu, že je přítomná skupina tvořící sůl a reakce ve formě soli je možná;

kterákoliv z chránicích skupin v chráněném derivátu sloučeniny obecného vzorce I se odstraní;

a je–li to žádoucí, získaná sloučenina obecného vzorce I se konvertuje na jinou sloučeninu obecného vzorce I nebo její N–oxid, volná sloučenina obecného vzorce I se konvertuje na sůl, získaná sůl sloučeniny obecného vzorce I se konvertuje na volnou sloučeninu nebo jinou sůl, a/nebo směs izomerních sloučenin obecného vzorce I se rozdělí na individuální izomery.

Podrobný popis postupových variant

V podrobném popisu postupů uvedených dále mají R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, X Y a Z význam uvedený pro sloučeninu obecného vzorce I.

Postup a) (reduktivní alkylace)

Karbonylová sloučenina obecného vzorce III může také být přítomná ve formě reaktivního derivátu; nicméně, volný aldehyd nebo keton je výhodný.

Reaktivní deriváty sloučenin obecného vzorce I jsou například odpovídající bisulfitové adukty, nebo zejména poloacetaly, acetaly, poloketaly, nebo ketaly sloučenin obecného vzorce III s alkoholy, například nižšími alkanoly; nebo thioacetaly nebo thioketaly sloučenin obecného vzorce III s merkaptany, například nižšími alkansulfidy.

Reduktivní alkylace se výhodně provádí hydrogenací v přítomnosti katalyzátoru, zejména katalyzátoru na bázi vzácného kovu, jako je platina nebo výhodně palladium, který je výhodně vázán na nosičový materiál, jako je uhlík nebo těžký kovový katalyzátor, jako je Raney nikl, při normálním tlaku nebo tlaku od 0,1 do 10 MPa nebo redukcí s komplexními hydridy, jako jsou borohydridy, zejména kyanborohydridy alkalických kovů, například kyanborohydrid sodný, v přítomnosti vhodné kyseliny, výhodně relativně slabé kyseliny, jako je nižší alkankarboxylová kyselina, zejména kyselina octová nebo sulfonové kyseliny, jako je kyselina p–toluensulfonová; v obvyklých rozpouštědlech, například alkoholech, jako je methanol nebo ethanol, nebo etherech, například cyklických etherech, jako je tetrahydrofuran, v přítomnosti nebo nepřítomnosti vody.

Postup b) (kondenzace)

V tomto postupu činidla, zavádějící skupinu R_2Y obsahují buď volnou sulfoskupinu (vzorec IVa) nebo jsou ve formě reaktivního derivátu, například ve formě odvozené od aktivovaného esteru nebo reaktivního anhydridu nebo ve formě reaktivního cyklického amidu nebo obsahují sulfoskupinu ve formě halogenidu sulfonové kyseliny (vzorec IVb). Reaktivní deriváty mohou být také tvořeny *in situ*.

Ve vzorci IVb je Hal výhodně chlor nebo brom. Reakce se provádí ve vhodném rozpouštědle; například dichlormethanu, při teplotě místnosti nebo při teplotě zpětného toku rozpouštědla, v přítomnosti vhodného aminu, například N–ethyldiizopropylaminu a případně 4–dimethylaminopyridinu.

Aminová skupina sloučeniny obecného vzorce II, která se zúčastní reakce je výhodně ve volné formě, zejména když je sulfonylová skupina, která s ní reaguje přítomná v reaktivní formě; nicméně může být samotná derivatizována, například reakcí s fosforitanem, jako je diethylchlorfosforitan, 1,2–fenylenchlorfosforitan, ethylendichlorfosforitan, ethyl enchlorfosforitan nebo tetraethylfosforitan. Derivát takové sloučeniny, mající aminoskupinu, je například také halogenid karbamové kyseliny nebo izokyanát, přičemž aminoskupinu, která se zúčastní reakce je substituována halogenkarbonylem, například chlorkarbonylem nebo je modifikována ve formě izokyanátové skupiny.

Kondenzace aktivovaných esterů, reaktivních anhydridů nebo reaktivních cyklických amidů s odpovídajícími amidy se obvykle provádí v přítomnosti anorganické báze, jako je hydrogenuhličitan nebo uhličitan alkalického kovu, nebo zejména organické báze, například jednoduché tri–nižší alkylaminy, například triethylamin nebo tributylamin nebo jedné ze shora uvedených organických bází. Je–li to žádoucí, použije se kondenzační činidlo, například jak je popsáno pro volnou karboxylovou kyselinu.

Kondenzace se výhodně provádí v inertním, aprotickém, výhodně bezvodém rozpouštědle nebo ve směsi rozpouštědel, například v amidu karboxylové kyseliny, například formamidu nebo dimethylformamidu, halogenovaném uhlovodíku, například methylenchloridu, chloridu uhličitém nebo ketonu, například acetonu, cyklickém etheru, například tetrahydrofuranu nebo dioxanu, esteru, například ethylacetátu nebo nitritu, například acetonitrilu nebo jejich směsi, pokud je to výhodné, při snížené nebo zvýšené teplotě, například při teplotě v rozsahu od přibližně –40 °C do přibližně +100 °C, výhodně od přibližně –10 °C do přibližně +70 °C a pokud se použijí arylsulfonylestery, také při teplotě od +100 °C do +200 °C, zejména při teplotě od 10 °C do 30 °C, a je–li to nezbytné pod atmosférou inertního plynu, například dusíku nebo argonu.

Rovněž se mohou použít alkoholová rozpouštědla, například ethanol, nebo aromatická rozpouštědla, například benzen nebo toluen. Jestliže se použijí hydroxidy alkalických kovů jako báze, může se přidat, kde to je vhodné, aceton.

Postup c) (aminace)

Aminační proces se výhodně provádí reakcí Ullmannova typu za použití katalyzátoru na bázi mědi, například mědi[0] nebo měďných sloučenin, jako je oxid měďný, bromid měďný, nebo jodid měďný, v přítomnosti vhodné báze, jako je uhličitan kovu, například uhličitan draselný k neutralizaci kyseliny vznikající při reakci. Tato reakce je popsána v Houben–Weyl „Methoden der Organischen Chemie", pruh 11/1, str. 32–33. 1958 v Organic reactions, svazek 14, str. 19–24, 1965 a v J. Lindley (1984) v Tetrahedron, díl 40, str. 1433–1456. Množství katalyzátorů je typicky 1 až 20 molových procent. Reakce se provádí v inertním aprotickém rozpouštědle, jako je ether (například dimethoxyethan nebo dioxan) nebo amid (například dimethylformamid nebo N–methylpyrrolidinon), pod inertní atmosférou, při teplotě v rozsahu 60 až 180 °C.

Alternativní aminační proces zahrnuje použití prvku VIII skupiny, kde kovové jádro katalyzátoru by měl být nulmocný přechodový kov, jako je palladium nebo nikl, který je schopen oxidační adice na vazbu aryl–halogen. Nulmocný stav kovu může být generován *in situ* ze stavu dvojmocného kovu. Katalyzátorové komplexy zahrnují chelatační ligandy, jako jsou alkyl, aryl nebo heteroaryl deriváty fosfinů nebo difosfinů, iminů nebo arsinů. Výhodné katalyzátory obsahují palladium nebo nikl. Příklady takových katalyzátorů zahrnují chlorid palladnatý, acetát palladnatý, tetrakis(trifenylfosfin)palladium[0] a acetylacetonát nikelnatý. Kovový katalyzátor je přítomen obvykle v rozsahu 0,1 až 10 molových procent. Chelatační ligandy mohou být buď monodentát, jako je například v případě trialkylfosfinů, jako je tributylfosfin, triarylfosfiny, jako je tri–(o–tolyl)fosfin a triarylofosfiny, jako je tri–2–furylfosfin; nebo mohou být bidentát, jako je například 2,2'–bis(difenylfosfino)–1,1'binaftyl, 1,2–bis(difenylfosfino)ethan, 1,1'–bis(difenylfosfino)ferrocen, a 1–(N,N–dimethylamino)–1'–(dicyklohexylfosfino)bifenyl. Nosný ligand může vytvořit komplex s kovovým centrem předtím než se přidá do reakční směsi, nebo se může přidat k reakční směsi jako oddělená sloučenina. Nosný ligand je obvykle přítomen v rozsahu 0,01 až 20 molových procent. Často je nezbytné přidat k reakční směsi vhodnou bázi, jako je trialkylamin (například diizopropylethylamin nebo 1,5–diazabicyklo[5.4,0]undec–5–en), alkoxid alkalického kovu 1. skupiny (například terc.butoxid draselný) nebo uhličitan alkalického kovu (například uhličitan cezný) nebo fosforečnan draselný. Reakce se obvykle provádí v inertním aprotickém rozpouštědle, jako je ether (například dimethoxyethan nebo dioxan) nebo amid (například dimethylformamid nebo N–methylpyrrolidon) pod inertní atmosférou při teplotě v rozsahu 60 až 180 °C.

Aminace se výhodně provádí v inertním, aprotickém, výhodně bezvodém rozpouštědle nebo směsi rozpouštědel, například v amidu karboxylové kyseliny, například dimethylformamidu nebo dimethylacetamidu, cyklickém etheru, například tetrahydrofuranu nebo dioxanu, nebo nitritu, například acetonitrilu nebo jejich směsi, při vhodné teplotě, například při teplotě v rozsahu od přibližně 40 °C do přibližně +180 °C, a je–li to nezbytné pod atmosférou inertního plynu, například dusíku nebo argonu.

Postup d) (amidace)

V tomto postupu se nejdříve připraví dimethylaluminlumamid *in situ* z Me_3Al a vhodného aminu. Potom se přidají příslušné estery a provede se reakce při teplotě mezi 20 °C a 150 °C, výhodně mezi 100 °C a 120 °C, například při teplotě 110 °C, v závislosti na reaktivitě amidu a esteru, v inertním rozpouštědle, jako je benzen, toluen, xylen, tetrahydrofuran, C_6–C_{10} alkany nebo jejich směsi.

N–oxidy se mohou získat známým způsobem reakcí sloučeniny obecného vzorce I s peroxidem vodíku nebo perkyselinou, například 3–chlorperoxybenzoovou kyselinou, v inertním rozpouštědle; například dichlormethanu, při teplotě mezi –10 °C a +35 °C, například při teplotě 0 °C nebo při teplotě místnosti.

Chránicí skupiny

Pokud jedna nebo více jiných funkčních skupin, například karboxylové skupina, hydroxylová skupina, aminoskupinu nebo merkaptoskupina, jsou nebo potřebují být chráněny ve sloučenině vzorce II, III a/nebo IV, protože by se mohly účastnit reakce, jsou chránicími skupinami takové skupiny, které se běžně používají při syntéze peptidických sloučenina také cefalosporinů a penicilinů a také derivátů nukleových kyselin a cukrů.

Chránicí skupiny mohou být přítomny již v prekurzorech a mohou chránit funkční skupiny proti nežádoucím sekundárním reakcím, jako je acylace, etherifikace, esterifikace, oxidace, solvolýza a podobné reakce. Pro chránicí skupiny je charakteristické, že je lze snadno, tj. bez nežádoucích postranních reakcí, odstranit, typicky pomocí solvolýzy, redukce, fotolýzy nebo také enzymaticky, například za podmínek, které jsou analogické fyziologickým podmínkám a dále je pro ně charakteristické, že nejsou přítomny v koncovém produktu. Odborníci v této oblasti vědí nebo mohou snadno stanovit, které chránicí skupiny jsou vhodné pro reakce uvedené výše a níže.

Chránění funkčních skupin pomocí chránicích skupin, chránicí skupiny samotné a jejich odštěpení je popsáno například ve standardních učebnicích, jako je J. F. W. McOmie, „Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, Londýn a New York 1973, T. W. Greene, „Protective Groups in Organic Synthesi", Wiley, New York 1981, „The Peptides"; Volume 3 (vydavatelé: E. Gross a J. Meienhofer), Academic Press, Londýn a New York 1981, „Methoden der organischen Chemie" (Methods of organic chemistry, Houben Weyl, čtvrté vydání, Volume 15/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, H.–D. Jakubke a H. Jescheit, „Aminosauren, Peptide, Proteine" (Amino acids, peptides, proteins), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, a Basel 1982, a Jochen Lehmann, „Chemie der Kohlenhydrate; Monosaccharide und Derivate" (Chemistry of carbohydrates: monosaccharides and derivatives), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974.

Další kroky způsobu

V dalších krocích způsobu, které se provádějí pokud je to vhodné, mohou být funkční skupiny výchozích sloučenin, které se nemají účastnit reakce, přítomny v nechráněné formě nebo mohou být chráněny například jednou nebo více chránicími skupinami uvedenými výše pod „chránicími skupinami". Chránicí skupiny se potom úplně nebo částečně odstraní podle některého ze způsobů popsaných zde.

Soli sloučeniny obecného vzorce I se skupinami tvořícími sůl, se mohou připravit známými způsoby. Kyselé adiční soli sloučenin obecného vzorce I nebo jejich N–oxidů se mohou tedy připravit reakcí s kyselinou nebo vhodným iontově měnícím činidlem. Sůl se dvěma molekulami kyseliny (například dihalogenid sloučeniny vzorce I) se může také převést na sůl s jednou molekulou kyseliny na sloučeninu (například monohalogenid); toto se může provést pomocí zahřívání k teplotě tání nebo například zahřátím jako pevné látky ve vysokém vakuu za zvýšené teploty, například 130 až 170 °C, kdy se jedna molekula kyseliny uvolní na molekulu sloučeniny vzorce I.

Soli se mohou obvykle převést na volné sloučeniny, například reakcí s vhodným bazickým činidlem, například s uhličitanem alkalického kovu, hydrogenuhličitanem alkalického kovu nebo hydroxidem alkalického kovu, typicky uhličitanem draselným nebo hydroxidem sodným.

Stereoizomerní směsi, například směsi diastereomerů, se mohou pomocí známých vhodných separačních způsobů rozdělit na jednotlivé odpovídající izomery. Diastereomerní směsi se mohou například rozdělit na jednotlivé diastereoizomery pomocí frakční krystalizace, chromatografie, extrakce, distribuce rozpouštědla a podobných způsobů. Rozdělení se může provádět buď na úrovni výchozích látek nebo sloučenin vzorce I samotných. Enantiomery se mohou rozdělit pomocí tvorby diastereoizomerních solí, například tvorbou soli s enantiomerně čistou chirální kyselinou nebo například pomocí chromatografie, například HPLC, za použití chromatografického substrátu s chirálními ligandy.

Sloučenina obecného vzorce I, kde W je O, se může převést na příslušnou sloučeninu, kde W je S, například za použití vhodné sloučeniny síry, například reakcí s lawessonovým činidlem (2,4–bis(4–methoxyfenyl)–2,4–dithio–1,2,3,4–dithiafosfetan) halogenovaném uhlovodíku, jako je dichlormethan nebo vhodném rozpouštědle, jako je toluen nebo xylen, při teplotě od teploty okolo 30 °C do teploty zpětného toku.

