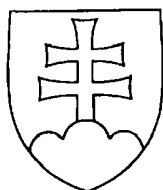


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

**ZVEREJNENÁ
PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA**

- (22) Dátum podania prihlášky: **14. 6. 2001**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **0002331-7**
0004480-0
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **20. 6. 2000**
5. 12. 2000
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **SE, SE**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **11. 9. 2003**
Vestník ÚPV SR č.: **9/2003**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/SE01/01377**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO01/98273**

(11), (21) Číslo dokumentu:

1793-2002

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁷:

C07D211/58,
A61K 31/445

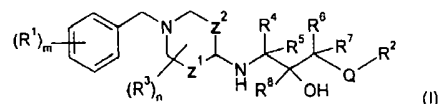
(71) Prihlasovateľ: **AstraZeneca AB, Södertälje, SE;**

(72) Pôvodca: **Eriksson Tomas, Lund, SE;**
Klingstedt Tomas, Lund, SE;
Mussie Tesfaledet, Lund, SE;

(74) Zástupca: **Žovicová Viera, Mgr., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Deriváty fenylu, spôsob ich prípravy, farmaceutické kompozície, ktoré ich obsahujú, a ich použitie v terapii**

(57) Anotácia:
Deriváty fenylu všeobecného vzorca (I), spôsoby ich prípravy, farmaceutické kompozície, ktoré ich obsahujú, a ich použitie v terapii.



Deriváty fenylu, spôsob ich prípravy, farmaceutické kompozície, ktoré ich obsahujú a ich použitie v terapii

Oblasť techniky

Predložený vynález sa týka derivátov fenylu, spôsobov ich prípravy, farmaceutických kompozícií, ktoré ich obsahujú a ich použitia v terapii.

Doterajší stav techniky

Chemokíny hrajú významnú úlohu pri imunitných a zápalových reakciách pri rôznych chorobách a poruchách vrátane astmy a alergických chorôb ako aj autoimunitných patológiách, ako je napríklad reumatoidná artritída a ateroskleróza. Tieto malé vylučované molekuly sú rastúcou nadrodinou 8 – 14 kDa proteínov charakterizovaných konzervovaným štvorcysteínovým motívom. Nadrodinu chemokínov možno rozdeliť na dve hlavné skupiny vykazujúce charakteristické štruktúrne motívy, rodiny Cys-X-Cys (C-X-C) a Cys-Cys (C-C). Tie sa rozdeľujú na základe jedinej aminokyselinovej inzercie medzi NH-proximálnym párom cysteínových zvyškov a podobnosti sekvencie.

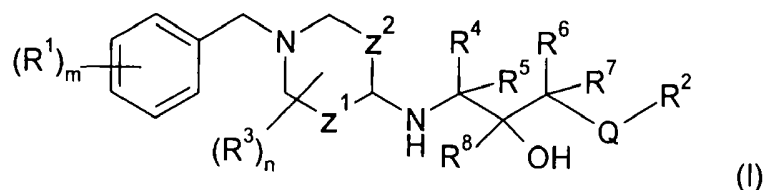
Chemokíny C-X-C zahŕňajú niekoľko potentných chemoatraktantov a aktivátorov neutrofilov, ako je interleukín-8 (IL-8) a neutrofil aktivujúci peptid 2 (NAP-2).

Medzi chemokíny C-C patria potentné chemoatraktanty monocytov a lymfocytov ale nie neutrofily ako ľudské monocytové chemotaktické proteíny 1 – 3 (MCP-1, MCP-2 a MCP-3), RANTES (Regulated on Activation, Normal T Expressed and Secreted), eotaxín a makrofágové zápalové proteíny 1 α a 1 β (MIP-1 α a MIP-1 β).

Štúdie ukázali, že pôsobenie chemokínov sprostredkujú podrodiny receptorov viazaných na proteín G, medzi ktorými sú receptory označené CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10, CXCR1, CXCR2, CXCR3 a CXCR4. Tieto receptory predstavujú dobré ciele pre vývoj liečiv, keďže prostriedky, ktoré modulujú tieto receptory, by boli užitočné pri liečbe porúch a chorôb ako sú tie, ktoré sú uvedené vyššie.

Podstata vynálezu

V súlade s predloženým vynálezom sa uvádzajú deriváty fenylu všeobecného vzorca I



kde

m je 0, 1, 2 alebo 3;

každé R^1 nezávisle predstavuje halogén, kyano, nitro, karboxyl, hydroxyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_6 alkoxykarbonyl, C_1 - C_6 haloalkyl, C_1 - C_6 haloalkoxy, $-NR^9R^{10}$, C_3 - C_6 cykloalkylamino, C_1 - C_6 alkyltio, C_1 - C_6 alkylkarbonyl, C_1 - C_6 alkylkarbonylamino, sulfónamido ($-\text{SO}_2\text{NH}_2$), C_1 - C_6 alkylsulfonyl, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})-(\text{NH})_p\text{R}^{14}$, fenyl, alebo C_1 - C_6 alkyl voliteľne substituovaný karboxylom alebo C_1 - C_6 alkoxykarbonylom;

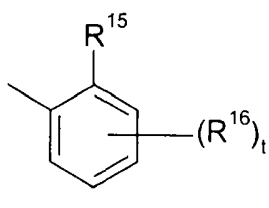
p je 0 alebo 1;

Z^1 predstavuje väzbu alebo skupinu $(\text{CH}_2)_q$, kde q je 1 alebo 2;

Z^2 predstavuje väzbu alebo skupinu CH_2 s výhradou, že Z^1 a Z^2 súčasne nepredstavujú väzbu;

Q predstavuje atóm kyslíka alebo síry alebo skupinu CH_2 alebo NH ;

R^2 predstavuje skupinu



n je 0, 1 alebo 2;

každé R^3 nezávisle predstavuje C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxykarbonyl, $-CH_2OH$ alebo karboxyl;

R^4 , R^5 , R^6 a R^7 každé nezávisle predstavuje atóm vodíka alebo C_1 - C_6 alkyl, alebo R^4 , R^5 , R^6 a R^7 spolu predstavujú C_1 - C_4 -alkylénový reťazec spájajúci dva atómy uhlíka, na ktoré sú pripojené, za vzniku 4- až 7-členného nasýteného karbocyklu, alebo R^5 , R^6 a R^7 každé predstavuje atóm vodíka a R^4 a R^8 spolu s atómami uhlíka, na ktoré sú naviazané, tvoria 5- až 6-členný nasýtený karbocyklus;

R^8 predstavuje atóm vodíka, C_1 - C_6 alkyl, alebo je pripojené na R^4 s vyššie uvedeným významom;

R^9 a R^{10} každé nezávisle predstavujú atóm vodíka alebo C_1 - C_6 alkyl, alebo R^9 a R^{10} spolu s atómom dusíka, na ktorý sú naviazané, tvoria 4- až 7-členný nasýtený heterocyklus;

R^{11} a R^{12} každé nezávisle predstavuje atóm vodíka alebo C_1 - C_6 alkyl voliteľne substituovaný C_1 - C_6 alkoxykarbonylom;

R^{13} predstavuje atóm vodíka alebo C_1 - C_6 alkyl;

R^{14} predstavuje atóm vodíka alebo C_1 - C_6 alkyl voliteľne substituovaný karboxylom, C_1 - C_6 alkoxykom alebo C_1 - C_6 alkoxykarbonylom;

R^{15} predstavuje karboxyl, C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_6 alkylkarbonyl, C_1 - C_6 alkoxykarbonyl, C_1 - C_6 alkoxykarbonyl C_1 - C_6 alkyl alebo skupinu $-NR^{17}R^{18}$, $-NHCH_2CH_3$, $-C(O)NR^{17}R^{18}$, $-NHC(O)NR^{17}R^{18}$, $-OC(O)NR^{17}R^{18}$, $-OCH_2C(O)NR^{17}R^{18}$, $-NHC(O)OR^{19}$ alebo $-NHC(O)R^{20}$;

t je 0, 1, 2 alebo 3;

každé R^{16} nezávisle predstavuje halogén, kyano, nitro, karboxyl, hydroxyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_6 alkoxykarbonyl, C_1 - C_6 haloalkyl, C_1 - C_6 haloalkoxy, $-NR^{21}R^{22}$, C_3 - C_6 cykloalkylamino, C_1 - C_6 alkyltio, C_1 - C_6 alkylkarbonyl, C_1 - C_6 alkylkarbonylamino, sulfónamido ($-SO_2NH_2$), C_1 - C_6 alkylsulfonyl, $-C(O)NR^{23}R^{23}$, $-NR^{25}C(O)(NH)_vR^{26}$, fenyl, alebo C_1 - C_6 alkyl voliteľne substituovaný karboxylom alebo C_1 - C_6 alkoxykarbonylom;

R^{17} a R^{18} každé nezávisle predstavujú atóm vodíka alebo C_1 - C_6 alkyl voliteľne substituovaný karboxylom alebo C_1 - C_6 alkoxykarbonylom, alebo R^{17} a R^{18} spolu s atómom dusíka, na ktorý sú naviazané, tvoria 4- až 7-členný nasýtený heterocyklus;

R^{19} predstavuje atóm vodíka alebo C_1 - C_6 alkyl voliteľne substituovaný karboxylom alebo C_1 - C_6 alkoxykarbonylom;

R^{20} predstavuje skupinu C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, adamantyl, C_5 - C_6 cykloalkenyl, fenyl alebo nasýtený alebo nenasýtený 5- až 10-členný heterocyklický kruh obsahujúci aspoň jeden heteroatóm vybraný spomedzi dusíka, kyslíka a síry, z ktorých každý môže byť voliteľne substituovaný jedným alebo viacerými substituentmi nezávisle vybranými spomedzi nasledujúcich: nitro, hydroxyl, oxo, halogén, karboxyl, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_6 alkyltio, C_1 - C_6 alkylkarbonyl, C_1 - C_6 alkoxykarbonyl, fenyl a $-NHC(O)-R^{27}$;

R^{21} a R^{22} každé nezávisle predstavujú atóm vodíka alebo C_1 - C_6 alkyl, alebo R^{21} a R^{22} spolu s atómom dusíka, na ktorý sú naviazané, tvoria 4- až 7-členný nasýtený heterocyklus;

R^{23} a R^{24} každé nezávisle predstavuje atóm vodíka alebo C_1 - C_6 alkyl voliteľne substituovaný C_1 - C_6 alkoxykarbonylom;

v je 0 alebo 1;

R^{25} predstavuje atóm vodíka alebo C_1 - C_6 alkyl;

R^{26} predstavuje atóm vodíka alebo C_1 - C_6 alkyl voliteľne substituovaný karboxylom, C_1 - C_6 alkoxykom alebo C_1 - C_6 alkoxykarbonylom; a

R^{27} predstavuje C_1 - C_6 alkyl, amino ($-NH_2$) alebo fenyl;

alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ alebo solvát.

V kontexte predloženej špecifikácie môže byť alkylový substituent alebo alkylové zoskupenie v substituentoch lineárne alebo rozvetvené. Keď R^9 a R^{10} (alebo R^{17} a R^{18} , alebo R^{21} a R^{22}) predstavujú nasýtený heterocyklus, rozumie sa, že jediným prítomným

heteroatómom je atóm dusíka, na ktorý sú naviazané R^9 a R^{10} (alebo R^{17} a R^{18} , alebo R^{21} a R^{22}). K definícii R^{20} treba poznamenať, že nasýtený alebo nenásýtený 5- až 10-členný heterocyklický kruh môže byť alifatický alebo aromatický.

Celé číslo m je s výhodou 1 alebo 2.

Každé R^1 nezávisle predstavuje halogén (napr. chlór, fluór, bróm alebo jód), kyano, nitro, karboxyl, hydroxyl, C_3 - C_6 cykloalkyl (cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl alebo cyklohexyl), C_1 - C_6 , s výhodou C_1 - C_4 alkoxy (napr. metoxy, etoxy, n-propoxy alebo n-butoxy), C_1 - C_6 , s výhodou C_1 - C_4 alkoxykarbonyl (napr. metoxykarbonyl alebo etoxykarbonyl), C_1 - C_6 , s výhodou C_1 - C_4 haloalkyl (napr. trifluórmetyl), C_1 - C_6 , s výhodou C_1 - C_4 haloalkoxy (napr. trifluórmetoxi), $-NR^9R^{10}$, C_3 - C_6 cykloalkylamino (napr. cyklopropylamino, cyklobutylamino, cyklopentylamino alebo cyklohexylamino), C_1 - C_6 , s výhodou C_1 - C_4 alkyltio (napr. metyltio alebo etyltio), C_1 - C_6 , s výhodou C_1 - C_4 alkylkarbonyl (napr. metylkarbonyl, etylkarbonyl, n-propylkarbonyl, izopropylkarbonyl, n-butylkarbonyl, n-pentylkarbonyl alebo n-hexylkarbonyl), C_1 - C_6 , s výhodou C_1 - C_4 alkylkarbonylamino (napr. metylkarbonylamino alebo etylkarbonylamino), sulfonamido, C_1 - C_6 , s výhodou C_1 - C_4 alkylsulfonyl (napr. metylsulfonyl, etylsulfonyl, n-propylsulfonyl, izopropylsulfonyl, n-butylsulfonyl, n-pentylsulfonyl alebo n-hexylsulfonyl), $-C(O)NR^{11}R^{12}$, $-NR^{13}C(O)-(NH)_pR^{14}$, fenyl, alebo C_1 - C_6 , s výhodou C_1 - C_4 alkyl (napr. metyl, etyl, n-propyl, izopropyl, n-butyl, izobutyl, terc-butyl, n-pentyl alebo n-hexyl) voliteľne substituovaný karboxylom alebo C_1 - C_6 , s výhodou C_1 - C_4 alkoxykarbonylom (napr. metoxykarbonyl alebo etoxykarbonyl).

S najväčšou výhodou každé R^1 nezávisle predstavuje halogén (konkrétne chlór alebo fluór), kyano, nitro, C_1 - C_6 alkoxy (najmä metoxy), C_1 - C_6 alkylkarbonyl (najmä metylkarbonyl) alebo C_1 - C_6 alkylkarbonylamino (najmä metylkarbonylamino). Každé R^1 s najväčšou výhodou predstavuje atóm halogénu.

Q s výhodou predstavuje atóm kyslíka.

Každé R^3 nezávisle predstavuje C_1 - C_6 , s výhodou C_1 - C_4 alkyl (napr. metyl, etyl, n-propyl, izopropyl, n-butyl, izobutyl, terc-butyl, n-pentyl alebo n-hexyl), C_1 - C_6 , s výhodou C_1 - C_4 alkoxykarbonyl (napr. metoxykarbonyl alebo etoxykarbonyl), $-CH_2OH$ alebo

karboxyl. Je výhodné, aby R^3 predstavovalo metyl, metoxykarbonyl, etoxykarbonyl, $-\text{CH}_2\text{OH}$ alebo karboxyl.

R^4 , R^5 , R^6 a R^7 každé nezávisle predstavuje vodík alebo $\text{C}_1\text{-C}_6$, s výhodou $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl (napr. metyl, etyl, n-propyl, izopropyl, n-butyl, izobutyl, terc-butyl, n-pentyl alebo n-hexyl), alebo R^4 , R^5 , R^6 a R^7 spolu predstavujú $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkylénový reťazec spájajúci dva atómy uhlíka, na ktoré sú naviazané, za vzniku 4- až 7-členného nasýteného karbocyklu (napr. cyklohexylu alebo s výhodou cyklopentylu), alebo R^5 , R^6 a R^7 každé predstavuje atóm vodíka a R^4 a R^8 spolu s atómami vodíka, na ktoré sú naviazané, tvoria 5- až 6-členný nasýtený karbocyklus (s výhodou cyklopentyl).

R^8 predstavuje atóm vodíka, $\text{C}_1\text{-C}_6$, s výhodou $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl (napr. metyl, etyl, n-propyl, izopropyl, n-butyl, izobutyl, terc-butyl, n-pentyl alebo n-hexyl), alebo je pripojený na R^4 s vyššie uvedeným významom.

