PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19) ČESKÁ REPUBLIKA

ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **26.07.2001**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **31.07.2000 23.05.2001**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **2000/0018758 2001/0112544**

(33) Země priority: **GB GB**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **14.05.2003**
(Věstník č. 5/2003)

(86) PCT číslo: **PCT/EP01/08637**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO02/010146**

(21) Číslo dokumentu:
2003 - 297

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.[7]:

C 07 D	271/06	C 07 C	237/40
C 07 D	231/12	A 61 K	31/165
C 07 D	213/56	A 61 K	31/395
C 07 D	307/89	A 61 K	31/381
C 07 D	207/14	A 61 P	5/48
C 07 D	223/16	A 61 P	3/10
C 07 C	233/75	A 61 P	25/18
C 07 C	235/42		

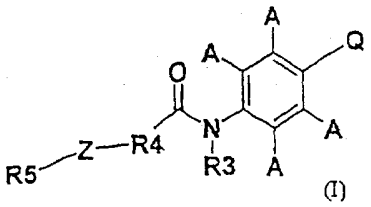
(71) Přihlašovatel:
SMITHKLINE BEECHAM P. L. C., Brentford, GB;

(72) Původce:
Johnson Christopher Norbert, Harlow, GB;
Jones Martin, Harlow, GB;
O'Toole Catherine Anne, Harlow, GB;
Stemp Geoffrey, Harlow, GB;
Thewlis Kevin Michael, Harlow, GB;
Witty David, Harlow, GB;

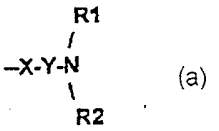
(74) Zástupce:
Korejzová Zdeňka JUDr., Spálená 29, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Farmaceutický prostředek



(I)



(a)

(57) Anotace:

Sloučeniny vzorce I, kde každá skupina A je nezávisle skupina vodík, C_{1-6}alkyl, případně substituovaná skupinou hydroxyl, C_{1-6}-alkoxy, C_{1-6}-alkenyl nebo C_{1-6}-acyl nebo atom halogenu nebo skupina hydroxyl, CN nebo cf_3; R3 je skupina vodík, methyl nebo ethyl; R4 je případně substituovaný karbocyklický nebo heterocyklický kruh; Z je atom O nebo S nebo skupina NH nebo CH_2 nebo jednoduchá vazba v poloze 3 nebo 4 skupina R4 vzhledem ke skupině karbonyl; R5 je případně substituovaný aromatický karbocyklický nebo heterocyklický kruh nebo případně substituovaný nasycený nebo nenasycený karbocyklický nebo heterocyklický kruh a Q je (a). Popisuje se způsob jejich výroby, farmaceutický prostředek, který je obsahuje, a je využitelný pro léčbu cukrovky, těžké deprese, schizofrénie, apod.

CZ 2003 - 297 A3

30.01.03

PV 2003-297

Farmaceutický prostředek

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká způsobu léčby za použití antagonisty lidského receptoru 11CBy; nového terapeutického použití třídy karboxamidových sloučenin, které jsou antagonisty na lidský receptor 11CBy; také nových sloučenin v této třídě a způsobů výroby těchto sloučenin.

Dosavadní stav techniky

Mezinárodní patentová přihláška číslo WO 01/21577 (Takeda Chemical Industries Ltd) popisuje určité bisarylové sloučeniny jako antagonisty koncentračního hormonu melaninu.

WO 98/00401 (Merck & Co.Inc.) popisuje benzamidové deriváty jako prekurzory antagonisty receptoru fibrinogenu.

Evropský patent EP 0 358 118 (Boehringer Mannheim GmbH) popisuje jisté bisarylové sloučeniny jako inhibitory agregace erytrocytů a použití při léčbě srdečních a oběhových onemocnění.

Evropský patentová přihláška EP 0 968 999 (Mitsui Chemical Inc.) popisuje jisté anilidové deriváty výhodné při léčbě arytmie.

WO 99/01127 (SmithKline Beecham) popisuje jisté N-[(aminoalkoxy)fenyl]-benzamidy, které jsou aktivní jako receptorové ligandy CCR5, zahrnující sloučeniny:

N-[4-[2-[bis(1-methylathyl)amino]ethoxy]-2-fluorofenyl]-[1,1´-bifenyl]-4-karboxamid a N-[4-[2-[bis(1-methylethyl)amino]-ethyoxy]-fenyl]-[1,1´-bifenyl]-4-karboxamid.

Také WO 99/06146 (Smithkline Beecham) popisuje jisté substituované anilidy, které jsou antagonisty receptoru CCR5, zahrnující sloučeniny:

[4-(2-Dimethylamino-ethoxy)-fenyl]-amid kyseliny bifenyl-4-karboxylové,

[4-(2-diisopropylamino-ethoxy)-fenyl]-amid kyseliny bifenyl-4-karboxylové,

N-[4-(2-diisopropylamino-ethoxy)-fenyl-4-fenoxy-benzamid,

N-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-fenyl]-4-fenoxy-benzamid,

N-[4-(2-diisopropylamino-ethoxy)-fenyl]-3-fenoxy-benzamid,

N-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-fenyl]-3-fenoxy-benzamid,

4-cyklohexyl-N-[4-(2-diisopropylamino-ethoxy)-fenyl]-benzamid,

4-cyklohexyl-N-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-fenyl]-benzamid,

4-benzyl-N-[4-(2-diisopropylamino-ethoxy)-fenyl]-benzamid,

4-benzyl-N-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-fenyl]-benzamid,

[4-(2-diisopropylamino-ethoxy)-fenyl]-amid kyseliny 4´-ethyl-bifenyl-4-karboxylové a

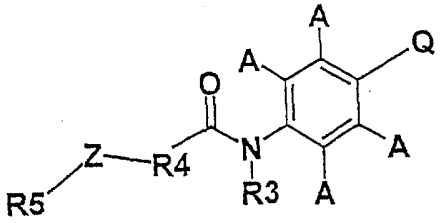
[4-(2-diethylamino-ethoxy)-fenyl]-amid kyseliny 4´-ethyl-bifenyl-4-karboxylové.

Podstata vynálezu

Předkládaný vynález je založen na zjištění, že karboxamidy, které se kryjí s výše uvedenými benzamidy a anilidy, jsou překvapivě antagonisty lidského receptoru 11CBy popsaného v Nature, 400, 261-265 (1999).

Podle toho se předpokládá, že tyto sloučeniny hrají roli při prevenci, zlepšení nebo korekci disfunkcí nebo poruch, včetně, ale bez omezení, infekce, jako jsou bakteriální, plísňové, protozoanové a virové infekce, zvláště infekce způsobené HIV-1 nebo HIV-2; bolesti, rakoviny, cukrovku, obezitu; abnormalní stravování a pití, jako je anorexie a bulimie; astma; parkinsonova nemoc; akutní a kongestivní srdeční poruchy; hypotenze; hypertenze; hromadění moči, osteoporóza; angína pektoris; infarkt myokardu; vředy; alerdie; benigní hypertrofie prostaty; psychické neurologické poruchy, včetně pocitu úzkosti, schizofrenie, maniakální deprese, delirium, demence nebo těžká mentální retardace; a dyskineze, jako je Huningtonova nemoc nebo Gilles de la Tourettův syndrom, mnoho dalších dále uvedených jako „poruchy".

Podle předkládaného vynálezu existuje způsob léčby poruch, který zahrnuje podávání účinného množství sloučeniny podle vzorce (I) nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo solvátu savci s jednou nebo více poruchami,



(I)

kde

každá skupina A je nezávisle atom vodíku, skupina C_{1-6} -alkyl případně substituovaná skupinou hydroxyl, C_{1-6} -alkoxy, C_{1-6} -alkenyl nebo C_{1-6} -acyl nebo atom halogenu nebo skupina hydroxyl, CN nebo CF_3;

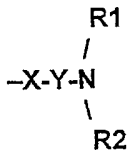
R3 je atom vodíku, skupina methyl nebo ethyl, výhodně je R3 skupina methyl;

R4 je případně substituovaný aromatický karbocyklický nebo heterocyklický kruh;

Z je atom O nebo S, nebo skupina NH nebo CH_2, nebo jednoduchá vazba, v poloze 3 nebo 4 skupiny R4 na karbonylovou skupinu, výhodně je Z vazba, výhodněji je Z vazba v poloze 4 skupiny R4 na karbonylovou skupinu;

R5 je případně substituovaný karbocyklický nebo heterocyklický kruh nebo případně substituovaný, nasycený nebo nenasycený karbocyklický nebo heterocyklický kruh, výhodně je R5 fenylový kruh; a

Q je



kde

(a) X je atom O nebo S, výhodně atom O;

Y je lineární nebo rozvětvená skupina C_{2-4} -alkylen, výhodně C_3 -alkylen, případně substituovaná hydroxylovou skupinou, nebo C_{5-6} -cykloalkylen,

R1 a R2 jsou nezávisle lineární nebo rozvětvená skupina C_{1-6} -alkyl, výhodně ethyl; fenyl C_{1-6} -alkyl; nebo

(b) X je atom O nebo S;

Y je lineární nebo rozvětvená skupina C_{2-4} -alkylen, případně substituovaná hydroxylovou skupinou,

R1 a R2 jsou spojené za vzniku 5, 6 nebo 7-členného kruhu, výhodně 5-členného kruhu, případně obsahující jeden nebo více dalších heteroatomů zvolených z atomů O, S nebo N, kde atomy kruhu N nebo C jsou případně substituované skupinou Ra, -CO-Ra, -CO-NH-Ra nebo CO-O-Ra, kde Ra je lineární nebo rozvětvená skupina C_{1-6} -alkyl nebo aryl; a 5, 6 nebo 7-členný kruh je

případně připojen na případně substituovaný benzenový kruh, nebo atom kruhu 5, 6 nebo 7-členného kruhu je případně vázán jednoduchou vazbou nebo methylenovou skupinou na Y; nebo

(c) X je atom O nebo S,

Y je skupina C_{2-4} -alkylen,

R1 je skupina C_{2-4} -alkylen vázaná na Y za vzniku 5 nebo 6-členného kruhu a

R2 je lineární nebo rozvětvená skupina C_{1-6} -alkyl; nebo

(d) X je atom N,

Y je skupina C_{2-4} -akylen,

R1 je skupina C_{2-4} -alkylen vázaná na X za vzniku 5 nebo 6-členného kruhu a

R2 je lineární nebo rozvětvená skupina C_{1-6} -alkyl.

Skupiny alkyl, zahrnující alkylové skupiny, které jsou součástí skupin alkoxy, acyl atd., obvykle obsahují 1 až 6 atomů uhlíku a mohou být lineární nebo rozvětvené, jako je skupina methyl, ethyl, i-propyl a t-butyl, a případně substituované skupinou hydroxyl. Skupiny aryl jsou obvykle fenyl, ale nemohou zahrnovat bicyklické skupiny, jako je naftyl. Cykloalkylové skupiny obvykle obsahují 3 až 7 atomů uhlíku. Heterocyklické skupiny mohou být monocyklické 5 až 7-členné kruhy, obsahující až tři heteroatomy, jako je skupina pyridyl nebo imidazol, nebo bicyklické, zvláště heterocyklické kruhy připojené k benzenovým kruhům, jako je benzoxazol nebo benzimidazol. Skupiny aryl, cykloalkyl a heterocyklické skupiny mohou být případně substituované až třemi substituenty, které mohou být vhodně zvoleny ze skupin aryl, alkyl, alkoxy, halogen, hydroxy a kyano, nebo vázanými substituenty, jako je dioxymethylen.

Vhodné aromatické kruhy pro použití jako R4 zahrnují skupiny fenyl, pyridyl, thienyl, furanyl a pyrazolyl. Vhodné případné substituenty pro R4 zahrnují

skupiny halogen, CF_3, C_{1-4} -alkyl, C_{1-4} -alkoxy. Skupiny R4 mohou mít 2 nebo 3 substituenty, ale výhodně má jen 1 substituent navíc ke skupině Z, nebo výhodněji je nesubstituovanou částí ze skupiny Z. Zvláště vhodné substituenty R4 zahrnují skupiny chloro, fluoro, trifluoromethyl, methyl, methoxy.

Skupina R5 muže být monocyklická, například thienyl, furanyl, imidazolyl, oxadiazolyl, fenyl, pyridinyl, cyklohexyl, piperidinyl, piperazinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl; nebo spojený bicyklický kruhový systém, například naftyl, 3,4-dioxymethylen-fenyl, benzofuranyl, indolyl; nebo bicyklický systém, kde monocyklický kruh má cyklický substituent, jako je oxadiazolyl, benzyloxy. Případné vhodné substituenty R5 zahrnují skupiny halogen, CF_3, CF_3O, CHF_2O, CN, amino, mono nebo di-C_{1-6} -alkylamino, C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkoxy, C_{1-6} -acyl, C_{1-6} -alkyl-S-, C_{1-6} -alkyl-SO_2-, C_{1-6} -alkenyl, fenyl-C_{1-6} -alkyl, fenyl-C_{1-6} -alkoxy. Skupina R5 může mít 2 nebo 3 substituenty, ale výhodně má pouze 1 substituent, zvláště v poloze para ke skupině Z. Zvláště vhodné substituenty R5 zahrnují skupiny chloro, fluoro, trifluoromethyl, kyano, amino, methyl, ethyl, t-butyl, methoxy, acetyl, formyl, methylthio, methan-sulfonyl, vinyl, benzyl, benzyloxy, vodík.

Všechny substituenty A kruhu mohou být atomy vodíku, je však výhodné, když substituenty A natvoří více než 3 atomy vodíku. Vhodné substituenty A zahrnují skupinu halogen, C_{1-6} -alkyl, případně substituovanou skupinou hydroxy, C_{1-6} -alkoxy, C_{1-6} -acyl a C_{1-6} -fenyl.

Zvláště vhodné substituenty A zahrnují skupiny C_{1-2} -alkoxy, C_{1-2} -alkyl, C_{1-2} -acyl. Výhodné substituenty A zahrnují skupiny chloro, fluoro, methyl, ethyl, hydroxyethyl, methoxy, formyl, acetyl, vinyl a allyl. Výhodnější substituenty A zahrnují skupinu methoxy. Výhodně substituent A sousedí se skupinou Q.

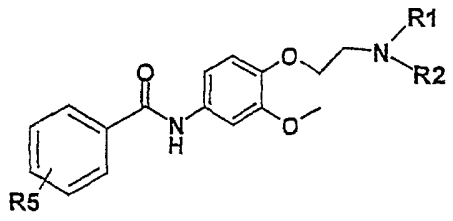
V systému Q, v konfiguraci (a) zvláště vhodné substituenty R1 a R2 zahrnují skupiny methyl, ethyl, isopropyl, benzyl, fenethyl. Skupina Y může být zvláště $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$, $-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$. Pokud je skupina Y substituovaná skupinou hydroxy, může být například $-CH_2-CH(OH)-CH_2-$.

V konfiguraci (b) systému Q může být kruhem, vytvořený spojením R1 a R2, skupina pyrrolodinyl, pipridinyl, azepanyl nebo imidazolyl. Spojené kruhy zahrnují skupiny indolinyl, tetrahydroisochinolinyl, tertrahydrochinolinyl a benzoazepinyl. Když je přítomen druhý heteroatom, vhodné kruhy zahrnují skupiny thiazinyl, oxazinyl a piperazinyl. Druhý atom N může být substituován, například skupinou fenyl, methyl, ethyl, isopropyl nebo acetyl. Skupina Y je obvykle $-(CH_2)_2-$. Kruh může být vázán zpět na skupinu Y za vzniku chinuklidinylové skupiny.

V konfiguraci (c) systému Q může být kruhem, vytvořeným vazbou R1 na Y, pyrrolidinylový nebo piperidinilový kruh. Vazba na skupinu Y se může vytvořit jako kruh vázaný jednoduchou vazbou z atomu uhlíku kruhu přímo na skupinu X nebo navázáním skupiny methylen nebo ethylen. Skupina R2 je obvykle methyl, takže atom N kruhu je substituován skupinou methyl.

V konfiguraci (d) systému Q je kruhem, vytvořený navázáním R1 na atom N, výhodně 5 nebo 6-členný kruh, jako je diazinyl nebo piperazinyl. Skupina Y je obvykle $-(CH_2)_2-$. Skupina R2 je obvykle methyl, takže druhý atom N (jiný než X) kruhu je substituován skupinou methyl.

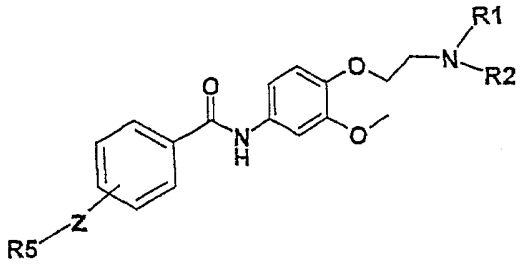
V rozsahu vzorce (I) je třída sloučenin obecného vzorce (II)



(II)

kde A = H a OMe, R3 = H, X = O, Y = CH_2CH_2, Z = vazba, R4 = fenyl, R5 je buď meta nebo para substituovaná na R4 a R1, R2 a R5 jsou definované způsobem uvedeným pro vzorec (I).

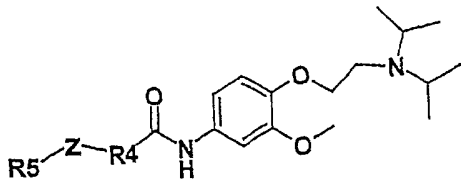
V rozsahu vzorce (I) je také třída sloučenin obecného vzorce (III)



(III)

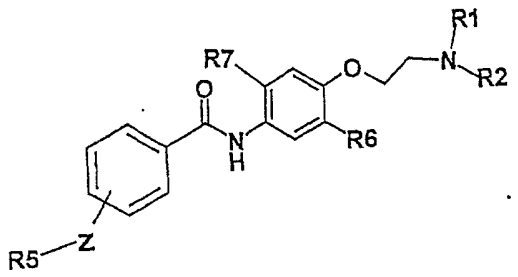
kde A = H a OMe, R3 = H, X = O, Y = CH_2-CH_2, Z = O, CH_2 nebo NH a je buď meta nebo para substituovaná na skupině R4, R4 je fenyl, R5 je fenyl a R1 a R2 jsou definované způsobem uvedeným pro vzorec (I).

V rozsahu vzorce (I) je také třída sloučenin obecného vzorce (IV)



kde A = je atom H a skupina OMe, R1 = R2 = iPr, R3 = H, X = O, Y = CH_2-CH_2 a R4 a R5 jsou substituovaná skupina fenyl nebo heterocykly způsobem uvedeným pro vzorec (I).

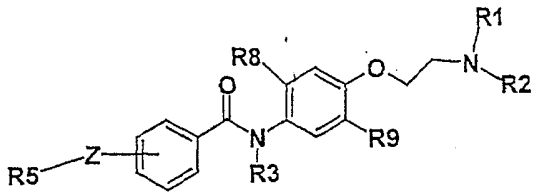
V rozsahu vzorce (I) je také sloučenina obecného vzorce (V)



(V)

kde R3 = H, X = O, Y = CH_2-CH_2, Z = O, CH_2, NH nebo vazba, R4 = fenyl, R5 je fenyl nebo cyklohexyl (Cy), Z je buď meta nebo para substituovaná na R4 a A (R6, R7) a R1, R2 jsou definované způsobem pro vzorec (I).