Sloučenina obecného vzorce I, kde kterýkoli ze symbolů R_7 a R_9 nebo oba jsou vodík a je částí sulfonamidové skupiny (Y je SO_2) se může převést na příslušnou sloučeninu; kde R_7 a/nebo R_9 je nižší alkyl, reakcí například s diazo nižší alkylovou sloučeninou, zejména diazomethanem, v inertním rozpouštědle, výhodně přítomnosti katalyzátoru na bázi vzácného kovu, zejména v dispergované formě, jako je například měď, sůl vzácného kovu, například chlorid měďný nebo síran měďnatý. Je rovněž možná reakce s nižšími alkylhalogenidy nebo s jinými alkany nesoucími odštěpující se skupinu, například nižšími alkoholy, esterifikovanými silnou organickou sulfonovou kyselinou, jako je nižší alkansulfonová kyselina (případně substituovaná halogenem, jako je atom fluoru), aromatická sulfonová kyselina, například nesubstituovaná nebo substituovaná benzensulfonová kyselina, kde substituenty se výhodně zvolí ze souboru, který zahrnuje nižší alkyl, jako je methyl, halogen, jako je brom, a/nebo nitroskupina, například esterifikované methansulfonovou kyselinou, trimethansulfonovou kyselinou a p–toluensulfonovou kyselinou.

Takovými alkylačními činidly se může provést také alkylace sloučeniny obecného vzorce I, kde R_8 je vodík a Y je $CR_9R_{10}(CH_2)_n$.

V obou případech se alkylace provádí zejména ve vodném roztoku a/nebo přítomnosti polárních rozpouštědel, typicky alkoholů, například methanolu, ethanolu, izopropanolu nebo ethylenglykolu, etherů, typicky dioxanu, amidů, typicky dimethylformamidu, nebo fenolů, typicky fenolu a také při nevodných podmínkách, v nepolárních rozpouštědlech, typicky benzenu a toluenu nebo v emulzích benzen/voda, kde se může použít kyselý nebo bazický katalyzátor, například vyluhovadlo, typicky hydroxid sodný nebo v přítomnosti katalyzátoru v pevné fázi, typicky oxidu hlinitého, který může být aditivován hydrazinem, v etherech, například diethyletheru, obecně při teplotě okolo 0 °C do teploty varu příslušné reakční směsi, výhodně při teplotě mezi 20 °C a teplotou zpětného toku a je–li to nezbytné při zvýšeném tlaku, například v zatavené zkumavce, rovněž je možné použít teplotu, která je vyšší než bod varu, a/nebo v inertním plynu, typicky dusíku nebo argonu.

Analogické reakce ke konverzím uvedeným v této kapitole se také mohou použít na úrovni příslušných meziproduktů.

Obecné podmínky způsobů

Všechny kroky způsobů podle vynálezu se mohou provádět za známých reakčních podmínek, s výhodou za podmínek, které jsou konkrétně uvedené, v nepřítomnosti nebo obvykle v přítomnosti rozpouštědel nebo ředidel, které jsou s výhodou inertní k použitým reagentům a jsou schopny je rozpouštět, v nepřítomnosti nebo v přítomnosti katalyzátorů, kondenzačních činidel nebo neutralizačních činidel, například iontoměničů, typicky měničů kationtů, například ve formě H^+, v závislosti na typu reakce a/nebo reaktantech za snížené, normální nebo zvýšené teploty, například –100 až +190 °C, s výhodou –80 až +150 °C, například –80 až –60 °C, při teplotě místnosti, při teplotě –20 °C až +40 °C nebo při teplotě varu použitého rozpouštědla, za atmosférického tlaku nebo v uzavřené nádobě, pokud je to vhodné, za zvýšeného tlaku a/nebo v inertní atmosféře, například pod argonem nebo dusíkem.

Mohou se použít soli všech výchozích látek a meziproduktů, pokud tyto látky obsahují skupiny schopné tvořit soli. Soli mohou být také přítomny během reakce takových sloučenin, pod podmínkou, že neruší průběh reakce.

Při všech reakčních krocích mohou být izomerní směsi rozděleny na jednotlivé izomery, například diastereoizomery nebo enantiomery nebo na směsi izomerů, například racemáty nebo diastereomerní směsi, což je popsáno v části „Další kroky způsobu".

V určitých případech, typicky při hydrogenaci, je možné dosáhnou stereoselektivní reakce, což umožňuje snadnější získání jednotlivých izomerů.

Vhodná rozpouštědla, která jsou vhodná pro příslušné reakce zahrnují například vodu, estery, typicky nižší alkylalkanoáty obsahující nižší alkanoátovou skupinu, například diethylacetát, ethery, typicky alifatické ethery, například diethylether nebo cyklické ethery, například tetrahydrofuran, kapalné aromatické uhlovodíky, typicky benzen nebo toluen, alkoholy, typicky methanol, ethanol nebo 1– nebo 2–propanol, nitrity, typicky acetonitril, halogenované uhlovodíky, typicky dichlormethan, amidy kyselin, typicky dimethylformamid, báze, typicky heterocyklické dusíkaté bázi, například pyridin, karboxylové kyseliny, typicky nižší alkankarboxylové kyseliny, například kyselinu octovou, anhydridy karboxylových kyselin, typicky anhydridy nižších alkanových kyselin, například anhydrid kyseliny octové, cyklické, lineární nebo rozvětvené uhlovodíky, typicky cyklohexan, hexan nebo izopentan nebo směsi těchto rozpouštědel, například vodné roztoky, pokud není v popisu postupu uvedeno jinak. Tyto směsi rozpouštědel se mohou použít také při zpracování, například pomocí chromatografie nebo extrakce.

Předkládaný vynález se týká také takových forem způsobu, kdy se vyjde ze sloučeniny, která se získá v jakémkoli kroku jako meziprodukt a provede se krok navíc nebo se neprovede některý z kroků způsobu nebo vznikne výchozí látka za reakčních podmínek nebo se použije jmenovaná výchozí látka ve formě reaktivního derivátu nebo soli nebo se připraví sloučenina, kterou lze získat pomocí způsobu podle vynálezu a jmenovaná sloučenina se zpracuje *in situ*. Ve výhodném provedení se vyjde z takových výchozích látek, které vedou ke sloučeninám, které jsou výše popsány jako výhodné, zejména jako velmi výhodné, zvláště výhodné a/nebo především výhodné.

Ve výhodném provedení se sloučenina vzorce I připraví podle způsobu a kroků způsobů definovaných v příkladech.

Sloučenina vzorce I, včetně jejích solí se také může připravit ve formě hydrátů, nebo jejich krystaly mohou obsahovat například rozpouštědlo použité pro krystalizaci.

Farmaceutické prostředky, způsoby a použití

Předkládaný vynález se týká také farmaceutických prostředků, které obsahují sloučeninu vzorce I (nebo její N–oxid) jako aktivní složku a které se mohou použít zejména při léčbě onemocnění uvedených v úvodu. Zvláště výhodné jsou sloučeniny pro vnitřní podávání, jako je nosní, bukální, rektální nebo zejména orální podávání a parenterální podávání, jako je nitrožilní podávání, mezisvalové podávání nebo podkožní podávání teplokrevným živočichům, zejména člověku. Prostředky obsahují aktivní složku, samotnou nebo v kombinaci nebo s výhodou společně s farmaceuticky přijatelným nosičem. Dávkování aktivních složek závisí na léčeném onemocnění a na druhu, věku, hmotnosti a individuálním stavu, individuálních farmakokinetických údajích a způsobu podávání pacientovi.

Předkládaný vynález se týká také farmaceutických prostředků pro použití při způsobu profylaktické nebo zejména terapeutické léčby člověka nebo živočicha, způsobu jejich přípravy (zejména ve formě prostředků pro léčbu nádorů) a způsobu léčby nádorových onemocnění, zejména těch, které jsou uvedeny výše.

Předkládaný vynález se také týká způsobu použití sloučenin obecného vzorce I (nebo jejich N–oxidů) pro přípravu farmaceutických prostředků, které obsahují sloučeniny obecného vzorce I (nebo jejich N–oxidy) jako aktivní složku (aktivní látku).

Ve výhodném provedení je farmaceutický prostředek vhodný pro podávání teplokrevným živočichům, zejména člověku nebo komerčně využitelným savcům trpícím onemocněním citlivým na inhibici angiogeneze nebo VEGF–receptoru tyrosinkinázy, například psoriázou nebo zejména neoplastickým onemocněním a obsahuje účinné množství sloučeniny vzorce I (nebo jejího N–oxidu) pro inhibici angiogeneze nebo VEGF–receptoru tyrosinkinázy nebo její farmaceuticky přijatelné soli, pokud je přítomna skupina schopná tvořit sůl, společně s nejméně jedním farmaceuticky přijatelným nosičem.

Je také výhodný farmaceutický prostředek pro profylaxi nebo zejména pro léčbu neoplastických a jiných proliferativních onemocnění teplokrevných živočichů, zejména člověka nebo komerčně využitelných savců, kteří takovou léčbu potřebují, zejména těch, kteří trpí takovými onemocněními, obsahující jako aktivní složku v množství, které je profylakticky nebo zejména terapeuticky aktivní proti jmenovaným onemocněním, sloučeniny vzorce I (nebo jejího N–oxidu).

Farmaceutické prostředky obsahují asi 1 % až 95 % aktivní složky, jednotlivé dávkovací formy obsahují ve výhodném provedení asi 20 až 90 % aktivní složky a formy, které nejsou jednotlivými dávkovacími formami obsahují ve výhodném provedení 5 až 20 % aktivní složky. Jednotlivými dávkovacími formami jsou například potažené nebo nepotažené tablety, ampule, viálky, čípky nebo tobolky. Dalšími dávkovacími formami jsou například masti, krémy, pasty, pěny, tinktury, tyčinky na mazání rtů, kapky, spreje, disperze a tak dále. Příklady jsou tobolky obsahující asi 0,05 g až 1,0 g aktivní složky.

Farmaceutické prostředky podle předkládaného vynálezu se připraví známým způsobem, například pomocí běžného mísení, granulace, potahování, rozpouštění nebo lyofilizačních technik.

Výhodné je použití roztoků aktivní složky a také suspenzí nebo disperzí, zejména izotonických vodných roztoků, disperzí nebo suspenzí, které se mohou před použitím připravit například z lyofilizovaných prostředků obsahujících aktivní složku samotnou nebo společně s nosičem, například mannitolem. Farmaceutické prostředky se mohou sterilizovat a/nebo mohou obsahovat přísady, například konzervační látky, stabilizátory, zvlhčovadla a/nebo emulgátory, solubilizující látky, soli pro regulování osmotického tlaku a/nebo pufry a připraví se známými způsoby, například pomocí běžného rozpouštění a lyofilizačních technik. Jmenované roztoky nebo suspenze mohou obsahovat činidla zvyšující viskozitu, například sodnou sůl karboxymethylcelulózy, karboxymethylcelulózu, dextran, polyvinylpyrrolidon nebo želatinu nebo také solubilizující látky, například Tween 80 [polyoxyethylen(20)sorbitan monooleát; ochranná známka ICI Americans, Inc, USA].

Suspenze v oleji obsahují jako olejovou složku rostlinné, syntetické nebo polosyntetické oleje, které jsou běžné pro injekční podávání. Jako příklady je možné použít kapalné estery mastných kyselin, které obsahují jako kyselinovou složku mastnou kyselinu s dlouhým řetězcem obsahující 8 až 22, zejména 12 až 22 atomů uhlíku, například kyselinu laurovou, kyselinu tridekanovou, kyselinu myristovou, kyselinu pentadekanovou, kyselinu palmitovou, kyselinu margarovou, kyselinu stearovou, kyselinu arachidovou, kyselinu behenovou nebo odpovídající nenasycené kyseliny, například kyselinu olejovou, kyselinu elaidovou, kyselinu erukovou, kyselinu brasidovou nebo kyselinu linolenovou, pokud je to vhodné, například s přídavkem antioxidantů, například vitaminu E, (3–karotenu nebo 3,5–diterc.butyl–4hydroxytoluenu. Alkoholová složka těchto esterů mastných kyselin obsahuje maximálně 6 atomů uhlíku a je to jednovazný nebo polyvazný, například mono–, di– nebo trivazný, alkohol, například methanol, ethanol, propanol, butanol nebo pentanol nebo jejich izomery, ale zejména glykol a glycerol. Jako estery mastných kyselin mohou být tedy uvedeny následující: ethyloleát, izopropylmyristát, izopropylpalmitát, „Labrafil M 2375" (polyoxyethylenglyceroltrioleát od Gatterfossé, Paříž), „Labrafil M 1944 CS" (nenasycené polyglykolované glyceridy připravené alkoholýzou oleje z meruňkových jader a obsahující glyceridy a polyethylenglykolester; Gatterfossé, Paříž), „Labrasol" (nasycené polyglykolované glyceridy připravené alkoholýzou TCM a obsahující glyceridy a polyethylen-

glykolester; Gatterfossé, Paříž) a/nebo „Miglyol 812" (triglycerid nasycených mastných kyselin o délce řetězce 8 až 12 atomů uhlíku od Hüls AG, Německo), ale zejména rostlinné oleje, jako je bavlníkový olej, mandlový olej, olivový olej, ricínový olej, sezamový olej, sójový olej a zejména olej podzemnice olejné.

Výroba prostředků pro injekční podávání, jako je plnění například ampulí nebo viálek a uzavírání nádobek, se obvykle provádí za sterilních podmínek.

Farmaceutické prostředky pro orální podávání se mohou připravit například smísením aktivní složky s jedním nebo více pevnými nosiči, pokud je to vhodné granulováním vzniklé směsi a zpracováním směsi granulí, pokud je to vhodné nebo nezbytné, za přidání dalších složek, do formy tablet nebo potažených tablet.

Vhodnými nosiči jsou zejména plniva, jako jsou cukry, například laktóza, sacharóza, mannitol, sorbitol, celulózové prostředky a/nebo fosforečnany vápníku, například fosforečnan vápenatý nebo hydrogenfosforečnan vápenatý a také pojiva, jako jsou škroby, například kukuřičný, pšeničný, rýžový nebo bramborový škrob, methylcelulóza, hydroxypropylmethalcelulóza, sodná sůl karboxymethylcelulózy a/nebo polyvinylpyrrolidon a/nebo pokud je to vhodné, činidla usnadňující rozpad, jako jsou výše uvedené škroby, také karboxymethylškrob, zesítěný polyvinylpyrrolidon, kyselina alginová a její soli, jako je alginát sodný. Dalšími přísadami jsou zejména látky upravující tekutost a mazadla, například kyselina křemičitá, mastek, kyselina stearová a její soli, jako je stearát hořečnatý nebo vápenatý a/nebo polyethylenglykol nebo jeho deriváty.

Potažené tablety se mohou připravit s vhodnými, popřípadě enterickými, potahy za použití mimo jiné koncentrovaných roztoků cukru, které mohou obsahovat arabskou gumu, mastek, polyvinylpyrrolidon, polyethylenglykol a/nebo oxid titaničitý nebo pomocí potahovacích roztoků ve vhodných organických rozpouštědlech nebo směsích rozpouštědel nebo, pro přípravu enterických potahů, roztoků vhodných celulózových přípravků, jako je ftalát acetylcelulózy nebo ftalát hydroxypropylmethylcelulózy. Do tablet a potahů tablet se mohou přidat barviva nebo pigmenty, například pro účely identifikace nebo pro označení různých dávek aktivní složky.