R^9 a R^{10} každé nezávisle predstavuje atóm vodíka alebo $\text{C}_1\text{-C}_6$, s výhodou $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl (napr. metyl, etyl, n-propyl, izopropyl, n-butyl, izobutyl, terc-butyl, n-pentyl alebo n-hexyl), alebo R^9 a R^{10} spolu s atómom dusíka, na ktorý sú naviazané, tvoria 4- až 7-členný nasýtený heterocyklus (s výhodou pyrrolidiny alebo piperidiny).

R^{11} a R^{12} každé nezávisle predstavuje atóm vodíka alebo $\text{C}_1\text{-C}_6$, s výhodou $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl (napr. metyl, etyl, n-propyl, izopropyl, n-butyl, izobutyl, terc-butyl, n-pentyl alebo n-hexyl) voliteľne substituovaný $\text{C}_1\text{-C}_6$, s výhodou $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkoxykarbonylovým substituentom.

R^{13} predstavuje atóm vodíka alebo $\text{C}_1\text{-C}_6$, s výhodou $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl (napr. metyl, etyl, n-propyl, izopropyl, n-butyl, izobutyl, terc-butyl, n-pentyl alebo n-hexyl).

R^{14} predstavuje atóm vodíka alebo $\text{C}_1\text{-C}_6$, s výhodou $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl (napr. metyl, etyl, n-propyl, izopropyl, n-butyl, izobutyl, terc-butyl, n-pentyl alebo n-hexyl) voliteľne substituovaný karboxylom, $\text{C}_1\text{-C}_6$, s výhodou $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkoxykom alebo $\text{C}_1\text{-C}_6$, s výhodou $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkoxykarbonylom.

R^{15} predstavuje karboxyl, $\text{C}_1\text{-C}_6$, s výhodou $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkoxy (napr. metoxy, etoxy, n-propoxy alebo n-butoxy), $\text{C}_1\text{-C}_6$, s výhodou $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkylkarbonyl (napr. metylkarbonyl,

etylkarbonyl, n-propylkarbonyl, izopropylkarbonyl, n-butylkarbonyl, n-pentylkarbonyl alebo n-hexylkarbonyl), C_1-C_6 , s výhodou C_1-C_4 alkoxykarbonyl (napr. metoxykarbonyl alebo etoxykarbonyl), C_1-C_6 alkoxykarbonyl C_1-C_6 alkyl, s výhodou C_1-C_4 alkoxykarbonyl C_1-C_4 alkyl (napr. metoxykarbonylmetyl alebo metoxykarbonyletyl), alebo skupinu $-NR^{17}R^{18}$, $-NHSO_2CH_3$, $-C(O)NR^{17}R^{18}$, $-NHC(O)NR^{17}R^{18}$, $-OC(O)NR^{17}R^{18}$, $-OCH_2C(O)NR^{17}R^{18}$, $-NHC(O)OR^{19}$ alebo $-NHC(O)R^{20}$.

Je výhodné, aby R^{15} predstavovalo C_1-C_4 alkoxy (najmä metoxy), C_1-C_4 alkylkarbonyl (najmä metylkarbonyl alebo etylkarbonyl), C_1-C_4 alkoxykarbonyl- C_1-C_4 alkyl (najmä metoxykarbonylmetyl alebo metoxykarbonyletyl), $-C(O)NR^{17}R^{18}$, $-NHSO_2CH_3$, $-NHC(O)NR^{17}R^{18}$ alebo najmä $-NHC(O)R^{20}$.

Každé R^{16} nezávisle predstavuje halogén (napr. chlór, fluór, bróm alebo jód), kyano, nitro, karboxyl, hydroxyl, C_3-C_6 cykloalkyl (cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl alebo cyklohexyl), C_1-C_6 , s výhodou C_1-C_4 alkoxy (napr. metoxy, etoxy, n-propoxy alebo n-butoxy), C_1-C_6 , s výhodou C_1-C_4 alkoxykarbonyl (napr. metoxykarbonyl alebo etoxykarbonyl), C_1-C_6 , s výhodou C_1-C_4 haloalkyl (napr. trifluórmetyl), C_1-C_6 , s výhodou C_1-C_4 haloalkoxy (napr. trifluórmetoxi), $-NR^{21}R^{22}$, C_3-C_6 cykloalkylamino (napr. cyklopropylamino, cyklobutylamino, cyklopentylamino alebo cyklohexylamino), C_1-C_6 , s výhodou C_1-C_4 alkyltio (napr. metyltio alebo etyltio), C_1-C_6 , s výhodou C_1-C_4 alkylkarbonyl (napr. metylkarbonyl, etylkarbonyl, n-propylkarbonyl, izopropylkarbonyl, n-butylkarbonyl, n-pentylkarbonyl alebo n-hexylkarbonyl), C_1-C_6 , s výhodou C_1-C_4 alkylkarbonylamino (napr. metylkarbonylamino alebo etylkarbonylamino), sulfonamido, C_1-C_6 , s výhodou C_1-C_4 alkylsulfonyl (napr. metylsulfonyl, etylsulfonyl, n-propylsulfonyl, izopropylsulfonyl, n-butylsulfonyl, n-pentylsulfonyl alebo n-hexylsulfonyl), $-C(O)NR^{23}R^{24}$, $-NR^{25}C(O)-(NH)_vR^{26}$, fenyl, alebo C_1-C_6 , s výhodou C_1-C_4 alkyl (napr. metyl, etyl, n-propyl, izopropyl, n-butyl, izobutyl, terc-butyl, n-pentyl alebo n-hexyl) voliteľne substituovaný karboxylom alebo C_1-C_6 , s výhodou C_1-C_4 alkoxykarbonylom (napr. metoxykarbonyl alebo etoxykarbonyl).

Každé R^{16} nezávisle predstavuje halogén (najmä chlór alebo fluór), kyano, C_1-C_4 alkoxy (najmä metoxy), C_1-C_4 alkoxykarbonyl (najmä metoxykarbonyl), C_1-C_4 haloalkyl

(najmä trifluórmetyl), C_1 - C_4 alkylkarbonyl (najmä metylkarbonyl), fenyl alebo C_1 - C_4 alkyl (napr. metyl alebo terc-butyl).

R^{17} a R^{18} každé nezávisle predstavuje atóm vodíka alebo C_1 - C_6 , s výhodou C_1 - C_4 alkyl (napr. metyl, etyl, n-propyl, izopropyl, n-butyl, izobutyl, terc-butyl, n-pentyl alebo n-hexyl) voliteľne substituovaný karboxylom, alebo s väčšou výhodou C_1 - C_6 , s výhodou C_1 - C_4 alkoxykarbonyl, najmä metoxykarbonyl, alebo R^{17} a R^{18} spolu s atómom dusíka, na ktorý sú naviazané, tvoria 4- až 7-členný nasýtený heterocyklus (s výhodou pyrrolidiny alebo piperidiny).

R^{19} predstavuje atóm vodíka alebo C_1 - C_6 , s výhodou C_1 - C_4 alkyl (napr. metyl, etyl, n-propyl, izopropyl, n-butyl, izobutyl, terc-butyl, n-pentyl alebo n-hexyl) voliteľne substituovaný karboxylom alebo s väčšou výhodou C_1 - C_6 , s výhodou C_1 - C_4 alkoxykarbonylom, najmä metoxykarbonylom.

R^{20} predstavuje C_1 - C_6 , s výhodou C_1 - C_5 alkyl (napr. metyl, etyl, n-propyl, izopropyl, n-butyl, izobutyl, terc-butyl, n-pentyl alebo n-hexyl), C_2 - C_6 , s výhodou C_2 - C_4 alkenyl, C_3 - C_6 cykloalkyl (cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl alebo cyklohexyl), adamantyl, C_5 - C_6 cykloalkenyl, fenyl alebo nasýtený alebo nenasýtený 5- až 10-členný heterocyklický kruh obsahujúci aspoň jeden heteroatóm (napr. jeden, dva, tri alebo štyri heteroatómy) vybrané spomedzi dusíka, kyslíka a síry, z ktorých každý môže byť voliteľne substituovaný jedným alebo viacerými (napr. jedným, dvoma, tromi alebo štyrmi) substituentmi nezávisle vybranými spomedzi nasledujúcich: nitro, hydroxyl, oxo, halogén (napr. fluór, chlór, bróm alebo jód), karboxyl, C_1 - C_6 , s výhodou C_1 - C_4 , alkyl (napr. metyl, etyl, n-propyl, izopropyl, n-butyl, izobutyl, terc-butyl, n-pentyl alebo n-hexyl), C_1 - C_6 , s výhodou C_1 - C_4 , alkoxy (napr. metoxy, etoxy, n-propoxy alebo n-butoxy), C_1 - C_6 , s výhodou C_1 - C_4 , alkyltio (napr. metyltio alebo etyltio), C_1 - C_6 , s výhodou C_1 - C_4 , alkylkarbonyl (napr. metylkarbonyl, etylkarbonyl, n-propylkarbonyl, izopropylkarbonyl, n-butylkarbonyl, n-pentylkarbonyl alebo n-hexylkarbonyl), C_1 - C_6 , s výhodou C_1 - C_4 alkoxykarbonyl (napr. metoxykarbonyl alebo etoxykarbonyl), fenyl a $-NHC(O)-R^{27}$.

Nasýtený alebo nenasýtený 5- až 10-členný heterocyklický kruh môže byť monocyklický alebo polycyklický (napr. bicyklický) a môže obsahovať do štyroch heteroátomov nezávisle vybraných spomedzi dusíka, kyslíka a síry. Medzi príklady

kruhových systémov, ktoré možno použiť, patrí pyrrolidiny, piperidiny, pyrazoly, tiazolidiny, tieny, izoxazoly, tiadiazoly, pyroly, furany, tiazoly, indoly, chinoliny, benzimidazoly, triazoly, tetrazoly a pyridiny.

R^{21} a R^{22} každé nezávisle predstavuje atóm vodíka alebo C_1-C_6 , s výhodou C_1-C_4 alkyl (napr. metyl, etyl, n-propyl, izopropyl, n-butyl, izobutyl, terc-butyl, n-pentyl alebo n-hexyl), alebo R^{21} a R^{22} spolu s atómom dusíka, na ktorý sú naviazané, tvoria 4- až 7-členný nasýtený heterocyklus (s výhodou pyrrolidiny alebo piperidiny).

R^{23} a R^{24} každé nezávisle predstavuje atóm vodíka alebo C_1-C_6 , s výhodou C_1-C_4 alkyl (napr. metyl, etyl, n-propyl, izopropyl, n-butyl, izobutyl, terc-butyl, n-pentyl alebo n-hexyl) voliteľne substituovaný C_1-C_6 , s výhodou C_1-C_4 alkoxykarbonylovým substituentom.

R^{25} predstavuje atóm vodíka alebo C_1-C_6 , s výhodou C_1-C_4 alkyl (napr. metyl, etyl, n-propyl, izopropyl, n-butyl, izobutyl, terc-butyl, n-pentyl alebo n-hexyl).

R^{26} predstavuje atóm vodíka alebo C_1-C_6 , s výhodou C_1-C_4 alkyl (napr. metyl, etyl, n-propyl, izopropyl, n-butyl, izobutyl, terc-butyl, n-pentyl alebo n-hexyl) voliteľne substituovaný karboxylom, C_1-C_6 , s výhodou C_1-C_4 alkoxykom alebo C_1-C_6 , s výhodou C_1-C_4 alkoxykarbonylom.

R^{27} predstavuje C_1-C_6 , s výhodou C_1-C_4 alkyl (napr. metyl, etyl, n-propyl, izopropyl, n-butyl, izobutyl, terc-butyl, n-pentyl alebo n-hexyl), amino alebo fenyl.

Medzi výhodné zlúčeniny podľa vynálezu patria:

N-[2-(3-([1-(3,4-dichlórbenzyl)piperidiny]aminohydroxypropoxy)fenyl]acetamid,

N-[5-chlór-2-(3-([1-(3,4-dichlórbenzyl)-4-piperidiny]amino)-2-hydroxypropoxy)fenyl]acetamid,

N-[2-(3-([1-(3,4-dichlórbenzyl)-4-piperidiny]amino)-2-hydroxypropoxy)-5-metylfenyl]acetamid,

N-[4-(3-{{1-(3,4-dichlórbenzyl)-4-piperidiny]amino}-2-hydroxypropoxy)[1,1'-bifenyl]-3-yl]acetamid,

N-[3-acetyl-2-(3-{{1-(3,4-dichlórbenzyl)-4-piperidiny]amino}-2-hydroxypropoxy)-5-metylfenyl]acetamid,

N-[2-(3-{{1-(3,4-dichlórbenzyl)-4-piperidiny]amino}-2-hydroxypropoxy)-4-fluórfenyl]acetamid,

N-[2-(3-{{1-(3,4-dichlórbenzyl)-4-piperidiny]amino}-2-hydroxypropoxy)-5-fluórfenyl]acetamid,

N-[2-(3-{{1-(3,4-dichlórbenzyl)-4-piperidiny]amino}-2-hydroxypropoxy)-5-kyanofenyl]acetamid,

N-[2-(3-{{1-(4-chlórbenzyl)-4-piperidiny]amino}-2-hydroxypropoxy)fenyl]acetamid,

N-[2-(3-{{1-(4-chlórbenzyl)-4-piperidiny]amino}-hydroxypropoxy)fenyl]izobutyramid,

N-[2-(3-{{1-(4-chlórbenzyl)-4-piperidiny]amino}-2-hydroxypropoxy)fenyl]-2,2-dimetylpropionamid,

N-[5-chlór-2-(3-{{1-(4-chlórbenzyl)-4-piperidiny]amino}-2-hydroxypropoxy)fenyl]acetamid,

N-[2-(3-{{1-(4-chlórbenzyl)-4-piperidiny]amino}-2-hydroxypropoxy)-5-metylfenyl]acetamid,

N-[2-(3-{{1-(4-chlórbenzyl)-4-piperidiny]amino}-2-hydroxypropoxy)-4-metylfenyl]acetamid,

N-[2-(3-{{1-(4-chlórbenzyl)-4-piperidiny]amino}-2-hydroxypropoxy)-4-fluórfenyl]acetamid,

N-[2-(3-{{1-(4-chlórbenzyl)-4-piperidiny]amino}-2-hydroxypropoxy)-5-kyanofenyl]acetamid,

N-(2-{{{(2S)-3-({[(4-chlórfenyl)metyl]-4-piperidiny]amino)-2-hydroxypropyl}oxy}fenyl}acetamid bi(trifluóracetát),

N-(2-{{(2R)-3-[1-(4-chlórbenzyl)piperidin-4-ylamino]-2-hydroxy-2-metylpropoxy}fenyl}acetamid,

N-(2-{{{3-({[1-(4-chlórfenyl)metyl]-4-piperidiny]amino)-2-hydroxy-2-metylpropyl}oxy}fenyl}acetamid,

N-(2-{{(2S)-3-[1-(4-chlórbenzyl)piperidin-4-ylamino]-2-hydroxy-2-metylpropoxy}fenyl}acetamid,

N-{2-{{{(2S)-3-{{1-(4-fluórbenzyl)-4-piperidiny]amino}-2-hydroxypropyl}oxy}fenyl}acetamid,

N-{2-{{{(2S)-3-{{1-(4-chlórbenzyl)-4-piperidiny]amino}-2-hydroxypropyl}oxy}-4-fluórfenyl}acetamid,

N-{4-fluór-2-{{{(2S)-3-{{1-(4-fluórbenzyl)-4-piperidiny]amino}-2-hydroxypropyl}oxy}fenyl}acetamid,

N-{2-{{{(2S)-3-{{{(3S)-1-(4-chlórbenzyl)pyrolidiny]amino}-2-hydroxypropyl}oxy}-4-fluórfenyl}acetamid,

N-{2-{{{(2S)-3-{{{(3R)-1-(4-chlórbenzyl)pyrolidiny]amino}-2-hydroxypropyl}oxy}-4-fluórfenyl}acetamid,

N-[2-(3-{{1-(4-fluórbenzyl)-4-piperidiny]amino}-2-hydroxy-2-metylpropoxy)fenyl]acetamid,

N-[2-(3-{{1-(4-chlórbenzyl)-4-piperidiny]amino}-2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-fluórfenyl]acetamid,