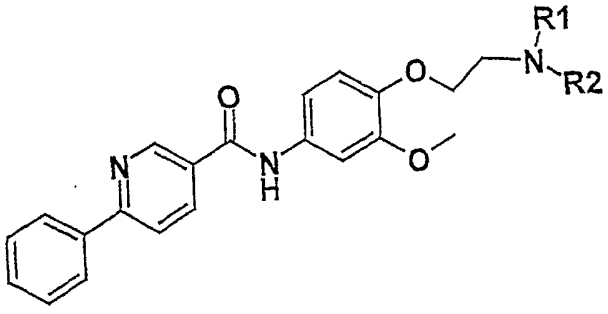
V rozsahu vzorce (I) je také třída sloučenin obecného vzorce (VI)



(VI)

kde X = O, Y = CH_2-CH_2, R4 je fenyl, 5 je fenyl nebo cyklohexyl (Cy), Z = O, CH_2 nebo vazba a A (R8, R9), R3 a R1, R2 jsou definované způsobem uvedeným pro vzorec (I).

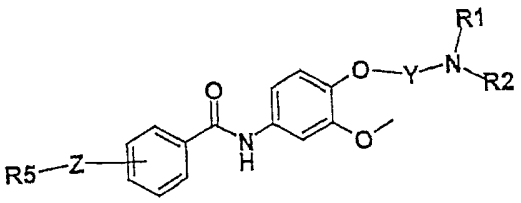
V rozsahu vzorce (I) je také třída sloučenin obecného vzorce (VII)



(VII)

kde A = H a OMe, X = O, R3 = H, R4 = 3-pyridyl (s phledem na karbonylovou skupinu), R5 je fenyl, Z je vazba para a R1, R2 jsou definované způsobem uvedeným ve vzorci (I).

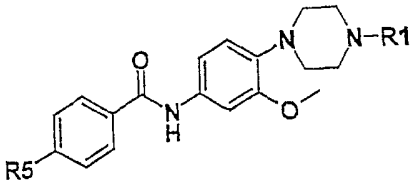
V rozsahu vzorce (I) je také třída sloučenin obecného vzorce (VIII)



(VIII)

kde A = H a OMe, R3 = H, X = O, R4 je fenyl, Z = O, CH_2 nebo vazba, R5 = fenyl nebo cyklohexyl (Cy), Y je řetězec o 3 nebo 4 atomech uhlíku případně substituovaný hydroxylovou skupinou a R1, R2 jsou definované způsobem uvedeným ve vzorci (I).

V rozsahu vzorce (I) je také třída sloučenin obecného vzorce (IX)



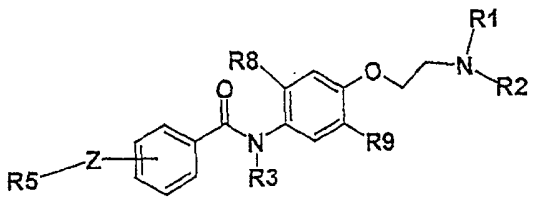
(IX)

kde A = H a OMe, R3 = H, X = N, R4 = fenyl, Z =vazba substituovaná para, R5 = fenyl nebo cyklohexyl (Cy), Y a R2 tvoří piperazinylový kruh mezi X a N a R1 je definovaná způsobem uvedený ve vzorce (I).

Výhodnou podtřídou sloučenin pro použití ve způsobu léčby podle tohoto vynálezu jsou sloučeniny vzorce (I), kde R3 je skupina methyl.

V rozsahu vzorce (I) je nová skupina sloučenin, kde R3 je skupina methyl nebo ethyl. Nové sloučeniny nebo jejich soli nebo solváty tvoří další aspekt tohoto vynálezu.

Zvláštní skupinou nových sloučenin je třída sloučenin obecného vzorce (VI)



(VI)

kde R8 a R9 jsou definované způsobem uvedeným pro A ve vzorce (I), R1, R2 a R5 jsou definované ve vzorci (I) a R3 je skupina methyl nebo ethyl.

Výhodnou skupinou R5 je methyl nebo cyklohexyl, případně substituovaná skupinou halogen, halogenalkyl, alkyl nebo alkoxy; Z je O, CH_2 nebo jednoduchá vazba; R8 a R9 jsou nezávisle zvoleny ze skupin vodík, halogen, alkyl a alkoxy; R1 a R2 jsou skupiny alkyl nebo společně vázané za vzniku kruhu; a R3 je skupina ethyl nebo methyl.

Jiným aspektem tohoto vynálezu je třída nových sloučenin nebo jejich soli nebo solváty, které jsou sloučeniny vzorce (I), kromě sloučenin:

N-[4-[2-[bis(1-methylethyl)amino]ethoxy]-2-fluorofenyl]-[1,1´-bifenyl]-4-karboxamid,

N-[4-[2-[bis(1-methylethyl)amino]ethoxy]fenyl]-[1,1´-bifenyl]-4-karboxyamid,

[4-(2-diisopropylamino-ethoxy)-fenyl]-amid kyseliny bifenyl-4-karboxylové,

N-[4-(2-diisopropylamino-ethoxy)-fenyl]-4-fenoxy-benzamid,

N-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-fenyl]-4-fenoxy-benzamid,

N-[4-(2-diisopropylamino-ethoxy)-fenyl]-3-fenoxy-benzamid,

N-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-fenyl]-3-fenoxy-benzamid,

4-cyklohexyl-N-[4-(2-diisopropylamino-ethoxy)-fenyl]-benzamid,

4-cyklohexyl-N-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-fenyl]-benzamid,

4-benzyl-N-[4-(2-diisopropylamino-ethoxy)-fenyl]-benzamid,

4-benzyl-N-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-fenyl]-benzamid,

[4-(2-diisopropylamino-ethoxy)-fenyl]-amid kyseliny 4´-ethyl-bifenyl-4-karboxylové a

[4-(2-diethylamino-ethoxy)-fenyl]-amid kyseliny 4´-ethyl-bifenyl-4-karnoxylové.

Dalším aspektem tohoto vynálezu jsou ty sloučeniny podle příkladů, které jsou nové.

Sloučeniny vzorců (I) až (IX) nebo jsjich soli nebo solváty jsou výhodné ve farmaceuticky přijatelné nebo látkově čisté formě. Farmaceuticky přijatelná forma znamená, *inter alia*, farmaceuticky přijatelná hladina čistoty, kromě normálních farmaceutických přísad, jako jsou ředidla a nosiče, a včetně žádného materiálu, který je považován za toxický při normálních dávkách.

Vhodné soli a solváty zahrnují farmaceuticky přijatelné soli a farmaceuticky přijatelné solváty.

Vhodné farmaceuticky přijatelné soli zahrnují soli kovů, jako je například hliník, soli alkalických kovů, jako je lithium, sodík nebo draslík, soli kovů alkalických zemin, jako je vápník nebo hořčík a čpavek nebo substituované soli čpavku, například tyto soli s nižšími alkylaminy, jako je triethylamin, hydroxyalkylaminy, jako je 2-hydroxyethylamin, bis-(2-hydroxyethyl)-amin nebo tri-(2-hydroxyethyl)-amin, cykloalkylaminy, jako je bicyklohexylamin,

30.01.03

nebo s prokainem, dibenzylpiperidinem, N-benzyl-β-fenethylaminem, dehydroabietyl-aminem, N,N´-bisdehydroabietylaminem, glukaminem, N-methylglukaminem nebo bazemi pyridinového typu, jako je pyridin, kolidin, chinin nebo chinolin.

Vhodné farmaceuticky přijatelné soli také zahrnují farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinami, jako soli získané s farmaceuticky přijatelnými anorganickými nebo organickými kyselinami.

Vhodné farmacuticky přijatelné adiční soli s kyselinami, získané s farmaceuticky přijatelnými anorganickými kyselinami, zahrnují sulfát, nitrát, fosfát, borát, hydrochlorid a hydrobromid a hydrojodid.

Vhodné farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinami, získané s farmaceuticky přijatelnými organickými kyselinami, zahrnují acetát, tartrát, maleát, fumarát, malonát, citrát, succinát, laktát, oxalát, benzoát, askorbát, methansulfonát, α-ketoglutarát a α-glycerofosfát.

Vhodné farmaceuticky přijatelné solváty zahrnují hydráty.

Látkově čistá forma bude obecně obsahovat alespoň 50 % (vyjma normálních farmaceutických přísad), výhodně 75 %, výhodněji 90 % a ještě výhodněji 95 % sloučeniny vzorce (I) až (IX) nebo její soli nebo solvátu.

Výhodnou farmaceuticky přijatelnou formou je krystalická forma, zahrnující tuto formu ve farmaceutickém prostředku. V případě solí a solvátů musí být další podíl rozpouštědla a iontový podíl také netoxický.

30.01.03

Příklady farmaceuticky přijatelných solí sloučenin vzorce (I) až (IX) zahrnují adiční soli s obvyklými farmaceutickými kyselinami, například s kyselinou maleinovou, chlorovodíkovou, bromovodíkovou, fosforečnou, octovou, fumarovou, salicylovou, citornovou, mléčnou, mandlovou, vinnou, jantarovou, benzoovou, askorbovou a methansulfonovou.

Sloučeniny vzorce (I) až (IX) mohou existovat ve více než jedné stereoizomerní formě a vynález se rozšiřuje na všechny tyto formy a také na jejich směsi, včetně racemátů.

Sloučeniny vzorce (I) až (IX) nebo jejich soli nebo solváty se mohou vyrobit způsoby, uvedenými v následujících obecných reakčních schematech, nebo jejich modifikacemi za použití snadno dostupných výchozích materiálů, reagentů a obvyklých syntéz. Pokud se konkrétně požaduje enantiomer sloučeniny podle předkládaného vynálezu, může se syntetizovat tak, že se vychází z požadovaného enantiomeru výchozího materiálu a provedou reakce, které nezpůsobí racemizační procesy, nebo se mohou vyrobit chirálními syntézemi nebo derivatizací s chirální pomocnou látkou, přičemž se výsledná diasteromerní směs oddělí a pomocná skupina se odštěpí za vzniku žádaných enantiomerů. Alternativně, kdy molekula obsahuje bazickou funkční skupinu, jako je skupina amino, nebo kyselou funkční skupinu, jako je skupina karboxy, se diasteromerní soli vytvoří s vhodnou aktivní kyselinou nebo bazí, přičemž se dále diasteromerní soli oddělí frakční krystalizací a následně se získají čisté enantiomery.

Sloučeniny vzorce (I) až (IX) se mohou vyrobit kondenzací vhodných substituovaných arylových nebo heteroarylkarboxylových kyselin a vhodně substituovaných anilinů, které jsou komerčně dostupné nebo syntetizované způsoby známými v oboru z komerčně dostupných výchozích materiálů za použití způsobů známých v oboru. Například známé substituované arylové nebo heteroarylkarboxylové kyseliny se upraví aktivačním reagentem, jako je thionylchlorid, při vhodné teplotě, jako je při refluxu, za vzniku aryl- nebo

30.01.03

heteroarylkarbonylchloridů a aryl a heteroarylkarbonylchloridy kondenzují s vhodnými aniliny za přítomnosti vhodné baze, jako diisopropylethylamin, ve vhodném rozpouštědle, jako je dichlormethan, za vzniku sloučenin vzorce (I).

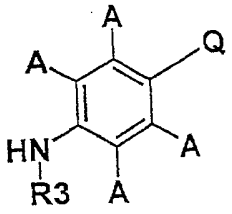
Konkrétně výroba karboxamidů vzorce (I), kde R3 je H, je popsaná v WO 99/01127 a WO 99/06146 uvedených výše a analogické metody výroby se mohou použít v předkládaném vynálezu. Je známo mnoho dalších způsobů převedení karboxylové kyseliny na amid a lze je nalézt ve standardních referenčních knihách jako „Compendium of Organic Synthetic methods", Vol. I-VI (publikováno Wiley-Interscience).

Například sloučeniny vzorce (I) mohou být vyrobeny reakcí sloučeniny vzorce (X)

R5 - Z - R4 - COL (X),

kde L je odštěpitelná skupina, jako je halogen, zvláště chlor nebo brom

se sloučeninou vzorce (VI),



(XI)

kde A, Z, R3, R4, R5 a Q jsou definované způsobem uvedeným pro vzorec (I).

V tomto způsobu mohou být skupiny, převoditelné na R1, R2, R3, R4 a R5, přítomny v průběhu vzniku vazby a potom převedeny na R1, R2, R3, R4 a R5. Také může být vhodné převést skupinu R1, R2, R3, R4 a R5 na jinou skupinu R1, R2, R3, R4 a R5 po vytvoření vazby. Zvláště tvorba kruhu mezi

30.01.03

skupinami R1, X, Y, R2 nebo přidávání vhodných cyklických skupin, vyjadřující R1, X, Y, R2, lze provést po vytvoření vazby.

Podle toho vynález poskytuje způsob výroby sloučeniny vzorce (I) nebo její soli nebo solvátu, kde R3 je skupina methyl nebo ethyl, přičemž tento způsob zahrnuje reakci sloučeniny vzorce (X), definované způsobem uvedeným výše, se sloučeninou vzorce (XI), kde A a Q jsou definované způsobem uvedeným výše a R3 je skupina methyl nebo ethyl.

Vynález také poskytuje způsob výroby sloučeniny vzorce (I) nebo její soli nebo solvátu s podmínkou, že jsou vyloučeny následuující sloučeniny:

N-[4-[2-[bis(1-methylethyl)amino]ethoxy]-2-fluorofenyl]-[1,1´-bifenyl]-4-karboxamid,

N-[4-[2-[bis(1-methylethyl)amino]ethoxy]fenyl]-[1,1´-bifenyl]-4-karboxyamid,

[4-(2-diisopropylamino-ethoxy)-fenyl]-amid kyseliny bifenyl-4-karboxylové,

N-[4-(2-diisopropylamino-ethoxy)-fenyl]-4-fenoxy-benzamid,

N-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-fenyl]-4-fenoxy-benzamid,

N-[4-(2-diisopropylamino-ethoxy)-fenyl]-3-fenoxy-benzamid,

N-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-fenyl]-3-fenoxy-benzamid,

4-cyklohexyl-N-[4-(2-diisopropylamino-ethoxy)-fenyl]-benzamid,

4-cyklohexyl-N-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-fenyl]-benzamid,

4-benzyl-N-[4-(2-diisopropylamino-ethoxy)-fenyl]-benzamid,

4-benzyl-N-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-fenyl]-benzamid,

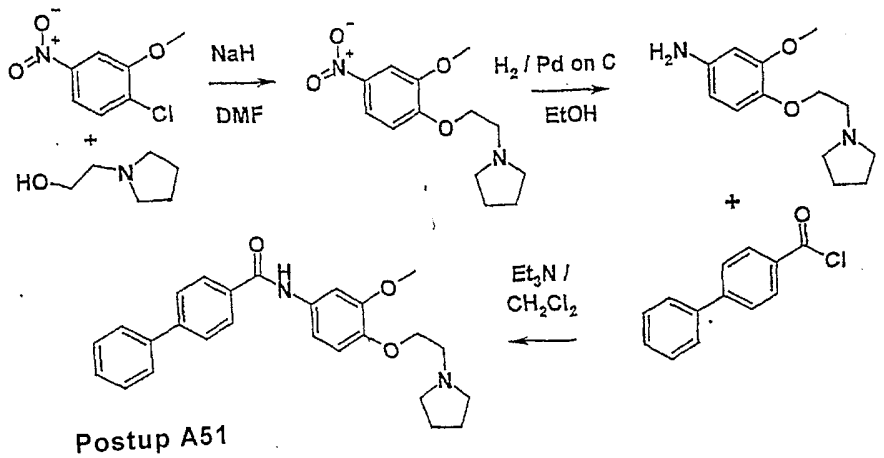
[4-(2-diisopropylamino-ethoxy)-fenyl]-amid kyseliny 4´-ethyl-bifenyl-4-karboxylové a

[4-(2-diethylamino-ethoxy)-fenyl]-amid kyseliny 4´-ethyl-bifenyl-4-karnoxylové,

30.01.03

přičemž způsob zahrnuje reakci sloučeniny vzorce (X), definované způsobem uvedeným výše, se sloučeninou vzorce (XI), definované způsobem uvedeným výše.

Sloučeniny vzorce (XI) se mohou vyrobit mnoha způsoby, například pokud X je O nebo S, vytvořením vazby vhodně substituované nitrobenzenové sloučeniny s dialkylaminoalkoholem nebo thiolem a převedním skupiny NO_2 na NH_2 hydrogenací za přítomnosti paládium katalyzátoru (nebo chloridem železa/amoným) před vytvořením vazby s chloridem kyseliny, například způsobem uvedeným níže:



Postup A51

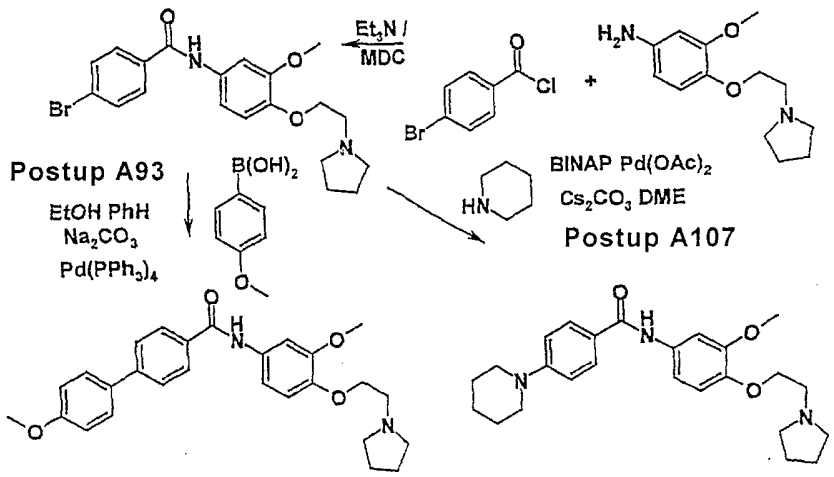
Chloridy kyselin vzorce (X) se mohou vyrobit z odpovídajících kyselin, které jsou komerčně dostupné nebo popsané v literatuře nebo se mohou vyrobit analogicky ke způsobům, uvedeným v literatuře.

Alternativně se mohou kyseliny vzorce (X) vyrobit kombinací podílů obsahujících R5 a nebo R4 přes Z.