Farmaceutické prostředky pro orální podávání také zahrnují tvrdé želatinové tobolky obsahující želatinu a také měkké, uzavřené tobolky obsahující želatinu a změkčovadlo, jako je glycerol nebo sorbitol. Tvrdé tobolky mohou obsahovat aktivní složku ve formě granulí, například ve směsi s plnivy, jako je kukuřičný škrob, pojivy a/nebo látkami usnadňujícími polykání, jako je mastek nebo stearát hořečnatý a popřípadě stabilizátory. V měkkých tobolkách je účinná složka obvykle rozpuštěna nebo suspendována ve vhodných kapalných přísadách, jako jsou mastné oleje, parafínový olej nebo kapalné polyethylenglykoly nebo estery mastných kyselin s ethylenem nebo propylenglykolem, ke kterým se mohou přidat stabilizátory a detergenty, například typu polyoxyethylensorbitanového esteru mastné kyseliny.

Farmaceutickými prostředky vhodnými pro rektální podávání jsou například čípky, které obsahují směs aktivní složky a čípkového základu. Vhodnými čípkovými základy jsou například přírodní nebo syntetické triglyceridy, parafínové uhlovodíky, polyethylenglykoly nebo vyšší alkanoly.

Pro parenterální podávání jsou zvláště vhodné vodné roztoky aktivní složky ve formě rozpustné ve vodě, například soli rozpustné ve vodě nebo ve formě vodné injektovatelné suspenze, která obsahuje látky zvyšující viskozitu, například sodnou sůl karboxymethylcelulózy, sorbitol a/nebo dextran a, pokud je to vhodné, stabilizátory. Aktivní složka, popřípadě s přísadami, může být také ve formě lyofilizátu a může se upravit do formy roztoku před parenterálním podáváním pomocí přidání vhodného rozpouštědla.

Roztoky, které se používají například pro parenterální podávání, se mohou použít také jako infuzní roztoky.

Výhodnými konzervačními látkami jsou například antioxidanty, jako je kyselina askorbová nebo mikrobicidy, jako je kyselina sorbová nebo kyselina benzoová.

Předkládaný vynález se také týká použití sloučenin podle vynálezu pro přípravu léčiva pro použití při léčení jednoho nebo více patologických stavů uvedených výše, zejména onemocnění, která jsou citlivá na inhibici VEGF–receptorové tyrosinkinázy nebo inhibici angiogeneze, zejména příslušných neoplastických onemocnění a také psoriázy. Sloučenina vzorce I (nebo její N–oxid) se může podávat jako taková nebo zejména ve formě farmaceutických prostředků, profylakticky nebo terapeuticky, s výhodou v množství účinném proti jmenovaným onemocněním, teplokrevným živočichům, například člověku, který vyžaduje takovou léčbu. V případě pacienta o tělesné hmotnosti asi 70 kg se denní dávka pohybuje okolo 0,1 g až 5 g, s výhodou 0,5 g až 2 g, sloučeniny podle předkládaného vynálezu.

Předkládaný vynález se týká zejména také sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli, zejména sloučeniny vzorce I nebo jejího N–oxidu, která je označena jako výhodná, nebo její farmaceuticky přijatelné soli, jako takové nebo ve formě farmaceutického prostředku s nejméně jedním farmaceuticky přijatelným nosičem, pro terapeutické a také profylaktické použití při léčbě jednoho nebo více onemocnění uvedených výše, zejména neoplastických onemocnění nebo také psoriázy, zejména pokud je onemocnění citlivé k inhibici angiogeneze nebo inhibici VEGF–receptorové tyrosinkinázy.

Předkládaný vynález se týká zejména také sloučeniny obecného vzorce I (nebo jejího N–oxidu) nebo její farmaceuticky přijatelné soli, zejména sloučeniny obecného vzorce I, která je označená jako výhodná, nebo její farmaceuticky přijatelné soli, jako takové nebo ve formě farmaceutického prostředku s nejméně jedním farmaceuticky přijatelným nosičem pro léčebné nebo profylaktické použití při léčbě jednoho nebo více onemocnění uvedených výše, s výhodou onemocnění, které je citlivé na inhibici VEGF–receptoru tyrosinkinázy nebo inhibici angiogeneze, zejména neoplastických onemocnění nebo také psoriázy, zejména pokud je uvedené onemocnění citlivé k inhibici VEG–receptoru tyrosinkinázy nebo angiogeneze.

Předkládaný vynález se týká zejména také sloučeniny obecného vzorce I (nebo jejího N–oxidu) nebo její farmaceuticky přijatelné soli, zejména sloučeniny vzorce I, která je označená jako výhodná, nebo její farmaceuticky přijatelné soli, pro přípravu farmaceutického prostředku pro terapeutické a také profylaktické použití při léčbě jednoho nebo více onemocnění uvedených výše, zejména neoplastického onemocnění nebo také psoriázy, zejména pokud je onemocnění citlivé na inhibici VEGF–receptoru tyrosinkinázy nebo angiogenezi.

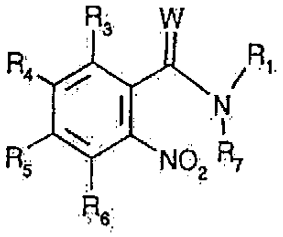
Výhodné dávky, složení a příprava farmaceutických prostředků (léků), které je vhodné použít, jsou uvedeny výše.

Výchozí látky

Nové výchozí látky a/nebo meziprodukty a také způsoby jejich přípravy, jsou také předmětem podle předkládaného vynálezu. Ve výhodném provedení se použijí výchozí látky a reakční podmínky tak, aby bylo možné připravit výhodné sloučeniny.

Výchozí látky vzorce II, III, IVa, IVb, V, VI, VII a VIII jsou známé a mohou se připravit pomocí známých způsobů nebo jsou komerčně dostupné nebo se mohou připravit pomocí způsobů uvedených v příkladech.

Například anilin obecného vzorce II se může připravit z nitrosloučeniny obecného vzorce IX

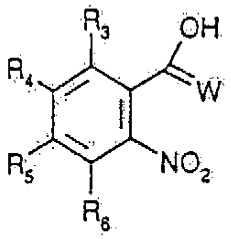


(IX),

kde R_1, R_3 až R_7 a W mají význam uvedený v obecném vzorci I.

Redukce se obvykle provádí v přítomnosti vhodného redukčního činidla, jako je chlorid cínatý nebo vodík v přítomnosti vhodného katalyzátoru, jako je Raney nikl (potom se výhodně použije vodík pod tlakem například mezi 0,202 a 2,02 MPa) nebo PtO_2 ve vhodném rozpouštědle, například alkoholu, jako je methanol. Reakční teplota je výhodně mezi 0 a 80 °C, zejména 15 a 30 °C.

Nitrosloučeniny obecného vzorce IX se může získat reakcí kyseliny obecného vzorce X,



(X)

kde W je kyslík a R_3 až R_6 mají význam definovaný shora, nebo jejího aktivovaného derivátu s aminem obecného vzorce XI

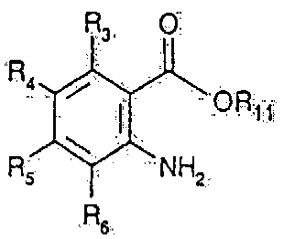
$$HNR_1R_7 \qquad (XI)$$

kde R_1 a R_7 mají význam uvedený shora, například v přítomnosti kopulačního činidla, jako je dicyklohexylkarbodiimid při teplotě mezi 0 °C a 50 °C, výhodně při teplotě místnosti.

Je–li to žádoucí, W ve významu O se může převést na W ve významu S s Lawessonovým činidlem, jak je popsáno shora pro analogickou konverzi sloučeniny obecného vzorce I s W ve významu O na W ve významu S.

Je také možné nejprve redukovat nitrosloučeninu obecného vzorce X na odpovídající anilinovou sloučeninu při reakčních podmínkách analogickým podmínkám, používaným k redukci nitrosloučeniny obecného vzorce IX a potom reakcí vzniklé anilinové sloučeniny s aminosloučeninou obecného vzorce XI při analogických podmínkách, jak jsou popsány shora. Nicméně, může být nezbytné chránit anilinovou aminovou skupinu.

Derivát antranilové kyseliny obecného vzorce VII se může získat reduktivní aminační reakcí sloučeniny obecného vzorce XII



(XII)

kde R_3, R_4, R_5 a R_6 mají význam definovaný pro sloučeninu obecného vzorce I a R_{11} je nižší alkylová nebo arylová skupina, nejprve reakcí sloučeniny obecného vzorce XII s 4–pyridinkarbaldehydem a potom s redukčním činidlem, například kyanotrihydroborátem sodným, v jednostupňovém postupu v nižším alkanolu, například methanolu, ethanolu nebo propanolu, při teplotě mezi 0 °C a 50 °C, například při teplotě místnosti.

Při reakční sekvenci se nejprve získá imin vycházeje z aminu obecného vzorce XII a poté jeho redukce může být dokončena v oddělených reakčních stupních. Reakční složky, které se mohou použít k adici vodíku na iminovou dvojnou vazbu zahrnují i boran v tetrahydrofuranu, $LiAlH_4$, $NaBH_4$, sodík v ethanolu a vodík v přítomnosti katalyzátoru.

Všechny zbývající výchozí látky jsou známé, mohou se připravit známými způsoby nebo se získají komerčně; zejména se mohou připravit postupy popsanými v příkladech.

Při přípravě výchozích materiálů se mohou funkční skupiny, které se nezúčastní reakce, je–li to nezbytné, chránit. Výhodné chránicí skupiny, jejich zavedení a jejich odstranění je popsáno pod „chránicími skupinami“ v příkladech.

Příklady provedení vynálezu

Následující příklady jsou uvedeny k ilustraci vynálezu. Tyto příklady mají pouze ilustrační charakter a v žádném případě neomezují rozsah vynálezu.

Teploty se měří ve stupních Celsia (°C). Pokud není uvedeno jinak, reakce se provádí při teplotě místnosti.

Příprava meziproduktů

1. Meziprodukt 1a:

2–Nitro–N–(4–trifluormethylfenyl)benzamid

Roztok obsahující 2–nitrobenzoylchlorid (Fluka, Buchs, Švýcarsko) (1,97 ml, 15 mmol) a 4–dimethylaminopyridin (Fluka, Buchs, Switzerland) (10 mg) v dichlormethanu (10 ml) se přidá k míchané směsi 4–aminobenzotrifluoridu (Fluka, Buchs, Švýcarsko) (2,66 g, 16,5 mmol) a triethylaminu (1,90 g, 18,8, mmol) v dichlormethanu (100 ml) pod atmosférou argonu a směs se míchá 16 hodin při teplotě 25 °C. Míchaná směs se poté zpracuje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (50 ml) a poté extrahuje dichlormethanem (2 x 50 ml). Spojené extrakty se suší (Na_2SO_4), filtrují a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a získá se surový produkt, který se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu, eluent 10 – 50% ethylacetát v hexanu, a získá se sloučenina uvedená v názvu jako bezbarvá krystalická pevná látka.

Meziprodukt 1b:

2–Nitro–N–[3–fluor–(4–trifluormethyl)fenyl]benzamid

Roztok 4–amino–2–fluorbenzotrifluoridu (Fluorochem, Derbyshire, Anglie; 14,4 g, 75 mmol) v ethylacetátu (150 ml) se při teplotě místnosti přidá k míchanému roztoku hydroxidu sodného (3,30 g, 82,5 mmol) ve vodě. Tento míchaný roztok se poté zpracuje po kapkách během 30 minut roztokem 2–nitrobenzoylchloridu (11,0 ml, 82,5 mmol) v suchém ethylacetátu (110 ml). Výsledná směs se poté míchá přes noc při teplotě okolí. Směs se poté extrahuje ethylacetátem (3 x 100 ml). Spojené extrakty se postupně promyjí vodou (2 x 100 ml), kyselinou chlorovodíkovou (2 x 100 ml 2M), vodou (2 x 100 ml), nasyceným vodným roztokem hydrogen-

uhličitanu sodného (2 x 100 ml) a nasyceným vodným chloridem sodným (1 x 100 ml), suší (Na_2SO_4), filtrují a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a získá se surový produkt, který se čistí rekrystalizací z ethylacetát–hexanu a získá se sloučenina uvedená v názvu jako bezbarvá krystalická pevná látka, t.t. = 185 až 189 °C.

Následující sloučeniny se připraví analogicky za použití vhodného aminu (jehož dodavatelem je např. Fluka nebo Aldrich, oba Buchs, Švýcarsko, nebo ten, který je zmíněn v závorkách):

(1c) 2–Nitro–N–(4–chlorfenyl)benzamid, za použití 4–chloranilinu,

(1d) 2–Nitro–N–(4–methylfenyl)benzamid, za použití 4–methylanilinu,

(1e) 2–Nitro–N–(3–fluor–4–methylfenyl)benzamid, za použití 3–fluor–4–methylanilinu (Riedel–de Haen, Seelze, Německo),

(1f) 2–Nitro–N–[4–chlor–(3–trifluormethyl)fenyl]benzamid, za použití 4–chlor–3–(trifluormethyl)benzenaminu,

(1g) 2–Nitro–N–[3–chlor–(5–trifluormethyl)fenyl]benzamid, za použití 3–amino–5– chlorbenzotrifluoridu, připraveného z 4–amino–3–chlor–5–nitrobenzotrifluoridu (Maybridge Chemical Co. Ltd), jak je popsáno v Evropské patentové přihlášce EP 0 516 297),

(1h) 2–Nitro–N–[4–fluor–(3–trifluormethyl)fenyl]benzamid, za použití 4–fluor–3–(trifluormethyl)benzenaminu,

(1i) 2–Nitro–N–[3–fluor–(5–trifluormethyl)fenyl]benzamid, za použití 3–fluor–5–trifluormethyl)benzenaminu (Fluorochem, Derbyshire, Anglie),

(1j) 2–Nitro–N–[3,5–(bis–trifluormethyl)fenyl]benzamid, za použití 3,5–(bistrifluormethyl)–benzenaminu,

(1k) 2–Nitro–N–[3,4–(bis–trifluormethyl)fenyl]benzamid, za použití 3,4–(bistrifluormethyl)–benzenaminu,

(1l) 2–Nitro–N–[3–methoxy–(5–trifluormethyl)fenyl]benzamid, za použití 3–methoxy–5–(trifluormethyl)benzenaminu,

(1m)2–Nitro–N–[3–(trifluormethyl)fenyl]benzamid, za použití 3–(trifluormethyl)benzenaminu,

(1n) 2–Nitro–N–[3–(1,1–dimethyl)ethyl)fenyl]benzamid, za použití 3–terc.butylanilinu.