N-[4-fluór-2-(3-{{1-(4-fluórbenzyl)-4-piperidiny]amino}-2-hydroxy-2-metylpropoxy)fenyl]acetamid,

N-[2-(3-[[1-(4-chlórbenzyl)-4-piperidiny]amino]-2-hydroxypropoxy)-4-metylfenyl]acetamid,

N-[2-(3-[[1-(4-fluórbenzyl)-4-piperidiny]amino]-2-hydroxypropoxy)-4-metylfenyl]acetamid,

N-[2-(3-[[1-(4-chlórbenzyl)-4-piperidiny]amino]-2-hydroxypropoxy)fenyl]benzamid,

N-[2-(3-[[1-(4-fluórbenzyl)-4-piperidiny]amino]-2-hydroxypropoxy)fenyl]benzamid,

N-[2-(3-[[1-(4-chlórbenzyl)pyrolidiny]amino]-2-hydroxypropoxy)fenyl]benzamid,

N-[2-(3-[[1-(4-chlórbenzyl)pyrolidiny]amino]-2-hydroxypropoxy)fenyl]benzamid,

N-[2-(3-[[1-(4-brómbenzyl)-4-piperidiny]amino]-2-hydroxypropoxy)fenyl]benzamid,

N-[2-(3-[[1-(4-chlórbenzyl)-4-piperidiny]amino]-2-hydroxy-2-metylpropoxy)fenyl]benzamid,

N-[2-(3-[[1-(4-fluórbenzyl)-4-piperidiny]amino]-2-hydroxy-2-metylpropoxy)fenyl]benzamid,

N-[2-(3-[[1-(4-chlórbenzyl)pyrolidiny]amino]-2-hydroxy-2-metylpropoxy)fenyl]benzamid,

N-[2-(3-[[1-(4-brómbenzyl)-4-piperidiny]amino]-2-hydroxy-2-metylpropoxy)fenyl]benzamid,

N-[2-(3-[[1-(4-chlórbenzyl)-4-piperidiny]amino]-2-hydroxypropoxy)-4-metoxifenyl]acetamid,

N-[2-(3-[[1-(4-chlórbenzyl)-4-piperidiny]amino]-2-hydroxypropoxy)-6-fluórfenyl]acetamid,

N-[2-fluór-6-(3-[[1-(4-fluórbenzyl)-4-piperidiny]amino]-2-hydroxypropoxy)fenyl]acetamid,

2-(3-[[1-(4-chlórbenzyl)-4-piperidiny]amino]-2-hydroxy-2-metylpropoxy)-N-metylbenzamid,

N-(2-{3-[1-(3,4-dichlórbenzyl)piperidin-4-ylamino]-2-hydroxypropoxy}fenyl)benzamid,

N-(2-{3-[1-(3-chlór-4-fluórbenzyl)piperidin-4-ylamino]-2-hydroxypropoxy}fenyl)benzamid,

N-(2-{3-[1-(3,4-difluórbenzyl)piperidin-4-ylamino]-2-hydroxypropoxy}fenyl)benzamid,

N-(2-{3-[1-(3,4-dichlórbenzyl)piperidin-4-ylamino]-2-hydroxypropoxy}-6-metylfenyl)acetamid,

N-(2-{3-[1-(4-fluórbenzyl)piperidin-4-ylamino]-2-hydroxypropoxy}-6-metylfenyl)acetamid,

N-(2-{3-[1-(4-brómbenzyl)piperidin-4-ylamino]-2-hydroxy-2-metylpropoxy}fenyl)acetamid,

N-(2-{3-[1-(3,4-dichlórbenzyl)piperidin-4-ylamino]-2-hydroxy-2-metylpropoxy}fenyl)acetamid,

N-(2-{3-[1-(3-chlór-4-fluórbenzyl)piperidin-4-ylamino]-2-hydroxy-2-metylpropoxy}fenyl)acetamid,

N-(2-{3-[1-(3,4-difluórbenzyl)piperidin-4-ylamino]-2-hydroxy-2-metylpropoxy}fenyl)acetamid,

2-{3-[1-(4-brómbenzyl)piperidin-4-ylamino]-2-hydroxypropoxy}-N-metylbenzamid,

2-{3-[1-(3,4-dichlórbenzyl)piperidin-4-ylamino]-2-hydroxypropoxy}-N-metylbenzamid,

2-{3-[1-(4-chlórbenzyl)piperidin-4-ylamino]-2-hydroxypropoxy}-N-metylbenzamid,

2-{3-[1-(4-fluórbenzyl)piperidin-4-ylamino]-2-hydroxypropoxy}-N-metylbenzamid,

(2-{3-[1-(4-brómbenzyl)piperidin-4-ylamino]-2-hydroxypropoxy}fenyl)amid kyseliny
3,5-dimetyl-1H-pyrol-2-karboxylovej,

(2-{3-[1-(3-chlórbenzyl)piperidin-4-ylamino]-2-hydroxypropoxy}fenyl)amid kyseliny
3,5-dimetyl-1H-pyrol-2-karboxylovej,

(2-{3-[1-(3-fluórbenzyl)piperidin-4-ylamino]-2-hydroxypropoxy}fenyl)amid kyseliny
3,5-dimetyl-1H-pyrol-2-karboxylovej,

N-(2-{3-[1-(4-brómbenzyl)piperidin-4-ylamino]-2-hydroxypropoxy}fenyl)acetamid,

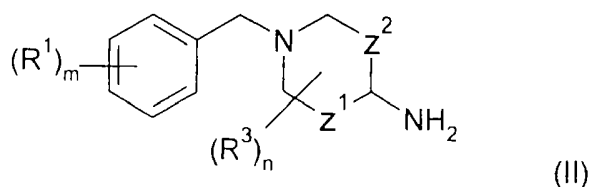
N-(2-{3-[1-(3-chlór-4-fluórbenzyl)piperidin-4-ylamino]-2-
hydroxypropoxy}fenyl)acetamid,

N-(2-{3-[1-(3,4-difluórbenzyl)piperidin-4-ylamino]-2-hydroxypropoxy}fenyl)acetamid
a

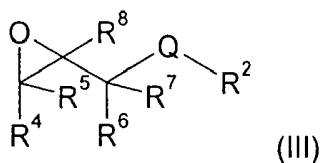
N-(2-{3-[1-(4-fluórbenzyl)piperidin-4-ylamino]-2-hydroxypropoxy}fenyl)acetamid.

Predložený vynález ďalej poskytuje postup na prípravu zlúčeniny vzorca I s vyššie
uvedeným významom, ktorý obsahuje nasledujúce kroky:

(a) reakcia zlúčeniny všeobecného vzorca II

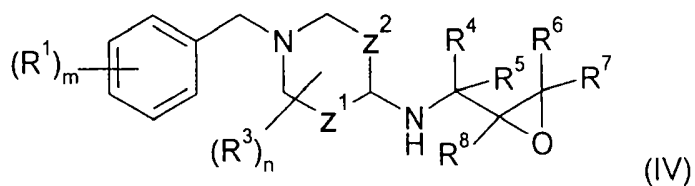


kde m, n, Z¹, Z², R¹ a R³ majú význam podľa vzorca I, so zlúčeninou všeobecného
vzorca III

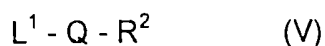


kde Q, R², R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ a R⁸ majú význam podľa vzorca I; alebo

(b) reakcia zlúčeniny všeobecného vzorca IV

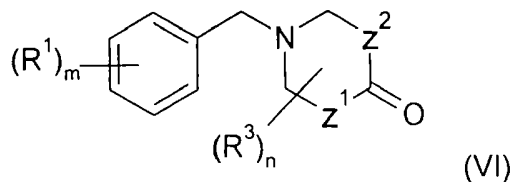


kde m, n, Z¹, Z², R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ a R⁸ majú význam podľa vzorca I, so zlúčeninou všeobecného vzorca V

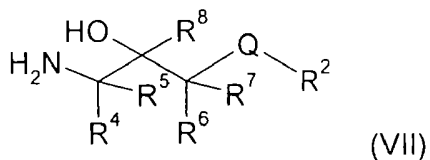


kde L¹ predstavuje atóm vodíka alebo odchádzajúcu skupinu (napr. Li, keď Q je CH₂) a Q a R² majú význam podľa vzorca I; alebo

(c) reakcia zlúčeniny všeobecného vzorca VI



kde m, n, Z¹, Z², R¹ a R³ majú význam podľa vzorca I, so zlúčeninou všeobecného vzorca VII



kde Q, R², R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ a R⁸ majú význam podľa vzorca I;

a voliteľne po (a), (b) alebo (c) konverzia zlúčeniny vzorca I na ďalšiu zlúčeninu vzorca I a/alebo vytvorenie farmaceuticky prijateľnej soli alebo solvátu zlúčeniny vzorca I.

Postup podľa vynálezu možno prakticky uskutočniť v rozpúšťadle, napr. alkohole (napr. metanol alebo etanol), uhľovodíku (napr. toluéne) alebo acetonitrile, pri teplote napríklad 15 °C alebo vyššej, napríklad pri teplote od 20 do 120 °C.

Zlúčeniny vzorcov II, III, IV, V, VI a VII sú buď komerčne dostupné, sú známe z literatúry, alebo ich možno jednoducho pripraviť pomocou známych techník.

Zlúčeniny vzorca I možno konvertovať na ďalšie zlúčeniny vzorca I pomocou štandardných postupov. Napríklad zlúčeninu vzorca I, kde R^{15} predstavuje $-NHC(O)CH_3$, možno skonvertovať na ďalšiu zlúčeninu vzorca I, kde R^{15} predstavuje $-NH_2$, hydrolýzou za prítomnosti kyseliny chlorovodíkovej.

Odborníkom z danej oblasti bude zrejmé, že v postupe podľa predloženého vynálezu isté funkčné skupiny, ako je napríklad hydroxyl alebo amino, vo východiskových látkach alebo intermediátoch môžu vyžadovať ochranu chrániacimi skupinami. Príprava zlúčenín vzorca I môže teda vo vhodnom štádiu zahŕňať odstránenie jednej alebo viacerých chrániacich skupín.

Chránenie a odstraňovanie ochrany funkčných skupín je opísané v monografii „Protective Groups in Organic Chemistry“, ktorú redigoval J. W. F. McOmie, Plenum Press (1973), a „Protective Groups in Organic Synthesis“, 2. vydanie, T. W. Greene a P. G. M. Wuts, Wiley–Interscience (1991).

Vyššie uvedené zlúčeniny vzorca I možno konvertovať na ich farmaceuticky prijateľné soli alebo solváty, s výhodou kyselinovú adičnú soľ, napríklad hydrochlorid, hydrobromid, fosfát, acetát, fumarát, maleát, tartarát, citrát, oxalát, metánsulfonát alebo *p*-toluénsulfonát.

Zlúčeniny vzorca I môžu existovať v stereoizomérnych formách. Bude sa rozumieť, že vynález zahŕňa použitie všetkých geometrických a optických izomérov zlúčenín vzorca I a ich zmesí vrátane racemátov. Použitie tautomérov a ich zmesí tiež tvoria aspekt predloženého vynálezu. Výhodnými optickými izomérmi sú (S)-enantioméry.

Zlúčeniny vzorca I majú aktivitu ako farmaceutiká, konkrétne ako modulátory aktivity chemokínového receptora (najmä MIP-1 α chemokínového receptora), a možno ich použiť pri liečbe autoimunitných, zápalových, proliferatívnych a hyperproliferatívnych chorôb a imunologicky sprostredkovaných chorôb vrátane odmietnutia transplantovaných orgánov alebo tkanív a syndrómu získanej imunitnej nedostatočnosti (Acquired Immunodeficiency Syndrome – AIDS).

Medzi príklady týchto stavov patria:

(1) **(respiračný trakt)** reverzibilné obštruktívne choroby dýchacích ciest vrátane chronickej obštruktívnej pľúcnej choroby (COPD), napríklad ireverzibilnej COPD, astmy, napríklad bronchiálna, alergická, intrinzická, extrinzická a prachová astma najmä chronická astma (napr. neskorá astma a hyperreaktívnosť dýchacích ciest); bronchitída; akútna, alergická, atropická rinitída a chronická rinitída vrátane rhinitis caseosa, hypertrofickej rinitídy, rhinitis purulenta, rhinitis sicca a rhinitis medicamentosa; membránová rinitída vrátane krupóznej, fibrinóznej a pseudomembránovej rinitídy a skrofulóznej rinitídy; sezónna rinitída vrátane rhinitis nervosa (senná nádcha) a vazomotorickej rinitídy; sarkoidóza, farmárske pľúca a príbuzné choroby, fibroidné pľúca a idiopatická intersticiálna pneumónia;

(2) **(kosti a kĺby)** reumatoidná artritída, séronegatívne spondyloartropatie (vrátane ankylóznej spondylitídy, psoriatickej artritídy a Reiterovej choroby), Behcetova choroba, Sjogrenov syndróm a systémová skleróza;

(3) **(koža)** psoriáza, atopická dermatitída, kontaktná dermatitída a iné ekzémové dermitídy, seboroická dermatitída, Lichen planus, Pemphigus, bulózny Pemphigus, Epidermolysis bullosa, urtikária, angiodermy, vaskulitídy, erytémy, kutánne eozinofílie, uveitída, Alopecia areata a jarná konjunktivitída;

(4) **(gastrointestinálny trakt)** celiakia, zápal konečníka, eozinofilná gastroenteritída, mastocytóza, Crohnova choroba, ulceratívna kolitída, alergie súvisiace so stravou, ktoré majú efekty vzdialené od čreva, napr. migréna, rinitída a ekzém;

(5) **(iné tkanivové a systémové choroby)** skleróza multiplex, ateroskleróza, syndróm získanej imunitnej nedostatočnosti (AIDS), lupus erythematosus, systémová lupus, erytematóza, Hashimotova tyroiditída, myasthenia gravis, diabetes typu I, nefrotický syndróm, eosinophilia fascitis, hyper IgE syndróm, lepromatózna lepra, sezárny syndróm a idiopatická thrombocytopenia pupura;

(6) **(odmietnutie aloimplantátu)** akútne a chronické, napríklad po transplantácii obličky, srdca, pečene, pľúc, kostnej drene, kože a rohovky; a chronická choroba štep verzus hostiteľ;

(7) rakoviny, najmä rakovina pľúc NSCLC (non-small cell lung cancer) a šupinatý sarkóm);

(8) choroby, pri ktorých je angiogenéza spojená so zvýšenými hladinami chemokínu (napr. NSCLC); a

(9) cystická fibróza, mŕtvica, reperfúzne zranenie v srdci, mozgu, periférnych končatinách a sepsa.

Predložený vynález teda uvádza zlúčeninu vzorca I s vyššie uvedeným významom, alebo jej farmaceuticky prijateľnú soľ alebo solvát, na použitie v terapii.

Z ďalšieho hľadiska predložený vynález uvádza použitie zlúčeniny vzorca I s vyššie uvedeným významom, alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli alebo solvátu, pri výrobe liečiva na použitie v terapii.

V kontexte predloženej špecifikácie pojem „terapia“ zahŕňa aj „profylaxiu“, pokiaľ neexistujú konkrétne indikácie v opačnom zmysle. Pojmy „terapeutický“ a „terapeuticky“ by sa mali vysvetľovať v súlade s uvedeným.

Vynález poskytuje aj spôsob liečby zápalovej choroby u pacienta trpiaceho takou chorobou alebo ohrozeného jej rizikom, ktorý zahŕňa podanie pacientovi terapeuticky účinného množstva zlúčeniny vzorca I s vyššie uvedeným významom, alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli alebo solvátu.

Vynález poskytuje aj spôsob liečby choroby dýchacích ciest u pacienta trpiaceho takou chorobou alebo ohrozeného jej rizikom, ktorý zahŕňa podanie pacientovi terapeuticky účinného množstva zlúčeniny vzorca I s vyššie uvedeným významom, alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli alebo solvátu.