Toho lze snadno dosáhnout nejprve vatvořením vazby sloučeniny R4-CO-L se sloučeninou vzorce (XI), přičemž následuje reakce se sloučeninou R5-Z-L (nebo L-R4-CO-L s R5-Z). Například amin vzorce (XI) může reagovat s

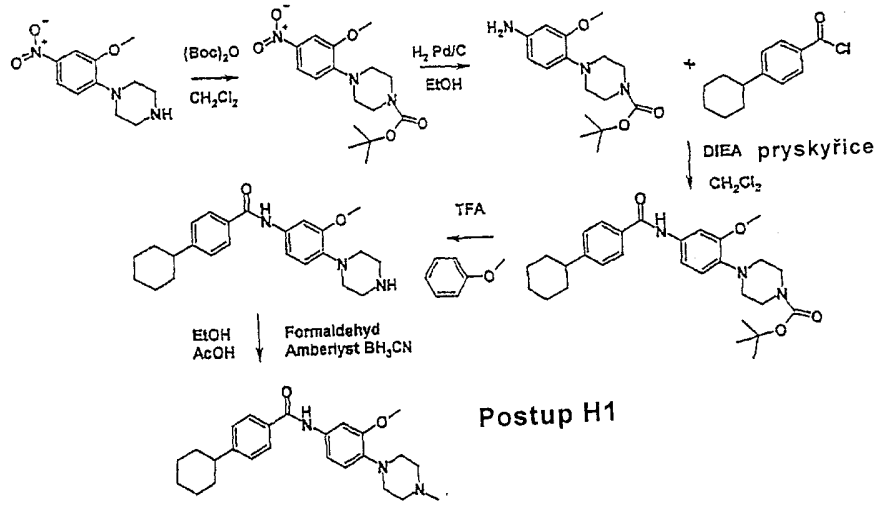
30.01.03

vhodně substituovaným bromobenzoylchloridem, který potom reaguje například s vhodně substituovaným fenylovým zbytkem s odštěpitelnou skupinou nebo cyklickým aminem, jako je uvedeno v následujícím schema:



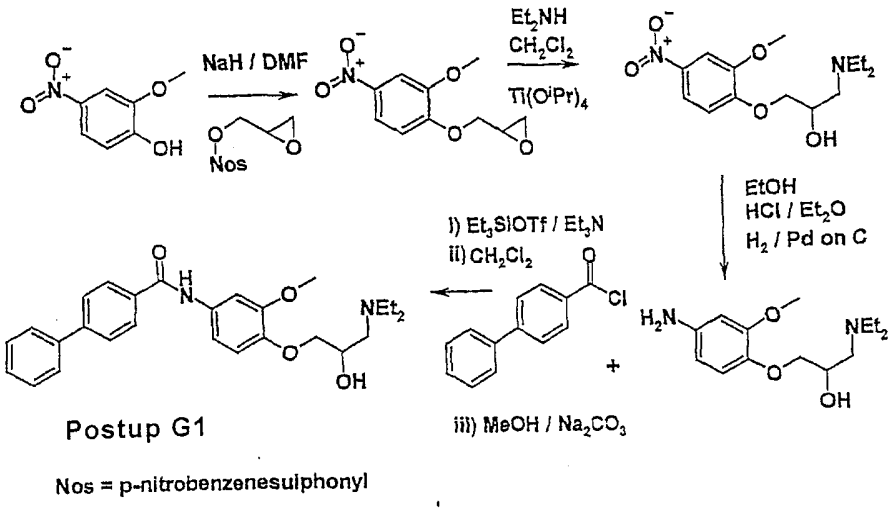
BINAP = (*S*)-(+)-2,2'-Bis(*diphenylphosphino*)-1,1'-*binaphthyl*

Podobné reakce, které vytvářejí strukturu vzorce (I), se mohou provést tak, že se vychází ze sloučeniny vzorce (X) a přidává se ekvivalent vzorce (XI) po částech, jak je uvedeno ve schema níže, přičemž ochranná skupina N na Q, zde piperazinový kruh, se může odstranit po vytvoření vazby složek vzorce (I) a nahradit požadovaným substituentem:



30.01.03

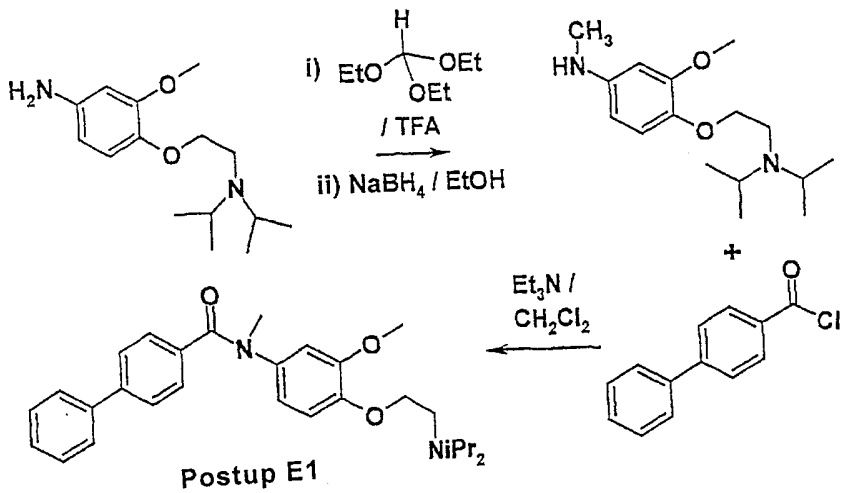
V alternativní strategii pro vytvoření sloučenin vzorce (XI) před vytvořením vazby tak, aby se hydroxyskupina zavedla do Y, se vhodně substituovaný nitrofenol naváže na epoxydovou sloučeninu, která potom reaguje s aminem za vzniku skupiny Q, která je -O-Y(OH)-NR1R2, před vytvořením vazby s R5-Z-R4-CO-L, jako je uvedeno v následujícím schema:



Postup G1

Nos = p-nitrobenzenesulphonyl

Nové sloučeniny vzorce (I), kde se amidový dusík alkyluje (R3 je methyl nebo ethyl), se mohou vyrobit alkylací anilidu vzorce (XI) před vytvořením vazby s chloridem kyseliny vzorce (X), například použitím následující reduktivní aminace:



Postup E1

30.01.03

Sloučeniny vzorce (I) se mohou převést na své farmaceuticky přijatelné soli reakcí s vhodnými organickými nebo anorganickými kyselinami.

Solváty sloučenin vzorce (I) se mohou vytvořit krystalizací nebo rekrystalizací z vhodného solvátu. Například hydráty se mohou vytvořit krystalizací nebo rekrystalizací z vodných roztoků nebo roztoků v organických rozpouštědlech obsahujících vodu.

Také soli nebo solváty sloučenin vzorce (I), které nejsou farmaceuticky přijatelné, mohou být vhodné jako meziprodukty při výrobě farmaceuticky přijatelných solí nebo solvátů. Podle toho tyto soli nebo solváty tvoří část tohoto vynálezu.

Výše uvedené sloučeniny a jejich farmaceuticky přijatelné soli, zvláště hydrochlorid, a farmaceuticky přijatelné solváty, zvláště hydráty, tvoří výhodný aspekt předkládaného vynálezu.

Na základě aktivity těchto sloučenin jako antagonisté lidského receptoru 11CBy se předpokládá, že sloučeniny vzorce (I) hrají roli při prevenci, zlepšení nebo korekci dysfunkcí, včetně výše uvedených „poruch", aniž by se tím vynález omezil.

Uvádí se také, že léčba určitých výše uvedených poruch antagonistou lidského receptoru 11CBy je nová. Proto vynález také poskytuje způsob léčby cukrovky, těžké deprese, maniakální deprese, pocitu úzkosti, schizofrenie a poruch spánku u savců - lidí nebo zvířat, přičemž způsob zahrnuje podávání terapeuticky účinného množství antagonisty lidského receptoru 11CBy. Zvláště vynález poskytuje způsob léčby cukrovky u savců - lidí nebo zvířat, přičemž způsob zahrnuje podávání terapeuticky účinného množství antagonisty lidského receptoru 11CBy. Zvláště vynález poskytuje způsob

30.01.03

léčby těžké deprese u savců - lidí nebo zvířat, přičemž způsob zahrnuje podávání terapeuticky účinného množství antagonisty lidského receptoru 11CBy. Zvláště vynález poskytuje způsob léčby maniakální deprese u savců - lidí nebo zvířat, přičemž způsob zahrnuje podávání terapeuticky účinného množství antagonisty lidského receptoru 11CBy. Zvláště vynález poskytuje způsob léčby pocitu úzkosti u savců - lidí nebo zvířat, přičemž způsob zahrnuje podávání terapeuticky účinného množství antagonisty lidského receptoru 11CBy. Zvláště vynález poskytuje způsob léčby schizofranie u savců - lidí nebo zvířat, přičemž způsob zahrnuje podávání terapeuticky účinného množství antagonisty lidského receptoru 11CBy. Zvláště vynález poskytuje způsob léčby poruch spánku u savců - lidí nebo zvířat, přičemž způsob zahrnuje podávání terapeuticky účinného množství antagonisty lidského receptoru 11CBy.

Podávání těchto sloučenin savcům může být orální (včetně podávání pod jazyk), parenterální, nazální, rektální nebo transdermální.

Účinné množství pro léčbu poruch popsaných výše závisí na obvyklých faktorech, jako je povaha a vážnost léčených poruch a hmotnost savce. Avšak jednotková dávka bude normálně obsahovat 1 až 1000 mg, výhodně 1 až 500 mg, například množství v rozmezí 2 až 400 mg, jako je 2, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 100, 200, 300 a 400 mg aktivní sloučeniny. Jednotkové dávky budou obyčejně podávány jednou nebo více než jednou denně, například 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6 krát denně, obvykleji 1 až 4 krát denně, takže celková denní dávka je pro dospělého jedince o hmotnosti 70 kg obyčejně v rozmezí 1 až 1000 mg, například 1 až 500 mg, což je v rozmezí přibližně 0,01 až 15 mg/kg/den, obvykleji 0,1 až 6 mg/kg/den, například 1 až 6 mg/kg/den.

Je velmi výhodné, že se sloučeniny vzorce (I) podávají ve formě jednotkové dávky prostředku, jako je orální (včetně podávání pod jazyk), nazální, rektální, lokální nebo parenterální (zvláště intravenozní) jednotková dávka prostředku.

30.01.03

Tyto prostředky se vyrobí smícháním a jsou vhodně upravené pro orální nebo parenterální podávání a jako takové mohou být ve formě tablet, kapslí, ústních tekutých přípravků, prášků, granulí, pastilek, rozpouštěcích prášků, injekčních a infuzních roztoků nebo suspenzí nebo čípků. Orálně podávané prostředky jsou výhodné, zvláště tvarované orální prostředky, pokud jsou výhodnější pro obecné použití.

Tablety a kapsle pro orální podávání se obvykle prezentují v jednotkové dávce a obsahují obvyklé pomocné látky, jako jsou pojiva, plniva, ředidla, tabletovací prostředky, lubrikanty, dezintegrátory, barviva, vonné látky a zvlhčovadla. Tablety se mohou potahovat podle způsobů známých ze stavu techniky.

Vhodná plniva pro použití zahrnují celulózu, manitol, laktózu a jiné podobné prostředky. Vhodné dezintegrátory zahrnují škrob, polyvinylpyrrolidon a deriváty škrobu, jako je škrob glykolát sodný. Vhodné lubrikanty zahrnují například stearan hořečnatý. Vhodné farmaceuticky přijatelná zvlhčovadla zahrnují laurylsulfát sodný.

Tyto pevné orální prostředky se mohou vyrobit obvyklými způsoby mícháním, plněním, tabletováním nebo podobně. Opakované míchání se může použít pro distribuci aktivního činidla v celém prostředku za použití velkého množství plniva. Tyto operace jsou samozřejmě běžné ve stavu techniky.

Orální tekuté přípravky mohou být například ve formě vodných nebo olejových suspenzí, roztoků, emulzí, syrupů nebo elixírů nebo se mohou být ve formě suchého produktu, který se před použitím rozpustí ve vodě nebo jiném vhodném vehikulu. Tyto tekuté přípravky mohou obsahovat obvyklé přísady, jako jsou suspendační činidla, například sorbitol, syrup, methylcelulózu, želatinu, hydroxyethylcelulózu, karboxymethylcelulózu, gel stearanu hlinitého

30.01.03

nebo hydrogenované jedlé tuky; emulzifikační činidla, například lecitin, sorbitan monooleát nebo akácie; nevodná vehikula (která mohou zahrnovat jedlé oleje), například mandlový olej, frakcionovaný olej kokosového ořechu, olejové estery, jako jsou estery glycerolu, propylenglykol nebo ethylakohol; konzervační prostředky, například methyl nebo propyl p-hydroxybenzoát nebo kyselina sorbová; a obvyklé chuťové prostředky nebo barviva, pokud se požadují.

Orální prostředky zahrnují formulace s stálým uvolňováním, jako jsou tablety nebo granule, které mají enterický povlak.

Pro parenterální podávání se připravují tekuté formy jednotkové dávky, obsahující sloučeninu a sterilní prostředek. Sloučenina v závislosti na vehikulu a koncentraci může být buď suspendovaném nebo rozpuštěném stavu. Parenterální roztoky se obvykle připravují rozpuštěním sloučeniny ve vehikulu a filtrační sterilizací před naplněním do vhodné ampule a jejím uzavřením. Výhodně se ve vehikulu také rozpustí adjuvans (pomocná látka), jako je lokální anestetikum, konzervační látky a pufrová činidla. Aby se dosáhlo stability, může se prostředek po naplnění do ampule zmrazit a odstranit voda ve vakuu.

Parenterální suspenze se v podstatě připravují stejným způsobem kromě toho, že se sloučenina suspenduje ve vehikulu místo toho, aby se rozpustila, a sterilizuje působením ethylenoxidu před suspendací ve sterilním vehikulu. Výhodně se do prostředku zahrnuje povrchově aktivní látka nebo zvlhčovadlo, aby se usnadnila stejnoměrná distribuce sloučeniny podle vynálezu.

V běžné praxi bude prostředek doprovázet písemným nebo tištěným návodem pro použití, týkající se lékařské léčby.

30.01.03

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu se mohou používat samostaně nebo společně s jinými sloučeninami, jako jsou terapeutické sloučeniny.

U sloučenin podle vynálezu se neočekávají žádné nepříznivé účinky, pokud se budou podávat podle vynálezu.

Podle toho je dalším aspektem předkládaného vynálezu farmaceutický prostředek pro použití při léčbě a/nebo profylaxi jedné nebo více poruch, který obsahuje sloučeninu podle vynálezu nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl nebo solvát a farmaceuticky přijatelný nosič.

Předkládaný vynález také poskytuje způsob léčby a/nebo profylaxe jedné nebo více poruch, zahrnující podávání účinného nebo profylaktického množství sloučeniny podle vynálezu nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo solvátu poškozenému v případě potřeby.

V dalším aspektu se vynález týká použití sloučeniny podle vynálezu nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo solvátu pro výrobu léčiva pro léčbu a/nebo profylaxi jedné nebo více poruch.

V ještě dalším aspektu se vynález týká použití nové sloučeniny podle vynálezu nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo solvátu jako terapeutického prostředku, zvláště pro léčbu a/nebo jedné nebo více poruch.

Sloučeniny pro použití v tomto vynálezu a jejich výroba jsou uvedeny v následujících příkladech a tabulkách.

30.01.03

Příklady provedení vynálezu

Tyto příklady představují obecné postupy a zdroje chemikálií používaných pro výrobu sloučenin, jejichž struktury jsou zobrazeny v tabulkách údajů, která následují za příklady. V případě příkladů připravených jako části párového testu, jsou původní syntézy všech výchozích složek testu uvedeny v příkladech. Spíše než podrobnosti eperimentálního postupu každého případu, je způsob, kterým se jednotlivé části testu připravily, uveden v tabulce s odkazem na konkrétní příklad. Hmotnostní spektrální charakteristika všech příkladů je uvedena v tabulkách údajů. Další charakteristika je uvedena pro zvolené reprezentativní příklady s úplnými experimentálními postupy.

Příklad A1 [WO-00/06146]

Použití postupu z **příkladu A7** s kyselinou 4-bifenylkarboxylové [Aldrich] místo kyseliny 2´-methyl-4-bifenylkarboxylové.

Příklad A2

Odpovídá **příkladu A5** s kyselinou 4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-benzoové [J.Org.Chem. 50; 8; 1985; 1182].

Příklad A3

Odpovídá **příkladu A7** s kyselinou 4-pyrazol-1-yl-benzoové [Can.J.Chem.; 41; 1963; 1540].

Příklad A4

Odpovídá **příkladu A7** s kyselinou 3-bifenylkarboxylou [Med.Chem.Res.; 6; 2; 1996].

30.01.03

Příklad A5

Odpovídá **příkladu A7** s kyselinou 4-(2-pyridyl)-benzoovou [J.Chem.Soc.; 1940; 355, 356].

Příklad A6

Odpovídá **příkladu A7** s kyselinou 3´-acetyl-bifenyl-4-karboxylovou [Patent WO 9743262].

Příklad A7

[3-Methoxy-4-(2-bis-(2-methylethyl)-amino)-ethoxy]-fenylamid kyseliny 2-methylfenyl-4-fenylkarboxylové

Do roztoku kyseliny 2´-methyl-bifenyl-4-kyrboxylové [Patent WO-9901127] (55 mg, 0,26 mmol) v dimethylformamidu byly přidány 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethyl karbodiimid hydrochlorid [Aldrich] (50 mg, 0,26 mmol) a 1-hydroxy-7-azabenzotriazol [Aldrich] (35 mg, 0,26 mmol) a následně diisopropylethylamin (0,04 ml, 0,25 mmol) a anilin (4-(2-diisopropylamino-ethoxy)-3-methoxy-fenylamin) (69 mg, 0,22 mmol), [připraveno pomocí způsobu použitého pro přípravu 3-methoxy-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-fenylaminu v **příkladu A51**, ale s 2-diisopropylaminoethanolem místo 1-(2-hydroxyethyl)-pyrrolidinu]. Reakční směs se míchala při pokojové teplotě 16 hodin. Rozpouštědlo se odpařilo a zbytek se opět rozpustil v dichlormethanu (10 ml), filtroval kolonou SAX [Varian] (2 g) a filtrát se potom míchal s PS-izokyanátovou pryskyřicí [Argonaut Technologies] (100 mg, 0,38 mmol) 16 hodin. Směs se zfiltrovala, odpařovala a zbytek se čistil rychlou chromatografií na silikagelu za použití dichlormethanu-vod.čpavku-methanolu jako eluentu, přičemž vznikla titulní sloučenina ve formě oleje.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,04 (12H, d), 2,28 (3H, s), 2,90 (2H, t), 3,05 (2H, m), 3,91 (3H, s), 3,95 (2H, t), 6,88 (1H, d), 7,03 (1H, dd), 7,27-7,32 (4H, m), 7,44

30.01.03

(2H, d), 7,53 (1H, d), 7,94 (2H, d) a 8,01 (1H, bs); MS (AP+ve): *m/z* 461 $[M+H]^+$.

Příklad A8

Použití postupu **příkladu A7** s kyselinou cyklohexyl-4-benzoovou [Aldrich] místo kyseliny 2´-methyl-bifenyl-4-karboxylové.