(1o) 2–Nitro–N–(3–kyanofenyl)benzamid, za použití 3–kyanobenzenaminu,

(1p) 2–Nitro–N–(3–methylthiofenyl)benzamid, za použití 3–methylthiobenzenaminu,

(1q) 2–Nitro–N–[3–[(1–oxoethyl)amino]fenyl]benzamid, za použití 3–methylthiobenzenaminu (Pfaltz and Bauer Inc, Connecticut, USA),

(1r) 2–Nitro–N–[3–[(aminokarbonyl)amino]fenyl]benzamid, za použití 3–aminofenylmočoviny (Bayer Organica, Leverkusen, Německo),

(1s) 2–Nitro–N–[3–(dimethylamino)fenyl]benzamid, za použití N,N–dimethyl–1,3– benzendiaminu, dihydrochloridu (Lancaster Synthesis, Lancashire, Anglie),

(1t) 5–Methoxy–2–nitro–N–[3–(trifluormethyl)fenyl]benzamid, za použití 5–methoxy–2–nitrobenzoylchloridu (který může být připraven postupem, který popsal Sami Khan and LaMontagne, J. Med. Chem. 1979; 22:1005 – 1008, z 5–methoxy–2–nitrobenzoové kyseliny) a 3–(trifluormethyl)benzenaminu,

(1u) 3–Methyl–2–nitro–N–[3–(trifluormethyl)fenyl]benzamid, za použití 3–methyl–2–nitrobenzoylchloridu (který může být připraven postupem, který popsal Edge a kol., J. Chem.Soc. Perkin Trans. 1 1982; 1701 – 1714, z 3–methyl–2–nitrobenzoové kyseliny) a 3–(trifluormethyl)benzenaminu,

(1v) 4,5–Difluor–2–nitro–N–[3–(trifluormethyl)fenyl]benzamid, za použití 4,5–difluor–2–nitrobenzoylchloridu připraveného z 4,5–difluor–2–nitrobenzoové kyseliny, jak je popsáno v patentové přihlášce DE 3717904,

(1w)2–Nitro–N–methyl–N–[3–(trifluormethyl)fenyl]benzamid, za použití N–methyl–3–(trifluormethyl)benzenaminu připraveného podle postupu, který popsal Berbalk a kol., Monatshefte Chemie 1976; 401 – 404, z 3–(trifluormethyl)benzenaminu,

(1x) 2–Brom–N–[3–(trifluormethyl)fenyl]benzamid, za použití 2–brombenzoylchloridu místo 2–nitrobenzoylchloridu a 3–(trifluormethyl)benzenaminu.

Meziprodukt 1y:

2–Nitro–N–[(3–methylsulfonyl)fenyl]benzamid

3–Chlorperoxybenzoová kyselina (71,8 g, 55%, 229 mmol) se přidá k míchané směsi 2–nitro–N–(3–methylthiofenyl)benzamidu (meziprodukt 1p; 22,0 g, 76,3 mmol) v dichlormethanu (1 l) při teplotě 0 °C. Výsledná směs se poté míchá 70 hodin při teplotě 35 °C. Směs se poté postupně promyje vodným hydroxidem sodným (2 x 100 ml) a vodným thiosíranem sodným (2 x 50 ml 10%). Organická fáze se suší (Na_2SO_4), filtruje a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a získá se surový produkt, který se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu, eluent 50% ethylacetát v hexanu a rekrystalizuje z diizopropyletheru a získá se sloučenina uvedená v názvu jako bezbarvá krystalická pevná látka, t.t. = 172 až 173 °C.

2. Meziprodukt 2a:

2–Amino–N–(4–trifluormethylfenyl)benzamid

Roztok meziproduktu 1a (1,92 g, 6,19 mmol) v methanolu (200 ml) se hydrogenuje při 0,505 MPa nad Raneyovým niklem (400 mg) při teplotě 21 °C. Vypočítané množství vodíku se přivede během 1 hodiny. Směs se poté filtruje a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a získá se surový produkt, který se čistí rekrystalizací z dichlormethan–hexanu a získá se sloučenina uvedená v názvu jako bezbarvá krystalická látka, t.t. = 160 až 161 °C.

Následující sloučeniny se připraví analogicky za použití vhodného aminu:

(2b) 2–Amino–N–[3–fluor–4–(trifluormethyl)fenyl]benzamid, t.t. = 135 až 137 °C, za použití meziproduktu 1b.

(2c) 2–Amino–N–(4–chlorfenyl)benzamid, t.t. chlorovodíkové soli = 156 až 173 °C, za použití meziproduktu 1c.

(2d) 2–Amino–N–(4–methylfenyl)benzamid, za použití meziproduktu 1d.

(2e) 2–Amino–N–(3–fluor–4–methylfenyl)benzamid, t.t. = 149 až 151 °C, za použití meziproduktu 1e.

(2f) 2–Amino–N–[4–chlor–3–(trifluormethyl)fenyl]benzamid, t.t. = 148 až 150 °C, za použití meziproduktu 1f.

(2g) 2–Amino–N–[3–chlor–5–(trifluormethyl)fenyl]benzamid, t.t. = 174 až 175 °C, za použití meziproduktu 1g.

(2h) 2–Amino–N–[4–fluor–3–(trifluormethyl)fenyl]benzamid, t.t. = 159 až 162 °C, za použití meziproduktu 1h.

(2i) 2–Amino–N–[3–fluor–5–(trifluormethyl)fenyl]benzamid, t.t. = 142 až 144 °C, za použití meziproduktu 1i.

(2j) 2–Amino–N–[3,5–(bis–trifluormethyl)fenyl]benzamid, t.t. = 192 až 193 °C, za použití meziproduktu 1j.

(2k)2–Amino–N–[3,4–(bis–trifluormethyl)fenyl]benzamid, za použití meziproduktu 1k.

(2l) 2–Amino–N–[3–methoxy–5–(trifluormethyl)fenyl]benzamid, t.t. = 125 až 126 °C, za použití meziproduktu 1l.

(2m)2–Amino–N–[3–(trifluormethyl)fenyl]benzamid, t.t. = 131 až 133 °C, za použití meziproduktu 1m.

(2n) 2–Amino–N–[3–(1,1–dimethyl)ethyl]fenyl]benzamid, t.t. = 84 až 86 °C, za použití meziproduktu 1n.

(2o) 2–Amino–N–(3–kyanofenyl)benzamid, t.t. = 161 až 163 °C, za použití meziproduktu 1o.

(1p) 2–Amino–N–(3–methylthiofenyl)benzamid, t.t. = 88 až 90 °C, za použití meziproduktu 1p.

(2q) 2–Amino–N–[3–[(1–oxoethyl)amino]fenyl]benzamid, t.t. = 132 až 134 °C, za použití meziproduktu 1q.

(2r) 2–Amino–N–[3–[(aminokarbonyl)amino]fenyl]benzamid, t.t. = 187 až 189 °C, za použití meziproduktu 1r.

(2s) 2–Amino–N–[3–(dimethylamino)fenyl]benzamid, t.t. = 109 až 110 °C, za použití meziproduktu 1s.

(2t) 2–Amino–5–methoxy–N–[3–(trifluomethyl)fenyl]benzamid, t.t. = 98 až 99 °C, za použití meziproduktu 1t.

(2u) 2–Amino–3–methyl–N–[3–(trifluormethyl)fenyl]benzamid, t.t. = 103 až 108 °C, za použití meziproduktu 1u.

(2v) 2–Amino–4,5–difluor–N–[3–(trifluormethyl)fenyl]benzamid, t.t. = 198 až 200 °C, za použití meziproduktu 1v.

(2w)2–Amino–N'–methyl–N'–[3–(trifluormethyl)fenyl]benzamid, t.t. = 61 až 64 °C, za použití meziproduktu 1w.

Meziprodukt 2x:

2–Amino–N–[(3–methylsulfonyl)fenyl]benzamid

Roztok meziproduktu 1y (22,0 g, 68,7 mmol) v methanolu (1500 ml) se hydrogenuje při 0,707 MPa na 10% palladiu na uhlí (1,0 g) při teplotě 22 °C. Vypočtené množství vodíku se přivede během 1 hodiny. Směs se poté filtruje a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a získá se surový produkt, který se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu, eluent ethylacetát, a rekrystalizací z diizopropyletheru–hexanu se získá sloučenina uvedená v názvu jako bezbarvá krystalická pevná látka, t.t. = 190 až 193 °C

Meziprodukt 2y:

2–Amino–N–[(3–methylsulfinyl)fenl]benzamid

Roztok meziproduktu 2p (2,58 g, 10 mmol) v ethanolu (100 ml) se po kapkách během 30 minut přidá k míchanému roztoku metajodistanu sodného (2,25 g, 10,5 mmol) ve směsném rozpouštědle (100 ml ethanolu a 100 ml H_2O) při teplotě 0 °C. Směs se míchá 17 hodin při teplotě 5 °C a poté se zředí vodou (600 ml) a extrahuje dichlormethanem (3 x 150 ml). Spojené extrakty se suší (Na_2SO_4), filtrují a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a získá se surový produkt, který se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu, eluent ethylacetát a rekrystalizací z izopropanol–diizopropyletheru se získá sloučenina uvedená v názvu jako bezbarvá krystalická pevná látka, t.t. = 117 až 121 °C.

Meziprodukt 2z:

2–Amino–N–[4–(1,1–dimethyl)ethyl)fenyl]benzamid

Roztok 4–terc.butylanilinu (9,00 g, 60,3 mmol) v dimethylformamidu (20 ml) se přidá k míchanému roztoku anhydridu kyseliny isatinové (9,75 g, 60 mmol) v dimethylformamidu (80 ml) při teplotě 100 °C. Směs se míchá 4 hodiny při teplotě 100 °C. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a získá se zbytek, který se rozpustí v ethylacetátu (300 ml) a promyje nasyceným vodným roztokem chloridu amonného. Roztok se suší (Na_2SO_4), filtruje a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a získá se produkt, který se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu, eluent 10% ethylacetát v hexanu a rekrystalizací z terc.butylmethylether–cyklohexanu se získá sloučenina uvedená v názvu jako bezbarvá krystalická pevná látka. t.t. = 132 až 134 °C.

Následující sloučeniny se připraví analogicky za použití vhodného aminu:

(2aa)2–Amino–N–(3–chlorfenyl)benzamid, t.t. = 136 až 137 °C, za použití 3–chloranilinu;

(2ab)2–Amino–N–(3–bromfenyl)benzamid, t.t. = 150 až 153 °C, za použití 3– bromanilinu;

(2ac)2–Amino–N–(3–methylfenyl)benzamid, t.t. = 115 až 117 °C, za použití 3–methylanilinu;

(2ad)2–Amino–N–(3–benzoylfenyl)benzamid, jako žlutý olej, za použití (3–aminofenyl)fenyl-methanonu;

(2ae)2–Amino–N–[(3–aminokarbonyl)fenyl]benzamid, za použití 3–aminobenzamidu.

Meziprodukt 2af:

2–Amino–N–(4–methylfenyl)–6–methylbenzamid

(i) 2–{[(1,1–Dimethylethoxy)karbonyl]amino}–6–methylbenzoová kyselina

Míchaný roztok 2–amino–6–methylbenzoové kyseliny (9,90 g, 65,5 mmol), triethylaminu (12,4 ml, 9,00 g, 89,10 mmol) v suchém dimethylformamidu (300 ml) pod atmosférou argonu, se zpracuje di–terc.butylhydrogenuhličitanem (19,44 g, 89,1 mmol) a míchá se 18 hodin při teplotě 18 °C. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a získá se zbytek, který se zpracuje vodným roztokem kyseliny citronové (100 ml 10%) a extrahuje dichlormethanem (2 x 100 ml). Spojené extrakty se suší (Na_2SO_4), filtrují a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a získá se produkt, který se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu, eluent 5% methanol v dichlormethanu a rekrystalizuje z terc.butylmethylether–hexanu a získá se sloučenina uvedená v názvu jako bezbarvá krystalická pevná látka.

(ii) N–(4–Methylfenyl)–2–{[(1,1–dimethylethoxy)karbonyl]amino}–6–methylbenzamid

Nejprve se k míchané směsi 2–{[(1,1–dimethylethoxy)karbonyl]amino}–6–methylbenzoové kyseliny (5,60 g, 22,3 mmol) a p–toluidinu (4,78 g, 44,6 mmol) v suchém dimethylformamidu (110 ml) přidá pod atmosférou argonu N–methylmorfolin (6,15 ml, 5,64 g, 55,8 mmol) a poté O–(benzotriazol–1–yl)–N,N,N',N'–tetramethyluroniumhexafluorfosfát (10,15 g, 26,8 mmol), a směs se míchá 16 hodin při teplotě 18 °C. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a získá se zbytek, který se zpracuje vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (200 ml 10%) a extrahuje dichlormethanem (3 x 100 ml). Spojené extrakty se promyjí vodným roztokem kyseliny citronové (100 ml 10%), suší (Na_2SO_4), filtrují a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a získá se surový produkt, který se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu, eluent 20% ethylacetát v hexanu, a rekrystalizuje z terc.butylmethylether–hexanu a získá se sloučenina uvedená v názvu jako bezbarvá krystalická pevná látka, t.t. = 250 °C.

(iii) 2–Amino–N–(4–methylfenyl)–6–methylbenzamid, hydrochlorid

Míchaný roztok N–(4–methylfenyl)–2–{[(1,1–dimethylethoxy)karbonyl]amino}–6–methylbenzamidu (1,67 g, 4,90 mmol) v methanolu (4 ml) pod atmosférou argonu, se zpracuje nasyceným roztokem hydrogenchloridu v dioxanu (30 ml) a míchá 210 minut při teplotě 18 °C. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a získá se surový produkt, který se čistí rekrystalizací z methanol–diizopropyletheru a získá se sloučenina uvedená v názvu jako bezbarvá krystalická pevná látka, t.t. = 217 až 220 °C.

Příklady

Příklad 1:

2–[(4–Pyridyl)methyl]amino–N–[4–(trifluormethyl)fenyl]benzamid

Kyanoborohydrid sodný (0,80 g, 90%, 11,5 mmol) se po částech přidá během 30 minut k míchané směsi kyseliny octové (0,15 ml), 4–pyridinkarboxaldehydu (1,00 g, 3,57 mmol a meziproduktu 2a (1,00 g, 3,57 mmol) v methanolu (15 ml) při teplotě 20 °C pod atmosférou argonu. Směs se míchá 16 hodin, zředí dichlormethanem (100 ml) a zpracuje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (50 ml). Směs se míchá dalších 5 minut a poté se extrahuje dichlormethanem (3 x 50 ml). Spojené extrakty se suší (Na_2SO_4), filtrují a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a získá se surový produkt, který se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu, eluent 33% ethylacetát v hexanu, a rekrystalizuje z 2–propanol–hexanu a získá se sloučenina uvedená v názvu jako bezbarvá krystalická pevná látka, t.t. = 171 až 175 °C a má následující fyzické charakteristiky: ^{1}H–NMR (DMSO–d_6) d 4,49 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 6,56 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 6,66 (t, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,26 (t, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,33 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,72 (m, 1 H), 7,90 (t, J 6,1 Hz, 1 H), 7,96 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 8,49 (d, J = 5,9 Hz, 2H) a 10,46 (s, 1 H).

