

# PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)  
ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **31.08.2001**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **31.08.2000 06.11.2000**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **2000/230565 2000/245579**

(33) Země priority: **US US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **17.09.2003**  
(Věstník č. 9/2003)

(86) PCT číslo: **PCT/US01/27206**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO02/018327**

(21) Číslo dokumentu:

**2003 - 882**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>:

C 07 C 279/18 A 61 K 31/495  
C 07 D 309/14 A 61 P 3/00  
C 07 D 213/40  
C 07 D 213/82  
C 07 D 233/54  
C 07 D 243/08  
C 07 D 241/42  
A 61 K 31/155

(71) Přihlašovatel:

CHIRON CORPORATION, Emeryville, CA, US;

(72) Původce:

Renhowe Paul A., Danville, CA, US;  
Chu Daniel, Santa Clara, CA, US;  
Boyce Rustum, San Francisco, CA, US;  
Ni Zhi-Jie, Fremont, CA, US;  
Duhl David, Oakland, CA, US;  
Tozzo Effie, Walnut Creek, CA, US;  
Johnson Kirk, Moraga, CA, US;  
Myles David, Kensington, CA, US;  
Aurrecoechea Natalia, Oakland, CA, US;

(74) Zástupce:

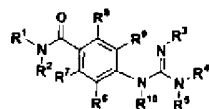
Guttmann Michal JUDr. Ing., Nad Štolou 12, Praha 7,  
17000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

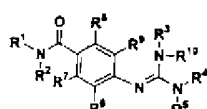
**Nové guanidinobenzamidy**

(57) Anotace:

Jsou publikovány nové sloučeniny obecného vzorce IA a IB, kde významy substituentů  $R^1$  až  $R^{10}$  mají specifický význam. Tyto sloučeniny lze použít při léčení takových onemocnění, jako jsou obezita a diabetes 2. Typu a mohou být poskytnuty ve formě farmaceutické formulace společně s farmaceuticky přijatelným nosičem.



IA



IB

## **NOVÉ GUANIDINO BENZAMIDY**

### **Oblast techniky**

Předložený vynález se týká agonistů receptoru melanokortinu-4 (MC4-R) a způsobů jejich přípravy. Předložený vynález se také týká způsobů léčení onemocnění zprostředkovaných receptorem melanokortinu-4, např. obezita nebo diabetes, zahrnující aktivaci receptoru melanokortinu-4 sloučeninami podle předloženého vynálezu.

### **Dosavadní stav techniky**

Melanokortiny jsou peptidické produkty vznikající při posttranslačním zpracování pro-opiomelanokortinu a je známo, že mají široké spektrum fyziologických aktivit. Přirozené melanokortiny zahrnují různé typy hormonů stimulujících melanocyt ( $\alpha$ -MSH,  $\beta$ -MSH,  $\gamma$ -MSH) a ACTH. Uvažuje se, že z těchto typů patří mezi hlavní endogenní melanokortiny  $\alpha$ -MSH a ACTH.

Melanokortiny působí přes receptory melanokortinu (MC-Rs), podskupina receptorů spřažených s G-proteinem. Existuje nejméně pět různých podtypů receptoru (MC1-R až MC5-R). MC1-R zprostředkovává pigmentaci vlasů a kůže. MC2-R zprostředkovává účinky ACTH při steroidogenezi v nadledvině. MC3-R a MC4-R jsou převážně exprimovány v mozku. Předpokládá se, že MC5-R má určitou roli v exokrinním žláзовém systému.

Receptor melanokortinu-4 (MC4-R) je sedmitransmembránový receptor. MC4-R může participovat při modulaci toku vizuálních a senzorických informací, koordinovat aspekty somatomotorické regulace, a/nebo participovat při modulaci autonomního odtoku do srdce. K. G. Mountjoy *et al.*, *Science*, 257: 1248-125 (1992). Signifikantně vede inaktivace tohoto receptoru genovou manipulací („gene targeting“) u myši k vývoji syndromu obezity vzniklého v dospělosti, který je spojen s hyperfagií, hyperinzulinemií a hyperglycemií. D. Husznar *et al.*, *Cell*, 88(1): 131-41 (1997). Bylo zjištěno, že MC4-R se podílí na

dalších onemocnění, včetně erektilní dysfunkce, zánětu, horečky, kognitivních poruch, neuronových poranění a sexuálních dysfunkcí. M. E. Hadley and C. Haskell-Luevano, Proopiomelanocortin systém, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 885:1 (1999).

Dále objevy související s antagonisty endogenního MCx-R indikují, že se MC4-R podílí na regulaci endogenní energie. Například protein z aguti je normálně exprimován v kůži a je antagonistou kožního MC receptoru účastnícího se pigmentace, MC1-R. M. M. Ollmann *et al.*, *Science*, 278: 135-138 (1997). Nicméně nadměrné exprese proteinu z aguti u myši vede ke zbarvení vrchní vrstvy do žluté barvy v důsledku antagonismu MC1-R a zvýšenému příjmu potravy a tělesné váhy v důsledku antagonismu MC4-R. L. L. Kiefer *et al.*, *Biochemistry*, 36: 2084-2090 (1997); D. S. Lu *et al.*, *Nature*, 371: 799-802 (1994). „Aguti related protein“ (AGRP), homolog proteinu z aguti, antagonizuje MC4-R, ale nikoliv MC1-R. T. M. Fong *et al.*, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 237: 629-631 (1997). Podáním AGRP myším se zvyšuje příjem potravy a způsobuje obezitu, ale nedochází ke změně v pigmentaci. M. Rossi *et al.*, *Endocrinology*, 139: 4428-4431 (1998). Tento výzkum ukazuje, že MC4-R participuje na regulaci energie, a tím činí tento receptor cílem pro dokonalejší „drug design“ za účelem léčení obezity.

Co se týká MC4-R a jeho zatím otevřené role v etiologii obezity a příjmu potravy, existuje v dosavadní technice několik publikací zabývajících se sloučeninami a přípravky, které účinkují jako agonisté nebo antagonisté MC4-R. Například patent US č. 6,060,589 popisuje polypeptidy, které jsou schopné modulace signální aktivity receptorů melanokortinu. Také patenty US č. 6,054,556 a 5,731,408 popisují rodinu agonistů a antagonistů receptorů MC4-R, jenž jsou laktamovými heptapeptidy majícími cyklickou strukturu. V přihlášce WO 01/10842 jsou uvedeny sloučeniny vázající MC4-R, které mají velké množství struktur a způsobů použití těchto sloučenin k léčení poruch souvisejících s MC4-R. Některé z popsaných sloučenin zahrnují areny a heteroareny obsahující amidinoskupinu a guanidinoskupinu.

Z dosavadní techniky jsou také známy další sloučeniny obsahující guanidinovou skupinu. Například patent US č. 4,732,916 patřící Satoh *et al.*, ve kterém jsou publikovány sloučeniny použitelné jako antiulcerika („antiulcer agents“); patent US č. 4,874,864, 4,949,891 a 4,948,901 patřící Schnur *et al.* a evropský patent EP 0343 894 publikují sloučeniny s guanidinoskupinami účinné jako inhibitory proteázy a antiplazmintika („anti-plasmin agent“) a antitrombintika („anti-thrombin agent“); a patent US č. 5,352,704 patřící Okuyama *et al.* publikují sloučeninu s guanidinoskupinou účinnou jako antivirotikum. Sloučeniny obsahující guanidin se také vyskytují v dalších odkazech. Například patent US č. 6,030,985 patřící Gentile *et al.* publikují sloučeniny obsahující guanidin použitelné pro léčení a prevenci stavů, ve kterých je prospěšná inhibice NO-syntetázy, např. mrtvice, schizofrenie, úzkost a bolest. V patentu US č. 5,952,381 patřícímu Chen *et al.* jsou publikovány určité sloučeniny obsahující guanidin určené pro použití v selektivně inhibujících nebo antagonistických  $\alpha_v\beta_3$  integrinech.

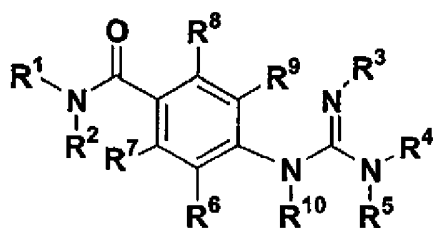
V patentu US č. 4,211,867, který patří Rasmussenovi, jsou publikovány různé 5-, 6- a 7-členné zcela nasycené 1-azakarbocyklické-2-ylidenové deriváty guanidinu mající antisekreční a hypoglykemické aktivity. Podobné sloučeniny jsou použitelné pro léčení kardiovaskulárních onemocnění. V patentu US č. 5,885,985 patřícímu Macdonaldovi *et al.* jsou publikovány další guanidinové deriváty, které jsou použitelné při terapii zaměřené na léčení zánětu.

Přesto zde existuje stálá potřeba po nových a specifických agonistech MC4-R nepeptidového charakteru o malé molekule a nízké molekulové hmotnosti. Způsoby léčení onemocnění zprostředkovaných receptorem melanokortinu-4, např. obezita, takovými léčivými na bázi nepeptidů, jsou zejména žádoucí.

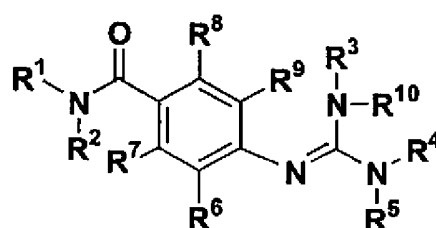
### **Podstata vynálezu**

Předložený vynález poskytuje účinné a specifické agonisty MC4-R, které jsou nepeptidového charakteru, mají malou molekulu a nízkou molekulovou

hmotnost. Tudiž předložený vynález poskytuje v rámci jednoho provedení sloučeninu obecného vzorce (IA) nebo (IB):



IA



IB

kde

substituent  $R^1$  je vybrán ze skupiny sestávající se z H, a substituovaných a nesubstituovaných arylalkylových, heteroarylalkylových, arylových, heteroarylových, heterocyklylových, cykloalkylových, heterocyklylalkylových, cykloalkylalkylových, alkenylových, alkynylových a alkylových skupin;

substituent  $R^2$  je vybrán ze skupiny sestávající se ze substituovaných a nesubstituovaných arylalkylových, heteroarylalkylových, arylových, heteroarylových, heterocyklylových, cykloalkylových, heterocyklylalkylových, cykloalkylalkylových, alkenylových, alkynylových a alkylových skupin;

substituent  $R^3$  je vybrán ze skupiny sestávající se ze substituovaných a nesubstituovaných alkylových, alkenylových, alkynylových, cykloalkylových, heteroarylových, heterocyklylových, heterocyklylalkylových, arylalkylových, heteroarylalkylových a cykloalkylalkylových skupin;

substituent  $R^4$  je vybrán ze skupiny sestávající se z H, a substituovaných a nesubstituovaných alkylových, alkenylových, alkynylových, cykloalkylových, arylových, heteroarylových, heterocyklylových, arylalkylových, heteroarylalkylových a cykloalkylalkylových skupin;

substituent  $R^5$  je vybrán ze skupiny sestávající se ze substituovaných a nesubstituovaných alkylových, alkenylových, alkynylových, cykloalkylových, arylových, heteroarylových, heterocyklylových, arylalkylových, heteroarylalkylových a cykloalkylalkylových skupin; nebo

substituent  $R^4$  a  $R^5$  společně s dusíkem, kterému jsou připojeny, vytvářejí substituovanou nebo nesubstituovanou heterocyklylovou nebo heteroarylovou skupinu;

substituenty  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  a  $R^9$  mohou být stejné nebo rozdílné a jsou každý nezávisle vybrány ze skupiny sestávající se z H, Cl, I, F, Br, OH,  $NH_2$ , CN,  $NO_2$ , substituovaných a nesubstituovaných alkoxy skupin, aminoskupin, alkylových, alkenylových, alkynylových skupin, alkylaminoskupin, dialkylaminoskupin, cykloalkylových skupin, heterocyklylaminoskupin, heteroarylaminoskupin, aminokarbonylových, alkylaminokarbonylových, dialkylaminokarbonylových, cykloalkylaminokarbonylových, arylaminokarbonylových, heterocyklylaminokarbonylových a heteroarylaminokarbonylových skupiny; a

substituent  $R^{10}$  je vybrán ze skupiny sestávající se z H, substituovaných a nesubstituovaných alkylových, alkenylových, alkynylových, cykloalkylalkylových, aryllových a arylalkylových skupin.

Sloučeniny podle předloženého vynálezu dále zahrnují proléčiva sloučenin obecného vzorce (IA) nebo (IB), jejich farmaceuticky přijatelné soli, jejich stereoizomery, tautomery, hydráty, hydridy nebo solváty.

V rámci jednoho provedení je substituent  $R^2$  vybrán ze skupiny sestávající se ze substituované a nesubstituované arylalkylové, alkenylové, heteroarylalkylové a heterocyklylalkylové skupiny.

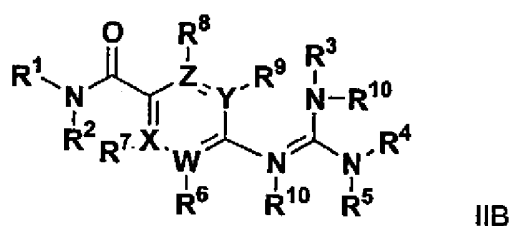
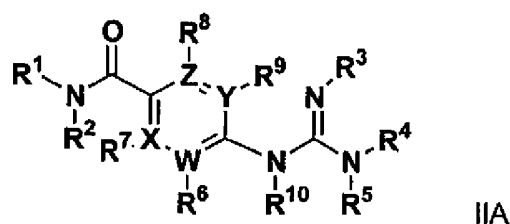
V rámci dalšího provedení je substituent  $R^3$  vybrán ze skupiny sestávající se ze substituované a nesubstituované cykloalkylové, alkenylové, alkylové a arylové skupiny.

V rámci dalšího provedení mohou být substituenty  $R^4$  a  $R^5$  stejné nebo rozdílné a jsou každý nezávisle vybrány ze skupiny sestávající se ze substituované a nesubstituované alkylové, arylalkylové a heteroarylalkylové skupiny.

V rámci dalšího provedení vytvářejí substituenty  $R^4$  a  $R^5$  společně s dusíkem, kterému jsou připojeny, substituovanou nebo nesubstituovanou heterocyklylovou skupinu.

V rámci dalšího provedení vytvářejí substituenty  $R^4$  a  $R^5$  společně s dusíkem, kterému jsou připojeny, substituovanou nebo nesubstituovanou nasycenou heterocyklylovou skupinu obsahující alespoň jeden heteroatom vybraný ze skupiny sestávající se z O, S a N kromě atomu N, ke kterému jsou substituenty  $R^4$  a  $R^5$  připojeny.

Dále předložený vynález v rámci dalšího aspektu poskytuje sloučeninu obecného vzorce (IIA) nebo (IIB):



kde

alespoň jeden z W, X, Y nebo Z je atom dusíku vytvářející např. pyridylovou skupinu;

substituent  $R^1$  je vybrán ze skupiny sestávající se z H, a substituovaných a nesubstituovaných arylalkylových, heteroarylalkylových, arylových, heteroarylových, heterocyklylových, cykloalkylových, heterocyklylalkylových, cykloalkylalkylových, alkenylových, alkynylových a alkylových skupin;

substituent  $R^2$  je vybrán ze skupiny sestávající se ze substituovaných a nesubstituovaných arylalkylových, heteroarylalkylových, arylových, heteroarylových, heterocyklylových, cykloalkylových, heterocyklylalkylových, cykloalkylalkylových, alkenylových, alkynylových a alkylových skupin;

substituent  $R^3$  je vybrán ze skupiny sestávající se z H substituovaných a nesubstituovaných alkylových, alkenylových, alkynylových, cykloalkylových, heteroarylových, heterocyklylových, heterocyklylalkylových, arylalkylových, heteroarylalkylových a cykloalkylalkylových skupin;

substituent  $R^4$  je vybrán ze skupiny sestávající se z H, a substituovaných a nesubstituovaných alkylových, alkenylových, alkynylových, cykloalkylových, aryllových, heteroarylových, heterocyklylových, arylalkylových, heteroarylalkylových a cykloalkylalkylových skupin;

substituent  $R^5$  je vybrán ze skupiny sestávající se ze substituovaných a nesubstituovaných alkylových, alkenylových, alkynylových, cykloalkylových, aryllových, heteroarylových, heterocyklylových, arylalkylových, heteroarylalkylových a cykloalkylalkylových skupin; nebo

substituenty  $R^4$  a  $R^5$  společně s dusíkem, kterému jsou připojeny, vytvářejí substituovanou nebo nesubstituovanou heterocyklylovou nebo heteroarylovou skupinu;

substituenty  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  a  $R^9$  mohou být stejné nebo rozdílné a jsou každý nezávisle vybrány ze skupiny sestávající se z H, Cl, I, F, Br, OH,  $NH_2$ , CN,  $NO_2$ , substituovaných a nesubstituovaných alkoxy skupin, aminoskupin, alkylových, alkenylových, alkynylových skupin, alkylaminoskupin, dialkylaminoskupin, cykloalkylových, heterocyklylaminoskupin, heteroarylaminoskupin, aminokarbonylových, alkylaminokarbonylových, dialkylaminokarbonylových, cykloalkylaminokarbonylových, arylaminokarbonylových, heterocyklylaminokarbonylových a heteroarylaminokarbonylových skupin;

kde substituent  $R^6$  může chybět, pokud W je atom dusíku;

kde substituent  $R^7$  může chybět, pokud X je atom dusíku;

kde substituent  $R^8$  může chybět, pokud Z je atom dusíku;

kde substituent  $R^9$  může chybět, pokud Y je atom dusíku;

substituent  $R^{10}$  je vybrán ze skupiny sestávající se z H, a substituovaných a nesubstituovaných alkylových, alkenylových, alkynylových, cykloalkylalkylových, arylových a arylalkylových skupin.

Sloučeniny obecného vzorce (IIA) nebo (IIB) podle předloženého vynálezu dále zahrnují jejich proléčiva, jejich farmaceuticky přijatelné soli, jejich stereoizomery, tautomery, hydráty, hydridy nebo solváty.

V rámci dalšího provedení je substituent  $R^2$  vybrán ze skupiny sestávající se ze substituované a nesubstituované arylalkylové, alkenylové, heteroarylalkylové a heterocyklylalkylové skupiny.

V rámci dalšího provedení je substituent  $R^3$  vybrán ze skupiny sestávající se ze substituované a nesubstituované cykloalkylové, alkenylové, alkylové a arylové skupiny.

V rámci dalšího provedení mohou být substituenty  $R^4$  a  $R^5$  stejné nebo rozdílné a jsou každý nezávisle vybrány ze skupiny sestávající se ze substituované a nesubstituované alkylové, arylalkylové a heteroarylalkylové skupiny.

V rámci dalšího provedení vytvářejí substituenty  $R^4$  a  $R^5$  společně s dusíkem, kterému jsou připojeny, substituovanou nebo nesubstituovanou heterocyklylovou skupinu.

V rámci dalšího provedení vytvářejí substituenty  $R^4$  a  $R^5$  společně s dusíkem, kterému jsou připojeny, substituovanou nebo nesubstituovanou nasycenou heterocyklylovou skupinu obsahující alespoň jeden heteroatom vybraný ze skupiny sestávající se z O, S a N kromě atomu N, ke kterému jsou substituenty  $R^4$  a  $R^5$  připojeny.

V rámci dalšího aspektu vynálezu poskytuje předložený vynález přípravek obsahující sloučeninu podle předloženého vynálezu a farmaceuticky přijatelný nosič.

V rámci dalšího aspektu poskytuje předložený vynález způsob ošetření onemocnění zprostředkovaného MC4-R zahrnující, při potřebě takového ošetření, podání sloučeniny nebo přípravku podle předloženého vynálezu subjektu.

V rámci jednoho provedení je onemocněním, které má být léčeno způsoby podle předloženého vynálezu, obezita a diabetes 2. typu.

Další záměry, znaky a výhody předloženého vynálezu budou lépe pochopeny v souvislosti s následujícím detailním popisem. Nicméně by mělo být zřetelné, že detailní popis a specifické příklady, i když indikují provedení podle předloženého vynálezu, mají pouze ilustrativní charakter, poněvadž odborné veřejnosti budou z detailnějšího popisu zřejmé různé změny a modifikace v rámci charakteru a rozsahu předloženého vynálezu.

#### Stručný popis obrázků

Obrázek 1 je graf ukazující snížení příjmu potravy u obézních myší léčených intraperitoneálně („IP“) 4-[(*N*-cyklohexyl-3,5-dimethyl-piperazin-1-karboximidoyl)-amino]-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)-ethyl]-benzamidem po dobu 4 týdnů.

Obrázek 2 je graf ukazující snížení tělesné hmotnosti u obézních myší léčených IP 4-[(*N*-cyklohexyl-3,5-dimethyl-piperazin-1-karboximidoyl)-amino]-*N*-[2-(2,4-dichlor-fenyl)-ethyl]-benzamidem po dobu 4 týdnů.

Obrázek 3 je graf ukazující snížení hladin glukosy (na lačno) u obézních myší léčených IP 4-[(*N*-cyklohexyl-3,5-dimethyl-piperazin-1-karboximidoyl)-amino]-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)-ethyl]-benzamidem po dobu 4 týdnů.

Obrázek 4 je graf ukazující hladiny glukosy během perorálních glukosotolerančních testů u obézních myší léčených IP 4-[(*N*-cyklohexyl-3,5-dimethyl-piperazin-1-karboximidoyl)-amino]-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)-ethyl]-benzamidem.

Obrázek 5 je graf ukazující snížení hladin volných mastných kyselin u obézních myší léčených IP 4-[(*N*-cyklohexyl-3,5-dimethyl-piperazin-1-karboximidoyl)-amino]-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)-ethyl]-benzamidem.

Obrázek 6 je graf ukazující akutní účinek IP léčení 4-[(*N*-cyklohexyl-3,5-dimethyl-piperazin-1-karboximidoyl)-amino]-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)-ethyl]-benzamidem na hladiny inzulínu.

#### Detailní popis výhodných provedení

Předložený vynález se týká nových tříd agonistů receptoru melanocortinu-4 (MC4-R) o malé molekule. Tyto sloučeniny mohou být vpraveny do přípravků a jsou použitelné při aktivaci MC4-R, nebo při léčení onemocnění zprostředkovaných MC4-R, např. obezita, diabetes 2. typu, erektilní dysfunkce, syndrom polycystických ovárií, komplikace vyplývající nebo související s obezitou a diabetes a Syndrom X.

Následující definice jsou používány v celém textu.

Alkylové skupiny zahrnují alkylové skupiny s lineárním nebo rozvětveným řetězcem majícím 1 až asi 8 atomů uhlíku. Příklady alkylové skupiny s lineárním řetězcem zahrnují methylové, ethylové, propylové, butylové, pentylové, hexylové, heptylové a oktylové skupiny. Příklady alkylové skupiny s rozvětveným řetězcem zahrnují, ale není to nikterak limitováno, izopropylové, *sec*-butylové, *t*-butylové a izopentylové skupiny. Reprezentativní substituované alkylové skupiny mohou být substituovány jednou nebo více skupinami, např. aminoskupina, thioskupina, alkoxykupina nebo halogeny, např. F, Cl, Br a I.

Cykloalkylové skupiny jsou cyklické alkylové skupiny, například, ale není to nikterak limitováno, cyklopropylové, cyklobutylové, cyklopentylové, cyklohexylové, cykloheptylové a cyklooktylovou skupiny. Cykloalkylové skupiny také zahrnují kruhy, které jsou substituovány výše definovanou alkylovou skupinou s lineárním nebo rozvětveným řetězcem, a dále zahrnují cykloalkylové skupiny, které jsou substituovány dalšími kruhy zahrnujícími kondenzované kruhy, například, ale není to nikterak limitováno, dekalinyl, tetrahydronaftyl a indanyl. Cykloalkylové skupiny také zahrnují polycyklické cykloalkylové skupiny, například, ale není to nikterak limitováno, norbornylové, adamantylové, bornylové, kamfenylové, izokamfenylové a karenylové skupiny. Reprezentativní substituované cykloalkylové skupiny mohou být monosubstituované nebo substituované jednou nebo více skupinami, například, ale není to nikterak limitováno, 2,2-, 2,3-, 2,4- 2, 5- nebo 2,6-disubstituované cyklohexylové skupiny nebo mono-, di- or tri-substituované norbornylové nebo cykloheptylové skupiny, které mohou být substituovány, např. alkylové skupiny, alkoxyskupiny, aminoskupiny, thioskupiny nebo halogeny.

Alkenylové skupiny zahrnují nižší alkylové skupiny s lineárním řetězcem, rozvětvené nebo cyklické mající 2 až asi 8 atomů uhlíku a dále zahrnující alespoň jednu dvojnou vazbu, např. mimo jiné vinylové, propenylové, 2-butenylové, 3-butenylové, izobutenylové, cyklohexenylové, cyklopentenylové, cyklohexadienylové, butadienylové, pentadienylové a hexadienylové skupiny.

Alkynylové skupiny zahrnují nižší alkylové skupiny s lineárním řetězcem nebo rozvětvené mající 2 až asi 8 atomů uhlíku a dále zahrnující alespoň jednu trojnou vazbu, například, ale není to nikterak limitováno, ethynylové, propynylové a butynylové skupiny.

Arylové skupiny jsou cyklické aromatické uhlovodíky, které neobsahují heteroatomy. Tudíž arylové skupiny zahrnují, ale není to nikterak limitováno, fenylové, azulenové, heptalenové, bifenylenové, indacenové, fluorenové, fenanthrenové, trifenylenové, pyrenové, naftacenové, chrysenové, bifenylové, anthracenylové a naftenylové skupiny. Ačkoliv termín "arylové skupiny"

zahrnuje skupiny obsahující kondenzované kruhy, např. kondenzované aromaticko-alifatické kruhové systémy, nezahrnuje arylové skupiny, které mají další skupiny, např. alkylové skupiny nebo halogeny, vázané k jednomu z členu kruhu. Skupiny jako například tolyl jsou spíše označovány jako substituované arylové skupiny. Termín „arylové skupiny“ zahrnuje skupiny vázané k jednomu nebo více atomů(u) uhlíku a/nebo atomů(u) dusíku ve sloučeninách obecných vzorců (I) a (II). Reprezentativní substituované arylové skupiny mohou být mono-substituované nebo substituované více než jednou, například, ale není to nikterak limitováno, 2-, 3-, 4-, 5- nebo 6-substituované fenylové nebo benzylové skupiny, které mohou být substituované skupinami zahrnujícími, ale není to nikterak limitováno, aminoskupinu, alkoxyskupinu, alkylovou skupinu nebo halogen.

Cykloalkylalkylové skupiny jsou výše definované alkylové skupiny, ve kterých je atom vodíku nebo uhlíková vazba alkylové skupiny nahrazena vazbou na výše definovanou cykloalkylovou skupinu.

Arylalkylové skupiny jsou výše definované alkylové skupiny, ve kterých je atom vodíku nebo uhlíková vazba alkylové skupiny nahrazena vazbou na výše definovanou arylovou skupinu.

Heterocyklylové skupiny jsou nearomatické kruhové sloučeniny obsahující 3 nebo více členů v kruhu, ze kterých jeden nebo více heteroatomů, například, ale není to nikterak limitováno, N, O a S. Termín „heterocyklylová skupina“ zahrnuje kondenzované kruhové species zahrnující ty skupiny, jenž obsahují kondenzované aromatické a nearomatické skupiny. Termín také zahrnuje polycyklické kruhové systémy obsahující heteroatom, například, ale není to nikterak limitováno, chinuklidyl. Nicméně termín nezahrnuje heterocyklylové skupiny, které mají jiné skupiny, například alkylové nebo halogenové skupiny, vázané k jednomu z členů kruhu. Tyto skupiny jsou spíše označovány jako „substituované heterocyklylové skupiny“. Heterocyklylové skupiny zahrnují, ale není to nikterak limitováno, piperazinoskupinu, morfolinoskupinu, thiomorfolinoskupinu, pyrrolidinoskupinu, piperidinoskupinu a

homopiperazinoskupinu. Reprezentativní substituované heterocyklylové skupiny mohou být monosubstituované nebo substituované do více poloh, například, ale není to nikterak limitováno, morfolinoskupina nebo piperazinoskupina, které jsou substituované do polohy 2-, 3-, 4-, 5- nebo 6-substituované, nebo, nebo disubstituované skupinami zahrnujícími, ale není to nikterak limitováno, aminoskupinu, alkoxykupinu, alkylovou skupinu nebo halogen.

Heteroarylové skupiny jsou aromatické kruhové sloučeniny obsahující 3 nebo více členů v kruhu, ze kterých je jeden nebo více heteroatom, například, ale není to nikterak limitováno, N, O a S. Heteroarylové skupiny zahrnují, ale není to nikterak limitováno, například furan, thiofen, pyrrol, izopyrrol, diazol, imidazol, izoimidazol, triazol, dithiol, oxathiol, izoxazol, oxazol, thiazol, izothiazol, oxadiazol, oxatriazol, dioxazol, oxathiazol, pyran, dioxin, pyridin, pyrimidin, pyridazin, pyrazin, triazin, oxazin, izoxazin, oxathiazin, azepin, oxepin, thiepin, diazepin, benzofuran a izobenzofuran. Ačkoliv termín „heteroarylové skupiny“ zahrnuje kondenzované kruhové sloučeniny, nespádají do něj heteroarylové skupiny, které mají jiné skupiny vázané k jednomu z členů kruhu, např. alkylové skupiny. Heteroarylové skupiny s takovou substitucí jsou spíše označovány za „substituované heteroarylové skupiny“. Reprezentativní substituované heteroarylové skupiny mohou být substituovány jednou nebo více skupinami zahrnujícími, ale není to nikterak limitováno, aminoskupinu, alkoxykupinu, alkylovou skupinu nebo halogen.

Heterocyklylalkylové skupiny jsou výše definované alkylové skupiny, ve kterých je vodík nebo uhlíková vazba alkylové skupiny nahrazena vazbou na výše definovanou heterocyklylovou skupinu.

Heteroarylalkylové skupiny jsou výše definované alkylové skupiny, ve kterých je vodík nebo uhlíková vazba alkylové skupiny nahrazena vazbou na výše definovanou heteroarylovou skupinu.

Aminokarbonylové skupiny jsou skupiny obecného vzorce  $RR'NC(O)-$ , kde substituent R nebo R' může být stejný nebo rozdílný, a kde je každý

nezávisle vybrán z H, nebo z výše definované substituované nebo nesubstituované alkylové, cykloalkylové, arylové, heterocyklylové nebo heteroarylové skupiny.

Obecně termín „substituovaný“ znamená výše definovanou skupinu, ve které je jedna nebo více vazeb na atom vodíku skupiny nahrazena vazbou na nevodíkový nebo neuhlíkový atom, například, ale není to nikterak limitováno, F, Cl, Br a I; na atom kyslíku v takových skupinách jako jsou např. hydroxylové skupiny, alkoxy skupiny, aryloxy skupiny a esterové skupiny; na atom síry v takových skupinách jako jsou např. thiolové skupiny, alkyl- a aryl-sulfidové skupiny, sulfonové skupiny, sulfonylové skupiny a sulfoxidové skupiny; na atom dusíku v takových skupinách jako jsou např. aminy, amidy, alkylaminy, dialkylaminy, arylaminy, alkylarylaminy, diarylaminy, *N*-oxidy, imidy a enaminy; na atom křemíku v takových skupinách jako jsou např. trialkylsilylové skupiny, dialkylarylosilylové skupiny, alkylarylsilylové skupiny a triarylsilylové skupiny; a na další heteroatomy v různých dalších skupinách. Substituované alkylové skupiny a také substituované cykloalkylové skupiny také zahrnují skupiny, ve kterých jedna nebo více vazeb na atom uhlíku(ů) nebo vodíku(ů) je nahrazena vazbou na heteroatom, např. kyslík v karbonylových, karboxylových a esterových skupinách; na dusík v takových skupinách jako jsou např. iminy, oximy, hydrazony a nitrily.

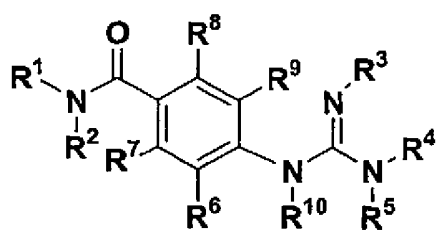
Substituovaná cykloalkylová, substituovaná arylová, substituovaná heterocyklylová a substituovaná heteroarylová skupina také zahrnují kruhy a kondenzované kruhové systémy, ve kterých je vazba na atom vodíku nahrazena vazbou na atom uhlíku. Proto mohou být substituované cykloalkylové, substituované arylové, substituované heterocyklylové a substituované heteroarylové skupiny substituovány alkylovými skupinami, jak je definováno výše.

Farmaceuticky přijatelné soli zahrnují soli s anorganickou bází, organickou bází, anorganickou kyselinou, organickou kyselinou nebo bazickou nebo kyselou aminokyselinou. Jako soli anorganických bází zahrnuje předložený

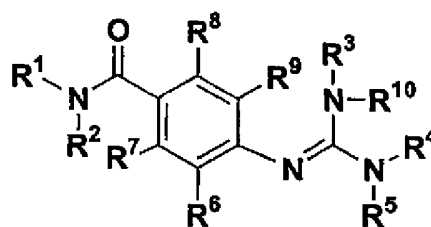
vynález např. alkalické kovy, např. sodík nebo draslík, kovy alkalických zemin, např. vápník a hořčík nebo hliník, a amoniak. Jako soli organických bází předložený vynález zahrnuje např. trimethylamin, triethylamin, pyridin, pikolin, ethanolamin, diethanolamin, triethanolamin. Jako soli anorganických kyselin zahrnuje předložený vynález např. kyselinu chlorovodíkovou, bromovodíkovou, dusičnou, sírovou a fosforečnou. Jako soli organických kyselin předložený vynález zahrnuje např. kyselinou mravenčí, octovou, trifluoroctovou, fumarovou, oxalovou, tartarovou, maleinovou, citronovou, sukcinovou, jablečnou, methansulfonovou, benzensulfonovou a *p*-toluensulfonovou. Jako soli bazických aminokyselin předložený vynález zahrnuje např. kyselinu aspartovou a glutamovou.

Proléčiva používaná v souvislosti s předloženým vynálezem zahrnují ty deriváty přítomných sloučenin, které podléhají *in vivo* metabolické biotransformaci, enzymatickým nebo neenzymatickým procesům, např. hydrolýze, za vzniku sloučeniny podle předloženého vynálezu. Ke zlepšení farmaceutických a biologických vlastností, např. rozpustnost, teplota tání, stabilita a příbuzné fyzikálně-chemické vlastnosti, absorpce, farmakodynamika a další vlastnosti související s podáním, mohou být použita proléčiva.

Předložený vynález poskytuje účinné a specifické agonisty MC4-R, které jsou malé molekuly nepeptidového charakteru o nízké molekulové hmotnosti. Podle jednoho aspektu předloženého vynálezu je poskytnuta jedna skupina sloučenin buď obecného vzorce (IA) nebo (IB), např. skupina uvedená níže.



IA



IB

Sloučeniny podle předloženého vynálezu dále zahrnují proléčiva první skupiny obecného vzorce (IA) nebo (IB), jejich farmaceuticky přijatelné soli, jejich stereoizomery, tautomery, hydráty, hydridy nebo solváty.

V první skupině sloučenin obecného vzorce (IA) a (IB) je substituent  $R^1$  vybrán z H, substituovaných nebo nesubstituovaných arylalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heteroarylalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heteroarylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných cykloalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných cykloalkylalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkenylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkynylových skupin nebo substituovaných nebo nesubstituovaných alkylových skupin. V různých provedeních má substituent  $R^1$  význam H.

V první skupině sloučenin obecného vzorce (IA) a (IB) je substituent  $R^2$  vybrán ze substituovaných nebo nesubstituovaných arylalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heteroarylalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heteroarylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných cykloalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných cykloalkylalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkenylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkynylových skupin nebo substituovaných nebo nesubstituovaných alkylových skupin. V různých provedeních je substituent  $R^2$  vybrán ze substituovaných nebo nesubstituovaných arylalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkenylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heteroarylalkylových skupin, nebo substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylalkylových skupin. V dalších provedeních je substituent  $R^2$  2,4-disubstituované fenethylové skupiny, například, ale není to nikterak limitováno, 2,4-dihalogenfenethylová skupina nebo 2,4-

dialkylfenethylová skupina. V dalším provedení je substituent  $R^2$  vybrán z fenethylu, 2,4-dichlorfenethylu, 4-methoxyfenethylu, 4-bromfenethylu, 4-methylfenethylu, 4-chlorfenethylu, 4-chlorbenzylu, 4-ethylfenethylu, cyklohexenylethylu, 2-methoxyfenethylu, 2-chlorfenethylu, 2-fluorfenethylu, 3-methoxyfenethylu, 3-fluorfenethylu, thienylethylu, indolyethylu, 4-hydroxyfenethylu, 3,4-dimethoxyfenethylu, 2-chlor-4-jodfenethylu, 2-fluor-4-methylfenethylu, 2-fluor-4-bromfenethylu, 2-fluor-4-methoxyfenethylu, 2-trifluoromethyl-4-fluorfenethylu, 2,4-difluorfenethylu, 2,4-dimethylfenethylu nebo 2,4-dimethoxyfenethylu.

V první skupině sloučenin obecného vzorce (IA) a (IB) je substituent  $R^3$  vybrán ze substituovaných nebo nesubstituovaných alkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkenylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkynylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných cykloalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heteroarylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heteroarylalkylových skupin, nebo substituovaných nebo nesubstituovaných cykloalkylalkylových skupin. V různých provedeních je substituent  $R^3$  vybrán ze substituovaných nebo nesubstituovaných cykloalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných polycyklických cykloalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkenylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylových skupin nebo substituovaných nebo nesubstituovaných arylových skupin. V dalším provedení je substituent  $R^3$  vybrán ze substituovaných nebo nesubstituovaných cyklohexylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných 2-alkylcyklohexylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných 2,2-dialkylcyklohexylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných 2,3-dialkylcyklohexylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných 2,4-dialkylcyklohexylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných 2,5-dialkylcyklohexylových skupin,

substituovaných nebo nesubstituovaných 2,6-dialkylcyklohexylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných 3,4-dialkylcyklohexylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných 3-alkylcyklohexylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných 4-alkylcyklohexylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných 3,3,5-trialkylcyklohexylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných cyklohexylmethylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných 2-aminocyklohexylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných 3-aminocyklohexylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných 4-aminocyklohexylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných 2,3-diaminocyklohexylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných 2,4-diaminocyklohexylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných 3,4-diaminocyklohexylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných 2,5-diaminocyklohexylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných 2,6-diaminocyklohexylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných 2,2-diaminocyklohexylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných 2-alkoxycyklohexylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných 3-alkoxycyklohexylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných 4-alkoxycyklohexylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných 2,3-dialkoxycyklohexylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných 2,4-dialkoxycyklohexylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných 3,4-dialkoxycyklohexylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných 2,5-dialkoxycyklohexylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných 2,6-dialkoxycyklohexylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných 2,2-dialkoxycyklohexylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných 2-alkylthiocyklohexylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných 3-alkylthiocyklohexylových skupin, 4-alkylthiocyklohexylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných 2,3-dialkylthiocyklohexylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných 2,4-dialkylthiocyklohexylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných 3,4-dialkylthiocyklohexylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných 2,5-dialkylthiocyklohexylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných 2,6-dialkylthiocyklohexylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných 2,2-dialkylthiocyklohexylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných

cyklopentylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných cykloheptylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných cyklohexenylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných izopropylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných *n*-butylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných cyklooktylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných 2-arylcyklohexylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných 2-fenylcyklohexylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných 2-arylalkylcyklohexylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných 2-benzylcyklohexylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných 4-fenylcyklohexylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných adamantylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných izokamfenylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných karenylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných 7,7-dialkylnorbornylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných bornylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných norbornylových skupin nebo substituovaných nebo nesubstituovaných dekalinylových skupin. V dalším provedení je substituent  $R^3$  vybrán ze substituovaných nebo nesubstituovaných cyklohexylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných 2-methylcyklohexylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných 2,2-dimethylcyklohexylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných 2,3-dimethylcyklohexylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných 2,4-dimethylcyklohexylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných 2,5-dimethylcyklohexylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných 2,6-dimethylcyklohexylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných 3,4-dimethylcyklohexylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných 3-methylcyklohexylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných 4-methylcyklohexylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných cyklohex-3-enylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných 3,3,5-trimethylcyklohexylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných 4-*t*-butylcyklohexylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných 2-methylcykloheptylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných cyklohexylmethylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných izopinokamfenylových skupin,

substituovaných nebo nesubstituovaných 7,7-dimethylnorbornylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných 4-izopropylcyklohexylových skupin nebo 3-methylcykloheptylových skupin.