Příklad A9

Odpovídá **příkladu A7** s kyselinou 4-(2-thienyl)-benzoovou [J.Chem.Soc. Perkin Trans.; 17; 1992; 2203].

Příklad A10

Odpovídá **příkladu A7** s kyselinou 4-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-benzoovou [Patent WO-9906409].

Příklad A11

Odpovídá **příkladu A7** s kyselinou 4´-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-bifenyl-4-karboxylovou [Patent WO-9743262].

Příklad A12

Odpovídá **příkladu A7** s kyselinou 4-benzyl-karboxylovou [Apin].

Příklad A13

Odpovídá **příkladu A7** s kyselinou 3´-kyano-bifenyl-3-karboxylovou [J.Chem. Soc.Perkin Trans. 2; 1; 1984; 35-38].

30.01.03

Příklad A14

Odpovídá **příkladu A7** s kyselinou 3´-methansulfonyl-bifenyl-4-karboxylovou [Izv.Silb.Otd.Akad.Nauk SSSR Ser.Khim.Nauk; 11; 1966; 62].

Příklad A15

Odpovídá **příkladu A7** s kyselinou 3-thiofen-2-yl-benzoovou [Tetrahedron Lett.; 39; 24; 1998; 4175].

Příklad A16

Odpovídá **příkladu A7** s kyselinou 3-thiofen-3-yl-benzoovou [J.Chem.Soc.B; 1970; 1595].

Příklad A17

Odpovídá **příkladu A7** s kyselinou 4-acetyl-4-bifenylkarboxylovou [Aldrich].

Příklad A18

Odpovídá **příkladu A7** s kyselinou 4´-kyano-3´-methylbifenyl-4-karboxylovou [WO-9850358].

Příklad A19

Odpovídá **příkladu A7** s kyselinou 4´-(5-methyl-[1,3,4]oxodiazol-2-yl)-bifenyl-4-karboxylovou [Patent WO-9743262].

Příklad A20

Odpovídá **příkladu A7** s kyselinou 4-thiofen-3-yl-benzoovou [J.Chem.Soc.B; 1970; 1595].

30.01.03

Příklad A21

Odpovídá **příkladu A7** s kyselinou 4-pyrazin-2-yl-benzoovou [Patent WO-9854164].

Příklad A22

Použití postupu z **příkladu A93** s kyselinou 2-methoxyfenylboritou [Aldrich] místo kyseliny 4-methylfenylborové a z **příkladu A51** s 2-(diizopropylamino)-ethanolem místo 1-(2-hydroxyethyl)-pyrrolidinu.

Příklad A23

Použití postupu z **příkladu A22** s kyselinou 4-trifluoromethylfenylboritou [Aldrich] místo kyseliny 2-methoxyfenylborité [Aldrich].

Příklad A24

Odpovídá **příkladu A23** s kyselinou 3-aminofenylboritou [Aldrich].

Příklad A25

Odpovídá **příkladu A23** s kyselinou 4-benzyloxyfenylboritou [Lancaster].

Příklad A26

Odpovídá **příkladu A23** s kyselinou 2-naftylboritou [Lancaster].

Příklad A27

Odpovídá **příkladu A23** s kyselinou 3-naftylboritou [Lancaster].

30.01.03

Příklad A28

Odpovídá **příkladu A23** s kyselinou 4-methylfenylboritou [Lancaster].

Příklad A29

Odpovídá **příkladu A23** s kyselinou 4-methylthiofenylborotou [Lancaster].

Příklad A30

Odpovídá **příkladu A23** s kyselinou 3-trifluoromethylfenylboritou [Lancaster].

Příklad A31

Odpovídá příkladu **A23** s kyselinou 4-karbonylfenylboritou [Aldrich].

Příklad A32

Odpovídá **příkladu A23** s kyselinou 3,4-(methylendioxy)-fenylboritou [Aldrich].

Příklad A33

Odpovídá **příkladu A23** s kyselinou 4-vinylfenylboritou [Aldrich].

Příklad A34

Odpovídá **příkladu A23** s kyselinou 3-methoxyfenylboritou [Lancaster].

Příklad A35

Použití postupu z **příkladu A51** s 1-(2-hydroxyethyl)morfolinem [Aldrich] místo 1-(2-hydroxyethyl)pyrrolidinu.

30.01.03

Příklad A36

Použití postupu z **příkladu A35** s kyselinou 4-cyklohexylbenzoovou [Aldrich] místo kyseliny 4-bifenylkarboxylové.

Příklad A37

Použití postupu z **příkladu A51** s 2-dimethylaminomethanolem [Aldrich] místo 1-(2-hydroxyethyl)pyrrolidinu.

Příklad A39

Odpovídá **příkladu A51** s (R)-(+)-1-methyl-2-pyrrolidinmethanolem (Patent WO-9932480).

Příklad A41

Odpovídá **příkladu A51** s 3-hydroxy-1-methylpiperidinem [Aldrich].

Příklad A43

Odpovídá **příkladu A51** s 2-dimethylamino-1-propanolem [INC-RF].

Příklad A45

Odpovídá **příkladu A51** s 2-(diethylamino)-ethanolem [Aldrich].

Příklad A47

Odpovídá **příkladu A51** s (S)-(-)-1-methyl-2-pyrrolidinmethanolem [Aldrich].

Příklad A49

Odpovídá **příkladu A51** s N-benzyl-N-methylethanolaminem [Aldrich].

Příklad A51

[3-methoxy-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-fenylamid] kyseliny bifenyl-4-karboxylové

Do roztoku hydroxyaminu (1-(2-hydroxyethyl)-pyrrolidin) [Aldrich], (1,87 ml, 16 mmol) v dimethylformamidu se po částech přidával hydrid sodný [60% disperze v oleji, (544 mg, 16 mmol)]. Po míchání 10 minut při pokojové teplotě se po kapkách přidával roztok halogennitrobenzenu (1-chloro-2-methoxy-4-nitrobenzen) [Avocado] (3 g, 16 mmol) v dimethylformamidu (10 ml. Reakční směs se míchala při pokojové teplotě 16 hodin a potom zkoncentrovala. Zbytek se rozpustil v ethylacetátu (200 ml) a promyl vodou (3x50 ml). Organická fáze se sušila síranem hořečnatým, odpařovala a zbytek se čistil rychlou chromatografií na silikagelu pomocí dichlormethanu-vod.čpavku-methanolu jako eluentu za vzniku 1-[2-(2-methoxy-4-nitrofenoxy)-ethyl]-pyrrolidinu ve formě hnědého oleje.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,82 (4H,m), 2,65 (4H, m), 3,01 (2H, t), 3,94 (3H, s), 4,24 (2H, t), 6,92 (1H, d), 7,74 (1H, d) a 7,89 (1H, dd); MS (AP+ve): *m/z* 267 $[M+H]^+$.

Do roztoku aminu, 1-[2-(2-methoxy-4-nitro-fenoxy)-ethyl]-pyrrolidinu (2,3 g, 8,6 mmol) v ethanolu (100 ml) se přidal 10% Pd/C (50 mg). Směs se míchala při pokojové teplotě pod atmosferou vodíku při atmosferickém tlaku 16 hodin, potom se filtrovala přes celit a filtrát se zkoncentroval za vzniku odpovídajícího anilinu: 3-methoxy-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-fenylaminu ve formě hnědé pevné látky.

30.01.03

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,80 (4H, m), 2,62 (4H, m), 2,89 (2H, t), 3,80 (3H, s) , 4,06 (2h, t), 6,20 (1H, dd), 6,29 (1H, d) a 6,75 (1H, d); MS (AP+ve): *m/z* 237 $[M+H]^+$.

Do karboxylové kyseliny, (4-bifenylkarboxylové kyseliny) [Aldrich] (47,5 mg, 0,24 mmol) suspendované v dichlormethanu (1 ml) se přidal oxalylchlorid [Aldrich] (0,06 ml, 0,72 mmol) a následně jedna kapka dimethylformamidu. Reakční směs se míchala při pokojové teplotě 1 hodinu, koncentrovala a potom třikrát společně odpařovala s dichlormethanem za vzniku 4-fenyl-benzoyl-chloridu. Ten se rozpustil v dichlormethanu (1 ml) a roztok se přidal do roztoku obsahujícího amin, (3-methoxy-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-fenyl-amin), (47 mg, 0,2 mmol), triethylamin (0,14 ml, 1 mmol) a dichlormethan (1 ml). Reakční směs se míchala 16 hodin při pokojové teplotě, koncentrovala, opět rozpustila v dichlormethanu (10 ml), filtrovala kolonou SAX [Varian] (2 g) a míchala s PS-izokyanátovou pryskyřicí [Argonaut Technologies] (100 mg, 0,38 mmol) 16 hodin. Směs se zfiltrovala, odpařovala a potom čistila rychlou chromatografií na silikagelu pomocí dichlormethanu-vod.čpavku-methanolu jako eluentu za vzniku titulní sloučeniny ve formě oleje.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,88 (4H, m), 2,90 (4H, m), 3,08 (2H, t), 3,84 (3H, s), 4,21 (2H, t), 6,83 (1H, d), 7,03 (1H, dd), 7,27-7,70 (8H, m) a 8,01 (2H, d); MS (AP+ve): m/z 417 $[M+H]^+$.

Příklad A54

Použití postupu z **příkladu A51** s 1-dimethylamino-2-propanolem [Aldrich] místo 1-(2-hydroxyethyl)-pyrrolidinu.

Příklad A56

Odpovídá **příkladu A51** s 1-(2-hydroxyethyl)-piperidinem [Aldrich].

30.01.03

Příklad A58

Odpovídá **příkladu A51** s 2-(hexamethylenamino)-ethanolem [Lancaster].

Příklad A60

Použití postupu z **příkladu A93** s kyselinou 3-aminofenylboritou místo kyseliny 2-methoxyfenylborité a z **příkladu A51** s 2-dimethyaminoethanolem místo 1-(2-hydroxyethyl)pyrrolidinu.

Příklad A63

Použití postupu z **příkladu A60** s kyselinou 4-karboxyfenylboritou [Aldrich] místo kyseliny 3-aminofenylborité.

Příklad A70

Odpovídá **příkladu A63** s kyselinou (3,4-methylendioxyfenyl)boritou [Aldrich].

Příklad A72

Použití postupu z **příkladu A51** s N-(2-fenyl)-ethyl-N-methyl-ethanolaminem [J.org.Chem.1985, 50(22), 4359] místo 1-(2-hydroxyethyl)-pyrrolidinu.

Příklad A74

Odpovídá **příkladu A51** s 2-dimethylaminocyklohexanolem [J.Chem.Soc.C (1969), (2), 248-52].

Příklad A76

Odpovídá **příkladu A51** s 2-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[*d*]azepin-3-yl)-ethanolem [Patent US-394682].

30.01.03

Příklad A78

Odpovídá **příkladu A51** s 2-(3,4-dihydro-1-H-izochinolin-2-yl)-ethanolem [patent WO-9719926].

Příklad A80

Odpovídá **příkladu A51** s 2-(4-fenyl-piperazin-1-yl)-ethanolem [J.med.Chem. 1994, 37(13, 1964].

Příklad A82

Odpovídá **příkladu A51** s 1-methyl-3-pyrrolidinolem [Aldrich].

Příklad A84

Použití postupu z **příkladu A93** s kyselinou 4-methoxy-fenylboritou [Aldrich] místo kyseliny 2-methoxyfenylborité a **z příkladu A51** s 2-diethylamino-ethanolu místo 1-(2-hydroxyethyl)pyrrolidinu.

Příklad A88

Použití postupu z **příkladu A84** s kyselinou 4-methoxy-3-pyridylboritou [Patent WO-9924440] místo kyseliny 4-methoxy-fenylborité.

Příklad A89

Odpovídá **příkladu A88** s kyselinou 2-methoxy-3-pyridylboritou [Patent WO-9910331].

Příklad A90

Odpovídá **příkladu A88** s kyselinou benzo [*b*]-furan-2-boritou [Aldrich].

30.01.03

Příklad A91

Odpovídá **příkladu A88** s kyselinou thiofen-3-boritou [Aldrich].

Příklad A92

Odpovídá **příkladu A88** s kyselinou indol-5-boritou [Frontier].

Příklad A93

[3-Methoxy-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-fenyl]-amid kyseliny 4´-methyl-bifenyl-4-karboxylové

Směs 3-methoxy-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-fenylaminu [**příklad A51**] (4,7 mM, 1,1 g) a triethylaminu (14 mmol) se upravila 4-bromobenzoylchloridem [Aldrich] v dichlormethanu (20 ml) a udržovala při pokojové teplotě 16 hodin. Rozpouštědlo se odpařilo a surový produkt se čistil chromatograficky na silikagelu pomocí dichlormethanu-methanolu-vod.čpavku za vzniku 4-bromo-N-[3-methoxy-4(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-fenyl]-benzamidu ve formě bílé pevné látky s výtěžkém 72%.

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 7,91 (2H, dd), 7,73 (2H, dd), 7,50 (1H, d), 7,30 (1H, dd), 6,94 (1H, d), 4,02 (2H, t), 3,76 (3H, s), 2,77 (2H, t), 2,51 (4H, m pod signálem DMSO-d-5) a 1,67 (4H, m); MS: (ES+ve) *m/z* 419, 421 $[M+H]^+$.

Amid, 4-bromo-N-[3-methoxy-4(2-pyrrolidin-1-yl-ethyoxy)-fenyl]-benzamid (0,1 mM 42 mg) a kyselina 4-methylbenzenboritá [Aldrich] (0,1 mM 14 mg) refluxovaly 16 hodin ve směsi benzenu (8 ml), ethanolu (2 ml) a 2M vodného roztoku uhličitanu sodného (2 ml) za přítomnosti tetrakis-(trifenyl-fosfin)paládium [0] (5 mg) pod atmosferou argonu. Směs se ochladila, horní vrstva dekantovala a tento roztok se čistil chromatograficky na silikagelu pomocí dichlormethanu:methanolu(10:1) a následně acetonitrilu:nasyc.vod. roztok čpavku (25:1) za vzniku titulní sloučeniny ve formě bílé pevné látky.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,92 (2H, dd), 7,68 (2H, dd), 7,50 (2H, dd), 7,26 (3H, dddd), 6,96 (1H, dd), 6,88 (1H, d), 4,13 (1H, t), 3,87 (3H, s), 2,92 (2H, t), 2,60 (4H, m), 2,41 (3H, s) a 1,80 (4H, m); MS: (AP-ve) *m/z* 429 $[M-H]^-$; (AP+ve) *m/z* 431 $[M+H]^+$.

Příklad A100

Použití postupu z **příkladu A93** s kyselinou 4-(2,6-dimethoxypyrimidinyl)-boritou [Frontier] místo kyseliny 4-methyl-benzenborité.

Příklad A103

Odpovídá **příkladu A93** s kyselinou furan-3-boritou [Frontier].

Příklad A104

Odpovídá **příkladu A93** s kyselinou mesitylboritou [Frontier].

Příklad A105

Použití postupu z **příkladu A51** kromě použití chloroformu místo dichlormethanu jako rozpouštědla a eluentu a použití 3-chinuklidinolu [Aldrich] místo 1-(2-hydroxyethylpyrrolidinu).

Příklad A107

Použití postupu **příkladu B37** kromě použití piperidinu místo anilinu.

Příklad B1

Použití postupu z **příkladu A7** s kyselinou 3-fenoxybenzoovou [Aldrich] místo kyseliny 2´-methyl-bifenyl-4-karboxylové.

Příklad B2

Odpovídá **příkladu B1** za použití kyseliny 4-benzylbenzoové [Apin].

Příklad B34

Odpovídá **příkladu B1** za použití kyseliny 3-benzylbenzoové [Patent WO-9828268].

Příklad B35

Odpovídá **příkladu B1** za použití kyseliny 4-fenoxybenzoové [Aldrich].

Příklad B37

N-[3-Methoxy-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-fenyl]-4-fenylamino-benzamid

Suchý uhličitan cesný (0,15 mM, 49 mg), (S)-BINAP [Aldrich] (0,015 mM, 9 mg) a octan paládia (0,0075 mM, 2 mg) se vystavily ultrazvuku v bezvodém ethylenglykoldimethyletheru (15 ml) 40 minut pod atmosférou argonu. Tato suspenze se upravila 4-bromo-N-[3-methoxy-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-fenyl]-benzamidem [příklad A93] (0,1 mM, 42 mg) a anilinem (0,11 mM, 10 mg) a potom refluxovala 40 hodin. Suspenze se filtrovala hydrofobní membránou, koncentrovala, potom čistila na silikagelové koloně C18 R.P. pomocí směsi acetonitril:voda za vzniku titulní sloučeniny ve formě bílé pevné látky.

^{1}H NMR (MeOH-d_4): δ 7,96 (2H,dd), 7,92 (1H, d), 3,1 (2H, dd), 7,20 (1H, dd), 7,04 (1H, d), 4,28 (2H, t), 3,92 (3H, s), 3,78 (2H, m), 3,60 (2H, t), 3,58-3,13 (6H, m) a 2,26-1,47 (10H, m); MS: (ES+ve) *m/z* 424 $[M+H]^+$.

Příklad C1

Použití postupu z **příkladu A7** s kyselinou 2-methylbifenyl-4-karboxylové [Patent WO-9606079] místo kyseliny 2´-methyl-bifenyl-4-karboxylové.

Příklad C2

Odpovídá **příkladu C1** za použití kyseliny 3-methoxybifenyl-4-karboxylové [Patent WO-9534540].

Příklad C3

Odpovídá **příkladu C1** za použití kyseliny 3-methylbifenyl-4-karboxylové [Patent WO-9534540].

Příklad C4

Odpovídá **příkladu C1** za použití kyseliny 4-fenylthiofen-2-karboxylové [Spacs].

Příklad C5

Odpovídá **příkladu C1** za použití kyseliny 4-(3,5-dichlorofenoxy)-furan-2-karboxylové [Maybridge].

Příklad C6

Odpovídá **příkladu C1** za použití kyseliny 5-methyl-1-fenylpyrazol-4-karboxylové [Maybridge].

Příklad C7

Odpovídá **příkladu C1** za použití kyseliny 6-fenyl-nikotinové [WO-0006085].

Příklad C8

Odpovídá **příkladu C1** za použití kyseliny 3-chloro-bifenyl-4-karboxylové [Patent JP-09221476].

Příklad C9

Odpovídá **příkladu C1** za použití kyseliny 5-(4-chlorofenyl)-2-trifluoromethyl-furan-3-karboxylové [Maybridge].

Příklad C10

Odpovídá **příkladu C1** za použití kyseliny 2-(4-chlorofenyl)-3-(trifluoromethyl)-pyrazol-4-karboxylové [Maybridge].

Příklad C11

Odpovídá **příkladu C1** za použití kyseliny 5-(2-pyridyl)-thiofen-2-karboxylové [Maybridge].

Příklad C12

Odpovídá **příkladu C1** za použití kyseliny 5-(methyl-trifluoromethyl-2-H-pyrazol-3-yl)-thiofen-2-karboxylové [Maybridge].