Následující sloučeniny se připraví analogicky za použití vhodného aminu:

Příklad 2:

2–[(4–Pyridyl)methyl]amino–N–[3–fluor–(4–trifluormethyl)fenyl]benzamid, t.t. = 162 až 164 °C, za použití meziproduktu 2b.

Příklad 3:

2–[(4–Pyridyl)methyl]amino–N–fenylbenzamid, t.t. = 160 až 161 °C, za použití 2–amino-benzanilidu.

Příklad 4:

2–[(4–Pyridyl)methyl]amino–N–(4–chlorfenyl)benzamid, t.t. = 134 až 139 °C, za použití meziproduktu 2c.

Příklad 5:

2–[(4–Pyridyl)methyl]amino–N–(4–methylfenyl)benzamidu, za použití meziproduktu 2d.

Příklad 6:

2–[(4–Pyridyl)methyl]amino–N–(3–fluor–4–methylfenyl)benzamid se připraví za použití meziproduktu 2e. Následuje čištění chromatografií (silikagel, eluent: 33 % ethylacetát v hexanu), báze se rozpustí v ethylacetátu a zpracuje roztokem chlorovodíku v dichlormethanu. Sražený produkt se odfiltruje a rekrystalizuje z dichlormethanhexanu a získá se dihydrochloridová sůl, t.t. = 116 až 124 °C.

Příklad 7:

2–[(4–Pyridyl)methyl]amino–N–[4–chlor–3–(trifluormethyl)fenyl]benzamid, t.t. = 162 až 172 °C, za použití meziproduktu 2f.

Příklad 8:

2–[(4–Pyridyl)methyl]amino–N–[3–chlor–5–(trifluormethyl)fenyl]benzamid, t.t. = 190 až 194 °C, za použití meziproduktu 2g.

Příklad 9:

2–[(4–Pyridyl)methyl]amino–N–[4–fluor–3–(trifluormethyl)fenyl]benzamid, t.t. = 183 až 185 °C, za použití meziproduktu 2h.

Příklad 10:

2–[(4–Pyridyl)methyl]amino–N–[3–fluor–5–(trifluormethyl)fenyl]benzamid, t.t. = 196 až 197 °C, za použití meziproduktu 2i.

Příklad 11:

2–[(4–Pyridyl)methyl]amino–N–[3,5–(bistrifluormethyl)fenyl]benzamid, t.t. = 180 až 185 °C, za použití meziproduktu 2j.

Příklad 12:

2–[(4–Pyridyl)methyl]amino–N–[3,4–(bistrifluormethyl)fenyl]benzamid, za použití meziproduktu 2k.

Příklad 13:

2–[(4–Pyridyl)methyl]amino–N–[3–methoxy–5–(trifluormethyl)fenyl]benzamid, t.t. = 134 až 136 °C, za použití meziproduktu 2l.

Příklad 14:

2–[(4–Pyridyl)methyl]amino–N–[3–(trifluormethyl)fenyl]benzamid, t.t. = 157 až 159 °C, za použití meziproduktu 2m.

Příklad 15:

2–[(4–Pyridyl)methyl]amino–N–[3–(1,1–dimethylethyl)fenyl]benzamid, t.t. = 144 až 147 °C, za použití meziproduktu 2n.

Příklad 16:

2–[(4–Pyridyl)methyl]amino–N–(3–kyanofenyl)benzamid, t.t. = 157 až 160 °C, za použití meziproduktu 2o.

Příklad 17:

2–[(4–Pyridyl)methyl]amino–N–[(3–methylthio)fenyl]benzamid, t.t. = 138 až 142 °C, za použití meziproduktu 2p.

Příklad 18:

2–[(4–Pyridyl)methyl]amino–N–(3–acetylaminofenyl)benzamid, t.t. = 157 až 158 °C, za použití meziproduktu 2q.

Příklad 19:

2–[(4–Pyridyl)methyl]amino–N–[3–[(aminokarbonyl)amino]fenyl]benzamid, t.t. = 200 až 202 °C, za použití meziproduktu 2r.

Příklad 20:

2–[(4–Pyridyl)methyl]amino–N–[3–(dimethylamino)fenyl]benzamid, t.t. = 152 až 154 °C, za použití meziproduktu 2s.

Příklad 21:

5–Methoxy–2–[(4–pyridyl)methyla]amino–N–[3–(trifluormethyl)fenyl]benzamid, t.t. = 175 až 178 °C, za použití meziproduktu 2t.

Příklad 22:

3–Methyl–2–[(4–pyridyl)methyl]amino–N–[3–(trifluormethyl)fenyl]benzamid se připraví za použití meziproduktu 2u. Následuje čištění sloupcovou chromatografií (silikagel, eluent: 33% hexan v ethylacetátu), báze se rozpustí v ethylacetátu a zpracuje roztokem chlorovodíku v dichlormethanu. Sražený produkt se odfiltruje a rekrystalizuje z ethylacetátu a získá se dihydrochloridová sůl, t.t. = 94 až 98 °C.

Příklad 23:

4,5–Difluor–2–[(4–pyridyl)methyl]amino–N–[3–(trifluormethyl)fenyl]benzamid, t.t. = 175až 178 °C, za použití meziproduktu 2v.

Příklad 24:

2–[(4–Pyridyl)methyl]amino–N–methyl–N–[3–(trifluormethyl)fenyl]benzamid. t.t. = 127 až 128 °C, za použití meziproduktu 2w.

Příklad 25:

2–[(4–Pyridyl)methyl]amino–N–[(3–methylsulfonyl)fenyl]benzamid: t.t. = 178 až 184 °C, za použití meziproduktu 2x.

Příklad 26:

2–[(4–Pyridyl)methyl]amino–N–[(3–methylsulfinylfenyl]benzamid, t.t. = 175 až 178 °C, za použití meziproduktu 2y.

Příklad 27:

2–[(4–Pyridyl)methyl]amino–N–[4–(1,1–dimethylethyl)fenyl]benzamid, t.t. = 168 až 170 °C, za použití meziproduktu 2z.

Příklad 28:

2–[(4–Pyridyl)methyl]amino–N–(3–chlorfenyl)benzamid, t.t. = 131 až 133 °C, za použití meziproduktu 2aa.

Příklad 29:

2–[(4–Pyridyl)methyl]amino–N–(3–bromfenyl)benzamid, t.t. = 156 až 159 °C, za použití meziproduktu 2ab.

Příklad 30:

2–[(4–Pyridyl)methyl]amino–N–(3–methylfenyl)benzamid, t.t. = 139 až 140 °C, za použití meziproduktu 2ac.

Příklad 31:

2–[(4–Pyridyl)methyl]amino–N–(3–benzoylfenyl)benzamid, t.t. = 168 až 169 °C, za použití meziproduktu 2ad.

Příklad 32:

2–[(4–Pyridyl)methyl]amino–N–[3–(aminokarbonyl)fenyl]benzamid, t.t. = 195 až 203 °C, za použití meziproduktu 2ae.

Příklad 33:

2–[(4–Pyridyl)methyl]amino–N–(4–methylfenyl)–6–methylbenzamid, t.t. = 162 až 163 °C, za použití meziproduktu 2af.

Následující sloučeniny se připraví analogickou metodou k té, která je popsána v příkladě 14, za použití vhodného aldehydu:

Příklad 34:

2–[(3–Pyridyl)methyl]amino–N–[3–(trifluormethyl)fenyl]benzamid. t.t. = 140 až 142 °C, za použití 3–pyridinkarboxaldehydu.

Příklad 35:

2–[(4–Chinolinyl)methyl]amino–N–[3–(trifluormethyl)fenyl]benzamid, t.t. = 191 až 193 °C, za použití 4–chinolinkarboxaldehydu.

Příklad 36:

2–[(5–Chinolinyl)methyl]amino–N–[3–(trifluormethyl)fenyl]benzamid, t.t. = 176 až 178 °C, využívá 5–chinolinkarboxaldehydu připraveného postupem, který popsal Wommack a kol., J.Het.Chem. 1969; 6: 243 – 245, z 5–aminochinolinu.

Příklad 37:

2–[(4–(2–Methyl)pyridyl)methyl]amino–N–[3–(trifluormethyl)fenyl]benzamid, t.t. = 146 až 147 °C, využívá 2–methyl–4–pyridinkarboxaldehydu, připraveného postupem, který popsal Boehm a kol., J.Med.Chem. 1996; 39:3929 – 3937 z 2– methyl–4–kyanopyridinu, který se zase připraví metodou, kterou popsal Ashimori a kol., Chem. Pharm. Bull. 1990; 38:2446 – 2458 z 2–methylpiridin–1–oxidu.

Příklad 38:

[(4–(1,2–Dihydro–2–oxo)pyridyl)methyl]amino–N–[3–(trifluormethyl)fenyl]benzamid, t.t. = 183 až 185 °C, využívá 1,2–dihydro–2–oxo–4–pyridinkarboxaldehydu, připraveného postupem, který popsal Ren, Sakai a Nakanishi, J.Amer.Chem.Soc. 1997; 119:3619 – 3620 z 2–hydroxy–4–methylpyridinu.

Příklad 39:

2–[(4–Chinolinyl)methyl]amino–N–(4–chlorfenyl)benzamid, t.t. = 178 až 209 °C, se připraví analogickou metodou k té, která je popsána v příkladě 4, za použití 4–chinolin–karboxaldehydu.

Příklad 40:

2–[(2–Imidazolyl)methyl]amino–N–(4–chlorfenyl)benzamid, t.t. = 181 až 184 °C, se připraví analogickou metodou k té, která je popsána v příkladě 4, za použití 1H–Imidazol–2–karboxaldehydu.

Příklad 41:

2–[2–(4–Pyridyl)ethyl]amino–N–[3–(trifluormethyl)fenyl]benzamid

4–Pyridimethanamin (Maybridge Chemical Co, Cornwall, Anglie; 0,31 g, 2,5 mmol) se přidá k míchané směsi 2–brom–N–[3–(trifluormethyl)fenyl]benzamid u (meziprodukt 1x; 1,72 g, 5 mmol), práškového uhličitanu draselného (0,35 g, 2,5 mmol) a jodidu měďného (Fluka, Buchs, Switzerland; 0,48 g, 2,5 mmol) v dimethylformamidu (10 ml). Výsledná směs se poté propláchne argonem a postupně zahřívá na teplotu 160 °C pod atmosférou argonu 15 hodin. Směs se ochladí, zpracuje vodou (100 ml) a extrahuje ethylacetátem (3 x 80 ml). Spojené extrakty se promyjí vodným roztokem ammoniaku (2 x 10%), suší (Na_2SO_4), filtrují a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a získá se surový produkt, který se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu, eluent 50% ethylacetát v hexanu a rekrystalizuje z ethylacetát–hexanu a získá se sloučenina uvedená v názvu jako bezbarvá krystalická pevná látka, t.t. 151 až 152 °C.

Následující sloučeniny se připraví metodou analogickou k metodě, která je popsána v příkladě 41, za použití vhodného aminu:

Příklad 42:

2–[2–(3–Pyridyl)ethyl]amino–N–[3–(trifluormethyl)fenyl]benzamid, t.t. = 102 až 103 °C se připraví za použití 3–pyridinethanaminu (Maybridge Chemical Co, Cornwall, Anglie).

Příklad 43:

2–[1–Methyl–2–(3–pyridyl)ethyl]amino–N–[3–(trifluormethyl)fenyl]benzamid se připraví za použití 1–(3–pyridyl)–2–propylaminu připraveného postupem, který byl popsán v J. Amer. Chem. Soc. 1997; 119: 3619 – 3620.

Příklad 44:

2–[(1–Oxido–4–pyridyl)methyl]amino–N–[3–(trifluormethyl)fenyl]benzamid

3–Chlorperoxybenzoová kyselina (2,06 g, 70%, 8,4 mmol) se přidá k míchané směsi 2–[(4–pyridyl)methyl]amino–N–[3–(trifluormethyl)fenyl]benzamidu (Příklad 14; 1,86 g, 5 mmol) v dichlormethanu (50 ml) při teplotě 0 °C. Výsledná směs se poté míchá při teplotě místnosti 15 hodin. Směs se zředí dichlormethanem (100 ml) a postupně promyje vodným hydroxidem sodným (2 x 100 ml) a vodným thiosíranem sodným (2 x 50 ml, 10%). Organická fáze se suší (Na_2SO_4), filtruje a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a získá se surový produkt, který se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu, eluent 20% ethanol v ethylacetátu, a rekrystalizuje z ethylacetát–hexanu a získá se sloučenina uvedená v názvu jako bezbarvá krystalická pevná látka, t.t. = 181 až 184 °C.

Příklad 45:

2–[(4–Pyridyl)methyl]methylamino–N–[3–(trifluormethyl)fenyl]benzamid

Kyanoborhydrid sodný (0,55 g, 14,1 mmol) se přidá k míchané směsi paraformaldehydu (0,82 g, 27,3 mmol) a 2–[(4–pyridyl)methyl]amino–N–[3–(trifluormethyl)fenyl]benzamidu (příklad 14; 1,03 g, 2,78 mmol) v tetrahydrofuranu (30 ml) při teplotě 20 °C pod atmosférou argonu. Výsledná směs se poté zpracuje po kapkách kyselinou trifluoroctovou (15 ml) a míchá 20 hodin při teplotě místnosti. Směs se zředí ledem chlazeným bezvodým hydroxidem sodným (100 ml 5M) a extrahuje dichlormethanem (3 x 100 ml). Organická fáze se suší (Na_2SO_4), filtruje a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a získá se surový produkt, který se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu, eluent ethylacetát, a získá se sloučenina uvedená v názvu jako bezbarvá krystalická látka.

Příklad 46:

2–[(4–Pyridyl)methyl]methylamino–N–(4–chloronaftyl)benzamid

0,75 ml trimethylaluminia (2M v toluenu) se přidá k suspenzi 266 mg 4–chlor–1–naftylaminu v 1 ml toluenu. Po 10 minutách se přidá studený roztok 242 mg methyl N–(4–pyridylmethyl)–antranilátu v 2 ml toluenu. Směs se míchá 1 hodinu při teplotě místnosti a 1 hodinu se zahřívá při zpětném toku. Po ochlazení na teplotu místnosti se přidá nasycený roztok $NaHCO_3$ a směs se extrahuje ethylacetátem. Extrakt se promyje vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného a koncentruje. Zbytek se krystalizuje z ethylacetátu a získá se sloučenina uvedená v názvu jako pevná látka, t.t. = 137 °C.

Stupeň 46.1:

N–(4–Pyridylmethyl)antranilát

3 ml kyseliny octové a 8,6 g 4–pyridylkarboxaldehydu se přidá k roztoku 7,5 g methylantranilátu v 300 ml methanolu. Směs se míchá 12 hodin pod atmosférou dusíku při teplotě místnosti. Přidá se 5,7 g kyanotrihydroborát sodného (85%) a směs se míchá 3 hodiny při teplotě místnosti. Přidá se dalších 1,14 g kyanotrihydroborátu sodného (85%) a směs se míchá 12 hodin při teplotě místnosti 12 hodin. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se rozpustí v ethylacetátu a promyje se nasyceným roztokem $NaHCO_3$ a nasyceným roztokem chloridu sodného. Organický extrakt se koncentruje a čistí se směsí hexan/ethylacetát (1:1) na silikagelu a získá se methyl N–(4–pyridylmethyl)antranilát, teploty tání 86 °C.