Pre vyššie uvedené terapeutické použitia sa podávaná dávka bude samozrejme meniť podľa použitej zlúčeniny, spôsobu podania, žiadanej liečby a indikovanej poruchy. Denná dávka zlúčeniny vzorca I, môže byť v intervale od 0,001 mg/kg do 30 mg/kg.

Zlúčeniny vzorca I a jej farmaceuticky prijateľné soli a solváty možno použiť samotné, ale vo všeobecnosti sa budú podávať vo forme farmaceutickej kompozície, v ktorej zlúčenina/sol/solvát vzorca I (účinná zložka) je v spojení s farmaceuticky prijateľným adjuvans, riedidlom alebo nosičom. V závislosti od režimu podávania bude farmaceutická kompozícia s výhodou obsahovať od 0,05 do 99 % hmotnostných, s väčšou výhodou od 0,05 do 80 % hmotnostných, s ešte väčšou výhodou od 0,10 do 70 % hmotnostných a s najväčšou výhodou od 0,10 do 50 % hmotnostných účinnej zložky, pričom všetky hmotnostné percentá sa vzťahujú na celkovú kompozíciu.

Predložený vynález uvádza aj farmaceutickú kompozíciu obsahujúcu zlúčeninu vzorca I s vyššie uvedeným významom alebo jej farmaceuticky prijateľnú soľ alebo solvát v spojení s farmaceuticky prijateľným adjuvans, riedidlom alebo nosičom.

Vynález ďalej uvádza postup na prípravu farmaceutickej kompozície podľa vynálezu, ktorý obsahuje zmiešanie zlúčeniny vzorca I s vyššie uvedeným významom alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli alebo solvátu s farmaceuticky prijateľným adjuvans, riedidlom alebo nosičom.

Farmaceutické kompozície možno podávať lokálne (napr. do pľúc alebo dýchacích ciest alebo do kože) vo forme roztokov, suspenzií, heptafluóralkánových aerosólov a suchých práškových formulácií; alebo systémovo, napr. orálnym podaním vo forme tabliet, kapsúl, sirupov, práškov alebo granúl, alebo parenterálnym podaním vo forme roztokov alebo suspenzií, alebo subkutánnym podaním alebo rektálnym podaním vo forme supozitórií alebo transdermálne.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Vynález bude teraz ďalej vysvetlený s odkazom na nasledujúce ilustratívne príklady, v ktorých ^1H NMR spektrá boli zaznamenané na prístroji Varian Unity Inova 400. Centrálny pík rozpúšťadla – chloroformu-*d* (δ_{H} 7,27 ppm) sa použil ako interný štandard. Hmotnostné spektrá s nízkym rozlíšením a presné určenie hmotnosti boli uskutočnené na systéme LC-MS typu Hewlett-Packard 1100 vybavenom ionizačnými komorami APCI/ESI.

Všetky rozpúšťadlá a komerčné činidlá boli laboratórnej čistoty a použili sa bez úprav.

Názvoslovie použité pre zlúčeniny bolo generované programom ACD/IUPAC Name Pro.

Príklady 1 – 16

Východisková látka: 1-(3,4-Dichlórbenzyl)-4-piperidinylamín

i) terc-Butyl 4-piperidinylkarbamát

Di-terc-butyldikarbonát (11,6 g, 53,16 mmol) sa pridal do roztoku 1-benzyl-4-piperidinamínu (13,10 g, 68,84 mmol) v dichlórmétáne (100 ml) a trietylamine (2 ml) a roztok sa miešal pri laboratórnej teplote 2 hodiny. Do roztoku sa pridala voda a organická vrstva sa oddelila, vysušila nad síranom sodným, prefiltrovala a nakoncentrovala. Získaný zvyšok sa rozpustil v etanole. Do roztoku sa pridal 20 % hydroxid paládnatý (500 mg) a zmes sa hydrogenovala (Parrova aparátúra) pri 50 psi vodíka počas 48 hodín. Zmes sa prefiltrovala cez vrstvu celitu. Tuhá látka sa premyla dvoma dávkami horúceho etanolu a nakoncentrovala za zníženého tlaku, čím sa získalo 8,85 g produktu.

APCI-MS: m/z 201 [MH^+]

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 2,97 – 3,39 (1H, m), 3 (2H, m), 2,55 – 2,62 (2H, m), 1,8 – 1,84 (2H, dd), 1,42 (9H, s), 1,27 – 1,37 (2H, m)

ii) 1-(3,4-Dichlórbenzyl)-4-piperidinylamín

1,2-Dichlór-4-(chlórmetyl)benzén (390 mg, 1,99 mmol) sa pridal do roztoku terc-butyl 4-piperidinylnkarbamátu (400 mg, 2,0 mmol) v DMF (25 ml) a trietylamínu (2 ml). Roztok sa miešal pri teplote miestnosti 3 hodiny a potom sa nakoncentroval za zníženého tlaku. Do roztoku tuhej látky v dichlórmetáne (30 ml) sa pridala kyselina trifluóroctová (6 ml) a zmes sa miešala pri laboratórnej teplote 2 hodiny. Roztok sa zriedil s dichlórmetánom a premyl sa dvoma dávkami vody. Spojené vodné extrakty sa upravili 2 M NaOH na pH 10 a extrahovali sa éterom. Éter sa vysušil (Na_2SO_4), prefiltroval a odparil, čím sa získal žltý zvyšok (300 mg, 1,16 mmol).

APCI-MS: m/z 259 [MH^+]

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,41 (1H, d), 7,36 (1H, br d), 7,13 (1H, dd), 3,42 (2H, s), 2,97 – 3,01 (1H, m), 3 (2H, m), 2,55 – 2,62 (2H, m), 1,41 – 1,55 (2H, dd), 1,31 – 1,54 (2H, m)

Príklad 1

N-[2-(3-[[1-(3,4-dichlórbenzyl)piperidiny]aminohydroxypropoxy)fenyl]acetamid

Zmes *N*-acetyl-2-(2,3-epoxypropoxy)anilínu (120 mg, 0,58 mmol) a vyššie uvedenej východiskovej látky (150 mg, 0,58 mmol) v etanole (10 ml 99,5 %) sa refluxovala 3 hodiny. Rozpúšťadlo sa oddestilovalo za zníženého tlaku a získaný zvyšok sa vyčistil stĺpcovou chromatografiou na silikagéle (eluent: dichlórmetán/metanol 15:1), čím sa získalo 108 mg titulnej zlúčeniny vo forme gumy. Pridaním 1,0 M éterického roztoku HCl sa získal biely tuhý produkt.

APCI-MS: m/z 466 [MH^+]

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,0 (1H, dd), 7,5 (1H, d), 7,45 (1H d), 7,23 (1H, dd), 6,89 – 7,08 (4H, m), 4,15 (1H, m), 3,9 – 4,1 (2H, m), 3,40 (2H, S), 2,97 – 3,11 (1H, m), 3 (2H, m), 2,55 – 2,68 (2H, m), 1,39 – 1,55 (2H, dd), 1,31 – 1,44 (2H, m), 2,17 (3H, s).

Nasledujúce zlúčeniny boli syntetizované analogickými metódami ako v príklade 1.

Příklad 2

N-[5-chlór-2-(3-{{1-(3,4-dichlórbenzyl)-4-piperidiny}amino}-2-hydroxypropoxy)fenyl]acetamid

APCI-MS: m/z 500 $[MH^+]$

Příklad 3

N-[2-(3-{{1-(3,4-dichlórbenzyl)-4-piperidiny}amino}-2-hydroxypropoxy)-5-metylfenyl]acetamid

APCI-MS: m/z 480 $[MH^+]$

Příklad 4

N-[4-(3-{{1-(3,4-dichlórbenzyl)-4-piperidiny}amino}-2-hydroxypropoxy)[1,1'-bifenyl]-3-yl]acetamid

APCI-MS: m/z 542 $[MH^+]$

Příklad 5

N-[3-acetyl-2-(3-{{1-(3,4-dichlórbenzyl)-4-piperidiny}amino}-2-hydroxypropoxy)-5-metylfenyl]acetamid

APCI-MS: m/z 522 $[MH^+]$

Příklad 6

N-[2-(3-{{1-(3,4-dichlórbenzyl)-4-piperidiny}amino}-2-hydroxypropoxy)-4-fluórfenyl]acetamid

APCI-MS: m/z 484 $[MH^+]$

Příklad 7

N-[2-(3-{{1-(3,4-dichlórbenzyl)-4-piperidiny}amino}-2-hydroxypropoxy)-5-fluórfenyl]acetamid

APCI-MS: m/z 484 $[MH^+]$

Príklad 8

N-[2-(3-{{1-(3,4-dichlórbenzyl)-4-piperidiny]amino}-2-hydroxypropoxy)-5-kyanofenyl]acetamid

APCI-MS: m/z 491 $[MH^+]$

Príklad 9

N-[2-(3-{{1-(4-chlórbenzyl)-4-piperidiny]amino}-2-hydroxypropoxy)fenyl]acetamid

APCI-MS: m/z 432 $[MH^+]$

Príklad 10

N-[2-(3-{{1-(4-chlórbenzyl)-4-piperidiny]amino}hydroxypropoxy)fenyl]izobutyramid

APCI-MS: m/z 460 $[MH^+]$

Príklad 11

N-[2-(3-{{1-(4-chlórbenzyl)-4-piperidiny]amino}-2-hydroxypropoxy)fenyl]-2,2-dimetylpropionamid

APCI-MS: m/z 474 $[MH^+]$

Príklad 12

N-[5-chlór-2-(3-{{1-(4-chlórbenzyl)-4-piperidiny]amino}-2-hydroxypropoxy)fenyl]acetamid

APCI-MS: m/z 466 $[MH^+]$

Príklad 13

N-[2-(3-{{1-(4-chlórbenzyl)-4-piperidiny]amino}-2-hydroxypropoxy)-5-metylphenyl]acetamid

APCI-MS: m/z 446 $[MH^+]$

Príklad 14

N-[2-(3-[[1-(4-chlórbenzyl)-4-piperidiny]amino}-2-hydroxypropoxy)-4-metylfenyl]acetamid

APCI-MS: *m/z* 446 [MH⁺]

Príklad 15

N-[2-(3-[[1-(4-chlórbenzyl)-4-piperidiny]amino}-2-hydroxypropoxy)-4-fluórfenyl]acetamid

APCI-MS: *m/z* 450 [MH⁺]

Príklad 16

N-[2-(3-[[1-(4-chlórbenzyl)-4-piperidiny]amino}-2-hydroxypropoxy)-5-kyanofenyl]acetamid

APCI-MS: *m/z* 457 [MH⁺]

Východiskové látky pre príklady 17 až 63

Epoxid A

N-{2-[(2*S*)Oxiranylmetoxy]fenyl}acetamid

(2*S*)-2-[(2-Nitrofenoxy)metyl]oxirán (1,17 g, 6 mmol) sa rozpustil v etylacetáte (50 ml). Pridala sa platina na aktívnom uhli (0,50 g) a zmes sa miešala v atmosfére vodíka 3 h pri laboratórnej teplote a atmosférickom tlaku. Katalyzátor sa odfiltroval a premyl na filtri etylacetátom (10 ml). Do roztoku sa pridal acetanhydrid (1,23 g, 1,13 ml, 12 mmol) a etyldi(*i*-propyl)amín (1,55 g, 2,05 ml, 12 mmol). Reakčná zmes sa miešala pri laboratórnej teplote 3 h, premyla sa 1 M NaOH (2 x 50 ml) a roztokom NaCl (2 x 50 ml) a vysušila sa pomocou Na₂SO₄. Odparením rozpúšťadla a flash chromatografiou na silikagéle s *n*-heptánom a etyl acetátom (od 25 do 75 %) sa získala titulná zlúčenina (0,74 g, 3,57 mmol, 60 %) vo forme bezfarebných kryštálov.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,36 (m, 1H), 7,89 (br, s, 1H), 6,8 – 7,0 (m, 3H), 4,35 (dd, 1H, *J* = 2,5, *J* = 11,3), 3,95 (dd, 1H, *J* = 5,9, *J* = 11,3), 3,39 (m, 1H), 2,95 (t, 1H, *J* = 4,8), 2,78 (dd, 1H, *J* = 2,7, *J* = 4,8), 2,22 (s, 3H).

APCI-MS: *m/z* 208 [MH⁺]

Epoxid B

i) [(2*R*)-2-Metyloxiranyl]metyl-4-metylbenzénsulfonát

(*S*)-2-Metylglycidol (0,10 g, 1,13 mmol) a dimetylamínopyridín (0,5 mg, 3,8 μ mol) v trietylamine (2 ml) sa ochladil v ľadovom kúpeli a v priebehu 10 minút sa po častiach pridal tozylchlorid (0,217 g, 1,14 mmol). Banka sa utesnila a nechala sa pri -10°C cez noc. Reakčná zmes sa odparila a zvyšok sa rozmiešal so suchým dietyléterom (3,5 ml). Tuhý podiel sa odfiltroval a premyl dietyléterom (3 x 1 ml). Filtrát sa vysušil nakoncentroval za zníženého tlaku. Surový produkt sa vyčistil na oxide kremičitom (heptán : EtOAc, 1 : 2), čím sa získalo 145 mg (53 %) titulnej zlúčeniny.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,80 (2H, d, J 8,4 Hz), 7,36 (2H, d, J 8,1 Hz), 4,04 (1H, d, J 10,7 Hz), 3,95 (1H, d, J 10,7 Hz), 2,70 (1H, d, J 4,7 Hz), 2,64 (1H, d, J 4,6 Hz), 2,46 (3H, s), 1,36 (3H, s).

ii) *N*-(2-[(2*R*)-2-Metyloxiranyl]metoxy)fenyl)acetamid

Do 2-acetamidofenolu (90,5 mg, 0,598 mmol) a uhličitanu cézneho (234 mg, 0,718 mmol) sa pridal [(2*R*)-2-metyloxiranyl]metyl 4-metylbenzénsulfonát (145 mg, 0,598 mmol) rozpustený v DMF (1 ml). Zmes sa miešala pri laboratórnej teplote štyri hodiny a potom sa rozdelila medzi etylacetát a vodu. Po extrakcii sa spojené organické fázy vysušili a nakoncentrovali vo vákuu. Zvyšok sa vyčistil na oxide kremičitom (heptán : EtOAc, 3 : 1 - 2 : 1), čím sa získalo 63 mg (48 %) titulnej zlúčeniny.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,38 – 8,31 (1H, m), 8,02 (1H, bs), 7,04 – 6,97 (2H, m), 6,93 – 6,86 (1H, m), 4,11 (1H, d, J 10,9 Hz), 4,01 (1H, d, J 10,9 Hz), 2,95 (1H, d, J 4,7 Hz), 2,78 (1H, d, J 4,7 Hz), 2,21 (3H, s), 1,48 (3H, s).