Příklad D1

Použití postupu z **příkladu D5** s 3,4-dichlornitrobenzenem [Aldrich] místo 2,4-dichloronitrobenzenu.

Příklad D5

[2-Chloro-4-(2-diisopropylamino-ethoxy)-fenyl]-amid kyseliny bifenyl-4-karboxylové

Do baňky s třemi hrdly (opatřené chladičem, kapací nálevkou a teploměrem), obsahující prášek železa (938 mg, 16,8 mmol) smíchaným s chloridem amonným (28 mmol) ve vodě (28 ml), se 10 minut po kapkách přidával amin [2-(3-chloro-4-nitro-fenoxy)-ethyl]-diisopropylamin [připravený způsobem uvedeným v **příkladu A51** pro přípravu 1-[2-(2-methoxy-4-nitrofenoxy)-ethyl]-pyrrolidinu, ale s 2,4-dichlornitrobenzenem [Aldrich] místo 4-chloro-3-methoxy-nitrobenzenu a s 2-diisopropylaminoethanolem místo 1-(2-hydroxyethyl)-pyrrolidinu]. Reakční směs se mírně refluxovala dokud analýza t.l.c. neprokazovala žádný výchozí materiál. Směs se zfiltrovala za horka a anorganický zbytek se promyl methanolem. Spojené filtráty se rozdělily mezi vodu (5 ml) a ethylacetát (3x10 ml), organická fáze se sušila ($MgSO_4$), filtrovala a odpařovala. Vodná fáze se upravila nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (10 ml), extrahovala ethylacetátem (3x10 ml), sušila ($MgSO_4$), a odpařovala. Zbytky z obou extrakcí se spojily a čistily rychlou chromatografií na silikagelu pomocí dichlormethanu-methanolu-vod.čpavku jako eluentu za vzniku 2-chloro-4-(2-diisopropylamino-ethoxy)-fenylaminu ve formě hnědého oleje.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,02 (12H, d), 2,77 (2H,t), 3,03 (2H, sept.), 3,72 (2H, bs), 3,80 (2H, t), 6,68 (2H, m) a 6,85 (1H, m); MS (AP+ve): *m/z* 271, 273 $[M+H]^+$.

Tento materiál se použil místo 3-methoxy-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-fenylaminu v postupu podle **příkladu A51** za vzniku titulní sloučeniny ve formě čirého oleje.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,26 (12H, d), 3,07 (2H, m), 3,35 (2H, m), 4,22 (2H, m), 6,89 (1H, dd), 7,01 (1H, m), 7,44 (3H, q), 7,62 (2H, d), 7,71 (2H, d), 7,97 (2H, d) a 8,34 (1H, d); MS (AP+ve): m/z 452, 454 $[M+H]^+$.

Příklad D9

Použití postupu podle **příkladu A51** s 2,4-difluoronitrobenzenem [Aldrich] místo 4-chloro-3-methoxynitrobenzenu.

Příklad D12 [WO-00/06146]

Použití postupu podle **příkladu A51** s 3,4-difluoronitrobenzenem [Aldrich] místo 4-chloro-3-methoxynitrobenzenu.

Příklad D16

Použití postupu podle **příkladu A51** s 2-methyl-4-fluoronitrobenzenem [Aldrich] místo 4-chloro-3-methoxynitrobenzenu.

Příklad D20

Použití postupu podle **příkladu A51** s 3-methyl-4-fluoronitrobenzenem [Aldrich] místo 4-chloro-3-methoxynitrobenzenu.

Příklad D24

Použití postupu podle **příkladu A51** s 3-acetyl-4-fluoronitrobenzenem [Aldrich] místo 4-chloro-3-methoxynitrobenzenu.

Příklad D25

[4-(2-Diisopropylamino-ethoxy)-2-formyl-5-methoxyfenyl]-amid kyseliny bifenyl-4-karboxylové

[4-(2-Diisopropylamin-ethoxy)-3-methoxy-fenyl]-amid kyseliny bifenyl-4-karboxylové [patent WO-99011127 (223 mg, 0,5 mmol) se upravil trihydrátem kyseliny glyoxylové (1 ml), dichlormethanem (5 ml) a kyselinou methansulfonovou (0,5 ml). Směs se silně míchala 24 hodin a potom upravila

nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (30 ml) a extrahovala dichlormethanem (3x20 ml). Spojené organické fáze se sušily ($MgSO_4$), filtrovaly a odpařovaly, potom se podrobily rychlé chromatografii na silikagelu [chloroform-methanol-vodný roztok kyseliny octové], přičemž se získala titulní sloučenina ve formě octanové soli jako bílé pevné látky.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,13 (12H,d), 2,04 (3H, s), 3,02 (2H, t), 3,20 (2H, hept.), 4,05 (3H, s), 4,10 (2H, t), 5,0 (1H, bs), 7,22 (1H, s), 7,40 (1H, t), 7,48 (2H, d), 7,65 (2H, d), 7,76 (2H,d), 8,14 (2H, d), 8,72 (1H, s) a 9,34 (1H, s); MS (AP+ve): m/z 475 $[M+H]^+$.

Příklad D26

[4-(2-Diethylamino-ethoxy)-3-(1-hydroxy-ethyl)-fenyl]-amid kyseliny bifenyl-4-karboxylové

Do [3-acetyl-4-(2-diethylamino-ethoxy)-fenyl]-amidu kyseliny bifenyl-4-karboxylové [**příklad D24**] (20 mg, 0,05 mmol), rozpuštěné ve směsi tetrahydrofuran/ethanol (3 ml) v poměru 1:1, se přidal borohydrid sodný [Aldrich] (6 mg, 0,15 mmol). Reakční směs se míchala při okolní teplotě 16 hodin. Rozpouštědlo se odpařilo a zbytek se čistil rychlou chromatografií na silikagelu za použití dichlormethanu-vod.čpavek-methanol jako eluentu za vzniku titulní sloučeniny ve formě bílé pevné látky.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,09 (6H,t), 1,49 (3H,d), 2,75 (4H,q), 2,95 (2H,t), 4,15 (2H,t), 5,01 (1H, q), 6,84 (1H, d), 7,45-7,67 (9H, m) a 7,95 (2H, d); MS (AP+ve): *m/z* 433 $[M+H]^+$.

Příklad D27

[4-(2-Diethylaminoethoxy)-3-ethylfenyl]-amid kyseliny bifenyl-4-karboxylové

Do [3-acetyl-4-(2-diethylaminoethoxy)-fenyl]-amidu kyseliny bifenyl-4-karboxylové [příklad D24] (25 mg, 0,06 mmol), rozpuštěného v dichlormethanu (1,5 ml), se přidal triethylsilan (0,5 ml) a kyselina trifluoroctová (0,25 ml). Výsledný

žlutý roztok se míchal při pokojové teplotě 120 hodin. Rozpouštědla se odpařila a zbytek se čistil rychlou chromatografií na silikagelu za použití dichlormethanu-vod.čpavku-methanolu jako eluentů za vzniku titulní sloučeniny ve formě bílé pevné látky.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,17 (6H, m), 2,64 (2H, q), 2,8 (4H, q), 3,06 (2H, t), 4,15 (2H, t), 6,82 (1H, d), 7,35-7,71 (9H, m) a 7,96 (2H, d); MS (AP+ve): *m/z* 417 $[M+H]^+$.

Příklad D28 [WO9901127]

Použití postupu podle **příkladu A51** s 4-fluoronitrobenzenem [Aldrich] místo 4-chloro-3-methoxynitrobenzenu a 2-diisopropylaminoethanol místo 1-(2-hydroxyethyl)-pyrrolidinu.

Příklad D30 [WO9901127]

Použití postupu podle **příkladu D28** s 2-dimethylaminoethanolem [Aldrich] místo 2-diisopropylaminoethanolu.

Příklad D32 [WO9901127]

Použití postupu podle **příkladu D28** s 2-diethylaminoethanolem [Aldrich] místo 2-diisopropylaminoethanolu.

Příklad D38 [WO9901127]

Použití postupu podle **příkladu A22** s 4-fluoronitrobenzenem [Aldrich] místo 4-chloro-3-methoxynitrobenzenu a s kyselinou 4-ethylfenylboritou místo kyseliny 4-methoxyfenylborité.

Příklad D39 [WO9901127]

Použití postupu podle **příkladu A84** s 4-fluoronitrobenzenem [Aldrich] místo 4-chloro-3-methoxynitrobenzenu a s kyselinou 4-ethylfenylboritou místo kyseliny 4-methoxyfenylborité.

Příklad E1

[4-(2-Diisopropylamino-ethoxy)-3-methoxy-fenyl]-methylamid kyseliny bifenyl-4-karboxylové

Do 4-(2-diisopropylamino-ethoxy)-3-methoxy-fenylaminu (1 mmol) [**příklad A7**] se přidaly triethylortoformát (8 ml) a kyselina trifluorooctová (0,15 ml). Výsledný roztok se zahříval na teplotu 90 °C 4 hodiny. Roztok se odpařoval a potom opět rozpustil v ethanolu a ochladil na teplotu přibližně -10 °C. Po částech se 10 minut zaváděl borohydrid sodný (190 mg, 5 mmol) a potom se směs nechala zahřát na pokojovou teplotu. Roztok se míchal při pokojové teplotě 16 hodin, potom se 2M kyselinou chlorovodíkovou okyselil na hodnotu pH 1. Směs se zkoncentrovala na přibližně 10 ml, potom rozdělila mezi ethylacetát a vodu. Vodná fáze se upravila na hodnotu pH 14, za použití 2M vodného roztoku hydroxidu sodného, a extrahovala dichlormethanem (3x), sušila ($MgSO_4$), filtrovala a odpařovala. Zbytek se čistil rychlou chromatografií na silikagelu za použití dichlormethanu-vod.čpavku-methanolu jako eluentu za vzniku [4-(2-diisopropylamino-ethoxy)-3-methoxy-fenyl]-methylaminu ve formě oleje.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,03 (12H,d), 2,80 (3H,s), 2,85 (2H,t), 3,02 (2H,q), 3,80 (3H,s), 3,86 (2H,t), 6,13 (1H, dd), 6,23 (1H, d) a 6,80 (1H, d); MS (AP+ve): *m/z* 281 $[M+H]^+$.

Do kyseliny 4-fenylbenzoové (0,2 mmol), suspendované v dichlormethanu, se přidal oxalylchlorid (0,6 mmol) a následně dimethylformamid (1 kapka). Reakční směs se míchala 1 hodinu, odpařovala (3x) společně s dichlor-

methanem a potom opět rozpustila v dichlormethanu (1 ml). Přidal se roztok, obsahující amin [4-(2-diisopropylaminoethoxy)-3-methoxyfenyl]-fenylamin (0,2 mmol) a triethylamin (140 mg, 1 mmol), rozpuštěný v dichlormethanu (1 ml). Tento roztok se míchal při okolní teplotě 14 hodin, odpařoval, rozpustil v dichlormethanu (1 ml) a upravil PS-izokyanátovou pryskyřicí [Argonaut Technologies] (150 mg). Po dalších 18. hodinách třepání při okolní teplotě se směs zfiltrovala, prošla kolonou SAX [Varian] (1g), odpařovala a zbytek se čistil chromatograficky na silikagelu za použití dichlormethanu-vod.čpavku-methanolu jako eluentu za vzniku titulní sloučeniny ve formě oleje.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,21 (12H, bd), 2,88-3,24 (4H, m), 3,32 (3H, s), 3,87 (3H, s), 4,11 (2H, m), 6,82-6,91 (3H, m) a 7,26-7,56 (9H, m); MS (AP+ve): m/z 476 $[M+H]^+$.

Příklad E5

Použití postupu podle **příkladu E1** s triethylorto acetátem [Aldrich] místo triethylortoformátu.

Příklad E12

[2-Chloro-4-(2-diisopropylamino-ethoxy)-5-methoxyfenyl]-amid kyseliny bifenyl-4-karboxylové

[4-(2-Diethylaminoethoxy)-3-methoxyfenyl]-methylamid kyseliny bifenyl-4-karboxylové [**příklad E9**] (45 mg, 0,1 mmol) se rozpustil v chloroformu (1 ml) a upravil benzotriazolem [Aldrich] (12 mg, 0,1 mmol) a N-chlorosuccinimidem (13 mg, 0,11 mmol). Směs se míchala při okolní teplotě 16 hodin, potom odapřovala a podrobila rychlé chromatografii na silikagelu (dichlormethan-methanol-vodný čpavek) za vzniku titulní sloučeniny ve formě oleje.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,06 (6H, t), 2,63 (4H, q), 2,90 (2H, t), 3,39 (3H, s), 3,67 (3H, s), 4,03 (2H, t), 6,57 (1H, s), 6,84 (1H, s) a 7,31-7,53 (9H, m); MS (AP+ve): *m/z* 467, 469 $[M+H]^+$.

Příklad E13

Použití postupu podle **příkladu A93** s [4-(2-diethylamino-ethoxy)-3-methoxy-fenyl]-methylaminem [**příklad E9**] místo 4-(2-diethylaminoethoxy)-3-methoxy-fenylaminu a s kyselinou 2-fluoromethylfenylboritou [Aldrich] místo 4-methoxy-fenylborité a podle **příkladu E51** s (N-diethyl)ethanolaminem místo 1-(2-hydroxyethyl)pyrrolidinu.

Příklad E14

Použití postupu podle **příkladu E13** s kyselinou 2-methylfenylboritou [Aldrich] místo kyseliny 4-chlorofenylborité.

Příkladu E16

Odpovídá **příkladu E14** s kyselinou 2-chloromethylfenylboritou [Aldrich].

Příklad E17

Odpovídá **příkladu E14** s kyselinou 4-fluoromethylfenylboritou [Aldrich].

Příklad E21

Odpovídá **příkladu E14** s kyselinou 4-chloromethylfenylboritou [Aldrich].

Příklad E22

Odpovídá **příkladu E14** s kyselinou 4-ethylfenylboritou [Aldrich].

Příklad E23

Odpovídá **příkladu E14** s kyselinou 4-terc.-butylfenylboritou [Aldrich].

Příklad E24

[4-(2-Diethylaminoethoxy)-3-methoxyfenyl]-methylamid kyseliny 4-bifenyl-karboxylové [**příklad E9**] (45 mg, 0,1 mmol) se rozpustil v acetonitrilu (1 ml) a roztok se upravil N-fluoro-N´-chloromethyl-triethylendiamin-bis(tetrafluoroborátem) (43 mg, 0,12 mmol) a 6 hodin zahříval na teplotu 80 °C. Rozpouštědlo se odapařilo a zbytek se podrobil rychlé chromatografii na silikagelu (dichlormethan-methanol-vodný čpavek) za vzniku titulné sloučeniny ve formě oleje.

MS (AP+ve): *m/z* 451 $[M+H]^+$.

Příklad E25

Použití postupu podle **příkladu E1** s 4-(2-diisopropylaminoethoxy)-3-methylfenylaminem [**příklad D20**] místo 4-(2-diisopropylaminoethoxy)-3-methoxyfenylaminu a s triethylortoacetátem místo triethylortoformátu.

Příklad F1

Použití postupu podle **příkladu A7** s kyselinou 6-fenyl-nikotinové (patent WO-0006085) místo kyseliny 2´-methyl-4-bifenylkarboxylové a s N-dimethylethanolaminem místo 2-(diisopropylamino)ethanolu.

Příklad G1

[4-((R)-Diethylamino-hydroxy-propoxy)-3-methoxyfenyl]-amid kyseliny bifenyl-4-karboxylové

4-Nitro-2-methoxyfenol [Aldrich] (845 mg, 5 mmol) se rozpustil v DMF (25 ml) a upravil hydridem sodným (60% olejová disperze, 200 mg). Když se zastavilo bouřlivé vyvíjení plynu, směs se upravila (R)-p-nitrofenylsulfonylglycidolem [Aldrich] a za míchání zahřála na teplotu 50 °C. Po 16. hodinách se směs ochladila, odpařila, rozdělila mezi vodu (20 ml) a dichlormethan (3x25 ml),

30.01.03

sušila ($MgSO_4$), filtrovala a odpařila. Zbytek se čistil rychlou chromatografií na silikagelu (hexan-ether) za vzniku (R)-2-(2-methoxy-4-nitro-fenoxy-methyl)-oxiranu jako světle hnědé pevné látky ve výtěžku 80 %.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2,79 (1H, dd), 2,95 (1H, dd), 3,41 (1H, dddd), 3,96 (3H, s), 4,06 (1H, dd), 4,43 (1H, dd), 6,98 (1H, d), 7,75 (1H, d) a 7,87 (1H,dd).

(*R*)-2-(2-Methoxy-4-nitro-fenoxymethyl)-oxiran (0,5 mmol, 113 mg) v dichlormethanu (3 ml) se upravil aminem (diethylaminem) [Aldrich] (1,5 mmol, 110 mg) a tetraisopropoxidem titanu [Aldrich] (50 μl). Roztok se míchal při okolní teplotě 24 hodin, upravil vodou (1 ml) a silně třepal 10 minut. Výsledná suspenze prošla přes hydromatriční kartridž (hydromatrix cartridge) [Varian ChemElut] (5 ml) , přičemž eluovala s dichlormetanem (10 ml) za vzniku (*R*)-diethylamino-(2-methoxy-4-nitro-fenoxy)-propan-2-olu ve formě žlutého oleje.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,07 (6H, t), 2,55-2,72 (7H, m), 3,94 (3H, s), 4,09-4,13 (3H, m), 6,97 (1H, d), 7,74 (1H, d) a 7,89 (1H, dd); MS (AP+ve): m/z 299 $[M+H]^+$.

Tento materiál se rozpustil v methanolu (5 ml) a upravil chlorovodíkem (2M v diethyletheru) 0,1 ml, potom 10% paládiem na aktivním uhlí (20 mg) a hydrogenoval při atmosferickém tlaku 24 hodin. Roztok se propláchl argonem a potom zfiltroval přes celit a odpařil za vzniku (*R*)-(4-amino-2-methoxy-fenoxy)-diethylaminopropan-2-ol hydrochloridu ve formě bílé krystalické látky.

^{1}H NMR (CD_3OD): δ 1,19 (6H, t), 3,36-3,45 (6H, m), 3,88 (s, 3H), 4,02-4,11 (2H, m) 4,03 (1H, m), 6,95-7,03 (2H, m) a 7,13 (1H, d).

Roztok tohoto materiálu v dichlormethanu (2 ml) se upravil triethylaminem (2 mmol, 280 μl) a triethylsilyl trifluoromethansulfonátem (1 mmol, 264 mg). Po 30. minutách se zavedl chlorid kyseliny 4-bifenylkarboxylové [příklad 1] (1 mmol, 217 mg) a směs se míchala 12 hodin. Rozpouštědlo se odpařilo a zbytek se rozpustil v methanolu (100 ml) a upravil uhličitanem draselným (2 g). Po míchání 6 hodin se supenze odpařila, s dichlormethanem (20

30.01.03

ml)vytvořila se kaše, zfiltrovala, filtrát se odpařil a zbytek se čistil rychlou chromatografií (dichlormethan-methanol-vod.čpavek) za vzniku titulné sloučeniny ve formě bílé pevné látky.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,22 (6H, t), 2,61-2,78 (6H, m), 3,88 (3H, s), 3,5-4,5 (1H, vbs), 3,99-4,13 (3H, m), 6,92 (1H, d), 6,99 (1H, dd), 7,41-7,49 (3H, m), 7,56 (1H, d), 7,63 (2H, d), 7,69 (2H, d) a 7,97 (3H, d); MS (AP+ve): m/z 449 $[M+H]^+$.