Příklady 47 – 72

Sloučeniny z příkladů 47 až 72 se připraví analogickým postupem redukční animací a následnou amidací aminem a triethylaluminiem jak je popsáno v příkladě 46. Použité antraniliové estery jsou komerčně dostupné nebo jsou popsány shora.

Příprava výchozího produktu pro příklad 47:

2–Methyl–6–nitrobenzoová kyselina reaguje s trimethylsilyldiazomethanem a získá se methyl 2–methyl–6–nitrobenzoát s teplotou tání 44 až 45 °C (Chem. Pharm. Bull., Vol. 29, 1475 (1981)). Methyl 2–methyl–6–nitrobenzoát se hydrogenuje v methanolu za přítomnosti palladia, 10% na práškovém uhlík, při teplotě místnosti a pod atmosférickým tlakem a získá se methyl 2–methyl–6–aminobenzoát.

Příprava výchozího produktu pro příklad 48

2–Amino–6–chlorbenzoová kyselina reaguje s trimethylsilyldiazomethanem a získá se methyl 2–amino–6–chlorbenzonát (Chem. Pharm. Bull. Vol. 29, 1475 (1981)).

Příprava výchozího produktu pro příklad 49

3,4–Methylendioxy–6–nitrobenzaldehyd se převede na methyl 3,4–methylendioxy–6–nitrobenzoát v methanolu za přítomnosti kyanidu sodného a oxidu manganičitého (Synthetic Commum., 27(7), 1281 – 1283 (1997)). Methyl 3,4–methylendioxy–6–nitrobenzoát se hydrogenuje v ethanolu za přítomnosti palladia, 10% na práškovém uhlí, při teplotě místnosti a pod atmosférickým tlakem a získá se 3,4–methylendioxy–6–aminobenzoát.

Příprava výchozího produktu pro příklad 50

0,41 g dusitanu sodného ve vodě se přidá k 1 g 4,5–dimethyl–2–nitroanilinu v 3 ml nasycené HCl a míchá 1 hodinu při teplotě 4 °C. Tento roztok se přidá ke směsi 0,67 g kyanidu měďného, 0,98 g kyanidu sodného, 0,32 g uhličitanu sodného, 25 ml vody a 3 ml toluenu. Směs se míchá 12 hodin při teplotě místnosti a získá se 0,45 g 4,5–dimethyl–2–nitrobenzonitrilu. 4,5–Dimethyl–2–aminobenzonitril se redukuje železným práškem v kyselině octové a získá se 4,5–dimethyl–2–aminobenzonitril. 4,5–Dimethyl–2–aminobenzonitril se zahřívá při zpětném toku 12 hodin v koncentrované HCl a získá se 4,5–dimethyl–2–aminobenzoová kyselina. 4,5–Dimethyl–2–benzoová kyselina reaguje s trimethylsilyldiazomethanem a získá se 4,5–dimethyl–2–aminobenzoát (Chem. Pharm. Bull. Vol. 29, 1475 (1981)).

Tabulka 1: Příklady 47 až 72

Následující sloučeniny jsou sloučeninami obecného vzorce I, kde W je O, X je NH, Y je CH_2, R_2 je 4–pyridyl; R_6 a R_7 jsou H.

Příklad	R_1	R_3	R_4	R_5	teplota tání
47	4-chlorfenyl	methyl	H	H	190
48	4-chlorfenyl	chlor	H	H	183-185
49	4-chlorfenyl	H	-O-CH_2-O-		
50	4-chlorfenyl	H	methyl	methyl	
51	4-n-propylfenyl	H	chlor	H	
52	4-n-propylfenyl	H	H	H	
53	7-hydroxynaftyl	H	H	H	
54	8-hydroxy-2-naftyl	H	H	H	235
55	4-chlorfenyl	H	H	chlor	186
56	4-chlorfenyl	H	methyl	H	127
57	5,6,7,8-tetrahydronaftyl	H	H	H	116
58	4-bifenyl	H	H	H	135-136
59	4-chlorfenyl	H	chlor	H	206-207
60	naftyl	H	H	H	
61	2-naftyl	H	H	H	159-160
62	4-methoxyfenyl	H	H	H	
63	3-trifluormethoxyfenyl	H	H	H	
64	4-methoxy-2-naftyl	H	H	H	152-154
65	3-brom-2-naftyl	H	H	H	130-132
66	4-(izopropoxykarbonyl)fenyl	H	H	H	70
67	4-trifluormethoxyfenyl	H	H	H	
68	4-(izopropylkarbamoyl)fenyl	H	H	H	79
69	3-chlor-4-methylfenyl	H	H	H	143
70	2-methylfenyl	H	H	H	143
71	3-(methoxykarbonylmethyl)fenyl	H	H	H	
72	4-fenoxyfenyl	H	H	H	

Příklad 73

Test na aktivitu proti FlM–1 VEGF –receptoru tyrosinkinázy

Test se provede za použití Flt–1 VEGF–receptoru tyrosinkinázy jak je popsáno shora. Hodnoty IC_{50} se stanoví tak, jak je uvedeno dále, tak jak byly přesně zaznamenány.

Tabulka 2: Test na aktivitu proti Flt–1 VEGF–receptoru tyrosinkinázy

Sloučenina z názvu příkladu	IC_{50} (μM)
4	0,18
5	0,26
7	0,56

Měkké tobolky

5000 měkkých želatinových tobolek, kdy každá obsahuje jako aktivní složku 0,05 g jedné ze sloučenin vzorce I popsaných v předchozích příkladech, se připraví následujícím způsobem:

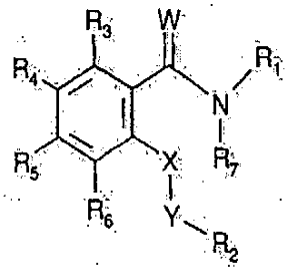
Složení

Aktivní složka	250 g
Lauroglykol	2 litry

Postup přípravy: Rozetřená aktivní složka se suspenduje v Lauroglykol® (laurát propylenglykolu, Gattefosse S.A., Saint Priest, Francie) a rozetře se za vlhka v pulverizátoru za vzniku částic o velikosti 1 až 3 μm. 0,419 g podíly směsi se potom naplní do měkkých želatinových tobolek za použití zařízení pro plnění tobolek.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Použití derivátu amidu N–aryl(thio)antranilové kyseliny obecného vzorce I,



(I),

kde

W je O nebo S;

X je NR_8;

Y je CR_9R_{10}–(CH_2), kde
R_9 a R_{10} jsou nezávisle vodík nebo alkylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku a
n je celé číslo od nuly do 3 včetně; nebo

Y je SO_2;

R_1 je arylová skupina obsahující 6 až 14 atomů uhlíku;

R_2 je monocyklická heteroarylová skupina obsahující 5 až 12 atomů v kruhu, z nichž jeden nebo více atomů jsou atomy dusíku;

kterékoliv R_3, R_4, R_5 a R_6 nezávisle znamená vodík nebo substituent vybraný ze souboru, který zahrnuje aminoskupinu; aminoskupinu substituovanou jedním nebo dvěma zbytky nezávisle vybranými ze skupiny, kterou tvoří

alkylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku; hydroxyalkylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku; fenylalkylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkylové části; alkanoylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku; benzoylová skupina; substituovaná benzoylová skupina, kde fenylový zbytek je substituovaný jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny, kterou tvoří nitroskupina, aminoskupinu, atom halogenu, N–alkylaminoskupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku, N,N–dialkylaminoskupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkylových částech, hydroxylová skupina, kyanoskupina, karboxylové skupina, alkoxykarbonylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkoxyčásti, alkanoylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku a karbamoylová skupina; fenylalkoxykarbonylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkoxyčásti, kde fenylová skupina je nesubstituovaná nebo zejména substituovaná jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny, kterou tvoří nitroskupina, aminoskupina, atom halogenu, N–alkylaminoskupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku, N,N–dialkylaminoskupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkylových částech, hydroxylová skupina, kyanoskupina, karboxylové skupina, alkoxykarbonylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkoxyčásti, alkanoylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku, karbamoylová skupina a aminokarbonylaminoskupina;

atom halogenu; alkylovou skupinu obsahující 1 až 12 atomů uhlíku; alkylovou skupinu obsahující 1 až 12 atomů uhlíku substituovanou jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny, kterou tvoří

atom halogenu, aminoskupina, N–alkylaminoskupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku, N,N–dialkylaminoskupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkylových částech, N–alkanoylaminoskupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkanoylové části, hydroxylová skupina, kyanoskupina, karboxylové skupina, alkoxykarbonylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkoxyčásti a fenylalkoxykarbonylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkoxyčásti

hydroxyskupinu; esterifikovanou hydroxylovou skupinu, kterou je

alkanoyloxyskupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku, benzoyloxyskupina, alkoxykarbonyloxyskupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkoxyčásti nebo fenylalkoxykarbonyloxyskupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkoxyčásti;

etherifikovanou hydroxyskupinu, kterou je

alkyloxyskupina obsahující 8 až 20 atomů uhlíku, alkoxyskupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku, fenylalkoxyskupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkoxyčásti, fenyloxyskupina nebo halogenalkoxyskupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku;

nitroskupinu; kyanoskupinu; karboxyskupinu; esterifikovanou karboxyskupinu, kterou je

alkoxykarbonylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkoxyčásti, fenylalkoxykarbonylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkoxyčásti nebo fenyloxykarbonylová skupina;

alkanoylovou skupinu obsahující 1 až 12 atomů uhlíku v alkanové části; karbamoylovou skupinu, N–mono– nebo N,N–disubstituovanou karbamoylovou skupinu, kde

substituenty na koncovém atomů dusíku jsou nezávisle vybrány ze skupiny, kterou tvoří alkylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku, fenylalkylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkylové části a hydroxyalkylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku;

amidinoskupinu; guanidinoskupinu; merkaptoskupinu; sulfoskupinu; alkylthioskupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku; fenylthioskupinu; fenyl–alkylthioskupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkylové části; alkylfenylthioskupinu obsahující 1 až 12 atomů uhlíku v alkylové části; alkylsulfinylovou skupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku; fenylsulfinylovou skupinu; fenyl–alkylsulfinylovou skupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkylové části; alkylfenylsulfinylovou skupinu obsahující 1 až 12 atomů uhlíku v alkylové části; alkansulfonylovou skupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkanové části; fenylsulfonylovou skupinu; fenyl–alkylsulfonylovou skupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkylové části; alkylfenylsulfonylovou skupinu obsahující 1 až 12 atomů uhlíku v alkylové části; alkenylovou skupinu obsahující 2 až 7 atomů uhlíku; alkanoylovou skupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku; halogen–alkylmerkaptoskupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkylové části; halogen–alkylsulfonylovou skupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkylové části; a pětičlennou nebo šestičlennou heterocyklylovou skupinu s 1 nebo 2 heteroatomy vybranými ze skupiny zahrnující atom dusíku, atom kyslíku a atom síry, která je nenasycená nebo úplně nebo částečně nasycená a je nesubstituovaná nebo substituovaná alkylovou skupinou obsahující 1 až 7 atomů uhlíku;

přičemž dva substituenty, jiné než vodík, navázané na sousedních atomech uhlíku kruhu mohou také znamenat alkylendioxyskupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku; a

R_7 a R_8 nezávisle znamenají vodík nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku;

nebo jeho N–oxidu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli pro přípravu farmaceutického produktu pro léčbu neoplastického onemocnění, které reaguje na inhibici aktivity VEGF receptorové tyrosinkinázy.

2. Použití derivátu amidu N–aryl(thio)antranilové kyseliny obecného vzorce I, kde skupiny a symboly mají význam definovaný v nároku 1, nebo jeho N–oxidu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli pro přípravu farmaceutického produktu pro léčbu onemocnění, které reaguje na inhibici aktivity VEGF receptorové tyrosinkinázy vybraného ze souboru, který tvoří retinopatie nebo na věku závislá degenerace makuly.

3. Derivát amidu N–aryl(thio)antranilové kyseliny obecného vzorce I, uvedeného v nároku 1, kde

W je O nebo S;

X je NR_8;

Y je $CR_9R_{10}–(CH_2)_n$, kde

R_9 a R_{10} jsou nezávisle vodík nebo alkylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku a

n je celé číslo od nuly do 3 včetně; s podmínkou, že n není 1, když R_9 a R_{10} jsou oba vodík; nebo

Y je SO_2;

R_1 je arylová skupina obsahující 6 až 14 atomů uhlíku;

R_2 je monocyklická heteroarylová skupina obsahující 5 až 12 atomů v kruhu, z nichž jeden nebo více atomů jsou atomy dusíku;

kterékoliv R_3, R_4, R_5 a R_6 nezávisle znamená vodík nebo substituent vybraný ze souboru, který zahrnuje aminoskupinu; aminoskupinu substituovanou jedním nebo dvěma zbytky nezávisle vybranými ze skupiny, kterou tvoří

alkylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku; hydroxyalkylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku; fenylalkylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkylové části; alkanoylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku; benzoylová skupina; substituovaná benzoylová skupina, kde fenylový zbytek je substituovaný jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny, kterou tvoří nitroskupina, aminoskupina, atom halogenu, N–alkylaminoskupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku, N,N–dialkylaminoskupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkylových částech, hydroxylová skupina, kyanoskupina, karboxylová skupina, alkoxykarbonylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkoxyčásti, alkanoylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku a karbamoylová skupina; fenylalkoxykarbonylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkoxyčásti, kde fenylová skupina je nesubstituovaná nebo zejména substituovaná jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny, kterou tvoří nitroskupina, aminoskupina, atom halogenu, N–alkylaminoskupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku, N,N–dialkylaminoskupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkylových částech, hydroxylová skupina, kyanoskupina, karboxylová skupina, alkoxykarbonylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkoxyčásti, alkanoylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku, karbamoylová skupina a aminokarbonylaminoskupina;

atom halogenu; alkylovou skupinu obsahující 1 až 12 atomů uhlíku; alkylovou skupinu obsahující 1 až 12 atomů uhlíku substituovanou jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny, kterou tvoří

atom halogenu, aminoskupina, N–alkylaminoskupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku, N,N–dialkylaminoskupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkylových částech, N–alkanoylaminoskupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkanoylové části, hydroxylová skupina, kyanoskupina, karboxylové skupina, alkoxykarbonylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkoxyčásti a fenylalkoxykarbonylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkoxyčásti;

hydroxyskupinu; esterifikovanou hydroxylovou skupinu, kterou je

alkanoyloxyskupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku, benzoyloxyskupina, alkoxykarbonyloxyskupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkoxyčásti nebo fenylalkoxykarbonyloxyskupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkoxyčásti;

etherifikovanou hydroxyskupinu, kterou je

alkyloxyskupina obsahující 8 až 20 atomů uhlíku, alkoxyskupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku, fenylalkoxyskupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkoxyčásti, fenyloxyskupina nebo halogenalkoxyskupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku;

nitroskupinu; kyanoskupinu; karboxyskupinu; esterifikovanou karboxyskupinu, kterou je

alkoxykarbonylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkoxyčásti, fenylalkoxykarbonylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkoxyčásti nebo fenyloxykarbonylová skupina;

alkanoylovou skupinu obsahující 1 až 12 atomů uhlíku v alkanové části; karbamoylovou skupinu, N–mono– nebo N,N–disubstituovanou karbamoylovou skupinu, kde

substituenty na koncovém atomů dusíku jsou nezávisle vybrány ze skupiny, kterou tvoří alkylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku, fenylalkylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkylové části a hydroxyalkylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku;

amidinoskupinu; guanidinoskupinu; merkaptoskupinu; sulfoskupinu; alkylthioskupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku; fenylthioskupinu; fenyl–alkylthioskupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkylové části; alkylfenylthioskupinu obsahující 1 až 12 atomů uhlíku v alkylové části; alkylsulfinylovou skupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku; fenylsulfinylovou skupinu; fenyl–alkylsulfinylovou skupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkylové části; alkylfenylsulfinylovou skupinu obsahující 1 až 12 atomů uhlíku v alkylové části; alkansulfonylovou skupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkanové části; fenylsulfonylovou skupinu; fenyl–alkylsulfonylovou skupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkylové části; alkylfenylsulfonylovou skupinu obsahující 1 až 12 atomů uhlíku v alkylové části; alkenylovou skupinu obsahující 2 až 7 atomů uhlíku; alkanoylovou skupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku; halogen–alkylmerkaptoskupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkylové části; halogen–alkylsulfonylovou skupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkylové části; a pětičlennou nebo šestičlennou heterocyklylovou skupinu s 1 nebo 2 heteroatomy vybranými ze skupiny zahrnující atom dusíku, atom kyslíku a atom síry, která je nenasycená nebo úplně nebo částečně nasycená a je nesubstituovaná nebo substituovaná alkylovou skupinou obsahující 1 až 7 atomů uhlíku;

přičemž dva substituenty, jiné než vodík, navázané na sousedních atomech uhlíku kruhu mohou také znamenat alkylendioxyskupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku; a

R_7 a R_8 nezávisle znamenají vodík nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku;

s výjimkou sloučeniny obecného vzorce I, kde W je O, X je NR_8, Y je CH_2, R_1 je 4–chlorfenyl, R_2 je 2–pyridyl, R_3, R_4, R_5, R_7 a R_8 jsou vždy vodík a R_6 je atom chloru; nebo jeho N–oxid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl.

4. Derivát amidu N–aryl(thio)antranilové kyseliny obecného vzorce I, podle nároku 3,

kde

W je O nebo S;

X je NR_8;

Y je CHR_9–$(CH_2)_n$, kde

R_9 je vodík nebo alkylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku a

n je celé číslo od nuly do 3 včetně, s podmínkou, že n není 1, když R_9 je vodík; nebo

Y je SO_2;

R_1 je arylová skupina obsahující 6 až 14 atomů uhlíku;

R_2 je monocyklická heteroarylová skupina obsahující 5 až 12 atomů v kruhu, z nichž jeden nebo více atomů jsou atomy dusíku;

kterékoliv R_3, R_4, R_5 a R_6 nezávisle znamená vodík nebo substituent vybraný ze souboru, který zahrnuje aminoskupinu; aminoskupinu substituovanou jedním nebo dvěma zbytky nezávisle vybranými ze skupiny, kterou tvoří

alkylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku; hydroxyalkylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku; fenylalkylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkylové části; alkanoylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku; benzoylová skupina; substituovaná benzoylová skupina, kde fenylový zbytek je substituovaný jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny, kterou tvoří nitroskupina, aminoskupina, atom halogenu, N–alkylaminoskupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku, N,N–dialkylaminoskupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkylových částech,

hydroxylová skupina, kyanoskupina, karboxylová skupina, alkoxykarbonylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkoxyčásti, alkanoylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku a karbamoylová skupina; fenylalkoxykarbonylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkoxyčásti, kde fenylová skupina je nesubstituovaná nebo zejména substituovaná jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny, kterou tvoří nitroskupina, aminoskupina, atom halogenu, N–alkylaminoskupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku, N,N–dialkylaminoskupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkylových částech, hydroxylová skupina, kyanoskupina, karboxylová skupina, alkoxykarbonylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkoxyčásti, alkanoylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku, karbamoylová skupina a aminokarbonylaminoskupina;

atom halogenu; alkylovou skupinu obsahující 1 až 12 atomů uhlíku; alkylovou skupinu obsahující 1 až 12 atomů uhlíku substituovanou jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny, kterou tvoří

atom halogenu, aminoskupina, N–alkylaminoskupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku, N,N–dialkylaminoskupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkylových částech, N–alkanoylaminoskupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkanoylové části, hydroxylová skupina, kyanoskupina, karboxylová skupina, alkoxykarbonylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkoxyčásti a fenylalkoxykarbonylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkoxyčásti;

hydroxyskupinu; esterifikovanou hydroxylovou skupinu, kterou je

alkanoyloxyskupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku, benzoyloxyskupina, alkoxykarbonyloxyskupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkoxyčásti nebo fenylalkoxykarbonyloxyskupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkoxyčásti;

etherifikovanou hydroxyskupinu, kterou je

alkyloxyskupina obsahující 8 až 20 atomů uhlíku, alkoxyskupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku, fenylalkoxyskupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkoxyčásti, fenyloxyskupina nebo halogenalkoxyskupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku;

nitroskupinu; kyanoskupinu; karboxyskupinu; esterifikovanou karboxyskupinu, kterou je

alkoxykarbonylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkoxyčásti, fenylalkoxykarbonylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkoxyčásti nebo fenyloxykarbonylová skupina;

alkanoylovou skupinu obsahující 1 až 12 atomů uhlíku v alkanové části; karbamoylovou skupinu, N–mono– nebo N,N–disubstituovanou karbamoylovou skupinu, kde

substituenty na koncovém atomů dusíku jsou nezávisle vybrány ze skupiny, kterou tvoří alkylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku, fenylalkylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkylové části a hydroxyalkylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku;

amidinoskupinu; guanidinoskupinu; merkaptoskupinu; sulfoskupinu; alkylthioskupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku; fenylthioskupinu; fenyl–alkylthioskupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkylové části; alkylfenylthioskupinu obsahující 1 až 12 atomů uhlíku v alkylové části; alkylsulfinylovou skupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku; fenylsulfinylovou skupinu; fenyl–alkylsulfinylovou skupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkylové části; alkylfenylsulfinylovou skupinu obsahující 1 až 12 atomů uhlíku v alkylové části; alkansulfonylovou skupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkanové části; fenylsulfonylovou skupinu; fenyl–alkylsulfonylovou skupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkylové části; alkylfenylsulfonylovou skupinu obsahující 1 až 12 atomů uhlíku v alkylové části; alkenylovou skupinu obsahující 2 až 7 atomů uhlíku; alkanoylovou skupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku; halogen–alkylmerkaptoskupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkylové části; halogen–alkylsulfonylovou skupinu obsahující 1 až 7 atomů

uhlíku v alkylové části; a pětičlennou nebo šestičlennou heterocyklylovou skupinu s 1 nebo 2 heteroatomy vybranými ze skupiny zahrnující atom dusíku, atom kyslíku a atom síry, která je nenasycená nebo úplně nebo částečně nasycená a je nesubstituovaná nebo substituovaná alkylovou skupinou obsahující 1 až 7 atomů uhlíku;

přičemž dva substituenty, jiné než vodík, navázané na sousedních atomech uhlíku kruhu mohou také znamenat alkylendioxyskupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku; a

R_7 a R_8 nezávisle znamenají vodík nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku;

s výjimkou sloučeniny obecného vzorce I, kde W je O, X je NR_8, Y je CH_2, R_1 je 4–chlorfenyl, R_2 je 2–pyridyl, R_3, R_4, R_5, R_7 a R_8 jsou vždy vodík a R_6 je atom chloru; nebo jeho sůl.

5. Derivát amidu N–aryl(thio)antranilové kyseliny obecného vzorce I, podle nároku 3, kde

W je O nebo S;

X je NR_8;

Y je CHR_9–$(CH_2)_n$, kde

R_9 je vodík nebo alkylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku a

n je 0 až 3 s podmínkou, že n není 1, když R_9 je vodík; nebo

Y je SO_2,

R_1 je fenylová skupina, která je nesubstituovaná nebo substituovaná až třemi substituenty vybranými ze souboru, který zahrnuje aminoskupinu; mono– nebo disubstituovanou aminoskupinu, kde substituenty jsou nezávisle vybrány ze souboru, který tvoří

alkylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku; hydroxyalkylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku; fenylalkylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkylové části; alkanoylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku; benzoylová skupina; substituovaná benzoylová skupina, kde fenylový zbytek je substituovaný jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze skupiny, kterou tvoří nitroskupina, aminoskupina, atom halogenu, N–alkylaminoskupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku, N,N–dialkylaminoskupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkylových částech, hydroxylová skupina, kyanoskupina, karboxylová skupina, alkoxykarbonylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkoxyčásti, alkanoylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku a karbamoylová skupina; a fenylalkoxykarbonylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkoxyčásti, kde fenylová skupina je substituovaná jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny, kterou tvoří nitroskupina, aminoskupina, atom halogenu, N–alkylaminoskupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku, N,N–dialkylaminoskupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkylových částech, hydroxylová skupina, kyanoskupina, karboxylová skupina, alkoxykarbonylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkoxyčásti, alkanoylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku a karbamoylová skupina;

alkylovou skupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku; substituovanou alkylovou skupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku, na které jsou až tři substituenty nezávisle vybrané ze souboru, který tvoří

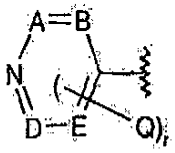
atom halogenu, N–alkylaminoskupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku, N,N–dialkylaminoskupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkylových částech, N–alkanoylaminoskupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkanoylové části, hydroxylová skupina, kyanoskupina, karboxylová skupina, alkoxykarbonylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkoxyčásti a fenylalkoxykarbonylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkoxyčásti;

hydroxylovou skupinu, alkoxyskupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku; fenylalkoxyskupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkoxyčásti; fenyloxyskupina; halogenalkoxyskupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku; alkanoyloxyskupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku; benzoyloxyskupina; alkoxykarbonyloxyskupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkoxyčásti; fenyl–alkoxykarbonyloxyskupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkoxyčásti; nitroskupinu; kyanoskupinu; karboxyskupinu; alkoxykarbonylovou skupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkoxyčásti; fenyl–alkoxykarbonylovou skupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkoxyčásti; fenyloxykarbonylovou skupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkoxyčásti; alkylkarbonylovou skupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkylové části; karbamoylovou skupinu; N–mono nebo N,N–disubstituovanou karbamoylovou skupinu, která je substituovaná na koncovém atomu dusíku jedním nebo dvěma substituenty nezávisle vybranými ze souboru, který tvoří

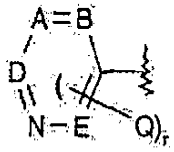
alkylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku, fenylalkylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkylové části a hydroxyalkylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku;

amidinoskupinu; guanidinoskupinu; merkaptoskupinu; sulfoskupinu; alkylthioskupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku; fenylthioskupinu; fenyl–alkylthioskupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkylové části; alkylfenylthioskupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkylové části; alkylsulfinylovou skupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku; fenylsulfinylovou skupinu; fenyl–alkylsulfinylovou skupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkylové části; alkylfenylsulfinylovou skupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkylové části; alkansulfonylovou skupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku; fenylsulfonylovou skupinu; fenyl–alkylsulfonylovou skupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkylové části; alkylfenylsulfonylovou skupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkylové části; alkenylovou skupinu obsahující 2 až 7 atomů uhlíku; alkanoylovou skupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku; halogen–alkylmerkaptoskupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkylové části; halogen–alkylsulfonylovou skupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkylové části; dihydroxyboraskupinu $-B(OH)_2$; a alkylendioxyvazbu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku na sousedních atomech uhlíku;

R_2 je imidazolyl nebo část obecného vzorce Ib nebo Ic



(Ib),



(Ic),

kde

r je 0 až 2,

A, B, D a E jsou navzájem nezávisle N nebo CH, s výjimkou, že ne více než dva z těchto symbolů jsou N; a

Q je alkylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku, hydroxyskupina, alkoxyskupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku, thioalkylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku nebo atom halogenu;

kterékoliv z R_3, R_4, R_5 a R_6 je nezávisle vodík, atom fluoru nebo alkylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku; a

R_7 a R_8 jsou nezávisle vodík nebo alkylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku; nebo jeho N–oxid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl.

6. Derivát amidu N–aryl(thio)antranilové kyseliny obecného vzorce I podle kteréhokoliv z nároků 3, 4 nebo 5, kde n je 0.

7. Derivát amidu N–aryl(thio)antranilové kyseliny obecného vzorce I podle nároku 3,

kde

W je O;

X je NR_8;

Y je $CHR_9–(CH_2)_n$, kde

R_9 je vodík nebo methylová skupina a

n je 0;

nebo Y je SO_2;

R_1 je fenylová skupina, naftylová skupina nebo 5,6,7,8–tetrahydronaftylová skupina, která je v každém případě buď nesubstituovaná nebo nezávisle substituovaná jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze souboru, který zahrnuje atom halogenu; alkylovou skupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku; alkoxyskupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku; hydroxyskupina; fenylovou skupinu; fenoxyskupinu; halogenalkoxyskupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku; halogenalkylovou skupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku; alkoxykarbonylovou skupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkoxyčásti; N–alkylkarbamoylovou skupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkylové části; alkylsulfinylovou skupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku; alkansulfonyl skupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku; a alkoxykarbonylalkylovou skupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkoxyčásti a 1 až 7 atomů uhlíku v alkylové části;

R_2 je imidazolylová skupina, 2–methylpyridin–4–ylová skupina, 3–pyridylová skupina nebo 4–pyridylová skupina,

kterékoliv z R_3, R_4, R_5 a R_6 nezávisle znamená vodík, methylovou skupinu nebo atom chloru; nebo

R_3 a R_4 společně znamenají methylendioxyskupinu a R_5 a R_6 jsou nezávisle vodík, methylová skupina nebo atom chloru; a

R_7 a R_8 jsou nezávisle vodík, atom fluoru nebo methylová skupina;

nebo jeho N–oxid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl.

8. Derivát amidu N–aryl(thio)antranilové kyseliny obecného vzorce I podle nároku 3,

kde

W je O;

X je NR_8;

Y je $CHR_9–(CH_2)_n$, kde

R_9 je vodík nebo methylová skupina a

n je 0;

nebo Y je SO_2,

R_1 je fenylová skupina, která je buď nesubstituovaná nebo nezávisle substituovaná jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze souboru, který zahrnuje atom halogenu; alkylovou skupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku; halogenalkylovou skupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku; alkylsulfinylovou skupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku; a alkansulfonylovou skupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku;

R_2 je imidazolylová skupina, 2–methylpyridin–4–ylová skupina, 3–pyridylová skupina nebo 4–pyridylová skupina,

kterékoliv z R_3, R_4, R_5 a R_6 nezávisle znamená vodík nebo methylovou skupinu; a

R_7 a R_8 jsou nezávisle vodík nebo methylová skupina;

nebo jeho N–oxid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl.