Epoxid C

i) [(2*S*)-2-Metyloxiranyl]metyl-3-nitrobenzénsulfonát

Do 1000 ml trojhrdlovej banky vysušenej v peci sa pridali práškové aktivované molekulové sitá (8,0 g, 4 Å) a CH_2Cl_2 (440 ml, vysušený nad molekulovými sitami). Pridal sa D-(-)-diizopropyltartrát (3,0 ml, 14,2 mmol) a 2-metyl-2-propan-1-ol (20 ml, 240 mmol)

a zmes sa ochladila na $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Pridal sa tetraizopropoxid titaničitý (3,5 ml, 11,9 mmol) s niekoľkými ml CH_2Cl_2 a zmes sa miešala pri $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 30 minút. V priebehu 1,5 hodiny sa po kvapkách pridal kumén hydroperoxid (75 ml, približne 430 mmol), pričom sa teplota udržiavala na $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Zmes sa miešala pri tejto teplote cez noc. V priebehu 5 hodín sa po kvapkách pridal trimetylfosfit (40 ml, 340 mmol), pričom sa teplota udržiavala na $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Pridal sa trietylamín (50 ml, 360 mmol) a DMAP (3,48 g, 28,5 mmol) a po ňom roztok 3-nitrobenzénsulfonylchloridu (47 g, 212 mmol) v CH_2Cl_2 (400 ml). Teplota sa zvýšila na $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ a zmes sa miešala pri tejto teplote cez noc. Po odstránení vonkajšieho chladenia sa reakčná zmes prefiltrovala cez celit. Organická fáza sa premyla 10 % kyselinou vínnou (500 ml), nasýteným NaHCO_3 (300 ml) a roztokom NaCl (300 ml). Organická fáza sa vysušila (MgSO_4) a odparila, čím sa získalo približne 150 g žltého oleja. Surová látka sa chromatografovala (1 kg oxidu kremičitého, heptán/ EtOAc 100:0 až 50:50 s postupne vzrastajúcou polaritou), čím sa získalo 48,8 g (84 %) titulnej zlúčeniny vo forme žltého oleja. Zlúčenina bola dostatočne čistá na ďalšie použitie bez dodatočného čistenia.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,79 – 8,75 (1H, m); 8,52 (1H, ddd, J 1,1 2,3 8,3 Hz); 8,25 (1H, ddd, J 1,1 1,8 7,8 Hz); 7,81 (1H, t, J 8,5 Hz); 4,28 (1H, d, J 11,3 Hz); 4,05 (1H, d, J 11,3 Hz); 2,73 (1H, d, J 4,4 Hz); 2,67 (1H, d, J 4,4 Hz); 1,56 (3H, s)

ii) *N*-(2-(((2*S*)-2-Metyloxiranyl)metoxy)fenyl)acetamid

Do banky sa dala zlúčenina získaná pod a) (24,57 g, 90 mmol), 2-acetamidofenol (13,59 g, 90 mmol), Cs_2CO_3 (35,1 g, 108 mmol, práškový, bezvodý) a DMF (90 ml). Banka sa utesnila a zmes sa miešala magnetickým miešadlom pri laboratórnej teplote 2 hodiny. Vytvorila sa ťažká zrazenina a východiskové látky boli skonvertované v priebehu 2 hodín. Zmes sa rozdelila medzi EtOAc a vodu (400 + 400 ml). Organická fáza sa oddelila a vodná fáza sa premyla EtOAc (2 x 200 ml). Spojené organické fázy sa premyli vodou (200 ml), 1 M NaOH (2 x 200 ml) a roztokom NaCl (150 ml). Organický roztok sa vysušil nad Na_2SO_4 a po filtrácii sa nakoncentroval za zníženého tlaku. Surová látka sa vyčistila na oxide kremičitom (heptán/ EtOAc 5:1 až 1:1, postupne vzrastajúca polarita), pričom sa eluovalo 18,5 g (92 %) titulnej zlúčeniny. Optická čistota bola 97,4 % podľa chirálnej HPLC (Chiralpak™, izo-hexán/izo-propanol 95:5).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,39 – 8,32 (1H, m); 8,00 (1H, bs); 7,05 – 6,97 (2H, m); 6,95 – 6,88 (1H, m); 4,12 (1H, d, AB, J 11,0 Hz); 4,02 (1H, d, AB, J 11,0 Hz); 2,96 (1H, d, J 4,6 Hz); 2,79 (1H, d, J 4,8 Hz); 2,22 (3H, s); 1,49 (3H, s)

Epoxid D

N-{4-Fluór-2-[(2*S*)oxiranylmetoxy]fenyl}acetamid

bol pripravený z (2*S*)-2-[(5-fluór-2-nitrofenoxy)metyl]oxiránu podľa metódy opísanej pre epoxid A.

APCI-MS: m/z 226 [MH^+]

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,30 (dd, 1H, J = 5,2, J = 9,0), 7,71 (br, s, 1H), 8,6 – 8,8 (m, 2H), 4,36 (dd, 1H, J = 2,3, J = 11,3), 3,90 (dd, 1H, J = 6,3, J = 11,3), 3,40 (m, 1H), 2,97 (t, 1H, J = 4,4), 2,78 (dd, 1H, J = 2,7, J = 4,8), 2,21 (s, 3H).

Epoxid E

N-{2-[(2-Metyl-2-oxiranyl)metoxy]fenyl}benzamid

Zmes *N*-(2-hydroxyfenyl)benzamidu (159 mg, 0,75 mmol), 2-(chlórmetyl)-2-metyloxiránu (1,60 g, 15 mmol) a benzyltrietylamóniumchloridu (27 mg, 0,12 mmol) sa miešala pri 70 – 75 °C počas 6 h. Po ochladení na teplotu miestnosti sa pridala voda (2 ml) a zmes sa energicky pretrepala. Extrahovala sa dichlórmetánom (2 x 5 ml) a spojené organické extrakty sa premyli vodným roztokom NaOH (2 M, 5 ml) a vodou (10 ml). Vysušením pomocou Na_2SO_4 , odparením rozpúšťadla a flash chromatografiou na silikagéle s *n*-heptánom a etylacetátom (etylacetát od 25 do 50 %) sa získala titulná zlúčenina vo forme žltkastej tuhej látky (131 mg, 0,46 mmol, 62 %).

APCI-MS: m/z 284 [MH^+]

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,68 (br, s, 1H), 8,54 (m, 1H), 7,94 (m, 2H), 7,4 – 7,6 (m, 3H), 7,07 (m, 2H), 6,92 (m, 1H), 4,19 (d, 1H, J = 10,7), 4,06 (d, 1H, J = 10,7), 2,92 (d, 1H, J = 4,6), 2,78 (d, 1H, J = 4,6).

Epoxid F

N-Metyl-2-[(2-metyl-2-oxiranyl)metoxy]benzamid

bol pripravený z 2-hydroxy-*N*-metylbenzamidu (pripravený podľa zdroja Cohen et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 1998, 20, 6277 – 6286) podľa metódy opísanej pre *N*-{2-[(2-metyl-2-oxiranyl)metoxy]fenyl}benzamid.

APCI-MS: m/z 284 [MH^+]

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,68 (br, s, 1H), 8,54 (m, 1H), 7,94 (m, 2H), 7,4 – 7,6 (m, 3H), 7,07 (m, 2H), 6,92 (m, 1H), 4,19 (d, 1H, $J = 10,7$), 4,06 (d, 1H, $J = 10,7$), 2,92 (d, 1H, $J = 4,6$), 2,78 (d, 1H, $J = 4,6$), 1,51 (s, 3H).

Epoxid G

N-[4-Metyl-2-(2-oxiranylmetoxy)fenyl]acetamid

Zmes *N*-(2-hydroxy-4-metylphenyl)acetamidu (10 g, 60 mmol), 2-(brómmetyl)oxiránu (9,86 g, 72 mmol, 6,0 ml) a uhličitanu draselného (16,8 g, 120 mmol) v DMF (100 ml) sa zahrievala na 55 °C počas 2 h. Reakčná zmes sa potom zriedila etylacetátom a premyla sa vodnou HCl (1,5 %), nasýteným vodným roztokom $NaHCO_3$ a roztokom NaCl. Odparením rozpúšťadla a flash chromatografiou na silikagéle s *n*-heptánom a etyl acetátom (etylacetát od 35 do 70 %) sa získala titulná zlúčenina (5,65 g, 25 mmol, 43 %).

APCI-MS: m/z 222 [MH^+]

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,20 (d, 1H, $J = 8,2$), 7,78 (br, s, 1H), 6,79 (d, 1H, $J = 8,2$), 6,70 (s, 1H), 4,32 (dd, 1H, $J = 2,5$, $J = 11,4$), 3,93 (dd, 1H, $J = 5,9$, $J = 11,4$), 3,38 (m, 1H), 2,94 (t, 1H, $J = 4,8$), 2,77 (dd, 1H, $J = 2,7$, $J = 4,8$), 2,29 (s, 3H), 2,19 (s, 3H).

Epoxid H

N-[4-Metoxi-2-(2-oxiranylmetoxy)fenyl]acetamid

Pripravený z *N*-(2-hydroxy-4-metoxifenyl)acetamidu podľa metódy opísanej pre *N*-[4-metyl-2-(2-oxiranylmetoxy)fenyl]acetamid použitím uhličitanu cézneho namiesto uhličitanu draselného.

APCI-MS: m/z 238 [MH^+]

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,20 (d, 1H, $J = 8,8$), 7,62 (br, s, 1H), 6,4 – 6,6 (m, 2H), 6,70 (s, 1H), 4,32 (dd, 1H, $J = 2,5$, $J = 11,3$), 3,91 (dd, 1H, $J = 6,1$, $J = 11,3$), 3,77 (s, 3H), 3,37 (m, 1H), 2,94 (t, 1H, $J = 4,8$), 2,76 (dd, 1H, $J = 2,7$, $J = 4,8$), 2,18 (s, 3H).

Epoxid I

i) 2-Amino-3-fluórfenol

Do miešaného roztoku 2,6-difluórnitrobenzénu (1100 mg, 6,9 mmol) v suchom metanole (20 ml) sa pridal roztok sodíka (180 mg, 7,8 mmol) v suchom metanole (8 ml). Roztok sa miešal cez noc. Po nakoncentrovaní sa pridala voda a roztok sa extrahoval éterom, vysušil sa nad $MgSO_4$, prefiltroval a nakoncentroval na žltý zvyšok (870 mg, 5,08 mmol). Do roztoku žltého zvyšku v dichlórmetáne (10 ml) sa pridal bromid boritý (1 M v dichlórmetáne, 10 ml) a roztok sa miešal pri laboratórnej teplote cez noc. Pridala sa voda a roztok sa miešal ďalších 60 min. Organická fáza sa oddelila a vodná fáza sa extrahovala éterom. Spojená organická fáza sa vysušila nad $MgSO_4$, prefiltrovala a nakoncentrovala vo vákuu, čím sa získal hnedastý zvyšok. Tento zvyšok sa rozpustil v éteri a premyl sa 2 M hydroxidom sodným a vodou. Extrakty vo vode a hydroxide sodnom sa spojili a neutralizovali pomocou 6 M HCl, extrahovali sa éterom, vysušili nad $MgSO_4$ a odparili sa, čím sa získal žltý zvyšok, ktorý sa vyčistil flash chromatografiou na silikagéle pomocou zmesi EtOAc/heptán 1:3 ako eluentu, čím sa získal požadovaný produkt (720 mg, 4,6 mmol), ktorý sa priamo suspendoval s paládiom na aktívnom uhli (140 mg) v zmesi vody a etanolu (30 ml). V priebehu 5 minút sa pridal bórhydrid sodný (530 mg) a suspenzia sa miešala pri laboratórnej teplote (1 h). Katalyzátor sa odstránil filtráciou cez vrstvu celitu. Filtrát sa okyslil 6 M kyselinou chlorovodíkovou, aby sa zlikvidoval akýkoľvek zvyšný bórhydrid, neutralizoval sa 2 M hydroxidom sodným a extrahoval sa éterom. Éterické extrakty sa vysušili nad $MgSO_4$ a odparili.

APCI-MS: m/z 128,2 [MH^+]

ii) N-[2-Fluór-6-(2-oxiranylmetoxy)fenyl]acetamid

Do miešaného roztoku 2-amino-3-fluórphenolu (300 mg, 2,36 mmol) v zmesi vody a metanolu (10 ml) sa pridával acetanhydrid, kým sa nespotreboval všetok 2-amino-3-fluórphenol. Roztok sa nakoncentroval na zvyšok N-(2-fluór-6-hydroxyfenyl)acetamidu. Do zmesi N-(2-fluór-6-hydroxyfenyl)acetamidu (399 mg, 2,36 mmol) a uhličitanu draselného (652 mg, 4,72 mmol) v DMF (5 ml) sa pridal epibromhydrín (388 mg, 2,8 mmol) a zmes sa miešala pri 70 °C počas 3 hodín. Pridala sa voda a etylacetát, organická fáza sa oddelila, vysušila a nakoncentrovala sa. Získaný zvyšok sa vyčistil pomocou RP-HPLC (10 – 40 % CH₃CN), čím sa získal požadovaný produkt vo forme tuhej látky (242 mg, 1,08 mmol).

APCI-MS: m/z 226 [MH⁺]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,15 (m, 1H), 6,87 (br, s, 1H), 6,6 - 6,8 (m, 2H), 4,30 (dd, 1H, *J* = 2,3, *J* = 11,3), 3,93 (dd, 1H, *J* = 5,7, *J* = 11,3), 3,34 (m, 1H), 2,91 (t, 1H, *J* = 4,4), 2,75 (dd, 1H, *J* = 2,8, *J* = 4,8), 2,20 (br, s, 3H).

Epoxid J

N-(2-Oxiranylmetoxyfenyl)benzamid

Do miešaného roztoku N-(2-hydroxyfenyl)benzamidu (0,81 g, 3,80 mmol) a uhličitanu cézneho (1,61 g, 4,94 mmol) v acetonitrile sa pridal epibromhydrín (0,63 ml, 7,60 mmol). Po 4 hodinách sa reakčná zmes rozdelila medzi dichlórmetán a vodu. Po odparení organického rozpúšťadla sa zvyšok vykryštalizoval z petroléteru a dietyléteru, čím sa získalo 0,741 g, 73 %.

APCI-MS: m/z 227 [MH⁺]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,65 (bs, 1H), 8,55 (bs, 1H), 7,94 (d, 2H), 7,53 (m, 3H), 7,08 (bs, 2H), 6,96 (bs, 1H), 4,42 (d, 1H), 4,02, (m, 1H), 3,41 (bs, 1H), 2,96 (s, 1H), 2,80 (s, 1H).

Epoxid K

N-Metyl-2-oxiranylmetoxybenzamid

Do roztoku 2-hydroxy-*N*-metylbenzamidu (0,5 g, 3,31 mmol pripraveného podľa Cohen, Seth M et al., J. Am. Chem. Soc. (1998), 120 (25), 6277-6286) a uhličitanu cézneho (2,16 g, 6,62 mmol) v acetonitrile sa pridal epibromhydrín (0,274 ml, 3,31 mmol). Zmes sa zahrievala na 50 °C 2 hodiny a po ochladení na laboratórnu teplotu sa rozdelila medzi vodu (50 ml) a dichlórmetán (100 ml). Dichlórmetán sa vysušil a odparil. Chromatografiou (EtOAc) sa získalo 0,43 g (64 %) produktu vo forme tuhej látky.

APCI-MS: m/z 208 [MH^+]

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,20 (dd, 1H), 7,85 (bs, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 6,95 (dd, 1H), 4,46 (dd, 1H), 4,11 (dd, 1H), 3,41 (m, 1H), 3,02 (d, 3H), 2,97 (t, 1H), 2,84 (dd, 1H).

Epoxid L

N-(2-Metyl-6-oxiranylmetoxyfenyl)acetamid

Zmes 3-metyl-2-acetamidofenolu (0,165 g, 1 mmol) a epichlórhydrínu (1,84 g, 20 mmol) sa miešala pri 70 °C, čím sa získal číry roztok. Pridal sa trietylbenzylamóniumchlorid (0,15 g, 1 mmol) a miešanie pokračovalo pri 125 °C počas 15 minút. Po ochladení na laboratórnu teplotu sa pridal 1 M roztok NaOH a roztok sa extrahoval dichlórmetánom. Organický extrakt sa premyl vodou a vysušil sa. Po odparení dichlórmetánu sa získaný hnedastý olej vyčistil chromatografiou na oxide kremičitom s 50 – 70 % EtOAc v heptáne, čím sa získal produkt vo forme bezfarebného oleja (0,12 g, 0,54 mmol).

APCI-MS: m/z 208 [MH^+]

Epoxid M

(2-Oxiranylmetoxyfenyl)acetamid kyseliny 3,5-dimetyl-1-*H*-pyrol-2-karboxylovej

Zlúčenina bola pripravená z (2-fenyl)acetamidu kyseliny 3,5-dimetyl-1-*H*-pyrol-2-karboxylovej (300 mg, 1,3 mmol) analogicky ako epoxid L.

APCI-MS: m/z 287 [MH^+]

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,46 (m, 1H), 8,31 (m, 1H), 6,99 (m, 2H), 6,87 (m, 1H), 5,85 (m, 1H), 4,34 (m, 1H), 3,92 (m, 1H), 3,36 (m, 1H), 2,91 (m, 2H), 2,71 (m, 1H), 2,47 (m, 3H), 2,25 (m, 3H).

(i) (2-Fenyl)acetamid kyseliny 3,5-dimetyl-1-*H*-pyrol-2-karboxylovej

2-Aminofenol (545 mg, 5 mmol), kyselina 3,5-dimetyl-1-*H*-pyrol-2-karboxylová (ii) (695 mg, 5 mmol) a HATU (1900 mg, 5 mmol) sa miešali v DMF (20 ml). Pridával sa diizopropyletylamín až do pH 8. Zmes sa miešala cez noc a potom sa nakoncentrovala. Zvyšok sa vyčistil na C18 (acetonitril/voda 10/90 až 40/60 s 0,5 % kyselinou trifluóroctovou), čím sa získala titulná zlúčenina (550 mg, 48 %).

APCI-MS: m/z 231 [MH^+]

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,22 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,11 (m, 2H), 7,03 (m, 1H), 6,88 (m, 1H), 5,88 (s, 1H), 2,44 (s, 1H), 2,24 (s, 1H).

(ii) Kyselina 3,5-dimetyl-1-*H*-pyrol-2-karboxylová

Do roztoku etyl 3,5-dimetyl-2-pyrolekarboxylátu (Aldrich) (504 mg, 3 mmol) v THF/ H_2O /MeOH (5:1:1, 30 ml) sa pridával NaOH (480 mg, 12 mmol) v H_2O (12 ml). Zmes sa miešala pri 75 °C cez noc. Táto homogénna zmes sa premyla éterom. Do vodnej vrstvy sa pridával nasýtený vodný roztok $KHSO_4$, kým pH nebolo približne 3. Roztok sa extrahoval dichlórmetánom. Extrakty sa vysušili nad $MgSO_4$ a odparili. Zvyšok sa vyčistil na oxide kremičitom (etylacetát/metanol 90/10), čím sa získala titulná zlúčenina (375 mg, 90 %).

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,75 (s, 1H), 5,83 (s, 1H), 2,25 (s, 1H), 2,38 (s, 1H).

Amin N

1-(4-Chlórbenzyl)piperidínamin

1-Chlór-4-(chlórmetyl)benzén (1,61 g, 10 mmol) sa pridal do miešaného roztoku *tert*-butyl 4-piperidinyľkarbamátu (2,02 g, 10,1 mmol) a trietylaminu (10 ml) v suchom DMF (100 ml). Roztok sa miešal cez noc pri teplote miestnosti a rozpúšťadlo sa potom odparilo za zníženého tlaku. Zvyšok sa rozpustil v dichlórmetáne (150 ml) a pridala sa kyselina trifluóroctová (30 ml). Po 3 h miešania pri laboratórnej teplote sa roztok zriedil dichlórmetánom (150 ml) a extrahoval sa vodou (2 x 150 ml). pH spojených vodných extraktov sa upravilo na 10 pridaním 2 M NaOH. Roztok sa extrahoval éterom (3 x 100 ml). Vysušením síranom sodným a odparením rozpúšťadla sa získala titulná zlúčenina vo forme žltkastého oleja (1,91 g, 8,5 mmol, 85 %).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,2 – 7,3 (m, 4H), 3,41 (s, 2H), 2,76 (m, 2H), 2,63 (m, 1H), 1,98 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,3 – 1,6 (m, 4H). APCI-MS: m/z 225 [MH^+]

Amin O

(3*S*)-1-(4-Chlórbenzyl)-3-pyrolidinamin

bol pripravený podľa metódy opísanej pre amin N z *tert*-butyl (3*S*)pyrolidinyľkarbamátu.

APCI-MS: m/z 211 [MH^+]

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,2 – 7,3 (m, 4H), 5,55 (d, 2H), 3,49 (m, 1H), 2,66 (m, 2H), 2,41 (m, 1H), 2,29 (dd, 1H), 2,18 (m, 1H), 1,68 (br, s, 2H), 1,48 (m, 1H).

Amin P

(3*R*)-1-(4-Chlórbenzyl)-3-pyrolidinamin

bol pripravený podľa metódy opísanej pre amin N z *tert*-butyl (3*R*)pyrolidinyľkarbamátu.

APCI-MS: m/z 211 [MH^+]

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,2 – 7,3 (m, 4H), 5,55 (d, 2H), 3,49 (m, 1H), 2,66 (m, 2H), 2,41 (m, 1H), 2,29 (dd, 1H), 2,18 (m, 1H), 1,68 (br, s, 2H), 1,48 (m, 1H).

Amin Q

3-(4-Chlórfenoxy)piperidín

tert-Butyl 3-hydroxy-1-piperidínkarboxylát (1,85 g, 9,18 mmol, pripravený podľa Costa et al., *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 4334 – 4343) a trifenyľfosfín (2,41 g, 9,18 mmol) sa rozpustili v suchom THF (25 ml) pod dusíkom. Roztok sa ochladil na 0 °C, pridal sa roztok 4-chlórfenolu (1,18 g, 9,18 mmol) v suchom THF (10 ml) a po ňom dietyľazodikarboxylát (DEAD) (1,60 g, 9,18 mmol, 1,45 ml). Po 15 minútach sa teplota zmesi sa nechala vystúpiť na teplotu miestnosti a zmes sa miešala cez noc. Rozpúšťadlo sa odstránilo za zníženého tlaku a zvyšok sa miešal so zmesou éteru a *n*-heptánu (1 : 2, 50 ml). Tuhý trifenyľfosfínoxid sa odfiltroval a roztok sa premyl vodným roztokom NaOH (1 M, 3 x 75 ml). Odparením rozpúšťadla a flash chromatografiou na silikagéle s *n*-heptánom a etyl acetátom (etylacetát od 5 do 25 %) sa získala titulná zlúčenina chránená BOC, ktorá sa rozpustila v dichlórmétáne (20 ml). Pridala sa kyselina trifluóroctová (10 ml) a reakčná zmes sa miešala cez noc pri teplote miestnosti. Roztok sa nakoncentroval za zníženého tlaku a produkt sa vyčistil flash chromatografiou na silikagéle ($\text{MeOH}/\text{CHCl}_3/\text{NH}_3$, 100 : 100 : 1), čím sa získal bezfarebný olej (0,23 g, 12 %).

APCI-MS: m/z 212 [MH^+]

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,19 (m, 2H), 6,84 (m, 2H), 4,25 (m, 1H), 3,17 (m, 1H), 2,7 – 2,9 (m, 4H), 1,97 (m, 1H), 1,7 – 1,9 (m, 2H), 1,53 (m, 1H).

Amin R

1-(4-Brómbenzyl)-4-piperidínylamín

Do roztoku 4-brómbenzylbromidu (1,0 g, 4,1 mmol) v dichlórmétáne (20 ml) a diizopropyletylamíne (1 ml) sa pridal *tert*-butyl 4-piperidínylkarbamát (1,0 g, 5,0 mmol). Roztok sa miešal pri teplote miestnosti cez noc. Rozpúšťadlo sa odparilo a k získanej bielej tuhej látke sa pridalo 25 ml 50 % TFA v dichlórmétáne. Zmes sa potom miešala pri teplote miestnosti 2 h a odparila sa dosucha. Získaná tuhá látka sa rozpustila vo vode

a extrahovala sa toluénom. Po odstránení toluénu sa vodná fáza zalkalizovala 1 M NaOH na pH 13. Vodná fáza sa potom extrahovala dichlórmetánom 3 krát a kombinované extrakty sa vysušili a odparili, čím sa získal čistý produkt vo forme žltkastého oleja (0,96 g, 3,6 mmol).

APCI-MS: m/z 269 [M⁺]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,42 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 3,43 (s, 2H), 2,78 (m, 3H), 2,43 (bs, 2H), 2,10 (t, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,44 (m, 2H).

Nasledujúce amíny S, T, U boli syntetizované analogickými metódami ako amín R.

Amín S

1-(3,4-Difluórbenzyl)-4-piperidinylamín

APCI-MS: m/z 227 [MH⁺]

Amín T

1-(3-Chlór-4-fluórbenzyl)-4-piperidinylamín

APCI-MS: m/z 243 [MH⁺]

Amín U

1-(4-Fluórbenzyl)-4-piperidinylamín

APCI-MS: m/z 209 [MH⁺]

Příklad 17

N-(2-[[[(2S)-3-({-(4-chlórfenyl)metyl]-4-piperidiny]amino)-2-hydroxypropyl]oxy]fenyl)acetamid bi(trifluóracetát)

Roztok 1-(4-chlórbenzyl)piperidínaminu (0,80 g, 3,57 mmol) a N-{2-[(2S)oxiranylmetoxy]fenyl}acetamidu (0,74 g, 3,57 mmol) v etanole (50 ml, 99,5 %) sa refluxoval 4 h. Rozpúšťadlo sa oddestilovalo za zníženého tlaku. Zvyšok sa vyčistil

preparatívnu HPLC (kolóna Kromasil C18; eluent: [acetonitril + 0,1 % TFA/voda + 0,1 % TFA]), čím sa získala bezfarebná tuhá látka (1,158 g, 1,75 mmol, 49 %).

APCI-MS: m/z 432 $[MH^+]$

Príklad 18

N-(2-((2*R*)-3-[1-(4-chlórbenzyl)piperidin-4-ylamino]-2-hydroxy-2-metylpropoxy}fenyl)acetamid

1-(4-Chlórbenzyl)-4-piperidinamín (62 mg, 0,276 mmol) a N-(2-((2*R*)-2-metyloxiranyl)metoxy}fenyl)acetamid (61 mg, 0,276 mmol) v etanole (1,5 ml) sa miešal v zatavenej ampulke pri 80 °C počas 4 hodín. Reakčná zmes sa zriedila vodou a vyčistila sa HPLC na reverznej fáze, čím sa získalo 130 mg (70 %) titulnej zlúčeniny vo forme ditrifluóracetátu po lyofilizácii. Optická čistota 86 % bola určená chirálnou HPLC na kolóne Chiralpak AD.

APCI-MS: m/z 446,1 $[M^+]$

Príklad 19

N-(2-((3-((1-(4-chlórfenyl)metyl)-4-piperidiny)amino)-2-hydroxy-2-metylpropyl)oxy}fenyl)acetamid

Pripravený podľa metódy opísanej v príklade 18 z racemického epoxidu.

APCI-MS: m/z 446,1 $[M^+]$

Príklad 20

N-(2-((2*S*)-3-[1-(4-chlórbenzyl)piperidin-4-ylamino]-2-hydroxy-2-metylpropoxy}fenyl)acetamid

Pripravený podľa metódy opísanej v príklade 18 z N-(2-(((2*S*)-2-metyloxiranyl)metoxy}fenyl)acetamidu. Získal sa výťažok > 98 %.

APCI-MS: m/z 446,1 $[M^+]$

Všeobecný postup (příklady 21 – 43)

Do roztoku amínu v EtOH (0,1 M, 0,2 ml) sa pridal roztok epoxidu v DMSO (0,1 M, 0,2 ml). Reakčná zmes sa zahrievala na 80 °C 24 hodín.

Příklad 21

N-{2-[[((2S)-3-{[1-(4-fluórbenzyl)-4-piperidiny]amino}-2-hydroxypropyl)oxy]fenyl}acetamid

APCI-MS: m/z 416 [MH⁺]

Příklad 22

N-{2-[[((2S)-3-{[1-(4-chlórbenzyl)-4-piperidiny]amino}-2-hydroxypropyl)oxy]-4-fluórfenyl}acetamid

APCI-MS: m/z 450 [MH⁺]

Příklad 23

N-{4-fluór-2-[[((2S)-3-{[1-(4-fluórbenzyl)-4-piperidiny]amino}-2-hydroxypropyl)oxy]fenyl}acetamid

APCI-MS: m/z 434 [MH⁺]

Příklad 24

N-{2-[[((2S)-3-[[[(3S)-1-(4-chlórbenzyl)pyrolidiny]amino]-2-hydroxypropyl)oxy]-4-fluórfenyl}acetamid

APCI-MS: m/z 436 [MH⁺]

Příklad 25

N-{2-[[((2S)-3-[[[(3R)-1-(4-chlórbenzyl)pyrolidiny]amino]-2-hydroxypropyl)oxy]-4-fluórfenyl}acetamid

APCI-MS: m/z 436 [MH⁺]

Príklad 26

N-[2-(3-([1-(4-fluórbenzyl)-4-piperidiny]amino)-2-hydroxy-2-metylpropoxy)fenyl]acetamid

APCI-MS: m/z 430 [MH⁺]

Príklad 27

N-[2-(3-([1-(4-chlórbenzyl)-4-piperidiny]amino)-2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-fluórfenyl]acetamid

APCI-MS: m/z 464 [MH⁺]

Príklad 28

N-[4-fluór-2-(3-([1-(4-fluórbenzyl)-4-piperidiny]amino)-2-hydroxy-2-metylpropoxy)fenyl]acetamid

APCI-MS: m/z 448 [MH⁺]

Príklad 29

N-[2-(3-([1-(4-chlórbenzyl)-4-piperidiny]amino)-2-hydroxypropoxy)-4-metylphenyl]acetamid

APCI-MS: m/z 446 [MH⁺]

Príklad 30

N-[2-(3-([1-(4-fluórbenzyl)-4-piperidiny]amino)-2-hydroxypropoxy)-4-metylphenyl]acetamid

APCI-MS: m/z 430 [MH⁺]

Príklad 31

N-[2-(3-([1-(4-chlórbenzyl)-4-piperidiny]amino)-2-hydroxypropoxy)fenyl]benzamid

APCI-MS: m/z 494 [MH⁺]

Príklad 32

N-[2-(3-[[1-(4-fluórbenzyl)-4-piperidiny]amino}-2-hydroxypropoxy)fenyl]benzamid

APCI-MS: m/z 478 [MH⁺]

Príklad 33

N-[2-(3-[[[(3S)-1-(4-chlórbenzyl)pyrolidiny]amino}-2-hydroxypropoxy)fenyl]benzamid

APCI-MS: m/z 480 [MH⁺]

Príklad 34

N-[2-(3-[[[(3R)-1-(4-chlórbenzyl)pyrolidiny]amino}-2-hydroxypropoxy)fenyl]benzamid

APCI-MS: m/z 480 [MH⁺]

Príklad 35

N-[2-(3-[[1-(4-brómbenzyl)-4-piperidiny]amino}-2-hydroxypropoxy)fenyl]benzamid

APCI-MS: m/z 540 [MH⁺]

Príklad 36

N-[2-(3-[[1-(4-chlórbenzyl)-4-piperidiny]amino}-2-hydroxy-2-metylpropoxy)fenyl]benzamid

APCI-MS: m/z 508 [MH⁺]

Príklad 37

N-[2-(3-[[1-(4-fluórbenzyl)-4-piperidiny]amino}-2-hydroxy-2-metylpropoxy)fenyl]benzamid

APCI-MS: m/z 492 [MH⁺]

Príklad 38

N-[2-(3-[[[(3R)-1-(4-chlórbenzyl)pyrolidiny]amino}-2-hydroxy-2-metylpropoxy)fenyl]benzamid

APCI-MS: m/z 494 [MH⁺]

Príklad 39

N-[2-(3-{{1-(4-brómbenzyl)-4-piperidiny]amino}-2-hydroxy-2-metylpropoxy)fenyl]benzamid

APCI-MS: *m/z* 554 [MH⁺]

Príklad 40

N-[2-(3-{{1-(4-chlórbenzyl)-4-piperidiny]amino}-2-hydroxypropoxy)-4-metoxifenyl]acetamid

APCI-MS: *m/z* 462 [MH⁺]

Príklad 41

N-[2-(3-{{1-(4-chlórbenzyl)-4-piperidiny]amino}-2-hydroxypropoxy)-6-fluórfenyl]acetamid

APCI-MS: *m/z* 450 [MH⁺]

Príklad 42

N-[2-fluór-6-(3-{{1-(4-fluórbenzyl)-4-piperidiny]amino}-2-hydroxypropoxy)fenyl]acetamid

APCI-MS: *m/z* 434 [MH⁺]

Príklad 43

2-(3-{{1-(4-chlórbenzyl)-4-piperidiny]amino}-2-hydroxy-2-metylpropoxy)-*N*-metylbenzamid

APCI-MS: *m/z* 446 [MH⁺]

Príklad 44

N-(2-{3-[1-(3,4-dichlórbenzyl)piperidin-4-ylamino]-2-hydroxypropoxy}fenyl)benzamid

Do roztoku *N*-(2-oxiranylmethoxyfenyl)benzamid (0,2 ml, 0,1 M v DMSO) sa pridá 1-(3,4-dichlórbenzyl)piperidin-4-ylamín (0,2 ml, 0,1 M v EtOH). Získaná zmes sa zahrieva na 75 – 80 °C 24 hodín. Etanol sa odstráni a produkt sa vyčistil preparatívnou LC/MS.