Příklad G5

Použil se postup pro přípravu (*R*)-diethylamino-(2-methoxy-4-nitrofenoxy)-propan-2-ol [**příklad G1**], přičemž se dichlormethan nahradil 1,2-dichlorethanem a diethylamin se nahradil diisopropylaminem. Navíc se směs aminu a epoxidu spíše 12 hodin zahřívala na teplotu 80 °C, než aby se nechala při okolní teplotě 24 hodin.

Příklad G8

Použití postupu podle **příkladu G1**, ale za použití (S)-p-nitrofenylsulfonyl-glycidolu místo (R)-p-nitrofenylsulfonyl-glycidolu a pyrrolidonu místo diethyl-aminu.

Příklad G22

Použití postupu podle **příkladu A51**, ale za použití 4-dimethylamino-1-butanolu [ICN-RF] místo 1-(2-hydroxyethyl)-pyrrolidinu.

Příklad H1

4-Cyklohexyl-N-[3-methoxy-4-(4-methyl-piprazin-1-yl)-fenyl]-benzamid

Roztok 1-(2-methoxy-4-nitrofenyl)-piperazin (patent WO-9906382) (10 mmol, 2,37 g) v dichlormethanu (50 ml) se za míchání upravil diterc.-bubyl-dikarbonátem (10 mmol, 2,18 g). Nastal silný vývoj plynu, který se zastavil po

jedné hodině. Roztok se potom odpařil na žlutou pevnou látku terc.-butylester kyseliny 4-(2-methoxy-4-nitrofenyl)-piperazin-1-karboxylové.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,50 (9H, s), 3,16 (4H, t), 3,61 (4H, t), 3,96 (3H, s), 6,88 (1H, d), 7,72 (1H, d) a 7,86 (1H, dd).

Tento materiál se rozpustil v ethanolu (50 ml) a upravil 10% Pd na uhlíku (100 mg). Suspenze se hydrogenovala při 1 atmosféře (0,1 MPa) 2 hodiny, potom se zfiltrovala přes celit a odpařila za vzniku terc.-butylesteru kyseliny 4-(4-amino-2-methoxyfenyl)-piperazin-1-karboxylové ve formě hnědého oleje.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,48 (9H, s), 2,86-2,91 (4H, t), 3,52-3,60 (4H, t), 3,81 (3H, s), 6,22-6,27 (2H, m) a 6,73 (1H, d).

Tento anilin (0,2 mmol, 61 mg) se rozpustil v dichlormethanu (1 ml) a upravil pryskyřicí DIEA [Argonaut Technologies] (0,5 g) a následně 4-cyklohexyl-benzoylchloridem [**příklad A36**]. Směs se mírně třepala 12 hodin, potom zfiltrovala, odpařila a zbytek se čistil rychlou chromatografií na silikagelu (dichlormethan-methanol-vod.čpavek) za vzniku terc.-butylesteru kyseliny 4-(4-{[1-(4-cyklohexylfenyl)-methanoyl]-amino}-2-methoxyfenyl)-piperazin-1-karboxylové ve formě bílé krystalické pevné látky.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,25-1,47 (5H, m), 1,54 (9H, s), 1,75-1,88 (5H, m), 2,56 (1H, m), 2,98 (4H, t), 3,61 (4H, t), 3,91 (3H, s), 6,87 (1H, d), 6,93 (1H, dd), 7,32 (2H, d), 7,54 (1H, s), 7,77 (1H, s) a 7,78 (2H, d); MS (AP+ve): *m/z* 493 $[M+H]^+$.

Tento materiál se rozpustil v dichlormethanu (5 ml) a upravil anisolem (1 ml) akyselinou trifluoroctovou (5 ml). Po dvou hodinách se roztok odpařoval, potom se odpařoval společně s toluenem. Zbytek se rozpustil v dichlormethanu (10 ml), promyl nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (2 ml), organická fáze se sušila ($MgSO_4$), filtrovala a odpařila na hnědý olej, 4-cyklohexyl-N-(3-(3-methoxy-4-piperazin-1-yl-fenyl)-benzamid.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,22-1,87 (10, m), 2,57 (1, m), 3,04-3,12 (8H, m), 3,91 (3H, s), 6,95 (2H, bs), 7,32 (2H, d), 7,54 (1H, m), 7,77 (1H, s) a 7,78 (2H, d); MS (AP+ve): m/z 394 $[M+H]^+$.

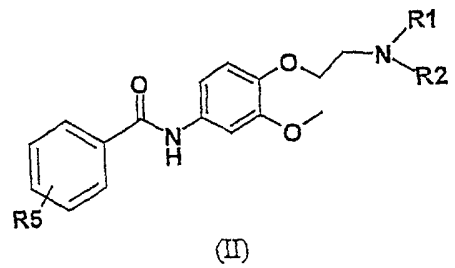
Amin (0,1 mmol, 39 mg) se rozpustil v ethanolu (3 ml) a upravil metaformaldehydem (100 mg), kyanoborohydridovou pryskyřicí Amberlyst [Novabiochem] (100 mg) a kyselinou octovou (50 μl). Směs se míchala při okolní teplotě tři hodiny, potom zfiltrovala, odpařila a zbytek se čistil rychlou chromatografií na silikagelu (dichlormethan-methanol-vod.čpavek) za vzniku titulní sloučeniny ve formě světle hnědého oleje.

1H NMR ($CDCl_3$): δ 1,22-1,45 (5H, m), 1,76-1,87 (5H, m), 2,02 (6H, 2xs), 2,56 (1H, m), 3,22-3,23 (4H, t), 3,29-3,30 (4H, t), 3,88 (3H, s), 6,86 (1H, d), 6,64 (1H, dd), 7,30 (1H, d), 7,59 (1H, d), 7,79 (2H, d), 7,98 (1H, s) a 8,54 (4H, bs); MS (AP+ve): *m/z* 408 $[M+H]^+$.

Následující tabulky uvádějí příklady, které znázorňují vynález, ale v žádném případě jej neomezují.

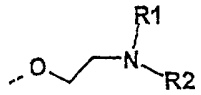
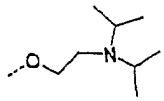
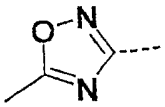
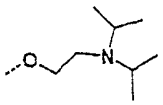
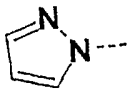
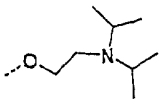
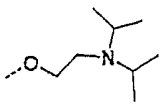
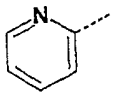
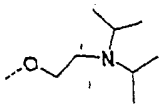
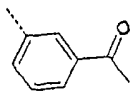
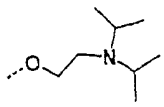
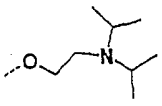
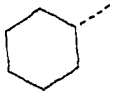
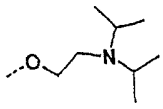
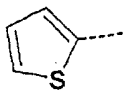
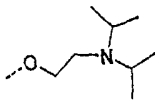
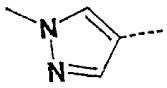
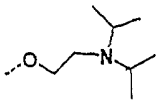
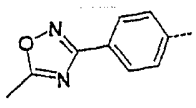
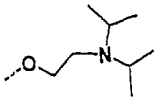
Tabulka A

Obsahuje sloučeniny obecného vzorce (II), odvozené od vzorce (I), kde A = H a OMe, R3 = H, X = O, Y = CH_2CH_2, Z = vazba; R4 = Ph a R5 je substituovaná buď meta nebo para na R4.

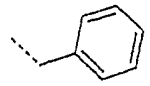
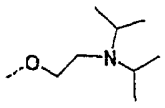
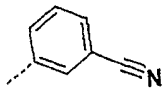
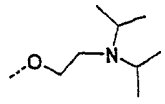
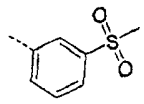
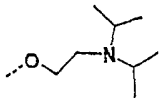
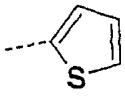
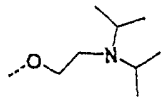
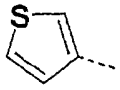
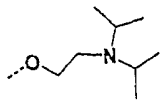
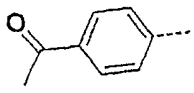
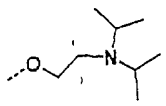
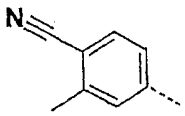
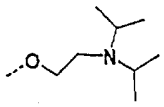
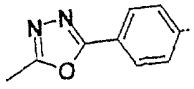
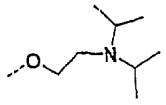
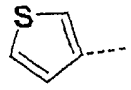
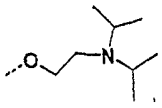
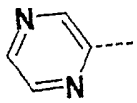
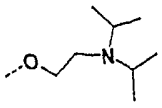
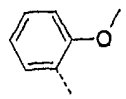
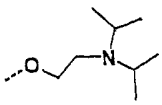
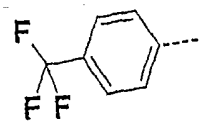
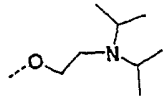


(II)

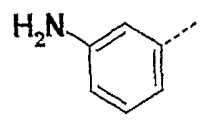
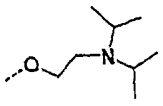
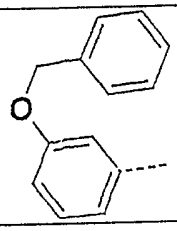
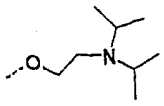
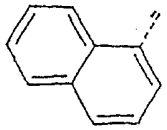
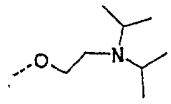
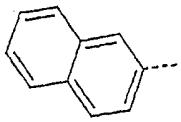
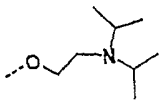
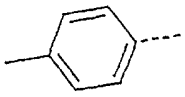
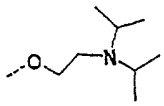
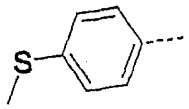
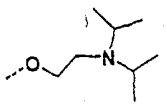
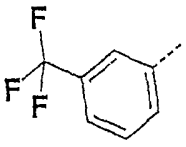
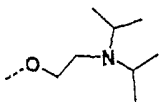
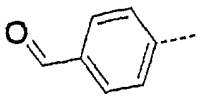
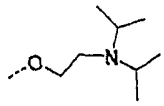
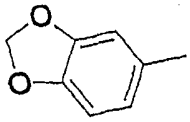
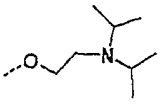
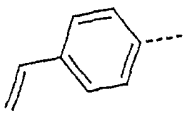
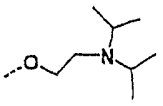
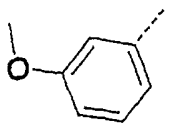
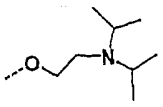
Tabulka A

Příklad	R5		meta/para	$[M+H]^+$	Postup
A1	Ph		p	447	A7
A2			p	453	A7
A3			p	437	A7
A4	Ph		m	447	A7
A5			p	448	A7
A6			p	489	A7
A7			p	461	A7
A8			p	453	A7
A9			p	453	A7
A10			p	451	A7
A11			p	529	A7

Pokračování tabulky A

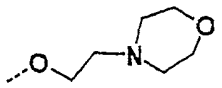
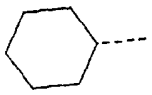
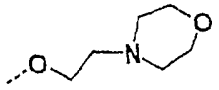
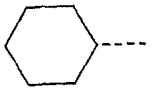
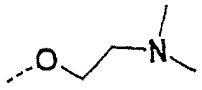
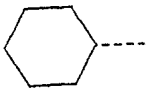
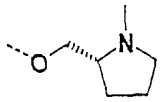
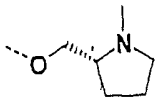
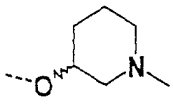
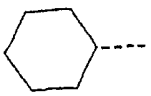
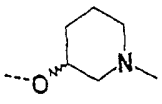
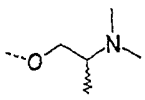
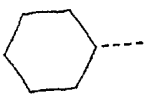
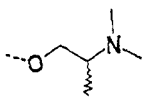
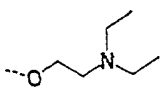
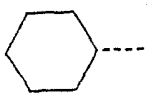
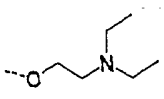
A12			p	461	A7
A13			m	472	A7
A14			p	525	A7
A15			m	453	A7
A16			m	453	A7
A17			p	489	A7
A18			p	486	A7
A19			p	529	A7
A20			p	453	A7
A21			p	449	A7
A22			p	477	A22
A23			p	515	A22

Pokračování tabulky A

A24			p	462	A22
A25			p	553	A22
A26			p	497	A22
A27			p	497	A22
A28			p	461	A22
A29			p	461	A22
A30			p	515	A22
A31			p	475	A22
A32			p	491	A22
A33			p	473	A22
A34			p	477	A22

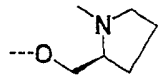
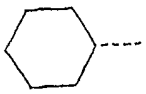
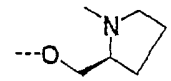
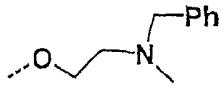
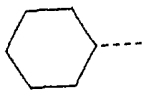
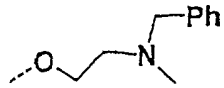
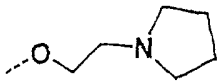
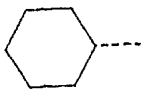
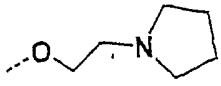
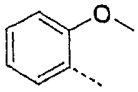
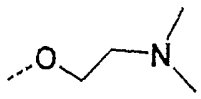
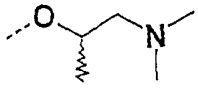
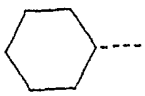
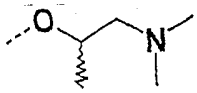
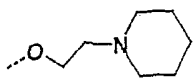
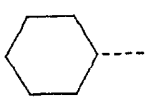
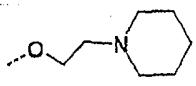
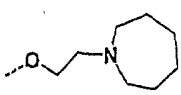
30.01.03

Pokračování tabulky A

A35	Ph		p	433	A51
A36			p	439	A51
A37	Ph		p	397	A51
A38			p	391	A51
A39			p	423	A51
A40	Ph		p	417	A51
A41	Ph		p	417	A51
A42			p	423	A51
A43	Ph		p	405	A51
A44			p	411	A51
A45	Ph		p	419	A51
A46			p	425	A51

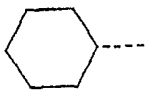
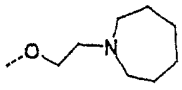
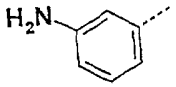
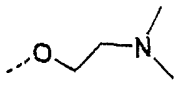
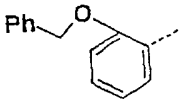
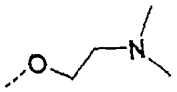
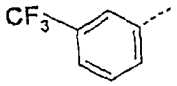
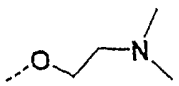
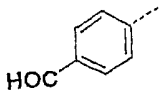
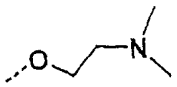
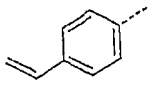
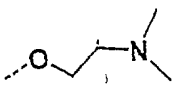
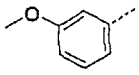
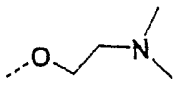
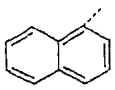
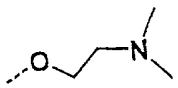
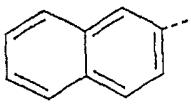
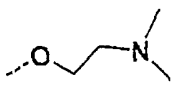
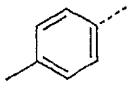
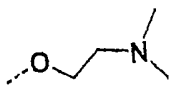
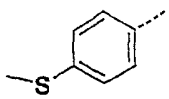
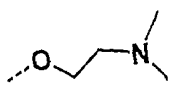
30.01.03

Pokračování tabulky A

A47	Ph		p	417	A51
A48			p	423	A51
A49	Ph		p	467	A51
A50			p	473	A51
A51	Ph		p	417	A51
A52			p	423	A51
A53			p	421	A22
A54	Ph		p	405	A51
A55			p	411	A51
A56	Ph		p	431	A51
A57			p	437	A51
A58	Ph		p	445	A51

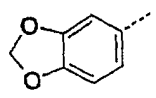
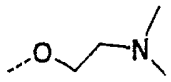
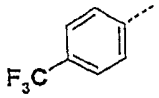
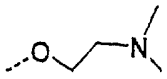
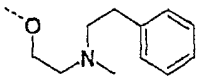
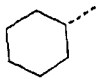
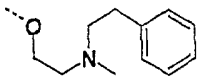
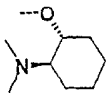
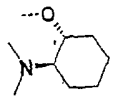
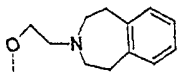
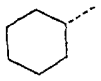
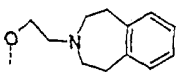
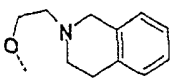
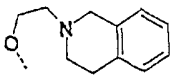
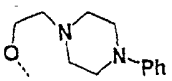
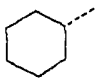
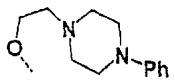
30.01.03

Pokračování tabulky A

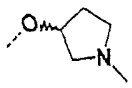
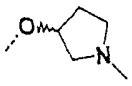
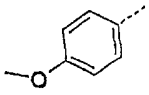
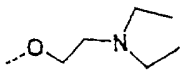
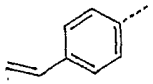
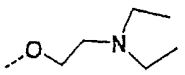
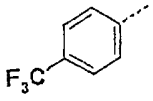
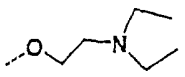
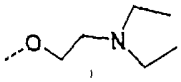
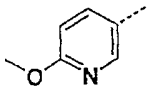
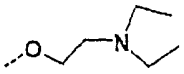
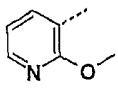
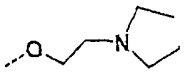
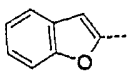
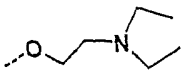
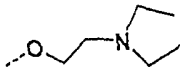
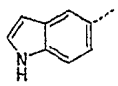
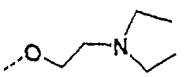
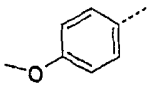
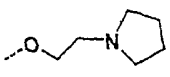
A59			p	451	A51
A60			p	406	A60
A61			p	497	A63
A62			p	459	A63
A63			p	419	A63
A64			p	417	A63
A65			p	421	A63
A66			p	441	A63
A67			p	441	A63
A68			p	404	A63
A69			p	437	A63