V první skupině sloučenin obecného vzorce (IA) a (IB) je substituent  $R^4$  vybrán ze vybrán z atomu vodíku, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkenylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkynylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných cykloalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heteroarylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heteroarylalkylových skupin, nebo substituovaných nebo nesubstituovaných cykloalkylalkylových skupin.

V první skupině sloučenin obecného vzorce (IA) a (IB) je substituent  $R^5$  vybrán ze substituovaných nebo nesubstituovaných alkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkenylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkynylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných cykloalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heteroarylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heteroarylalkylových skupin nebo substituovaných nebo nesubstituovaných cykloalkylalkylových skupin.

V alternativních provedeníh první skupiny sloučenin obecného vzorce (IA) a (IB) vytvářejí substituenty  $R^4$  a  $R^5$  společně s dusíkem, ke kterému jsou připojeny, substituovanou nebo nesubstituovanou heterocyklylovou nebo heteroarylovou skupinu. V další takovém provedení substituenty  $R^4$  a  $R^5$  společně s dusíkem, ke kterému jsou připojeny, vytvářejí substituovanou nebo

nesubstituovanou nasycenou heterocyklylovou skupinu obsahující alespoň jeden heteroatom vybraný z O, S nebo N kromě atomu N, ke kterému jsou substituenty  $R^4$  a  $R^5$  připojeny. V dalším provedení substituenty  $R^4$  a  $R^5$  společně s dusíkem, ke kterému jsou připojeny, vytvářejí substituovaný nebo nesubstituovaný heterocyklylový kruh obsahující alespoň jeden další dusíkový heteroatom. V ještě dalším provedení substituenty  $R^4$  a  $R^5$  společně s dusíkem, ke kterému jsou připojeny, vytvářejí substituovaný nebo nesubstituovaný heterocyklylový kruh obsahující alespoň jeden další kyslíkový heteroatom. Reprezentativní příklady výše popsaných heterocyklylových provedení zahrnují ty, u kterých substituenty  $R^4$  a  $R^5$  společně s atomem dusíku, ke kterému jsou připojeny, vytvářejí substituovanou nebo nesubstituovanou piperazinoskupinu, morfolinoskupinu, pyrrolidinoskupinu, piperidinoskupinu, homopiperazinoskupinu nebo azepinoskupinu. V dalším specifitějším provedení substituenty  $R^4$  a  $R^5$  společně s dusíkem, ke kterému jsou připojeny, vytvářejí substituovanou piperazinoskupinu; a v dalším specifitějším provedení substituenty  $R^4$  a  $R^5$  společně s dusíkem, ke kterému jsou připojeny, vytvářejí substituovanou piperazinoskupinu případně substituovanou jednou nebo dvěma alkylovými skupinami, například jednou nebo dvěma methylovými skupinami.

V dalším provedení první skupiny sloučenin obecného vzorce (IA) a (IB) má substituent  $R^4$  význam H a substituent  $R^5$  je vybrán ze substituovaných nebo nesubstituovaných alkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylalkylových skupin, nebo substituovaných nebo nesubstituovaných heteroarylalkylových skupin. V dalším provedení má substituent  $R^4$  význam H a substituent  $R^5$  je vybrán ze substituovaných nebo nesubstituovaných dialkylaminoethylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných 4-ethylbenzylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných 3-chlorbenzylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných 2,4-dichlorbenzylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných 3-methylbenzylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných benzylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných 4-fluorbenzylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných 3-methoxybenzylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných 2-

chlorbenzylových skupin nebo substituovaných nebo nesubstituovaných thiofenových skupin. V dalším provedení mohou substituenty  $R^4$  a  $R^5$  být stejné nebo rozdílné a jsou každý nezávisle vybrány ze substituovaných nebo nesubstituovaných alkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylalkylových skupin nebo substituovaných nebo nesubstituovaných heteroarylalkylových skupin. V dalším provedení mohou substituenty  $R^4$  a  $R^5$  být stejné nebo rozdílné a jsou každý nezávisle vybrány ze substituovaných nebo nesubstituovaných dialkylaminoethylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných 4-ethylbenzylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných 3-chlorbenzylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných 2,4-dichlorbenzylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných

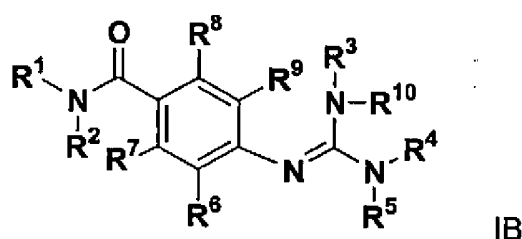
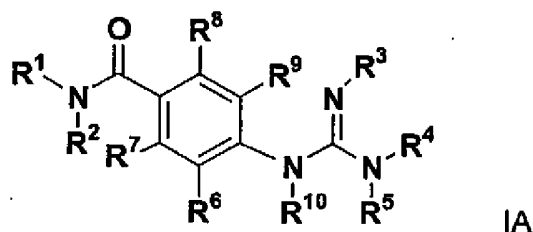
3-methylbenzylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných benzylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných 4-fluorbenzylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných 3-methoxybenzylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných 2-chlorbenzylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných thiofenových skupin.

V první skupině sloučenin obecného vzorce (IA) a (IB), mohou substituenty  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  a  $R^9$  být stejné nebo rozdílné a jsou každý nezávisle vybrány z H, Cl, I, F, Br, OH,  $NH_2$ , CN,  $NO_2$ , substituovaných nebo nesubstituovaných alkoxy skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aminoskupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkenylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkynylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylaminoskupin, substituovaných nebo nesubstituovaných dialkylaminoskupin, substituovaných nebo nesubstituovaných cykloalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylaminoskupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heteroarylaminoskupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aminokarbonylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylaminokarbonylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných dialkylaminokarbonylových skupin,

substituovaných nebo nesubstituovaných cykloalkylaminokarbonylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylaminokarbonylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylaminokarbonylových skupin nebo substituovaných nebo nesubstituovaných heteroarylaminokarbonylových skupin.

V první skupině sloučenin obecného vzorce (IA) a (IB) je substituent  $R^{10}$  vybrán z H, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkenylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkynylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných cykloalkylalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylových skupin nebo substituovaných nebo nesubstituovaných arylalkylových skupin. V různých provedeních má substituent  $R^{10}$  význam H.

V rámci dalšího aspektu poskytuje předložený vynález druhou skupinu sloučenin obecného vzorce (IA) nebo (IB):



Sloučeniny podle předloženého vynálezu dále zahrnují proléčiva druhé skupiny sloučenin obecného vzorce (IA) nebo (IB), jejich farmaceuticky přijatelné soli, jejich stereoizomery, tautomery, hydráty, hydridy nebo solváty.

V druhé skupině sloučenin obecného vzorce (IA) a (IB) je substituent  $R^1$  vybrán z H, substituovaných nebo nesubstituovaných arylalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heteroarylalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných cykloalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylalkylových skupin, substituovaných nebo

nesubstituovaných cykloalkylalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkenylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkynylových skupin nebo substituovaných nebo nesubstituovaných alkylových skupin. V různých provedeních má substituent  $R^1$  význam H.

V druhé skupině sloučenin obecného vzorce (IA) a (IB) je substituent  $R^2$  vybrán ze substituovaných nebo nesubstituovaných arylalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heteroarylalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných cykloalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných cykloalkylalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkenylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkynylových skupin, nebo substituovaných nebo nesubstituovaných alkylových skupin. V dalším provedení je substituent  $R^2$  vybrán ze substituovaných nebo nesubstituovaných arylalkylových, alkenylových, heteroarylalkylových nebo heterocyklylalkylových skupin. V dalším provedení je substituent  $R^2$  vybrán z 2,4-dihalogenfenethylu nebo 2,4-dialkylfenethylu. V dalším provedení je substituent  $R^2$  vybrán z fenethylové, 2,4-dichlorfenethylové, 4-methoxyfenethylové, 4-bromfenethylové, 4-methylfenethylové, 4-chlorfenethylové, 4-chlorbenzylové, 4-ethylfenethylové, cyklohexenylethylové, 2-methoxyfenethylové, 2-chlorfenethylové, 2-fluorfenethylové, 3-methoxyfenethylové, 3-fluorfenethylové, thienylethylové, indolyethylové, 4-hydroxyfenethylové, 3,4-dimethoxyfenethylové, 2-chlor-4-jodfenethylové, 2-fluor-4-methylfenethylové, 2-fluor-4-bromfenethylové, 2-fluor-4-methoxyfenethylové, 2-trifluormethyl-4-fluorfenethylové, 2,4-difluorfenethylové, 2,4-dimethylfenethylu nebo 2,4-dimethoxyfenethylové skupiny.

V druhé skupině sloučenin obecného vzorce (IA) a (IB) je substituent  $R^3$  vybrán z H, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylových skupin,

substituovaných nebo nesubstituovaných alkenylových skupin, alkynylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných cykloalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heteroarylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heteroarylalkylových skupin nebo substituovaných nebo nesubstituovaných cykloalkylalkylových skupin. V různých provedení je substituent  $R^3$  vybrán ze substituovaných nebo nesubstituovaných cykloalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných polycyklických cykloalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkenylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylových skupin nebo substituovaných nebo nesubstituovaných arylových skupin. V různých provedeních je substituent  $R^3$  vybrán ze substituované nebo nesubstituované cyklohexylové, 2-alkylcyklohexylové, 2,2-dialkylcyklohexylové, 2,3-dialkylcyklohexylové, 2,4-dialkylcyklohexylové, 2,5-dialkylcyklohexylové, 2,6-dialkylcyklohexylové, 3,4-dialkylcyklohexylové, 3-alkylcyklohexylové, 4-alkylcyklohexylové, 3,3,5-trialkylcyklohexylové, cyklohexylmethylové, 2-aminocyklohexylové, 3-aminocyklohexylové, 4-aminocyklohexylové, 2,3-diaminocyklohexylové, 2,4-diaminocyklohexylové, 3,4-diaminocyklohexylové, 2,5-diaminocyklohexylové, 2,6-diaminocyklohexylové, 2,2-diaminocyklohexylové, 2-alkoxycyklohexylové, 3-alkoxycyklohexylové, 4-alkoxycyklohexylové, 2,3-dialkoxycyklohexylové, 2,4-dialkoxycyklohexylové, 3,4-dialkoxycyklohexylové, 2,5-dialkoxycyklohexylové, 2,6-dialkoxycyklohexylové, 2,2-dialkoxycyklohexylové, 2-alkylthiocyklohexylové, 3-alkylthiocyklohexylové, 4-alkylthiocyklohexylové, 2,3-dialkylthiocyklohexylové, 2,4-dialkylthiocyklohexylové, 3,4-dialkylthiocyklohexylové, 2,5-dialkylthiocyklohexylové, 2,6-dialkylthiocyklohexylové, 2,2-dialkylthiocyklohexylové, cyklopentylové, cykloheptylové, cyklohexenylové, izopropylové, *n*-butylové, cyklooktylové, 2-arylcyklohexylové, 2-fenylcyklohexylové, 2-arylalkylcyklohexylové, 2-benzylcyklohexylové, 4-fenylcyklohexylové, adamantylové, izokamfenylové, karenylové, 7,7-dialkylnorbornylové, bornylové, norbornylové nebo dekalinylové skupiny. V dalším

provedení je substituent  $R^3$  vybrán ze substituované nebo nesubstituované cyklohexylové, 2-methylcyklohexylové, 2,2-dimethylcyklohexylové, 2,3-dimethylcyklohexylové, 2,4-dimethylcyklohexylové, 2,5-dimethylcyklohexylové, 2,6-dimethylcyklohexylové, 3,4-dimethylcyklohexylové, 3-methylcyklohexylové, 4-methylcyklohexylové, cyklohexenylové, 3,3,5-trimethylcyklohexylové, 4-*t*-butylcyklohexylové, 2-methylcykloheptylové, cyklohexylmethylové, izopinokamfeylové, 7,7-dimethylnorbornylové, 4-izopropylcyklohexylové nebo 3-methylcykloheptylové skupiny.

V druhé skupině sloučenin obecného vzorce (IA) a (IB) substituenty  $R^4$  a  $R^5$  společně s atomem dusíku, kterému jsou připojeny, vytvářejí substituovanou nebo nesubstituovanou nasycenou heterocyklylovou skupinu obsahující alespoň jeden heteroatom vybraný ze skupiny sestávající se z O, S a N kromě atomu N, ke kterému jsou substituenty  $R^4$  a  $R^5$  připojeny. V dalším provedení substituenty  $R^4$  a  $R^5$  společně s dusíkem, kterému jsou připojeny, vytvářejí substituovaný nebo nesubstituovaný heterocyklylový kruh obsahující alespoň jeden další dusíkový heteroatom. V dalším provedení substituenty  $R^4$  a  $R^5$  společně s dusíkem, kterému jsou připojeny, vytvářejí substituovaný nebo nesubstituovaný heterocyklylový kruh obsahující alespoň jeden další kyslíkový heteroatom.

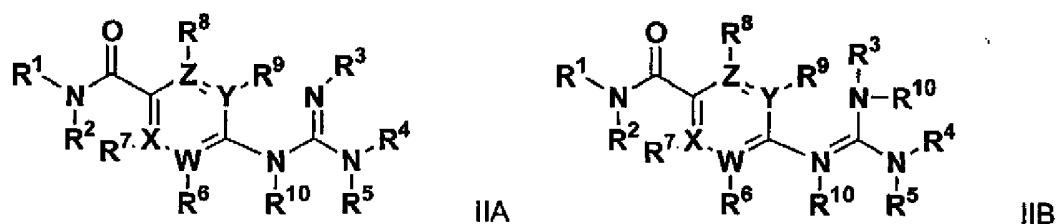
Reprezentativní příklady výše popsaných heterocyklylových provedení zahrnují ta provedení, u kterých substituenty  $R^4$  a  $R^5$  společně s atomem dusíku, ke kterému jsou připojeny, vytvářejí substituovanou nebo nesubstituovanou piperazinoskupinu, morfolinoskupinu, pyrrolidinoskupinu, piperidinoskupinu, homopiperazinoskupinu nebo azepinoskupinu. V dalším specifitější provedení substituenty  $R^4$  a  $R^5$  společně s dusíkem, kterému jsou připojeny, vytvářejí substituovanou piperazinoskupinu; a v dalším specifitější provedení substituenty  $R^4$  a  $R^5$  společně s dusíkem, kterému jsou připojeny, vytvářejí substituovanou piperazinoskupinu případně substituovanou jednou nebo dvěma alkylovými skupinami, např. jednou nebo dvěma methylovými skupinami.

V druhé skupině sloučenin obecného vzorce (IA) a (IB) mohou být substituenty  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  a  $R^9$  stejné nebo rozdílné a jsou každý nezávisle vybrány

z H, Cl, I, F, Br, OH, NH<sub>2</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, substituovaných nebo nesubstituovaných alkoxy skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aminoskupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkenylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkynylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylaminoskupin, substituovaných nebo nesubstituovaných dialkylaminoskupin, substituovaných nebo nesubstituovaných cykloalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylaminoskupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heteroarylaminoskupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aminokarbonylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylaminokarbonylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných dialkylaminokarbonylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných cykloalkylaminokarbonylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylaminokarbonylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylaminokarbonylových skupin nebo substituovaných nebo nesubstituovaných heteroarylaminokarbonylových skupin.

Ve druhé skupině sloučenin obecného vzorce (IA) a (IB) je substituent R<sup>10</sup> vybrán z H, substituovaných nebo nesubstituovaných arylalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heteroarylalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aryllových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heteroarylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných cykloalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných cykloalkylalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkenylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkynylových skupin nebo substituovaných nebo nesubstituovaných alkylových skupin. V jednom provedení má substituent R<sup>10</sup> význam H.

V rámci dalšího aspektu poskytuje předložený vynález sloučeninu obecného vzorce (IIA) nebo (IIB):



Sloučeniny podle předloženého vynálezu dále zahrnují proléčiva sloučenin obecného vzorce (IIA) nebo (IIB), jejich farmaceuticky přijatelné soli, jejich stereoizomery, tautomery, hydráty, hydridy nebo solváty.

Ve sloučeninách obecného vzorce (IIA) a (IIB) jsou W, X, Y, a Z uhlík nebo dusík. V některých provedení je alespoň jeden z W, X, Y nebo Z atom dusíku. Ve specifitějším provedení jsou tři z W, X, Y a Z uhlík a jeden z W, X, Y a Z je dusík, čímž dochází k vytvoření pyridylové skupiny. V konkrétnějším provedení je každý z X, Y a Z uhlík a W je dusík. V dalším konkrétnějším provedení je každé W, X a Z uhlík a Y je dusík.

Ve sloučeninách obecného vzorce (IIA) a (IIB) je substituent  $R^1$  vybrán z H, substituovaných nebo nesubstituovaných arylalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heteroarylalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heteroarylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných cykloalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných cykloalkylalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkenylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkynylových skupin, nebo substituovaných nebo nesubstituovaných alkylových skupin. V různých provedení má substituent  $R^1$  význam H.

Ve sloučeninách obecného vzorce (IIA) a (IIB) je substituent  $R^2$  vybrán ze substituovaných nebo nesubstituovaných arylalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heteroarylalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heteroarylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných cykloalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných cykloalkylalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkenylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkynylových skupin nebo substituovaných nebo nesubstituovaných alkylových skupin. V různých provedeních je substituent  $R^2$  vybrán ze substituovaných nebo nesubstituovaných arylalkylových, alkenylových, heteroarylalkylových nebo heterocyklylalkylových skupin. V dalším provedení je substituent  $R^2$  2,4-disubstituovaný fenethyl. V dalším provedení je substituent  $R^2$  vybrán z 2,4-dihalogenfenethylové nebo 2,4-dialkylfenethylové skupiny. V dalším provedení je substituent  $R^2$  vybrán ze substituované nebo nesubstituované fenethylové, 2,4-dichlorfenethylové, 4-methoxyfenethylové, 4-bromfenethylové, 4-methylfenethylové, 4-chlorfenethylové, 4-chlorbenzylové, 4-ethylfenethylové, cyklohexenylethylové, 2-methoxyfenethylové, 2-chlorfenethylové, 2-fluorfenethylové, 3-methoxyfenethylové, 3-fluorfenethylové, thienylethylové, indolyethylové, 4-hydroxyfenethylové, 3,4-dimethoxyfenethylové, 2-chlor-4-jodfenethylové, 2-fluor-4-methylfenethylové, 2-fluor-4-bromfenethylové, 2-fluor-4-methoxyfenethylové, 2-trifluormethyl-1-fluorfenethylové, 2,4-difluorfenethylové, 2,4-dimethylfenethylové nebo 2,4-dimethoxyfenethylové skupiny.

Ve sloučeninách obecného vzorce (IIA) a (IIB) je substituent  $R^3$  vybrán z H, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkenylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkynylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných cykloalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heteroarylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin, substituovaných nebo

nesubstituovaných heterocyklylalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heteroarylalkylových skupin, nebo substituovaných nebo nesubstituovaných cykloalkylalkylových skupin. V různých provedeních je substituent  $R^3$  vybrán ze substituovaných nebo nesubstituovaných cykloalkylových, polycyklických cykloalkylových, alkenylových, alkylových nebo arylových skupin. V dalších provedeních je substituent  $R^3$  vybrán ze substituované nebo nesubstituované cyklohexylové, 2-alkylcyklohexylové, 2,2-dialkylcyklohexylové, 2,3-dialkylcyklohexylové, 2,4-dialkylcyklohexylové, 2,5-dialkylcyklohexylové, 2,6-dialkylcyklohexylové, 3,4-dialkylcyklohexylové, 3-alkylcyklohexylové, 4-alkylcyklohexylové, 3,3,5-trialkylcyklohexylové, cyklohexylmethylové, 2-aminocyklohexylové, 3-aminocyklohexylové, 4-amino-cyklohexylové, 2,3-diaminocyklohexylové, 2,4-diaminocyklohexylové, 3,4-diaminocyklohexylové, 2,5-diaminocyklohexylové, 2,6-diaminocyklohexylové, 2,2-diaminocyklohexylové, 2-alkoxycyklohexylové, 3-alkoxy-cyklohexylové, 4-alkoxycyklohexylové, 2,3-dialkoxycyklohexylové, 2,4-dialkoxycyklohexylové, 3,4-dialkoxycyklohexylové, 2,5-dialkoxycyklohexylové, 2,6-dialkoxycyklohexylové, 2,2-dialkoxycyklohexylové, 2-alkylthiocyklohexylové, 3-alkylthio-cyklohexylové, 4-alkylthiocyklohexylové, 2,3-dialkylthiocyklohexylové, 2,4-dialkylthiocyklohexylové, 3,4-dialkylthiocyklohexylové, 2,5-dialkylthio-cyklohexylové, 2,6-dialkylthiocyklohexylové, 2,2-dialkyl-thiocyklohexylové, cyklopentylové, cykloheptylové, cyklohexenylové, izopropylové, *n*-butylové, cyklooktylové, 2-arylcyklohexylové, 2-fenylcyklohexylové, 2-arylalkyl-cyklohexylové, 2-benzylcyklohexylové, 4-fenylcyklohexylové, adamantylové, izokamfenylové, karenylové, 7,7-dialkylnorbornylové, norbornylové, bornylové nebo dekalinylové skupiny. V dalším provedení je substituent  $R^3$  vybrán ze substituované nebo nesubstituované cyklohexylové, 2-methylcyklohexylové, 2,2-dimethylcyklohexylové, 2,3-dimethylcyklohexylové, 2,4-dimethylcyklohexylové, 2,5-dimethylcyklohexylové, 2,6-dimethylcyklohexylové, 3,4-dimethylcyklohexylové, 3-methylcyklohexylové, 4-methylcyklohexylové, cyklohexenylové, 3,3,5-trimethylcyklohexylové, 4-*t*-butylcyklohexylové, cyklohexylmethylové, izopinokamfeylové, 7,7-dimethylnorbornylové, 4-izopropylcyklohexylové nebo 3-methylcykloheptylové skupiny.

Ve sloučeninách obecného vzorce (IIA) a (IIB) je substituent  $R^4$  vybrán z H, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkenylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkynylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných cykloalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heteroarylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heteroarylalkylových skupin, nebo substituovaných nebo nesubstituovaných cykloalkylalkylových skupin.

Ve sloučeninách obecného vzorce (IIA) a (IIB) je substituent  $R^5$  vybrán ze substituovaných nebo nesubstituovaných alkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkenylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkynylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných cykloalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heteroarylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heteroarylalkylových skupin nebo substituovaných nebo nesubstituovaných cykloalkylalkylových skupin.

V některých provedeních sloučeniny vzorce (IIA) a (IIB) má substituent  $R^4$  význam H a substituent  $R^5$  je vybrán ze substituovaných nebo nesubstituovaných alkylových, arylalkylových a heteroarylalkylových skupin. V dalším provedení má substituent  $R^4$  význam H a substituent  $R^5$  je vybrán ze substituované nebo nesubstituované dialkylaminoethylové, 4-ethylbenzylové, 3-chlorbenzylové, 2,4-dichlorbenzylové, 3-methylbenzylové, benzylové, 4-fluorbenzylové, 3-methoxybenzylové, 2-chlorbenzylové a thiofenové skupiny. V dalších provedeních mohou být substituenty  $R^4$  a  $R^5$  stejné nebo rozdílné a jsou

každý nezávisle vybrány ze substituovaných nebo nesubstituovaných alkylových, arylalkylových nebo heteroarylalkylových skupin. V dalších provedeních mohou být substituenty  $R^4$  a  $R^5$  stejné nebo rozdílné a jsou každý nezávisle vybrány ze substituované nebo nesubstituované dialkylaminoethylové, 4-ethylbenzylové, 3-chlorbenzylové, 2,4-dichlorbenzylové, 3-methylbenzylové, benzylové, 4-fluorbenzylové, 3-methoxybenzylové, 2-chlorbenzylové nebo thiofenové skupiny.

Ve sloučeninách obecného vzorce (IIA) a (IIB) substituenty  $R^4$  a  $R^5$  společně s dusíkem, kterému jsou připojeny, mohou vytvářet substituovanou nebo nesubstituovanou heterocyklylovou nebo heteroarylovou skupinu. V dalším provedení substituenty  $R^4$  a  $R^5$  společně s dusíkem, kterému jsou připojeny, vytvářejí substituovanou nebo nesubstituovanou nasycenou heterocyklylovou skupinu obsahující alespoň jeden heteroatom vybraný z O, S nebo N kromě atomu N, ke kterému jsou substituenty  $R^4$  a  $R^5$  připojeny. V dalším provedení substituenty  $R^4$  a  $R^5$  společně s dusíkem, kterému jsou připojeny, vytvářejí substituovaný nebo nesubstituovaný heterocyklylový kruh obsahující alespoň jeden další dusíkový heteroatom. V ještě dalším provedení substituenty  $R^4$  a  $R^5$  společně s dusíkem, kterému jsou připojeny, vytvářejí substituovaný nebo nesubstituovaný heterocyklylový kruh obsahující alespoň jeden další kyslíkový heteroatom. Reprezentativní příklady výše popsaných heterocyklylových provedení zahrnují ty, ve kterých substituenty  $R^4$  a  $R^5$  společně s atomem dusíku, ke kterému jsou připojeny, vytvářejí substituovanou nebo nesubstituovanou piperazinoskupinu, morfolinoskupinu, pyrrolidinoskupinu, piperidinoskupinu, homopiperazinoskupinu nebo azepinoskupinu. V dalším specifitější provedení substituenty  $R^4$  a  $R^5$  společně s dusíkem, kterému jsou připojeny, vytvářejí substituovanou piperazinoskupinu; a v dalších specifitějších provedeních substituenty  $R^4$  a  $R^5$  společně s dusíkem, kterému jsou připojeny, vytvářejí substituovanou piperazinoskupinu případně substituovanou jednou nebo dvěma alkylovými skupinami, např. jednou nebo dvěma methylovými skupinami.

Ve sloučeninách obecného vzorce (IIA) a (IIB) mohou být substituenty  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ , a  $R^9$  stejné nebo rozdílné a jsou každý nezávisle vybrány z H, Cl, I, F,

Br, OH, NH<sub>2</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, substituovaných nebo nesubstituovaných alkoxy skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aminoskupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkenylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkynylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylaminoskupin, substituovaných nebo nesubstituovaných dialkylaminoskupin, substituovaných nebo nesubstituovaných cykloalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylaminoskupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heteroarylaminoskupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aminokarbonylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylaminokarbonylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných dialkylaminokarbonylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných cykloalkylaminokarbonylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylaminokarbonylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylaminokarbonylových skupin, nebo substituovaných nebo nesubstituovaných heteroarylaminokarbonylových skupin. Ve sloučeninách obecného vzorce (IIA) a (IIB) může substituent R<sup>6</sup> chybět, pokud W je atom dusíku; substituent R<sup>7</sup> může chybět, pokud X je atom dusíku; substituent R<sup>8</sup> může chybět, pokud Z je atom dusíku; a substituent R<sup>9</sup> může chybět, pokud Y je atom dusíku.

Ve sloučeninách obecného vzorce (IIA) a (IIB) je substituent R<sup>10</sup> je vybrán z H, a substituovaných nebo nesubstituovaných alkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkenylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkynylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných cykloalkylalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aryllových skupin nebo arylalkylových skupin. V některých provedeních má substituent R<sup>10</sup> význam H.

V rámci dalšího aspektu poskytuje předložený vynález přípravek obsahující sloučeninu podle předloženého vynálezu a farmaceuticky přijatelný nosič.

V rámci dalšího aspektu poskytuje předložený vynález způsob aktivace MC4-R u subjektu zahrnující, při potřebě takového ošetření, podání účinného množství sloučeniny nebo přípravku podle předloženého vynálezu subjektu.

V rámci dalšího aspektu poskytuje předložený vynález způsob léčení onemocnění zprostředkovaného MC4-R zahrnující, při potřebě takového ošetření, podání účinného množství sloučeniny nebo přípravku podle předloženého vynálezu subjektu.

V rámci jednoho provedení onemocnění, které má být léčeno způsoby podle předloženého vynálezu, zahrnují obezitu, diabetes 1. typu nebo 2. typu.

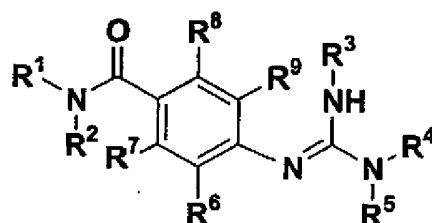
V rámci dalšího provedení stav, který má být léčen způsoby podle předloženého vynálezu, zahrnuje stav související nebo komplikaci vyplývající z obezity nebo diabetes 2. typu.

V rámci dalšího provedení stav, který má být léčen způsoby podle předloženého vynálezu, zahrnuje erektilní dysfunkci.

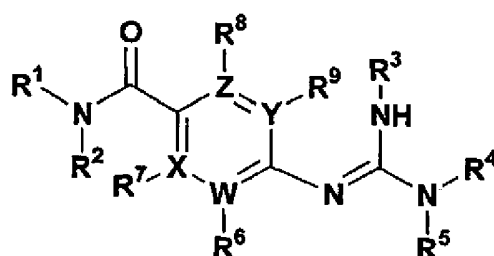
V rámci dalšího provedení onemocnění, které má být léčeno způsoby podle předloženého vynálezu, zahrnuje polycystické ovariální onemocnění.

V rámci dalšího provedení onemocnění, které má být léčeno způsoby podle předloženého vynálezu, zahrnuje Syndrom X.

Předložený vynález také zahrnuje tautomery sloučenin podle předloženého vynálezu. Například předložený vynález také zahrnuje tautomery obecného vzorce (IA), např. následující, kde substituent  $R^{10}$  ve výše uvedeném obecném vzorci (IA) je H, a kde následující vzorec ukazuje strukturu tautomeru:



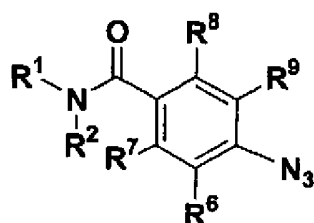
Podobným způsobem zahrnuje předložený vynález také ty tautomery sloučenin obecného vzorce (IIA), např. následující, kde substituent  $R^{10}$  ve výše uvedeném obecném vzorci (IIA) je H, a kde následující vzorec ukazuje strukturu tautomeru:



kde substituenty  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ , W, X, Y a Z mají shora definovaný význam. Proto předložený vynález také zahrnuje proléčiva farmaceuticky přijatelné soli, stereoizomery, hydráty, hydridy nebo solváty těchto tautomerů.

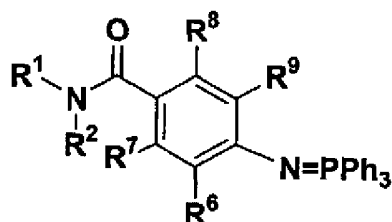
Předložený vynález může také existovat ve své jedné nebo více stereoizomerních formách. Různé stereoizomery zahrnují enantiomery, diastereoizomery, atropizomery a geometrické izomery. V některých případech může být jeden stereoizomer aktivnější a/nebo může vykazovat výhodné účinky v porovnání s druhým stereoizomerem(y), nebo pokud je separován od jiného stereoizomeru(ů). Nicméně odborná veřejnost jistě bude vědět, jakým způsobem tyto stereoizomery separovat a/nebo selektivně připravit. Tudiž termín „stereoizomery“ podle předloženého vynálezu nutně zahrnuje směsi stereoizomerů, konkrétní stereoizomery nebo opticky aktivní formy.

Obecně mohou být sloučeniny obecného vzorce (IA) připraveny např. způsobem zahrnujícím kopulaci sloučeniny obecného vzorce  $R^1R^2NH$  s 4-azidobenzoovou kyselinou za vzniku W:



W

Sloučenina W se pak nechá reagovat s odstupující skupinou, např. trifenylyfosfinem ( $\text{PPh}_3$ ), čímž se získá X:

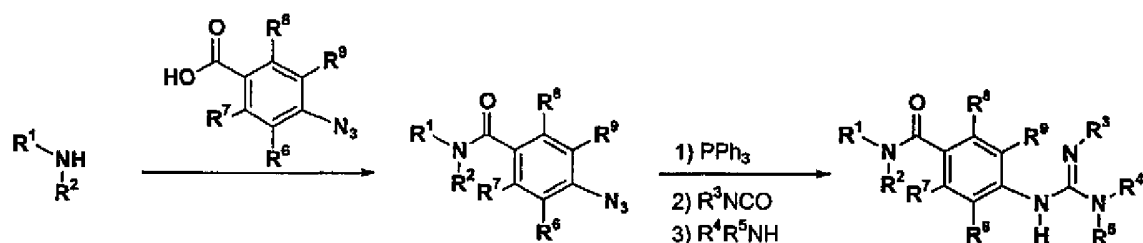


X

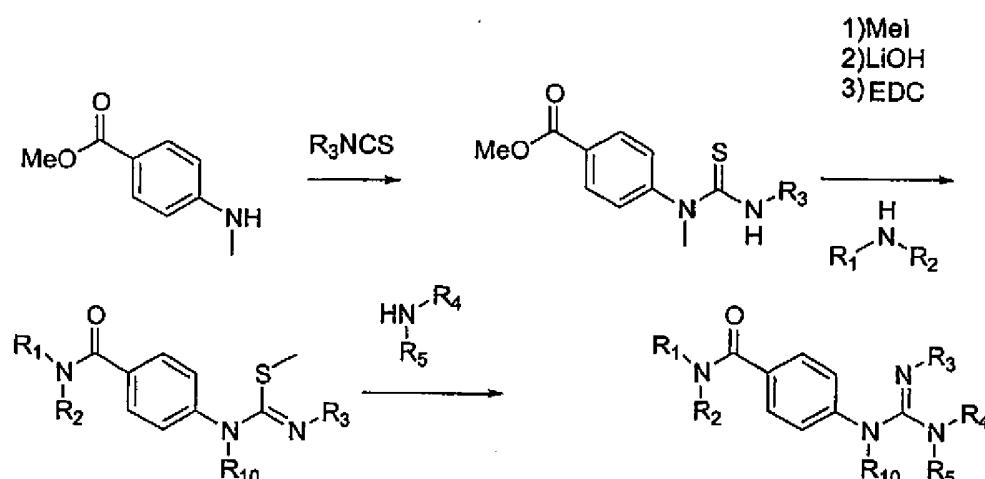
Meziprodukt obecného vzorce X se pak uvede v kontakt s izokyanátem obecného vzorce  $\text{OCNR}^3$  a sloučeninou obecného vzorce  $\text{R}^4\text{R}^5\text{HN}$ , čímž se získá sloučenina obecného vzorce (IA) výše, její proléčiva, farmaceuticky přijatelné soli, stereoizomery, tautomery, hydráty, hydridy nebo solváty, kde substituenty  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$  a  $\text{R}^6$  jsou definovány výše. Je také možné, aby jiné skupiny nahradily  $\text{PPh}_3$ , např. jakékoliv fosfiny ( $\text{PR}_3$ ), fosfity  $\{\text{P}(\text{OR})_3\}$  nebo arsiny ( $\text{ASPh}_3$ ).

Příprava sloučenin obecného vzorce (IA), kde substituent  $\text{R}^{10}$  je atom vodíku, může být znázorněna například následujícím schématem syntézy:

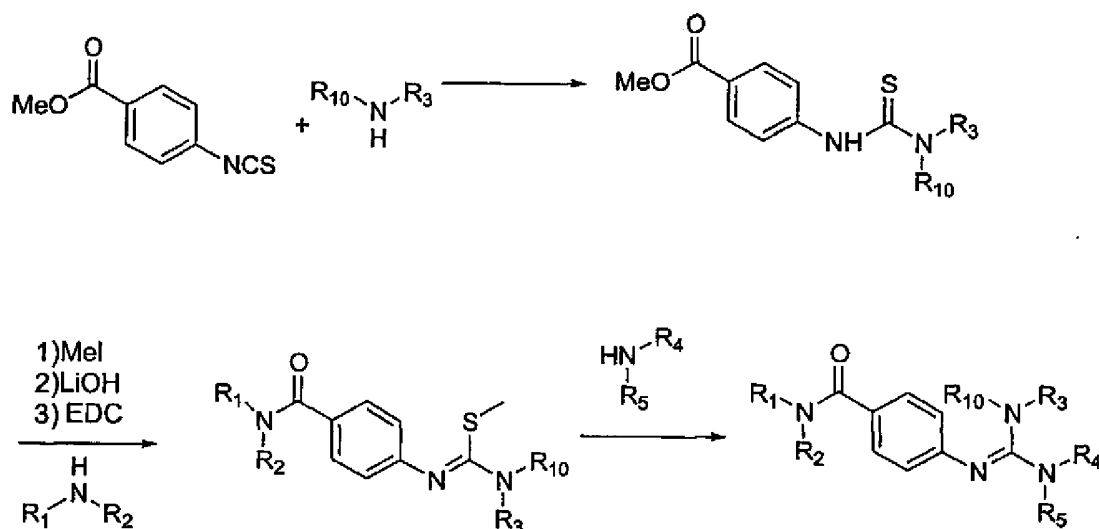
#### Schéma syntézy



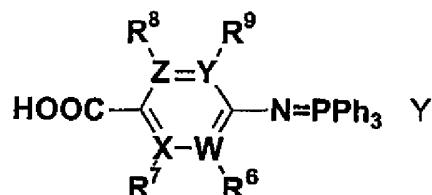
Sloučenina obecného vzorce (IA), ve které substituent  $\text{R}^{10}$  je substituent jiný než atom vodíku (např. alkylová nebo aralkylová skupina), může být připravena následujícím způsobem:



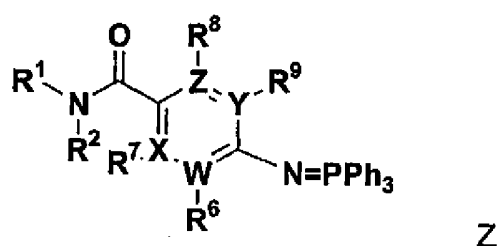
Sloučeniny mající obecnou strukturu uvedenou na obecném vzorci (IB) mohou být připraveny podle obecného schématu syntézy uvedené níže.



Alternativně mohou být sloučeniny obecného vzorce (IIA) připraveny např. způsobem zahrnujícím uvedení sloučeniny obecného vzorce  $R^1R^2\text{HN}$  v kontakt se sloučeninou obecného vzorce Y:



za vzniku meziproduktu obecného vzorce Z:



Meziprodukt obecného vzorce Z se pak uvede v kontakt s izokyanátem obecného vzorce  $\text{OCNR}^3$  a se sloučeninou obecného vzorce  $\text{R}^4\text{R}^5\text{HN}$  za vzniku sloučeniny obecného vzorce (IIA) výše, jejího proléčiva, farmaceuticky přijatelných solí, stereoizomerů, tautomerů, hydrátů, hydridů nebo solvátů, kde substituenty  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$  a  $\text{R}^6$  jsou definovány výše.

Specificky mohou být sloučeniny podle předloženého vynálezu připraveny např. reakcí vhodné azidobenzoové kyseliny nebo jejího vhodného halogenidu kyseliny s vhodnou aminosloučeninou reprezentovanou obecným vzorcem  $\text{R}^1\text{R}^2\text{HN}$ . Reakce se může provádět na pevné fázi v přítomnosti inertního rozpouštědla, např. aprotického rozpouštědla, např. pyridin, methylenchlorid, tetrahydrofuran, *N,N*-dimethylformamid nebo dimethylsulfoxid nebo jejich směsi. Kondenzační produkt může být případně purifikován a reagován s fosfinem, vhodným izokyanátem obecného vzorce  $\text{OCNR}^3$  a sloučeninou obecného vzorce  $\text{R}^4\text{R}^5\text{HN}$ . Adiční produkt pak může být odpoután z pryskyřice, pokud je třeba, elucí vhodnou kyselinou, např. směs trifluoroctové kyseliny a methylenchloridu (4:1). Další purifikace může být provedena standardními způsoby, např. filtrací, extrakcí a rekrystalizací.

Předložený vynález také poskytuje přípravky, které mohou být připraveny smícháním jedné nebo více sloučenin podle předloženého vynálezu nebo její farmaceuticky přijatelných solí nebo tautomerů s farmaceuticky přijatelnými nosiči, excipienty, pojivy, ředícími roztoky, atd., k léčení nebo zlepšení různých onemocnění (poruch). Příklady takových onemocnění (poruch) zahrnují, ale není to nikterak limitováno, obezitu, erektilní dysfunkce, kardiovaskulární onemocnění, neuronální poranění nebo poruchy, zánět, horečku, kognitivní poruchy, poruchy sexuálního chování. Termín „terapeuticky účinná dávka“ se vztahuje na množství jedné nebo více sloučenin podle předloženého vynálezu,

kteřé je dostatečné ke zlepšení symptomů onemocnění (poruchy). Farmaceutické přípravky podle předloženého vynálezu mohou být vyráběny standardními způsoby, mimo jiné např. granulací, mícháním, rozpouštěním, enkapsulací, lyofilizací, emulzifikací nebo vyhlazováním povrchu. Přípravky mohou být ve formě např. granulí, prášků, tablet, kapslí, sirupů, čípků, injekcí, emulzí, léčebných nápojů, suspenzí nebo roztoků. Tyto přípravky mohou být podávány různými způsoby, např. perorálními, intranazálními, transmukózními, rektálními nebo subkutánními podáním, jakož i intratekální, intravenózní, intramuskulární, intraperitoneální, intranazální, intraokulární nebo intraventrikulární injekcí. Sloučenina nebo sloučeniny podle předloženého vynálezu mohou být také podávány spíše místním způsobem než systematickým, např. injekcí, např. formulace s trvalým uvolňováním. Následující dávkovací formy mají pouze ilustrativní charakter a nemají nikterak předložený vynález limitovat.

Pro perorální, bukální a sublinguální podání jsou jako pevné dávkovací formy přijatelné prášky, suspenze, granule, tablety, pilule, kapsle, gelové kapsle („gelcaps“) a kaplety („caplets“). Tyto dávkovací formy mohou být připraveny např. smícháním jedné nebo více sloučenin podle předloženého vynálezu nebo její farmaceuticky přijatelných solí nebo tautomerů s alespoň jedním aditivem nebo excipientem, např. škrobem nebo jiným aditivem. Vhodná aditiva nebo excipienty jsou sacharosa, laktosa, celulosový cukr, manitol, maltitol, dextran, sorbitol, škrob, agar, algináty, chitiny, chitosany, pektiny, tragant, arabská guma, želatiny, kolageny, kasein, albumin, syntetické nebo semisyntetické polymery nebo glyceridy, methylcelulosa, hydroxypropylmethylcelulosa a/nebo polyvinylpyrrolidon. Případně mohou perorální dávkovací formy obsahovat další složky k usnadnění podání, např. inaktivní ředící roztoky nebo lubrikans, např. stearát hořečnatý, nebo konzervační látky, např. paraben nebo kyselina sorbová nebo antioxidanty, např. kyselina askorbová, tokoferol nebo cystein, dezintegrační činidla, pojiva, zahušťovadla, pufry, sladidla, barvidla nebo vonné látky. Dále pro identifikaci mohou být přidána barviva nebo pigmenty. Tablety a pilule mohou být dále podrobeny vhodným potahovacím látkám známým z dosavadní techniky.

Tekuté dávkovací formy pro perorální podání mohou být ve formě farmaceuticky přijatelných emulzí, sirupů, léčebných nápojů, suspenzí, kašovitých směsí nebo roztoků, které mohou obsahovat inaktivní ředící roztok, např. vodu. Farmaceutické formulace mohou být připraveny jako tekuté suspenze nebo roztoky za použití sterilní tekutiny, například, ale není to nikterak limitováno, olej, voda, alkohol a jejich kombinace. Kvůli perorálnímu nebo parenterálnímu podání mohou být přidány farmaceuticky přijatelné surfaktanty, suspenzační prostředky, emulgátory.

Jak je uvedeno výše mohou suspenze zahrnovat oleje. Tyto oleje zahrnují, ale není to nikterak limitováno, arašídový olej, sezamový olej, bavlníkový olej, kukuřičný olej a olivový olej. Preparáty ve formě suspenze mohou také obsahovat estery mastných kyselin, např. ethyl-oleát, izopropyl-myristát, glyceridy mastných kyselin a acetylované glyceridy mastných kyselin. Formulace ve formě suspenze mohou také zahrnovat alkoholy, například, ale není to nikterak limitováno, ethanol, izopropylalkohol, hexadecylalkohol, glycerol a propylenglykol. Etery, například, ale není to nikterak limitováno, poly(ethylen glykol), uhlovodíky z minerálního oleje, např. minerální olej a petrolátum; a ve formulacích ve formě suspenze může být také používána voda.

Pro intranazální podání (např. k dodání sloučenin do mozku) nebo podání ve formě inhalace (např. k dodání sloučenin skrz plíce) mohou být farmaceutické formulace ve formě roztoku, spreje, suchého prášku nebo aerosolu obsahujícího jakákoliv vhodná rozpouštědla nebo případně další sloučeniny, například, ale není to nikterak limitováno, stabilizátory, antimikrobiální agens, antioxidanty, pH modifikátory, surfaktanty, biologicky dostupné modifikátory a jejich kombinace. Příklady intranazálních formulací a způsoby podání mohou být nalezeny v WO 01/41782, WO 00/33813, WO 91/97947, patentu US č. 6,180,603 a patentu US č. 5,624,898. Propelanty pro aerosolovou formulaci mohou zahrnovat stlačený vzduch, dusík, oxid uhličitý nebo nízkovroucí rozpouštědlo na bázi uhlovodíku. Sloučenina nebo sloučeniny podle předloženého vynálezu jsou vhodně dodávány ve formě aerosolového spreje v rozprašovači nebo podobně.

Injikovatelné dávkovací formě obecně zahrnují vodné suspenze nebo olejovité suspenze, které mohou být připraveny pomocí vhodného dispergátoru nebo smáčedla a suspendačního prostředku. Injikovatelné formy mohou být v roztoku nebo ve formě suspenze, jenž jsou připraveny s rozpouštědlem nebo ředícím roztokem. Přijatelná rozpouštědla nebo nosiče zahrnují sterilizovanou vodu, Ringerův roztok nebo izotonický vodný fyziologický roztok. Alternativně mohou být jako rozpouštědla nebo suspendační prostředky používány sterilní oleje. Výhodně je olej nebo mastná kyselina netěkavá, včetně přirozených nebo syntetických olejů, mastných kyselin, mono-, di- nebo tri-glyceridů.

Pro injekci může být farmaceutická formulace prášek vhodný pro rekonstituci s vhodným roztokem, jak je uvedeno výše. Příklady takových prášků zahrnují, ale není to nikterak limitováno, prášky lyofilizované, rotačně nebo rozprašovacím způsobem sušené, amorfni prášky, granule, precipitáty nebo částice. Pro injekci mohou formulace případně obsahovat stabilizátory, pH modifikátory, surfaktanty, biologicky dostupné modifikátory a jejich kombinace. Sloučeniny mohou být připraveny pro parenterální podání injekcí, např. injekční bolus nebo kontinuální infuze. Jednotková dávkovací forma pro injekci může být v ampulích nebo vícedávkových zásobnících.

Pro rektální podání mohou být farmaceutické formulace ve formě čípků, masti, klyzma, tablety nebo krému pro uvolňování sloučeniny ve vnitřnostech, esovité flexuře a/nebo konečníku. Rektální čípky jsou připraveny smícháním jedné nebo více sloučenin podle předloženého vynálezu nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí nebo tautomerů sloučeniny s přijatelnými nosiči, např. kakaový olej nebo polyethylenglykol. Tyto rektální čípky jsou za normální teploty tuhé a při vyšších teplotách, např. v těle nebo konečníku, tekuté. Při přípravě želatiny lehkého typu a čípků mohou být používány také oleje. Při přípravě suspenze může být používána, voda, fyziologický roztok, vodná dextrosa a roztoky příbuzných cukrů a glyceroly, kde suspenze mohou také obsahovat suspendační prostředky, např. pektiny, karbomery, methylcelulosu, jakož i pufry a konzervační látky.

Kromě výše uvedených reprezentativních dávkovacích forem spadají do předloženého vynálezu i farmaceuticky přijatelné excipienty a nosiče, které jsou obecně známé odborné veřejnosti. Tyto excipienty a nosiče jsou popsány např. v „Remingtons Pharmaceutical Sciences“ Mack Pub. Co., New Jersey (1991), zde je uvedeno jako odkaz.

Formulace podle předloženého vynálezu mohou být připraveny, jak je uvedeno níže, pro krátký či dlouhodobý účinek, rychlé uvolnění a postupné uvolňování. Farmaceutické formulace mohou být tedy připraveny pro řízené uvolňování nebo pro pomalé uvolňování.

Běžné přípravky mohou také obsahovat např. micely nebo lipozómy nebo některou další enkapsulovanou formu nebo mohou být podávány ve formě prodlouženého uvolňování k dosažení prodlouženého uchování a/nebo „delivery“ efekt. Tudíž farmaceutické formulace mohou být lisovány do pelet nebo válečků a implantovány intramuskulárně nebo subkutánně jako depotní injekce nebo jako implantáty, např. stenty. Tyto implantáty mohou zahrnovat známé inertní materiály, např. silikony a biologicky degradovatelné polymery.

Termín „terapeuticky účinná dávka“ se vztahuje na takové množství sloučeniny, které má za následek zlepšení symptomů. Specifické dávky mohou být upraveny v závislosti na stavu onemocnění, věku, tělesné váze, základních zdravotních stavech, pohlaví, stravě subjektu, dávkových intervalech, způsobech podání, míře exkrece a kombinaci léčiv. Jakákoliv z výše uvedených dávkovacích forem obsahujících účinná množství patří do rutinního experimentu, a tudíž patří i do rozsahu předloženého vynálezu. Terapeuticky účinná dávka může být různá v závislosti na způsobu podání a formě dávky. Výhodná sloučenina nebo sloučeniny podle předloženého vynálezu je formulace, která vykazuje vysoký terapeutický index. Terapeutický index je rozsah dávky mezi toxickým a efektivním účinkem, který může být vyjádřen jako poměr mezi hodnotami  $LD_{50}$  a  $ED_{50}$ . Hodnota  $LD_{50}$  je dávka, která usmrtí 50% populace, a  $ED_{50}$  je dávka, která má terapeutický účinek u 50% populace. Hodnoty  $LD_{50}$  a

ED<sub>50</sub> jsou stanoveny standardními farmaceutickými způsoby na zvířecích buněčných kulturách nebo experimentálních zvířatech.

Předložený vynález také poskytuje způsoby zvyšující aktivitu MC4-R u lidí či zvířat. Způsob zahrnuje podání účinného množství sloučeniny nebo přípravku podle předloženého vynálezu uvedenému savci nebo zvířeti. Účinná množství sloučenin podle předloženého vynálezu zahrnují ta množství, která aktivují MC4-R a jsou detekovatelná např. testy popsány níže v názorných příkladech nebo kterékoliv jiné známé způsoby pro detekci signální transdukce při biochemické cestě přes aktivaci G-proteinu spřaženého s receptory, např. měření zvýšených hladin cAMP v porovnání s kontrolou. Tudiž termín „aktivující“ znamená schopnost sloučeniny iniciovat detekovatelný signál. Účinná množství mohou také zahrnovat množství, která zmírňují symptomy MC4-R poruchy, léčitelná aktivací MC4-R.

MC4-R porucha nebo nemoc zprostředkovaná MC4-R, která může být léčitelná poskytnutými způsoby, zahrnuje jakoukoliv biologickou poruchu nebo onemocnění, na kterém se podílí MC4-R, nebo kde inhibice MC4-R potenciuje biochemickou cestu, která je defektivní u poruch nebo stavu onemocnění. Příklady takových onemocnění zahrnují obezitu, erektilní dysfunkce, kardiovaskulární poruchy, neuronové poranění nebo poruchy, zánět, horečku, kognitivní poruchy, diabetes 2.typu, polycystické ovariální onemocnění, Syndrom X, komplikace při obezitě a diabetes a poruchy sexuálního chování. Ve výhodném provedení poskytuje předložený vynález sloučeniny, přípravky a způsoby, které jsou účinné pro redukci příjmu energie a tělesné hmotnosti; redukci sérového insulinu a hladin glukosy; zmírnění inzulinové rezistence; a snížené sérových hladin volných mastných kyselin. Zejména je předložený vynález výhodný při léčení takových poruch a onemocnění, která souvisejí s obezitou nebo diabetem 2.typu.

Termín „léčení“ v souvislosti s předloženým vynálezem tedy znamená zmírnění symptomů souvisejících s poruchou nebo onemocněním, nebo zastavení dalšího progresu nebo zhoršení těchto symptomů, nebo prevenci, nebo profylaxi onemocnění nebo poruchy. Například v souvislosti s obezitou může úspěšné léčení zahrnovat zmírnění symptomů nebo zastavení progresu onemocnění, které je měřeno redukcí tělesné hmotnosti, nebo redukcí množství potravy nebo příjmu

energie. Tudíž úspěšné léčení diabetu 1.typu nebo 2.typu může zahrnovat zmírnění symptomů nebo zastavení progresu onemocnění, které je měřeno snížením sérové glukosy nebo hladiny insulinu např. u pacientů s hyperinzulinemií nebo hyperglykemií.

Tudíž obecně popsany předložený vynález bude lépe pochopen v souvislosti s následujícími příklady, které mají pouze ilustrativní charakter a nemají nikterak předložený vynález limitovat.

### **Příklady provedení vynálezu**

V příkladech provedení vynálezu byly použity následující zkratky:

ACN: Acetonitril

DCM: Dichlormethan

DIEA: Diizopropylethylamin

DMF: Dimethylformamid

DMSO: Dimethylsulfoxid

EDCI: 1-Ethyl-3-(3'-dimethylaminopropyl)karbodiimid-hydrochlorid

HCl: Kyselina chlorovodíková

HPLC: Vysokoúčinná kapalinová chromatografie

KOH: Hydroxid draselný

MeOH: Methanol

PyBOP: Benzotriazol-1-yl-oxy-tris-pyrrolidino-fosfonium-hexafluorofosfát

TFA: Kyselina trifluoracetová

THF: Tetrahydrofuran

TMOF: Trimethylorthoformiát

### **Příklad 1**

Příprava (4-{[1-((3*R*)-3-methylpiperazinyl)(1*Z*)-2-aza-2-cyklohexylvinyl]-amino} fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid

Krok 1. Příprava [4-(azadiazomvinyl)fenyl]-*N*-[2-(2,4-dichloro-fenyl)-ethyl]karboxamidu.

Do směsi 2-(2,4-dichlorfenyl)ethylaminu (20,2 mmol), 4-azidobenzoové kyseliny (22,2 mmol) a EDCI (22,2 mmol) v THF se při pokojové teplotě přidá DIEA (40,2 mmol). Směs se míchá přes noc a odstraní THF. Zbytek se zředí ethylacetátem, promyje 1N HCl, solankou, NaHCO<sub>3</sub> (nasyc.) a suší nad Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a koncentruje za vzniku pevného podílu, který se čistí na silikagelu mobilní fází ethylacetát/hexany (1:4), čímž se získá [4-(azadiazomvinyl)fenyl]-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid (93%).

Krok 2. Příprava (4-{[1-((3*R*)-3-methylpiperaziny)(1*Z*)-2-aza-2-cyklohexylvinyl]-amino}fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]-karboxamid.

Do roztoku [4-(azadiazomvinyl)fenyl]-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)-ethyl]-karboxamidu (2,56 mmol) v THF se přidá trifenylfosfin (3,07 mmol) při pokojové teplotě. Po 10 minutách se přidá cyklohexylizokyanát (3,07 mmol), roztok se zahřívá při teplotě 70°C přes noc. Do směsi se přidá (*R*)-2-methylpiperazin (5,12 mmol). Po zahřívání při teplotě 70°C po dobu 2 hodin se odstraní THF. Zbytek se rozpustí v 1N HCl a vodě, extrahuje etherem, vodná vrstva se nechá reagovat s pevným NaHCO<sub>3</sub> a extrahuje ethylacetátem. Spojené ethylacetátové vrstvy se suší nad Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a koncentrují, čímž se získá zbytek, který se čistí preparativní HPLC na reverzní fázi, čímž se získá (4-{[1-((3*R*)-3-methylpiperaziny)(1*Z*)-2-aza-2-cyklohexylvinyl]amino}fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid ve formě volné báze. Báze se nechá reagovat s 1,1 ekvivalentem HCl (0,5N), rozpustí ve směsi ACN a vody a lyofilizuje, čímž se získá její mono-hydrochlorid.

HPLC: 23,05 minut

MS : MH<sup>+</sup> = 516

## Příklad 2

Příprava (4-{[1-((3*R*)-3-methylpiperaziny)(1*Z*)-2-aza-2-cyklohexylvinyl]-amino}fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamidu na pevné fázi

„Aldehyd Sasrin“ pryskyřice (0,7 mmol/g, 3,5 mmol) se promyje TMOF. Na pryskyřici se přidá TMOF, 2-(2,4-dichlorfenyl)ethylamin (14,0 mmol) a

$\text{NaH}_3\text{B}(\text{CN})$  (20 mmol) v THF. Směs se míchá přes noc a promyje MeOH a DCM, suší za vakua, čímž se získá aminová pryskyřice. K aminové pryskyřice (2,1 mmol) v DMF se přidá 4-azidobenzoová kyselina (10,5 mmol), PyBOP (10,5 mmol) a DIEA (40 mmol). Po míchání přes noc se pryskyřice promyje MeOH a DCM, suší za vakua, čímž se získá amidová pryskyřice.

K amidové pryskyřice (1,0 g, 0,7 mmol) v THF se přidá trifenylfosfin (7 mmol) a následně cyklohexylizokyanát. Směs se zahřívá při teplotě  $70^\circ\text{C}$  po dobu 5 hodin a promyje DCM a THF. Přidá se (S)-2-methylpiperazin (20 mmol) a THF. Směs se míchá při pokojové teplotě přes noc, promyje DCM, MeOH a DCM a suší za vakua. Pryskyřice se podrobí TFA po dobu 2 hodin. Po promytí DCM se spojený roztok koncentruje a čistí na HPLC, čímž se získá (4-([1-((3R)-3-methylpiperazinyl)(1Z)-2-aza-2-cyklohexylvinyl]amino}fenyl)-N-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid ve formě své bistrifluoracetátové soli.

HPLC: 23,05 minut

MS:  $\text{MH}^+ = 516$

### Příklad 3

**Příprava** [4-([[(1E)-1-((3S)-3-methylpiperazinyl)-2-aza-2-cyklohexylvinyl]-amino}-methyl)fenyl]-N-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamidu na pevné fázi

„Aldehyd Sasrin“ pryskyřice (0,7 mmol/g, 3,5 mmol) se promyje TMOF. K pryskyřici se přidá TMOF, 2-(2,4-dichlorfenyl)ethylamin (14 mmol) a  $\text{NaH}_3\text{B}(\text{CN})$  (1M v THF, 20 mmol). Směs se míchá přes noc a promyje MeOH a DCM, suší za vakua, čímž se získá aminová pryskyřice. K aminové pryskyřice (1,4 mmol) v DMF se přidá 4-brommethylbenzoová kyselina (7,0 mmol), PyBOP (7 mmol) a DIEA (28 mmol). Po 3 hodinovém míchání se pryskyřice promyje MeOH, DCM a DMSO. K pryskyřici v DMSO se přidá azid sodný (14 mmol) a směs se míchá po dobu 4 dnů a promyje vodou, MeOH, DCM, vodou, MeOH, DCM a suší.

K amidové pryskyřice (0,14 mmol) v THF se přidá trifenylfosfin (0,382 mmol) a následně cyklohexylizokyanát. Směs se zahřívá při teplotě  $70^\circ\text{C}$  po

dobu 5 hodin a promyje DCM a THF. Přidá se (*S*)-2-methylpiperazin (1 mmol) a THF. Směs se zahřívá při teplotě 70°C přes noc, promyje DCM, MeOH a DCM, nechá reagovat s TFA po dobu 2 hodin. Po promytí DCM se spojený roztok koncentruje a čistí HPLC, čímž se získá [4-({[(1*E*)-1-((3*S*)-3-methylpiperazinyl)-2-aza-2-cyklohexylvinyl]amino}-methyl)fenyl]-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid ve formě své bis-trifluoracetátové soli.

HPLC: 24,07 minut

MS: MH<sup>+</sup> = 530

#### Příklad 4

**Příprava** (4-{{[(1*Z*)-2-aza-1-(*cis*-3,5-dimethylpiperazinyl)-2-cyklohexylvinyl]amino}fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamidu na imobilizované trifenylfosfinové pryskyřici

**Krok 1.** Příprava imobilizovaného {4-[aza(trifenyliden)methyl]fenyl}-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamidu

Do suspenze trifenylfosfinové pryskyřice (3 mmol/g, 30 mmol) v THF při teplotě 0°C se přidá v několika podílech pevný [4-(azadiazomvinyl)fenyl]-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)-ethyl]karboxamid (30,0 mmol). Po 30 minutách se odstraní ledová lázeň. Směs se míchá při pokojové teplotě po dobu 3 hodin, filtruje a promyje DCM a suší za vakua, čímž se získá imobilizovaný {4-[aza(trifenyliden)methyl]fenyl}-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid.

**Krok 2.** Příprava (4-{{[(1*Z*)-2-aza-1-(*cis*-3,5-dimethylpiperazinyl)-2-cyklohexylvinyl]amino}fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]-karboxamid.

K polymeru vázaný fosfin-imin (1,5 mmol/g, 0,15 mmol) v THF a v baňce se přidá cyklohexylizokyanát (0,15 mmol). Baňka se zavře a zahřívá při teplotě 70°C přes noc. Po ochlazení na pokojovou teplotu se přidá *cis*-2,6-dimethylpiperazin (0,18 mmol, 1,2 ekvivalenty). Baňka se uzavře a zahřívá při teplotě 70°C po dobu 2 hodin, filtruje a promyje DCM. Spojené filtráty se

koncentrují a čistí na HPLC, čímž se získá (4-{{[(1Z)-2-aza-1-(*cis*-3,5-dimethylpiperazinyl)-2-cyklohexylvinyl]amino} fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]-karboxamid ve formě své bis-trifluoracetátové soli.

HPLC: 23,79 minut

MS: MH<sup>+</sup> = 530

### Příklad 5

**Příprava** (4-{{[1-((3*S*)-3-methylpiperazinyl)(1Z)-2-aza-2-cykloheptylvinyl]amino} fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid

**Krok 1.** Příprava cykloheptanizokyanátu.

Do ledového roztoku cykloheptylaminu (221 mmol) a aktivního uhlí (katalytické množství) v ethylacetátu při teplotě -10°C se přes nálevku po kapkách přidá předem ochlazený roztok difosgenu (265,0 mmol) v ethylacetátu. Po přidání se reakce zahřívá k refluxu přes noc a filtruje přes vrstvu Celitu. Roztok se koncentruje za vzniku hustého oleje, který se destiluje, čímž se získá cykloheptanizokyanát ve formě čiré tekutiny (67%).

**Krok 2.** Příprava (4-{{[1-((3*S*)-3-methylpiperazinyl)(1Z)-2-aza-2-cykloheptylvinyl]amino} fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]-karboxamidu.

K fosfin-iminové pryskyřice vázané k polymeru (0,194 mmol) v THF se přidá cykloheptanizokyanát (194 mmol) a reakce se zahřívá při teplotě 70°C přes noc. Do reakce se přidá (*S*)-2-methylpiperazin (0,23 mmol) a reakce se zahřívá po dobu 2 hodin při teplotě 70°C. Pryskyřice se filtruje a promyje dichlormethanem (2x), filtrát se koncentruje a čistí HPLC, čímž se získá (4-{{[1-((3*S*)-3-methylpiperazinyl)(1Z)-2-aza-2-cykloheptylvinyl]amino} fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid ve formě bílého prášku.

HPLC: 23,18 minut

MS: MH<sup>+</sup> = 530

**Příklad 6**

**Příprava** (4-{{(1Z)-2-aza-1-(3,5-dimethylpiperazinyl)-2-cykloheptylvinyl}-amino} fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid

Do roztoku fosfin-iminové pryskyřice vázané k polymeru (0,21 mmol) v THF (2 ml) se přidá cykloheptylizokyanát (0,21 mmol). Reakce se zahřívá při teplotě 70°C přes noc. K reakční směsi se přidá 2,6-dimethylpiperazin (0,25 mmol) a reakce se zahřívá po dobu 2 hodin při teplotě 70°C. Pryskyřice se filtruje a promyje dichlormethanem (2x), filtrát se koncentruje a čistí HPLC, čímž se získá (4-{{(1Z)-2-aza-1-(3,5-dimethylpiperazinyl)-2-cykloheptylvinyl}amino} fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlor-fenyl)ethyl]karboxamid ve formě bílého prášku.

HPLC: 23,70 minut

MS: MH<sup>+</sup> = 544,3

**Příklad 7**

**Příprava** (4-{{[1-((3*R*)-3-methylpiperazinyl)(1*Z*)-2-aza-2-(2-methylcyklohexyl)-vinyl]-amino} fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamidu

**Krok 1.** Příprava {4-[aza(trifenylyliden)methyl]fenyl}-*N*-[2-(2,4-dichlor-fenyl)-ethyl]karboxamidu.

Do roztoku [4-(azadiazomvinyl)fenyl]-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)-ethyl]karboxamidu (0,18 mmol) v THF (2 ml) se přidá trifenylfosfin (0,21 mmol) a směs se míchá při pokojové teplotě po dobu 10 minut.

**Krok 2.** Příprava (4-{{[1-((3*R*)-3-methylpiperazinyl)(1*Z*)-2-aza-2-(2-ethyl-cyklohexyl)vinyl]amino} fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]-karboxamidu.

K roztoku {4-[aza(trifenylyliden)methyl]fenyl}-*N*-[2-(2,4-dichlor-fenyl)ethyl]karboxamidu se přidá 2-methylcyklohexylizokyanát (0,25 mmol) a roztok se zahřívá při teplotě 70°C přes noc. K polovině karboimidového roztoku se přidá THF roztok (*S*)-2-methylpiperazinu (0,3 mmol). Po zahřívání při teplotě

70°C po dobu 2 hodin se zbytek se podrobí purifikaci na HPLC, čímž se získá (4-{{1-((3*R*)-3-methylpiperaziny)(1*Z*)-2-aza-2-(2-methyl-cyklohexyl)-vinyl}amino}fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid ve formě své TFA soli.

HPLC: 24,43 minut

MS: MH<sup>+</sup> = 530

### Příklad 8

Příprava (4-{{(1*Z*)-2-aza-1-(3,5-dimethylpiperaziny)-2-(2-methylcyklohexyl)-vinyl}-amino}fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamidu

Do roztoku [4-(azadiazomvinyl)fenyl]-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)-ethyl]karboxamidu (2,0 mmol) v THF se přidá trifenyfosfin (2,2 mmol) a výsledná směs se míchá při pokojové teplotě po dobu 10 minut. K roztoku {4-[aza(trifenylyliden)methyl]fenyl}-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)-ethyl]karboxamidu se přidá 2-methylcyklohexylizokyanát (2,4 mmol) a roztok se zahřívá při teplotě 70°C přes noc. Ke karboimidovému roztoku se přidá 2,6-dimethylpiperazin (2,4 mmol). Po zahřívání při teplotě 70°C po dobu 2 hodin se zbytek podrobí purifikaci na HPLC, čímž se získá (4-{{(1*Z*)-2-aza-1-(3,5-dimethylpiperaziny)-2-(2-methylcyklohexyl)-vinyl}amino}fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid ve formě své TFA soli.

HPLC: 24,00 minut

MS: MH<sup>+</sup> = 544

### Příklad 9

Příprava [4-({1-((3*S*)-3-methylpiperaziny)(1*Z*)-2-aza-2-[4-(*terc*-butyl)-cyklohexyl]vinyl)-amino}fenyl]-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamidu

Krok 1. Příprava 4-(*terc*-butyl)cyklohexanizokyanátu

Předem ochlazený roztok difosgenu (168,0 mmol) v ethylacetátu se přidá po kapkách přes nálevku do studeného roztoku 4-(*t*-butyl)cyklohexylaminu

(140,0 mmol) a aktivního uhlí (katalytické množství) v ethylacetátu při teplotě – 10°C. Po přidání se reakce zahřívá k refluxu přes noc, filtruje přes vrstvu Celitu a roztok se koncentruje za vzniku hustého oleje, který se destiluje za vakua, čímž se získá 4-(*terc*-butyl)cyklohexanizokyanát ve formě čiré tekutiny (48%).

**Krok 2. Příprava** [4-({1-((3*S*)-3-methylpiperazinyl)(1*Z*)-2-aza-2-[4-(*terc*-butyl)cyklohexyl]vinyl} amino)fenyl]-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]-karboxamidu.

K fosfin-iminové pryskyřice vázané k polymeru (0,150 mmol) v THF se přidá 4-(*terc*-butyl)cyklohexanizokyanát (0,15 mmol) a reakce se zahřívá při teplotě 70°C přes noc. K reakční směsi se přidá (*S*)-2-methylpiperazin (0,18 mmol) a reakce se zahřívá po dobu 2 hodin při teplotě 70°C. Pryskyřice se filtruje a promyje dichlormethanem (2x), filtrát se koncentruje a čistí HPLC, čímž se získá [4-({1-((3*S*)-3-methylpiperazinyl)(1*Z*)-2-aza-2-[4-(*terc*-butyl)cyklohexyl]-vinyl} amino)-fenyl]-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]-karboxamid ve formě bílého prášku.

HPLC: 26,82 minut

MS: MH<sup>+</sup> = 572

#### **Příklad 10**

**Příprava** [4-({(1*Z*)-2-aza-2-[4-(*terc*-butyl)cyklohexyl]-1-(3,5-dimethylpiperazinyl)vinyl} amino)fenyl]-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]-karboxamidu

K fosfin-iminové pryskyřice vázané k polymeru (0,150 mmol) v THF se přidá 4-(*terc*-butyl)cyklohexanizokyanát (0,15 mmol). Reakce se pak zahřívá při teplotě 70°C přes noc. K reakční směsi se přidá 2,6-dimethylpiperazin (0,18 mmol) a reakce se zahřívá po dobu 2 hodin při teplotě 70°C. Pryskyřice se filtruje a promyje dichlormethanem (2x), filtrát se koncentruje a čistí HPLC, čímž se získá [4-({(1*Z*)-2-aza-2-[4-(*terc*-butyl)cyklohexyl]-1-(3,5-dimethylpiperazinyl)vinyl} amino)fenyl]-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)-ethyl]karboxamid ve formě bílého prášku.

HPLC: 27,05 minut

MS: MH<sup>+</sup> = 586,5

### Příklad 11

Příprava (4-{{1-((3*S*)-3-methylpiperaziny)(1*Z*)-2-aza-2-(3,3,5-trimethylcyklohexyl)-vinyl}amino}fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamidu

Krok 1. Příprava 3,3,5-trimethylcyklohexanizokyanátu.

Předem ochlazený roztok difosgenu (178,3 mmol) v ethylacetátu se přidá po kapkách přes nálevku do studeného roztoku 3,3,5-trimethylcyklohexylaminu (148,6 mmol) a aktivního uhlí (katalytické množství) v ethylacetátu při teplotě –10°C. Po přidání se reakce zahřívá k refluxu přes noc a filtruje přes vrstvu Celitu, roztok se koncentruje za vzniku hustého oleje, který se destiluje za vakua, čímž se získá 3,3,5-trimethylcyklohexanizokyanát ve formě čiré tekutiny (56%).

Krok 2. Příprava (4-{{1-((3*S*)-3-methylpiperaziny)(1*Z*)-2-aza-2-(3,3,5-trimethylcyklohexyl)vinyl}amino}fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)-ethyl]karboxamidu.

K fosfin-iminové pryskyřice vázané k polymeru (0,15 mmol) v THF se přidá 3,3,5-trimethylcyklohexanizokyanát (0,15 mmol). Reakce se zahřívá při teplotě 70°C přes noc. K reakční směsi se přidá (*S*)-2-methylpiperazin (0,18 mmol) a reakce se zahřívá po dobu 2 hodin při teplotě 70°C. Pryskyřice se filtruje a promyje dichlormethanem (2x), filtrát se koncentruje a čistí HPLC, čímž se získá (4-{{1-((3*S*)-3-methylpiperaziny)(1*Z*)-2-aza-2-(3,3,5-trimethylcyklohexyl)vinyl}amino}fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)-ethyl]karboxamid ve formě bílého prášku.

HPLC: 25,62 minut

MS: MH<sup>+</sup> = 558,5

**Příklad 12**

**Příprava** (4-{[(1Z)-2-aza-1-(3,5-dimethylpiperazinyl)-2-(3,3,5-trimethylcyklohexyl)vinyl]-amino} fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamidu

K fosfin-iminové pryskyřice vázané k polymeru (0,150 mmol) v THF se přidá 3,3,5-trimethylcyklohexanizokyanát (0,15 mmol) a reakce se zahřívá při teplotě 70°C přes noc. K reakční směsi se přidá 2,6-dimethylpiperazin (0,18 mmol) a reakce se zahřívá po dobu 2 hodin při teplotě 70°C. Pryskyřice se filtruje a promyje dichlormethanem (2x), filtrát se koncentruje a čistí HPLC, čímž se získá (4-{[(1Z)-2-aza-1-(*cis*-3,5-dimethylpiperazinyl)-2-(3,3,5-trimethylcyklohexyl)vinyl]amino} fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid ve formě bílého prášku.

HPLC: 25,74 minut

MS: MH<sup>+</sup> = 572,5

**Příklad 13**

**Příprava** (4-{[1-((3*S*)-3-methylpiperazinyl)(1Z)-2-aza-2-cyklohex-3-enylvinyl]-amino}-fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid

**Krok 1.** Příprava cyklohex-3-en-izokyanátu.

Roztok 3-cyklohexenylkarboxylové kyseliny (1 mmol), difenylfosforylazidu (1,2 mmol) a triethylaminu (2,5 mmol) v toluenu se zahřívá při teplotě 100°C po dobu 9 hodin.

**Krok 2.** Příprava [4-(1,3-diaza-3-cyklohex-3-enylpropa-1,2-dienyl)fenyl]-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamidu.

K roztoku izokyanátu připravenému výše se přidá imobilizovaný [4-(azadiazomvinyl)fenyl]-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid na „Sasrin“ pryskyřici (0,24 mmol). Směs se zahřívá při teplotě 70°C po dobu 6 hodin a pak promyje DCM.

Krok 3. Příprava (4-{[1-((3*S*)-3-methylpiperazinyl)(1*Z*)-2-aza-2-cyklohex-3-enylvinyl]-amino}fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamidu.

K iminové pryskyřice v THF se přidá THF roztok (*S*)-2-methylpiperazinu (0,5 mmol). Po zahřívání při teplotě 70°C po dobu 2 hodin se pryskyřice promyje směsí MeOH a DCM, samotným DCM a nechá reagovat s TFA po dobu 2 hodin. Filtrát se koncentruje a podrobí purifikaci na HPLC, čímž se získá (4-{[1-((3*S*)-3-methylpiperazinyl)(1*Z*)-2-aza-2-cyklohex-3-enylvinyl]amino}fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid ve formě své TFA soli.

HPLC: 22,70 minut

MS : MH<sup>+</sup> = 514

#### Příklad 14

Příprava (4-{[(1*Z*)-2-aza-1-(3,5-dimethylpiperazinyl)-2-cyklohex-3-enylvinyl]-amino}fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamidu

K [4-(1,3-diaza-3-cyklohex-3-enylpropa-1,2-dienyl)fenyl]-*N*-[2-(2,4-dichlor-fenyl)ethyl]karboxamidové pryskyřice v THF (2 ml) se přidá THF roztok 2,6-dimethylpiperazinu (0,5 mmol). Po zahřívání při teplotě 70°C po dobu 2 hodin se pryskyřice promyje směsí MeOH a DCM (5x), DCM (2x) a nechá reagovat s TFA po dobu 2 hodin, filtrát se koncentruje a podrobí purifikaci na HPLC, čímž se získá (4-{[(1*Z*)-2-aza-1-(*cis*-3,5-dimethylpiperazinyl)-2-cyklohex-3-enylvinyl]amino}fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]-karboxamid ve formě své TFA soli.

HPLC: 23,18 minut

MS: MH<sup>+</sup> = 528

#### Příklad 15

Příprava (4-{[(1*Z*)-2-aza-1-(*cis*-3,5-dimethylpiperazinyl)-3,3-dimethylbut-1-enyl]amino}-fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamidu

Do roztoku {4-[aza(trifenylyliden)methyl]fenyl}-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)-ethyl]karboxamidu (0,05 mmol) se přidá *t*-butylizokyanát (14  $\mu$ l, 0,12 mmol) a roztok se zahřívá při teplotě 70°C přes noc. Do roztoku se přidá THF roztok 2,6-dimethylpiperazinu (1 M, 0,1 ml, 0,1 mmol). Po zahřívání při teplotě 70°C po dobu 2 hodin se roztok podrobí purifikaci na HPLC, čímž se získá (4-{[(1*Z*)-2-aza-1-(*cis*-3,5-dimethylpiperazinyl)-3,3-dimethylbut-1-enyl]amino} fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid ve formě své TFA soli.

HPLC: 27,05 minut

MS: MH<sup>+</sup> = 504

### Příklad 16

Příprava (4-{[1-((3*S*)-3-methylpiperazinyl)(1*Z*)-2-aza-3-cyklohexylprop-1-enyl]amino}-fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamidu

Krok 1. Příprava [4-(1,3-diaza-4-cyklohexylbuta-1,2-dienyl)fenyl]-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamidu.

K roztoku {4-[aza(trifenylyliden)methyl]fenyl}-*N*-[2-(2,4-dichlor-fenyl)-ethyl]karboxamidu (0,15 mmol) se přidá cyklohexylmethylthioizokyanát (0,18 mmol), roztok se zahřívá při teplotě 80°C přes noc a použije bez další purifikace.

Krok 2. Příprava (4-{[1-((3*S*)-3-methylpiperazinyl)(1*Z*)-2-aza-3-cyklohexylprop-1-enyl]amino} fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamidu.

Do roztoku [4-(1,3-diaza-4-cyklohexylbuta-1,2-dienyl)fenyl]-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamidu (0,075 mmol) se přidá THF roztok (*S*)-2-methylpiperazinu (0,15 mmol). Po zahřívání při teplotě 70°C po dobu 2 hodin se roztok podrobí purifikaci na HPLC, čímž se získá (4-{[1-((3*S*)-3-methylpiperazinyl)(1*Z*)-2-aza-3-cyklohexylprop-1-enyl]amino} fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid ve formě své TFA soli.

HPLC: 24,26 minut

MS: MH<sup>+</sup> = 530

**Příklad 17**

**Příprava** (4-{{[(1*Z*)-2-aza-1-(3,5-dimethylpiperazinyl)-3-cyklohexylprop-1-enyl]amino}-fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamidu

Do roztoku [4-(1,3-diaza-4-cyklohexylbuta-1,2-dienyl)fenyl]-*N*-[2-(2,4-dichlor-fenyl)ethyl]karboxamidu (0,075 mmol) se přidá THF roztok 2,6-dimethylpiperazinu (0,15 mmol). Po zahřívání při teplotě 70°C po dobu 2 hodin se roztok podrobí purifikaci na HPLC, čímž se získá (4-{{[(1*Z*)-2-aza-1-(3,5-dimethylpiperazinyl)-3-cyklohexylprop-1-enyl]amino}-fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid ve formě své TFA soli.

HPLC: 24,68 minut

MS: MH<sup>+</sup> = 544

**Příklad 18**

**Příprava** (4-{{[1-((3*S*)-3-methylpiperazinyl)(1*Z*)-2-aza-2-cyklooktylvinyl]-amino}-fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamidu

**Krok 1.** Příprava cyklooktanizokyanátu.

Předem ochlazený roztok difosgenu (236 mmol) v ethylacetátu se přidá po kapkách přes nálevku do studeného roztoku cyklooktylaminu (196 mmol) a aktivního uhlí (katalytické množství) v ethylacetátu při teplotě -10°C. Po přidání se reakce zahřívá k refluxu přes noc a filtruje přes vrstvu Celitu, roztok se koncentruje za vzniku hustého oleje, který se destiluje za vakua, čímž se získá cyklooktanizokyanát (46%) ve formě čiré tekutiny.

**Krok 2.** Příprava (4-{{[1-((3*S*)-3-methylpiperazinyl)(1*Z*)-2-aza-2-cyklooktylvinyl]-amino}-fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamidu.

K fosfin-iminové pryskyřici vázané k polymeru (0,15 mmol) v THF se přidá cyklooktanizokyanát (0,15 mmol) a reakce se zahřívá při teplotě 70°C přes noc. K reakční směsi se přidá (*S*)-2-methylpiperazin (0,18 mmol) a reakce se zahřívá po dobu 2 hodin při teplotě 70°C. Pryskyřice se filtruje a promyje

dichlormethanem (2x), filtrát se koncentruje a čistí HPLC, čímž se získá (4-{{1-((3*S*)-3-methylpiperazinyl)(1*Z*)-2-aza-2-cyklooktyl-vinyl}amino} fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamidu ve formě bílého prášku.

HPLC: 24,59 minut

MS: MH<sup>+</sup> = 544

### Příklad 19

**Příprava** (4-{{[(1*Z*)-2-aza-1-(3,5-dimethylpiperazinyl)-2-cyklooktylvinyl]amino} fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamidu

K fosfin-iminové pryskyřici vázané k polymeru (0,150 mmol) v THF se přidá cyklooktanizokyanát (0,15 mmol) a reakce se zahřívá při teplotě 70°C přes noc. K reakční směsi se přidá 2,6-dimethylpiperazin (0,18 mmol) a reakce se zahřívá po dobu 2 hodin při teplotě 70°C. Pryskyřice se filtruje a promyje dichlormethanem (2x), filtrát se koncentruje a čistí HPLC, čímž se získá (4-{{[(1*Z*)-2-aza-1-(3,5-dimethylpiperazinyl)-2-cyklooktylvinyl]amino} fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid ve formě bílého prášku.

HPLC: 24,80 minut

MS: MH<sup>+</sup> = 558,5

### Příklad 20

**Příprava** (4-{{1-((3*S*)-3-methylpiperazinyl)(1*Z*)-2-aza-2-(4-methylcyklohexyl)-vinyl]-amino}fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamidu

**Krok 1. Příprava 4-methylcyklohexanizokyanátu.**

Předem ochlazený roztok difosgenu (530 mmol) v ethylacetátu se přidá po kapkách přes nálevku do studeného roztoku 4-methylcyklohexylaminu (442 mmol) a aktivního uhlí (katalytické množství) v ethylacetátu při teplotě -10°C. Po přidání se reakce zahřívá k refluxu přes noc a filtruje přes vrstvu Celitu, roztok se koncentruje za vzniku hustého oleje, který se destiluje za vakua, čímž se získá (48%) ve formě čiré tekutiny.

Krok 2. Příprava (4-{[1-((3*S*)-3-methylpiperazinyl)(1*Z*)-2-aza-2-(4-methylcyklohexyl)vinyl]amino} fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)-ethyl]karboxamidu.

K fosfin-iminové pryskyřici vázané k polymeru (0,15 mmol) v THF se přidá 4-methylcyklohexanizokyanát (0,15 mmol) a reakce se zahřívá při teplotě 70°C přes noc. K reakční směsi se přidá (*S*)-2-methylpiperazin (0,18 mmol) a reakce se zahřívá po dobu 2 hodin při teplotě 70°C. Pryskyřice se filtruje a promyje dichlormethanem (2x), filtrát se koncentruje a čistí HPLC, čímž se získá (4-{[1-((3*S*)-3-methylpiperazinyl)(1*Z*)-2-aza-2-(4-methylcyklohexyl)vinyl]amino} fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid ve formě bílého prášku.

HPLC: 23,97 minut

MS: MH<sup>+</sup> = 530,5

#### Příklad 21

Příprava (4-{[(1*Z*)-2-aza-1-(3,5-dimethylpiperazinyl)-2-(4-methylcyklohexyl)-vinyl]-amino} fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamidu

K fosfin-iminové pryskyřici vázané k polymeru (0,150 mmol) v THF se přidá 4-methylcyklohexanizokyanát (0,15 mmol) a reakce se zahřívá při teplotě 70°C přes noc. K reakční směsi se přidá 2,6-dimethylpiperazin (0,18 mmol) a reakce se zahřívá po dobu 2 hodin při teplotě 70°C. Pryskyřice se filtruje a promyje dichlormethanem (2x), filtrát se koncentruje a čistí HPLC, čímž se získá (4-{[(1*Z*)-2-aza-1-(3,5-dimethylpiperazinyl)-2-(4-methylcyklohexyl)vinyl]amino} fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]-karboxamid (směs *cis* a *trans* izomeru) ve formě bílého prášku.

HPLC: 24,28 minut (32,6%) a 24,46 minut (67,3%)

MS: MH<sup>+</sup> = 544,5

**Příklad 22**

**Příprava** [4-(1,3-diaza-3-bicyklo[2.2.1]hept-2-ylpropa-1,2-dienyl)fenyl]-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamidu

Do roztoku {4-[aza(trifenylyliden)methyl]fenyl}-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]-karboxamidu (0,1 mmol) se přidá bicyklo[2.2.1]heptan-2-izothiokyanát (0,12 mmol). Směs se zahřívá při teplotě 90°C po dobu 24 hodin, čímž se získá fosforan-iminový roztok.

**Příklad 23**

**Příprava** (4-{[1-((3*S*)-3-methylpiperaziny)(1*Z*)-2-aza-2-bicyklo[2.2.1]hept-2-ylvinyl]-amino}fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamidu

K polovině fosforan-iminového roztoku připraveného ze sloučeniny podle příkladu 22 se přidá (*S*)-2-methylpiperazin (0,2 mmol). Reakce se zahřívá při teplotě 70°C po dobu 2 hodin. Směs se koncentruje a podrobí purifikaci na HPLC, čímž se získá (4-{[1-((3*S*)-3-methylpiperaziny)(1*Z*)-2-aza-2-bicyklo[2.2.1]hept-2-ylvinyl]-amino}fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]-karboxamid ve formě své TFA soli.

HPLC: 23,26 minut

MS: MH<sup>+</sup> = 528

**Příklad 24**

**Příprava** (4-{[(1*Z*)-2-aza-2-bicyklo[2.2.1]hept-2-yl-1-(3,5-dimethylpiperaziny)vinyl]-amino}fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamidu

K polovině fosforan-iminového roztoku připraveného výše (příklad 22) se přidá 2,6-dimethylpiperazin (1 M v THF, 0,2 ml, 0,2 mmol). Reakce se zahřívá při teplotě 70°C po dobu 2 hodin. Směs se koncentruje a podrobí purifikaci na HPLC, čímž se získá (4-{[(1*Z*)-2-aza-2-bicyklo[2.2.1]hept-2-yl-1-(3,5-dimethylpiperaziny)vinyl]amino}fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]-karboxamid ve formě své TFA soli.

HPLC: 23,71 minut

MS: MH<sup>+</sup> = 542

**Příklad 25**

Příprava (4-([2-(*trans*-2-ethylcyklohexyl)(1*Z*)-2-aza-1-(3,5-dimethylpiperazinyl)vinyl]-amino}fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamidu

**Krok 1. Příprava 2-ethyl-1-(hydroxyimino)cyklohexanu.**

Do roztoku 2-ethylcyklohexanonu (104,3 mmol) ve vodě a ethanolu a octanu sodného (125,1 mmol) se přidá hydroxylamin-hydrochlorid (156,4 mmol). Reakce se zahřívá při teplotě 70°C přes noc, ethanol se odstraní za sníženého tlaku a reakční směs se rozpustí ve vodě, vodná vrstva se extrahuje etherem a spojené organické extrakty se promyjí solankou, suší nad síranem sodným a koncentrují, čímž se získá 2-ethyl-1-(hydroxyimino)cyklohexan (52%) ve formě hustého oleje.

**Krok 2. Příprava 2-ethylcyklohexylaminu.**

Do roztoku 2-ethyl-1-(hydroxyimino)cyklohexanu (6,8 g, 48,5 mmol) v ethanolu (75 ml) se po částech přidají kousky sodíku (asi 8,0 g) a reakce se zahřívá k refluxu při teplotě 110°C přes noc. Přidá se další podíl sodíku a reakce se míchá dalších 6 hodin. Reakce se nechá reagovat s koncentrovanou HCl (12 M, 4,0 ml) ve vodě (25 ml). Ethanol se odstraní za vakua, vodná vrstva se promyje etherem (10 ml) a nechá reagovat s vodným KOH (25 ml) a extrahuje etherem (3x20 ml). Spojené organické extrakty se promyjí solankou (20 ml), suší nad síranem sodným a koncentrují za vakua, čímž se získá 2-ethylcyklohexylamin ve formě bělavého oleje.

**Krok 3. Příprava 2-ethylcyklohexylizokyanátu.**

Do roztoku 2-ethylcyklohexylaminu (0,61 mmol) v methanolu se přidá HCl (4,0 M v dioxanu, 0,152 ml) a směs se koncentruje, čímž se získá zbytek, ke kterému se přidá roztok fosgenu (20% v toluenu, 6,0 ml) a reakce se zahřívá při teplotě 110°C přes noc. Přebytek toluenu a fosgenu se odstraní za vakua, čímž se získá zbytek.

Krok 4. Příprava (4-{[2-(*trans*-2-ethylcyklohexyl)(1*Z*)-2-aza-1-(3,5-dimethylpiperazinyl)-vinyl]amino} fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]-karboxamidu

Do roztoku [4-(azadiazomvinyl)fenyl]-*N*-[2-(2,4-dichlor-fenyl)ethyl]-karboxamidu (0,785 mmol) v THF se přidá trifenylfosfin (0,785 mmol), roztok se míchá po dobu 10 minut a přidá k *trans*-2-ethylcyklohexylizokyanátu připravenému výše. Roztok se zahřívá při teplotě 70°C přes noc, přidá se 2,6-dimethylpiperazin (0,785 mmol) a reakce se zahřívá po dobu 3 hodin při teplotě 70°C. Roztok se koncentruje a čistí HPLC, čímž se získá (4-{[2-(*trans*-2-ethylcyklohexyl)(1*Z*)-2-aza-1-(3,5-dimethylpiperazinyl)vinyl]-amino} fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]-karboxamid ve formě bílého prášku.

HPLC: 24,60 minut

MS: MH<sup>+</sup> = 558,3

#### Příklad 26

Příprava (4-{[1-((3*S*)-3-methylpiperazinyl)(1*Z*)-2-aza-2-(2-cyklohexylcyklohexyl)vinyl]-amino} fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamidu

Krok 1. Příprava 2-cyklohexylcyklohexanizokyanátu.

Roztok 2-cyklohexylcyklohexylaminu (1,0 mmol) v methanolu se nechá reagovat s HCl (4 N v dioxanu, 0,5 ml, 2 mmol) a koncentruje, čímž se získá zbytek, který se nechá reagovat s fosgenem a zahřívá při teplotě 110°C přes noc. Přebytek toluenu a fosgenu se odstraní za vakua, čímž se získá zbytek.

Krok 2. Příprava (4-{[1-((3*S*)-3-methylpiperazinyl)(1*Z*)-2-aza-2-(2-cyklohexylcyklohexyl)-vinyl]amino} fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamidu.

K izokyanátovému zbytku se přidá roztok {4-[aza(trifenyliden)methyl]fenyl}-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)-ethyl]karboxamidu připraveného *in situ* z [4-(azadiazomvinyl)fenyl]-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)-ethyl]karboxamidu (0,6 mmol) a trifenylfosfinu (0,6 mmol) v THF (10 ml). Roztok se zahřívá po dobu

70°C přes noc. K polovině roztoku se přidá (*S*)-2-methylpiperazin (0,5 mmol) a reakce se zahřívá při teplotě 70°C po dobu 2 hodin. Směs se koncentruje a podrobí purifikaci na HPLC, čímž se získá (4-{[1-((3*S*)-3-methylpiperazinyl)(1*Z*)-2-aza-2-(2-cyklohexylcyklohexyl)-vinyl]amino}fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid ve formě své TFA soli.

HPLC: 27,79 minut

MS: MH<sup>+</sup> = 598

### Příklad 27

**Příprava** (4-{[(1*Z*)-2-aza-1-(3,5-dimethylpiperazinyl)-2-(2-cyklohexylcyklohexyl)vinyl]-amino}fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamidu

K polovině roztoku {4-[1, 3-diaza-3-(2-cyklohexylcyklohexyl) propa-1,2dienyl]fenyl}-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamidu připravenému výše se přidá 2,6-dimethylpiperazin (0,5 mmol) a směs se zahřívá při teplotě 70°C po dobu 2 hodin. Směs se koncentruje a podrobí purifikaci na HPLC, čímž se získá (4-{[(1*Z*)-2-aza-1-(3,5-dimethylpiperazinyl)-2-(2-cyklohexylcyklohexyl)vinyl]-amino}fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid ve formě své TFA soli.

HPLC: 28,52 minut

MS: MH<sup>+</sup> = 612

### Příklad 28

**Příprava** (4-{[1-((3*S*)-3-methylpiperazinyl)(1*Z*)-2-aza-2-(2-methoxycyklohexyl)vinyl]-amino}fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamidu

**Krok 1. Příprava 1-(hydroxyimino)-2-methoxycyklohexanu.**

Směs 2-methoxycyklohexanonu (39,0 mmol), hydroxylamin-hydrochloridu (72 mmol) a octanu sodného (48,8 mmol) v ethanolu a vodě se zahřívá při teplotě 70°C přes noc. Ethanol se odstraní a zbytek se rozpustí ve vodě a ethylacetátu. Vodná vrstva se extrahuje ethylacetátem, spojené organické vrstvy se promyjí solankou, suší a koncentrují, čímž se získá 1-(hydroxyimino)-2-methoxycyklohexan.

**Krok 2. Příprava 2-methoxycyklohexylaminu.**

Směs 1-(hydroxyimino)-2-methoxycyklohexanu (1,05 mmol) a Raneyova niklu (0,5 g) v ethanolu (30 ml) se hydrogenuje (90 psi) při pokojové teplotě po dobu 2 dnů. Směs se filtruje přes vrstvu Celitu, promyje MeOH a koncentruje. Zbytek se rozpustí v MeOH, nechá reagovat s HCl (4 N v dioxanu, 4 mmol) a koncentruje, čímž se získá 2-methoxycyklohexylamin-hydrochlorid.

**Krok 3. Příprava 2-methoxycyklohexanizokyanátu.**

Směs methoxycyklohexylamin-hydrochloridu (0,84 mmol) a roztok fosgenu (20% v toluenu) se zahřívá při teplotě 110°C přes noc. Toluén a přebytek fosgenu se odstraní za vakua, čímž se získá zbytek.

**Krok 4. Příprava (4-{[1-((3*S*)-3-methylpiperaziny)(1*Z*)-2-aza-2-(2-methoxycyklohexyl)-vinyl]amino}fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlor-fenyl)ethyl]-karboxamidu.**

K izokyanátovému zbytku se přidá roztok {4-[aza(trifenylyliden)-methyl]fenyl}-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)-ethyl]karboxamidu připraveného *in situ* z [4-(azadiazomvinyl)fenyl]-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)-ethyl]karboxamidu (0,3 mmol) a trifenylofosfinu (0,3 mmol) v THF. Roztok se zahřívá po dobu 70°C přes noc. K polovině roztoku se přidá (*S*)-2-methylpiperazin (26 mg, 0,25 mmol) a směs se zahřívá při teplotě 70°C po dobu 2 hodin. Směs se koncentruje a podrobí purifikaci na HPLC, čímž se získá (4-{[1-((3*S*)-3-methylpiperaziny)(1*Z*)-2-aza-2-(2-methoxycyklohexyl)vinyl]amino}-fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)-ethyl]karboxamid (směs *cis* a *trans* izomerů) ve formě své TFA soli.

HPLC: 23,10 a 23,25 minut

MS: MH<sup>+</sup> = 546

**Příklad 29**

**Příprava (4-{[(1*Z*)-2-aza-1-(3,5-dimethylpiperaziny)-2-(2-methoxycyklohexyl)-vinyl]-amino}fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamidu**

K polovině roztoku {4-[1,3-diaza-3-(2-methoxycyklohexyl)propa-1,2-dienyl]fenyl}-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamidu připraveného výše se přidá

2,6-dimethylpiperazin (28 mg, 0,25 mmol) a směs se zahřívá při teplotě 70°C po dobu 2 hodin. Směs se koncentruje a podrobí purifikaci na HPLC, čímž se získá (4-{[(1*Z*)-2-aza-1-(3,5-dimethylpiperazinyl)-2-(2-methoxycyklohexyl)-vinyl]amino}fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid (směs *cis* a *trans* izomerů) ve formě své TFA soli.

HPLC: 23,44 a 23,66 minut

MS: MH<sup>+</sup> = 560

### Příklad 30

**Příprava** (4-{[(1*Z*)-2-aza-1-(*cis*-3,5-dimethylpiperazinyl)-2-perhydro-2*H*-pyran-4-ylvinyl]-amino}fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamidu

**Krok 1.** Příprava 4-(hydroxyimino)-3,5,6-trihydro-2*H*-pyranu.

Směs 3,5,6-trihydro-2*H*-pyran-4-onu (50 mmol), hydroxylamin-hydrochloridu (72 mmol) a octanu sodného (61 mmol) v ethanolu se zahřívá při teplotě 70°C přes noc. Ethanol se odstraní za vakua. Zbytek se rozpustí ve vodě a ethylacetátu, vodná vrstva se extrahuje ethylacetátem, spojené organické vrstvy se promyjí solankou, suší nad Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a koncentrují, čímž se získá 4-(hydroxyimino)-3,5,6-trihydro-2*H*-pyran (88%).

**Krok 2.** Příprava perhydro-2*H*-pyran-4-ylamin-hydrochloridu.

Směs 4-(hydroxyimino)-3,5,6-trihydro-2*H*-pyranu (43,4 mmol) a Raneyova niklu (200 mg) v ethanolu se hydrogenuje (90 psi) při pokojové teplotě po dobu 3 dnů. Směs se filtruje přes vrstvu Celitu, promyje MeOH a koncentruje. Zbytek se rozpustí v MeOH a nechá reagovat s HCl (4 N v dioxanu, 60 mmol) a koncentruje, čímž se získá perhydro-2*H*-pyran-4-ylamin-hydrochlorid (89%).

**Krok 3.** Příprava (4-{[(1*Z*)-2-aza-1-(*cis*-3,5-dimethylpiperazinyl)-2-perhydro-2*H*-pyran-4-ylvinyl]amino}fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamidu.

Směs perhydro-2*H*-pyran-4-ylamin-hydrochloridu (0,5 mmol) a roztok fosgenu (20% v toluenu, 4 ml) se zahřívá při teplotě 110°C přes noc. Toluén a přebytek fosgenu se odstraní za vakua. Do zbytku se přidá roztok {4-[aza(trifenylyliden)methyl]fenyl}-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)-ethyl]karboxamidu připraveného *in situ* z [4-(azadiazomvinyl)fenyl]-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)-ethyl]karboxamidu (0,3 mmol) a trifenylfosfinu (0,3 mmol) v THF. Roztok se zahřívá po dobu 70°C po dobu 4 hodin. Do roztoku se přidá *cis*-2,6-dimethylpiperazin (0,5 mmol) a zahřívá při teplotě 70°C po dobu 2 hodin. Směs se koncentruje a podrobí purifikaci na HPLC, čímž se získá (4-{{(1*Z*)-2-aza-1-(*cis*-3,5-dimethylpiperazinyl)-2-perhydro-2*H*-pyran-4-ylvinyl}amino}fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid ve formě své TFA soli.

HPLC: 20,50 minut

MS: MH<sup>+</sup> = 532,2

### Příklad 31

**Příprava** (4-{{2-(*trans*-2-fenylcyklohexyl)(1*Z*)-2-aza-1-(3,5-dimethylpiperazinyl)-vinyl}-amino}fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamidu.

#### Krok 1. Příprava 2-fenylcyklohexyloximu.

Do roztoku 2-fenylcyklohexanonu (28,6 mmol) ve vodě a ethanolu a octanu sodného (34,4 mmol) se přidá hydroxylamin-hydrochlorid (43,0 mmol). Reakce se zahřívá při teplotě 70°C přes noc a ethanol se odstraní za sníženého tlaku. Reakční směs se rozpustí ve vodě a extrahuje etherem. Spojené organické extrakty se promyjí solankou, suší nad síranem sodným a koncentrují, čímž se získá 2-fenylcyklohexyloxim (92%) ve formě vločkovitého bílého prášku.

#### Krok 2. Příprava *trans*-2-fenylcyklohexylaminu.

Do roztoku *trans*-2-fenylcyklohexyloximu (7,92 mmol) v ethanolu se přidají kousky sodíku (asi 3,0 g po částech). Reakce se zahřívá k refluxu při teplotě 110°C přes noc. Přidají se další kousky sodíku a reakce se míchá dalších 6 hodin. Reakční směs se nechá reagovat s koncentrovanou HCl ve vodě a ethanol se odstraní za vakua. Vodná vrstva se extrahuje etherem a neutralizuje

vodným KOH. Vodná vrstva se nechá reagovat s etherem, etherové vrstvy se promyjí solankou, suší nad síranem sodným a koncentrují za vakua, čímž se získá 2-fenylcyklohexylamin ve formě hnědého oleje.

### Krok 3. Příprava *trans*-2-fenylcyklohexylizokyanátu.

Do roztoku 2-fenylcyklohexylaminu (2,28 mmol) v methanolu se přidá HCl (4,0 M v dioxanu, 0,57 ml), roztok se koncentruje a nechá reagovat s roztokem fosgenu (20% v toluenu, 16,0 ml). Reakce se zahřívá při teplotě 110°C přes noc a koncentruje za vakua.

### Krok 4. Příprava (4-{{2-(*trans*-2-fenylcyklohexyl)(1*Z*)-2-aza-1-(3,5-dimethylpiperazinyl)-vinyl}amino}fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamidu.

Do roztoku [4-(azadiazomvinyl)fenyl]-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamidu (0,149 mmol) v THF se přidá trifenylfosfin (0,149 mmol). Směs se míchá po dobu 10 minut a převede se k 2-fenylcyklohexylizokyanátu (asi 100 mg) připravenému výše. Reakce se zahřívá při teplotě 70°C přes noc, přidá se 2,6-dimethylpiperazin (0,149 mmol) a reakce se zahřívá 3 hodiny při teplotě 70°C. Roztok se koncentruje a čistí HPLC, čímž se získá (4-{{2-(*trans*-2-fenylcyklohexyl)(1*Z*)-2-aza-1-(3,5-dimethylpiperazinyl)-vinyl}amino}fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid ve formě bělavého prášku.

HPLC: 24,86 minut

MS: MH<sup>+</sup> = 606,63

### Příklad 32

Příprava (4-{{1-((3*S*)-3-methylpiperazinyl)(1*Z*)-2-aza-2-(4-methoxycyklohexyl)-vinyl}-amino}fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamidu

### Krok 1. Příprava 4-methoxycyklohexanizokyanátu.

Do roztoku 4-methoxycyklohexankarboxylové kyseliny (2,0 mmol) v DCM se přidá oxalylchlorid a dvě kapky DMF. Po 1 hodině se odstraní DCM a

přebytek oxalylchloridu a nechá na pumpě po dobu 10 minut. Zbytek se rozpustí v acetonu a přidá do roztoku azidu sodného (0,3 g) ve vodě při teplotě 0°C. Směs se míchá při pokojové teplotě po dobu 30 minut a pak zředí chloroformem. Organická vrstva se promyje solankou, suší nad Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a koncentruje na 10 ml. Roztok se zahřívá při teplotě 90°C po dobu 30 minut, koncentruje a rozpustí v THF (4 ml).

**Krok 2. Příprava** {4-[1,3-diaza-3-(4-methoxycyklohexyl)propa-1,2-dienyl]fenyl}-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamidu.

Do roztoku {4-[aza(trifenylyliden)methyl]fenyl}-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)-ethyl]-karboxamidu připraveného *in situ* z [4-(azadiazomvinyl)-fenyl]-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)-ethyl]karboxamidu (0,3 mmol) a trifenyfosfinu (0,3 mmol) v THF se přidá THF roztok 4-methoxycyklohexanizokyanátu připravený výše. Roztok se zahřívá při teplotě 70°C přes noc.

**Krok 3. Příprava** (4-{[1-((3*S*)-3-methylpiperaziny)(1*Z*)-2-aza-2-(4-methoxycyklohexyl)-vinyl]amino} fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]-karboxamidu.

Do roztoku karbodiimidu (0,15 mmol) z kroku 2 se přidá (*S*)-2-methylpiperazin (0,25 mmol). Roztok se zahřívá při teplotě 70°C po dobu 2 hodin a podrobí purifikaci na HPLC, čímž se získá (4-{[1-((3*S*)-3-methylpiperaziny)(1*Z*)-2-aza-2-(4-methoxycyklohexyl)vinyl]amino} fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid (směs *cis* a *trans* izomerů) ve formě své TFA soli.

HPLC: 21,34 a 21,95 minut

MS: MH<sup>+</sup> = 546

### Příklad 33

**Příprava** (4-(1*Z*)-2-aza-1-(*cis*-3,5-dimethylpiperaziny)-2-(4-methoxycyklohexyl)vinyl]-amino} fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamidu

Do roztoku {4-[1,3-diaza-3-(4-methoxycyklohexyl)propa-1,2-dienyl]fenyl}-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamidu (0,15 mmol) se přidá 2,6-dimethylpiperazin (0,25 mmol), roztok se zahřívá při teplotě 70°C po dobu 2 hodin a podrobí purifikaci na HPLC, čímž se získá (4-{{[(1*Z*)-2-aza-1-(*cis*-3,5-dimethylpiperazinyl)-2-(4-methoxycyklohexyl)-vinyl]amino}fenyl}-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid (směs *cis* a *trans* izomerů) ve formě své TFA soli.  
HPLC: 21,64 a 22,24 minut  
MS: MH<sup>+</sup> = 560

### Příklad 34

Příprava (4-{{[1-((3*S*)-3-methylpiperazinyl)(1*Z*)-2-aza-2-(4-fenylcyklohexyl)-vinyl]-amino}fenyl}-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamidu

Krok 1. Příprava 1-(hydroxyimino)-4-fenylcyklohexanu.

Směs 4-fenylcyklohexanonu (28,7 mmol), hydroxylamin-hydrochloridu (36,0 mmol) a octanu sodného (60,95 mmol) v ethanolu a vodě se zahřívá při teplotě 70°C přes noc. Ethanol se odstraní a zbytek se rozpustí ve vodě a ethylacetátu, vodná vrstva extrahuje ethylacetátem, spojené organické vrstvy promyje solankou, suší a koncentrují, čímž se získá 1-(hydroxyimino)-4-fenylcyklohexan (97%).

Krok 2. Příprava 4-fenylcyklohexylaminu.

Směs 1-(hydroxyimino)-4-fenylcyklohexanu (17,4 mmol) a Raneyova niklu (300 mg) v ethanolu se hydrogenuje (90 psi) při teplotě 50°C po dobu 40 hodin. Směs se filtruje přes vrstvu Celitu, promyje MeOH a koncentruje. Zbytek se rozpustí v MeOH, nechá reagovat s HCl (4 N v dioxanu, 20 mmol) a koncentruje, čímž se získá 4-fenylcyklohexylamin-hydrochlorid (100%).

Krok 3. Příprava 4-fenylcyklohexanizokyanátu.

Směs 4-fenylcyklohexylamin-hydrochloridu (0,5 mmol) a roztoku fosgenu (20% v toluenu, 4 ml) se zahřívá při teplotě 110°C přes noc. Toluén a přebytek fosgenu se odstraní za vakua, čímž se získá zbytek.

Krok 4. Příprava (4-{[1-((3*S*)-3-methylpiperazinyl)(1*Z*)-2-aza-2-(4-fenylcyklohexyl)-vinyl]amino} fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamidu.

Do zbytku izokyanátu se přidá roztok {4-[aza(trifenylyl-iden)methyl]fenyl}-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid připravený *in situ* z [4-(azadiazomvinyl)fenyl]-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)-ethyl]karboxamidu (0,3 mmol) a trifenylfosfinu (0,3 mmol) v THF. Roztok se zahřívá po dobu 70°C přes noc. K polovině roztoku se přidá (*S*)-2-methylpiperazin (0,25 mmol) a směs se zahřívá při teplotě 70°C po dobu 2 hodin. Směs se koncentruje a podrobí purifikaci na HPLC, čímž se získá (4-{[1-((3*S*)-3-methylpiperazinyl)(1*Z*)-2-aza-2-(4-fenylcyklohexyl)vinyl]amino} fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid ve formě své TFA soli.

HPLC: 26,37 minut

MS: MH<sup>+</sup> = 592

#### Příklad 35

Příprava (4-{[(1*Z*)-2-aza-1-(*cis*-3,5-dimethylpiperazinyl)-2-(4-fenylcyklohexyl)-vinyl]-amino}fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamidu

K polovině roztoku připraveného výše (sloučenin podle příkladu 34) se přidá *cis*-2,6-dimethylpiperazin (0,25 mmol) a směs se zahřívá při teplotě 70°C po dobu 2 hodin. Směs se koncentruje a podrobí purifikaci na HPLC, čímž se získá (4-{[(1*Z*)-2-aza-1-(*cis*-3,5-dimethylpiperazinyl)-2-(4-fenylcyklohexyl)-vinyl]amino} fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)-ethyl]karboxamid ve formě své TFA soli.

HPLC: 26,52 minut

MS: MH<sup>+</sup> = 606

#### Příklad 36

Obecný způsob přípravy 4-hydroxy-2-methoxybenzaldehydu vázaného k polystyrenu.

„Merrifield“ pryskyřice (1 ekvivalent) se prolévá v *N*-methylpyrrolidinonu (NMP) po dobu 5 minut, po kterých se přidají 2 ekvivalenty 4-hydroxy-2-methoxybenzaldehydu a  $K_2CO_3$  (2 ekvivalenty). Výsledná směs se odplyňuje argonem a zahřívá za stálého míchání při teplotě  $120^\circ C$  po dobu 18 hodin. Pryskyřice se filtruje a promyje DMF,  $H_2O$ , MeOH a  $CH_2Cl_2$ . Vložky se pak suší přes noc za vakua, čímž se získá 4-hydroxy-2-methoxybenzaldehyd vázaný k pryskyřici.

### Příklad 37

Obecný způsob přípravy aminů vázaných k polystyrenu.

4-Hydroxy-2-methoxybenzaldehyd vázaný k pryskyřici (1 ekvivalent) se nechá za stálého míchání po dobu 18 hodin a při teplotě  $23^\circ C$  reagovat s 10 ekvivalenty primárního aminu v  $(MeO)_3CH$ . Imin vázaný k pryskyřici se rychle promyje (3 x) bezvodým  $CH_2Cl_2$  a okamžitě se redukuje pyridin-boranovým komplexem (5 ekvivalenty) v roztoku  $CH_2Cl_2$ , MeOH a AcOH (2:2:1) za stálého míchání při teplotě  $23^\circ C$  po dobu 18 hodin. Výsledný amin vázaný k pryskyřici se promyje  $CH_2Cl_2$ , MeOH,  $Et_3N$  a  $CH_2Cl_2$  a suší za vakua přes noc.

### Příklad 38

Obecný způsob přípravy *p*-azidobenzamidů vázaných k polystyrenu.

Směs aminu vázaného k pryskyřici (1 ekvivalent), *p*-azidobenzoové kyseliny (10 ekvivalentů) a bezvodého  $CH_2Cl_2$  se míchá do té doby, dokud se kyselina nerozpustí. Do této směsi se přidá DIC (3,3 ekvivalenty) a výsledná směs se míchá po dobu 3 hodin při teplotě  $23^\circ C$ . Poté se pryskyřice promyje  $CH_2Cl_2$  a bezvodým THF (pokaždé 3 x) a benzamid vázaný k pryskyřici se suší za vakua přes noc.

### Příklad 39

Obecný způsob přípravy *p*-benzamidoiminofosforanů vázaných k polystyrenu.

Do směsi *p*-azidobenzamidu vázaného k pryskyřici (1 ekvivalent) a bezvodého THF se přidá  $Ph_3P$  (10 ekvivalenty) při teplotě  $23^\circ C$ . Dochází

k intenzivnímu bublání, které přestane po 30 minutách. Výsledná směs se míchá při pokojové teplotě po dobu 18 hodin, filtruje, promyje bezvodým THF a  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a suší za vakua přes noc, čímž se získá *p*-benzamidoiminofosforan vázaný k pryskyřici.

#### Příklad 40

Obecný způsob přípravy *p*-benzamidokarbodiimidů vázaných k polystyrenu.

Směs *p*-benzamidoiminofosforanu vázaného k pryskyřici (1 ekvivalent) a bezvodého THF se nechá za stálého míchání při teplotě 23°C a po dobu 16 hodin reagovat s izokyanátem (10 ekvivalenty). Poté se pryskyřice filtruje, promyje bezvodým THF a  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a suší za vakua přes noc, čímž se získá *p*-benzamidokarbodiimid vázaný k pryskyřici.

#### Příklad 41

Obecný způsob přípravy *p*-benzamidoguanidinů vázaných k polystyrenu.

Směs *p*-benzamidokarbodiimidu vázaného k pryskyřici (1 ekvivalent) a bezvodý THF se nechá za stálého míchání při teplotě 23°C a po dobu 36 hodin reagovat s aminem (20 ekvivalenty). Pryskyřice se pak filtruje, promyje DMF, MeOH a  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a suší za vakua, čímž se získá *p*-benzamidoguanidin vázaný k pryskyřici. Požadovaný produkt se uvolní po 3 hodinách míchání za teploty 23°C z polystyrenového nosiče směsí TFA a  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4:1). Pryskyřice se filtruje, promyje  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a výsledný filtrát se koncentruje za sníženého tlaku, čímž se získá *p*-benzamidoguanidin ve formě své TFA soli.

Následující sloučeniny se připraví podle výše uvedených obecných způsobů:  
 {4-[(1*Z*)-2-aza-1-[[2-(dimethylamino)ethyl]benzylamino]-2-cyklohexylvinyl]amino]-fenyl}-*N*-(2-fenylethyl)karboxamid. LC/MS *m/z* 526,7 (MH<sup>+</sup>). Rt 3,15 minut.

{4-(((1Z)-2-aza-1-{[2-(dimethylamino)ethyl]benzylamino}-2-cyklohexylvinyl)-amino]fenyl}-N-[2-(4-methoxyfenyl)ethyl]karboxamid. LC/MS  $m/z$  556,8 (MH<sup>+</sup>). Rt 3,28 minut.

{4-(((1Z)-2-aza-1-{[2-(dimethylamino)ethyl]benzylamino}-2-cyklohexylvinyl)-amino]fenyl}-N-[2-(3-chlorfenyl)ethyl]karboxamid. LC/MS  $m/z$  561,2 (MH<sup>+</sup>). Rt 3,29 minut.

{4-(((1Z)-2-aza-2-cyklohexyl-1-{[(4-fluorfenyl)methyl]-(2-pyridylmethyl)-amino}vinyl)amino]fenyl}-N-(2-fenylethyl) karboxamid. LC/MS  $m/z$  564,7 (MH<sup>+</sup>). Rt 3,98 minut.

{4-(((1Z)-2-aza-1-{[2-(dimethylamino)ethyl]benzylamino}-2-cyklohexylvinyl)-amino]fenyl}-N-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid. LC/MS  $m/z$  595,6 (MH<sup>+</sup>). Rt 3,53 minut.

{4-(((1Z)-2-aza-1-{[2-(dimethylamino)ethyl]benzylamino}-2-cyklohexylvinyl)-amino]fenyl}-N-[2-(4-ethylfenyl)ethyl]karboxamid. LC/MS  $m/z$  554,8 (MH<sup>+</sup>). Rt 3,53 minut.

{4-(((1Z)-2-aza-1-{[2-(dimethylamino)ethyl]benzylamino}-2-cyklohexylvinyl)-amino]fenyl}-N-[2-(2-methoxyfenyl)ethyl]karboxamid. LC/MS  $m/z$  556,8 (MH<sup>+</sup>). Rt 3,23 minut.

{4-(((1Z)-2-aza-1-{[2-(dimethylamino)ethyl]benzylamino}-2-cyklohexylvinyl)-amino]fenyl}-N-(2-cyklohex-1-enylethyl)karboxamid. LC/MS  $m/z$  530,8 (MH<sup>+</sup>). Rt 2,85 minut.

{4-(((1Z)-2-aza-1-{[2-(dimethylamino)ethyl]benzylamino}-2-cyklohexylvinyl)-amino]fenyl}-N-[2-(2-fluorfenyl)ethyl]karboxamid. LC/MS  $m/z$  544,7 (MH<sup>+</sup>). Rt 2,02 minut.

{4-(((1Z)-2-aza-1-{[2-(dimethylamino)ethyl]benzylamino}-2-cyklohexylvinyl)-amino]fenyl}-N-[2-(2-chlorfenyl)ethyl]karboxamid. LC/MS  $m/z$  561,2 (MH<sup>+</sup>). Rt 2,10 minut.

{4-(((1Z)-2-aza-1-{[2-(dimethylamino)ethyl]benzylamino}-2-cyklohexylvinyl)-amino]fenyl}-N-[2-(4-bromfenyl)ethyl]karboxamid. LC/MS  $m/z$  605,6 (MH<sup>+</sup>). Rt 2,20 minut.

{4-(((1Z)-2-aza-1-{[2-(dimethylamino)ethyl]benzylamino}-2-cyklohexylvinyl)-amino]fenyl}-N-[2-(4-methylfenyl)ethyl]karboxamid. LC/MS  $m/z$  540,8 (MH<sup>+</sup>). Rt 2,10 minut.

{4-(((1Z)-2-aza-1-{[2-(dimethylamino)ethyl]benzylamino}-2-cyklohexylvinyl)-amino]fenyl}-N-[2-(4-chlorfenyl)ethyl]karboxamid. LC/MS  $m/z$  561,2 (MH<sup>+</sup>). Rt 2,10 minut.

[4-(((1E)-2-aza-1-[(1-[(4-chlorfenyl)methyl]-5-methylimidazol4-yl)mentyl]amino)-2-cyklohexylvinyl)amino]fenyl]-N-[2-(4-methoxyfenyl)ethyl]karboxamid. LC/MS  $m/z$  614,2 (MH<sup>+</sup>). Rt 2,20 minut.

{4-(((1Z)-2-aza-1-{[2-(dimethylamino)ethyl]benzylamino}-2-cyklohexylvinyl)-amino]fenyl}-N-[2-(4-methoxyfenyl)ethyl]karboxamid. LC/MS  $m/z$  556,8 (MH<sup>+</sup>). Rt 3,27 minut.

(4-{[(1E)-2-aza-2-cyklohexyl-1-(4-methylpiperidyl)vinyl]amino}fenyl)-N-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid. LC/MS  $m/z$  516,5 (MH<sup>+</sup>). Rt 3,35 minut,

{4-(((1Z)-2-aza-2-cyklohexyl-1-piperazinylvinyl)amino]fenyl}-N-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid. LC/MS  $m/z$  503,5 (MH<sup>+</sup>). Rt 3,33 minut.

{4-(((1Z)-2-aza-2-cyklohexyl-1-(1,4-diazaperhydroepinyl)vinyl)amino)-fenyl}-N-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid. LC/MS  $m/z$  517,5 (MH<sup>+</sup>). Rt 3,36 minut.

(4-{{1-(2,5-*trans*-dimethylpiperazinyl)(1*Z*)-2-aza-2-cyklohexylvinyl}amino}-phenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorophenyl)ethyl]karboxamid. LC/MS *m/z* 531,5 (MH<sup>+</sup>). Rt 3,42 minut.

(4-{{(1*Z*)-2-aza-1-(2,5-diazabicyklo[4.4.0]dec-2-yl)-2-cyklohexylvinyl}amino}-phenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorophenyl)ethyl]karboxamid. LC/MS *m/z* 557,6 (MH<sup>+</sup>). Rt 3,52 minut.

(4-{{1-((3*R*)-3-methylpiperazinyl)(1*Z*)-2-aza-2-cyklohexylvinyl}amino}phenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorophenyl)ethyl]karboxamid. LC/MS *m/z* 517,5 (MH<sup>+</sup>). Rt 3,36 minut.

{4-[[[(1*Z*)-2-aza-1-{{2-(dimethylamino)ethyl}[(4-ethylphenyl)methyl]-amino}-3-methylbut-1-enyl)amino]phenyl]-*N*-[2-(2,4-dichlorophenyl)ethyl]-karboxamid. LC/MS *m/z* 583,6 (MH<sup>+</sup>). Rt 3,58 minut.

(4-[1-((3*S*)-3-methylpiperazinyl)(1*Z*)-2-aza-2-cyklohexylvinyl]amino}-3-methoxyphenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorophenyl)ethyl]karboxamid. LC/MS *m/z* 547,5 (MH<sup>+</sup>). Rt 3,25 minut.

(4-[1-((3*S*)-3-methylpiperazinyl)(1*Z*)-2-aza-2-cyklohexylvinyl]amino}-2-chlorophenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorophenyl)ethyl]karboxamid. LC/MS *m/z* 552,0 (MH<sup>+</sup>). Rt 3,32 minut.

(4-{{1-((3*S*)-3-methylpiperazinyl)(1*Z*)-2-aza-2-cyklohexylvinyl}amino}-3-methylphenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorophenyl)ethyl]karboxamid. LC/MS *m/z* 531,5 (MH<sup>+</sup>). Rt 3,30 minut.

(4-{{1-((3*S*)-3-methylpiperazinyl)(1*Z*)-2-aza-2-cyklohexylvinyl}amino}-5-chlor-2-methoxyphenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorophenyl)ethyl]karboxamid. LC/MS *m/z* 582,0 (MH<sup>+</sup>). Rt 3,48 minut.

**Příklad 42**

Obecný způsob přípravy sloučenin podle příkladů 43-59

Krok 1. Syntéza imobilizovaného {4-[aza(trifenylyliden)methyl]fenyl}-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamidu

1 mmol trifenyfosfinu vázaného k pryskyřici v baňce s kulatým dnem se suspenduje v THF a za stálého míchání ochladí na teplotu 0°C. Pak se pomalu v malých podílech přidá 1 mmol azidu ([4-(azadiazomvinyl)fenyl]-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid) a baňka se otevře, aby mohl unikát vzniklý dusík. Po 30 minutách při teplotě 0°C se reakce míchá při pokojové teplotě po dobu 8 hodin, pak filtruje a promyje suchým DCM a {4-[aza(trifenylyliden)methyl]fenyl}-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid imobilizovaný na pryskyřici se suší za vakua po dobu 8 hodin.

Krok 2. Syntéza izokyanátů z amin-hydrochloridů

Do 1 g amin-hydrochlorid v baňce s kulatým dnem vybavené zpětným chladičem se přidá 6 ml roztoku fosgenu v toluenu (20%) a suspenze se zahřívá k refluxu (110°C), dokud není čirá (obvykle po asi 2-8 hodinách). Roztok se ochladí a koncentruje za vakua a výsledný izokyanát se buď destiluje nebo použije jako takový.

Krok 3. Syntéza izokyanátů z karboxylových kyselin

Do 1 mmol karboxylové kyseliny rozpuštěné v 5 ml DCM se přidá 1 mmol triethylaminu a 1 mmol difenyfosforazidátu. Reakce se míchá pod dusíkem po dobu 30 minut při teplotě 0°C, pak při teplotě 50°C po dobu 3 hodin. Reakce se ochladí na pokojovou teplotu, koncentruje za vakua a k přípravě zásobního roztoku izokyanátu, který se použije bez dalšího čištění, se přidá suchý THF.

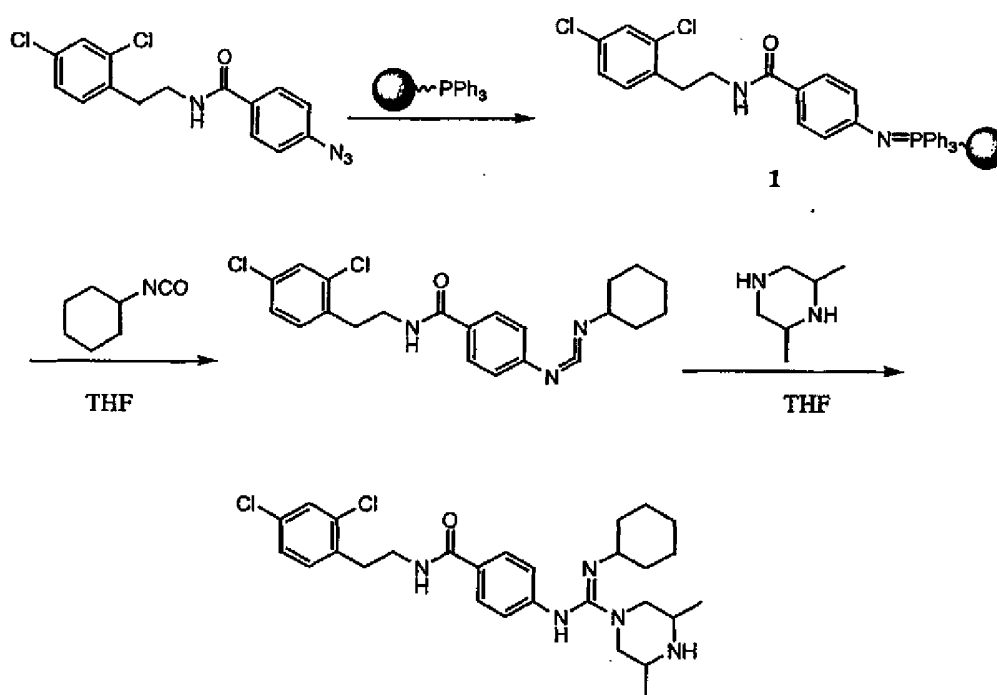
Krok 4. Syntéza karbodiimidu

K fosfiniminu vázanému k pryskyřici (krok 1 výše; 1 mmol) a suspendovanému v suchém THF se přidá 1 mmol izokyanátu z kroků 2 nebo 3 výše a suspenze se míchá po dobu 8 hodin při teplotě 70°C v uzavřené baňce.

## Krok 5. Syntéza guanidinu

Reakční směs v kroku 4 výše se ochladí na pokojovou teplotu, přidají se 2 ekvivalenty piperazinu a reakční směs se za stálého míchání zahřívá při teplotě 70°C po dobu 2 hodin a ochladí. Reakční směs se pak filtruje, promyje THF a spojené filtráty se koncentrují za vakua. Zbytek se čistí chromatografií na silikagelu mobilní fází 10% methanolu v DCM s 2% triethylaminem. Finální produkt by mohl být dále čištěn HPLC na reverzní fázi.

## Obecné schéma pro sloučeniny podle příkladů 43-59



## Příklad 43

Syntéza (4-{[*trans*-2-methylcyklohexyl)(1*Z*)-2-aza-1-(3,5-dimethylpiperazinyl)-vinyl]-amino)fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamidu

Krok 1. Syntéza imobilizovaného {4-[aza(trifenylyliden)methyl]fenyl}-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamidu

1 mmol trifenylylfosfinu vázaného k pryskyřici v baňce s kulatým dnem se suspenduje v THF a ochladí na teplotu 0°C za stálého míchání. Pak se pomalu v malých podílech přidá 1 mmol azidu ([4-(azadiazomvinyl)fenyl]-*N*-[2-(2,4-

dichlorfenyl)ethyl]karboxamid) a baňka se otevře, aby mohl unikat vzniklý dusík. Po 30 minutách při teplotě 0°C se reakce míchá při pokojové teplotě po dobu 8 hodin, pak filtruje, promyje suchým DCM a {4-[aza(trifenylyliden)methyl]fenyl}-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid imobilizovaný k pryskyřici se suší za vakua po dobu 8 hodin.

#### Krok 2. Syntéza izokyanátu z amin-hydrochloridu

Do 1 g *trans*-2-methylcyklohexylamin-hydrochloridu (připravený hydroborací 2-methylcyklohexenu podle H. C. Browna *et al*, *Tetrahedron*, 43, No, 18, 4071-4078 (1987)) v baňce s kulatým dnem vybavené zpětným chladičem se přidá 6 ml roztoku fosgeny v toluenu (20%) a suspenze se zahřívá k refluxu (110°C), dokud není čirá (obvykle po asi 2-8 hodinách), roztok se ochladí a koncentruje za vakua a výsledný izokyanát se buď destiluje nebo použije jako takový.

#### Krok 3. Syntéza karbodiimidu

K fosfiniminu vázanému k pryskyřici (1 mmol) a suspendovanému v suchém THF se přidá 1 mmol izokyanátu z kroku 2 výše a suspenze se míchá for 8 hodin při teplotě 70°C v uzavřené baňce.

#### Krok 4. Syntéza guanidinu

Produkt z kroku 3 výše se ochladí na pokojovou teplotu, přidají se 2 ekvivalenty *cis*-2,6-dimethylpiperazinu a reakční směs se zahřívá při teplotě 70°C za stálého míchání po dobu 2 hodin a ochladí. Reakční směs se pak filtruje, promyje THF a spojený filtrát se koncentruje za vakua. Zbytek čistí chromatografií na silikagelu mobilní fází 10% methanolu v DCM s 2% triethylaminem. Finální produkt by se mohl dále čistit HPLC na reverzní fázi.

HPLC: 7,55 minut

MS: MH<sup>+</sup> = 544,5

**Příklad 44**

Syntéza (4-{[1-((3R)-3-methylpiperazinyl)-2-((1S,2S)-2-methylcyklohexyl)(1Z)-2-azavinyl]amino}fenyl)-N-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamidu

Krok 1. Syntéza imobilizovaného {4-[aza(trifenyliden)methyl]fenyl}-N-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamidu

1 mmol trifenylfosfinu vázaného k pryskyřici v baňce s kulatým dnem se suspenduje v THF a ochladí na teplotu 0°C za stálého míchání. Pak se pomalu v malých podílech přidá 1 mmol azidu ([4-(azadiazomvinyl)fenyl]-N-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid) a baňka se otevře, aby mohl unikat vzniklý dusík. Po 30 minutách při teplotě 0°C se reakce míchá při pokojové teplotě po dobu 8 hodin a pak filtruje, promyje suchým DCM a {4-[aza(trifenyliden)methyl]fenyl}-N-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid imobilizovaný k pryskyřici se suší za vakua po dobu 8 hodin.

Krok 2. Syntéza izokyanátu z amin-hydrochloridu

Do 1 g *trans*-2-methylcyklohexylamin-hydrochloridu (přípravený hydroborací 2-methylcyklohexenu podle H. C. Browna *et al*, Tetrahedron, 43, No. 18, 4071-4078 (1987)) v baňce s kulatým dnem vybavené zpětným chladičem se přidá 6 ml roztoku fosgeny v toluenu (20%) a suspenze se zahřívá k refluxu (110°C), dokud není čirá (obvykle po asi 2-8 hodinách), roztok se ochladí a koncentruje za vakua a výsledný izokyanát se buď destiluje nebo použije jako takový.

Krok 3. Syntéza karbodiimidu

K fosfiniminu vázanému k pryskyřici (1 mmol) a suspendovanému v suchém THF se přidá 1 mmol izokyanátu z kroku 2 výše a suspenze se míchá po dobu 8 hodin při teplotě 70°C v uzavřené baňce.

Krok 4. Syntéza guanidinu

Reakční produkt z kroku 3 výše se ochladí na pokojovou teplotu a přidají se 2 ekvivalenty (R)-2-methylpiperazinu. Reakční směs se pak zahřívá při

teplotě 70°C za stálého míchání po dobu 2 hodin a ochladí. Výsledná směs se filtruje, promyje THF a spojený filtrát se koncentruje za vakua. Zbytek čistí chromatografií na silikagelu mobilní fází 10% methanolu v DCM s 2% triethylaminem. Finální produkt by se mohl dále čistit HPLC na reverzní fází.

HPLC: 7,27 minut

MS: MH<sup>+</sup> = 530,5

#### Příklad 45

Syntéza (4-{[(1Z)-2-aza-2-(2,6-dimethylcyklohexyl)-1-(3,5-dimethylpiperazinyl)vinyl]-amino}fenyl)-N-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamidu

Krok 1. Syntéza imobilizovaného {4-[aza(trifenylyliden)methyl]fenyl}-N-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamidu

1 mmol trifenylfosfinu vázaného k pryskyřici v baňce s kulatým dnem se suspenduje v THF a ochladí na teplotu 0°C za stálého míchání. Pak se pomalu v malých podílech přidá 1 mmol azidu ([4-(azadiazomvinyl)fenyl]-N-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid) a baňka se otevře, aby mohl unikat vzniklý dusík. Po 30 minutách při teplotě 0°C se reakce míchá při pokojové teplotě po dobu 8 hodin a pak filtruje, promyje suchým DCM a {4-[aza(trifenylyliden)methyl]fenyl}-N-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid imobilizovaný k pryskyřici se suší za vakua po dobu 8 hodin.

Krok 2. Syntéza izokyanátu z amin-hydrochloridu

Do 1 g 2,6-dimethylcyklohexylamin-hydrochloridu (připravený reduktivní aminací 2,6-dimethylcyklohexanonu podle Sukanta Bhattacharyya *Tetrahedron, Synlett*, 11, 1781-1783 (1999)) v baňce s kruhovým dnem vybavené zpětným chladičem se přidá 6 ml roztoku fosgenu v toluenu (20%) a suspenze se zahřívá k refluxu (110°C), dokud není čirá (obvykle po asi 2-8 hodinách). Roztok se ochladí a koncentruje za vakua a výsledný izokyanát se buď destiluje nebo použije jako takový.

Krok 3. Syntéza karbodiimidu

K fosfiniminu vázanému k pryskyřici (1 mmol) a suspendovanému v suchém THF se přidá 1 mmol izokyanátu z kroku 2 výše a suspenze se míchá po dobu 8 hodin při teplotě 70°C v uzavřené baňce.

#### Krok 4. Syntéza guanidinu

Reakční produkt z kroku 3 výše se ochladí na pokojovou teplotu a přidají se 2 ekvivalenty *cis*-2,6-dimethylpiperazinu. Reakční směs se pak zahřívá při teplotě 70°C za stálého míchání po dobu 2 hodin a ochladí, výsledná směs se pak filtruje, promyje THF a spojený filtrát se koncentruje za vakua. Zbytek čistí chromatografií na silikagelu mobilní fází 10% methanolu v DCM s 2% triethylaminem. Finální produkt by se mohl dále čistit HPLC na reverzní fází.

HPLC: 7,6-7,9 minut

MS: MH<sup>+</sup> = 55

#### Příklad 46

Syntéza (4-{[1-((3*S*,5*S*)-3,5-dimethylpiperazinyl)(1*Z*)-2-aza-2-cyklohexylvinyl]-amino}-fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamidu

Krok 1. Syntéza imobilizovaného {4-[aza(trifenyliden)methyl]fenyl}-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamidu

1 mmol trifenylfosfinu vázaného k pryskyřici v baňce s kulatým dnem se suspenduje v THF a ochladí na teplotu 0°C za stálého míchání. Pak se pomalu v malých podílech přidá 1 mmol azidu ([4-(azadiazomvinyl)fenyl]-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid) a baňka se otevře, aby mohl unikát vzniklý dusík. Po 30 minutách při teplotě 0°C se reakce míchá při pokojové teplotě po dobu 8 hodin a pak filtruje, promyje suchým DCM a {4-[aza(trifenyliden)methyl]fenyl}-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid imobilizovaný k pryskyřici se suší za vakua po dobu 8 hodin.

Krok 2. Syntéza izokyanátu z amin-hydrochloridu

Do 1 g amin-hydrochloridu v baňce s kulatým dnem vybavené zpětným chladičem se přidá 6 ml roztoku fosgenu v toluenu (20%), suspenze se zahřívá k

refluxu (110°C), dokud není čirá (obvykle po asi 2-8 hodinách). Roztok se ochladí a koncentruje za vakua a výsledný izokyanát se buď destiluje nebo použije jako takový.

### Krok 3. Syntéza karbodiimidu

K fosfiniminu vázanému k pryskyřici (1 mmol) a suspendovanému v suchém THF se přidá 1 mmol izokyanátu z kroku 2 výše, suspenze se pak míchá po dobu 8 hodin při teplotě 70°C v uzavřené baňce.

### Krok 4. Syntéza guanidinu

Reakční produkt z kroku 3 výše se ochladí na pokojovou teplotu a přidají se 2 ekvivalenty (2*S*,6*S*)-2,6-dimethylpiperazinu (připravený podle E. Jon Jacobson *Tetrahedron, J. Org. Chem.* 60,4177-83 (1995)) a reakční směs se zahřívá při teplotě 70°C za stálého míchání po dobu 2 hodin a ochladí. Reakční směs se pak filtruje, promyje THF a spojený filtrát se koncentruje za vakua. Zbytek čistí chromatografií na silikagelu mobilní fází 10% methanolu v DCM s 2% triethylaminem. Finální produkt by se mohl dále čistit HPLC na reverzní fází.

HPLC: 7,3 minut

MS: MH<sup>+</sup> = 530,3

## Příklad 47

Syntéza (4-{{(1*Z*)-2-aza-2-(2,3-dimethylcyklohexyl)-1-(3,5-dimethylpiperazinyl)vinyl}-amino} fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamidu

Krok 1. Syntéza imobilizovaného {4-[aza(trifenylyliden)methyl]fenyl}-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamidu

1 mmol trifenylfosfinu vázaného k pryskyřici v baňce s kulatým dnem se suspenduje v THF a ochladí na teplotu 0°C za stálého míchání. Pak se pomalu v malých podílech přidá 1 mmol azidu ([4-(azadiazomvinyl)fenyl]-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid) a baňka se otevře, aby mohl unikát vzniklý dusík. Po 30 minutách při teplotě 0°C se reakce míchá při pokojové teplotě po

dobu 8 hodin a pak filtruje, promyje suchým DCM a {4-[aza(trifenylyliden)methyl]fenyl}-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid imobilizovaný k pryskyřici se suší za vakua po dobu 8 hodin.

#### Krok 2. Syntéza izokyanátu z amin-hydrochloridu

Do 1 g 2,3-dimethylcyklohexylamin-hydrochloridu v baňce s kulatým dnem vybavené zpětným chladičem se přidá 6 ml roztoku fosgenu v toluenu (20%). Suspenze se pak se zahřívá při refluxu (110°C), dokud není čirá (obvykle po asi 2-8 hodinách). Roztok se ochladí a koncentruje za vakua a výsledný izokyanát se buď destiluje nebo použije jako takový.

#### Krok 3. Syntéza karbodiimidu

K fosfiniminu vázanému k pryskyřici (1 mmol) a suspendovanému v suchém THF se přidá 1 mmol izokyanátu z kroku 2 výše. Suspenze se pak míchá po dobu 8 hodin při teplotě 70°C v uzavřené baňce.

#### Krok 4. Syntéza guanidinu

Reakční produkt z kroku 3 výše se ochladí na pokojovou teplotu a přidají se 2 ekvivalenty *cis*-2,6-dimethylpiperazinu. Reakční směs se pak zahřívá při teplotě 70°C za stálého míchání po dobu 2 hodin a ochladí. Výsledná směs se filtruje, promyje THF a spojený filtrát se koncentruje za vakua. Zbytek čistí chromatografií na silikagelu mobilní fází 10% methanolu v DCM s 2% triethylaminem. Finální produkt by se mohl dále čistit HPLC na reverzní fázi.

HPLC: 7,97 minut

MS: MH<sup>+</sup> = 558,5

#### Příklad 48

Syntéza (4-{[1-((3*S*)-3-methylpiperazinyl)-2-(*trans*-2-methylcykloheptyl)(1*Z*)-2-azavinyl]amino}fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamidu

Krok 1. Syntéza imobilizovaného {4-[aza(trifenylyliden)methyl]fenyl}-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamidu

1 mmol trifenyfosfinu vázaného k pryskyřici v baňce s kulatým dnem se suspenduje v THF a ochladí na teplotu 0°C za stálého míchání. Pak se pomalu v malých podílech přidá 1 mmol azidu ([4-(azadiazomvinyl)fenyl]-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid) a baňka se otevře, aby mohl unikát vzniklý dusík. Po 30 minutách při teplotě 0°C se reakce míchá při pokojové teplotě po dobu 8 hodin. Reakční směs se pak filtruje, promyje suchým DCM a {4-[aza(trifenylyliden)methyl]fenyl}-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid imobilizovaný k pryskyřici se suší za vakua po dobu 8 hodin.

#### Krok 2. Syntéza izokyanátu z amin-hydrochloridu

Do 1 g *trans*-2-methylcykloheptylamin-hydrochloridu (přípravený hydroborací 2-methylcykloheptenu podle H. C. Browna *Tetrahedron*, *Tetrahedron*, 43, No. 18, 4071-4078 (1987)) v baňce s kulatým dnem vybavené zpětným chladičem se přidá 6 ml roztoku fosgenu v toluenu (20%). Suspenze se pak se zahřívá při refluxu (110°C), dokud není čirá (obvykle po asi 2-8 hodinách). Roztok se ochladí a koncentruje za vakua a výsledný izokyanát se buď destiluje nebo použije jako takový.

#### Krok 3. Syntéza karbodiimidu

K fosfiniminu vázanému k pryskyřici (1 mmol) a suspendovanému v suchém THF se přidá 1 mmol izokyanátu z kroku 2 výše. Suspenze se pak míchá po dobu 8 hodin při teplotě 70°C v uzavřené baňce.

#### Krok 4. Syntéza guanidinu

Reakční produkt z kroku 3 výše se ochladí na pokojovou teplotu a přidají se 2 ekvivalenty (*S*)-(+)-2-methylpiperazinu. Reakční směs se pak zahřívá při teplotě 70°C za stálého míchání po dobu 2 hodin a ochladí. Výsledná směs se pak filtruje, promyje THF a spojený filtrát se koncentruje za vakua. Zbytek čistí chromatografií na silikagelu mobilní fází 10% methanolu v DCM s 2% triethylaminem. Finální produkt by se mohl dále čistit HPLC na reverzní fázi.

HPLC: 7,9 minut

MS: MH<sup>+</sup> = 544,3

**Příklad 49**

Syntéza (4-{[1-(3,5-dimethylpiperazinyl)-2-((*trans*-2-methylcykloheptyl)(1*Z*)-2-azavinyl]amino} fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamidu

Krok 1. Syntéza imobilizovaného {4-[aza(trifenylyliden)methyl]fenyl}-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamidu

1 mmol trifenylfosfinu vázaného k pryskyřici v baňce s kulatým dnem se suspenduje v THF a ochladí na teplotu 0°C za stálého míchání. Pak se pomalu v malých podílech přidá 1 mmol azidu ([4-(azadiazomvinyl)fenyl]-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid) a baňka se otevře, aby mohl unikat vzniklý dusík. Po 30 minutách při teplotě 0°C se reakce míchá při pokojové teplotě po dobu 8 hodin. Reakční směs se pak filtruje, promyje suchým DCM a {4-[aza(trifenylyliden)methyl]fenyl}-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid imobilizovaný k pryskyřici se suší za vakua po dobu 8 hodin.

Krok 2. Syntéza izokyanátu z amin-hydrochloridu

Do 1 g *trans*-2-methylcykloheptylamin-hydrochloridu (připravený hydroborací 2-methylcykloheptenu podle H. C. Browna *Tetrahedron*, *Tetrahedron*, 43, No. 18,4071-4078 (1987)) v baňce s kulatým dnem vybavené zpětným chladičem se přidá 6 ml roztoku fosgeny v toluenu (20%). Suspenze se zahřívá při refluxu (110°C), dokud není čirá (obvykle po asi 2-8 hodinách). Roztok se ochladí a koncentruje za vakua a výsledný izokyanát se buď destiluje nebo použije jako takový.

Krok 3. Syntéza karbodiimidu

K fosfiniminu vázanému k pryskyřici (1 mmol) a suspendovanému v suchém THF se přidá 1 mmol izokyanátu z kroku 2 výše. Suspenze se pak míchá po dobu 8 hodin při teplotě 70°C v uzavřené baňce.

Krok 4. Syntéza guanidinu

Reakční produkt z kroku 3 výše se ochladí na pokojovou teplotu a přidají se 2 ekvivalenty *cis*-2,6-dimethylpiperazinu. Reakční směs se zahřívá při teplotě

70°C za stálého míchání po dobu 2 hodin a ochladí. Výsledná směs se pak filtruje, promyje THF a spojený filtrát se koncentruje za vakua. Zbytek čistí chromatografií na silikagelu mobilní fází 10% methanolu v DCM s 2% triethylaminem. Finální produkt by se mohl dále čistit HPLC na reverzní fázi.

HPLC: 24,3 minut

MS: MH<sup>+</sup> = 558,5

### Příklad 50

Syntéza (4-{{1-((3*S*)-3-methylpiperazinyl)(1*Z*)-2-aza-2-(*trans*-4-methylcyklohexyl)vinyl]amino)fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamidu

Krok 1. Syntéza imobilizovaného {4-[aza(trifenyliden)methyl]fenyl}-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamidu

1 mmol trifenyfosfinu vázaného k pryskyřici v baňce s kulatým dnem se suspenduje v THF a ochladí na teplotu 0°C za stálého míchání. Pak se pomalu v malých podílech přidá 1 mmol azidu ([4-(azadiazomvinyl)fenyl]-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid) a baňka se otevře, aby mohl unikát vzniklý dusík. Po 30 minutách při teplotě 0°C se reakce míchá při pokojové teplotě po dobu 8 hodin. Výsledná směs se pak filtruje, promyje suchým DCM a {4-[aza(trifenyliden)methyl]fenyl}-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid imobilizovaný k pryskyřici se suší za vakua po dobu 8 hodin.

Krok 2. Syntéza izokyanátu z karboxylové kyseliny

Do 1 mmol *trans*-4-methylcyklohexankarboxylové kyseliny rozpuštěné v 5 ml DCM se přidá 1 mmol triethylaminu a 1 mmol difenyl-fosforazidátu. Výsledná směs se míchá pod dusíkem po dobu 30 minut při teplotě 0°C a pak při teplotě 50°C po dobu 3 hodin. Výsledná směs se ochladí na pokojovou teplotu, koncentruje za vakua a k vytvoření zásobního roztoku izokyanátu, který se používá bez další purifikace, se přidá suchý THF.

Krok 3. Syntéza karbodiimidu

K fosfiniminu vázanému k pryskyřici (1 mmol) a suspendovanému v suchém THF se přidá 1 mmol izokyanátu z kroku 2 výše. Suspenze se míchá po dobu 8 hodin při teplotě 70°C v uzavřené baňce.

#### Krok 4. Syntéza guanidinu

Reakční produkt z kroku 3 výše se ochladí na pokojovou teplotu a přidají se 2 ekvivalenty (*S*)-(+)-2-methylpiperazinu. Reakční směs se za stálého míchání zahřívá při teplotě 70°C po dobu 2 hodin a ochladí. Výsledná směs se pak filtruje, promyje THF a spojený filtrát se koncentruje za vakua. Zbytek čistí chromatografií na silikagelu mobilní fází 10% methanolu v DCM s 2% triethylaminem. Finální produkt by se mohl dále čistit HPLC na reverzní fázi.

HPLC: 7,59 minut

MS: MH<sup>+</sup> = 530,3

#### Příklad 51

Syntéza (4-{[1-(-3,5-dimethylpiperazinyl)(1*Z*)-2-aza-2-(*trans*-4-methylcyklohexyl)vinyl]-amino}fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamidu

Krok 1. Syntéza imobilizovaného {4-[aza(trifenyliden)methyl]fenyl}-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamidu

1 mmol trifenyfosfinu vázaného k pryskyřici v baňce s kulatým dnem se suspenduje v THF a ochladí na teplotu 0°C za stálého míchání. Pak se pomalu v malých podílech přidá 1 mmol azidu ([4-(azadiazomvinyl)fenyl]-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid) a baňka se otevře, aby mohl unikat vzniklý dusík. Po 30 minutách při teplotě 0°C se reakce míchá při pokojové teplotě po dobu 8 hodin. Reakční směs se pak filtruje, promyje suchým DCM a {4-[aza(trifenyliden)methyl]fenyl}-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid imobilizovaný k pryskyřici se suší za vakua po dobu 8 hodin.

Krok 2. Syntéza izokyanátu z karboxylové kyseliny

Do 1 mmol karboxylové kyseliny rozpuštěné v 5 ml DCM se přidá 1 mmol triethylaminu a 1 mmol difenyfosforazidátu. Reakce se pak míchá pod dusíkem

po dobu 30 minut při teplotě 0°C, pak při teplotě 50°C po dobu 3 hodin. Výsledná směs se ochladí na pokojovou teplotu, koncentruje za vakua a k vytvoření zásobního roztoku izokyanátu, který se používá bez další purifikace, se přidá suchý THF.

### Krok 3. Syntéza karbodiimidu

K fosfiniminu vázanému k pryskyřici (1 mmol) a suspendovanému v suchém THF se přidá 1 mmol izokyanátu z kroku 3. Suspenze se míchá po dobu 8 hodin při teplotě 70°C v uzavřené baňce.

### Krok 4. Syntéza guanidinu

Reakční produkt z kroku 3 výše se ochladí na pokojovou teplotu a přidají se 2 ekvivalenty *cis*-2,6-dimethylpiperazin. Reakční směs se pak zahřívá při teplotě 70°C za stálého míchání po dobu 2 hodin a ochladí. Výsledná směs se pak filtruje, promyje THF a spojený filtrát se koncentruje za vakua. Zbytek čistí chromatografií na silikagelu mobilní fází 10% methanolu v DCM s 2% triethylaminem. Finální produkt by se mohl dále čistit HPLC na reverzní fázi.

HPLC: 7,92 minut

MS: MH<sup>+</sup> = 544,3

## Příklad 52

Syntéza [4-({1-((3*S*)-3-methylpiperazinyl)(1*Z*)-2-aza-2-[4-(trifluormethyl)-cyklohexyl]-vinyl}amino)fenyl]-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamidu

Krok 1. Syntéza imobilizovaného {4-[aza(trifenylyliden)methyl]fenyl}-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamidu

1 mmol trifenyfosfinu vázaného k pryskyřici v baňce s kulatým dnem se suspenduje v THF a ochladí na teplotu 0°C za stálého míchání. Pak se pomalu v malých podílech přidá 1 mmol azidu ([4-(azadiazomvinyl)fenyl]-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid) a baňka se otevře, aby mohl unikát vzniklý dusík. Po 30 minutách při teplotě 0°C se reakce míchá při pokojové teplotě po dobu 8 hodin. Výsledná směs se pak filtruje, promyje suchým DCM a {4-

[aza(trifenylyliden)methyl]fenyl}-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid  
imobilizovaný k pryskyřici se suší za vakua po dobu 8 hodin.

#### Krok 2. Syntéza izokyanátu z karboxylové kyseliny

Do 1 mmol karboxylové kyseliny rozpuštěné v 5 ml DCM se přidá 1 mmol triethylaminu a 1 mmol difenylfosforazidátu. Reakce se pak míchá pod dusíkem po dobu 30 minut při teplotě 0°C, pak při teplotě 50°C po dobu 3 hodin. Výsledná směs se ochladí na pokojovou teplotu, koncentruje za vakua a k vytvoření zásobního roztoku izokyanátu, který se používá bez další purifikace, se přidá suchý THF.

#### Krok 3. Syntéza karbodiimidu

K fosfiniminu vázanému k pryskyřici (1 mmol) a suspendovanému v suchém THF se přidá 1 mmol izokyanátu z kroku 2 výše. Suspenze se pak míchá po dobu 8 hodin při teplotě 70°C v uzavřené baňce.

#### Krok 4. Syntéza guanidinu

Reakční produkt z kroku 3 výše se ochladí na pokojovou teplotu a přidají se

2 ekvivalenty (*S*)-(+)-2-methylpiperazin. Reakční směs se pak zahřívá při teplotě 70°C za stálého míchání po dobu 2 hodin a ochladí. Reakční směs se pak filtruje, promyje THF a spojený filtrát se koncentruje za vakua. Zbytek čistí chromatografií na silikagelu mobilní fází 10% methanolu v DCM s 2% triethylaminem. Finální produkt by se mohl dále čistit HPLC na reverzní fázi.

HPLC: 7,59 minut

MS: MH<sup>+</sup> = 584,3

#### Příklad 53

Syntéza (4-{[1-((3*S*)-3-methylpiperazinyl)(1*Z*)-2-aza-2-(3-methoxycyklohexyl)vinyl]-amino}fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamidu

Krok 1. Syntéza imobilizovaného {4-[aza(trifenylyliden)methyl]fenyl}-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamidu

1 mmol trifenylyfosfinu vázaného k pryskyřici v baňce s kulatým dnem se suspenduje v THF a ochladí na teplotu 0°C za stálého míchání. Pak se pomalu v malých podílech přidá 1 mmol azidu ([4-(azadiazomvinyl)fenyl]-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid) a baňka se otevře, aby mohl unikát vzniklý dusík. Po 30 minutách při teplotě 0°C se reakce míchá při pokojové teplotě po dobu 8 hodin. Reakční směs se pak filtruje, promyje suchým DCM a {4-[aza(trifenylyliden)methyl]fenyl}-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid imobilizovaný k pryskyřici se suší za vakua po dobu 8 hodin.

Krok 2. Syntéza izokyanátu z karboxylové kyseliny

Do 1 mmol 3-methoxycyklohexankarboxylové kyseliny rozpuštěné v 5 ml DCM se přidá 1 mmol triethylaminu a 1 mmol difenyl-fosforazidátu. Reakční směs se pak míchá pod dusíkem po dobu 30 minut při teplotě 0°C, pak při teplotě 50°C po dobu 3 hodin. Reakční směs se pak ochladí na pokojovou teplotu, koncentruje za vakua a k vytvoření zásobního roztoku izokyanátu, který se používá bez další purifikace, se přidá suchý THF.

Krok 3. Syntéza karbodiimidu

K fosfiniminu vázanému k pryskyřici (1 mmol) a suspendovanému v suchém THF se přidá 1 mmol izokyanátu z kroku 2 výše. Suspenze se pak míchá po dobu 8 hodin při teplotě 70°C v uzavřené baňce.

Krok 4. Syntéza guanidinu

Reakční produkt z kroku 3 výše se ochladí na pokojovou teplotu a přidají se 2 ekvivalenty (*S*)-(+)-2-methylpiperazin. Reakční směs se pak zahřívá při teplotě 70°C za stálého míchání po dobu 2 hodin a ochladí. Výsledná směs se filtruje, promyje THF a spojený filtrát se koncentruje za vakua. Zbytek čistí chromatografií na silikagelu mobilní fází 10% methanolu v DCM s 2% triethylaminem. Finální produkt by se mohl dále čistit HPLC na reverzní fázi.

HPLC: 6,95 minut

MS: MH<sup>+</sup> = 546,3

**Příklad 54**

Syntéza (4-{{1-((3*S*)-3-methylpiperazinyl)-2-((2*S*,3*S*,1*S*,5*R*)-2,6,6-trimethylbicyklo[3.1.1]hept-3-yl)(1*Z*)-2-azavinyliamino} fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid

Krok 1. Syntéza imobilizovaného {4-[aza(trifenylyliden)methyl]fenyl}-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamidu

1 mmol trifenylofosfinu vázaného k pryskyřici v baňce s kulatým dnem se suspenduje v THF a ochladí na teplotu 0°C za stálého míchání. Pak se pomalu v malých podílech přidá 1 mmol azidu ([4-(azadiazomvinyl)fenyl]-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid) a baňka se otevře, aby mohl unikát vzniklý dusík. Po 30 minutách při teplotě 0°C se reakce míchá při pokojové teplotě po dobu 8 hodin. Výsledná směs se pak filtruje, promyje suchým DCM a {4-[aza(trifenylyliden)methyl]fenyl}-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid imobilizovaný k pryskyřici se suší za vakua po dobu 8 hodin.

Krok 2. Syntéza izokyanátu z amin-hydrochloridu

Do 1 g (1*S*,2*S*,3*S*,5*R*)-(+)-izopinokamfeylamin-hydrochloridu v baňce s kulatým dnem vybavené zpětným chladičem se přidá 6 ml roztoku fosgenu v toluenu (20%). Výsledná suspenze se pak se zahřívá při refluxu (110°C), dokud není čirá (obvykle po asi 2-8 hodinách). Roztok se ochladí a koncentruje za vakua a výsledný izokyanát se buď destiluje nebo použije jako takový.

Krok 3. Syntéza karbodiimidu

K fosfiniminu vázanému k pryskyřici (1 mmol) a suspendovanému v suchém THF se přidá 1 mmol izokyanátu z kroku 2 výše. Suspenze se pak míchá po dobu 8 hodin při teplotě 70°C v uzavřené baňce.

Krok 4. Syntéza guanidinu

Reakční produkt z kroku 3 výše se ochladí na pokojovou teplotu a přidají se 2 ekvivalenty (*S*)-(+)-2-methylpiperazin. Reakční směs se zahřívá při teplotě 70°C za stálého míchání po dobu 2 hodin a ochladí. Výsledná směs se filtruje,

promyje THF a spojený filtrát se koncentruje za vakua. Zbytek čistí chromatografií na silikagelu mobilní fází 10% methanolu v DCM s 2% triethylaminem. Finální produkt by se mohl dále čistit HPLC na reverzní fázi.

HPLC: 8,68 minut

MS: MH+= 570

### Příklad 55

Syntéza (4-{{1-((3*S*)-3-methylpiperazinyl)(1*Z*)-2-aza-2-(2,2-dimethylcyklohexyl)vinyl}-amino}fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamidu

Krok 1. Syntéza imobilizovaného {4-[aza(trifenylyliden)methyl]fenyl}-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamidu

1 mmol trifenylfosfinu vázaného k pryskyřici v baňce s kulatým dnem se suspenduje v THF a ochladí na teplotu 0°C za stálého míchání. Pak se pomalu v malých podílech přidá 1 mmol azidu ([4-(azadiazomvinyl)fenyl]-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid) a baňka se otevře, aby mohl unikát vzniklý dusík. Po 30 minutách při teplotě 0°C se reakce míchá při pokojové teplotě po dobu 8 hodin. Výsledná směs se pak filtruje, promyje suchým DCM a {4-[aza(trifenylyliden)methyl]fenyl}-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid imobilizovaný k pryskyřici se suší za vakua po dobu 8 hodin.

Krok 2. Syntéza izokyanátu z amin-hydrochloridu

Do 0,5 g 2,2-dimethylcyklohexamin-hydrochloridu v baňce s kulatým dnem vybavené zpětným chladičem se přidá 4,5 ml roztoku fosgenu v toluenu (20%). Suspenze se pak zahřívá při refluxu (110°C), dokud není čirá (obvykle po asi 2-8 hodinách). Roztok se ochladí a koncentruje za vakua a výsledný izokyanát se buď destiluje nebo použije jako takový.

Krok 3. Syntéza karbodiimidu

K fosfiniminu vázanému k pryskyřici (1 mmol) a suspendovanému v suchém THF se přidá 1 mmol izokyanátu z kroku 2 výše. Suspenze se pak míchá po dobu 8 hodin při teplotě 70°C v uzavřené baňce.

#### Krok 4. Syntéza guanidinu

Reakční produkt z kroku 3 výše se ochladí na pokojovou teplotu a přidají se 1,2 ekvivalenty (*S*)-(+)-2-methylpiperazin. Reakční směs se pak zahřívá při teplotě 70°C za stálého míchání po dobu 2 hodin a ochladí. Výsledná směs se filtruje, promyje THF a spojený filtrát se koncentruje za vakua. Zbytek čistí chromatografií na silikagelu mobilní fází 10% methanolu v DCM s 2% triethylaminem. Finální produkt by se mohl dále čistit HPLC na reverzní fázi.

HPLC: 7,93 minut

MS: MH<sup>+</sup>= 544

#### Příklad 56

Syntéza (4-{[(1*Z*)-2-aza-2-(2,2-dimethylcyklohexyl)-1-(3,5-dimethylpiperazinyl)vinyl]-amino} fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamidu

Krok 1. Syntéza imobilizovaného {4-[aza(trifenylyliden)methyl]fenyl}-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamidu

1 mmol trifenylfosfinu vázaného k pryskyřici v baňce s kulatým dnem se suspenduje v THF a ochladí na teplotu 0°C za stálého míchání. Pak se pomalu v malých podílech přidá 1 mmol azidu ([4-(azadiazomvinyl)fenyl]-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid) a baňka se otevře, aby mohl unikát vzniklý dusík. Po 30 minutách při teplotě 0°C se reakce míchá při pokojové teplotě po dobu 8 hodin. Reakční směs se pak filtruje, promyje suchým DCM a {4-[aza(trifenylyliden)methyl]fenyl}-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid imobilizovaný k pryskyřici se suší za vakua po dobu 8 hodin.

Krok 2. Syntéza izokyanátu z amin-hydrochloridu

Do 0,5 g 2,2-dimethylcyklohexamin-hydrochloridu v baňce s kulatým dnem vybavené zpětným chladičem se přidá 4,5 ml roztoku fosgenu v toluenu (20%). Výsledná suspenze se pak se zahřívá při refluxu (110°C), dokud není čirá (obvykle po asi 2-8 hodinách). Roztok se ochladí a koncentruje za vakua a výsledný izokyanát se buď destiluje nebo použije jako takový.

**Krok 3. Syntéza karbodiimidu**

K fosfiniminu vázanému k pryskyřici (1 mmol) a suspendovanému v suchém THF se přidá 1 mmol izokyanátu z kroku 2 výše. Suspenze se pak míchá po dobu 8 hodin při teplotě 70°C v uzavřené baňce.

**Krok 4. Syntéza guanidinu**

Reakční produkt z kroku 3 výše se ochladí na pokojovou teplotu a přidají se 1,2 ekvivalenty 2,6-dimethylpiperazin. Reakční směs se pak zahřívá při teplotě 70°C za stálého míchání po dobu 2 hodin a ochladí. Výsledná směs se filtruje, promyje THF a spojený filtrát se koncentruje za vakua. Zbytek čistí chromatografií na silikagelu mobilní fází 10% methanolu v DCM s 2% triethylaminem. Finální produkt by se mohl dále čistit HPLC na reverzní fázi.

HPLC: 8,10 minut

MS: MH+= 558,6

**Příklad 57**

Syntéza (4-{[(1Z)-2-aza-1-(3,5-dimethylpiperazinyl)-2-(2,6,6-trimethylbicyclo[3.1.1]hept-3-yl)vinyl]amino}fenyl)-N-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]-karboxamidu

**Krok 1. Syntéza imobilizovaného {4-[aza(trifenylyliden)methyl]fenyl}-N-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamidu**

1 mmol trifenylofosfinu vázaného k pryskyřici v baňce s kulatým dnem se suspenduje v THF a ochladí na teplotu 0°C za stálého míchání. Pak se pomalu v malých podílech přidá 1 mmol azidu ([4-(azadiazomvinyl)fenyl]-N-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid) a baňka se otevře, aby mohl unikát vzniklý dusík. Po 30 minutách při teplotě 0°C se reakce míchá při pokojové teplotě po dobu 8 hodin. Výsledná směs se pak filtruje, promyje suchým DCM a {4-[aza(trifenylyliden)methyl]fenyl}-N-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid imobilizovaný k pryskyřici se suší za vakua po dobu 8 hodin.

**Krok 2. Syntéza izokyanátu z amin-hydrochloridu**

Do 1 g izopinokamfeylamin-hydrochloridu baňce s kulatým dnem vybavené zpětným chladičem se přidá 8 ml roztoku fosgenu v toluenu (20%). Výsledná suspenze se pak se zahřívá při refluxu (110°C), dokud není čirá (obvykle po asi 2-8 hodinách). Roztok se ochladí a koncentruje za vakua a výsledný izokyanát se buď destiluje nebo použije jako takový.

**Krok 3. Syntéza karbodiimidu**

K fosfiniminu vázanému k pryskyřici (1 mmol) a suspendovanému v suchém THF se přidá 1 mmol izokyanátu z kroku 2 výše. Suspenze se míchá po dobu 8 hodin při teplotě 70°C v uzavřené baňce.

**Krok 4. Syntéza guanidinu**

Reakční produkt z kroku 3 výše se ochladí na pokojovou teplotu a přidají se 1,2 ekvivalenty 2,6-dimethylpiperazin. Výsledná reakční směs se zahřívá při teplotě 70°C za stálého míchání po dobu 2 hodin a ochladí. Výsledná reakční směs se filtruje, promyje THF a spojený filtrát se koncentruje za vakua. Zbytek čistí chromatografií na silikagelu mobilní fází 10% methanolu v DCM s 2% triethylaminem. Finální produkt by se mohl dále čistit HPLC na reverzní fázi.

HPLC: 8,83 minut

MS: MH+= 584, 6

**Příklad 58**

**Syntéza** (4-{[1-((3*S*)-3-methylpiperaziny)(1*Z*)-2-aza-2-(2,6,6-trimethylbicyklo-[3.1.1]hept-3-yl)vinyl]amino} fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamidu

**Krok 1. Syntéza imobilizovaného** {4-[aza(trifenylyliden)methyl]fenyl}-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamidu

1 mmol trifenyfosfinu vázaného k pryskyřici v baňce s kulatým dnem se suspenduje v THF a ochladí na teplotu 0°C za stálého míchání. Pak se pomalu v malých podílech přidá 1 mmol azidu ([4-(azadiazomvinyl)fenyl]-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid) a baňka se otevře, aby mohl unikát vzniklý

dusík. Po 30 minutách při teplotě 0°C se reakce míchá při pokojové teplotě po dobu 8 hodin. Výsledná směs se pak filtruje, promyje suchým DCM a {4-[aza(trifenylyliden)methyl]fenyl}-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid imobilizovaný k pryskyřici se suší za vakua po dobu 8 hodin.

#### Krok 2. Syntéza izokyanátu z amin-hydrochloridu

Do 1 g izopinokamfeylamin-hydrochloridu v baňce s kulatým dnem vybavené zpětným chladičem se přidá 8 ml roztoku fosgenu v toluenu (20%). Výsledná suspenze se pak se zahřívá při refluxu (110°C), dokud není čirá (obvykle po asi 2-8 hodinách). Roztok se ochladí a koncentruje za vakua a výsledný izokyanát se buď destiluje nebo použije jako takový.

#### Krok 3. Syntéza karbodiimidu

K fosfiniminu vázanému k pryskyřici (1 mmol) a suspendovanému v suchém THF se přidá 1 mmol izokyanátu z kroku 2 výše. Suspenze se pak míchá po dobu 8 hodin při teplotě 70°C v uzavřené baňce.

#### Krok 4. Syntéza guanidinu

Reakční produkt z kroku 3 výše se ochladí na pokojovou teplotu a přidají se 1,2 ekvivalenty (*S*)-(+)-2-methylpiperazinu. Výsledná reakční směs se zahřívá při teplotě 70°C za stálého míchání po dobu 2 hodin a ochladí. Výsledná směs se pak filtruje, promyje THF a spojený filtrát se koncentruje za vakua. Zbytek čistí chromatografií na silikagelu mobilní fází 10% methanolu v DCM s 2% triethylaminem. Finální produkt by se mohl dále čistit HPLC na reverzní fázi.

HPLC: 8,73 minut

MS: MH<sup>+</sup> = 570,6

#### Příklad 59

Syntéza (4-{[1-((3*S*,5*S*)-3,5-dimethylpiperazinyl)(1*Z*)-2-aza-2-(4-methylcyklohexyl)vinyl]-amino}fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamidu

Krok 1. Syntéza imobilizovaného {4-[aza(trifenylyliden)methyl]fenyl}-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamidu

1 mmol trifenylyfosfinu vázaného k pryskyřici v baňce s kulatým dnem se suspenduje v THF a ochladí na teplotu 0°C za stálého míchání. Pak se pomalu v malých podílech přidá 1 mmol azidu ([4-(azadiazomvinyl)fenyl]-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid) a baňka se otevře, aby mohl unikat vzniklý dusík. Po 30 minutách při teplotě 0°C se reakce míchá při pokojové teplotě po dobu 8 hodin. Výsledná směs se pak filtruje, promyje suchým DCM a {4-[aza(trifenylyliden)methyl]fenyl}-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid imobilizovaný k pryskyřici se suší za vakua po dobu 8 hodin.

Krok 2. Syntéza izokyanátů z karboxylových kyselin

Do 1 mmol *trans*-4-methylcyklohexankarboxylové kyseliny rozpuštěné v 5 ml DCM se přidá 1 mmol triethylaminu a 1 mmol difenylyfosforazidátu a se reakce pak míchá pod dusíkem po dobu 30 minut při teplotě 0°C, pak při teplotě 50°C po dobu 3 hodin. Dále se reakce ochladí na pokojovou teplotu, koncentruje za vakua a k vytvoření zásobního roztoku izokyanátu, který se používá bez další purifikace, se přidá suchý THF.

Krok 3. Syntéza karbodiimidu

K fosfiniminu vázanému k pryskyřici (1 mmol) a suspendovanému v suchém THF se přidá 1 mmol izokyanátu z kroku 2 výše. Suspenze se pak míchá po dobu 8 hodin při teplotě 70°C v uzavřené baňce.

Krok 4. Syntéza guanidinu

Reakční produkt z kroku 3 výše se ochladí na pokojovou teplotu a přidají se 1,2 ekvivalenty (2*S*,6*S*)-2,6-dimethylpiperazinu (připravené podle E. Jon Jakobsona *Tetrahedron, J. Org. Chem.* 60,4177-83 (1995)). Reakční směs se zahřívá při teplotě 70°C za stálého míchání po dobu 2 hodin a ochladí. Výsledná směs se filtruje, promyje THF a spojený filtrát se koncentruje za vakua. Zbytek čistí chromatografií na silikagelu mobilní fází 10% methanolu v DCM s 2% triethylaminem. Finální produkt by se mohl dále čistit HPLC na reverzní fázi.

HPLC: 8,21 minut

MS: MH<sup>+</sup> = 544,5

### Příklad 60

Syntéza (acetyloxy)methyl(2*S*)-4-((*E*)-{[4-({[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]amino}-karbonyl)-fenyl]amino} {[ (1*S*,2*S*,3*S*,5*R*)2,6,6-trimethylbicyklo[3.1.1]hept-3-yl]imino}methyl)-2-methylpiperazin-1-karboxylát

Syntéza výše jmenované sloučeniny zahrnuje acylaci produktu připraveného podle příkladu 54 za podmínek uvedených v J. Alexandr *Tetrahedron, J. Med. Chem.* 31, 318-322 (1988).

### Příklady 61-113

Sloučeniny podle příkladů 61-113 v tabulce níže se připraví způsobem, který je podobný výše popsaným způsobům (např. příklad 8) nebo podle následujících obecných způsobů.

#### Obecný způsob syntézy karboxamidů

Do roztoku aminu (1,0 ekvivalent) a 4-azidobenzoové kyseliny (1,0 ekvivalent) nebo 4-nitrobenzoové kyseliny (1,0 ekvivalent) v THF se přidá EDCI (1,5 ekvivalent) a směs se míchá při pokojové teplotě (8-12 hodin), odstraní se THF a zbytek se resuspenduje v ethylacetátu, promyje vodou, suší síranem sodným, koncentruje a čistí chromatografií na silikagelu mobilní fází ethylacetát/hexany nebo chlorform/methanol.

#### Obecný způsob syntézy guanidinů

##### A. Z azidokarboxamidů

Do roztoku odpovídajícího azidokarboxamidu (1,0 ekvivalent) v THF se přidá trifenylfosfin (1,0 ekvivalent) při pokojové teplotě. Po 8 hodinách se přidá odpovídající izokyanát (1,3 ekvivalenty) a roztok se zahřívá při teplotě 55-80°C přes noc. Do směsi se přidá amin (1,3 ekvivalenty). Po zahřívání při stejné teplotě po dobu 2 hodin se THF odstraní. Zbytek se resuspenduje v ethylacetátu,

promyje vodou, suší nad bezvodým síranem sodným, koncentruje a čistí chromatografií na silikagelu ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  90:10+0,1 %  $\text{Et}_3\text{N}$  2%  $\text{Et}_3\text{N}$ ). Finální produkty by mohly bý dále čištěny HPLC na reverzní fázi.

#### B. Z nitrokarboxamidů

Nitrokarboxamid se vytřepe v ethanolu (nebo methanolu) a propláchne suchým dusíkem. Do tohoto roztoku se zavede aktivovaný Pd/C (10% w/w, 0,1 ekvivalent) a směs se hydrogenuje po dobu asi 30 minut, nebo dokud není reakce hotová podle LC/MS. Směs se pak filtruje přes Celit, koncentruje za vakua a použije jako taková do dalšího kroku.

Do 0,5 M acetonového roztoku (0°C ledová lázeň) obsahujícího amin (1 ekvivalent) a uhličitán sodný (3 ekvivalenty) se po kapkách přidá thiofosgen (3 ekvivalenty). Po 2 hodinách při pokojové teplotě se reakční směs koncentruje za vakua (k odstranění rozpouštědla a přebytku thiofosgenu). Zbytek se vytřepává v ethylacetátu a promyje vodou, suší síranem sodným a pak koncentruje za vakua, čímž se získá izothiokyanát. Do roztoku výsledného izothiokyanátu v suchém THF (0,5 M roztok) se přidá amin (1,5 ekvivalenty). Po míchání přes noc se reakční směs koncentruje za vakua a thiomočovinný produkt se rozpustí v ethylacetátu nebo DCM a čistí zrychlenou chromatografií.

Do roztoku thiomočoviny v suchém THF (0,1 M) se přidá EDC (2 ekvivalenty) a roztok se zahřívá při refluxu (~ 80°C vnější teplota) po dobu 60 minut. Po této době se směs ochladí na pokojovou teplotu, převede za stálého míchání do ledové lázně na 15 minut. Přidá se DCM roztok obsahující amin (2 ekvivalenty) a reakce se míchá při pokojové teplotě. Po 20 minutách se reakce zředí ethylacetátem a promyje vodou. Vodná vrstva se znovu extrahuje ethylacetátem a spojené organické vrstvy se po zahuštění za vakua čistí zrychlenou chromatografií na silikagelu (typicky nejprve eluce s 10% MeOH v DCM, poté se do mobilní fáze přidá 2% triethylamin) a/nebo preparativní HPLC na reverzní fázi.

#### Výchozí látky a meziprodukty

Potřebné výchozí látky a meziprodukty odpovídající příkladům v tabulkách jsou komerčně dostupné nebo mohou být připraveny způsoby

známými odborné veřejnosti, způsoby uvedenými v předchozích příkladech nebo následujícími způsoby.

#### Příprava nekomerčních fenylethylaminů

Fenyethylaminy používané při přípravě sloučenin podle příkladů 83, 87 a 88 mohou být připraveny podle J. Weinstock *Tetrahedron, J. Med. Chem.* 1166-1176 (1987) nahrazením nitromethanu, resp. nitroethanu, nitropropanu a nitrobutanu.

#### Příprava [2 S nebo R]-2-amino-3-[2,4-dichlorfenyl] propan-1-olu

Připravený z L nebo D 2,4-dichlorfenylalaninu podle *J. Org. Chem.* 65, No. 16, 503 (2000).

#### Příprava 6-chlor-3,4-dihydro-1H-naftalen-2-onu

Připravený podle *Journal of Amer. Chem. Soc.* 119, 12722-12726 (1997) a *Org Synthesis*, 51, 109 (1971).

#### Příprava 6-chlor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylaminu

Aza[6-chlor-(2-1,2,3,4-tetrahydronaftyl)]diazomethan může být připraven podle *J. Org. Chem.* 60, 4324-4330 (1995) (podle předepsaného postupu s výjimkou spočívající v tom, že mesylátový meziprodukt se konvertuje na azid bez purifikace na silikagelu). Aza[6-chlor(2-1,2,3,4-tetrahydronaftyl)]-diazomethan (1,0 ekvivalent) se pak rozpustí v THF, ke kterému se přidá trifenyfosfin (1,0 ekvivalent) a reakční směs nechá míchat při 70°C po dobu 1 hodiny. Potom se přidá 5% KOH a k vytvoření jedné fáze se přidá další THF. Roztok se míchá další 1 hodinu při teplotě 70°C. Veškeré THF se odstraní a KOH vrstva se extrahuje CHCl<sub>3</sub> (3x). Spojené organické extrakty se promyjí 1 N HCl (2x) a organická fáze se odstraní. Vodná vrstva se dále nechá reagovat s 5% KOH (5 ml) a tímto způsobem vzniklý amin se extrahuje CHCl<sub>3</sub> (3x). Chloroformové extrakty se dále promyjí solankou a suší síranem sodným. Odstranění rozpouštědla za vakua se získá čistý amin.

#### Příprava 6-fluor-3,4-dihydro-1*H*-naftalen-2-onu

4-Fluorfenyloctová kyselina (1 ekvivalent) se rozpustí v dichlorethanu (1,3 M) obsahující  $\text{SOCl}_2$  (3 ekvivalenty). Směs se refluxuje po dobu 90 minut a rozpouštědlo se odstraní. Roztok tohoto surového produktu v  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se přidá po kapkách v průběhu 60 minut do  $\text{AlCl}_3$  (2 ekvivalenty) v  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,4 M) o teplotě  $0^\circ\text{C}$ . Poté se při teplotě  $0^\circ\text{C}$  po dobu 45 minut zavádí ethylen, načež směs se míchá dále při pokojové teplotě po dobu 1 hodiny a následně se směs zchladí na teplotu  $0^\circ\text{C}$ . Organická fáze se promyje 1N  $\text{HCl}$  (2x),  $\text{NaHCO}_3$  (nasyc. roztok), suší a odpařuje. Zbytek se trituruje hexanem, čímž se získá produkt ve formě světle žluté pevné látky.

#### Příprava 6-fluor-1, 2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylaminu

Do roztoku 6-fluortetralonu (6-fluor-3,4-dihydro-1*H*-naftalen-2-on; 1 ekvivalent) a octanu amonného (5 ekvivalenty) ve směsi  $\text{MeOH}$  a  $\text{THF}$  (0,24 M, 2:1) se opatrně přidá  $\text{NaCNBH}_3$  (2 ekviv.) a reakční směs se míchá při pokojové teplotě po dobu 2 hodin. Při teplotě  $0^\circ\text{C}$  se přidává koncentrovaná  $\text{HCl}$ , dokud není pH menší než 2 a  $\text{MeOH}$  se odstraní za vakua. Zbytek se vytřepává vodou a extrahuje  $\text{CHCl}_3$  (2x). Vodný roztok se alkalizuje pevným  $\text{KOH}$  a extrahuje  $\text{CHCl}_3$  (3x). Spojené extrakty se suší ( $\text{MgSO}_4$ ) a odpařují za vakua, čímž se získá požadovaná sloučenina.

#### Příprava 2-(4-brom-2-fluor)nitrostyrenu

4-Brom-2-fluorbenzaldehyd 1 (1 ekvivalent) se rozpustí v bezvodém methanolu (0,3 M) a přidá se nitromethan (1 ekvivalent). Reakce se zchladí v ledu. Do reakce se přidá po kapkách přebytek DBU (11,04 ml, 73,8 mmol) a v míchání se pokračuje při teplotě  $0^\circ\text{C}$  po dobu 25 minut. Reakce se pak nalije do 180 ml 3 M  $\text{HCl}$  (22 ekvivalenty). Pevný podíl vyprecipituje a spojí se filtrací. Žlutý pevný podíl se znovu rozpustí v etheru a suší nad  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtruje a koncentruje, čímž se získá 2-(4-brom-2-fluor)nitrostyren ve formě žluté pevné látky. MS: 247,9 ( $\text{M}+\text{H}$ ).

#### Příprava 2-(4-brom-2-fluorfenyl)ethylaminu

4-Brom-2-fluornitro-styren (1 ekvivalent) v THF (0,2 M) se ochladí na teplotu 0°C a nechá reagovat s 1,0 M BH<sub>3</sub> v THF (5 ekvivalenty). Reakce se zahřívá při refluxu přes noc, ochladí na teplotu 0°C a zhasí H<sub>2</sub>O, pak 1 N HCl, dokud není pH asi 2. Reakce se míchá po dobu 30 minut při pokojové teplotě a pak extrahuje etherem (3x). Vodná vrstva se alkalizuje 5% roztokem NaOH. Vodná vrstva se pak extrahuje do etheru (3x), spojené organické vrstvy se promyjí solankou, suší nad Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrují a koncentrují, čímž se získá surový 2-(4-brom-2-fluorfenyl)ethylamin. Purifikací zrychlenou chromatografií, mobilní fází ve formě gradientů 2%-5%-10% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> obsahujícím 1% konc. amoniak, se získá požadovaná sloučenina. MS *m/z* 219,8 (M+H).

#### Příprava 6-azido-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]pyridin-3-karboxamidu

6-Chlor-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]pyridin-3-karboxamid (1 ekvivalent) a azid sodný (2,6 ekvivalenty) se suspendují v bezvodém DMSO (0,6 M) pod dusíkem. Směs se zahřívá při teplotě 100°C po dobu 4 dnů. Ethylacetát se přidá a organická fáze se promyje vodou a solankou, suší nad bezvodým síranem sodným a filtruje. Filtrát se odpařuje do sucha a výsledný zbytek se rozpustí ve směsi 1:1 ethylacetátu a DCM. Tento roztok se čistí zrychlenou chromatografií na silikagelu (1:1 ethylacetát/DCM). Frakce koeluující se hlavním podílem (*R<sub>f</sub>* 0,53, eluent: 1:1 ethylacetát/DCM) se spojí a odpařují do sucha. Zbytek se rekrystalizuje z acetonitrilu, čímž se získá 6-azido-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]-pyridin-3-karboxamid ve formě žlutých jehliček. LCMS (MH<sup>+</sup>) 336.

#### Příprava 4-azido-*N*-[2-(2-fluor-4-methoxy-fenyl)-ethyl]-benzamidu

##### Krok 1.

2-Fluor-4-methoxy-benzaldehyd (1 ekvivalent) se rozpustí v MeOH a ochladí v ledové lázni. Přidá se nitromethan (1 ekvivalent). Do roztoku nitromethanu a aldehydu se přidá po kapkách roztok NaOH (1,05 ekvivalenty) ve vodě, přičemž teplota by neměla přesáhnout 15°C. Reakce se míchá při teplotě 0°C po dobu 15 minut. Reakční směs se nalije do koncentrované HCl zředěné vodou. Produkt se extrahuje EtOAc a promyje vodou, solankou a suší (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Rozpouštědlo se odstraní, čímž se získá žlutý olej. Tento olej se čistí sublimací v

90% MeCN/H<sub>2</sub>O, čímž se získá product 2-fluor-4-methoxy-1-(2-nitro-vinyl)benzen, který se použije bez dalšího čištění.

#### Krok 2.

LiAlH<sub>4</sub> (3,5 ekvivalenty) se suspenduje v THF a refluxuje. 2-Fluor-4-methoxy-1-(2-nitro-vinyl)-benzen (1 ekvivalent) se rozpustí v THF a přidá po kapkách do LiAlH<sub>4</sub>. Reakce se nechá refluxovat přes noc, poté se ochladí v ledové lázni a po kapkách se přidá H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Reakční směs se extrahuje etherem, etherové frakce se odstraní a pH vodné vrstvy se upraví na 12 pomocí 5% NaOH. Vodná vrstva se dále extrahuje etherem (3x), spojené etherové frakce se promyjí solankou a suší nad Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Rozpouštědlo se odstraní, čímž se získá 2-(2-fluor-4-methoxy-fenyl)-ethylamin ve formě oleje, který se použije bez dalšího čištění.

#### Krok 3.

4-Azidobenzoová kyselina (1,5 ekvivalenty) se rozpustí v THF. Přidá se EDC (1,5 ekvivalenty), DIEA (1,5 ekvivalenty) a DMAP (0,1 ekvivalenty), poté 2-(2-fluor-4-methoxy-fenyl)-ethylamin (1 ekvivalent) a reakce se nechá míchat přes noc při pokojové teplotě. Přidá se EtOAc a reakční směs se promyje 10% kyselinou citronovou, 10% hydrogenuhličitanem sodným a solankou. Po sušení nad Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> se rozpouštědlo odstraní a zbytek se čistí zrychlenou chromatografií, mobilní fáze 20% EtOAc/DCM, čímž se získá požadovaná sloučenina ve formě bílého prášku.

#### Příprava 7-methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepinu

#### Krok 1.

2-(3-Methoxy-fenyl)-ethylamin (1 ekvivalent) se v tříhrdlé baňce s kulatým dnem pod dusíkem rozpustí v bezvodém DCM (0,88 M) a míchá v ledové lázni. Pak se tosylchlorid (1,25 ekvivalenty) rozpustí v bezvodém DCM pod dusíkem a přidává do míchaného roztoku po dobu 10 minut (pozor, jde o

exotermní reakci). Vznikne precipitát a přidá se DIEA (1,2 ekvivalenty). Reakce se míchá při pokojové teplotě přes noc a před sušením síranem sodným se promyje 10% kyselinou citronovou, 10% uhličitanem sodným a solankou. Organické rozpouštědlo se pak odstraní za sníženého tlaku, čímž se získá hnědý olej. Tato surová látka se pak čistí zrychlenou chromatografií, mobilní fáze ve formě 100% DCM, čímž se opět získá produkt sulfonamid. (MH+) 306,1.

#### Krok 2.

Sulfonamid (1 ekvivalent) se rozpustí v acetonu a míchá v baňce s kulatým dnem s  $K_2CO_3$  (6,9 ekvivalenty). Tento roztok se ohřeje na teplotu  $78^\circ C$  a refluxuje. Přidá se ethylbromacetát (1,5 ekvivalenty) a reakce se nechá běžet přes noc.  $K_2CO_3$  se pak odfiltruje a rozpouštědlo odstraní za sníženého tlaku. Do tohoto bezbarvého oleje se přidá NaOH (4,4 ekvivalenty) rozpuštěný v 50% EtOH (0,4 M), směs se zahřívá při refluxu,  $90^\circ C$ , a nechá běžet přes noc. EtOH se pak odstraní za sníženého tlaku. Zbýlý olej se promyje vodou a extrahuje diethyletherem. Vodná vrstva se okyselí konc. HCl a extrahuje diethyletherem (2x). Organické vrstvy se spojí a extrahují uhličitanem sodným (2x). Vodné vrstvy se spojí, okyselí koncentrovanou HCl a extrahují diethyletherem (2x). Organické vrstvy se spojí a suší nad síranem sodným. Organické rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku. Tato látka se pak rekrystalizuje se směsí ethylacetátu a lakovém benzínu („petroleum spirit“), čímž opět izoluje alkylovaný produkt [[2-(3-methoxy-fenyl)-ethyl]-(toluen-4-sulfonyl)-amino]-octová kyselina. (MH+) 363,9.

#### Krok 3.

[[2-(3-Methoxy-fenyl)-ethyl]-(toluen-4-sulfonyl)-amino]-octová kyselina (1 ekvivalent) se rozpustí v bezvodém DCM (0,13 M) a přidá do míchaného roztoku  $P_2O_5$  (5 ekvivalenty) suspendovaného v bezvodém DCM (0,13 M) při teplotě  $0^\circ C$  pod dusíkem. Tato reakce se nechá běžet při pokojové teplotě po dobu 2 dnů a zpracuje se. Reakční směs se pak zředí 3% NaOH a extrahuje DCM. Organické vrstvy se spojí a suší nad síranem sodným a rozpouštědlo odstraní za sníženého tlaku, čímž se izoluje cyklizovaný produkt 8-methoxy-3-(toluen-4-sulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-1-on,

přičemž vzniká regio-izomer (ortho cyklizovaný produkt). Tato látka se pak čistí zrychlenou chromatografií, mobilní fáze ve formě 20% acetonu v lakovém benzínu („petroleum spirit“). Izolují se dvě separované frakce požadovaného izomerně čistého 8-methoxy-3-(toluen-4-sulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[*d*]azepin-1-onu. Tyto dvě frakce se pro další reakci separují. (MH+) 346,1.

#### Krok 4.

Ketonový produkt z kroku 3 se rozpustí v čisté TFA a míchá pod dusíkem. Do tohoto míchaného roztoku se přidá triethylsilan (2,2 ekvivalenty) a reakce se nechá běžet přes noc při pokojové teplotě. Poté se přidá vodný roztok uhličitanu sodného a roztok se extrahuje etherem (2x). Etherové vrstvy se pak spojí a suší nad síranem sodným a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku, čímž se získá oranžový olej. Surová látka z obou dvou reakcí se pak spojí a čistí zrychlenou chromatografií, mobilní fáze ve formě 20% acetonu/1 % roztoku amoniaku/lakového benzínu („petroleum spirit“)t, čímž se získá 7-methoxy-3-(toluen-4-sulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin. (MH+) 178,0.

#### Krok 5.

Nejdřív se plynný amoniak zavádí a kondenzuje do tříhrdlé baňky (vysušené v sušárně) s kulatým dnem pod atmosférou dusíku a v lázni ze suchého ledu a acetonu. Do intenzivně míchaného tekutého amoniaku se přidá kovový sodík za vzniku amidu sodného. Roztok by měl být tmavě modré barvy, což znamená, že tekutý amoniak je bezvodý. Sulfonamid (1 ekvivalent) z kroku 4 se pak rozpustí v THF (0,1 M) v baňce s kruhovým dnem (vysušené v sušárně) připojené ke chladiči s pevným CO<sub>2</sub>. Bezvodý tekutý amoniak se pak destiluje nad baňkou s kulatým dnem obsahující sulfonamid za intenzivního míchání a pod stabilním proudem dusíku, přičemž baňka je připojena k chladiči s pevným CO<sub>2</sub> sériově. Jakmile destilace skončí, sulfonamid z chladiče a baňky se izoluje. Poté se přidává kovový sodík (2,1 ekvivalenty) do té doby, dokud roztok nemá opět tmavě modrou barvu. Před tím než se reakce zháší NH<sub>4</sub>Cl (9,3 ekvivalenty), míchá se dalších 30 minut. Reakce se pak extrahuje diethyletherem, suší síranem

sodným a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku, čímž se získá produkt, amin, ve formě žlutého oleje. (MH+) 353,3.

**Příprava** (4-azido-fenyl)-(7-methoxy-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[*d*]azepin-3-yl)-methanonu

7-Methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin (1 ekvivalent) se rozpustí v THF (0,1 M) společně s azidobenzoovou kyselinou (1,5 ekvivalenty), EDC (1,5 ekvivalenty), DMAP (0,18 ekvivalenty) a DIEA (1,5 ekvivalenty). Reakce se míchá při pokojové teplotě přes noc, promyje 10% kyselinou citronovou, nasyceným uhličitánem sodným a solankou. Organická vrstva se pak suší nad síranem sodným a organické rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku. Látka se pak čistí zrychlenou chromatografií, mobilní fáze ve formě 8% acetonu/1 % roztoku amoniaku/lakového benzínu („petroleum spirit“), čímž se získá požadovaná sloučenina. (MH+) 323,2.

**Příprava** 5-methoxy-2-indaminu

**Krok 1.**

Směs 4-methoxyfenyloctové kyseliny (1 ekvivalent), čerstvě předestilovaného thionylchloridu (5,6 ekvivalenty) a DMF se zahřívá při refluxu po dobu 30 minut. Směs se ochladí a odpařuje do sucha, čímž se získá oranžový olej. Surový produkt se použije v následujícím kroku bez dalšího čištění. Roztok diazomethanu se ochladí v ledové lázni. Pomalu se přidá roztok surového produktu z předešlého kroku v etheru. Na baňku se přidá chlorkalciový uzávěr a reakce se nechá běžet 16 hodin. Směs se zahustí do sucha za probublávání dusíku reakční směsí a externího zahřívání při 30°C. Zbytek se purifikuje zrychlenou chromatografií na silikagelu (DCM, 5% ethylacetát/DCM). Frakce koelující se hlavním pásem se spojí a zahušťují do sucha, čímž se získá 1-diazo-3-(4-methoxy-fenyl)propan-2-on ve formě oranžového oleje. (MH+) 191.

**Krok 2.**

Roztok 1-diazo-3-(4-methoxyfenyl)propan-2-onu (1 ekvivalent) v bezvodém DCM (0,1 M) se připraví pod dusíkem. Suspenze dimeru octanu rhodnatého (0,02 ekvivalenty) v bezvodém DCM (0,01 M) se připraví pod

dusíkem. Roztok diazoketonu se převede do suspenze dimeru octanu rhodného a směs se míchá při pokojové teplotě po dobu 90 minut. Směs se filtruje (filtrační papír: Whatmann No 1) a filtrát zahušťuje do sucha. Zbytek se čistí zrychlenou chromatografií na silikagelu (eluent DCM). Frakce koeluující s hlavní nepolární látkou ( $R_f$  0,62) se spojí a zahušťují do sucha, čímž se získá 5-methoxy-2-indanon ve formě žluté pevné látky.

(MH+) 162,

### Krok 3.

Směs 5-methoxy-2-indanonu (1 ekvivalent) a methoxyamin-hydrochloridu (2,5 ekvivalenty) se rozpustí ve směsi (0,24 M) ethanolu a pyridinu (1:1). Směs se zahřívá při refluxu po dobu 30 minut a nechá vychladnout. Přidá se voda a směs se extrahuje ethylacetátem. Ethylacetátové extrakty se suší nad bezvodým síranem sodným a filtrují. Filtrát se zahušťuje do sucha, čímž se získá oranžový olej, který se použije v následujícím kroku bez další purifikace. Surový produkt z předešlého kroku se pod dusíkem rozpustí v bezvodém THF. Přidá se komplex boran-THF (1,0 M, 4,7 ekvivalentu) a směs se zahřívá při refluxu pod dusíkem po dobu 3 hodin. Přidá se methanol a směs se zahušťuje do sucha. Ke zbytku se přidá HCl (3M, 24 ekvivalenty) a směs se zahřívá při teplotě 90°C po dobu 1 hodiny. Přidá se roztok NaOH (10M, 25 ekvivalenty) a vodná fáze se extrahuje ethylacetátem (3x). Spojené ethylacetátové extrakty se suší nad bezvodým síranem sodným a filtrují. Filtrát se zahušťuje do sucha a zbytek se purifikuje zrychlenou chromatografií na silikagelu (mobilní fáze 10% methanol, 1 % konc. roztok amoniaku v DCM. Frakce koeluující s majoritní látkou ( $R_f$  0,31, eluent: 10% metanol, 1% konc. roztok amoniaku v DCM, vizualizace ninhydrinem a zahřátím) se spojí a zahušťují do sucha, čímž se získá 5-methoxy-2-indamin ve formě světle hnědého oleje. (MH+) 164,2.

Tabulka sloučenin podle příkladů 61-113

| Příklad | Název                                                                                                                                           | MH+   |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 61      | 4-{{{(Z)-(cyklopentylimino)(piperazin-1-yl)methyl}-amino}-N-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]-benzamid                                                | 488   |
| 62      | 4-{{{(Z)-(cyklopentylimino)(1,4-diazepan-1-yl)methyl}-amino}-N-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]-benzamid                                             | 502   |
| 63      | N-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]-4-({(E)-[(3-methylcyklohexyl)imino][(3S)-3-methylpiperazin-1-yl)methyl}amino)benzamid                             | 530,5 |
| 64      | N-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]-4-({(E)-[(3S)-3-methylpiperazin-1-yl](tricyklo[3,3,1,1~3,7-]dec-2-ylimino)methyl}amino)benzamid                   | 544,5 |
| 65      | N-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]-4-(((Z)-[(3S)-3-methylpiperazin-1-yl]{[4-(trifluormethyl)-cyklohexyl]imino}methyl)amino)benzamid                  | 584,4 |
| 66      | N-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]-4-({(E)-[(3S)-3-methylpiperazin-1-yl][(2-propylcyklohexyl)-imino]methyl}amino)benzamid                            | 558   |
| 67      | N-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]-4-({(E)-[(3R,5S)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl][(2-propylcyklohexyl)-imino]methyl}amino)benzamid                     | 572,3 |
| 68      | N-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]-4-({(E)-[(3S)-3-methylpiperazin-1-yl](tricyklo[3,3,1,1~3,7-]dec-2-ylimino)methyl}amino)benzamid                   | 568   |
| 69      | N-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]-4-({(E)-[(3R,5S)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl][(1,7,7-trimethylbicyklo[2.2.1]hept-2-yl)imino]-methyl}amino)benzamid | 584,3 |
| 70      | N-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]-4-({(E)-[(3S)-3-methylpiperazin-1-yl][(1,7,7-trimethylbicyklo[2.2.1]hept-2-yl)imino]methyl}amino)benzamid         | 570,3 |

|    |                                                                                                                                                                                                                       |       |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 71 | <i>N</i> -[2-(2,4-difluorfenyl)ethyl]-4-{{( <i>E</i> )-[(4-methylcyklohexyl)imino][(3 <i>S</i> )-3-methylpiperazin-1-yl]methyl} amino)benzamid                                                                        | 498,2 |
| 72 | <i>N</i> -[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]-4-[[( <i>E</i> )-[(3 <i>S</i> )-3-methylpiperazin-1-yl]{[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,6 <i>R</i> )-3,7,7-trimethylbicyklo[4,1,0]hept-2-yl]imino} methyl]-amino]benzamid | 570,1 |
| 73 | <i>N</i> -[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]-4-(( <i>Z</i> )-[(3 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )-3,5-dimethylpiperazin-1-yl][(4-ethylcyklohexyl)-imino]methyl} amino)benzamid                                                         | 558,2 |
| 74 | 6-(( <i>Z</i> )-(cyklohexylimino)[(3 <i>S</i> )-3-methylpiperazin-1-yl]methyl} amino)- <i>N</i> -[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]pyridin-3-karboxamid                                                                      | 517   |
| 75 | <i>N</i> -[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]-4-(( <i>E</i> )-[(4-ethylcyklohexyl)imino][(3 <i>S</i> )-3-methylpiperazin-1-yl]methyl} amino)benzamid                                                                          | 544,2 |
| 76 | 4-(( <i>Z</i> )-(cyklohexylimino)[(3 <i>S</i> )-3-methylpiperazin-1-yl]methyl} amino)- <i>N</i> -[2-(2,4-dichlorfenyl)-1-methylethyl]benzamid                                                                         | 530,2 |
| 77 | <i>N</i> -{2-[2,4-bis(methyloxy)fenyl]ethyl}-4-(( <i>Z</i> )-[(4-methylcyklohexyl)imino][(3 <i>S</i> )-3-methylpiperazin-1-yl]methyl} amino)benzamid                                                                  | 522,4 |
| 78 | <i>N</i> -[2-(2,4-dichlorfenyl)-1-methylethyl]-4-(( <i>Z</i> )-[(4-methylcyklohexyl)imino][(3 <i>S</i> )-3-methylpiperazin-1-yl]methyl} amino)benzamid                                                                | 544,2 |
| 79 | <i>N</i> -[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]-4-[[( <i>Z</i> )-[(3 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]{[(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> )-2-[(fenylmethyl)oxy]cyklohexyl} imino)methyl]amino)benzamid                  | 636,2 |
| 80 | <i>N</i> -[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]-6-(( <i>E</i> )-[(4-methylcyklohexyl)imino][(3 <i>S</i> )-3-methylpiperazin-1-yl]methyl} amino)pyridin-3-karboxamid                                                             | 531,2 |

|    |                                                                                                                                                                    |       |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 81 | 4-(((Z)-(cyklohexylimino)[(3S)-3-methylpiperazin-1-yl]methyl)amino)-N-[2-(2,4-dimethylfenyl)ethyl]benzamid                                                         | 476   |
| 82 | N-{2-[2,4-bis(methyloxy)fenyl]ethyl}-4-(((Z)-[(3S)-3-methylpiperazin-1-yl]{[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimethylbicyklo[3.1.1]hept-3-yl]imino}methyl)amino]benzamid       | 562,2 |
| 83 | N-[2-(2,4-dichlorfenyl)-1-methylethyl]-4-(((Z)-[(3S)-3-methylpiperazin-1-yl]{[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimethylbicyklo[3.1.1]hept-3-yl]imino}methyl)amino]benzamid     | 584,2 |
| 84 | N-[2-(2,4-dimethylfenyl)ethyl]-4-(((E)-[(3S)-3-methylpiperazin-1-yl]{[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimethylbicyklo[3.1.1]-hept-3-yl]imino}-methyl)amino]benzamid           | 530   |
| 85 | N-[2-(2,4-dimethylfenyl)ethyl]-4-(((E)-(3,5-dimethylpiperazin-1-yl){[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimethylbicyklo[3.1.1]hept-3-yl]imino}-methyl)amino]benzamid             | 544   |
| 86 | N-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]-6-(((E)-[(3S)-3-methylpiperazin-1-yl]{[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimethylbicyklo[3.1.1]hept-3-yl]imino}-methyl)amino]pyridin-3-karboxamid | 571,2 |
| 87 | N-{1-[(2,4-dichlorfenyl)methyl]propyl}-4-(((Z)-[(3S)-3-methylpiperazin-1-yl]{[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimethylbicyklo[3.1.1]hept-3-yl]imino}-methyl)amino]benzamid    | 598,2 |
| 88 | N-{1-[(2,4-dichlorfenyl)methyl]butyl}-4-(((Z)-[(3S)-3-methylpiperazin-1-yl]{[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimethylbicyklo[3.1.1]hept-3-yl]imino}-methyl)amino]benzamid     | 612,2 |

|    |                                                                                                                                                                                                                                                        |       |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 89 | 4-[[ <i>(Z)</i> ]-[(3 <i>S</i> )-3-methylpiperazin-1-yl]{[(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>R</i> )-2,6,6-trimethylbicyklo[3.1.1]hept-3-yl]imino}-methyl)amino]- <i>N</i> -[(2 <i>S</i> )-2-fenylpropyl]benzamid                               | 516,3 |
| 90 | 4-[[ <i>(Z)</i> ]-[(3 <i>S</i> )-3-methylpiperazin-1-yl]{[(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>R</i> )-2,6,6-trimethylbicyklo[3.1.1]hept-3-yl]imino}-methyl)amino]- <i>N</i> -[(2 <i>R</i> )-2-fenylpropyl]benzamid                               | 516,3 |
| 91 | <i>N</i> -[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]-4-[[ <i>(E)</i> ]-{(3,5-dimethylpiperazin-1-yl){[(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-2,6,6-trimethylbicyklo[3.1.1]hept-3-yl]imino}-methyl)amino]benzamid                                           | 584,7 |
| 92 | <i>N</i> -[2-(2,4-difluorfenyl)ethyl]-4-[[ <i>(E)</i> ]-[(3 <i>S</i> )-3-methylpiperazin-1-yl]{[(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-2,6,6-trimethylbicyklo[3.1.1]hept-3-yl]imino}-methyl)amino]benzamid                                  | 538,2 |
| 93 | <i>N</i> -[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]-4-[[ <i>(E)</i> ]-{[(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-2,6,6-trimethylbicyklo[3.1.1]hept-3-yl]imino}{(3,4,5-trimethylpiperazin-1-yl)-methyl)amino}benzamid                                        | 598,7 |
| 94 | <i>N</i> -{2-[2-fluor-4-(methyloxy)fenyl]ethyl}-4-[[ <i>(Z)</i> ]-[(3 <i>S</i> )-3-methylpiperazin-1-yl]{[(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-2,6,6-trimethylbicyklo[3.1.1]hept-3-yl]imino}methyl)amino]benzamid                         | 550,2 |
| 95 | <i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-2-(2,4-dichlorfenyl)-1-(hydroxymethyl)ethyl]-4-[[ <i>(E)</i> ]-[(3 <i>S</i> )-3-methylpiperazin-1-yl]{[(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-2,6,6-trimethylbicyklo[3.1.1]hept-3-yl]imino}methyl)amino]benzamid   | 600,4 |
| 96 | <i>N</i> -[(1 <i>R</i> )-2-(2,4-dichlorfenyl)-1-(hydroxymethyl)-ethyl]-4-[[ <i>(E)</i> ]-[(3 <i>S</i> )-3-methylpiperazin-1-yl]-{[(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-2,6,6-trimethylbicyklo[3.1.1]hept-3-yl]imino}methyl)amino]benzamid | 600,5 |

|     |                                                                                                                                                                                                                                                      |       |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 97  | <i>N</i> -(6-chlor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-4-<br>[[( <i>Z</i> )-[(3 <i>S</i> )-3-methylpiperazin-1-<br>yl]{[(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-2,6,6-<br>trimethylbicyklo[3.1.1]hept-3-<br>yl]imino} methyl)amino]benzamid   | 562,3 |
| 98  | <i>N</i> -[2-(2-fluor-4-methylfenyl)ethyl]-4-({( <i>E</i> )-[(4-<br>methylcyklohexyl)imino][(3 <i>S</i> )-3-methylpiperazin-<br>1-yl]methyl} amino)benzamid                                                                                          | 494,6 |
| 99  | <i>N</i> -[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]- <i>N</i> -methyl-4-[( <i>E</i> )-<br>[(3 <i>S</i> )-3-methylpiperazin-1-yl]{[(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-<br>2,6,6-trimethylbicyklo[3.1.1]hept-3-<br>yl]imino} methyl)amino]benzamid    | 584,7 |
| 100 | <i>N</i> -[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]-2-fluor-4-[( <i>E</i> )-<br>[(3 <i>S</i> )-3-methylpiperazin-1-yl]{[(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-<br>2,6,6-trimethylbicyklo[3.1.1]hept-3-<br>yl]imino} methyl)amino]benzamid              | 588,6 |
| 101 | <i>N</i> -(6-fluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-4-<br>[[( <i>E</i> )-[(3 <i>S</i> )-3-methylpiperazin-1-<br>yl]{[(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-2,6,6-<br>trimethylbicyklo[3.1.1]hept-3-<br>yl]imino} methyl)amino]benzamid   | 546   |
| 102 | <i>N</i> -[6-(methyloxy)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-<br>4-[( <i>Z</i> )-[(3 <i>S</i> )-3-methylpiperazin-1-yl]-<br>{[(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-2,6,6-trimethylbicyklo[3.1.1]hept-<br>3-yl]imino} methyl)amino]benzamid | 558   |
| 103 | <i>N</i> -{2-[2-fluor-4-(methyloxy)fenyl]ethyl}-4-({( <i>Z</i> )-<br>{[(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> )-2-methylcykloheptyl]imino}[(3 <i>S</i> )-3-<br>methylpiperazin-1-yl]methyl} amino)benzamid                                                          | 524,2 |
| 104 | <i>N</i> -[2-(4-brom-2-fluorfenyl)ethyl]-4-[( <i>E</i> )-[(3 <i>S</i> )-3-<br>methylpiperazin-1-yl]{[(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-2,6,6-<br>trimethylbicyklo[3.1.1]hept-3-yl]imino}-<br>methyl)amino]benzamid                   | 598   |

|     |                                                                                                                                                                                                                                                              |       |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 105 | <i>N</i> -{2-[4-fluor-2-(trifluormethyl)fenyl]ethyl}-4-<br>[[( <i>E</i> )-[(3 <i>S</i> )-3-methylpiperazin-1-yl]-<br>{[(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-2,6,6-trimethylbicyklo[3.1.1]hept-<br>3-yl]imino} methyl)amino]benzamid             | 588   |
| 106 | <i>N</i> -[2-(4-brom-2-fluorfenyl)-2-hydroxyethyl]-4-<br>[[( <i>E</i> )-[(3 <i>S</i> )-3-methylpiperazin-1-yl]-<br>{[(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-2,6,6-trimethylbicyklo[3.1.1]hept-<br>3-yl]imino} methyl)amino]benzamid               | 614   |
| 107 | <i>N</i> -[2-(2-fluor-4-methylfenyl)ethyl]-4-({( <i>Z</i> )-<br>{[(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> )-2-methylcykloheptyl]imino} [(3 <i>S</i> )-3-<br>methylpiperazin-1-yl]methyl} amino)benzamid                                                                      | 508,3 |
| 108 | <i>N</i> -[2-(4-brom-2-fluorfenyl)ethyl]-4-[( <i>Z</i> )-[(3 <i>S</i> )-3-<br>methylpiperazin-1-yl]{[4-(trifluormethyl)-<br>cyklohexyl]imino} methyl)amino]benzamid                                                                                          | 612,2 |
| 109 | <i>N</i> -[5-(methyloxy)-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -inden-2-yl]-4-<br>[[( <i>Z</i> )-[(3 <i>S</i> )-3-methylpiperazin-1-yl]-<br>{[(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-2,6,6-trimethylbicyklo[3.1.1]hept-<br>3-yl]imino} methyl)amino]benzamid     | 544,3 |
| 110 | 4-[( <i>Z</i> )-[(3 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )-3,5-dimethylpiperazin-1-<br>yl]{[(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-2,6,6-trimethylbicyklo-<br>[3.1.1]hept-3-yl]imino} methyl)amino]- <i>N</i> -{2-[2-<br>fluor-4-(methyloxy)fenyl]ethyl} benzamid | 564,3 |
| 111 | <i>N</i> -[2-(4-brom-2-fluorfenyl)ethyl]-4-[( <i>Z</i> )-[(3 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )-<br>3,5-dimethylpiperazin-1-yl]{[(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-2,6,6-<br>trimethylbicyklo[3.1.1]hept-3-yl]imino}-<br>methyl)amino]benzamid           | 612   |
| 112 | <i>N</i> -[2-(4-brom-2-fluorfenyl)ethyl]-4-({( <i>Z</i> )-[(4-<br>methylcyklohexyl]imino)[(3 <i>S</i> )-3-methylpiperazin-<br>1-yl]methyl} amino)benzamid                                                                                                    | 558   |
| 113 | <i>N</i> -[2-(4-brom-2-fluorfenyl)ethyl]-4-({( <i>Z</i> )-<br>(cykloheptylimino)[(3 <i>S</i> )-3-methylpiperazin-1-<br>yl]methyl} amino)benzamid                                                                                                             | 558   |

**Příklady 114-118**

Sloučeniny podle příkladů 114-118 uvedené v následující tabulce se připraví obecnými způsoby uvedenými výše.

**Tabulka sloučenin podle příkladů 114-118**

| Příkla<br>d | Název                                                                                                                                                                                                                                                      | MH+   |
|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 114         | 4-(((1 <i>E</i> )-[(3 <i>S</i> )-3-methylpiperazin-1-yl]{[(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-2,6,6-trimethylbicyklo[3.1.1]hept-3-yl]amino}methyliden)amino)- <i>N</i> -[(2 <i>R</i> )-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]benzamid              | 528,3 |
| 115         | <i>N</i> -[(2 <i>R</i> )-5-(methyloxy)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-4-(((1 <i>E</i> )-[(3 <i>S</i> )-3-methylpiperazin-1-yl]{[(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-2,6,6-trimethylbicyklo[3.1.1]hept-3-yl]amino}methyliden)amino]benzamid | 558,7 |
| 116         | <i>N</i> -[(2 <i>S</i> )-7-(methyloxy)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-4-(((1 <i>E</i> )-[(3 <i>S</i> )-3-methylpiperazin-1-yl]{[(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-2,6,6-trimethylbicyklo[3.1.1]hept-3-yl]amino}methyliden)amino]benzamid | 558,8 |
| 117         | 4-(((1 <i>E</i> )-(cykloheptylamino)[(3 <i>S</i> )-3-methylpiperazin-1-yl]methyliden)amino)- <i>N</i> -[(2 <i>R</i> )-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]benzamid                                                                                             | 488,6 |
| 118         | <i>N</i> -[(2 <i>S</i> )-5-(methyloxy)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-4-(((1 <i>E</i> )[(3 <i>S</i> )-3-methylpiperazin-1-yl]-{[(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-2,6,6-trimethylbicyklo[3.1.1]hept-3-yl]amino}methyliden)amino]benzamid | 558,7 |

**Příklad 119**

Hodnoty  $EC_{50}$  testovaných sloučeniny byly stanoveny vystavením buněk exprimujících MC4-R testované sloučenině a lyzováním buněk a měřením koncentrace intercelulární cAMP na Amersham-Pharmacia RPA-55- cAMP SPA (Scintillation Proximity Assay) kitu. Následující sloučeniny byly připraveny a testovány tímto testem. Sloučeniny uvedené níže měly hodnoty  $-\log ED_{50}$  větší než 3. Také všechny požadované sloučeniny podle příkladů 61-118 měly hodnoty  $-\log ED_{50}$  větší než 3. Pro tento účel jsou každá ze sloučenin v následujícím seznamu a každá z požadovaných sloučenin podle příkladů 61-118 individuálně výhodné a jsou výhodné jako skupina. Dále skupiny odpovídající substituentům  $R^1$  až  $R^{10}$  pro každou z těchto sloučenin jsou také výhodné. Nomenklatura pro tyto sloučeniny byla určena podle softwaru Nomenclator (v.3.0 & v.5.0) od Cmemlnovation Software, Inc. Následující sloučeniny mají pouze ilustrativní charakter a nemají nikterak předložený vynález limitovat:

{4-[(1Z)-2-aza-2-cyklopentyl-1-piperazinylyl]amino}fenyl)-N-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid,  
 (4-{[1-((5S)-2,5-dimethylpiperazinylyl)(1Z)-2-aza-3-methylbut-1-enyl]amino}-fenyl)-N-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid,  
 (4-{[(1Z)-2-aza-2-cyklohexyl-1-(3-oxopiperazinylyl)vinylyl]amino}fenyl)-N-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid,  
 {4-[(1Z)-2-aza-2-cyklohexyl-1-morfolin-4-ylvinylyl]amino}fenyl)-N-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid,  
 {4-[(1Z)-2-aza-2-cyklohexyl-1-piperazinylyl]amino}fenyl)-N-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]-karboxamid,  
 (4-{[1-((3S)-3-methylpiperazinylyl)(1Z)-2-aza-2-cyklopentylvinylyl]-amino}fenyl)-N-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid,  
 {4-[(1Z)-2-aza-2-cyklopentyl-1-(1,4-diazaperhydroepinylyl)vinylyl]amino}fenyl)-N-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid,  
 [4-((1Z)-1-[(2-amino-2-methylpropyl)amino]-2-aza-2-cyklohexylvinylyl)-amino}fenyl]-N-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid,  
 (4-{[1-(2,5-diazabicyklo[2.2.1]hept-2-yl)(1Z)-2-aza-2-cyklohexylvinylyl]amino}-fenyl)-N-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid,

- (4-{{1-((3*S*)-3-methylpiperazinyl)(1*Z*)-2-aza-2-cyklohex-3-enylvinyl}amino}-fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid,
- (4-{{1-((3*S*)-3-methylpiperazinyl)(1*Z*)-2-aza-2-(4-oxocyklohexyl)vinyl}amino}fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid,
- (4-{{(1*E*)-2-aza-2-cyklohexyl-1-(3-hydroxypiperidyl)vinyl}amino}fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid,
- (4-{{1-((3*S*)-3-methylpiperazinyl)(1*Z*)-2-aza-2-cyklohexylvinyl}amino}-2-chlorfenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)-ethyl]karboxamid,
- {4-(((1*Z*)-2-aza-2-cyklohexyl-1-(1,4-diazaperhydroepinyl)-vinyl)amino}fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid,
- (4-{{1-((3*R*)-3-methylpiperazinyl)(1*Z*)-2-aza-2-cyklohexylvinyl}amino}fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid,
- (4-{{1-((3*S*)-3-methylpiperazinyl)(1*Z*)-2-aza-2-cyklohexylvinyl}amino}fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid,
- (4-{{((1*Z*)-2-aza-2-cyklohexyl-1-piperazinylvinyl)amino}methyl}fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid,
- (4-{{(1*Z*)-2-aza-1-(3,5-dimethylpiperazinyl)-2-cyklopentylvinyl}amino}fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid,
- (4-{{(1*Z*)-2-aza-1-(2,5-dimethylpiperazinyl)-2-cyklopentylvinyl}amino}fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid,
- {4-(((1*Z*)-2-aza-2-cykloheptyl-1-piperazinylvinyl)amino}fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid,
- (4-{{1-((3*S*)-3-methylpiperazinyl)(1*Z*)-2-aza-2-cyklohexylvinyl}amino}fenyl)-*N*-[2-(2,4-difluorfenyl)ethyl]karboxamid,
- (4-{{1-((3*S*)-3-methylpiperazinyl)(1*Z*)-2-aza-2-cyklohexylvinyl}amino}fenyl)-*N*-[2-(4-chlorfenyl)ethyl]karboxamid,
- (4-{{1-((3*S*)-3-methylpiperazinyl)(1*Z*)-2-aza-2-cyklohexylvinyl}amino}fenyl)-*N*-[2-(4-fluorfenyl)ethyl]karboxamid,
- (4-{{1-((3*S*)-3-methylpiperazinyl)(1*Z*)-2-aza-2-cyklohexylvinyl}amino}fenyl)-*N*-(2-fenylethyl)karboxamid,
- (4-{{(1*E*)-2-aza-2-(2,4-dichlorfenyl)-1-(3,5-dimethylpiperazinyl)vinyl}amino}-fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid,

- (4- {[ (1Z)-2-aza-2-cyklohexyl-1-(3-imino-1-oxo-(2,5,6,7,8,8a-hexahydro-2,7-diazaindolizin-7-yl))vinyl]amino} fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]-karboxamid,
- [4-({1-((3*S*)-3-methylpiperazinył)(1Z)-2-aza-2-[4-(trifluormethyl)cyklohexyl]-vinyl} amino)fenyl]-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]-karboxamid,
- (4- {[ (1Z)-2-aza-1-(3,5-dimethylpiperazinył)-2-cyklohex-3-enylvinyl]amino} -fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid,
- (4- {[1-((3*S*)-3-methylpiperazinył)(1Z)-2-aza-2-bicyklo[2.2.1]hept-2-ylvinyl]amino} fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid,
- 4- {[ (1*E*)-2-aza-2-cyklohexyl-1-(4-methylpiperidyl)vinyl]amino} fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid,
- (4- {[1-((3*S*)-3-methylpiperazinył)(1Z)-2-aza-2-cyklohexylvinyl]amino} -5-chlor-2-methoxyfenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid,
- (4- {[ (1Z)-2-aza-1-(3,5-dimethylpiperazinył)-2-cyklohexylvinyl]amino} fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid,
- [4-({ (1*E*)-1-[(3-aminocyklohexyl)amino]-2-aza-2-cyklohexylvinyl} amino)fenyl]-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid,
- (4- {[1-((5*S*)-2,5-dimethylpiperazinył)(1Z)-2-aza-2-cyklohexylvinyl]amino} -fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid,
- (4- {[1-((3*S*)-3-methylpiperazinył)(1Z)-2-aza-2-cyklohexylvinyl]amino} -3-methylfenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)-ethyl]karboxamid,
- [4-({1-((3*S*)-3-methylpiperazinył)(1Z)-2-aza-2-cyklohexylvinyl]amino} -methyl)fenyl]-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid,
- (4- {[ (1Z)-2-aza-2-cyklohexyl-1-(1,4-diazaperhydroepinyl)vinyl]amino]methyl} -fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid,
- [4-({ (1*E*)-1-[(1*S*,2*R*)-2-aminocyklohexyl]amino]-2-aza-2-cyklohexylvinyl} -amino)fenyl]-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid,
- (4- {[1-((3*S*)-3-methylpiperazinył)(1Z)-2-aza-2-cykloheptylvinyl]amino} fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid,
- (4- {[1-((3*S*)-3-ethylpiperazinył)(1Z)-2-aza-2-cyklohexylvinyl]amino} fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid,
- (4- {[1-((3*S*)-3-methylpiperazinył)(1Z)-2-aza-2-(2-methylcyklohexyl)vinyl]-amino} fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid,

- (4- {[1-((3*S*)-3,4-dimethylpiperazinyl)(1*Z*)-2-aza-2-cyklohexylvinyl]amino}-  
fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid,
- (4- {[ (1*Z*)-2-aza-1-(3,3-dimethylpiperazinyl)-2-cyklohexylvinyl]amino} fenyl)-*N*-  
[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid,
- (4- {[1-((3*R*,5*R*)-3,5-dimethylpiperazinyl)(1*Z*)-2-aza-2-cyklohexylvinyl]amino}-  
fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid,
- (4- {[1-((3*S*)-3-methylpiperazinyl)(1*Z*)-2-aza-3-cyklohexylprop-1-enyl]amino}-  
fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid,
- (4- {[ (1*E*)-1-((3*S*)-3-methylpiperazinyl)-2-aza-2-(3-methylcyklohexyl)vinyl]-  
amino} fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid,
- (4- {[ (1*E*)-1-((3*S*)-3-methylpiperazinyl)-2-aza-2-(4-methylcyklohexyl)vinyl]-  
amino} fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid,
- (4- {[ (1*Z*)-2-aza-1-(2,6-dimethylpiperazinyl)-2-cyklohexylvinyl]amino} fenyl)-*N*-  
[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid,
- (4- {[ (1*E*)-2-((1*R*,2*R*)-2-methylcyklohexyl)-1-((3*S*)-3-methylpiperazinyl)-2-  
azavinyl]amino} fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid,
- (4- {[1-((3*S*)-3-methylpiperazinyl)(1*Z*)-2-aza-2-(4-methylcyklohexyl)vinyl]-  
amino} fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid,
- (4- {[1-((3*S*)-3-methylpiperazinyl)(1*Z*)-2-aza-2-cyklohexylvinyl]amino}-3-  
methoxyfenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid,
- (4- {[ (1*E*)-1-((3*S*)-3-methylpiperazinyl)-2-aza-2-(2-methoxycyklohexyl)vinyl]-  
amino} fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid,
- (4- {[ (1*E*)-1-((3*S*)-3-methylpiperazinyl)-2-aza-2-(4-methoxycyklohexyl)vinyl]-  
amino} fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid,
- (4- {[ (1*Z*)-2-aza-1-(3,5-dimethylpiperazinyl)-2-cyklohexylvinyl]amino} fenyl)-*N*-  
[2-(4-chlorfenyl)ethyl]karboxamid,
- [4- ( (1*E*)-2-aza-1-(3,5-dimethylpiperazinyl)-2-[4-(trifluormethyl)cyklohexyl]-  
vinyl]amino)fenyl]-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid,
- (4- {[ (1*Z*)-2-aza-1-(3,6-diazabicyklo[4.3.0]non-3-yl)-2-cyklohexylvinyl]amino}-  
fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid,
- (4- {[1-(3,5-dimethylpiperazinyl)(1*Z*)-2-aza-2-bicyklo[2.2.1]hept-2-ylvinyl]-  
amino} fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid,

- (4-{{(1Z)-2-aza-1-(3,5-dimethylpiperazinyl)-2-cyklohexylvinyl}amino}fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid,
- (4-{{(1Z)-2-aza-1-(3,5-dimethylpiperazinyl)-2-cyklohexylvinyl}amino}-5-chlor-2-methoxyfenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid,
- (4-{{[1-((3*S*)-3-methylpiperazinyl)(1Z)-2-aza-2-cyklohexylvinyl]amino}fenyl)-*N*-(2-indol-2-ylethyl)karboxamid,
- [4-({[(1Z)-2-aza-1-(3,5-dimethylpiperazinyl)-2-cyklohexylvinyl]amino}-methyl)fenyl]-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid,
- [4-({[(1Z)-2-aza-1-(2,5-dimethylpiperazinyl)-2-cyklohexylvinyl]amino}-methyl)fenyl]-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid,
- (4-{{[1-((3*S*,5*R*)-3,5-dimethylpiperazinyl)(1Z)-2-aza-2-cykloheptylvinyl]-amino}fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid,
- [4-({[1-[(3*S*)-3-(methylethyl)piperazinyl](1Z)-2-aza-2-cyklohexylvinyl]-amino}fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid,
- (4-{{(1Z)-2-aza-1-(3,5-dimethylpiperazinyl)-2-(2-methylcyklohexyl)vinyl]-amino}fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid,
- (4-{{(1Z)-2-aza-1-(3,5-dimethylpiperazinyl)-3-cyklohexylprop-1-enyl]amino}fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid,
- (4-{{(1*E*)-1-((3*S*)-3-methylpiperazinyl)-2-aza-2-cyklooktylvinyl]amino}fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid,
- (4-{{[1-((3*S*,5*R*)-3,5-dimethylpiperazinyl)(1Z)-2-aza-2-(3-methylcyklohexyl)-vinyl]amino}fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid,
- (4-{{[1-((3*S*,5*R*)-3,5-dimethylpiperazinyl)(1Z)-2-aza-2-(4-methylcyklohexyl)-vinyl]amino}fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid,
- (4-{{(1*E*)-2-((2*S*,1*R*)-2-methylcyklohexyl)-2-aza-1-(3,5-dimethylpiperazinyl)-vinyl]amino}fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid,
- (4-{{(1*E*)-2-((1*R*,2*R*)-2-methylcyklohexyl)-2-aza-1-(3,5-dimethylpiperazinyl)-vinyl]amino}fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid,
- (4-{{(1*E*)-2-((1*R*,2*R*)-2-methylcykloheptyl)-1-((3*S*)-3-methylpiperazinyl)-2-azavinyl]amino}fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid,
- (4-{{(1*E*)-1-((3*S*)-3-methylpiperazinyl)-2-aza-2-(2,2-dimethylcyklohexyl)-vinyl]amino}fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid,

(4-{[1-((3*S*,5*S*)-3,5-dimethylpiperazinyl)(1*Z*)-2-aza-2-(4-methylcyklohexyl)-vinyl]amino}fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid,

[4-({1-[(3*S*)-3-(2-methylthioethyl)piperazinyl](1*Z*)-2-aza-2-cyklohexylvinyl}amino)fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid,

(4-{[(1*Z*)-2-aza-1-(3,5-dimethylpiperazinyl)-2-cyklohexylvinyl]amino}-3-methoxyfenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid,

(4-{[(1*E*)-2-aza-1-(3,5-dimethylpiperazinyl)-2-(2-methoxycyklohexyl)-vinyl]amino}fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid,

(4-{[(1*E*)-2-aza-1-(3,5-dimethylpiperazinyl)-2-(4-methoxycyklohexyl)vinyl]-amino}fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid,

(4-{[(1*Z*)-2-aza-1-(3,5-dimethylpiperazinyl)-2-cyklohexylvinyl]amino}fenyl)-*N*-[2-(4-methoxyfenyl)ethyl]karboxamid,

{4-[((1*E*)-2-aza-1-{[2-(diethylamino)ethyl]amino}-2-cyklohexylvinyl)-amino]fenyl}-*N*-[2-(4-methoxyfenyl)ethyl]karboxamid,

(4-{[(1*E*)-1-((3*S*)-3-methylpiperazinyl)-2-aza-2-indan-2-ylvinyl]amino}fenyl)-*N*-[2-(4-fluorfenyl)ethyl]karboxamid,

[4-({(1*E*)-1-((3*S*)-3-methylpiperazinyl)-2-aza-2-[2-(methylethyl)fenyl]vinyl}-amino)fenyl]-*N*-[2-(4-chlorfenyl)ethyl]karboxamid,

{4-[((1*Z*)-2-aza-1-{[2-(dimethylamino)ethyl]benzylamino}-3-methylbut-1-enyl)amino]fenyl}-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid,

[4-({(1*E*)-2-aza-1-[(5[(dimethylamino)methyl](2-furyl))methyl]amino)-2-cyklohexylvinyl}amino)fenyl]-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid,

(4-{(1*Z*)-2-aza-1-(2,5-diazabicyklo[4.4.0]dec-2-yl)-2-cyklohexylvinyl]-amino}fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid,

(4-{[(1*Z*)-2-aza-1-(3,5-dimethylpiperazinyl)-2-cyklohexylvinyl]amino}fenyl)-*N*-(2-indol-3-ylethyl)karboxamid,

[4-({(1*E*)-2-aza-2-[4-(*terc*-butyl)cyklohexyl]-1-piperazinylvinyl}amino)fenyl]-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid,

[4-({1-[(3*S*)-3-(2-methylpropyl)piperazinyl](1*Z*)-2-aza-2-cyklohexylvinyl}-amino)fenyl]-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid,

(4-{[(1*E*)-1-((3*S*)-3-methylpiperazinyl)-2-aza-2-(3,3,5-trimethylcyklohexyl)-vinyl]amino}fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid,

(4- {[1-((3*S*,5*R*)-3,5-dimethylpiperazinyl)(1*Z*)-2-aza-2-cyklooktylvinyl]-  
 amino} fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid,  
 (4- [(1*E*)-2-aza-2-(2,6-dimethylcyklohexyl)-1-(3,5-dimethylpiperazinyl)-  
 vinyl]amino} fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid,  
 (4- {[ (1-*E*)-2-aza-2-(2,3-dimethylcyklohexyl)-1-(3,5-dimethylpiperazinyl)vinyl]-  
 amino} fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid,  
 (4- [(1*E*)-2-((1*R*,2*R*)-2-methylcykloheptyl)-2-aza-1-(3,5-dimethylpiperazinyl)-  
 vinyl]amino} fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid,  
 (4- {[ (1*E*)-2-((1*R*,2*R*)-2-ethylcyklohexyl)-1-((3*S*,5*R*)-3,5-dimethylpiperazinyl)-2-  
 azavinyl]amino} fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid,  
 (4- [(1*E*)-2-aza-(2,2-dimethylcyklohexyl)-1-(3,5-dimethylpiperazinyl)vinyl]-  
 amino} fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid,  
 (4- {[ (1*E*)-1-((3*S*)-3-methylpiperazinyl)-2-aza-2-(2-propylcyklohexyl)vinyl]-  
 amino} fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid,  
 (4- {[ (1*E*)-1-((3*S*)-3-methylpiperazinyl)-2-aza-2-(1,2,3,4-tetrahydronaftyl)-  
 vinyl]amino} fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid,  
 [4- ((1*Z*)-2-aza-2-cyklohexyl-1-[4-(2-furylkarbonyl) piperazinyl] vinyl) amino]-  
 fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid,  
 {4- [((1*Z*)-2-aza-1- {2-(dimethylamino)ethyl}benzylamino} hex-1-enyl) amino]-  
 fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid,  
 {4- [((1*Z*)-2-aza-1- {2-(dimethylamino)ethyl}[(4-methylfenyl)methyl] amino}-3-  
 methylbut-1-enyl) amino] fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid,  
 (4- {[ (1-*E*)-1-((3*S*)-3-methylpiperazinyl)-2-adamantan-2-yl-2-azavinyl]-  
 amino} fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid,  
 [4- ((1*E*)-1-((3*S*)-3-methylpiperazinyl)-2-aza-2-[2-(methylethyl)fenyl]vinyl)-  
 amino] fenyl)-*N*-[2-(4-methoxyfenyl)ethyl]karboxamid,  
 (4- {[ (1*E*)-2-((1*R*,5*R*)-2,6,6-trimethylbicyklo[3.1.1]hept-3-yl)-1-((3*S*)-3-  
 methylpiperazinyl)-2-azavinyl] amino} fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]-  
 karboxamid,  
 (4- {[ (1*E*)-1-((3*S*)-3-methylpiperazinyl)-2-((2*S*,3*S*,1*R*,5*R*)-2,6,6-trimethyl-  
 bicyklo[3.1.1]hept-3-yl)-2-azavinyl] amino} fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)-  
 ethyl]karboxamid,

(4-{{(1*E*)-1-((3*S*)-3-methylpiperazinyl)-2-((1*S*,5*S*,2*R*,3*R*)-2,6,6-trimethylbicyklo[3.1.1]hept-3-yl)-2-azavinyl}amino} fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid,

{4-(((1*Z*)-2-aza-1-{[2-(dimethylamino)ethyl]benzylamino}-2-cyklohexylvinyl)amino} fenyl)-*N*-(2-(2-thienyl(ethyl)karbroxamid,

[4-{{(1*E*)-1-((3*S*)-3-methylpiperazinyl)-2-aza-2-[4-(*terc*-butyl)cyklohexyl]-vinyl}amino} fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid,

(4-{{(1*E*)-1-((3*S*,5*R*)-3,5-dimethylpiperazinyl)-2-aza-2-(3,3,5-trimethylcyklohexyl)vinyl}amino} fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid,

(4-{{(1*E*)-1-((3*S*,5*R*)-3,5dimethylpiperazinyl)-2-aza-2-(2-propylcyklohexyl)vinyl}amino} fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid,

(4-{{(1*Z*)-2-aza-2-cyklohexyl-1-(3-fenylpiperazinyl)vinyl}amino} fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid,

(4-{{(1*E*)-2-aza-1-(3,5-dimethylpiperazinyl)-2-(1,2,3,4-tetrahydronaftyl)-vinyl}amino} fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid,

(4-{{(1*Z*)-2-aza-1-(3,5-dimethylpiperazinyl)-2-indan-2-ylvinyl}amino} fenyl)-*N*-[2-(4-methoxyfenyl)ethyl]karboxamid,

{4-(((1*Z*)-2-aza-1-{[2-(dimethylamino)ethyl][4-ethylfenyl)methyl]amino}-3-methylbut-1-enyl)amino} fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid,

(4-{{(1*E*)-2-adamantan-2-yl-2-aza-1-(3,5-dimethylpiperazinyl)vinyl}amino}-fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid,

{6-(((1*Z*)-2-aza-1-{[2-(dimethylamino)ethyl]benzylamino}-2-cyklohexylvinyl)amino)(3-pyridyl))-*N*-(2-fenylethyl) karboxamid,

(4-{{(1*E*)-2-aza-1-(3,5-dimethylpiperazinyl)-2-(2,6,6-trimethylbicyklo[3.1.1]hept-3-yl)vinyl}amino} fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid,

[4-{{(1*E*)-1-(3,5-dimethylpiperazinyl)-2-aza-2-[4-(*terc*-butyl)cyklohexyl]-vinyl}amino} fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid,

[4-{{(1*Z*)-2-aza-2-cyklohexyl-1-[(imidazol-2-ylmethyl)benzylamino]vinyl}-amino} fenyl)-*N*-(2-fenylethyl)karboxamid,

(4-{{(1*E*)-1-((3*S*)-3-methylpiperazinyl)-2-aza-2-(4-fenylcyklohexyl)vinyl}-amino} fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid,

{4-(((1*Z*)-2-aza-1-{[2-(dimethylamino)ethyl]benzylamino}-2-cyklohexylvinyl)amino} fenyl)-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid,

{4-(((1Z)-2-aza-1-{[2-(dimethylamino)ethyl]benzyl-amino}-2-cyklohexyl-  
 vinyl)amino]fenyl}-N-[2-(4bromfenyl)ethyl]karboxamid,  
 {4-(((1Z)-2-aza-1-{[2-(dimethylamino)ethyl]benzylamino}-2-cyklohexyl-  
 vinyl)amino]fenyl}-N-[2-(3-chlorfenyl)ethyl]karboxamid,  
 {4-(((1Z)-2-aza-1-{[2-(dimethylamino)ethyl]benzyl-amino}-2-cyklohexyl-  
 vinyl)amino]fenyl}-N-[2-(2chlorfenyl)ethyl]karboxamid,  
 {4-(((1Z)-2-aza-1-{[2-(dimethylamino)ethyl]benzylamino}-2-cyklohexyl-  
 vinyl)amino]fenyl}-N-[2-(4-chlorfenyl)ethyl]karboxamid,  
 {4-(((1Z)-2-aza-1-{[2-(dimethylamino)ethyl]benzylamino}-2-cyklohexyl-  
 vinyl)amino]fenyl}-N-[2-(2-fluorfenyl)ethyl]karboxamid,  
 {4-(((1Z)-2-aza-1-{[2-(dimethylamino)ethyl]benzylamino}-2-cyklohexyl-  
 vinyl)amino]fenyl}-N-[2-(2-fluorfenyl)ethyl]karboxamid,  
 {4-(((1Z)-2-aza-1-{[2-(dimethylamino)ethyl]benzylamino}-2-cyklohexyl-  
 vinyl)amino]fenyl}-N-(2-fenylethyl)karboxamid,  
 {4-(((1Z)-2-aza-1-{[2-(dimethylamino)ethyl]benzylamino}-2-cyklohexyl-  
 vinyl)amino]fenyl}-N-[2-(4-hydroxy-fenyl)ethyl]karboxamid,  
 {4-(((1Z)-2-aza-1-{[2-(dimethylamino)ethyl]benzylamino}-2-cyklohexyl-  
 vinyl)amino]fenyl}-N-(2-cyklohex-1-enylethyl) karboxamid,  
 (4-{[(1E)-2-aza-1-(3,5-dimethylpiperazynyl)-2-(4-fenylcyklohexyl)-  
 vinyl]amino} fenyl)-N-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid,  
 {4-(((1Z)-2-aza-1-{[2-(dimethylamino)ethyl][(4-methylfenyl)methyl]amino}-2-  
 cyklohexylvinyl)amino]fenyl}-N-[2-(2,4-dichlor-fenyl)ethyl]karboxamid,  
 {4-(((1Z)-2-aza-1-{[(2,4-dichlorfenyl)methyl][2-(dimethyl-amino)ethyl]amino}-  
 2-cyklohexylvinyl)amino]fenyl}-N-[2-(4-methoxyfenyl)ethyl]karboxamid,  
 {4-(((1Z)-2-aza-1-{[2-(dimethylamino)ethyl][(4-chlorfenyl)methyl]amino}-2-  
 cyklohexylvinyl)amino]fenyl}-N-[2-(4-methoxyfenyl)ethyl]karboxamid,  
 {4-(((1Z)-2-aza-1-{[2-(dimethylamino)ethyl][(2-chlorfenyl)methyl]amino}-2-  
 cyklohexyl-vinyl)amino]fenyl}-N-[2-(4-methoxyfenyl)ethyl]karboxamid,  
 {4-(((1Z)-2-aza-1-{[2-(dimethylamino)ethyl][(2-chlorfenyl)methyl]amino}-2-  
 cyklohexylvinyl)amino]fenyl}-N-[2-(4-methoxyfenyl)ethyl]karboxamid,  
 {4-(((1Z)-2-aza-1-{[2-(dimethyl-amino)ethyl]benzylamino}-2-cyklohexyl-  
 vinyl)amino]fenyl}-N-methyl-N-(2-fenylethyl)karboxamid,

{4-(((1Z)-2-aza-1-{[2-(dimethylamino)ethyl]benzylamino}-2-cyklohexyl-  
 vinyl)amino]fenyl}-N-[2-(4-methylfenyl)ethyl]karboxamid,  
 {4-(((1Z)-2-aza-1-{[2-(dimethylamino)ethyl]benzylamino}-2-cyklohexyl-  
 vinyl)amino]fenyl}-N-[2-(4-methoxyfenyl)ethyl]karboxamid,  
 {4-(((1Z)-2-aza-1-{[2-(dimethylamino)ethyl]benzyl-amino}-2-cyklohexyl-  
 vinyl)amino]fenyl}-N-[2-(3-methoxyfenyl)ethyl]karboxamid,  
 {4-(((1Z)-2-aza-1-{[2-(dimethylamino)ethyl]benzylamino}-2-cyklohexyl-  
 vinyl)amino]fenyl}-N-[2-(4-hydroxyfenyl)ethyl]karboxamid,  
 {4-(((1Z)-2-aza-1-{[2-(dimethylamino)ethyl]benzylamino}-2-cyklohexyl-  
 vinyl)amino]fenyl}-N-[2-(4-methoxyfenyl)ethyl]karboxamid,  
 {4-(((1Z)-2-aza-2-cyklohexyl-1-{[(4-fluorfenyl)methyl](2pyridylmethyl)amino}-  
 vinyl)amino]fenyl}-N-(2-fenylethyl)karboxamid,  
 [4-(((1E)-2-aza-1-[(1-[(4-chlorfenyl)methyl]-5-methylimidazol-4-yl)-  
 methyl)amino]-2-cyklohexylvinyl)amino]fenyl]-N-[2-(4-methoxyfenyl)ethyl]-  
 karboxamid,  
 {4-(((1Z)-2-aza-1-{[2(dimethylamino)ethyl][(4-ethylfenyl)methyl]amino}-2-  
 cyklohexylvinyl)amino]fenyl}-N-[2-(2,4-dichlor-fenyl)ethyl]karboxamid,  
 {4-(((1E)-2-aza-2-cyklohexyl-1-{[1-benzyl(4-piperidyl)]amino}vinyl)amino]-  
 fenyl}N-[2-(4-methoxyfenyl)ethyl]karboxamid,  
 3-{4-(((1Z)-2-aza-1-{[2-(dimethylamino)ethyl]benzylamino}-2-cyklohexyl-  
 vinyl)amino]fenyl}-N-(2fenylethyl) propanamid,  
 {4-(((1Z)-2-aza-1-{[2-(dimethylamino)ethyl]benzylamino}-2-cyklohexyl-  
 vinyl)amino]fenyl}-N-[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]karboxamid,  
 {4-(((1Z)-2-aza-1-{[2(dimethylamino)ethyl][(3-methylfenyl)methyl]amino}-2-  
 cyklohexyl-vinyl)amino]fenyl}-N-[2-(4-methoxyfenyl)ethyl]karboxamid,  
 {4-(((1Z)-2-aza-1-{[2-(dimethylamino)ethyl]benzylamino}-2-cyklohexyl-  
 vinyl)amino]fenyl}-N-[2-(3,4-dimethoxyfenyl)ethyl]karboxamid,  
 {4-(((1Z)-2-aza-1-{[2-(dimethylamino)ethyl]benzyl-amino}-2-cyklohexyl-  
 vinyl)amino]fenyl}-N-[2-(2,5-dimethoxyfenyl)ethyl]karboxamid,  
 {4-(((1Z)-2-aza-1-{[2-(dimethylamino)ethyl][(4-methoxyfenyl)methyl]amino}2-  
 cyklohexylvinyi)amino]fenyl}-N-[2-(4-methoxyfenyl)ethyl]karboxamid,  
 {4-(((1Z)-2-aza-1-{[2-(dimethylamino)ethyl][(3-methoxyfenyl)methyl]amino}2-  
 cyklohexyl-vinyl)amino]fenyl}-N-[2-(4-methoxyfenyl)ethyl]karboxamid,

{4-(((1Z)-2-aza-1-{[2-(dimethylamino)ethyl][(3-ethylfenyl)methyl]amino}-2-cyklohexylvinyl)amino]fenyl}-N-[2-(4-methoxyfenyl)ethyl]karboxamid,  
 {4-(((1Z)-2-aza-1-{[2-(dimethylamino)ethyl](4-chinolymethyl)amino}-2-cyklohexylvinyl)amino]fenyl}-N-[2-(4-methoxy-fenyl)ethyl]karboxamid,  
 {4-(((1Z)-2-aza-1-{[2-(dimethylamino)ethyl]benzylamino}-2-cyklohexylvinyl)amino]fenyl}-N-(2,2-difenylethyl)karboxamid,  
 {4-(((1Z)-2-aza-1-{[2-(dimethylamino)ethyl]benzylamino}-2-cyklohexylvinyl)amino]fenyl}-N-(2,2-difenylethyl)karboxamid,  
 {4-(((1Z)-2-aza-1-{[2-(dimethylamino)ethyl]benzylamino}-2-cyklohexylvinyl)amino]fenyl}-N-(2-fenylethyl)-N-benzylkarboxamid a  
 (acetyloxy)methyl-(2S)-4-((E)-{[4-({[2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]amino}-karbonyl)fenyl]amino}-{[(1S,2S,3S,5R)2,6,6-trimethylbicyklo[3.1.1]hept-3-yl]imino}methyl)-2-methylpiperazin-1-karboxylát.