APCI-MS: *m/z* 529 [MH⁺]

Nasledujúce zlúčeniny 45 – 63 boli syntetizované analogickými metódami ako v príklade 44.

Príklad 45

N-(2-{3-[1-(3-chlór-4-fluórbenzyl)piperidin-4-ylamino]-2-hydroxypropoxy}fenyl)benzamid

APCI-MS: m/z 513 [MH⁺]

Príklad 46

N-(2-{3-[1-(3,4-difluórbenzyl)piperidin-4-ylamino]-2-hydroxypropoxy}fenyl)benzamid

APCI-MS: m/z 496 [MH⁺]

Príklad 47

N-(2-{3-[1-(3,4-dichlórbenzyl)piperidin-4-ylamino]-2-hydroxypropoxy}-6-metylfenyl)acetamid

APCI-MS: m/z 481 [MH⁺]

Príklad 48

N-(2-{3-[1-(4-fluórbenzyl)piperidin-4-ylamino]-2-hydroxypropoxy}-6-metylfenyl)acetamid

APCI-MS: m/z 430 [MH⁺]

Príklad 49

N-(2-{3-[1-(4-brómbenzyl)piperidin-4-ylamino]-2-hydroxy-2-metylpropoxy}fenyl)acetamid

APCI-MS: m/z 490 [M⁺]

Príklad 50

N-(2-{3-[1-(3,4-dichlórbenzyl)piperidin-4-ylamino]-2-hydroxy-2-metylpropoxy}fenyl)acetamid

APCI-MS: m/z 481 [MH⁺]

Príklad 51

N-(2-{3-[1-(3-chlór-4-fluórbenzyl)piperidin-4-ylamino]-2-hydroxy-2-metylpropoxy}fenyl)acetamid

APCI-MS: m/z 464 [MH⁺]

Príklad 52

N-(2-{3-[1-(3,4-difluórbenzyl)piperidin-4-ylamino]-2-hydroxy-2-metylpropoxy}fenyl)acetamid

APCI-MS: m/z 448 [MH⁺]

Príklad 53

2-{3-[1-(4-brómbenzyl)piperidin-4-ylamino]-2-hydroxypropoxy}-N-metylbenzamid

APCI-MS: m/z 476 [M⁺]

Príklad 54

2-{3-[1-(3,4-dichlórbenzyl)piperidin-4-ylamino]-2-hydroxypropoxy}-N-metylbenzamid

APCI-MS: m/z 467 [M⁺]

Príklad 55

2-{3-[1-(4-chlórbenzyl)piperidin-4-ylamino]-2-hydroxypropoxy}-N-metylbenzamid

APCI-MS: m/z 432 [MH⁺]

Príklad 56

2-{3-[1-(4-fluórbenzyl)piperidin-4-ylamino]-2-hydroxypropoxy}-N-metylbenzamid

APCI-MS: m/z 416 [MH⁺]

Příklad 57

(2-{3-[1-(4-brómbenzyl)piperidin-4-ylamino]-2-hydroxypropoxy}fenyl)amid kyseliny 3,5-dimetyl-1H-pyrol-2-karboxylovej

APCI-MS: m/z 456 [MH⁺]

Příklad 58

(2-{3-[1-(3-chlórbenzyl)piperidin-4-ylamino]-2-hydroxypropoxy}fenyl)amid kyseliny 3,5-dimetyl-1H-pyrol-2-karboxylovej

APCI-MS: m/z 512 [MH⁺]

Příklad 59

(2-{3-[1-(3-fluórbenzyl)piperidin-4-ylamino]-2-hydroxypropoxy}fenyl)amid kyseliny 3,5-dimetyl-1H-pyrol-2-karboxylovej

APCI-MS: m/z 495 [MH⁺]

Příklad 60

N-(2-{3-[1-(4-brómbenzyl)piperidin-4-ylamino]-2-hydroxypropoxy}fenyl)acetamid

APCI-MS: m/z 476 [M⁺]

Příklad 61

N-(2-{3-[1-(3-chlór-4-fluórbenzyl)piperidin-4-ylamino]-2-hydroxypropoxy}fenyl)acetamid

APCI-MS: m/z 450 [MH⁺]

Příklad 62

N-(2-{3-[1-(3,4-difluórbenzyl)piperidin-4-ylamino]-2-hydroxypropoxy}fenyl)acetamid

APCI-MS: m/z 434 [MH⁺]

Príklad 63

N-(2-{3-[1-(4-fluórbenzyl)piperidin-4-ylamino]-2-hydroxypropoxy}fenyl)acetamid

APCI-MS: m/z 416 [MH⁺]

Test chemotaxie THP-1

Úvod

Test meral chemotaktickú odozvu vyvolaná chemokínom MIP-1 α v ľudskej monocytickej bunkovej línii THP-1. Zlúčeniny z príkladov boli hodnotené na základe svojej schopnosti potláčať chemotaktickú odozvu na štandardnú koncentráciu chemokínu MIP-1 α

Metódy

Kultúra buniek THP-1

Bunky sa rýchlo rozmrazili pri 37 °C zo zmrazených alikvótov a resuspendovali sa v 25 cm banke obsahujúcej 5 ml média RPMI-1640 suplementovaného Glutamaxom a 10 % teplom inaktivovaného fetálneho teľacieho séra bez antibiotík (RPMI + 10 % HIFCS). V deň 3 sa médium zlikviduje a nahradí čerstvým médiom.

Bunky THP-1 sa rutinne kultivujú v médiu RPMI-1640 suplementovanom 10 % teplom inaktivovaným fetálnym teľacím sérom a glutamaxom, ale bez antibiotík. Optimálny rast buniek vyžaduje, aby boli pasážované každé 3 dni a aby bola minimálna subkultivačná hustota 4×10^5 buniek/ml.

Chemotaktický test

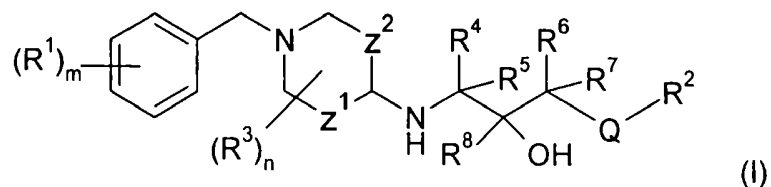
Bunky sa vybrali z banky a premyli sa centrifugovaním v RPMI + 10 % HIFCS + glutamax. Bunky sa potom resuspendovali pri 2×10^7 buniek/ml v čerstvom médiu (RPMI + 10 % HIFCS + glutamax), do ktorého sa pridal kalceín-AM (5 μ l zásobného roztoku do 1 ml, aby sa získala konečná koncentrácia 5×10^{-6} M). Po jemnom miešaní sa bunky inkubovali pri 37 °C v CO₂ inkubátore počas 30 minút. Bunky sa potom zriedili na 50 ml médiom a premyli sa dvakrát centrifugovaním pri 400 x g. Označené bunky sa potom resuspendovali pri bunkovej koncentrácii 1×10^7 buniek/ml a inkubovali sa s rovnakým

objemom MIP-1 α antagonistu (10^{-10} M až 10^{-6} M konečnej koncentrácie) v priebehu 30 minút pri 37 °C v zvlhčovanom CO₂ inkubátore.

Chemotaxia sa uskutočnila pomocou 96-jamkových chemotaktických platničiek Neuroprobe použitím 8 μ m filtrov (kat. č. 101-8). Tridsať mikrolitrov chemoatraktantu suplementovaného rôznymi koncentraciami antagonistov alebo vehikulom sa pridalo do dolných jamiek platničky trojmo. Na ne sa opatrne položil filter a na povrch filtra sa pridalo 25 μ l buniek predinkubovaných príslušnou koncentraciou antagonistu alebo vehikula. Platnička sa potom inkubovala 2 hodiny pri 37 °C v zvlhčovanom CO₂ inkubátore. Bunky ostávajúce na povrchu sa potom oddelili adsorpciou a celá platnička sa centrifugovala pri 2000 ot./min počas 10 minút. Filter sa odstránil a bunky, ktoré migrovali do dolných jamiek, sa kvantifikovali fluorescenciou s bunkami asociovaného kalceín-AM. Migrácia buniek bola potom vyjadrená vo fluorescenčných jednotkách po odčítaní slepých pokusov a hodnoty sa štandardizovali na % migrácie porovnaním fluorescenčných hodnôt s hodnotami známeho počtu označených buniek. Účinok antagonistov bol vypočítaný ako % inhibície, keď sa počet migrovaných buniek porovnal s vehikulom.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Derivát fenylu všeobecného vzorca I



kde

m je 0, 1, 2 alebo 3;

každé R^1 nezávisle predstavuje halogén, kyano, nitro, karboxyl, hydroxyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_6 alkoxykarbonyl, C_1 - C_6 haloalkyl, C_1 - C_6 haloalkoxy, $-NR^9R^{10}$, C_3 - C_6 cykloalkylamino, C_1 - C_6 alkyltio, C_1 - C_6 alkylkarbonyl, C_1 - C_6 alkylkarbonylamino, sulfónamido, C_1 - C_6 alkylsulfonyl, $-C(O)NR^{11}R^{12}$, $-NR^{13}C(O)-(NH)_pR^{14}$, fenyl, alebo C_1 - C_6 alkyl voliteľne substituovaný karboxylom alebo C_1 - C_6 alkoxykarbonylom;

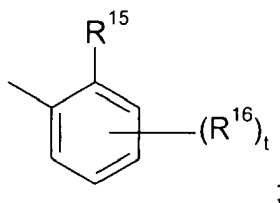
p je 0 alebo 1;

Z^1 predstavuje väzbu alebo skupinu $(CH_2)_q$, kde q je 1 alebo 2;

Z^2 predstavuje väzbu alebo skupinu CH_2 s výhradou, že Z^1 a Z^2 súčasne nepredstavujú väzbu;

Q predstavuje atóm kyslíka alebo síry alebo skupinu CH_2 alebo NH ;

R^2 predstavuje skupinu



n je 0, 1 alebo 2;

každé R^3 nezávisle predstavuje C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxykarbonyl, $-CH_2OH$ alebo karboxyl;

R^4 , R^5 , R^6 a R^7 každé nezávisle predstavuje atóm vodíka alebo C_1 - C_6 alkyl, alebo R^4 , R^5 , R^6 a R^7 spolu predstavujú C_1 - C_4 -alkylénový reťazec spájajúci dva atómy uhlíka, na ktoré sú pripojené, za vzniku 4- až 7-členného nasýteného karbocyklu, alebo R^5 , R^6 a R^7 každé predstavuje atóm vodíka a R^4 a R^8 spolu s atómami uhlíka, na ktoré sú naviazané, tvoria 5- až 6-členný nasýtený karbocyklus;

R^8 predstavuje atóm vodíka, C_1 - C_6 alkyl, alebo je pripojené na R^4 s vyššie uvedeným významom;

R^9 a R^{10} každé nezávisle predstavujú atóm vodíka alebo C_1 - C_6 alkyl, alebo R^9 a R^{10} spolu s atómom dusíka, na ktorý sú naviazané, tvoria 4- až 7-členný nasýtený heterocyklus;

R^{11} a R^{12} každé nezávisle predstavuje atóm vodíka alebo C_1 - C_6 alkyl voliteľne substituovaný C_1 - C_6 alkoxykarbonylom;

R^{13} predstavuje atóm vodíka alebo C_1 - C_6 alkyl;

R^{14} predstavuje atóm vodíka alebo C_1 - C_6 alkyl voliteľne substituovaný karboxylom, C_1 - C_6 alkoxykom alebo C_1 - C_6 alkoxykarbonylom;

R^{15} predstavuje karboxyl, C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_6 alkylkarbonyl, C_1 - C_6 alkoxykarbonyl, C_1 - C_6 alkoxykarbonyl C_1 - C_6 alkyl alebo skupinu $-NR^{17}R^{18}$, $-NHSO_2CH_3$, $-C(O)NR^{17}R^{18}$, $-NHC(O)NR^{17}R^{18}$, $-OC(O)NR^{17}R^{18}$, $-OCH_2C(O)NR^{17}R^{18}$, $-NHC(O)OR^{19}$ alebo $-NHC(O)R^{20}$;

t je 0, 1, 2 alebo 3;

každé R^{16} nezávisle predstavuje halogén, kyano, nitro, karboxyl, hydroxyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_6 alkoxykarbonyl, C_1 - C_6 haloalkyl, C_1 - C_6 haloalkoxy, $-NR^{21}R^{22}$, C_3 - C_6 cykloalkylamino, C_1 - C_6 alkyltio, C_1 - C_6 alkylkarbonyl, C_1 - C_6 alkylkarbonylamino, sulfónamido, C_1 - C_6 alkylsulfonyl,

$-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{23}\text{R}^{23}$, $-\text{NR}^{25}\text{C}(\text{O})(\text{NH})_v\text{R}^{26}$, fenyl, alebo $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl voliteľne substituovaný karboxylom alebo $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkoxykarbonylom;

R^{17} a R^{18} každé nezávisle predstavujú atóm vodíka alebo $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl voliteľne substituovaný karboxylom alebo $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkoxykarbonylom, alebo R^{17} a R^{18} spolu s atómom dusíka, na ktorý sú naviazané, tvoria 4- až 7-členný nasýtený heterocyklus;

R^{19} predstavuje atóm vodíka alebo $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl voliteľne substituovaný karboxylom alebo $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkoxykarbonylom;

R^{20} predstavuje skupinu $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alkenyl, $\text{C}_3\text{-C}_6$ cykloalkyl, adamantyl, $\text{C}_5\text{-C}_6$ cykloalkenyl, fenyl alebo nasýtený alebo nenasýtený 5- až 10-členný heterocyklický kruh obsahujúci aspoň jeden heteroatóm vybraný spomedzi dusíka, kyslíka a síry, z ktorých každý môže byť voliteľne substituovaný jedným alebo viacerými substituentmi nezávisle vybranými spomedzi nasledujúcich: nitro, hydroxyl, oxo, halogén, karboxyl, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkoxy, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyltio, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkylkarbonyl, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkoxykarbonyl, fenyl a $-\text{NHC}(\text{O})-\text{R}^{27}$;

R^{21} a R^{22} každé nezávisle predstavujú atóm vodíka alebo $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, alebo R^{21} a R^{22} spolu s atómom dusíka, na ktorý sú naviazané, tvoria 4- až 7-členný nasýtený heterocyklus;

R^{23} a R^{24} každé nezávisle predstavuje atóm vodíka alebo $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl voliteľne substituovaný $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkoxykarbonylom;

v je 0 alebo 1;

R^{25} predstavuje atóm vodíka alebo $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl;

R^{26} predstavuje atóm vodíka alebo $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl voliteľne substituovaný karboxylom, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkoxykom alebo $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkoxykarbonylom; a

R^{27} predstavuje $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, amino ($-\text{NH}_2$) alebo fenyl;

alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ alebo solvát.