30.01.03

Pokračování tabulky A

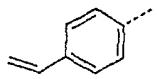
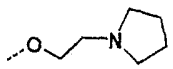
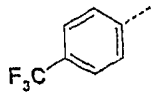
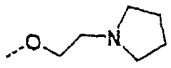
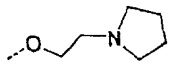
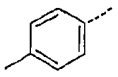
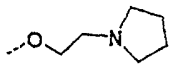
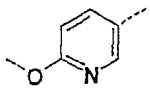
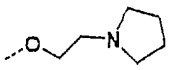
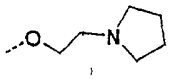
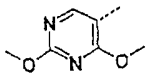
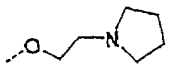
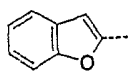
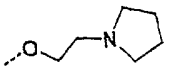
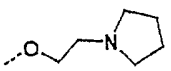
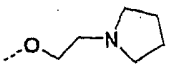
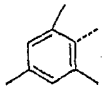
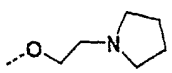
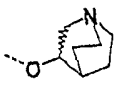
A70			p	434	A63
A71			p	459	A63
A72	Ph		p	481	A51
A73			p	487	A51
A74	Ph		p	445	A51
A75			p	451	A51
A76	Ph		p	493	A51
A77			p	499	A51
A78	Ph		p	479	A51
A79			p	485	A51
A80	Ph		p	508	A51
A81			p	514	A51

Pokračování tabulky A

A82	Ph		p	403	A51
A83			p	409	A51
A84			p	449	A84
A85			p	445	A88
A86			p	487	A88
A87			p	425	A88
A88			p	450	A88
A89			p	450	A88
A90			p	459	A88
A91			p	425	A88
A92			p	458	A88
A93			p	447	A93

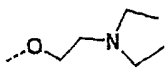
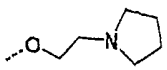
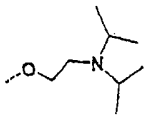
30.01.03

Pokračování tabulky A

A94			p	443	A93
A95			p	485	A93
A96			p	423	A93
A97			p	431	A93
A98			p	448	A93
A99			p	431	A93
A100			p	479	A93
A101			p	457	A93
A102			p	423	A93
A103			p	407	A93
A104			p	459	A93
A105	Ph		p	429	A105

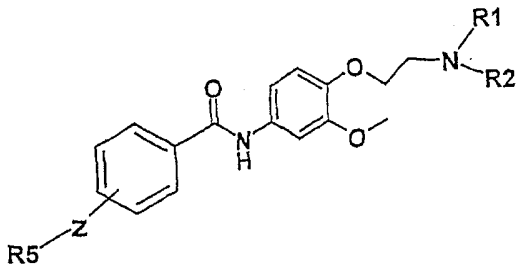
30.01.03

Pokračování tabulky A

A106			p	426	A107
A107			p	424	A107
A108			p	454	A107

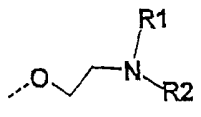
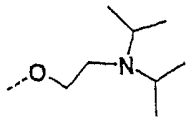
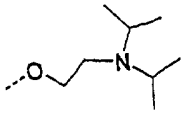
Tabulka B

Obsahuje sloučeniny obecného vzorce (III), odvozené od vzorce (I), kde A = H a OMe, R1 = R2 = Me2, R3 = H, X = O, Y = CH_2-CH_2, Z = O, CH_2 nebo NH; R4 = Ph, R5 je Ph a Z je buď meta nebo para substituovaná na R4.



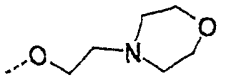
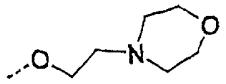
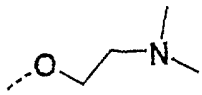
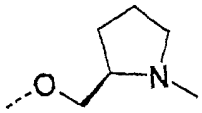
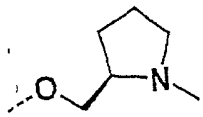
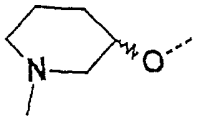
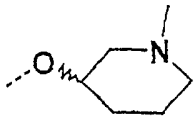
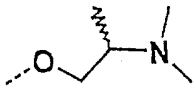
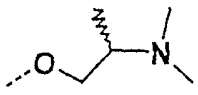
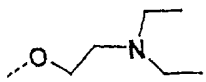
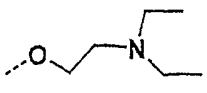
(III)

Tabulka B

Příklad	Z	meta/para		$[M+H]^+$	Postup
B1	O	m		463	B1
B2	CH_2	p		461	B1

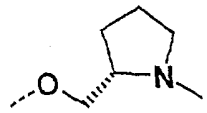
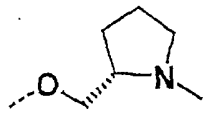
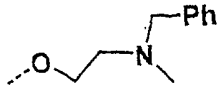
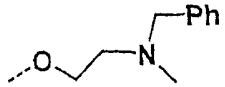
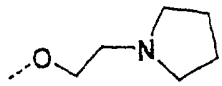
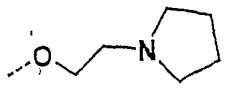
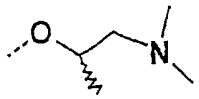
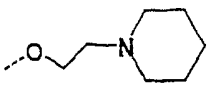
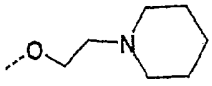
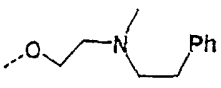
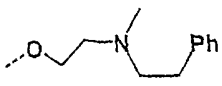
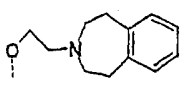
30.01.03

Pokračování tabulky B

B3	O	m		229	A51
B4	CH_2	p		4447	A51
B5	O	m		407	A51
B6	CH_2	p		405	A51
B7	O	m		433	A51
B8	CH_2	p		431	A51
B9	O	m		431	A51
B10	CH_2	p		431	A51
B11	O	m		421	A51
B12	CH_2	p		419	A51
B13	O	m		435	A51
B14	CH_2	p		433	A51

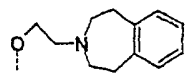
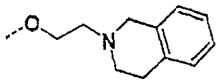
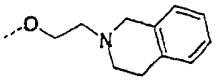
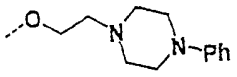
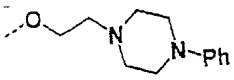
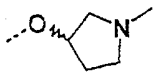
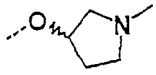
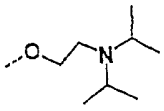
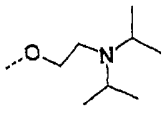
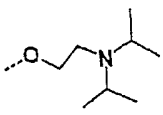
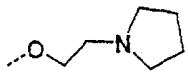
30.01.03

Pokračování tabulky B

B15	O	m		433	A51
B16	CH_2	p		431	A51
B17	O	m		483	A51
B18	CH_2	p		481	A51
B19	O	m		433	A51
B20	CH_2	p		431	A51
B21	CH_2	p		419	A51
B22	O	m		447	A51
B23	CH_2	p		445	A51
B24	O	m		497	A51
B25	CH_2	p		495	A51
B26	O	m		509	A51

30.01.03

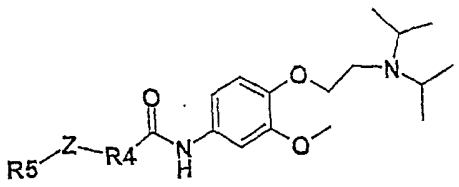
Pokračování tabulky B

B27	CH_2	p		507	A51
B28	O	m		495	A51
B29	CH_2	p		493	A51
B30	O	m		524	A51
B31	CH_2	p		522	A51
B32	O	m		419	A51
B33	CH_2	p		417	A51
B34	CH_2	m		461	B1
B35	O	p		463	B1
B36	NH	p		462	B37
B37	NH	p		432	B37

30.01.03

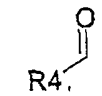
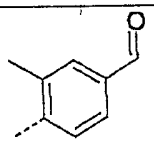
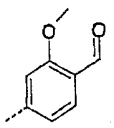
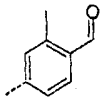
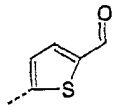
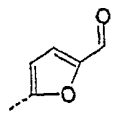
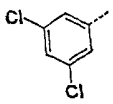
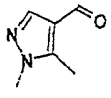
Tabulka C

Obsahuje sloučeniny obecného vzorce (IV), odvozené od vzorce (I), kde A = H a OMe, R1 = R2 = Me_2, R3 = H, X = O, Y = CH_2-CH_2; R4, R5 = substituovaná skupina fenyl nebo heterocykl;

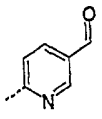
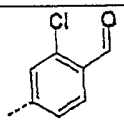
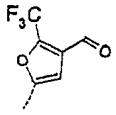
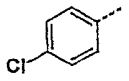
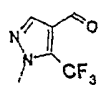
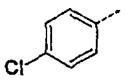
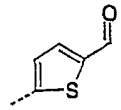
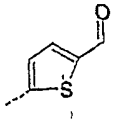
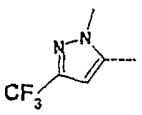


(IV)

Tabulka C

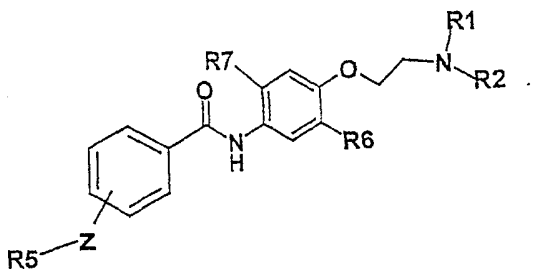
Příklad	Z	3/4substituce w.r.t. C=O		R5	$[M+H]^+$	Postup
C1	vazba	4		Ph	461	C1
C2	vazba	4		Ph	477	C1
C3	vazba	4		Ph	461	C1
C4	vazba	3		Ph	453	C1
C5	O	3			521, 523, 525	C1
C6	vazba	3		Ph	451	C1

Pokračování tabulky C

C7	vazba	4		Ph	448	C1
C8	vazba	4		Ph	481, 483	C1
C9	vazba	3			539, 541	C1
C10	vazba	3			539	C1
C11	vazba	3			453	C1
C12	vazba	3			525	C1

Tabulka D

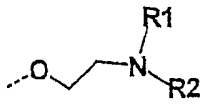
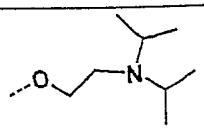
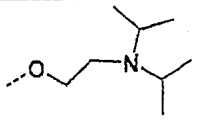
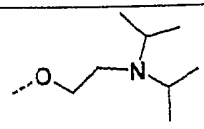
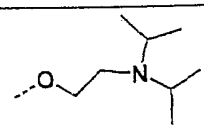
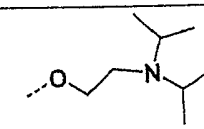
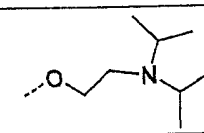
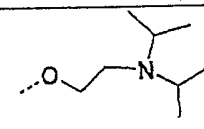
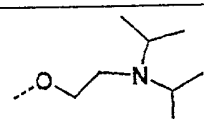
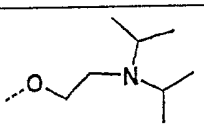
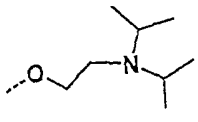
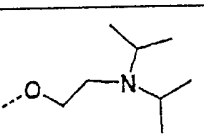
Obsahuje sloučeniny obecného vzorce (V), odvozené od vzorce (I), kde R3 = H, X = O, Y = CH_2-CH_2, Z = O, CH_2, NH nebo vazba; R4 = Ph, R5 je Ph nebo cyklohexyl (Cy) a Z je buď meta nebo para substituovaná na R4;



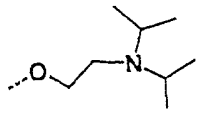
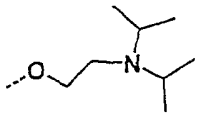
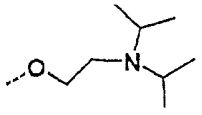
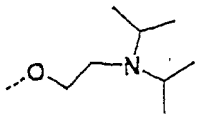
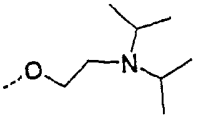
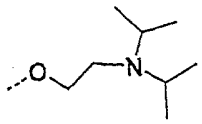
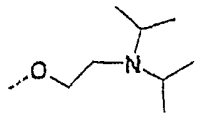
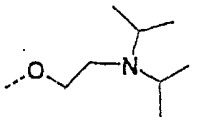
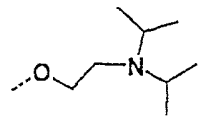
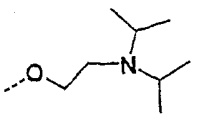
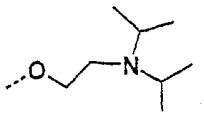
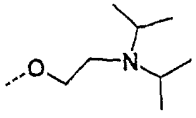
(V)

30.01.03

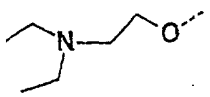
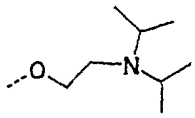
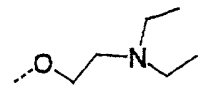
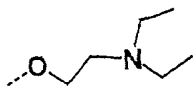
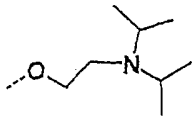
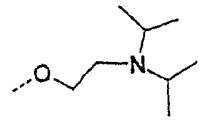
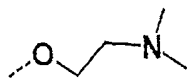
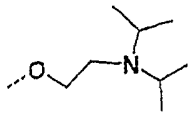
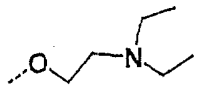
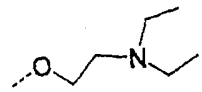
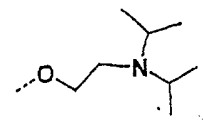
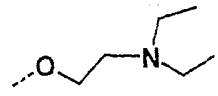
Tabulka D

Příklad	Z	R6	R7	R5	meta/ para		$[M+H]^+$	Postup
D1	vazba	Cl	H	Ph	p		452, 454	D1
D2	O	Cl	H	Ph	m		468, 470	D1
D3	CH_2	Cl	H	Ph	p		466, 468	D1
D4	vazba	Cl	H	Cy	p		458, 460	D1
D5	vazba	H	Cl	Ph	p		452, 454	D5
D6	O	H	Cl	Ph	m		468, 470	D5
D7	CH_2	H	Cl	Ph	p		466, 468	D5
D8	vazba	H	Cl	Cy	p		458, 460	D5
D9	vazba	F	H	Ph	p		435	D9
D10	CH_2	F	H	Ph	p		449	D9
D11	vazba	F	H	Ph	p		441	D9

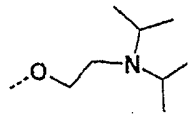
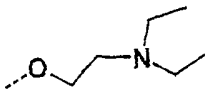
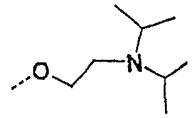
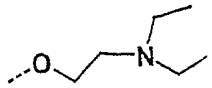
Pokračování tabulky D

D12	vazba	H	F	Ph	p		435	D12
D13	O	H	F	Ph	m		451	D12
D14	CH2	H	F	Ph	p		449	D12
D15	vazba	H	F	Cy	p		441	D12
D16	vazba	Me	H	Ph	p		431	D16
D17	O	Me	H	Ph	m		447	D16
D18	CH_2	Me	H	Ph	p		445	D16
D19	vazba	Me	H	Cy	p		437	D16
D20	vazba	H	Me	Ph	p		431	D20
D21	O	H	Me	Ph	m		447	D20
D22	CH_2	H	Me	Ph	p		445	D20
D23	vazba	H	Me	Cy	p		437	D20

Pokračování tabulky D

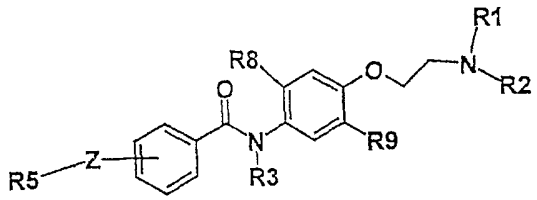
D24	vazba	$COCH_3$	H	Ph	p		431	D24
D25	vazba	OMe	CHO	Ph	p		475	D25
D26	vazba	CH(OH) CH_3	H	Ph	p		433	D26
D27	vazba	Et	H	Ph	p		417	D27
D28	vazba	H	H	Ph	p		417	D28
D29	O	H	H	Ph	m		433	D28
D30	vazba	H	H	Ph	p		361	D30
D31	O	H	H	Ph	p		433	D28
D32	O	H	H	Ph	p		405	D32
D33	O	H	H	Ph	m		405	D32
D34	vazba	H	H	Cy	p		423	D28
D35	vazba	H	H	Cy	p		395	D32

Pokračování tabulky D

D36	CH_2	H	H	Ph	p		431	D28
D37	CH_2	H	H	Ph	p		403	D32
D38	vazba	H	H	p-EtPh	p		445	D38
D39	vazba	H	H	p-EtPh	p		417	D39

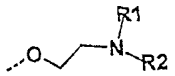
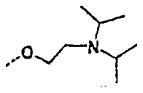
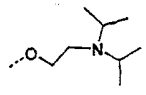
Tabulka E

Obsahuje sloučeniny obecného vzorce (VI), odvozené od vzorce (I), kde A = H, Cl, F a OMe, X = O, Y = CH_2-CH_2; R4 = fenyl, R5 = fenyl nebo cyklohexyl (Cy), Z = O, CH_2 nebo vazba;

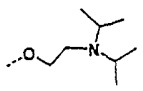
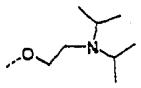
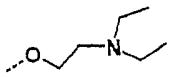
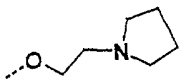
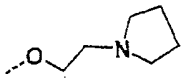
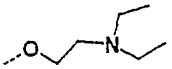
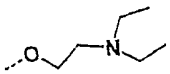
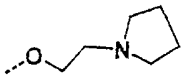
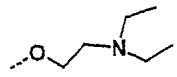
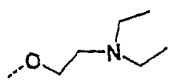
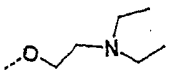
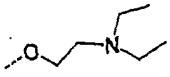


(VI)