9. Derivát amidu N–aryl(thio)antranilové kyseliny obecného vzorce I, podle nároku 3,

kde

W je O;

X je NR_8;

Y je CHR_2–$(CH_2)_n$, kde

R_9 je vodík nebo methylová skupina a

n je 0;

nebo Y je SO_2;

R_1 je fenylová skupina, která je buď nesubstituovaná nebo nezávisle substituovaná jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze souboru, který zahrnuje atom halogenu; alkylovou skupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku; halogenalkylovou skupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku; alkylsulfinylovou skupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku; a alkansulfonylovou skupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku;

R_2 je imidazolylová skupina, 2–methylpyridin–4–ylová skupina nebo 4–pyridylová skupina;

kterékoliv z R_3, R_4, R_5 a R_6 nezávisle znamená vodík nebo methylovou skupinu; a

R_7 a R_8 jsou nezávisle vodík nebo methylová skupina;

nebo jeho sůl.

10. Derivát amidu N–aryl(thio)antranilové kyseliny obecného vzorce I podle kteréhokoliv z nároků 3 až 9, kde R_2 je 4–pyridylová skupina.

11. Derivát amidu N–aryl(thio)antranilové kyseliny obecného vzorce I, podle nároku 3,

kde

W je O;

X je NR_8;

Y je CH_2;

R_1 je fenylová skupina, naftylová skupina nebo 5,6,7,8–tetrahydronaftylová skupina, která je v každém případě buď nesubstituovaná nebo nezávisle substituovaná jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze souboru, který zahrnuje atom halogenu; alkylovou skupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku; alkoxyskupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku; hydroxyskupina; fenylovou skupinu; fenoxyskupinu; halogenalkoxyskupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku; alkoxykarbonylovou skupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkoxyčásti; N–alkylkarbamoylovou skupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkylové části; a alkoxykarbonylalkylovou skupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkoxyčásti a 1 až 7 atomů uhlíku v alkylové části;

R_2 je 4–pyridylová skupina;

kterékoliv z R_3, R_4, R_5 a R_6, nezávisle znamená vodík, methylovou skupinu nebo atom chloru; nebo

R_3 a R_4 společně znamenají methylendioxyskupinu a R_5 a R_6 jsou nezávisle vodík, methylová skupina nebo atom chloru; a

R_7 a R_8 jsou vodík;

nebo jeho N–oxid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl.

12. Derivát amidu N–aryl(thio)antranilové kyseliny obecného vzorce I podle nároku 3,

kterým je

2–[(4–pyridyl)methyl]amino–N–(4–trifluormethylfenyl)benzamid;
2–[(4–pyridyl)methyl]amino–N–(4–chlorfenyl)benzamid;
2–[(4–pyridyl)methyl]amino–N–(4–methylfenyl)benzamid;
2–[(4–pyridyl)methyl]amino– N–(3–fluor–4–methylfenyl)benzamid;
2–[(4–pyridyl)methyl]amino–N–(4–chlor–3–trifluormethylfenyl)benzamid;
2–[(4–pyridyl)methyl]amino–N–(3–chlor–5–trifluormethylfenyl)benzamid; a
2–[(4–pyridyl)methyl]amino–N–(4–methylfenyl)–6–methylbenzamid;

nebo jejich farmaceuticky přijatelná sůl.

13. Derivát amidu N–aryl(thio)antranilové kyseliny obecného vzorce I podle nároku 3,

kterým je

2–[(4–pyridyl)methyl]amino–N–[3–fluor–(4–trifluormethyl)fenyl]benzamid;
2–[(4–pyridyl)methyl]amino–N–fenylbenzamid;
2–[(4–pyridyl)methyl]amino–N–[4–fluor–3–(trifluormethyl)fenyl]benzamid;
2–[(4–pyridyl)methyl]amino–N–[3–fluor–5–(trifluormethyl)fenyl]benzamid;
2–[(4–pyridyl)methyl]amino–N–[3,5–(bistrifluormethyl)fenyl]benzamid;
2–[(4–pyridyl)methyl]amino–N–[3,4–bis–(trifluormethyl)fenyl]benzamid;
2–[(4–pyridyl)methyl]amino–N–[3–methoxy–5–(trifluormethyl)fenyl]benzamid;
2–[(4–pyridyl)methyl]amino–N–[3–(trifluormethyl)fenyl]benzamid;
2–[(4–pyridyl)methyl]amino–N–[3–(1,1–dimethylethyl)fenyl]benzamid;
2–[(4–pyridyl)methyl]amino–N–(3–kyanofenyl)benzamid;
2–[(4–pyridyl)methyl]amino–N–[(3–methylthio)fenyl]benzamid;
2–[(4–pyridyl)methyl]amino–N–(3–acetylaminofenyl)benzamid;
2–[(4–pyridyl)methyl]amino–N–[3–[(aminokarbonyl)amino]fenyl]benzamid;
2–[(4–pyridyl)methyl]amino–N–[3–(dimethylamino)fenyl]benzamid;

5–methoxy–2–[(4–pyridyl)methyl]amino–N–[3–(trifluormethyl)fenyl]benzamid;
3–methyl–2–[(4–pyridyl)methyl]amino–N–[3–(trifluormethyl)fenyl]benzamid;
4,5–difluor–2–[(4–pyridyl)methyl]amino–N–[3–(trifluormethyl)fenyl]benzamid;
2–[(4–pyridyl)methyl]amino–N'–methyl–N'–[3–(trifluormethyl)fenyl]benzamid;
2–[(4–pyridyl)methyl]amino–N–[(3–methylsulfonyl)fenyl]benzamid;
2–[(4–pyridyl)methyl]amino–N–[(3–methylsulfinyl)fenyl]benzamid;
2–[(4–pyridyl)methyl]amino–N–[4–(1,1–dimethylethyl)fenyl]benzamid;
2–[(4–pyridyl)methyl]amino–N–(3–chlorfenyl)benzamid;
2–[(4–pyridyl)methyl]amino–N–(3–bromfenyl)benzamid;
2–[(4–pyridyl)methyl]amino–N–(3–methylfenyl)benzamid;
2–[(4–pyridyl)methyl]amino–N–(3–benzoylfenyl)benzamid;
2–[(4–pyridyl)methyl]amino–N–[3–(aminokarbonyl)fenyl]benzamid;
2–[(3–pyridyl)methyl]amino–N–[3–(trifluormethyl)fenyl]benzamid;
2–[(4–(2–methyl)pyridyl)methyl]amino–N–[3–(trifluormethyl)fenyl]benzamid;
2–[(4–(1,2–dihydro–2–oxo)pyridyl)methyl]amino–N–[3–(trifluormethyl)fenyl]benzamid;
2–[(2–imidazolyl)methyl]amino–N–(4–chlorfenyl)benzamid;
2–[2–(4–pyridyl)ethyl]amino–N–[3–(trifluormethyl)fenyl]benzamid;
2–[2–(3–pyridyl)ethyl]amino–N–[3–(trifluormethyl)fenyl]benzamid;
2–[1–methyl–2–(3–pyridyl)ethyl]amino–N–[3–(trifluormethyl)fenyl]benzamid;
2–[(1–oxido–4–pyridyl)methyl]amino–N–[3–(trifluormethyl)fenyl]benzamid; a
2–[(4–pyridyl)methyl]methylamino–N–[3–(trifluormethyl)fenyl]benzamid;

nebo jejich farmaceuticky přijatelná sůl.

14. Derivát amidu N–aryl(thio)antranilové kyseliny obecného vzorce I podle nároku 3,

kterým je

2–[(4–pyridyl)methyl]amino–N–(4–chlornaftyl)benzamid;
6–methyl–2–[(4–pyridyl)methyl]amino–N–(4–chlorfenyl)benzamid;
6–chlor–2–[(4–pyridyl)methyl]amino–N–(4–chlorfenyl)benzamid;
3,4–methylendioxy–6–[(4–pyridyl)methyl]amino–N–(4–chlorfenyl)benzamid;
4,5–dimethyl–2–[(4–pyridyl)methyl]amino–N–(4–chlorfenyl)benzamid;
5–chlor–2–[(4–pyridyl)methyl]amino–N–(4–n–propylfenyl)benzamid;
2–[(4–pyridyl)methyl]amino–N–(4–n–propylfenyl)benzamid;
2–[(4–pyridyl)methyl]amino–N–(7–hydroxynaftyl)benzamid;
2–[(4–pyridyl)methyl]amino–N–(8–hydroxy–2–naftyl)benzamid;
4–chlor–2–[(4–pyridyl)methyl]amino–N–(4–chlorfenyl)benzamid;
5–methyl–2–[(4–pyridyl)methyl]amino–N–(4–chlorfenyl)benzamid;
2–[(4–pyridyl)methyl]amino–N–(5,6,7,8–tetrahydronaftyl)benzamid;
2–[(4–pyridyl)methyl]amino–N–(4–bifenyl)benzamid;
5–chlor–2–[(4–pyridyl)methyl]amino–N–(4–chlorfenyl)benzamid;
2–[(4–pyridyl)methyl]amino–N–(naftyl)benzamid;
2–[(4–pyridyl)methyl]amino–N–(2–naftyl)benzamid;
2–[(4–pyridyl)methyl]amino–N–(4–methoxyfenyl)benzamid;
2–[(4–pyridyl)methyl]amino–N–[3–(trifluormethoxy)fenyl]benzamid;
2–[(4–pyridyl)methyl]amino–N–(4–methoxy–2–naftyl)benzamid;
2–[(4–pyridyl)methyl]amino–N–(3–brom–2–naftyl)benzamid;
2–[(4–pyridyl)methyl]amino–N–[4–(isopropoxykarbonyl)fenyl]benzamid;
2–[(4–pyridyl)methyl]amino–N–[4–(trifluormethoxy)fenyl]benzamid;
2–[(4–pyridyl)methyl]amino–N–[4–(isopropylkarbamoyl)fenyl]benzamid;
2–[(4–pyridyl)methyl]amino–N–(3–chlor–4–methylfenyl)benzamid;
2–[(4–pyridyl)methyl]amino–N–(2–methylfenyl)benzamid;
2–[(4–pyridyl)methyl]amino–N–[3–(methoxykarbonylmethyl)fenyl]benzamid; a
2–[(4–pyridyl)methyl]amino–N–(4–fenoxyfenyl)benzamid;

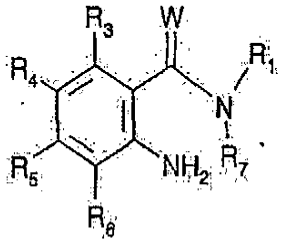
nebo jejich farmaceuticky přijatelná sůl.

15. Derivát amidu N–aryl(thio)antranilové kyseliny obecného vzorce I podle kteréhokoliv z nároků 3 až 14, nebo jeho N–oxid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl, pro použití při způsobu léčby lidského nebo zvířecího těla.

16. Farmaceutický prostředek, **vyznačující se tím**, že obsahuje derivát amidu N–aryl(thio)antranilové kyseliny obecného vzorce I podle kteréhokoliv z nároků 3 až 14 nebo jeho N–oxid nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl, nebo jejich hydrát nebo solvát, a alespoň jeden farmaceuticky přijatelný nosič.

17. Způsob přípravy derivátu amidu N–aryl(thio)antranilové kyseliny obecného vzorce I podle nároku 3 nebo jeho N–oxidu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, **vyznačující se tím**, že

a) pro přípravu sloučeniny obecného vzorce I, kde X znamená NR_8, kde R_8 je vodík, a Y znamená $CHR_9–(CH_2)_n$, jak je uvedeno pro sloučeninu obecného vzorce I, a zbývající symboly W, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6 a R_7 mají význam, který je uveden pro sloučeniny obecného vzorce I, se anilinový derivát obecného vzorce II



(II),

kde W, R_1, R_3, R_4, R_5, R_6 a R_7 mají význam uvedený pro sloučeninu obecného vzorce I, podrobí reakci s karbonylovou sloučeninou obecného vzorce III

$$R_2–(CH_2)_n–C(R_9)=O \qquad \text{(III)},$$

kde n, R_2 a R_9 mají význam uvedený pro sloučeninu obecného vzorce I, v přítomnosti redukčního činidla; nebo

b) pro přípravu sloučeniny obecného vzorce I, kde Y je SO_2 a zbývající symboly R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, W a X mají význam definovaný pro sloučeninu obecného vzorce I, se anilinový derivát obecného vzorce II, jak je uveden pod variantou postupu a), podrobí reakci s kyselinou obecného vzorce IVa

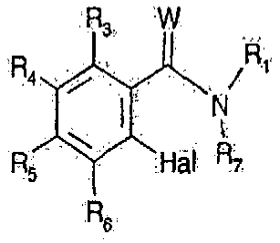
$$R_2–Y–OH \qquad \text{(IVa)}$$

nebo jejím reaktivním derivátem; nebo se s sloučeninou obecného vzorce IVb

$$R_2–Y–Hal' \qquad \text{(IVb)},$$

kde Hal' je atom chloru, atom bromu nebo atom jodu; nebo

c) pro přípravu sloučenin obecného vzorce I, kde X znamená NR_8, Y znamená $CR_9R_{10}–(CH_2)_n$ a zbývající symboly R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7 a R_8 mají význam uvedený pro sloučeninu obecného vzorce I, se halogenový derivát obecného vzorce V



(V),

kde Hal znamená jod, brom nebo chlor a W, R_1, R_3, R_4, R_5, R_6 a R_7 mají význam definovaný pro sloučeninu obecného vzorce I, podrobí reakci s aminem obecného vzorce VI

$$R_2–(CH_2)_n–C(R_9)(R_{10})–NHR_8 \qquad (VI),$$

kde n, R_2, R_8, R_9 a R_{10} mají význam uvedený pro sloučeninu obecného vzorce I,

v přítomnosti vhodného katalyzátoru, v inertním rozpouštědle, v přítomnosti aprotické báze;

kde výchozí sloučeniny definované v a), b) nebo c) mohou být také použity s funkčními skupinami v chráněné formě, je–li to nezbytné, nebo/a ve formě solí, za předpokladu, že je přítomná skupina tvořící sůl a reakce ve formě soli je možná;

kterákoliv z chránicích skupin v chráněném derivátu sloučeniny obecného vzorce I se odstraní;

a, je–li to žádoucí, získaná sloučenina obecného vzorce I se převede na jinou sloučeninu obecného vzorce I nebo její N–oxid, volná sloučenina obecného vzorce I se převede na sůl, získaná sůl sloučeniny obecného vzorce I se převede na volnou sloučeninu nebo jinou sůl, nebo/a směs izomerních sloučenin obecného vzorce I se rozdělí na jednotlivé izomery.

Konec dokumentu