2. Zlúčenina podľa nároku 1, kde m je 1 alebo 2.
3. Zlúčenina podľa nároku 2, kde každé R^1 predstavuje atóm halogénu.
4. Zlúčenina podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 3, kde Q predstavuje atóm kyslíka.
5. Zlúčenina podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 4, kde R^{15} predstavuje skupinu $-NHC(O)R^{20}$.
6. Zlúčenina podľa nároku 5, kde v R^{20} nasýtený alebo nenasýtený 5- až 10-členný heterocyklický kruhový systém obsahujúci aspoň jeden heteroatóm vybraný spomedzi dusíka, kyslíka a síry je pyrrolidiny, piperidiny, pyrazoly, tiazolidiny, tieny, izoxazoly, tiadiazoly, pyroly, furany, tiazoly, indoly, chinoliny, benzimidazoly, triazoly, tetrazoly alebo pyridiny.
7. Zlúčenina podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 6, kde každé R^{16} nezávisle predstavuje halogén, kyano, C_1 - C_4 alkoxy, C_1 - C_4 alkoxykarbonyl, C_1 - C_4 haloalkyl, C_1 - C_4 alkylkarbonyl, fenyl alebo C_1 - C_4 alkyl.
8. Zlúčenina vzorca I alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ alebo solvát podľa nároku 1, ktorá je vybraná spomedzi nasledujúcich:

N-[2-(3-([1-(3,4-dichlórbenzyl)piperidiny]amino)hydroxypropoxy)fenyl]acetamid,

N-[5-chlór-2-(3-([1-(3,4-dichlórbenzyl)-4-piperidiny]amino)-2-hydroxypropoxy)fenyl]acetamid,

N-[2-(3-([1-(3,4-dichlórbenzyl)-4-piperidiny]amino)-2-hydroxypropoxy)-5-metylfenyl]acetamid,

N-[4-(3-([1-(3,4-dichlórbenzyl)-4-piperidiny]amino)-2-hydroxypropoxy)[1,1'-bifenyl]-3-yl]acetamid,

N-[3-acetyl-2-(3-([1-(3,4-dichlórbenzyl)-4-piperidiny]amino)-2-hydroxypropoxy)-5-metylfenyl]acetamid,

N-[2-(3-[[1-(3,4-dichlórbenzyl)-4-piperidiny]amino]-2-hydroxypropoxy)-4-fluórfenyl]acetamid,

N-[2-(3-[[1-(3,4-dichlórbenzyl)-4-piperidiny]amino]-2-hydroxypropoxy)-5-fluórfenyl]acetamid,

N-[2-(3-[[1-(3,4-dichlórbenzyl)-4-piperidiny]amino]-2-hydroxypropoxy)-5-kyanofenyl]acetamid,

N-[2-(3-[[1-(4-chlórbenzyl)-4-piperidiny]amino]-2-hydroxypropoxy)fenyl]acetamid,

N-[2-(3-[[1-(4-chlórbenzyl)-4-piperidiny]amino]-hydroxypropoxy)fenyl]izobutyramid,

N-[2-(3-[[1-(4-chlórbenzyl)-4-piperidiny]amino]-2-hydroxypropoxy)fenyl]-2,2-dimetylpropionamid,

N-[5-chlór-2-(3-[[1-(4-chlórbenzyl)-4-piperidiny]amino]-2-hydroxypropoxy)fenyl]acetamid,

N-[2-(3-[[1-(4-chlórbenzyl)-4-piperidiny]amino]-2-hydroxypropoxy)-5-metyl]fenyl]acetamid,

N-[2-(3-[[1-(4-chlórbenzyl)-4-piperidiny]amino]-2-hydroxypropoxy)-4-metyl]fenyl]acetamid,

N-[2-(3-[[1-(4-chlórbenzyl)-4-piperidiny]amino]-2-hydroxypropoxy)-4-fluórfenyl]acetamid,

N-[2-(3-[[1-(4-chlórbenzyl)-4-piperidiny]amino]-2-hydroxypropoxy)-5-kyanofenyl]acetamid,

N-(2-[[[(2*S*)-3-({[(4-chlórfenyl)metyl]-4-piperidiny]amino)-2-hydroxypropyl]oxy}fenyl]acetamid bi(trifluóracetát),

N-(2-[(2*R*)-3-[1-(4-chlórbenzyl)piperidin-4-ylamino]-2-hydroxy-2-metylpropoxy}fenyl]acetamid,

N-(2-[[3-([1-(4-chlórfenyl)metyl]-4-piperidiny]amino)-2-hydroxy-2-metylpropyl]oxy}fenyl)acetamid,

N-(2-[(2S)-3-[1-(4-chlórbenzyl)piperidin-4-ylamino]-2-hydroxy-2-metylpropoxy}fenyl)acetamid,

N-{2-[[[(2S)-3-[[1-(4-fluórbenzyl)-4-piperidiny]amino]-2-hydroxypropyl]oxy}fenyl]acetamid,

N-{2-[[[(2S)-3-[[1-(4-chlórbenzyl)-4-piperidiny]amino]-2-hydroxypropyl]oxy]-4-fluórfenyl]acetamid,

N-{4-fluór-2-[[[(2S)-3-[[1-(4-fluórbenzyl)-4-piperidiny]amino]-2-hydroxypropyl]oxy}fenyl]acetamid,

N-{2-[[[(2S)-3-[[[(3S)-1-(4-chlórbenzyl)pyrolidiny]amino]-2-hydroxypropyl]oxy]-4-fluórfenyl]acetamid,

N-{2-[[[(2S)-3-[[[(3R)-1-(4-chlórbenzyl)pyrolidiny]amino]-2-hydroxypropyl]oxy]-4-fluórfenyl]acetamid,

N-[2-(3-[[1-(4-fluórbenzyl)-4-piperidiny]amino]-2-hydroxy-2-metylpropoxy}fenyl)acetamid,

N-[2-(3-[[1-(4-chlórbenzyl)-4-piperidiny]amino]-2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-fluórfenyl]acetamid,

N-[4-fluór-2-(3-[[1-(4-fluórbenzyl)-4-piperidiny]amino]-2-hydroxy-2-metylpropoxy}fenyl]acetamid,

N-[2-(3-[[1-(4-chlórbenzyl)-4-piperidiny]amino]-2-hydroxypropoxy)-4-metylfenyl]acetamid,

N-[2-(3-[[1-(4-fluórbenzyl)-4-piperidiny]amino]-2-hydroxypropoxy)-4-metylfenyl]acetamid,

N-[2-(3-[[1-(4-chlórbenzyl)-4-piperidiny]amino]-2-hydroxypropoxy}fenyl]benzamid,

N-[2-(3-[[1-(4-fluórbenzyl)-4-piperidiny]amino}-2-hydroxypropoxy)fenyl]benzamid,

N-[2-(3-[[{(3S)-1-(4-chlórbenzyl)pyrolidiny]amino}-2-hydroxypropoxy)fenyl]benzamid,

N-[2-(3-[[{(3R)-1-(4-chlórbenzyl)pyrolidiny]amino}-2-hydroxypropoxy)fenyl]benzamid,

N-[2-(3-[[1-(4-brómbenzyl)-4-piperidiny]amino}-2-hydroxypropoxy)fenyl]benzamid,

N-[2-(3-[[1-(4-chlórbenzyl)-4-piperidiny]amino}-2-hydroxy-2-metylpropoxy)fenyl]benzamid,

N-[2-(3-[[1-(4-fluórbenzyl)-4-piperidiny]amino}-2-hydroxy-2-metylpropoxy)fenyl]benzamid,

N-[2-(3-[[{(3R)-1-(4-chlórbenzyl)pyrolidiny]amino}-2-hydroxy-2-metylpropoxy)fenyl]benzamid,

N-[2-(3-[[1-(4-brómbenzyl)-4-piperidiny]amino}-2-hydroxy-2-metylpropoxy)fenyl]benzamid,

N-[2-(3-[[1-(4-chlórbenzyl)-4-piperidiny]amino}-2-hydroxypropoxy)-4-metoxifenyl]acetamid,

N-[2-(3-[[1-(4-chlórbenzyl)-4-piperidiny]amino}-2-hydroxypropoxy)-6-fluórfenyl]acetamid,

N-[2-fluór-6-(3-[[1-(4-fluórbenzyl)-4-piperidiny]amino}-2-hydroxypropoxy)fenyl]acetamid,

2-(3-[[1-(4-chlórbenzyl)-4-piperidiny]amino}-2-hydroxy-2-metylpropoxy)-N-metylbenzamid,

N-(2-{3-[1-(3,4-dichlórbenzyl)piperidin-4-ylamino]-2-hydroxypropoxy}fenyl)benzamid,

N-(2-{3-[1-(3-chlór-4-fluórbenzyl)piperidin-4-ylamino]-2-hydroxypropoxy}fenyl)benzamid,

N-(2-{3-[1-(3,4-difluórbenzyl)piperidin-4-ylamino]-2-hydroxypropoxy}fenyl)benzamid,

N-(2-{3-[1-(3,4-dichlórbenzyl)piperidin-4-ylamino]-2-hydroxypropoxy}-6-metylfenyl)acetamid,

N-(2-{3-[1-(4-fluórbenzyl)piperidin-4-ylamino]-2-hydroxypropoxy}-6-metylfenyl)acetamid,

N-(2-{3-[1-(4-brómbenzyl)piperidin-4-ylamino]-2-hydroxy-2-methylpropoxy}fenyl)acetamid,

N-(2-{3-[1-(3,4-dichlórbenzyl)piperidin-4-ylamino]-2-hydroxy-2-methylpropoxy}fenyl)acetamid,

N-(2-{3-[1-(3-chlór-4-fluórbenzyl)piperidin-4-ylamino]-2-hydroxy-2-methylpropoxy}fenyl)acetamid,

N-(2-{3-[1-(3,4-difluórbenzyl)piperidin-4-ylamino]-2-hydroxy-2-methylpropoxy}fenyl)acetamid,

2-{3-[1-(4-brómbenzyl)piperidin-4-ylamino]-2-hydroxypropoxy}-N-metylbenzamid,

2-{3-[1-(3,4-dichlórbenzyl)piperidin-4-ylamino]-2-hydroxypropoxy}-N-metylbenzamid,

2-{3-[1-(4-chlórbenzyl)piperidin-4-ylamino]-2-hydroxypropoxy}-N-metylbenzamid,

2-{3-[1-(4-fluórbenzyl)piperidin-4-ylamino]-2-hydroxypropoxy}-N-metylbenzamid,

(2-{3-[1-(4-brómbenzyl)piperidin-4-ylamino]-2-hydroxypropoxy}fenyl)amid kyseliny 3,5-dimetyl-1H-pyrol-2-karboxylovej,

(2-{3-[1-(3-chlórbenzyl)piperidin-4-ylamino]-2-hydroxypropoxy}fenyl)amid kyseliny 3,5-dimetyl-1H-pyrol-2-karboxylovej,

(2-{3-[1-(3-fluórbenzyl)piperidin-4-ylamino]-2-hydroxypropoxy}fenyl)amid kyseliny 3,5-dimetyl-1H-pyrol-2-karboxylovej,

N-(2-{3-[1-(4-brómbenzyl)piperidin-4-ylamino]-2-hydroxypropoxy}fenyl)acetamid,

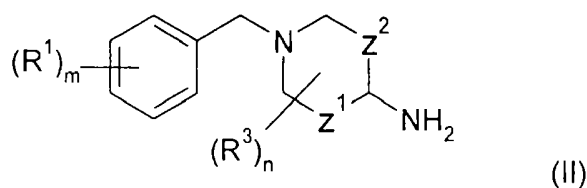
N-(2-{3-[1-(3-chlór-4-fluórbenzyl)piperidin-4-ylamino]-2-hydroxypropoxy}fenyl)acetamid,

N-(2-{3-[1-(3,4-difluórbenzyl)piperidin-4-ylamino]-2-hydroxypropoxy}fenyl)acetamid
a

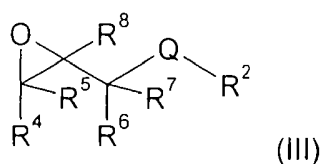
N-(2-{3-[1-(4-fluórbenzyl)piperidin-4-ylamino]-2-hydroxypropoxy}fenyl)acetamid.

9. Postup na prípravu zlúčeniny vzorca I podľa nároku 1, vyznačujúci sa tým, že zahŕňa nasledujúce kroky:

(a) reakciu zlúčeniny všeobecného vzorca II

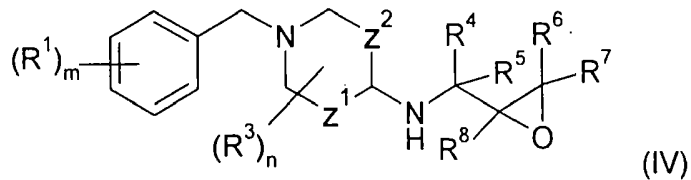


kde m, n, Z¹, Z², R¹ a R³ majú význam podľa vzorca I, so zlúčeninou všeobecného vzorca III

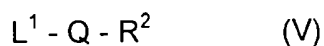


kde Q, R², R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ a R⁸ majú význam podľa vzorca I; alebo

(b) reakcia zlúčeniny všeobecného vzorca IV

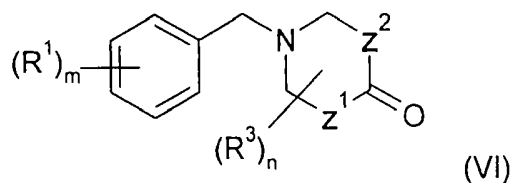


kde m , n , Z^1 , Z^2 , R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 a R^8 majú význam podľa vzorca I, so zlúčeninou všeobecného vzorca V

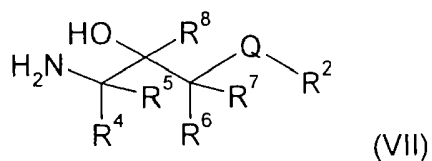


kde L^1 predstavuje atóm vodíka alebo odchádzajúcu skupinu a Q a R^2 majú význam podľa vzorca I; alebo

(c) reakcia zlúčeniny všeobecného vzorca VI



kde m , n , Z^1 , Z^2 , R^1 a R^3 majú význam podľa vzorca I, so zlúčeninou všeobecného vzorca VII



kde Q , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 a R^8 majú význam podľa vzorca I;

a voliteľne po (a), (b) alebo (c) konverzia zlúčeniny vzorca I na ďalšiu zlúčeninu vzorca I a/alebo vytvorenie farmaceuticky prijateľnej soli alebo solvátu zlúčeniny vzorca I.

10. Farmaceutická kompozícia, vyznačujúca sa tým, že obsahuje zlúčeninu vzorca I alebo jej farmaceuticky prijateľnú soľ alebo solvát podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 8 v spojení s farmaceuticky prijateľným adjuvans, riedidlom alebo nosičom.
11. Postup na prípravu farmaceutickej kompozície podľa nároku 10, vyznačujúci sa tým, že zahŕňa zmiešanie zlúčeniny vzorca I alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 8 s farmaceuticky prijateľným adjuvans, riedidlom alebo nosičom.
12. Zlúčenina vzorca I alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ alebo solvát podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 8 na použitie v terapii.
13. Použitie zlúčeniny vzorca I alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli alebo solvátu podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 8 pri výrobe liečiva na použitie v terapii.
14. Použitie zlúčeniny vzorca I alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli alebo solvátu podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 8 pri výrobe liečiva na liečbu ľudských chorôb alebo stavov, pri ktorých je prospešná modulácia aktivity chemokínového receptora.
15. Použitie zlúčeniny vzorca I alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli alebo solvátu podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 8 pri výrobe liečiva na použitie pri liečbe reumatoidnej artritídy.
16. Použitie zlúčeniny vzorca I alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli alebo solvátu podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 8 pri výrobe liečiva na použitie pri liečbe chronickej obštrukčnej pľúcnej choroby.
17. Použitie zlúčeniny vzorca I alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli alebo solvátu podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 8 pri výrobe liečiva na použitie v liečbe astmy.
18. Použitie zlúčeniny vzorca I alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli alebo solvátu podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 8 pri výrobe liečiva na použitie pri liečbe roztrúsenej sklerózy.

19. Spôsob liečby zápalovej choroby u pacienta trpiaceho takou chorobou alebo ohrozeného jej rizikom, vyznačujúci sa tým, že zahŕňa podanie pacientovi terapeuticky účinného množstva zlúčeniny vzorca I alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli alebo solvátu podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 8.
20. Spôsob liečby choroby dýchacích ciest u pacienta trpiaceho takou chorobou alebo ohrozeného jej rizikom, vyznačujúci sa tým, že zahŕňa podanie pacientovi terapeuticky účinného množstva zlúčeniny vzorca I alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli alebo solvátu podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 8.