Tabulka E

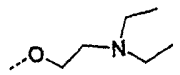
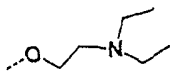
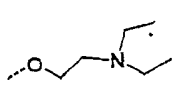
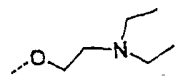
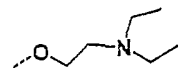
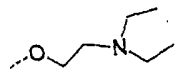
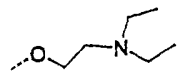
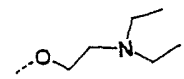
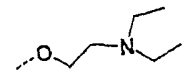
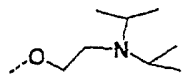
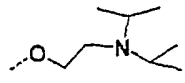
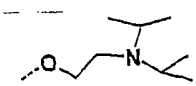
Příklad	Z	o/p	R3	R8	R9	R5		$[M+H]^+$	Postup
E1	vazba	p	Me	H	MeO	Ph		461	E1
E2	O	m	Me	H	MeO	Ph		477	E1

Pokračování tabulky E

E4	CH_2	p	Me	H	MeO	Ph		475	E1
E5	vazba	p	Me	H	MeO	Cy		467	E1
E6	vazba	p	Et	H	MeO	Ph		446	E1
E7	vazba	p	Et	H	MeO	Ph		445	E1
E8	vazba	p	Me	H	MeO	Ph		431	E1
E9	vazba	p	Me	H	MeO	Ph		433	E1
E10	vazba	p	Et	H	MeO	Cy		453	E1
E11	vazba	p	Et	H	MeO	Cy		451	E1
E12	vazba	p	Me	Cl	MeO	Ph		468, 470	E12
E13	vazba	p	Me	H	MeO	2-F-Ph		451	E13
E14	vazba	p	Me	H	MeO	2-Me-Ph		447	E14
E15	vazba	p	Me	H	MeO	2-MeO-Ph		463	E14

30.01.03

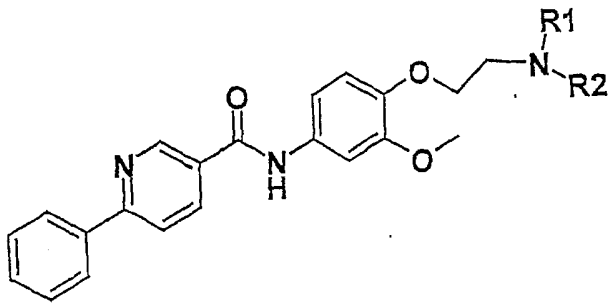
Pokračování tabulky E

E16	vazba	p	Me	H	MeO	2-Cl-Ph		468, 470	E14
E17	vazba	p	Me	H	MeO	4-F-Ph		451	E14
E18	vazba	p	Me	H	MeO	4-F_3C-Ph		501	E14
E19	vazba	p	Me	H	MeO	4-Me-Ph		447	E14
E20	vazba	p	Me	H	MeO	4-MeO-Ph		463	E14
E21	vazba	p	Me	H	MeO	4-Cl-Ph		468, 470	E14
E22	vazba	p	Me	H	MeO	4-Et-Ph		461	E14
E23	vazba	p	Me	H	MeO	4tBu-Ph		489	E14
E24	vazba	p	Me	F	MeO	Ph		451	E14
E25	vazba	p	Et	H	Me	Ph		459	E25
E26	vazba	p	Et	H	Me	Cy		465	E25
E27	CH_2	p	Et	H	Me	Ph		473	E25

30.01.03

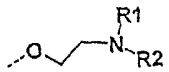
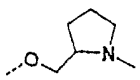
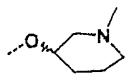
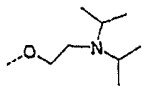
Tabulka F

Obsahuje sloučeniny obecného vzorce (VII), odvozené od vzorce (I), kde A = H a OMe, X = O, R4 = 3-pyridyl, R5 = fenyl, Z = vazba para;



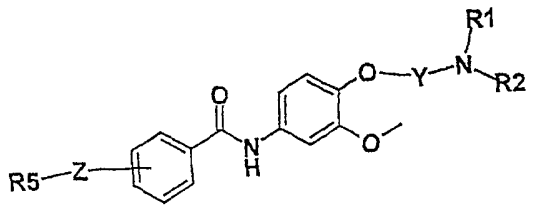
(VII)

Tabulka F

Příklad		$[M+H]^+$	Postup
F1	R1 = R2 = Me	392	F1
F2		418	F1
F3		418	F1
F4		448	F1

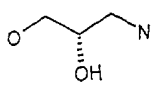
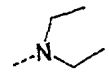
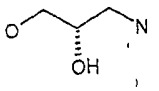
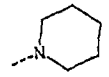
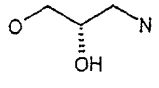
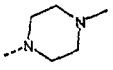
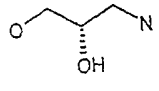
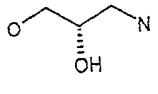
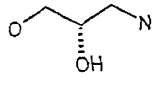
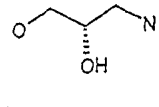
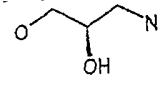
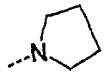
Tabulka G

Obsahuje sloučeniny obecného vzorce (VIII), odvozené od vzorce (I), kde A = H a OMe, R3 = H, X = O; R4 = fenyl, Z = O, CH_2 nebo vazba a R5 = Ph nebo cyklohexyl (Cy), Y je řetězec o 3 nebo 4 atomech uhlíku případně substituovaný skupinou hydroxyl;

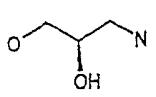
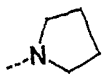
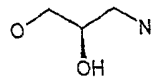
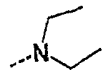
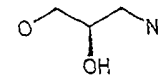
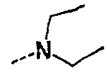
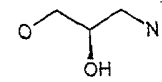
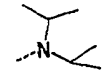
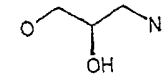
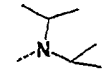
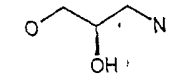
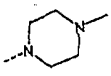
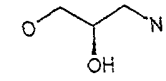
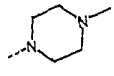
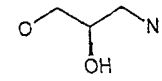
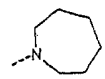
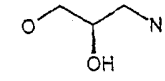
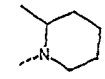
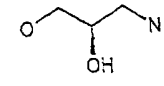
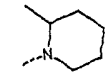
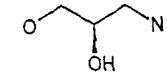
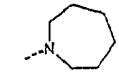
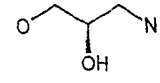
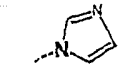


(VIII)

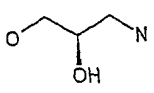
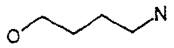
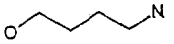
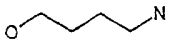
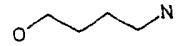
Tabulka G

Příklad	Z	m/p	R5	XYN	R1 N R2	$[M+H]^+$	Postup
G1	vazba	p	Ph			449	G1
G2	vazba	p	Ph			461	G1
G3	vazba	p	Ph			476	G1
G4	vazba	p	Ph			476	G1
G5	vazba	p	Ph			465	G5
G6	vazba	p	Ph			475	G1
G7	vazba	p	Ph			475	G1
G8	vazba	p	Cy			453	G8

Pokračování tabulky G

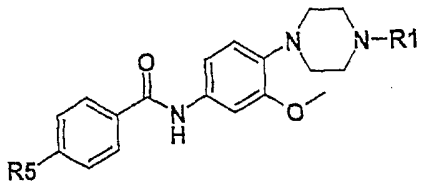
G9	vazba	p	Ph			447	G8
G10	vazba	p	Cy			455	G8
G11	vazba	p	Ph			449	G8
G12	vazba	p	Cy			483	G5, G8
G13	vazba	p	Ph			477	G5, G8
G14	vazba	p	Cy			482	G8
G15	vazba	p	Ph			476	G8
G16	vazba	p	Cy			481	G8
G17	vazba	p	Cy			481	G8
G18	vazba	p	Ph			475	G8
G19	vazba	p	Ph			475	G8
G20	vazba	p	Ph			444	G8, G5

Pokračování tabulky G

G21	vazba	p	Ph			461	G8
G22	vazba	p	Ph		NMe_2	419	G22
G23	O	m	Ph		NMe_2	435	G22
G24	CH_2	p	Ph		NMe_2	433	G22
G25	vazba	p	Cy		NMe_2	425	G22

Tabulka H

Obsahuje sloučeniny obecného vzorce (IX), odvozené ze vzorce (I), kde A = H a OMe, R3 = H, X = N; R4 = fenyl, Z = vazba substituovaná para a R5 = Ph nebo cyklohexyl (Cy), Y a R2 tvoří piprazinylový kruh mezi X a N;



(IX)

Tabulka H

Příklad	R5	R1	$[M+H]^+$	Postup
H1	Cy	Me	408	H1
H2	Cy	Et	436	H1
H3	Cy	iPr	422	H1

30.01.03

Aktivita sloučenin použitých v tomto vynálezu může být stanovena zkušebními testy s vazbou na receptroy 11 CBy následovně:

Studie vazby radioligandu

Stanovení vazby radioligandu byla provedena na dobře promytých membránách z buněk HEK293 se stálou expresí raceptorů 11CBy. Membrány (5 -15 mg proteinu) se 45 minut inkubovaly pomocí koncentračního homonu [^{125}J]-melanin ([^{125}I]-Melanin Concentrating Hormone) (0,22 nM) (získaný od firmy NEN) za přítomnosti nebo nepřítomnosti kompetičních zkušebních sloučenin při teplotě 37 °C v pufru (pH 7,4), obsahujícím 50 mM Tris a 0,2 % BSA. Nespecifická vazba byla definována za použití 0,1 mM koncentračního hormonu melanin (Melanin Concentrating Hormone) (získaný od firmy Bachem). Zkušební sloučeniny se přidaly při koncentracích mezi 10 M a 10 pM v 10. koncentračních krocích. Po následné inkubaci se reakce zastavila filtrací přes filtry GF/B a filtry se promyly 4 x 1 ml ledově studeným pufrem 50 mM Tris. K filtrům se přidal Microscint 20 (Packard) a pomocí Packard TopCount se měřila radioaktivita.

Vázané cpm za přítomnosti zkušební sloučeniny byla vyjádřena jako frakce vázané cpm za nepřítomnosti zkušební sloučeniny a vynesena proti koncentraci sloučeniny. Z toho byla stanovena hodnota IC50, ze které byla vypočtena hodnota pKi.

Nejvýhodnější sloučeniny podle předkládaného vynálezu mají hodnota pKi v rozmezí 7,1 až 7,8. Například:

Příklad	**Rozmezí hodnoty pKi**
A48	7,5 - 7,8
B2	7,1 - 7,4

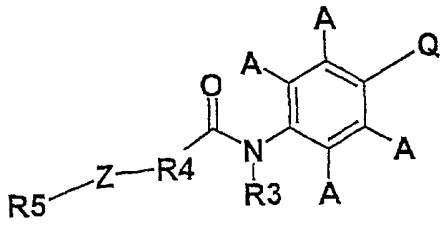
C8	7,1 - 7,4
D15	7,5 - 7,8
E9	7,5 - 7,8
F4	7,1 - 7,4
G1	7,1 - 7,4
H1	7,1 - 7,4

Zastupuje:

PV 2003-297

Patentové nároky

1. Způsob léčby poruch, který zahrnuje podávání účinného množství sloučeniny vzorce (I) nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo solvátu savci, který trpí jednou nebo více z poruch,



(I)

kde

každá skupina A je nezávisle skupina vodík, C_{1-6} alkyl, případně substituovaná skupinou hydroxyl, C_{1-6} -alkoxy, C_{1-6} -alkenyl nebo C_{1-6} - acyl nebo atom halogenu nebo skupina hydroxyl, CN nebo CF_3;

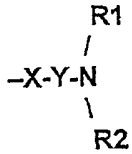
R3 je skupina vodík, methyl nebo ethyl;

R4 je případně substituovaný aromatický karbocyklický nebo heterocyklický kruh;

Z je atom O nebo S nebo skupina NH nebo CH_2 nebo jednoduchá vazba v poloze 3 nebo 4 skupiny R4 vzhledem ke skupině karbonyl;

R5 je případně substituovaný aromatický karbocyklický nebo heterocyklický kruh nebo případně substituovaný, nasycený nebo nenasycený, karbocyklický nebo heterocyklický kruh;

a Q je



(a) kde

X je atom O nebo S;

Y je lineární nebo rozvětvená skupina C_{2-4} -alkylen, případně substituovaná skupinou hydroxyl, nebo skupina C_{5-6} - cykloalkylen;

R1 a R2 jsou nezávisle lineární nebo rozvětvená skupina C_{1-6} - alkyl, fenyl-C_{1-6} alkyl; nebo

(b) kde

X je atom O nebo S;

Y je lineární nebo rozvětvená skupina C_{2-4} -alkylen, případně substituovaná skupinou hydroxyl;

R1 a R2 jsou spojené za vzniku 5, 6 nebo 7-členného kruhu, který případně obsahuje jeden nebo více dalších heteroatomů, zvolených ze atomu O, S nebo N, kde atom N nebo C kruhu je případně substituován skupinou Ra, -CO-Ra, -CO-NH-Ra nebo -CO-O-Ra, kde Ra je lineární nebo rozvětvená skupina C_{1-6} -alkyl nebo aryl; a 5, 6 nebo 7-členný kruhu je případně spojen s případně substituovaným benzenovým kruhem nebo atom 5, 6 nebo 7-členného kruhu je případně vázán jednoduchou vazbou nebo skupinou methylen na skupinu Y; nebo

(c) kde

X je atom O nebo S;

Y je skupina C_{2-4} -alkylen;

R1 je skupina C_{2-4} -alkylen vázaná na skupina Y za vzniku 5 nebo 6-členného kruhu a

R2 je lineární nebo rozvětvená skupina C_{1-6} -alkyl; nebo

(d) kde

X je atom N;

Y je skupina C_{2-4} -alkylen;

R1 je skupina C_{2-4} -alkylen vázaná na skupinu X za vzniku 5 nebo 6 -členného kruhu a

R2 je lineární nebo rozvětvená skupina C_{1-6} -alkyl.

2. Sloučenina vzorce (I) uvedená v nároku (I) nebo její sůl nebo solvát, kde R3 je skupina methyl nebo ethyl.

3. Sloučenina podle nároku 2, přičemž některé z těchto sloučenin jsou uvedeny v tabulce E.

4. Sloučenina vzorce (I) uvedená v nároku 1 nebo její sůl nebo solvát, kromě sloučenin:

N-[4-[2-[bis(1-methylethyl)amino]ethoxy]-2-fluorofenyl]-[1,1´-bifenyl]-4-karboxamid,

N-[4-[2-[bis(1-methylethyl)amino]ethoxy]fenyl]-[1,1´-bifenyl]-4-karboxamid,

[4-(2-diisopropylamino-ethoxy)-fenyl]-amid kyseliny bifenyl-4-karboxylové,

N-[4-(2-diisopropylamino-ethoxy)-fenyl]-4-fenoxy-benzamid,

N-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-fenyl]-4-fenoxy-benzamid,

N-[4-(2-diisopropylamino-ethoxy)-fenyl]-3-fenoxy-benzamid,

N-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-fenyl]-3-fenoxy-benzamid,

4-cyklohexyl-N-[4-(2-diisopropylamino-ethoxy)-fenyl]-benzamid,

4-cyklohexyl-N-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-fenyl]-benzamid,

4-benzyl-N-[4-(2-diisopropylamino-ethoxy)-fenyl]-benzamid,

4-benzyl-N-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-fenyl]-benzamid,

[4-(2-diisopropylamino-ethoxy)-fenyl]-amid kyseliny 4´-ethyl-bifenyl-4-karboxylové a

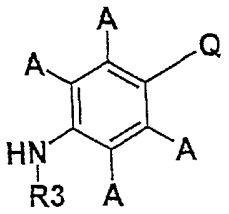
[4-(2-diethylamino-ethoxy)-fenyl]-amid kyseliny 4´-ethyl-bifenyl-4-karboxylové.

5. Způsob výroby sloučeniny vzorce (I) nebo její sůl nebo solvát uvedené v nároku 2, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se provede reakce sloučeniny vzorce (X)

R5 - Z -R4 -COL (X),

kde R5, Z a R4 jsou definované způsobem uvedeným pro vzorec (I) v nároku 1 a L je odštěpitelná skupina,

se sloučeninou vzorce (XI),



(XI)

kde Q a A jsou definované způsobem uvedeným pro vzorec (I) v nároku 1 a R3 je skupina methyl nebo ethyl.

6. Způsob výroby sloučeniny vzorce (I) nebo její soli nebo solvátu uvedený v nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se provede reakce sloučeniny vzorce (X), kde R5, Z a R4 jsou definované způsobem uvedeným pro vzorec (I) v nároku 1, se sloučeninou vzorce (XI), kde Q, A a R3 jsou definované způsobem uvedený v nároku 1, s podmínkou, že je vyloučen způsob výroby sloučenin:

N-[4-[2-[bis(1-methylethyl)amino]ethoxy]-2-fluorofenyl]-[1,1´-bifenyl]-4-karboxamid,

N-[4-[2-[bis(1-methylethyl)amino]ethoxy]fenyl]-[1,1´-bifenyl]-4-karboxamid,

[4-(2-diisopropylamino-ethoxy)-fenyl]-amid kyseliny bifenyl-4-karboxylové,

N-[4-(2-diisopropylamino-ethoxy)-fenyl]-4-fenoxy-benzamid,

N-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-fenyl]-4-fenoxy-benzamid,

N-[4-(2-diisopropylamino-ethoxy)-fenyl]-3-fenoxy-benzamid,

N-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-fenyl]-3-fenoxy-benzamid,

4-cyklohexyl-N-[4-(2-diisopropylamino-ethoxy)-fenyl]-benzamid,

4-cyklohexyl-N-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-fenyl]-benzamid,

4-benzyl-N-[4-(2-diisopropylamino-ethoxy)-fenyl]-benzamid,

4-benzyl-N-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-fenyl]-benzamid,

[4-(2-diisopropylamino-ethoxy)-fenyl]-amid kyseliny 4´-ethyl-bifenyl-4-karboxylové a

[4-(2-diethylamino-ethoxy)-fenyl]-amid kyseliny 4´-ethyl-bifenyl-4-karboxylové.

7. Farmaceutický prostředek pro léčbu a/nebo profylaxi jedné nebo více poruch, v y z n a č u j í c í se t í m, že obsahuje sloučeninu podle vynálezu nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl nebo solvát a farmaceuticky přijatelný nosič.

8. Způsob léčby a/nebo profylaxe jedné nebo více poruch, který zahrnuje podávání účinného nebo profylaktického množství sloučeniny podle vynálezu nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo solvátu pacientovi, který trpí uvedenou poruchou.

9. Použití sloučeniny podle vynálezu nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo solvátu pro výrobu léčiva pro léčbu a/nebo profylaxi jedné nebo více poruch.

10. Použití nové sloučeniny podle vynálezu nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo solvátu jako terapeutického prostředku, zvláště pro léčbu a/nebo profylaxi jedné nebo více poruch.

11. Způsob léčby cukrovky, těžké deprese, maniakální deprese, pocitu úzkosti, schizofrenie a poruch spánku u savců - lidí nebo zvířat, který zahrnuje podávání terapeuticky účinného množství antagonisty lidského eceptoru 11CBy.

Zastupuje: