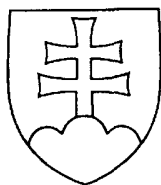


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

287806

(13) Druh dokumentu: B6

(51) Int. Cl. (2011.01):

C07D 209/00
A61K 31/00
A61P 3/00
C07D 307/00
C07D 401/00
C07D 403/00
A61P 43/00
A61P 9/00
C07D 405/00
C07D 409/00

- (21) Číslo prihlášky: 1610-2003
(22) Dátum podania prihlášky: 24. 5. 2002
(24) Dátum nadobudnutia účinkov patentu: 4. 10. 2011
Vestník ÚPV SR č.: 10/2011
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 60/301 644
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: 28. 6. 2001
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: US
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: 3. 8. 2004
Vestník ÚPV SR č.: 8/2004
(47) Dátum sprístupnenia patentu verejnosti: 23. 9. 2011
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(67) Číslo pôvodnej prihlášky úžitkového vzoru v prípade odbočenia:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: PCT/IB02/01876
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: WO03/002533
(96) Číslo podania európskej patentovej prihlášky:

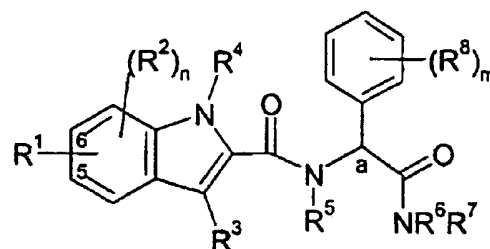
(73) Majiteľ: PFIZER PRODUCTS INC., Groton, CT, US;

(72) Pôvodca: Bernartino Peter, Groton, CT, US;
Blize Alan Elwood, Groton, CT, US;
Bronk Brian Scott, Groton, CT, US;
Cheng Hengmiao, Groton, CT, US;
Huatan Hiep, Sandwich, Kent, GB;
Li Jin, Groton, CT, US;
Mason Clive Philip, Sandwich, Kent, GB;

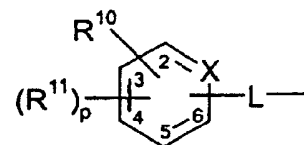
(74) Zástupca: Bezák Marián, Ing., Bratislava, SK;

(54) Názov: Triamid-substituované indoly, benzofurány a benzotiofény ako inhibítory mikrozómového proteínu prenášajúceho triglyceridu (MTP) a/alebo sekrécie apolipoproteínu B (Apo B)

(57) Anotácia:
Zlúčenina všeobecného vzorca (1) alebo farmaceuticky prijateľná soľ, alebo stereoizomér tejto zlúčeniny, v ktorej R¹ znamená substituent na polohe 5 alebo 6 zlúčeniny všeobecného vzorca (1), pričom znamená zvyšok všeobecného vzorca (D), a je chirálny uhlík, m je číslo 0, n je číslo 0, p je číslo 0 alebo 1, L znamená skupinu -C(O)N(R⁹)-, X znamená skupinu C(R^c), Z¹ je skupina -(CR^aR^b)_v-, v ktorej v je nezávislé číslo od 1 do 6; a ostatné symboly majú rad významov definovaných v opise. Výhodnou zlúčeninou je (S)-N-{2-[benzyl(metyl)amino]-2-oxo-1-fenyletyl]-1-metyl-5-[4'-(trifluórmetyl)[1,1'-bifenyl]-2-karboxamido]-1H-indol-2-karboxamid. Do rozsahu riešenia podľa vynálezu patrí farmaceutická kompozícia obsahujúca terapeuticky účinné množstvo tejto zlúčeniny a farmaceutická kompozícia na použitie na liečenie obezity u zvierat.



(1)



(D)

Oblasť techniky

Vynález sa týka triamid-substituovaných heterobicyklických zlúčenín. Tieto zlúčeniny sú inhibítormi mikrozómového proteínu prenášajúceho triglyceridy (MTP) a/alebo sekrécie apolipoproteínu B (Apo B), a teda sú použiteľné na liečbu obezity, aterosklerózy, na zníženie hladiny sérových lipidov a príbuzných chorôb a/alebo chorobných stavov podávaním týchto zlúčenín, či už samostatných, alebo v kombinácii s ďalšími liekmi vrátane látok znižujúcich hladinu lipidov. Vynález sa ďalej týka farmaceutickej kompozície obsahujúcej tieto zlúčeniny a jej použitia na liečenie obezity u zvierat. Vynález sa ďalej týka určitých postupov a s nimi súvisiacich medziproduktov, ktoré sú vhodne použiteľné na prípravu zlúčenín podľa predloženého vynálezu.

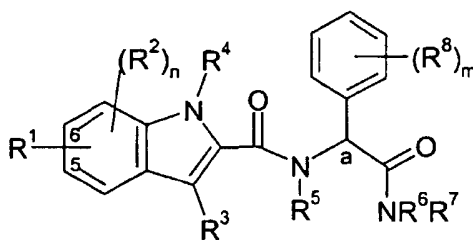
Doterajší stav techniky

Mikrozómový proteín prenášajúci triglyceridy (MTP) katalyzuje transport triglyceridov, cholesterylesteru a fosfolipidov, a pokladá sa za predpokladaný mediátor zostavenia lipoproteínov obsahujúcich Apo B, biomolekúl, ktoré prispievajú k tvorbe aterosklerotických lézií. Konkrétne možno uviesť, že subcelulárna (lúmen mikrozómová frakcia) a tkanivová distribúcia (pečeň a črevo) MTP viedli k úvahe, že hrá úlohu v zostavení plazmatických lipoproteínov, pretože tieto miesta sú práve miestami zostavenia plazmatických lipoproteínov. Schopnosť MTP katalyzovať transport triglyceridu medzi membránami je v súlade s týmto predpokladom a vedie k domnienke, že MTP môže katalyzovať transport triglyceridu z miesta jeho syntézy v membráne endoplazmatického retikula k nascentnej (vznikajúcej) lipoproteínovej častici v lúmene endoplazmatického retikula.

V súlade s tým zlúčeniny, ktoré inhibujú MTP a/alebo inhibujú sekréciu Apo B, sú užitočné v liečbe aterosklerózy a ďalších príbuzných stavov. Takéto zlúčeniny sú tiež užitočné pri liečení ďalších chorôb alebo chorobných stavov, v ktorých sa môžu redukovať sérové hladiny cholesterolu a hladiny triglyceridu s tým, že sa inhibuje MTP a/alebo Apo B sekrécia. K takýmto chorobným stavom patrí napríklad hypercholesterolémia, hypertriglyceridémia, pankreatitída a obezita a hypercholesterolémia, hypertriglyceridémia a hyperlipidémia asociované s pankreatitídou, obezitou a diabetes. Kvôli detailnej diskusii pozri napríklad publikácie: Wetterau a kol., Science, 258, 999 - 1001, 1992, Wetterau a kol., Biochem. Biophys. Acta, 875, 610 - 617, 1986, publikované európske patentové prihlášky č. 0 584 446 A2 a 0 643 057 A1, pričom druhá z uvedených patentových prihlášok sa týka určitých zlúčenín, ktoré sú užitočné ako inhibítory MTP. Ďalšie príklady inhibítorov MTP možno nájsť napríklad v patentoch Spojených štátov amerických č. 5 712 279, 5 741 804, 5 968 950, 6 066 653 a 6 121 283, v publikovaných PCT medzinárodných patentových prihláškach WO 96/40640, WO 97/43257, WO 98/27979, WO 99/33800 a WO 00/05201 a európskych patentových prihláškach EP 584 446 a EP 643 057.

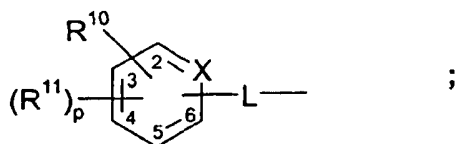
Podstata vynálezu

Vynález sa týka zlúčeniny všeobecného vzorca (1):



alebo farmaceuticky prijateľných solí tejto zlúčeniny alebo stereoizomérov tejto zlúčeniny, v ktorých:

R¹ znamená substituent na polohe 5 alebo 6 zlúčeniny všeobecného vzorca (1), pričom znamená zvyšok všeobecného vzorca:



a je chirálny uhlík
m je číslo 0,
n je číslo 0,

p je číslo 0 alebo 1,

L znamená skupinu $-C(O)N(R^9)-$,

X znamená skupinu $C(R^c)$,

R^{11} je halogén, kyanoskupinu, nitroskupinu, azidovú skupinu, amínovú skupinu, hydroxyskupinu, alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka, alkoxyskupinu obsahujúcu 2 až 6 atómov uhlíka, metoxyskupinu, alkoxyalkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka v alkylovej časti a 1 až 6 atómov uhlíka v alkoxy-časti, mono-, di- alebo tri-halogénalkylovú skupinu obsahujúcu 2 až 6 atómov uhlíka v alkylovej časti, perfluóralkylovú skupinu obsahujúcu 2 až 4 atómy uhlíka v alkylovej časti, trifluórmetylovú skupinu, trifluórmetylalkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 5 atómov uhlíka v alkylovej časti, mono-, di- alebo tri-halogénalkoxyskupinu obsahujúcu 2 až 6 atómov uhlíka v alkoxy-časti, trifluórmetylalkoxyskupinu obsahujúcu 1 až 5 atómov uhlíka v alkoxy-časti, alkyltioskupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka v alkylovej časti, hydroxyalkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka v alkylovej časti, skupinu cykloalkyl $(CR^aR^b)_q$ obsahujúcu 3 až 8 atómov uhlíka v cykloalkylovej časti, alkenylovú skupinu obsahujúcu 2 až 6 atómov uhlíka, alkinylovú skupinu obsahujúcu 2 až 6 atómov uhlíka, alkylamínovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka v alkylovej časti, dialkylamínovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka v každej alkylovej časti, skupinu aminoalkyl- obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka v alkylovej časti, $-(CR^aR^b)_qNR^aR^{14}$, $-C(O)NR^aR^{14}$, $-NR^{14}C(O)R^{15}$, $-NR^{14}OR^{15}$, $-CH=NOR^{15}$, $-NR^{14}C(O)OR^{15}$, $-NR^{14}S(O)_jR^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-C(S)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-SO_2NR^aR^{14}$, $-S(O)_jR^{15}$ alebo $-(CR^aR^b)_qS(O)_jR^{15}$,

R^{12} znamená halogén, hydroxyskupinu, alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka, metoxyskupinu, alkoxyskupinu obsahujúcu 2 až 6 atómov uhlíka, alkoxyalkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka v alkylovej časti a 1 až 6 atómov uhlíka v alkoxy-časti, mono-, di- alebo tri-halogénalkylovú skupinu obsahujúcu 2 až 6 atómov uhlíka v alkylovej časti, trifluórmetylovú skupinu, trifluórmetylalkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 5 atómov uhlíka v alkylovej časti, mono-, di- alebo tri-halogénalkoxyskupinu obsahujúcu 2 až 6 atómov uhlíka v alkoxy-časti, trifluórmetylalkoxyskupinu obsahujúcu 1 až 5 atómov uhlíka v alkoxy-časti, alkyltioskupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka v alkylovej časti, hydroxyalkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka v alkylovej časti;

R^{13} znamená halogén, hydroxyskupinu, amínovú skupinu kyanoskupinu, alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka, alkenylovú skupinu obsahujúcu 2 až 6 atómov uhlíka, metoxyskupinu, alkoxyskupinu obsahujúcu 2 až 6 atómov uhlíka, alkoxyalkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka v alkylovej časti a 1 až 6 atómov uhlíka v alkoxy-časti, mono-, di- alebo tri-halogénalkylovú skupinu obsahujúcu 2 až 6 atómov uhlíka v alkylovej časti, trifluórmetylovú skupinu, trifluórmetylalkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 5 atómov uhlíka v alkylovej časti, mono-, di- alebo tri-halogénalkoxyskupinu obsahujúcu 2 až 6 atómov uhlíka v alkoxy-časti, trifluórmetylalkoxyskupinu obsahujúcu 1 až 5 atómov uhlíka v alkoxy-časti, alkyltioskupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka v alkylovej časti, hydroxyalkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka v alkylovej časti, skupinu $-C(O)R^{15}$ alebo $-NR^{14}C(O)R^{15}$;

R^a a R^b každý jednotlivito navzájom od seba nezávisle znamenajú atóm vodíka alebo alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka,

R^c znamená atóm vodíka alebo skupinu R^{11} ,

q každé jednotlivito navzájom od seba nezávisle znamenajú číslo od 0 do 6,

j každé jednotlivito navzájom od seba nezávisle znamená 0, 1 alebo 2,

R^3 znamená atóm vodíka, atóm halogénu, alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka,

R^4 znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka, skupinu $-(CR^aR^b)_qO$ -alkyl obsahujúcu v alkylovej časti 1 až 6 atómov uhlíka,

r každé jednotlivito navzájom od seba nezávisle znamená číslo od 2 do 5,

R^5 , R^6 a R^9 každý jednotlivito navzájom od seba nezávisle znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka, skupinu $-(CR^aR^b)_qO$ -alkyl obsahujúcu v alkylovej časti 1 až 6 atómov uhlíka, skupinu $-(CR^aR^b)_rR^{15}$,

R^7 znamená skupinu fenylyl- Z^1 - alebo skupinu pyridyl- Z^1 -, v ktorých sú fenylová alebo pyridylová časť prípadne substituované jedným až piatimi substituentmi nezávisle zvolenými z R^{12} ,

Z^1 znamená skupinu $-(CR^aR^b)_v$ -,

v jednotlivito navzájom od seba nezávisle znamená číslo od 1 do 6,

R^{10} znamená fenylovú skupinu, ktorá je pripojená na polohu 3 substituentu R^1 , pričom je prípadne substituovaná jedným R^{13} ,

R^{14} znamená atóm vodíka, alebo alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka; a

R^{15} znamená atóm vodíka, alebo alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka.

Výhodné sú zlúčeniny podľa predmetného vynálezu, v ktorých L je pripojený na polohu 2 substituenta R^1 a na polohu 5 zlúčeniny všeobecného vzorca (1); ďalej zlúčeniny v ktorých R^7 znamená skupinu fenylyl- Z^1 -, v ktorej fenylová časť je prípadne substituovaná jedným až piatimi substituentmi nezávisle zvolenými zo súboru R^{12} , pričom Z^1 znamená skupinu $-(CR^aR^b)_v$ - a kde v je číslo 1; ďalej zlúčeniny v ktorých Z^1 znamená skupinu $-CH_2$ - a v ktorých R^4 znamená atóm vodíka, metylovú skupinu, etylovú skupinu, propylovú skupinu

alebo metoxymetylovú skupinu; ďalej zlúčeniny v ktorých uhlíkový atóm označený „a“ vo všeobecnom vzorci (1) je v konfigurácii „(S)“, R⁶ znamená metylovú skupinu; a R¹³ znamená trifluórmetylovú skupinu.

Výhodnou zlúčeninou podľa predmetného vynálezu je (S)-N-{2-[benzyl(metyl)amino]-2-oxo-1-fenyletyl}-1-metyl-5-[4'-(trifluórmetyl)[1,1'-bifenyl]-2-karboxamido]-1H-indol-2-karboxamid.

Do rozsahu predmetného vynálezu patrí rovnako farmaceutická kompozícia obsahujúca terapeuticky účinné množstvo niektorých z definovaných zlúčenín, alebo stereoizomér tejto zlúčeniny, farmaceuticky prijateľnú soľ tejto zlúčeniny v kombinácii s farmaceuticky prijateľnou nosičovou látkou alebo riedidlom.

Do rozsahu predmetného vynálezu rovnako patrí farmaceutická kompozícia na použitie na liečenie obezity u zvierat.

Podľa predmetného vynálezu sú výhodné zlúčeniny vybrané zo skupiny, do ktorej patria:

(benzylkarbamoyl-fenyl-metyl)amid kyseliny 1-etyl-5-[(4'-trifluormetyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]-1H-indol-2-karboxylovej;

[(4-metoxi-benzylkarbamoyl)fenylmetyl]amid kyseliny 1-metyl-5-[(4'-trifluormetyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]-1H-indol-2-karboxylovej;

[(benzyl-metyl-karbamoyl)fenylmetyl]amid kyseliny 1-propyl-5-[(4'-trifluormetyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]-1H-indol-2-karboxylovej;

[(benzyl-metyl-karbamoyl)fenylmetyl]amid kyseliny 1-etyl-5-[(4'-trifluormetyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]-1H-indol-2-karboxylovej;

[(3-metyl-benzylkarbamoyl)fenylmetyl]amid kyseliny 1-etyl-5-[(4'-trifluormetyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]-1H-indol-2-karboxylovej;

[(4-fluor-benzylkarbamoyl)fenylmetyl]amid kyseliny 1-metyl-5-[(4'-trifluormetyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]-1H-indol-2-karboxylovej;

[(benzyl-metyl-karbamoyl)fenylmetyl]amid kyseliny 1-metyl-5-[(6-metyl-4'-trifluormetyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]-1H-indol-2-karboxylovej;

[(4-metoxi-benzylkarbamoyl)fenylmetyl]amid kyseliny 1-metyl-5-[(6-metyl-4'-trifluormetyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]-1H-indol-2-karboxylovej;

[(benzyl-metyl-karbamoyl)fenylmetyl]amid kyseliny 3-chlór-1-metyl-5-[(4'-trifluormetyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]-1H-indol-2-karboxylovej;

[(benzyl-etyl-karbamoyl)fenylmetyl]amid kyseliny 3-chlór-1-metyl-5-[(4'-trifluormetyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]-1H-indol-2-karboxylovej;

{[(3-chlór-benzyl)metyl-karbamoyl]fenylmetyl}amid kyseliny 3-chlór-1-metyl-5-[(4'-trifluormetyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]-1H-indol-2-karboxylovej;

[(benzyl-metyl-karbamoyl)fenylmetyl]amid kyseliny 3-chlór-1-metyl-5-[metyl-(4'-trifluormetyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]-1H-indol-2-karboxylovej;

[(benzyl-metyl-karbamoyl)fenylmetyl]amid kyseliny 3-chlór-5-[(4'-trifluormetyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]-1H-indol-2-karboxylovej;

[(benzyl-metyl-karbamoyl)fenylmetyl]amid kyseliny 3-chlór-1-etyl-5-[(4'-trifluormetyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]-1H-indol-2-karboxylovej;

[(4-metoxi-benzylkarbamoyl)fenylmetyl]amid kyseliny 3-chlór-1-etyl-5-[(4'-trifluormetyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]-1H-indol-2-karboxylovej;

[(benzyl-metyl-karbamoyl)fenylmetyl]amid kyseliny 3-chlór-1-metoxi-5-[(4'-trifluormetyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]-1H-indol-2-karboxylovej; a

[(4-metyl-benzylkarbamoyl)fenylmetyl]amid kyseliny 3-chlór-1-metyl-5-[(4'-trifluormetyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]-1H-indol-2-karboxylovej,

alebo farmaceuticky prijateľná soľ alebo stereoizomér týchto zlúčenín.

Ďalej sú podľa predmetného vynálezu výhodné zlúčeniny vybrané zo skupiny, do ktorej patria:

(2-morfolin-4-yl-2-oxo-1-fenyletyl)amid kyseliny 1-propyl-5-[(4'-trifluórmetyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]-1H-indol-2-karboxylovej;

(2-oxo-1-fenyl-2-pyrolidin-1-yl-etyl)amid kyseliny 1-etyl-5-[(4'-trifluórmetyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]-1H-indol-2-karboxylovej;

(2-oxo-1-fenyl-2-pyrolidin-1-yl-etyl)amid kyseliny 5-[(4'-trifluórmetyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]-1H-indol-2-karboxylovej;

(2-morfolin-4-yl-2-oxo-1-fenyl-etyl)amid kyseliny 1-metyl-5-[(4'-trifluórmetyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]-1H-indol-2-karboxylovej;

(2-oxo-1-fenyl-2-pyrolidin-1-yl-etyl)amid kyseliny 1-metyl-5-[(4'-trifluórmetyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]-1H-indol-2-karboxylovej;

(2-morfolin-4-yl-2-oxo-1-fenyletyl)amid kyseliny 1-metyl-5-{[2-(4-trifluórmetyl-fenyl)pyridín-3-karbonyl]-amino}-1H-indol-2-karboxylovej; a

(2-oxo-1-fenyl-2-pyrolidin-1-yl-etyl)amid kyseliny 1-metyl-5-{[2-(4-trifluórmetyl-fenyl)pyridín-3-karbonyl]-amino}-1H-indol-2-karboxylovej,

alebo farmaceuticky prijateľná soľ alebo stereoizomér týchto zlúčenín.

Ďalej sú podľa predmetného vynálezu výhodné zlúčeniny vybrané zo skupiny, do ktorej patria:

- (butylkarbamoyl-fenylmetyl)amid kyseliny 1-propyl-5-[(4'-trifluórmetyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]-1H-indol-2-karboxylovej;
- 5 [(butyl-metyl-karbamoyl)fenylmetyl]amid kyseliny 1-propyl-5-[(4'-trifluórmetyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]-1H-indol-2-karboxylovej;
- (dietylkarbamoyl-fenylmetyl)amid kyseliny 5-[(4'-trifluórmetyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]-1H-indol-2-karboxylovej;
- 10 (izobutylkarbamoyl-fenylmetyl)amid kyseliny 1-etyl-5-[(4'-trifluórmetyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]-1H-indol-2-karboxylovej;
- [(metyl-propyl-karbamoyl)fenylmetyl]amid kyseliny 1-etyl-5-[(4'-trifluórmetyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]-1H-indol-2-karboxylovej;
- (fenyl-propylkarbamoyl-metyl)amid kyseliny 5-[(4'-trifluórmetyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]-1H-indol-2-karboxylovej;
- 15 [(cyklopropylmetyl-karbamoyl)fenylmetyl]amid kyseliny 5-[(4'-trifluórmetyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]-1H-indol-2-karboxylovej;
- (metylkarbamoyl-fenylmetyl)amid kyseliny (S)-1-metyl-5-[(6-metyl-4'-trifluórmetyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]-1H-indol-2-karboxylovej;
- 20 [(cyklopropylmetyl-karbamoyl)fenylmetyl]amid kyseliny 1-metyl-5-[(6-metyl-4'-trifluórmetyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]-1H-indol-2-karboxylovej;
- (fenyl-propylkarbamoyl-metyl)amid kyseliny 1-metyl-5-[(6-metyl-4'-trifluórmetyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]-1H-indol-2-karboxylovej;
- metyléster kyseliny [2-({1-metyl-5-[(6-metyl-4'-trifluórmetyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]-1H-indol-2-karbonyl}-amino)-2-fenyl-acetyl]karbamovej;
- 25 (fenyl-propenylkarbamoyl-metyl)amid kyseliny 1-metyl-5-[(6-metyl-4'-trifluórmetyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]-1H-indol-2-karboxylovej;
- (metylkarbamoyl-fenylmetyl)amid kyseliny 1-metyl-5-[(6-metyl-4'-trifluórmetyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]-1H-indol-2-karboxylovej;
- 30 (dietylkarbamoyl-fenylmetyl)amid kyseliny 1-metyl-5-{[2-(4-trifluórmetyl-fenyl)pyridín-3-karbonyl]amino}-1H-indol-2-karboxylovej;
- [(cyklopropylmetyl-karbamoyl)fenylmetyl]amid kyseliny 1-metyl-5-{[2-(4-trifluórmetyl-fenyl)pyridín-3-karbonyl]amino}-1H-indol-2-karboxylovej;
- metyléster kyseliny {2-[(1-metyl-5-{[2-(4-trifluórmetyl-fenyl)pyridín-3-karbonyl]amino}-1H-indol-2-karbonyl)amino]-2-fenyl-acetyl}-karbamovej;
- 35 (fenyl-prop-2-ynylkarbamoyl-metyl)amid kyseliny 3-chlór-1-metyl-5-[(4'-trifluórmetyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]-1H-indol-2-karboxylovej;
- (izopropylkarbamoyl-fenylmetyl)amid kyseliny 3-chlór-1-metyl-5-[(4'-trifluórmetyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]-1H-indol-2-karboxylovej;
- 40 (fenyl-propylkarbamoyl-metyl)amid kyseliny 3-chlór-1-metyl-5-[(4'-trifluórmetyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]-1H-indol-2-karboxylovej;
- (etylkarbamoyl-fenylmetyl)amid kyseliny 3-chlór-1-metyl-5-[metyl-(4'-trifluórmetyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]-1H-indol-2-karboxylovej;
- (izopropylkarbamoyl-fenylmetyl)amid kyseliny 3-chlór-1-metyl-5-[metyl-(4'-trifluórmetyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]-1H-indol-2-karboxylovej;
- 45 (fenyl-propylkarbamoyl-metyl)amid kyseliny 5-[(bifenyl-2-karbonyl)-amino]-3-chlór-1-metyl-1H-indol-2-karboxylovej;
- (izopropylkarbamoyl-fenylmetyl)amid kyseliny 5-[(bifenyl-2-karbonyl)-amino]-3-chlór-1-metyl-1H-indol-2-karboxylovej;
- (etylkarbamoyl-fenylmetyl)amid kyseliny (S)-3-chlór-1-metyl-5-[(4'-trifluórmetyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]-1H-indol-2-karboxylovej;
- 50 [(etyl-metyl-karbamoyl)-fenylmetyl]amid kyseliny 3-chlór-1-metyl-5-[(4'-trifluórmetyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]-1H-indol-2-karboxylovej;
- (fenyl-propylkarbamoyl-metyl)amid kyseliny 3-chlór-1-metyl-5-[(4'-trifluórmetyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]-1H-indol-2-karboxylovej;
- 55 (dietylkarbamoyl-fenylmetyl)amid kyseliny 3-chlór-1-metyl-5-[(4'-trifluórmetyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]-1H-indol-2-karboxylovej; a
- (metylkarbamoyl-fenylmetyl)amid kyseliny 3-chlór-1-metyl-5-[(4'-trifluórmetyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]-1H-indol-2-karboxylovej,
- alebo farmaceuticky prijateľná soľ alebo stereoizomér týchto zlúčenín.

60 Ďalej sú podľa predmetného vynálezu výhodné zlúčeniny vybrané zo skupiny, do ktorej patria:

- [(benzyl-metyl-karbamoyl)fenylmetyl]amid kyseliny 5-[(3', 5'-difluór-bifenyl-2-karbonyl)amino]-1-metyl-1H-indol-2-karboxylovej;
- [(benzyl-metyl-karbamoyl)fenylmetyl]amid kyseliny 5-[(2', 4'-difluór-bifenyl-2-karbonyl)amino]-1-metyl-1H-indol-2-karboxylovej;
- 5 [(benzyl-metyl-karbamoyl)fenylmetyl]amid kyseliny 5-[(3', 5'-di-trifluórmetyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]-1-metyl-1H-indol-2-karboxylovej;
- [(benzyl-metyl-karbamoyl)fenylmetyl]amid kyseliny 5-[(4'-chlór-bifenyl-2-karbonyl)amino]-1-metyl-1H-indol-2-karboxylovej;
- 10 [(benzyl-metyl-karbamoyl)fenylmetyl]amid kyseliny 5-[(3'-metyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]-1-metyl-1H-indol-2-karboxylovej;
- [(benzyl-metyl-karbamoyl)fenylmetyl]amid kyseliny 5-[(3'-chlór, 5'-fluór-bifenyl-2-karbonyl)amino]-1-metyl-1H-indol-2-karboxylovej;
- [(benzyl-metyl-karbamoyl)fenylmetyl]amid kyseliny 5-[(4'-metoxy-bifenyl-2-karbonyl)amino]-1-metyl-1H-indol-2-karboxylovej;
- 15 [(benzyl-metyl-karbamoyl)fenylmetyl]amid kyseliny 5-[(3'-amino-bifenyl-2-karbonyl)amino]-1-metyl-1H-indol-2-karboxylovej;
- [(benzyl-metyl-karbamoyl)fenylmetyl]amid kyseliny 5-[(3'-metoxy-bifenyl-2-karbonyl)amino]-1-metyl-1H-indol-2-karboxylovej;
- 20 3'-amid 2-[(2-{[(benzyl-metyl-karbamoyl)fenylmetyl]karbamoyl}-1-metyl-1H-indol-5-yl)-amid] kyseliny bi-fenyl-2,3'-dikarboxylovej;
- [(benzyl-metyl-karbamoyl)fenylmetyl]amid kyseliny 1-metyl-5-[(4'-vinyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]-1H-indol-2-karboxylovej;
- [(benzyl-metyl-karbamoyl)fenylmetyl]amid kyseliny 5-[(2', 4'-dimetoxi-bifenyl-2-karbonyl)amino]-1-metyl-1H-indol-2-karboxylovej;
- 25 [(benzyl-metyl-karbamoyl)fenylmetyl]amid 5-[(4'-hydroxymetyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]-1-metyl-1H-indol-2-karboxylovej;
- [(benzyl-metyl-karbamoyl)fenylmetyl]amid kyseliny 5-[(2'-metoxy, 5'-chlór-bifenyl-2-karbonyl)amino]-1-metyl-1H-indol-2-karboxylovej;
- [(benzyl-metyl-karbamoyl)fenylmetyl]amid kyseliny 5-[(4'-kyano-bifenyl-2-karbonyl)amino]-1-metyl-1H-indol-2-karboxylovej;
- 30 [(benzyl-metyl-karbamoyl)fenylmetyl]amid kyseliny 5-[(4'-terc-butyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]-1-metyl-1H-indol-2-karboxylovej;
- [(benzyl-metyl-karbamoyl)fenylmetyl]amid kyseliny 5-[(3'-metoxy-bifenyl-2-karbonyl)amino]-1-metyl-1H-indol-2-karboxylovej; a
- 35 [(benzyl-metyl-karbamoyl)fenylmetyl]amid kyseliny 5-[(3', 4'-di-fluór-bifenyl-2-karbonyl)amino]-1-metyl-1H-indol-2-karboxylovej,
- alebo farmaceuticky prijateľná soľ alebo stereoizomér týchto zlúčenín.
- Ďalej sú podľa predmetného vynálezu výhodné zlúčeniny vybrané zo skupiny, do ktorej patria:
- 40 [(benzyl-metyl-karbamoyl)fenylmetyl]amid kyseliny 5-(2-butoxy-benzoylamino)-1-metyl-1H-indol-2-karboxylovej;
- [(benzyl-metyl-karbamoyl)fenylmetyl]amid kyseliny 5-(2-izopropoxy-benzoylamino)-1-metyl-1H-indol-2-karboxylovej;
- [(benzyl-metyl-karbamoyl)fenylmetyl]amid kyseliny 1-metyl-5-[2-(5,5,5-trifluór-pentyloxy)benzoylamino]-1H-indol-2-karboxylovej;
- 45 [(benzyl-metyl-karbamoyl)fenylmetyl]amid kyseliny 5-(2-izobutoxy-benzoylamino)-1-metyl-1H-indol-2-karboxylovej;
- [(benzyl-metyl-karbamoyl)fenylmetyl]amid kyseliny 1-metyl-5-[2-(2-metyl-butoxy)benzoylamino]-1H-indol-2-karboxylovej;
- 50 [(benzyl-metyl-karbamoyl)fenylmetyl]amid kyseliny 1-metyl-5-[2-(2-etyl-butoxy)benzoylamino]-1H-indol-2-karboxylovej;
- [(benzyl-metyl-karbamoyl)fenylmetyl]amid kyseliny 5-(2-allyloxy-benzoylamino)-1-metyl-1H-indol-2-karboxylovej;
- [(benzyl-metyl-karbamoyl)fenylmetyl]amid kyseliny 5-(2-cyklopentyloxy-benzoylamino)-1-metyl-1H-indol-2-karboxylovej;
- 55 [(benzyl-metyl-karbamoyl)fenylmetyl]amid kyseliny 5-(2-cyklohexylmetoxy-benzoylamino)-1-metyl-1H-indol-2-karboxylovej;
- [(benzyl-metyl-karbamoyl)fenylmetyl]amid kyseliny 1-metyl-5-[2-(2-fenoxi-etoxy)benzoylamino]-1H-indol-2-karboxylovej;
- 60 [(benzyl-metyl-karbamoyl)fenylmetyl]amid kyseliny 5-[2-(2-etoxy-etoxy)benzoylamino]-1-metyl-1H-indol-2-karboxylovej; a

[(benzyl-metyl-karbamoyl)fenylmetyl]amid kyseliny 5-(2-hydroxy-benzoylamino)-1-metyl-1H-indol-2-karboxylovej,
alebo farmaceuticky prijateľná soľ alebo stereoizomér týchto zlúčenín.

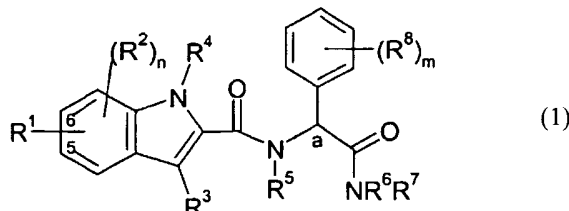
Ďalej sú podľa predmetného vynálezu výhodné zlúčeniny vybrané zo skupiny, do ktorej patria:

- 5 (fenyl-propylkarbamoyl-metyl)amid kyseliny 5-[(4'-trifluórmetyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]-benzofurán-2-karboxylovej;
[(cyklopropylmetyl-karbamoyl)fenylmetyl]amid kyseliny 5-[(4'-trifluórmetyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]-benzofurán-2-karboxylovej;
(cyklopropylkarbamoyl-fenylmetyl)amid kyseliny 5-[(4'-trifluórmetyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]-benzofurán-2-karboxylovej;
10 (2-oxo-1-fenyl-2-piperidin-1-yl-etyl)amid kyseliny 5-[(4'-trifluórmetyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]-benzofurán-2-karboxylovej;
(2-morfolin-4-yl-2-oxo-1-fenyletyl)amid kyseliny 5-[(4'-trifluórmetyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]benzofurán-2-karboxylovej;
15 (cyklopentylkarbamoyl-fenylmetyl)amid kyseliny 5-[(4'-trifluórmetyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]-benzofurán-2-karboxylovej;
[(3-fluór-benzylkarbamoyl)-fenylmetyl]amid kyseliny 5-[(4'-trifluórmetyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]benzofurán-2-karboxylovej;
[(2-metyl-butylkarbamoyl)-fenylmetyl]amid kyseliny 5-[(4'-trifluórmetyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]-benzofurán-2-karboxylovej;
20 (dimetylkarbamoyl-fenylmetyl)amid kyseliny 5-[(4'-trifluórmetyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]benzofurán-2-karboxylovej;
(2-azetidín-1-yl-2-oxo-1-fenyletyl)amid kyseliny 5-[(4'-trifluórmetyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]benzofurán-2-karboxylovej;
25 [(4-metoxo-benzylkarbamoyl)-fenylmetyl]amid kyseliny 5-[(4'-trifluórmetyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]benzofurán-2-karboxylovej;
[(3,4-difluór-benzylkarbamoyl)-fenylmetyl]amid kyseliny 5-[(4'-trifluórmetyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]-benzofurán-2-karboxylovej;
[(2,3-difluór-benzylkarbamoyl)-fenylmetyl]amid kyseliny 5-[(4'-trifluórmetyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]benzofurán-2-karboxylovej; a
30 [(2-fluór,4-trifluórmetyl-benzylkarbamoyl)-fenylmetyl]amid kyseliny 5-[(4'-trifluórmetyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]benzofurán-2-karboxylovej,
alebo farmaceuticky prijateľná soľ alebo stereoizomér týchto zlúčenín.
- Ďalej sú podľa predmetného vynálezu výhodné zlúčeniny vybrané zo skupiny, do ktorej patria:
35 [(benzyl-metyl-karbamoyl)fenylmetyl]amid kyseliny 1-metyl-5-(3-metyl-butyrylamino)-1H-indol-2-karboxylovej;
[(benzyl-metyl-karbamoyl)fenylmetyl]amid kyseliny 5-(3-metoxo-benzoylamino)-1-metyl-1H-indol-2-karboxylovej;
[(benzyl-metyl-karbamoyl)fenylmetyl]amid kyseliny 5-(2-metyl, 5-chlór-benzoylamino)-1-metyl-1H-indol-2-karboxylovej;
40 [(benzyl-metyl-karbamoyl)fenylmetyl]amid kyseliny 5-[(1-hydroxy-cyklopropanekarbonyl)amino]-1-metyl-1H-indol-2-karboxylovej;
[(benzyl-metyl-karbamoyl)fenylmetyl]amid kyseliny 5-(2-metyl, 4-chlór-benzoylamino)-1-metyl-1H-indol-2-karboxylovej;
45 [(benzyl-metyl-karbamoyl)fenylmetyl]amid kyseliny 5-[(bicyklo[2.2.1]heptán-2-karbonyl)amino]-1-metyl-1H-indol-2-karboxylovej;
[(benzyl-metyl-karbamoyl)fenylmetyl]amid kyseliny 5-(cyklobutankarbonyl-amino)-1-metyl-1H-indol-2-karboxylovej;
[(benzyl-metyl-karbamoyl)fenylmetyl]amid kyseliny 1-metyl-5-(4-fenoxo-butyrylamino)-1H-indol-2-karboxylovej;
50 [(benzyl-metyl-karbamoyl)fenylmetyl]amid kyseliny 5-[(5-brom-furán-2-karbonyl)amino]-1-metyl-1H-indol-2-karboxylovej;
[(benzyl-metyl-karbamoyl)fenylmetyl]amid kyseliny 1-metyl-5-[(1-fenyl-cyklopentankarbonyl)amino]-1H-indol-2-karboxylovej;
55 [(benzyl-metyl-karbamoyl)fenylmetyl]amid kyseliny 1-metyl-5-[(1,4,4a,8a-tetrahydro-naftalen-1-karbonyl)amino]-1H-indol-2-karboxylovej;
[(benzyl-metyl-karbamoyl)fenylmetyl]amid kyseliny 5-[(3-chlór-thiofen-2-karbonyl)amino]-1-metyl-1H-indol-2-karboxylovej;
[(benzyl-metyl-karbamoyl)fenylmetyl]amid kyseliny 1-metyl-5-(2,2,3,3,3-pentafluór-propionylamino)-1H-indol-2-karboxylovej;
60

[(benzyl-metyl-karbamoyl)fenylmetyl]amid kyseliny 1-metyl-5-[(2-pyrrol-1-yl-cyklohexa-2,4-dienkarbonyl)-amino]-1H-indol-2-karboxylovej; a
(2-[[[(benzyl-metyl-karbamoyl)fenylmetyl]karbamoyl]-1-metyl-1H-indol-5-yl]-amid kyseliny 1,2-dihydro-i-zochinolin-1-karboxylovej,

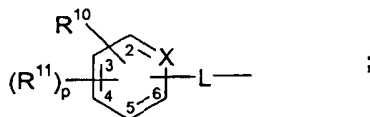
5 alebo farmaceuticky prijateľná soľ alebo stereoizomér týchto zlúčenín.

Všeobecne je možné tieto zlúčeniny zaradiť do skupiny derivátov všeobecného vzorca (1):



alebo farmaceuticky prijateľných solí týchto zlúčenín,
v ktorom:

10 R¹ znamená substituent na polohe 5 alebo 6 zlúčeniny všeobecného vzorca (1), pričom znamená zvyšok všeobecného vzorca:

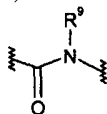


m je číslo od 0 do 5,

n je číslo od 0 do 3,

15 p je číslo od 0 do 3,

L znamená skupinu -C(O)N(R⁹)-, to znamená, že L má štruktúru:



X znamená N alebo skupinu C(R^c),

20 R², R⁸, R¹¹, R¹², R¹³ a R¹⁶ každý jednotlivito navzájom od seba nezávisle znamenajú halogén, kyanoskupinu, nitroskupinu, azidovú skupinu, aminovú skupinu, hydroxyskupinu, alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka, alkoxykupinu obsahujúcu 2 až 6 atómov uhlíka, metoxyskupinu, alkoxyalkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka v alkylovej časti a 1 až 6 atómov uhlíka v alkoxy-časti, mono-, di- alebo tri-halogénalkylovú skupinu obsahujúcu 2 až 6 atómov uhlíka v alkylovej časti, perfluóralkylovú skupinu obsahujúcu 2 až 4 atómy uhlíka v alkylovej časti, trifluórmetyllovú skupinu, trifluórmetylalkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 5 atómov uhlíka v alkylovej časti, mono-, di- alebo tri-halogénalkoxykupinu obsahujúcu 2 až 6 atómov uhlíka v alkoxy-časti, trifluórmetylalkoxykupinu obsahujúcu 1 až 5 atómov uhlíka v alkoxy-časti, alkyltioskupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka v alkylovej časti, hydroxyalkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka v alkylovej časti, skupinu cykloalkyl(CR^aR^b)_q obsahujúcu 3 až 8 atómov uhlíka v cykloalkylovej časti, alkenylovú skupinu obsahujúcu 2 až 6 atómov uhlíka, alkinylovú skupinu obsahujúcu 2 až 6 atómov uhlíka, alkylaminovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka v alkylovej časti, skupinu aminoalkyl- obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka v alkylovej časti, -(CR^aR^b)_qNR^aR¹⁴, -C(O)NR^aR¹⁴, -NR¹⁴C(O)R¹⁵, -NR¹⁴OR¹⁵, -CH=NOR¹⁵, -NR¹⁴C(O)OR¹⁵, -NR¹⁴S(O)_jR¹⁵, -C(O)R¹⁵, -C(S)R¹⁵, -C(O)OR¹⁵, -OC(O)R¹⁵, -SO₂NR^aR¹⁴, -S(O)_jR¹⁵ alebo -(CR^aR^b)_qS(O)_jR¹⁵,

35 R^a a R^b každý jednotlivito navzájom od seba nezávisle znamenajú atóm vodíka alebo alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka,

R^c znamená atóm vodíka alebo skupinu R¹¹,

q každé jednotlivito navzájom od seba nezávisle znamená číslo od 0 do 6,

j každé jednotlivito navzájom od seba nezávisle znamená 0, 1 alebo 2,

40 R³ znamená atóm vodíka, atóm halogénu, alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka alebo mono-, di- alebo tri-halogénalkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka v alkylovej časti,

45 R⁴ znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka, cykloalkylovú skupinu obsahujúcu 3 až 8 atómov uhlíka, skupinu -C(O)R¹⁵, -C(S)R¹⁵, skupinu -(CR^aR^b)_qO-alkyl obsahujúcu v alkylovej časti 1 až 6 atómov uhlíka, skupinu -(CR^aR^b)_qS-alkyl obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka v alkylovej časti, skupinu -(CR^aR^b)_qC(O)R¹⁵, -(CR^aR^b)_rR¹⁵, -SO₂R¹⁵ alebo skupinu -(CR^aR^b)_q-fenylyl, kde fenylová časť je prípadne substituovaná jedným až piatimi substituentmi nezávisle zvolenými zo súboru R¹⁶,

r každé jednotlivito navzájom od seba nezávisle znamená číslo od 2 do 5,

t každé jednotlivě navzájom od seba nezávisle znamená číslo od 1 do 6,

R^5 , R^6 a R^9 každý jednotlivě navzájom od seba nezávisle znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka, cykloalkylovú skupinu obsahujúcu 3 až 8 atómov uhlíka, skupinu $-C(O)R^{15}$, $-C(S)R^{15}$, skupinu $-(CR^aR^b)_iO$ -alkyl obsahujúcu v alkylovej časti 1 až 6 atómov uhlíka, skupinu $-(CR^aR^b)_iS$ -alkyl obsahujúcu v alkylovej časti 1 až 6 atómov uhlíka, skupinu $-(CR^aR^b)_iC(O)R^{15}$, $-(CR^aR^b)_iR^{15}$ alebo skupinu $-SO_2R^{15}$,

R^7 znamená fenylovú skupinu, pyridylovú skupinu, skupinu fenylyl- Z^1 - alebo skupinu pyridyl- Z^1 -, v ktorých sú fenylová alebo pyridylová časť prípadne substituované jedným až piatimi substituentmi nezávisle vybranými zo súboru zahrňujúceho R^{12} ,

Z^1 znamená skupinu $-SO_2$ - alebo $-(CR^aR^b)_v$ -,

v jednotlivě navzájom od seba nezávisle znamená číslo od 1 do 6,

R^{10} znamená fenylovú skupinu, pyridylovú skupinu, skupinu fenylyl- Z^2 - alebo pyridyl- Z^2 -, v ktorých fenylová alebo pyridylová časť sú prípadne substituované jedným až piatimi substituentmi nezávisle zvolenými zo súboru R^{13} ,

Z^2 znamená skupinu $-S(O)_j$ -, $-O$ -, $-(CR^aR^b)_w$ -, alebo skupinu $-(O)_k(CR^aR^b)_w(O)_k(CR^aR^b)_q$ -,

w jednotlivě navzájom od seba nezávisle znamená číslo od 1 do 6,

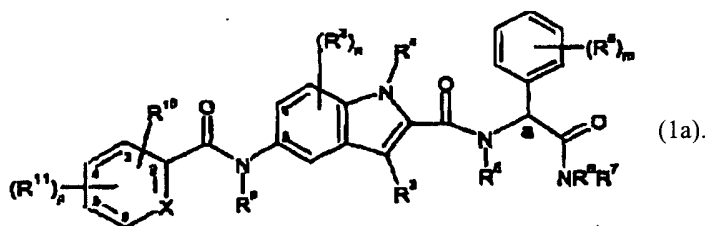
k jednotlivě navzájom od seba nezávisle znamená číslo 0 alebo 1,

R^{14} každý jednotlivě navzájom od seba nezávisle znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka, cykloalkylovú skupinu obsahujúcu 3 až 8 atómov uhlíka, skupinu $-C(O)R^{15}$, $-C(S)R^{15}$, skupinu $-(CR^aR^b)_iO$ -alkyl obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka v alkylovej časti, skupinu $-(CR^aR^b)_iS$ -alkyl obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka v alkylovej časti, skupinu $-(CR^aR^b)_iC(O)R^{15}$, $-(CR^aR^b)_iR^{15}$ alebo $-SO_2R^{15}$,

R^{15} každý jednotlivě navzájom od seba nezávisle znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka, cykloalkylovú skupinu obsahujúcu 3 až 8 atómov uhlíka, trifluórmetylovú skupinu, trifluórmetylalkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 5 atómov uhlíka v alkylovej časti, kde uvedené alkylové časti vyššie uvedených skupín R^{15} sú prípadne navzájom od seba nezávisle substituované 1 až 3 substituentmi navzájom od seba nezávisle vybranými zo súboru zahrňujúceho alkylové skupiny obsahujúce 1 až 6 atómov uhlíka, alkoxykupiny obsahujúce 1 až 6 atómov uhlíka, aminovú skupinu, hydroxyskupinu, halogény, kyanoskupinu, nitroskupinu, trifluórmetylovú skupinu a trifluórmetyloxykupinu,

pričom ľubovoľná z uvedených „alkylových“ skupín, „alkenylových“ skupín alebo „alkinylových“ skupín obsahujúcich CH_3 (metylovú skupinu), CH_2 (metylénovú skupinu) alebo CH (metínovú skupinu), ktorá nie je substituovaná halogénom skupinou SO alebo SO_2 , alebo pripojená na atóm N, O alebo S, prípadne obsahuje na uvedenej metylovej, metylénovej skupine alebo metínovej skupine substituent zvolený zo súboru zahrňujúceho halogény, skupiny $-OR^a$, $-SR^a$ a $-NR^aR^b$.

Všeobecne môže byť L pripojený na polohu 2 substituenta R^1 a na polohu 5 všeobecného vzorca (1), to znamená, že táto zlúčenina všeobecného vzorca (1) má všeobecný vzorec (1a):



Podľa iného uskutočnenia môže byť L pripojený na polohu 2 substituenta R^1 a na polohu 5 všeobecného vzorca (1), a R^{10} je pripojený na polohu 3'. Podľa ďalšieho uskutočnenia môže byť L pripojený na polohu 3 substituenta R^1 a na polohu 5 všeobecného vzorca (1). Podľa ďalšieho uskutočnenia je L pripojený na polohu 3 substituenta R^1 a na polohu 5 všeobecného vzorca (1) a X znamená N. Podľa ďalšieho uskutočnenia je L pripojený na polohu 2 substituenta R^1 . Podľa ďalšieho uskutočnenia je pripojenie substituenta L na R^1 zvolené z polôh 3, 4 alebo 6 a pripojenie L k zlúčenine všeobecného vzorca (1) je zvolené z polôh 5 alebo 6.