### Příklad 120

*In vivo* studie MC4-R agonistů na příjem energie, tělesnou hmotnost, hyperinsulinémii a hladinu glukosy.

*In vivo* studie byly provedeny za účelem zjištění účinků MC4-R agonistů na příjem energie, tělesnou hmotnost, hyperinsulinémii a hladinu glukosy. Veškeré studie byly prováděny na samčích 9-10 týdnů starých ob/ob myších, které jevíly známkou propuknutí obezity, inzulinové rezistence a diabetes v důsledku deficiencie leptinu. Myši byly před provedením studií aklimatizovány po dobu 1 týdne na zařízení a chovány samostatně v klecích. Paralelně se prováděly studie na myších, které byly ošetřovány nosičem (kontrolní skupina) a léčivem. V několika denních studiích byla u myší sledována (8-15 na skupinu) základní tělesná hmotnost, hladina glukosy (na lačno), insulínu, krevních lipidů a energetické výdaje. Poté bylo myším injektováno dvakrát denně (9:00 a 17:00) 3 mg/kg MC4-R agonisty 4-[(N-cyklohexyl-3,5-dimethyl-piperazin-1-karboximidoyl)-amino]-N-[2-(2,4-dichlorfenyl)-ethyl]-benzamidu po dobu 4 týdnů. Tělesná hmotnost, jakož i příjem stravy a vody byly denně sledovány. Pro měření hladin glukosy (na lačno), insulínu a lipidů jednou týdně byla zvířata do konce studie hladověna přes noc. Energetické výdaje (rychlost metabolismu

v klidu, tzn. spotřeba  $O_2$  a produkce  $CO_2$ ) byly sledovány ve vzduchotěsné komoře na konci studie na živých zvířatech. Spotřeba  $O_2$  a produkce  $CO_2$  byla měřena na Oxyman systems (Columbus Instruments). Perorální glukosotoleranční test (OGTT – rutinní test na diabetes a glukosovou toleranci) byl prováděn na konci studie na myších, které byly hladověny přes noc. Hladiny krevní glukosy a perorální glukosotoleranční test byly měřeny pomocí monitoru glukosy (Onetouch sold by Lifescan). Volné mastné kyseliny byly měřeny pomocí nesterifikovaných volných mastných kyselin enzymatickým testem (Waco Chemicals). Hladiny sérového insulinu byly měřeny imunologickým testem (Alpco).

## Výsledky

Na obrázku 1 je uveden účinek 4-[(*N*-cyklohexyl-3,5-dimethyl-piperazin-1-karboximidoyl)-amino]-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)-ethyl]-benzamidu na příjem potravy. Obrázek 1 ukazuje celkový příjem potravy uvedený v gramech/myš/den v průběhu 4 týdnů. Potrava byla sledována každé ráno. Kumulativní přísun potravy reprezentuje celkové množství v gramech spotřebované myši v průběhu studie. Každá skupina (pro nosič nebo léčivo) činila 15 myší. Jak je uvedeno na obrázku 1, signifikantní redukce přísunu potravy se projevila u myší, které byly ošetřovány IP 4-[(*N*-cyklohexyl-3,5-dimethyl-piperazin-1-karboximidoyl)-amino]-*N*-[2-(2,4-dichlor-fenyl)-ethyl]-benzamidem po dobu 4 týdnů.

Na obrázku 2 je uveden účinek 4-[(*N*-cyklohexyl-3,5-dimethyl-piperazin-1-karboximidoyl)-amino]-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)-ethyl]-benzamidu na tělesnou hmotnost. Obrázek 2 ukazuje redukci tělesné hmotnosti uvedenou v gramech/myš/den v průběhu 4 týdnů. Myši byly váženy každé ráno. Na konci studie vážily myši ošetřované léčivem o 19% méně než myši ošetřované nosičem. Každá skupina (pro nosič nebo léčivo) činila 15 myší. Jak je uvedeno na obrázku 2, signifikantní redukce tělesné hmotnosti se projevila u myší, které byly ošetřovány IP 4-[(*N*-cyklohexyl-3,5-dimethyl-piperazin-1-karboximidoyl)-amino]-*N*-[2-(2,4-dichlor-fenyl)-ethyl]-benzamidem po dobu 4 týdnů.

Na obrázku 3 je uveden účinek 4-[(*N*-cyklohexyl-3,5-dimethyl-piperazin-1-karboximidoyl)-amino]-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)-ethyl]-benzamidu na hladinu krevní glukosy. Obrázek 3 ukazuje hladiny krevní glukosy v mg glukosy/dl krve. Myši byly přes noc vyhladověny a hladiny glukosy byly měřeny následující den v 8:00. Myši ošetřované nosičem vykazovaly přírůstek krevní glukosy v souladu s rychlou progresí diabetes, zatímco u myši ošetřované léčivem docházelo k výraznému úbytku (47% úbytek). Každá skupina (pro nosič nebo léčivo) činila 8 myši. Jak je uvedeno na obrázku 3, signifikantní snížení hladin glukosy (na lačno) se projevila u myši, které byly ošetřovány IP 4-[(*N*-cyklohexyl-3,5-dimethyl-piperazin-1-karboximidoyl)-amino]-*N*-[2-(2,4-dichlor-fenyl)-ethyl]-benzamidem po dobu 4 týdnů.

Na obrázku 4 je uveden účinek 4-[(*N*-cyklohexyl-3,5-dimethyl-piperazin-1-karboximidoyl)-amino]-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)-ethyl]-benzamidu na hladinu glukosy během perorálního glukoso-tolerančního testu (OGTT). Obrázek 4 ukazuje OGTT prováděný na konci studie na myších, které byly vyhladověny přes noc. Hladiny krevní glukosy jsou vyjádřeny jako mg glukosy na dl krve. Hladiny glukosy byly měřeny následující ráno: 90 minut před a 25, 60 a 120 minut po perorálním podání (2 mg/kg). Perorálně podávaná glukosa rychle zvyšovala hladinu krevní glukosy, podobně jako u jídla, a odpověď na tuto exogenní glukosu umožnila měření, jako dobře tělo reguluje homeostázu glukosy. Jak je uvedeno na obrázku 4, myši ošetřované nosičem vykazovaly zvýšenou odpověď na glukosu v souladu s jejich diabetickým stavem, zatímco myši ošetřované léčivem měly velmi zlepšené zpracování glukosy, což je ilustrováno 45% úbytkem plochy pod křivkou. Každá skupina (pro nosič nebo léčivo) činila 15 myši.

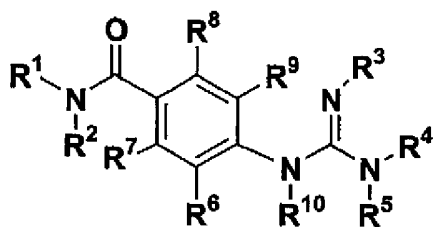
Na obrázku 5 je uveden účinek 4-[(*N*-cyklohexyl-3,5-dimethyl-piperazin-1-karboximidoyl)-amino]-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)-ethyl]-benzamidu na hladiny volných mastných kyselin (FFA). Na obrázku 5 je vyjádřeno FFA jako mmoly FFA na l séra. Myši byly přes noc vyhladověny a hladiny volné mastné kyseliny byly měřeny následující den v 8:00. Jak je uvedeno na obrázku 5, myši ošetřené nosičem měly v průběhu studie hladiny FFA zvýšené v souladu s jejich obézním

stavem, zatímco u myši s diabetes ošetřovaných léčivem se projevilo dramatické 50% snížení hladin.

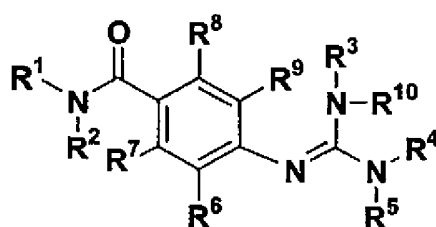
Na obrázku 6 je uveden účinek 4-[(*N*-cyklohexyl-3,5-dimethyl-piperazin-1-karboximidoyl)-amino]-*N*-[2-(2,4-dichlorfenyl)-ethyl]-benzamidů na hladiny sérového insulinu. Hladiny sérového insulinu byly měřeny jednu hodinu po jednorázové IP dávce 1 a 3 mg/kg ob/ob myším, které byly přes noc vyhladověny. Na obrázku 6 jsou hladiny sérového insulinu vyjádřeny jako ng insulinu na ml séra. Jak je uvedeno na obrázku 6, vykazovaly myši ošetřované léčivem na dávce závislé snížení hladin sérového insulinu (27%, resp. 55%) v porovnání se skupinou, které byl podáván nosič. Každá skupina (která byla ošetřována nosičem nebo léčivem) činila 6 myši.

## PATENTOVÉ NÁROKY

1. Sloučenina obecného vzorce (IA) nebo (IB)



IA



IB

kde

substituent  $R^1$  je vybrán ze skupiny sestávající se z H, a substituovaných a nesubstituovaných arylalkylových, heteroarylalkylových, arylových, heteroarylových, heterocyklylových, cykloalkylových, heterocyklylalkylových, cykloalkylalkylových, alkenylových, alkynylových a alkylových skupin;

substituent  $R^2$  je vybrán ze skupiny sestávající se ze substituovaných a nesubstituovaných arylalkylových, heteroarylalkylových, arylových, heteroarylových, heterocyklylových, cykloalkylových, heterocyklylalkylových, cykloalkylalkylových, alkenylových, alkynylových a alkylových skupin;

substituent  $R^3$  je vybrán ze skupiny sestávající se ze substituovaných a nesubstituovaných alkylových, alkenylových, alkynylových, cykloalkylových, heteroarylových, heterocyklylových, heterocyklylalkylových, arylalkylových, heteroarylalkylových a cykloalkylalkylových skupin;

substituent  $R^4$  je vybrán ze skupiny sestávající se ze substituovaných a nesubstituovaných alkylových, alkenylových, alkynylových, cykloalkylových, arylových, heteroarylových, heterocyklylových, arylalkylových, heteroarylalkylových a cykloalkylalkylových skupin;

substituent  $R^5$  je vybrán ze skupiny sestávající se ze substituovaných a nesubstituovaných alkylových, alkenylových, alkynylových, cykloalkylových,

arylových, heteroarylových, heterocyklylových, arylalkylových, heteroarylalkylových a cykloalkylalkylových skupin; nebo

substituent  $R^4$  a  $R^5$  společně s dusíkem, kterému jsou připojeny, vytvářejí substituovanou nebo nesubstituovanou heterocyklylovou nebo heteroarylovou skupinu;

substituenty  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  a  $R^9$  mohou být stejné nebo rozdílné a jsou každý nezávisle vybrány ze skupiny sestávající se z H, Cl, I, F, Br, OH,  $NH_2$ , CN,  $NO_2$ , substituovaných a nesubstituovaných alkoxy skupin, aminoskupin, alkylových, alkenylových, alkynylových skupin, alkylaminoskupin, dialkylaminoskupin, cykloalkylových skupin, heterocyklylaminoskupin, heteroarylaminoskupin, aminokarbonylových, alkylaminokarbonylových, dialkylaminokarbonylových, cykloalkylaminokarbonylových, arylaminokarbonylových, heterocyklylaminokarbonylových a heteroarylaminokarbonylových skupiny; a

substituent  $R^{10}$  je vybrán ze skupiny sestávající se z H, substituovaných a nesubstituovaných alkylových, alkenylových, alkynylových, cykloalkylalkylových, arylových a arylalkylových skupin; a

jejich proléčiva, farmaceuticky přijatelné soli, jejich stereoizomery, tautomery, hydráty, hydridy nebo solváty.

2. Sloučenina podle nároku 1, kde substituent  $R^2$  je vybrán ze skupiny sestávající se ze substituovaných a nesubstituovaných arylalkylových, alkenylových, heteroarylalkylových a heterocyklylalkylových skupin.

3. Sloučenina podle nároku 1, kde substituent  $R^3$  je vybrán ze skupiny sestávající se ze substituovaných a nesubstituovaných cykloalkylových, alkenylových, alkylových a arylových skupin.

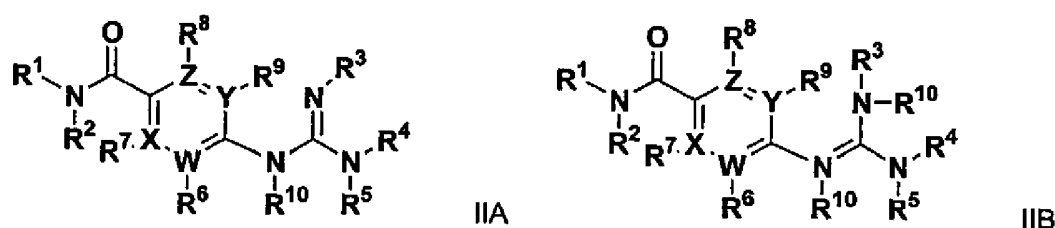
4. Sloučenina podle nároku 1, kde substituenty  $R^4$  a  $R^5$  mohou být stejné nebo rozdílné a jsou každý nezávisle vybrány ze skupiny sestávající se ze

substituovaných a nesubstituovaných alkylových, arylalkylových a heteroarylalkylových skupin.

5. Sloučenina podle nároku 1, kde substituenty  $R^4$  a  $R^5$  společně s dusíkem, kterému jsou připojeny, vytvářejí substituovanou nebo nesubstituovanou heterocyklylovou skupinu.

6. Sloučenina podle nároku 5, kde substituenty  $R^4$  a  $R^5$  společně s dusíkem, kterému jsou připojeny, vytvářejí substituovanou nebo nesubstituovanou nasycenou heterocyklylovou skupinu obsahující alespoň jeden heteroatom vybraný ze skupiny sestávající se z O, S a N kromě atomu N, ke kterému jsou substituenty  $R^4$  a  $R^5$  připojeny.

7. Sloučenina obecného vzorce (IIA) nebo (IIB):



kde

alespoň jeden z W, X, Y nebo Z je atom dusíku vytvářející např. pyridylovou skupinu;

substituent  $R^1$  je vybrán ze skupiny sestávající se z H, a substituovaných a nesubstituovaných arylalkylových, heteroarylalkylových, arylových, heteroarylových, heterocyklylových, cykloalkylových, heterocyklylalkylových, cykloalkylalkylových, alkenylových, alkynylových a alkylových skupin;

substituent  $R^2$  je vybrán ze skupiny sestávající se ze substituovaných a nesubstituovaných arylalkylových, heteroarylalkylových, arylových, heteroarylových, heterocyklylových, cykloalkylových, heterocyklylalkylových, cykloalkylalkylových, alkenylových, alkynylových a alkylových skupin;

substituent  $R^3$  je vybrán ze skupiny sestávající se z H substituovaných a nesubstituovaných alkylových, alkenylových, alkynylových, cykloalkylových, heteroarylových, heterocyklylových, heterocyklylalkylových, arylalkylových, heteroarylalkylových a cykloalkylalkylových skupin;

substituent  $R^4$  je vybrán ze skupiny sestávající se z H, a substituovaných a nesubstituovaných alkylových, alkenylových, alkynylových, cykloalkylových, arylových, heteroarylových, heterocyklylových, arylalkylových, heteroarylalkylových a cykloalkylalkylových skupin;

substituent  $R^5$  je vybrán ze skupiny sestávající se ze substituovaných a nesubstituovaných alkylových, alkenylových, alkynylových, cykloalkylových, arylových, heteroarylových, heterocyklylových, arylalkylových, heteroarylalkylových a cykloalkylalkylových skupin; nebo

substituenty  $R^4$  a  $R^5$  společně s dusíkem, kterému jsou připojeny, vytvářejí substituovanou nebo nesubstituovanou heterocyklylovou nebo heteroarylovou skupinu;

substituenty  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  a  $R^9$  mohou být stejné nebo rozdílné a jsou každý nezávisle vybrány ze skupiny sestávající se z H, Cl, I, F, Br, OH,  $NH_2$ , CN,  $NO_2$ , substituovaných a nesubstituovaných alkoxy skupin, aminoskupin, alkylových, alkenylových, alkynylových skupin, alkylaminoskupin, dialkylaminoskupin, cykloalkylových, heterocyklylaminoskupin, heteroarylaminoskupin, aminokarbonylových, alkylaminokarbonylových, dialkylaminokarbonylových, cykloalkylaminokarbonylových, arylaminokarbonylových, heterocyklylaminokarbonylových a heteroarylaminokarbonylových skupin;

kde substituenty  $R^6$  může chybět, pokud W je atom dusíku;

kde substituent  $R^7$  může chybět, pokud X je atom dusíku;

kde substituent  $R^8$  může chybět, pokud Z je atom dusíku;

kde substituent  $R^9$  může chybět, pokud Y je atom dusíku;

substituent  $R^{10}$  je vybrán ze skupiny sestávající se z H, a substituovaných a nesubstituovaných alkylových, alkenylových, alkynylových, cykloalkylalkylových, arylových a arylalkylových skupin.

jejich proléčiva, farmaceuticky přijatelné soli, jejich stereoizomery, tautomery, hydráty, hydridy nebo solváty.

8. Sloučenina podle nároku 7, kde substituent  $R^2$  je vybrán ze skupiny sestávající se ze substituovaných a nesubstituovaných arylalkylových, alkenylových, heteroarylalkylových a heterocyklylalkylových skupin.

9. Sloučenina podle nároku 7, kde substituent  $R^3$  je vybrán ze skupiny sestávající se ze substituovaných a nesubstituovaných cykloalkylových, alkenylových, alkylových a arylových skupin.

10. Sloučenina podle nároku 7, kde substituenty  $R^4$  a  $R^5$  mohou být stejné nebo rozdílné a jsou každý nezávisle vybrány ze skupiny sestávající se ze substituovaných a nesubstituovaných alkylových, arylalkylových a heteroarylalkylových skupin.

11. Sloučenina podle nároku 7, kde substituenty  $R^4$  a  $R^5$  společně s dusíkem, kterému jsou připojeny, vytvářejí substituovanou nebo nesubstituovanou heterocyklylovou skupinu.

12. Sloučenina podle nároku 11, kde substituenty  $R^4$  a  $R^5$  společně s dusíkem, kterému jsou připojeny, vytvářejí substituovanou nebo nesubstituovanou nasycenou heterocyklylovou skupinu obsahující alespoň jeden heteroatom vybraný ze skupiny sestávající se z O, S a N kromě atomu N, ke kterému jsou substituenty  $R^4$  a  $R^5$  připojeny.

13. Přípravek, vyznačující se tím, že zahrnuje sloučeninu podle nároku 1 a farmaceuticky přijatelný nosič.

14. Způsob, vyznačující se tím, že ošetření onemocnění zprostředkované MC4-R zahrnuje, při potřebě takového ošetření, podání sloučeniny podle nároku 1 subjektu.

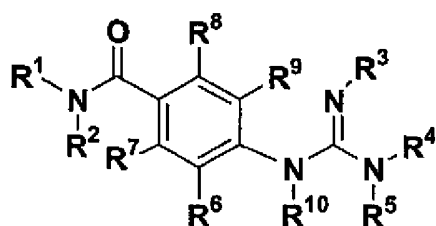
15. Způsob podle nároku 14, vyznačující se tím, že onemocnění je obezita nebo diabetes 2. typu.

16. Přípravek, vyznačující se tím, že zahrnuje sloučeninu podle nároku 7 a farmaceuticky přijatelný nosič.

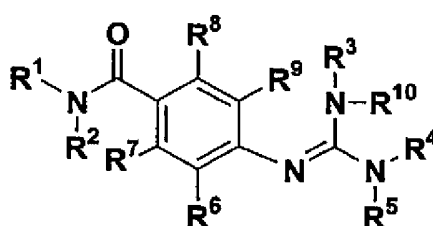
17. Způsob, vyznačující se tím, že ošetření onemocnění zprostředkované MC4-R zahrnuje, při potřebě takového ošetření, podání sloučeniny podle nároku 7 subjektu.

18. Způsob podle nároku 17, vyznačující se tím, že onemocnění je obezita nebo diabetes 2. typu.

19. Sloučenina obecného vzorce (IA) nebo (IB)



IA



IB

kde

substituent  $R^1$  je vybrán ze skupiny sestávající se z H, a substituovaných a nesubstituovaných arylalkylových, heteroarylalkylových, arylových, heteroarylových, heterocyklylových, cykloalkylových, heterocyklylalkylových, cykloalkylalkylových, alkenylových, alkynylových a alkylových skupin;

substituent  $R^2$  je vybrán ze skupiny sestávající se ze substituovaných a nesubstituovaných arylalkylových, heteroarylalkylových, arylových, heteroarylových, heterocyklylových, cykloalkylových, heterocyklylalkylových, cykloalkylalkylových, alkenylových a alkynylových skupin;

substituent  $R^3$  je vybrán ze skupiny sestávající se ze substituovaných a nesubstituovaných alkylových, alkenylových, alkynylových, cykloalkylových, heteroarylových, heterocyklylových, heterocyklylalkylových, arylalkylových, heteroarylalkylových a cykloalkylalkylových skupin;

substituent  $R^4$  je vybrán ze skupiny sestávající se z H, a substituovaných a nesubstituovaných alkylových, alkenylových, alkynylových, cykloalkylových, arylových, heteroarylových, heterocyklylových, arylalkylových, heteroarylalkylových a cykloalkylalkylových skupin;

substituent  $R^5$  je vybrán ze skupiny sestávající se ze substituovaných a nesubstituovaných alkylových, alkenylových, alkynylových, cykloalkylových, arylových, heteroarylových, heterocyklylových, arylalkylových, heteroarylalkylových a cykloalkylalkylových skupin; nebo

substituent  $R^4$  a  $R^5$  společně s dusíkem, kterému jsou připojeny, vytvářejí substituovanou nebo nesubstituovanou heterocyklylovou nebo heteroarylovou skupinu;

substituenty  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  a  $R^9$  mohou být stejné nebo rozdílné a jsou každý nezávisle vybrány ze skupiny sestávající se z H, Cl, I, F, Br, OH, NH<sub>2</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, a substituovaných a nesubstituovaných alkoxy skupin, aminoskupin, alkylových, alkenylových, alkynylových skupin, alkylaminoskupin, dialkylaminoskupin, cykloalkylových skupin, heterocyklylaminoskupin, heteroarylaminoskupin, aminokarbonylových, alkylaminokarbonylových, dialkylaminokarbonylových, cykloalkylaminokarbonylových, arylaminokarbonylových, heterocyklylaminokarbonylových a heteroarylaminokarbonylových skupin; a

substituent  $R^{10}$  je vybrán ze skupiny sestávající se z H, a substituovaných a nesubstituovaných alkylových, alkenylových, alkynylových, cykloalkylalkylových, arylových a arylalkylových skupin; a

jejich proléčiva, farmaceuticky přijatelné soli, jejich stereoizomery, tautomery, hydráty, hydridy nebo solváty.

20. Sloučenina podle nároku 19, kde substituent  $R^2$  je vybrán ze skupiny sestávající se ze substituovaných a nesubstituovaných arylalkylových, alkenylových, heteroarylalkylových a heterocyklylalkylových skupin.

21. Sloučenina podle nároku 19, kde substituent  $R^3$  je vybrán ze skupiny sestávající se ze substituovaných a nesubstituovaných cykloalkylových, alkenylových, alkylových a arylových skupin.

22. Sloučenina podle nároku 19, kde substituenty  $R^4$  a  $R^5$  mohou být stejné nebo rozdílné a jsou každý nezávisle vybrány ze skupiny sestávající se ze substituovaných a nesubstituovaných alkylových, arylalkylových a heteroarylalkylových skupin.

23. Sloučenina podle nároku 19, kde substituenty  $R^4$  a  $R^5$  společně s dusíkem, kterému jsou připojeny, vytvářejí substituovanou nebo nesubstituovanou heterocyklylovou skupinu.

24. Sloučenina podle nároku 23, kde substituenty  $R^4$  a  $R^5$  společně s dusíkem, kterému jsou připojeny, vytvářejí substituovanou nebo nesubstituovanou nasycenou heterocyklylovou skupinu obsahující alespoň jeden heteroatom vybraný ze skupiny sestávající se z O, S a N kromě atomu N, ke kterému jsou substituenty  $R^4$  a  $R^5$  připojeny.

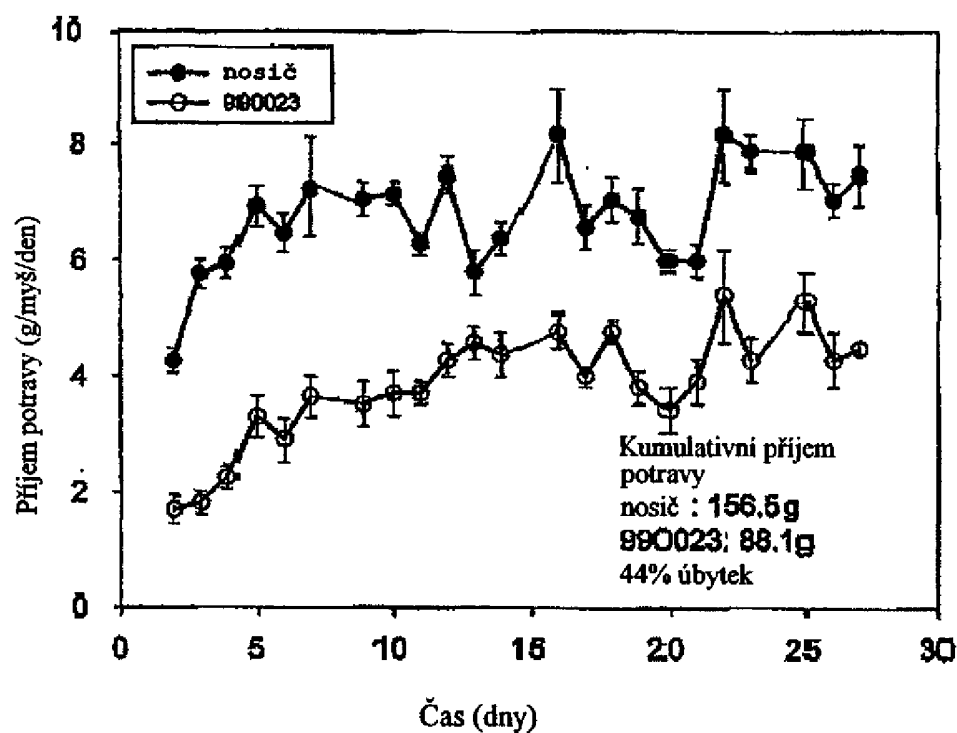
25. Přípravek, vyznačující se tím, že zahrnuje sloučeninu podle nároku 19 a farmaceuticky přijatelný nosič.

26. Způsob, vyznačující se tím, že ošetření onemocnění zprostředkované MC4-R zahrnuje, při potřebě takového ošetření, podání sloučeniny nebo přípravku podle nároku 19 subjektu.

27. Způsob podle nároku 26, vyznačující se tím, že onemocnění je obezita nebo diabetes 2. typu.

22.05.03

7V 2003-882



Obr. 1

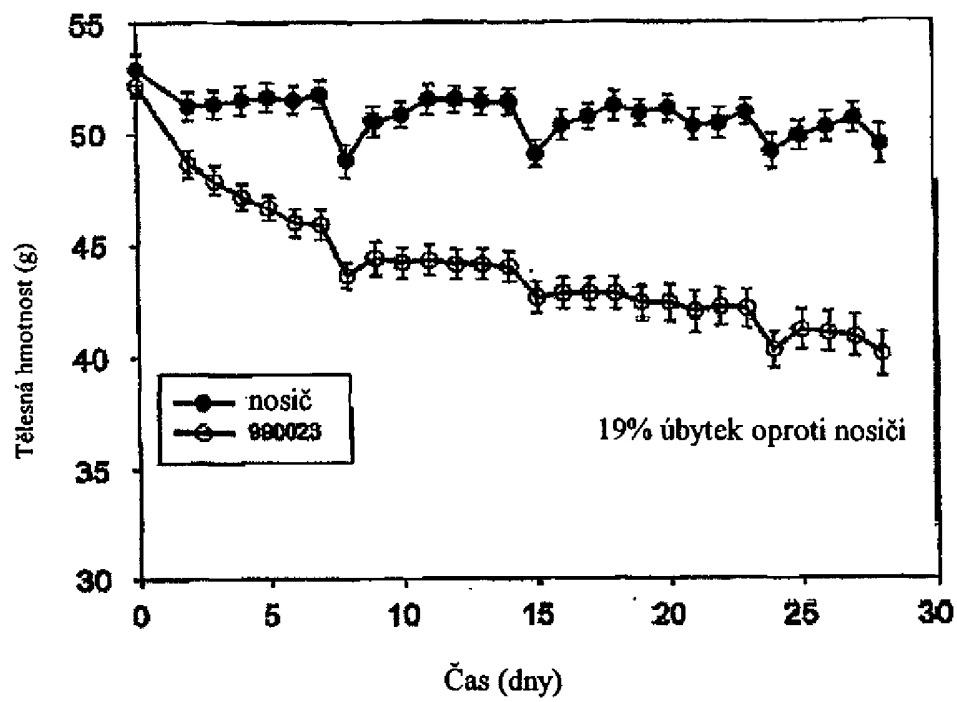
Obr. 1-6

10.7.2003 *humer*

22.05.03

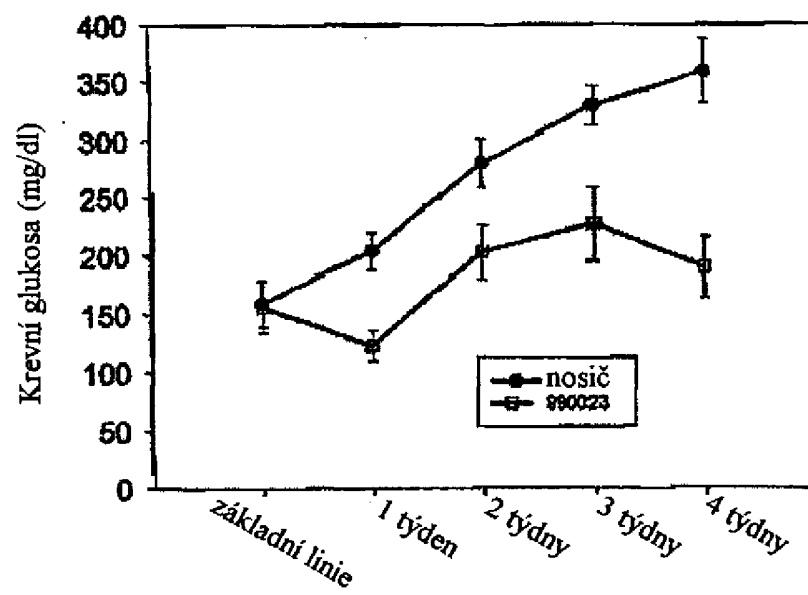
2

7/1 2003-PP2



Obr. 2

22.05.03

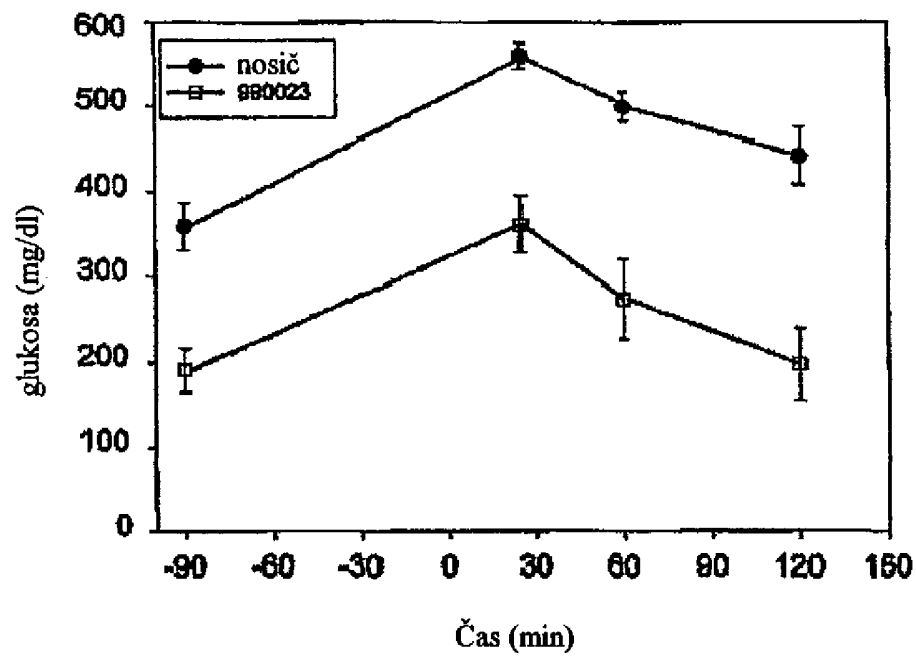


Obr. 3

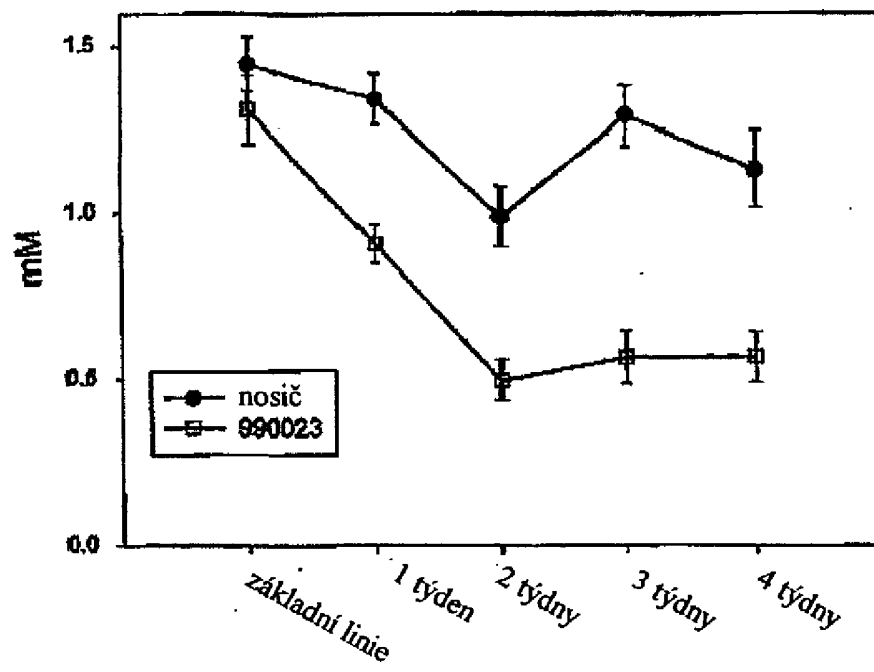
22.05.03

7/1 2003-PFL

4



Obr. 4

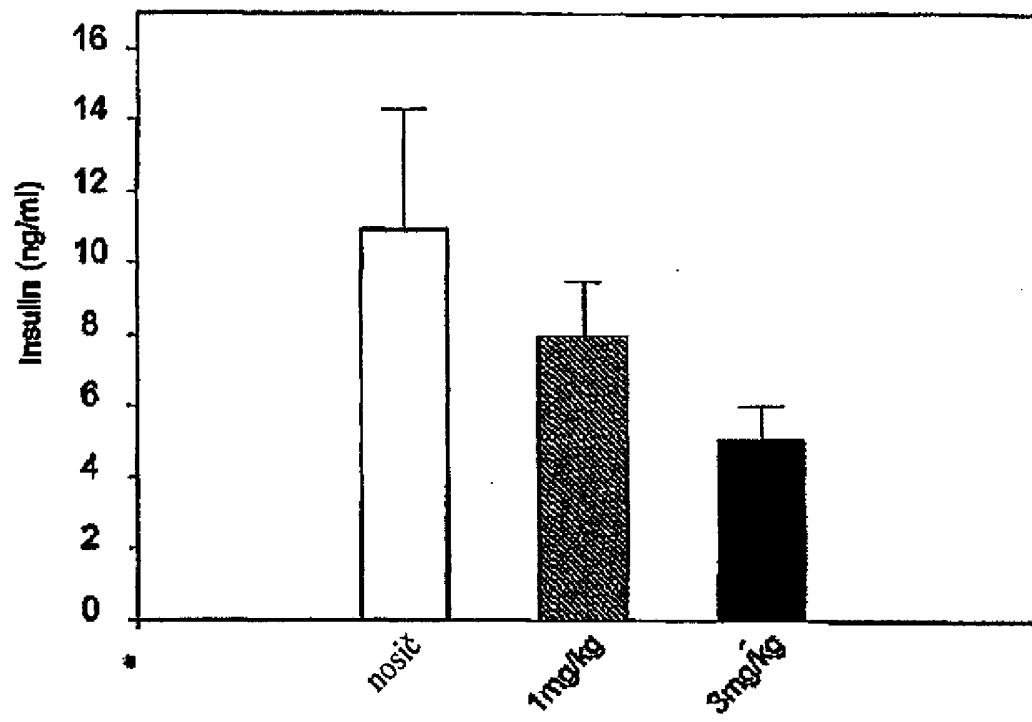


Obr.5

22.05.03

6

71 2003-182



Obr. 6