Podľa ďalšieho uskutočnenia môže X znamenať skupinu $C(R^c)$. Podľa ďalšieho uskutočnenia môže X znamenať skupinu $C(R^c)$, m je 0, n je 0 a p je 0 alebo 1. Podľa ďalšieho uskutočnenia môže X znamenať skupinu $C(R^c)$, m je 0, n je 0 a p je 0 alebo 1, pričom R^{10} znamená skupinu fenylyl- Z^2 - pripojenú na polohu 3 substituenta R^1 , pričom fenylová časť tohto substituenta R^{10} je prípadne substituovaná jedným až piatimi substituentmi nezávisle vybranými z R^{13} . Podľa ďalšieho uskutočnenia môže X znamenať skupinu $C(R^c)$, m je 0, n je 0 a p je 0 alebo 1, pričom R^{10} znamená fenylovú skupinu pripojenú na polohu 3 substituenta R^1 , pričom táto fenylová časť substituenta R^{10} je prípadne substituovaná jedným až piatimi substituentmi nezávisle vybranými z R^{13} .

Podľa ďalšieho uskutočnenia môže znamenať R^7 skupinu fenylyl- Z^1 -, v ktorej fenylová časť je prípadne substituovaná jedným až piatimi substituentmi nezávisle zvolenými z R^{12} . Vo výhodnom uskutočnení môže

Z^1 znamenať skupinu $-(CR^aR^b)_v-$, a podľa ešte výhodnejšieho uskutočnenia môže Z^1 znamenať metylénovú skupinu, to znamená skupinu $-CH_2-$.

Podľa ďalšieho uskutočnenia môžu byť R^4 , R^5 , R^6 a R^9 každý jednotlivito navzájom od seba nezávisle vybrané zo súboru zahrnujúceho atóm vodíka, alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka, skupinu

5 $-(CR^aR^b)_qO$ -alkyl obsahujúcu v alkylovej časti 1 až 6 atómov uhlíka alebo skupinu $-(CR^aR^b)_rR^{15}$.

Podľa ďalšieho uskutočnenia môže byť každý zo substituentov R^{12} navzájom od seba nezávisle jednotlivito vybraný zo skupiny zahrnujúcej halogény, hydroxyskupinu, alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka, metoxyskupinu, alkoxyskupinu obsahujúcu 2 až 6 atómov uhlíka, alkoxyalkylovú skupinu obsahujúcu v alkoxy-časti 1 až 6 atómov uhlíka a v alkylovej časti 1 až 6 atómov uhlíka, mono-, di- alebo tri-halogén-

10 alkylovú skupinu obsahujúcu v alkylovej časti 2 až 6 atómov uhlíka, trifluórmetylovú skupinu, trifluórmetylalkylovú skupinu obsahujúcu v alkylovej časti 1 až 6 atómov uhlíka, mono-, di- alebo tri-halogénalkoxy-

skupinu obsahujúcu v alkoxy-časti 2 až 6 atómov uhlíka, trifluórmetylalkoxyskupinu obsahujúcu v alkoxy-

časti 1 až 5 atómov uhlíka, alkyltioskupinu obsahujúcu v alkylovej časti 1 až 6 atómov uhlíka a hydroxyalky-

lovú skupinu obsahujúcu v alkylovej časti 1 až 6 atómov uhlíka.

15 Podľa ďalšieho uskutočnenia môže byť v každý zo substituentov R^{13} nezávisle vybraný zo skupiny zahr-

nujúcej halogény, hydroxyskupinu, aminovú skupinu, kyanoskupinu, alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6

atómov uhlíka, alkenylovú skupinu obsahujúcu 2 až 6 atómov uhlíka, metoxyskupinu, alkoxyskupinu obsa-

hujúcu 2 až 6 atómov uhlíka, alkoxyalkylovú skupinu obsahujúcu v alkoxy-časti 1 až 6 atómov uhlíka a v

alkylovej časti 1 až 6 atómov uhlíka, mono-, di- alebo tri-halogénalkylovú skupinu obsahujúcu v alkylovej

20 časti 2 až 6 atómov uhlíka, trifluórmetylovú skupinu, trifluórmetylalkylovú skupinu obsahujúcu v alkylovej

časti 1 až 6 atómov uhlíka, mono-, di- alebo tri-halogénalkoxyskupinu obsahujúcu 2 až 6 atómov uhlíka, trif-

luórmetylalkoxyskupinu obsahujúcu v alkoxy-časti 1 až 5 atómov uhlíka, alkyltioskupinu obsahujúcu v alky-

lovej časti 1 až 6 atómov uhlíka, hydroxyalkylovú skupinu obsahujúcu v alkylovej časti 1 až 6 atómov uhlí-

ka, skupinu $-C(O)OR^{15}$ a skupinu $-NR^{14}C(O)R^{15}$; v ktorom R^{14} znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu

obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka; a ďalej v ktorých R^{15} znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu obsa-

25 hujúcu 1 až 6 atómov uhlíka.

Podľa ďalšieho uskutočnenia môže R^{10} znamenať fenylovú skupinu pripojenú na polohu 3 substituenta

R^1 , pričom táto fenylová skupina R^{10} je prípadne substituovaná jedným zo substituentov R^{13} . Vo výhodnom

uskutočnení môžu R^{10} a R^1 oba znamenať fenylovú skupinu, pričom R^{10} a R^1 spoločne tvoria 1,1'-bifenylovú

30 skupinu, pričom R^{10} zahŕňa polohy 1'-6' tejto bifenylovej skupiny a R^{13} je substituovaný na polohe 4' tejto

bifenylovej skupiny.

Podľa ďalšieho uskutočnenia môže R^4 znamenať atóm vodíka, alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 ató-

mov uhlíka alebo skupinu $-(CR^aR^b)_qO$ -alkyl obsahujúcu v alkylovej časti 1 až 6 atómov uhlíka.

Podľa ďalšieho uskutočnenia môže byť uhlík označený „a“ vo všeobecnom vzorci (1) je v "(S)" konfigu-

35 rácií.

Vo výhodnom uskutočnení môže R^{13} znamenať trifluórmetylovú skupinu.

Podľa ďalšieho uskutočnenia môže R^3 znamenať atóm vodíka, halogénu alebo alkylovú skupinu obsa-

hujúcu 1 až 6 atómov uhlíka.

Podľa ďalšieho uskutočnenia môže R^6 znamenať metylovú skupinu.

40 Výhodne sú uvedenými zlúčeninami:

{2-[benzyl(metyl)amino]-2-oxo-1-fenyletyl}amid kyseliny (S)-1-etyl-5-[(4'-trifluórmetyl-bifenyl-2-karbo-

nyl)-amino]-1H-indol-2-karboxylovej a

(S)-N-{2-[benzyl(metyl)amino]-2-oxo-1-fenyletyl}-1-metyl-5-[4'-(trifluórmetyl)-[1,1'-bifenyl]-2-karboxa-

mido]-1H-indol-2-karboxamid.

45 Podľa ďalšieho výhodného uskutočnenia môže R^3 znamenať chlór.

Ďalšími výhodnými zlúčeninami sú:

{2-[benzyl(metyl)amino]-2-oxo-1-fenyletyl}amid 3-chlór-5-[(4'-trifluórmetyl-bifenyl-2-karbonyl)-amino]-

-1H-indol-2-karboxylovej kyseliny;

{2-[benzyl(metyl)amino]-2-oxo-1-fenyletyl}amid 3-chlór-1-metyl-5-[(4'-trifluór-metyl-bifenyl-2-karbonyl)-

50 -amino]-1H-indol-2-karboxylovej kyseliny;

[2-({[(benzyl-metyl-karbamoyl)-fenyl-metyl]-metyl-amino}metyl)-3-chlór-1-metyl-1H-indol-5-yl]-amid 4'-

-trifluórmetyl-bifenyl-2-karboxylovej kyseliny;

čo je alternatívne:

{N-[2-(benzyl(metyl)amino)-2-oxo-1-fenyletyl]metyl}amid 3-chlór-1-metyl-5-[(4'-trifluórmetyl-bifenyl-2-

55 -karbonyl)-amino]-1H-indol-2-karboxylovej kyseliny;

{2-[benzyl(metyl)amino]-2-oxo-1-fenyletyl}amid 3-chlór-1-metyl-5-[metyl-(4'-trifluórmetyl-bifenyl-2-kar-

bonyl)-amino]-1H-indol-2-karboxylovej kyseliny;

{2-[benzyl(metyl)amino]-2-oxo-1-fenyletyl}amid 3-chlór-1-etyl-5-[(4'-trifluór-metyl-bifenyl-2-karbonyl)-a-

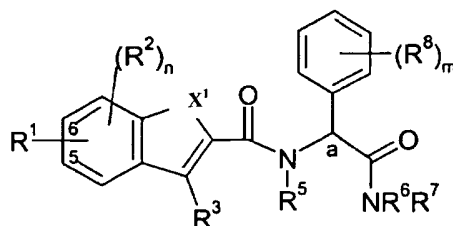
mino]-1H-indol-2-karboxylovej kyseliny.

Podľa ďalšieho výhodného uskutočnenia môže X znamenať skupinu $C(R^c)$, m je 0, n je 0 a p je 0 alebo 1, a ďalej substituent R^{10} znamená skupinu fenylyl- Z^2 - pripojenú na polohu 3', kde fenylová časť tohto substituenta R^{10} je prípadne substituovaná jedným až piatimi substituentmi nezávisle zvolenými zo súboru R^{13} a Z^2 znamená O alebo S.

Podľa ďalšieho uskutočnenia môže R^7 znamenať skupinu fenylyl- Z^1 -, kde fenylová časť tohto substituenta je prípadne substituovaná jedným až piatimi substituentmi nezávisle zvolenými zo súboru R^{12} a Z^1 znamená O alebo S. Podľa ďalšieho uskutočnenia môže R^7 znamenať skupinu pyridyl- Z^1 -, kde pyridylová časť tohto substituenta je prípadne substituovaná jedným až piatimi substituentmi nezávisle zvolenými zo súboru R^{12} . Vo výhodnom uskutočnení podľa tohto variantu Z^1 znamená skupinu $-(CH_2)-$.

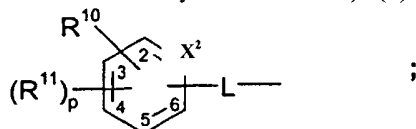
Podľa ďalšieho uskutočnenia môže X znamenať N a R^{10} fenylovú skupinu prípadne substituovanú jedným až piatimi substituentmi nezávisle zvolenými zo súboru R^{13} . Podľa ďalšieho uskutočnenia môže X znamenať N a R^{10} fenylovú skupinu prípadne substituovanú jedným až piatimi substituentmi nezávisle zvolenými zo súboru R^{13} , pričom R^7 znamená skupinu fenylyl- Z^1 -, kde fenylová časť je prípadne substituovaná jedným až piatimi substituentmi nezávisle zvolenými zo súboru R^{12} .

Ďalšiu širšiu skupinu týchto zlúčenín predstavujú zlúčeniny všeobecného vzorca (1b):



alebo farmaceuticky prijateľné soli tejto zlúčeniny, v ktorom:

R^1 je substituovaný na polohe 5 alebo 6 zlúčeniny všeobecného c) a (1)b, pričom má štruktúru:



alebo v prípade, že R^7 znamená fenylovú skupinu, pyridylovú skupinu, skupinu fenylyl- Z^1 - alebo skupinu pyridyl- Z^1 -, prípadne substituovanú jedným až piatimi substituentmi zvolenými zo súboru zahrnujúceho R^{12} , R^1 znamená alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka, cykloalkylovú skupinu obsahujúcu 3 až 8 atómov uhlíka, bicykloalkylovú skupinu obsahujúcu 5 až 10 atómov uhlíka, skupinu $-(CR^aR^b)_tO$ -alkyl obsahujúcu v alkylovej časti 1 až 6 atómov uhlíka, skupinu $-(CR^aR^b)_tS$ -alkyl obsahujúcu v alkylovej časti 1 až 6 atómov uhlíka, skupinu $(CR^aR^b)_tC(O)R^{15}$, $-(CR^aR^b)_tR^{15}$, $-SO_2R^{15}$, heterocyklylovú skupinu obsahujúcu 4 až 10 atómov uhlíka, heteroarylovú skupinu obsahujúcu 5 až 10 atómov uhlíka, arylovú skupinu alebo skupinu $-(CR^aR^b)_q$ -aryl, v ktorých cykloalkylová časť, heterocyklylová časť, heteroarylová časť alebo arylová časť sú prípadne substituované jedným až piatimi substituentmi navzájom od seba nezávisle zvolenými zo súboru R^{16} ,

m je číslo od 0 do 5,

n je číslo od 0 do 3,

p je číslo od 0 do 3,

L je skupina $-C(O)N(R^9)-$, ktorá už bola definovaná,

X^1 znamená skupinu $N(R^4)$, S alebo O,

X^2 znamená N alebo skupinu $C(R^c)$,

R^2 , R^8 , R^{11} , R^{12} , R^{13} a R^{16} každý jednotlivito navzájom od seba nezávisle znamenajú halogén, kyanoskupinu, nitroskupinu, azidovú skupinu, amínovú skupinu, hydroxyskupinu, alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka, alkoxykupinu obsahujúcu 2 až 6 atómov uhlíka, metoxyskupinu, alkoxyalkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka v alkylovej časti a 1 až 6 atómov uhlíka v alkoxy-časti, mono-, di- alebo trihalogénalkylovú skupinu obsahujúcu 2 až 6 atómov uhlíka v alkylovej časti, perfluóralkylovú skupinu obsahujúcu 2 až 4 atómy uhlíka v alkylovej časti, trifluórmetyllovú skupinu, trifluórmetylalkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 5 atómov uhlíka v alkylovej časti, mono-, di- alebo trihalogénalkoxy skupinu obsahujúcu 2 až 6 atómov uhlíka v alkoxy-časti, trifluórmetylalkoxykupinu obsahujúcu 1 až 5 atómov uhlíka v alkoxy-časti, alkyltioskupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka v alkylovej časti, hydroxyalkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka v alkylovej časti, skupinu cykloalkyl $(CR^aR^b)_q$ - obsahujúcu 3 až 8 atómov uhlíka v cykloalkylovej časti, alkenylovú skupinu obsahujúcu 2 až 6 atómov uhlíka, alkinylovú skupinu obsahujúcu 2 až 6 atómov uhlíka, alkylamínovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka v alkylovej časti, dialkylamínovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka v každej alkylovej časti, skupinu aminoalkyl- obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka v alkylovej časti, $-(CR^aR^b)_qNR^{14}$, $-C(O)NR^{14}$, $-NR^{14}C(O)R^{15}$, $-NR^{14}OR^{15}$, $-CH=NOR^{15}$,

$-\text{NR}^{14}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$, $-\text{NR}^{14}\text{S}(\text{O})_j\text{R}^{15}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$, $-\text{C}(\text{S})\text{R}^{15}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{15}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^{14}$, $-\text{S}(\text{O})_j\text{R}^{15}$ alebo $-(\text{CR}^a\text{R}^b)_q\text{S}(\text{O})_j\text{R}^{15}$,

R^a a R^b každý jednotlivito navzájom od seba nezávisle znamenajú atóm vodíka alebo alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka,

5 R^c znamená atóm vodíka alebo skupinu R^{11} ,

q každé jednotlivito navzájom od seba nezávisle znamená číslo od 0 do 6,

j každé jednotlivito navzájom od seba nezávisle znamená 0, 1 alebo 2,

R^3 znamená atóm vodíka, atóm halogénu, alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka alebo mono-, di- alebo tri-halogénalkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka v alkylovej časti,

10 R^4 znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka, cykloalkylovú skupinu obsahujúcu 3 až 8 atómov uhlíka, skupinu $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$, $-\text{C}(\text{S})\text{R}^{15}$, skupinu $-(\text{CR}^a\text{R}^b)_q\text{O}$ -alkyl obsahujúcu v alkylovej časti 1 až 6 atómov uhlíka, skupinu $-(\text{CR}^a\text{R}^b)_q\text{S}$ -alkyl obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka v alkylovej časti, skupinu $-(\text{CR}^a\text{R}^b)_r\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$, $-(\text{CR}^a\text{R}^b)_r\text{R}^{15}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{15}$ alebo skupinu $-(\text{CR}^a\text{R}^b)_q$ -fenyl, kde fenylová časť je prípadne substituovaná jedným až piatimi substituentmi nezávisle zvolenými zo súboru R^{16} ,

15 r každé jednotlivito navzájom od seba nezávisle znamená číslo od 2 do 5,

t každé jednotlivito navzájom od seba nezávisle znamená číslo od 1 do 6,

R^5 a R^9 každý jednotlivito navzájom od seba nezávisle znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka, cykloalkylovú skupinu obsahujúcu 3 až 8 atómov uhlíka, skupinu $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$, $-\text{C}(\text{S})\text{R}^{15}$, skupinu $-(\text{CR}^a\text{R}^b)_q\text{O}$ -alkyl obsahujúcu v alkylovej časti 1 až 6 atómov uhlíka, skupinu $-(\text{CR}^a\text{R}^b)_q\text{S}$ -alkyl obsahujúcu v alkylovej časti 1 až 6 atómov uhlíka, skupinu $-(\text{CR}^a\text{R}^b)_r\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$, $-(\text{CR}^a\text{R}^b)_r\text{R}^{15}$ alebo skupinu $-\text{SO}_2\text{R}^{15}$,

20 R^6 znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka, cykloalkylovú skupinu obsahujúcu 3 až 8 atómov uhlíka, skupinu $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$, $-\text{C}(\text{S})\text{R}^{15}$, skupinu $-(\text{CR}^a\text{R}^b)_q\text{O}$ -alkyl obsahujúcu v alkylovej časti 1 až 6 atómov uhlíka, skupinu $-(\text{CR}^a\text{R}^b)_q\text{S}$ -alkyl obsahujúcu v alkylovej časti 1 až 6 atómov uhlíka, skupinu $-(\text{CR}^a\text{R}^b)_r\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$, $-(\text{CR}^a\text{R}^b)_r\text{R}^{15}$ alebo skupinu $-\text{SO}_2\text{R}^{15}$,

25 y je číslo od 0 do 5,

R^7 znamená alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka, alkenylovú skupinu obsahujúcu 2 až 6 atómov uhlíka, alkinylovú skupinu obsahujúcu 2 až 6 atómov uhlíka, skupinu $-(\text{CR}^a\text{R}^b)_q\text{O}$ -alkyl obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka v alkylovej časti, skupinu $-(\text{CR}^a\text{R}^b)_q\text{S}$ -alkyl obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka v alkylovej časti, cykloalkylovú skupinu obsahujúcu 3 až 8 atómov uhlíka, skupinu $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$, $-\text{C}(\text{S})\text{R}^{15}$, $-(\text{CR}^a\text{R}^b)_r\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$, $-(\text{CR}^a\text{R}^b)_r\text{C}(\text{S})\text{R}^{15}$, $-(\text{CR}^a\text{R}^b)_r\text{R}^{15}$ alebo skupinu $-\text{SO}_2\text{R}^{15}$,

alebo R^7 znamená fenylovú skupinu, pyridylovú skupinu, skupinu fenylyl- Z^1 - alebo skupinu pyridyl- Z^1 -, ktoré sú prípadne substituované jedným až piatimi substituentmi nezávisle vybranými zo súboru zahrnujúceho R^{12} ,

35 alebo R^6 a R^7 spoločne s atómom dusíka, ku ktorému sú pripojené, znamenajú heterocyklylovú skupinu obsahujúcu 4 až 10 atómov uhlíka, pričom táto heterocyklylová časť je monocyklická,

prípadne uvedené alkylové, cykloalkylové a heterocyklylové časti uvedených substituentov R^6 a R^7 sú prípadne substituované navzájom od seba nezávisle jedným až tromi substituentmi nezávisle zvolenými zo súboru zahrnujúceho halogény, kyanoskupinu, nitroskupinu, trifluórmetylovú skupinu, trifluórmetyoxyskupinu, azidovú skupinu, skupinu $-\text{OR}^{15}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{15}$, $-\text{NR}^{14}\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^{14}$, $-\text{NR}^a\text{R}^{14}$ a $-\text{NR}^{14}\text{OR}^{15}$, alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka, alkenylovú skupinu obsahujúcu 2 až 6 atómov uhlíka a alkinylovú skupinu obsahujúcu 2 až 6 atómov uhlíka, a

R^{10} znamená fenylovú skupinu, pyridylovú skupinu, skupinu fenylyl- Z^2 - alebo pyridyl- Z^2 , v ktorých fenylová alebo pyridylová časť sú prípadne substituované jedným až piatimi substituentmi nezávisle zvolenými zo súboru R^{13} ,

45 Z^2 znamená skupinu $-\text{S}(\text{O})_j$ -, $-\text{O}$ -, $-(\text{CR}^a\text{R}^b)_w$, alebo skupinu $-(\text{O})_k(\text{CR}^a\text{R}^b)_w(\text{O})_k(\text{CR}^a\text{R}^b)_q$ -,

w jednotlivito navzájom od seba nezávisle znamená číslo od 1 do 6,

k jednotlivito navzájom od seba nezávisle znamená číslo 0 alebo 1,

50 alebo R^{10} znamená skupinu OR^{17} , v ktorej R^{17} znamená alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka, alkoxyalkylovú skupinu obsahujúcu v alkoxy-časti 1 až 6 atómov uhlíka a v alkylovej časti 1 až 6 atómov uhlíka, mono-, di- alebo tri-halogénalkylovú skupinu obsahujúcu 2 až 6 atómov uhlíka, perfluóralkylovú skupinu obsahujúcu 2 až 4 atómy uhlíka v alkylovej časti, trifluórmetylalkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 5 atómov uhlíka v alkylovej časti, hydroxyalkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka v alkylovej časti, skupinu cykloalkyl- $(\text{CR}^a\text{R}^b)_q$ - obsahujúcu v cykloalkylovej časti 3 až 8 atómov uhlíka, alkenylovú skupinu obsahujúcu 2 až 6 atómov uhlíka alebo alkinylovú skupinu obsahujúcu 2 až 6 atómov uhlíka,

55 R^{14} každý jednotlivito navzájom od seba nezávisle znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka, cykloalkylovú skupinu obsahujúcu 3 až 8 atómov uhlíka, skupinu $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$, $-\text{C}(\text{S})\text{R}^{15}$, skupinu $-(\text{CR}^a\text{R}^b)_q\text{O}$ -alkyl obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka v alkylovej časti, skupinu $-(\text{CR}^a\text{R}^b)_q\text{S}$ -alkyl obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka v alkylovej časti, skupinu $-(\text{CR}^a\text{R}^b)_r\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$, $-(\text{CR}^a\text{R}^b)_r\text{R}^{15}$ alebo $-\text{SO}_2\text{R}^{15}$,

60 R^{15} každý jednotlivito navzájom od seba nezávisle znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu obsahujúcu 1

až 6 atómov uhlíka, cykloalkylovú skupinu obsahujúcu 3 až 8 atómov uhlíka, trifluórmetylovú skupinu, trifluórmetylalkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 5 atómov uhlíka v alkylovej časti, kde uvedené alkylové časti uvedených skupín R^{15} sú prípadne navzájom od seba nezávisle substituované 1 až 3 substituentmi navzájom od seba nezávisle vybranými zo súboru zahrnujúceho alkylové skupiny obsahujúce 1 až 6 atómov uhlíka, alkoxy skupiny obsahujúce 1 až 6 atómov uhlíka, aminoskupinu, hydroxyskupinu, halogény, kyanoskupinu, nitroskupinu, trifluórmetylovú skupinu a trifluórmetoxyskupinu,

pričom ľubovoľná z uvedených „alkylových“ skupín, „alkenylových“ skupín alebo „alkinylových“ skupín obsahujúcich CH_3 (metylovú skupinu), CH_2 (metylénovú skupinu) alebo CH (metínovú skupinu), ktorá nie je substituovaná halogénom, skupinou SO alebo SO_2 , alebo pripojená na atóm N , O alebo S , prípadne obsahuje na uvedenej metylovej, metylénovej skupine alebo metínovej skupine substituent zvolený zo súboru zahrnujúceho halogény, skupiny $-OR^a$, $-SR^a$ a $-NR^aR^b$.

Podľa jedného z uskutočnení môže X^2 znamenať skupinu $C(R^c)$; podľa ďalšieho uskutočnenia môže X^2 znamenať skupinu $C(R^c)$ a L je pripojený na polohu 2 substituenta R^1 a na polohu 5 zlúčeniny všeobecného vzorca (1b); podľa ďalšieho uskutočnenia môže X^2 znamenať skupinu $C(R^c)$ a L je pripojený na polohu 2 substituenta R^1 a na polohu 5 zlúčeniny všeobecného vzorca (1b), pričom R^{10} znamená skupinu OR^{17} a R^7 znamená skupinu fenylovú Z^1 , kde fenylová časť môže byť prípadne substituovaná jedným až piatimi substituentmi nezávisle zvolenými zo súboru R^{12} . Vo výhodnom uskutočnení tohto variantu Z^1 znamená skupinu $-(CR^aR^b)_-$. Podľa ďalšieho uskutočnenia X^2 môže znamenať skupinu $C(R^c)$ a L je pripojený na polohu 2 substituenta R^1 a na polohu 5 zlúčeniny všeobecného vzorca (1b), pričom R^{10} znamená fenylovú skupinu pripojenú na polohu 3 substituenta R^1 , pričom táto fenylová skupina substituenta R^{10} môže byť prípadne substituovaná jedným až piatimi substituentmi nezávisle zvolenými zo súboru R^{13} . Vo výhodnom uskutočnení tohto variantu R^6 v zlúčenine všeobecného vzorca (1b) znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka.

Podľa ďalšieho uskutočnenia uhlík označený „a“ v zlúčenine všeobecného vzorca (1b) môže znamenať „(S)“-absolútnu konfiguráciu.

Podľa ďalšieho uskutočnenia R^{13} v zlúčenine všeobecného vzorca (1b) znamená atóm vodíka alebo trifluórmetylovú skupinu; podľa ďalšieho uskutočnenia R^{13} v zlúčenine všeobecného vzorca (1b) znamená atóm vodíka alebo halogénu alebo alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka.

Podľa ďalšieho uskutočnenia R^7 v zlúčenine všeobecného vzorca (1b) môže znamenať alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka, alkenylovú skupinu obsahujúcu 2 až 6 atómov uhlíka alebo alkinylovú skupinu obsahujúcu 2 až 6 atómov uhlíka.

Výhodnými zlúčeninami uvedeného typu sú nasledujúce zlúčeniny:

[2-oxo-1-fenyl-2-(prop-2-ynylamino)etyl]amid 3-chlór-1-metyl-5-[(4'-trifluórmetyl-bifenyl-2-karbonyl)-amino]-1H-indol-2-karboxylovej kyseliny,

[2-(izopropylamino)-2-oxo-1-fenyletyl]amid 3-chlór-1-metyl-5-[(4'-trifluórmetyl-bifenyl-2-karbonyl)-amino]-1H-indol-2-karboxylovej kyseliny,

[2-oxo-1-fenyl-2-(propylamino)etyl]amid 3-chlór-1-metyl-5-[(4'-trifluórmetyl-bifenyl-2-karbonyl)-amino]-1H-indol-2-karboxylovej kyseliny,

[2-(etylamin)-2-oxo-1-fenyletyl]amid 3-chlór-1-metyl-5-[metyl-(4'-trifluórmetyl-bifenyl-2-karbonyl)-amino]-1H-indol-2-karboxylovej kyseliny,

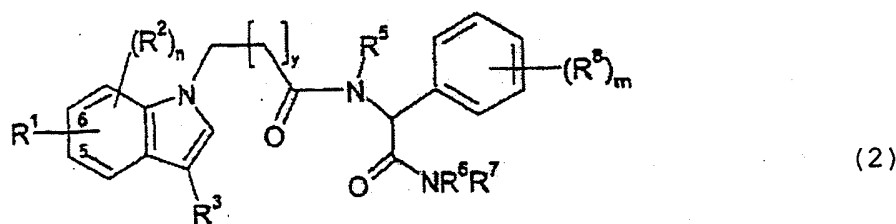
[2-(izopropylamino)-2-oxo-1-fenyletyl]amid 3-chlór-1-metyl-5-[metyl(4'-trifluórmetyl-bifenyl-2-karbonyl)-amino]-1H-indol-2-karboxylovej kyseliny,

[2-oxo-1-fenyl-2-(propylamino)etyl]amid 5-[(bifenyl-2-karbonyl)-amino]-3-chlór-1-metyl-1H-indol-2-karboxylovej kyseliny a

[2-izopropylamino-2-oxo-1-fenyletyl]amid 5-[(bifenyl-2-karbonyl)-amino]-3-chlór-1-metyl-1H-indol-2-karboxylovej kyseliny.

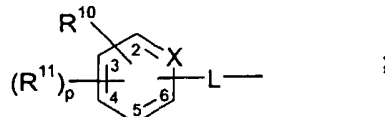
Podľa ďalšieho uskutočnenia môžu R^6 a R^7 v zlúčenine všeobecného vzorca (1b) spoločne s atómom dusíka, ku ktorému sú pripojené, tvoriť heterocyklylovú skupinu obsahujúcu 4 až 10 atómov uhlíka, pričom táto heterocyklylová skupina môže byť prípadne substituovaná nezávisle jedným až dvoma substituentmi nezávisle zvolenými zo skupiny zahrnujúcej alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka, alkenylovú skupinu obsahujúcu 2 až 6 atómov uhlíka a alkinylovú skupinu obsahujúcu 2 až 6 atómov uhlíka a trifluórmetylovú skupinu. Vo výhodnom uskutočnení podľa predloženého vynálezu je táto heterocyklylová skupina vybraná zo súboru zahrnujúceho pyrrolidinylovú skupinu, piperidinylovú skupinu, morfolínovú skupinu a tio-morfolínovú skupinu. Podľa obzvlášť výhodného uskutočnenia tohto variantu heterocyklylová skupina predstavuje pyrrolidinylovú skupinu alebo morfolínovú skupinu.

Ďalšiu všeobecnú skupinu zlúčenín tohto typu predstavujú zlúčeniny všeobecného vzorca (2):



a farmaceuticky prijateľné soli odvodené od tejto zlúčeniny,
v ktorom:

R^1 je substituovaný na polohe 5 alebo 6 zlúčeniny všeobecného vzorca (1), pričom má štruktúru:



m je číslo od 0 do 5,

n je číslo od 0 do 3,

p je číslo od 0 do 3,

L je skupina $-C(O)N(R^9)-$,

X znamená N alebo skupinu $C(R^c)$,

R^2 , R^8 , R^{11} , R^{12} a R^{13} každý jednotlivo navzájom od seba nezávisle znamenajú halogén, kyanoskupinu, nitroskupinu, azidovú skupinu, amínovú skupinu, hydroxyskupinu, alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka, alkoxykupinu obsahujúcu 2 až 6 atómov uhlíka, metoxyskupinu, alkoxyalkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka v alkylovej časti a 1 až 6 atómov uhlíka v alkoxy-časti, mono-, di- alebo tri-halogénalkylovú skupinu obsahujúcu 2 až 6 atómov uhlíka v alkylovej časti, perfluóralkylovú skupinu obsahujúcu 2 až 4 atómy uhlíka v alkylovej časti, trifluórmetylalkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 5 atómov uhlíka v alkylovej časti, mono-, di- alebo tri-halogénalkoxy skupinu obsahujúcu 2 až 6 atómov uhlíka v alkoxy-časti, trifluórmetylalkoxykupinu obsahujúcu 1 až 5 atómov uhlíka v alkoxy-časti, alkyltiokkupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka v alkylovej časti, hydroxyalkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka v alkylovej časti, skupinu cykloalkyl(CR^aR^b)_q obsahujúcu 3 až 8 atómov uhlíka v cykloalkylovej časti, alkenylovú skupinu obsahujúcu 2 až 6 atómov uhlíka, alkinylovú skupinu obsahujúcu 2 až 6 atómov uhlíka, alkylamínovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka v alkylovej časti, dialkylkamínovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka v každej alkylovej časti, skupinu aminoalkyl- obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka v alkylovej časti, $-(CR^aR^b)_qNR^{14}$, $-C(O)NR^{14}$, $-NR^{14}C(O)R^{15}$, $-NR^{14}OR^{15}$, $-CH=NOR^{15}$, $-NR^{14}C(O)OR^{15}$, $-NR^{14}S(O)_jR^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-C(S)R^{15}$, $C(O)OR^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-SO_2NR^{14}$, $-S(O)_jR^{15}$ alebo $-(CR^aR^b)_qS(O)_jR^{15}$,

R^a a R^b každý jednotlivo navzájom od seba nezávisle znamenajú atóm vodíka alebo alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka,

R^c znamená atóm vodíka alebo skupinu R^{11} ,

q každé jednotlivo navzájom od seba nezávisle znamená číslo od 0 do 6,

j každé jednotlivo navzájom od seba nezávisle znamená 0, 1 alebo 2,

R^3 znamená atóm vodíka, atóm halogénu, alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka alebo mono-, di- alebo tri-halogénalkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka v alkylovej časti,

r každé jednotlivo navzájom od seba nezávisle znamená číslo od 2 do 5,

t každé jednotlivo navzájom od seba nezávisle znamená číslo od 1 do 6,

R^5 a R^9 každý jednotlivo navzájom od seba nezávisle znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka, cykloalkylovú skupinu obsahujúcu 3 až 8 atómov uhlíka, skupinu $-C(O)R^{15}$, $-C(S)R^{15}$, skupinu $-(CR^aR^b)_iO$ -alkyl obsahujúcu v alkylovej časti 1 až 6 atómov uhlíka, skupinu $-(CR^aR^b)_iS$ -alkyl obsahujúcu v alkylovej časti 1 až 6 atómov uhlíka, skupinu $-(CR^aR^b)_iC(O)R^{15}$, $-(CR^aR^b)_iR^{15}$ alebo skupinu $-SO_2R^{15}$,

R^6 znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka, cykloalkylovú skupinu obsahujúcu 3 až 8 atómov uhlíka, skupinu $-C(O)R^{15}$, $-C(S)R^{15}$, skupinu $-(CR^aR^b)_qO$ -alkyl obsahujúcu v alkylovej časti 1 až 6 atómov uhlíka, skupinu $-(CR^aR^b)_qS$ -alkyl obsahujúcu v alkylovej časti 1 až 6 atómov uhlíka, skupinu $-(CR^aR^b)_qC(O)R^{15}$, $-(CR^aR^b)_qR^{15}$ alebo skupinu $-SO_2R^{15}$,

y je číslo od 0 do 5,

R^7 znamená alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka, alkenylovú skupinu obsahujúcu 2 až 6 atómov uhlíka, alkinylovú skupinu obsahujúcu 2 až 6 atómov uhlíka, skupinu $-(CR^aR^b)_qO$ -alkyl obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka v alkylovej časti, skupinu $-(CR^aR^b)_qS$ -alkyl obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka v alkylovej časti, cykloalkylovú skupinu obsahujúcu 3 až 8 atómov uhlíka, skupinu $-C(O)R^{15}$, $-C(S)R^{15}$, $-(CR^aR^b)_iC(O)R^{15}$,

$-(\text{CR}^a\text{R}^b), \text{C}(\text{S})\text{R}^{15}, -(\text{CR}^a\text{R}^b), \text{R}^{15}$ alebo skupinu $-\text{SO}_2\text{R}^{15}$,

alebo R^7 znamená fenylovú skupinu, pyridyllovú skupinu, skupinu fenylyl- Z^1 - alebo skupinu pyridyl- Z^1 -, ktoré sú prípadne substituované jedným až piatimi substituentmi nezávisle vybranými zo súboru zahrňujúceho R^{12} ,

5 alebo R^6 a R^7 spoločne s atómom dusíka, ku ktorému sú pripojené, znamenajú heterocyklylovú skupinu obsahujúcu 4 až 10 atómov uhlíka, pričom táto heterocyklylová časť je monocyklická,

10 pričom uvedené alkylové, cykloalkylové a heterocyklylové časti uvedených substituentov R^6 a R^7 sú prípadne substituované navzájom od seba nezávisle jedným až tromi substituentmi nezávisle zvolenými zo súboru zahrňujúceho halogény, kyanoskupinu, nitroskupinu, trifluórmetylovú skupinu, trifluórmetoxyskupinu, azidovú skupinu, skupinu $-\text{OR}^{15}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{15}$, $-\text{NR}^{14}\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^{14}$, $-\text{NR}^a\text{R}^{14}$ a $-\text{NR}^{14}\text{OR}^{15}$, alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka, alkenylovú skupinu obsahujúcu 2 až 6 atómov uhlíka a alkinylovú skupinu obsahujúcu 2 až 6 atómov uhlíka, a

15 R^{10} znamená fenylovú skupinu, pyridyllovú skupinu, skupinu fenylyl- Z^2 - alebo pyridyl- Z^2 -, v ktorých fenylová alebo pyridyllová časť sú prípadne substituované jedným až piatimi substituentmi nezávisle zvolenými zo súboru R^{13} ,

Z^2 znamená skupinu $-\text{S}(\text{O})_j$ -, $-\text{O}-$, $-(\text{CR}^a\text{R}^b)_w$, alebo skupinu $-(\text{O})_k(\text{CR}^a\text{R}^b)_w(\text{O})_k(\text{CR}^a\text{R}^b)_q$ -,

w jednotlivo navzájom od seba nezávisle znamená číslo od 1 do 6,

k jednotlivo navzájom od seba nezávisle znamená číslo 0 alebo 1,

20 alebo R^{10} znamená skupinu OR^{17} , v ktorej R^{17} znamená alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka, alkoxyalkylovú skupinu obsahujúcu v alkoxy-časti 1 až 6 atómov uhlíka a v alkylovej časti 1 až 6 atómov uhlíka, mono-, di- alebo tri-halogénalkylovú skupinu obsahujúcu 2 až 6 atómov uhlíka, perfluóralkylovú skupinu obsahujúcu 2 až 4 atómy uhlíka v alkylovej časti, trifluórmetylalkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 5 atómov uhlíka v alkylovej časti, hydroxyalkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka v alkylovej časti, skupinu cykloalkyl $(\text{CR}^a\text{R}^b)_q$ - obsahujúcu v cykloalkylovej časti 3 až 8 atómov uhlíka, alkenylovú skupinu obsahujúcu 2 až 6 atómov uhlíka alebo alkinylovú skupinu obsahujúcu 2 až 6 atómov uhlíka,

25 R^{14} každý jednotlivo navzájom od seba nezávisle znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka, cykloalkylovú skupinu obsahujúcu 3 až 8 atómov uhlíka, skupinu $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$, $-\text{C}(\text{S})\text{R}^{15}$, skupinu $-(\text{CR}^a\text{R}^b)_i\text{O}$ -alkyl obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka v alkylovej časti, skupinu $-(\text{CR}^a\text{R}^b)_i\text{S}$ -alkyl obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka v alkylovej časti, skupinu $-(\text{CR}^a\text{R}^b)_i\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$, $-(\text{CR}^a\text{R}^b)_i\text{R}^{15}$ alebo $-\text{SO}_2\text{R}^{15}$,

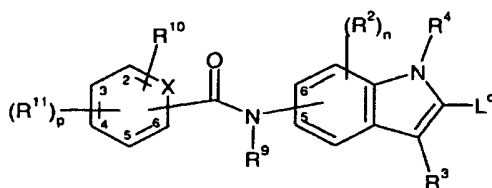
30 R^{15} každý jednotlivo navzájom od seba nezávisle znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka, cykloalkylovú skupinu obsahujúcu 3 až 8 atómov uhlíka, trifluórmetylovú skupinu, trifluórmetylalkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 5 atómov uhlíka v alkylovej časti, kde uvedené alkylové časti vyššie uvedených skupín R^{15} sú prípadne navzájom od seba nezávisle substituované 1 až 3 substituentmi navzájom od seba nezávisle vybranými zo súboru zahrňujúceho alkylové skupiny obsahujúce 1 až 6 atómov uhlíka, alkoxykupiny obsahujúce 1 až 6 atómov uhlíka, aminovú skupinu, hydroxyskupinu, halogény, kyanoskupinu, nitroskupinu, trifluórmetylovú skupinu a trifluórmetoxyskupinu,

35 pričom ľubovoľná z uvedených „alkylových“ skupín, „alkenylových“ skupín alebo „alkinylových“ skupín obsahujúcich CH_3 (metylovú skupinu), CH_2 (metylénovú skupinu) alebo CH (metínovú skupinu), ktorá nie je substituovaná halogénom, skupinou SO alebo SO_2 , alebo pripojená na atóm N, O alebo S, prípadne obsahuje na uvedenej metylovej, metylénovej skupine alebo metínovej skupine substituent zvolený zo súboru zahrňujúceho halogény, skupiny $-\text{OR}^a$, $-\text{SR}^a$ a $-\text{NR}^a\text{R}^b$.

40 Podľa jedného z uskutočnení môže X znamenať skupinu $\text{C}(\text{R}^c)$; podľa ďalšieho uskutočnenia podľa predloženého vynálezu je substituent L v zlúčenine všeobecného vzorca (2) pripojený na polohu 2 R^1 a na polohu 5 zlúčeniny všeobecného vzorca (2); podľa ďalšieho uskutočnenia môže y znamenať 1 alebo 2; podľa ďalšieho uskutočnenia môže R^{10} v zlúčenine všeobecného vzorca (2) znamenať fenylovú skupinu pripojenú na polohu 3 substituenta R^1 , pričom táto fenylová skupina predstavujúca R^{10} môže byť prípadne substituovaná jedným až piatimi substituentmi navzájom od seba nezávisle vybranými zo súboru R^{13} ; podľa ďalšieho uskutočnenia podľa predloženého vynálezu substituent R^7 v zlúčenine všeobecného vzorca (2) znamená skupinu fenylyl- Z^1 -, v ktorej fenylová skupina môže byť prípadne substituovaná jedným až piatimi substituentmi navzájom od seba nezávisle zvolenými zo súboru R^{12} , vo výhodnom uskutočnení tejto alternatívy Z^1 znamená skupinu $-(\text{CR}^a\text{R}^b)_i$ -, podľa ďalšieho uskutočnenia môže substituent R^6 v zlúčenine všeobecného vzorca (2) znamenať atóm vodíka alebo alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka; podľa ďalšieho výhodného uskutočnenia podľa predloženého vynálezu je uhlíkový atóm označený „a“ v zlúčenine všeobecného vzorca (2) v (S) absolútnej konfigurácii.

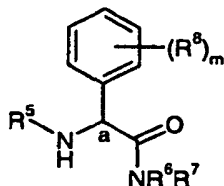
55 Vo výhodnom uskutočnení môže R^{13} v zlúčenine všeobecného vzorca (2) znamenať trifluórmetylovú skupinu; podľa ďalšieho výhodného uskutočnenia môže znamenať substituent R^3 v zlúčenine všeobecného vzorca (2) atóm vodíka, halogén alebo alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka.

Postup prípravy týchto uvedených zlúčenín bude opísaný v nasledujúcom opise. Tento postup zahŕňa vytvorenie amidovej spájajúcej väzby medzi zlúčeninou všeobecného vzorca (AB1):



AB1

a zlúčeninou všeobecného vzorca (C):



(C),

v ktorých:

- 5 m je celé číslo od 0 do 5,
 n je celé číslo od 0 do 3,
 p je celé číslo od 0 do 3,
 amidový dusíkový atóm uvedenej skupiny $-C(O)N(R^9)-$ je pripojený na polohu 5 alebo 6 indolu,
 X znamená N alebo skupinu $C(R^c)$, v ktorej R^c znamená atóm vodíka alebo skupinu R^{11} ,
 10 R^2 , R^8 , R^{11} , R^{12} , R^{13} a R^{16} každý jednotlivito navzájom od seba nezávisle znamenajú halogén, kyanoskupinu, nitroskupinu, azidovú skupinu, aminovú skupinu, hydroxyskupinu, alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka, alkoxykupinu obsahujúcu 2 až 6 atómov uhlíka, metoxyskupinu, alkoxyalkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka v alkylovej časti a 1 až 6 atómov uhlíka v alkoxy-časti, mono-, di- alebo tri-halogénalkylovú skupinu obsahujúcu 2 až 6 atómov uhlíka v alkylovej časti, perfluóralkylovú skupinu obsahujúcu 2 až 4 atómy uhlíka v alkylovej časti, trifluórmetylovú skupinu, trifluórmetylalkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 5 atómov uhlíka v alkylovej časti, mono-, di- alebo tri-halogénalkoxykupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka v alkoxy-časti, trifluórmetylalkoxykupinu obsahujúcu 1 až 5 atómov uhlíka v alkoxy-časti, alkyltioksupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka v alkylovej časti, hydroxyalkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka v alkylovej časti, skupinu cykloalkyl(CR^aR^b)_q obsahujúcu 3 až 8 atómov uhlíka v cykloalkylovej časti, alkenylovú skupinu obsahujúcu 2 až 6 atómov uhlíka, alkinylovú skupinu obsahujúcu 2 až 6 atómov uhlíka, alkylaminovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka v alkylovej časti, dialkylkaminovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka v každej alkylovej časti, skupinu aminoalkyl- obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka v alkylovej časti, $-(CR^aR^b)_qNR^aR^{14}$, $-C(O)NR^aR^{14}$, $-NR^{14}C(O)R^{15}$, $-NR^{14}OR^{15}$, $-CH=NOR^{15}$, $-NR^{14}C(O)OR^{15}$, $-NR^{14}S(O)_jR^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-C(S)R^{15}$, $C(O)OR^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-SO_2NR^aR^{14}$, $-S(O)_jR^{15}$ alebo $-(CR^aR^b)_qS(O)_jR^{15}$,
 25 R^a a R^b každý jednotlivito navzájom od seba nezávisle znamenajú atóm vodíka alebo alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka,
 q každé jednotlivito navzájom od seba nezávisle znamená číslo od 0 do 6,
 j každé jednotlivito navzájom od seba nezávisle znamená 0, 1 alebo 2,
 30 R^3 znamená atóm vodíka, atóm halogénu, alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka alebo mono-, di- alebo tri-halogénalkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka v alkylovej časti,
 R^4 znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka, cykloalkylovú skupinu obsahujúcu 3 až 8 atómov uhlíka, skupinu $-C(O)R^{15}$, $-C(S)R^{15}$, skupinu $-(CR^aR^b)_qO$ -alkyl obsahujúcu v alkylovej časti 1 až 6 atómov uhlíka, skupinu $-(CR^aR^b)_qS$ -alkyl obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka v alkylovej časti, skupinu $-(CR^aR^b)_qC(O)R^{15}$, $-(CR^aR^b)_qR^{15}$, $-SO_2R^{15}$ alebo skupinu $-(CR^aR^b)_q$ -fenyľ, kde fenyľová časť je prípadne substituovaná jedným až piatimi substituentmi nezávisle zvolenými zo súboru R^{16} ,
 35 r každé jednotlivito navzájom od seba nezávisle znamená číslo od 2 do 5,
 t každé jednotlivito navzájom od seba nezávisle znamená číslo od 1 do 6,
 R^5 , R^6 a R^9 každý jednotlivito navzájom od seba nezávisle znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka, cykloalkylovú skupinu obsahujúcu 3 až 8 atómov uhlíka, skupinu $-C(O)R^{15}$, $-C(S)R^{15}$, skupinu $-(CR^aR^b)_qO$ -alkyl obsahujúcu v alkylovej časti 1 až 6 atómov uhlíka, skupinu $-(CR^aR^b)_qS$ -alkyl obsahujúcu v alkylovej časti 1 až 6 atómov uhlíka, skupinu $-(CR^aR^b)_qC(O)R^{15}$, $-(CR^aR^b)_qR^{15}$ alebo skupinu $-SO_2R^{15}$,
 40 R^7 znamená fenyľovú skupinu, pyridylovú skupinu, skupinu fenyľ- Z^1 - alebo skupinu pyridyl- Z^1 -, v kto-

rých fenylová časť alebo pyridylová časť sú prípadne substituované jedným až piatimi substituentmi nezávisle vybranými zo súboru zahrnujúceho R^{12} ,

Z^1 znamená skupinu $-SO_2-$ alebo $-(CR^aR^b)_v-$,

v každej jednotlivito navzájom od seba nezávisle je číslo od 1 do 6,

R^{10} znamená fenylovú skupinu, pyridylovú skupinu, skupinu fenylo- Z^2 alebo pyridyl- Z^2 , v ktorých fenylová alebo pyridylová časť sú prípadne substituované jedným až piatimi substituentmi nezávisle zvolenými zo súboru R^{13} ,

Z^2 znamená skupinu $-S(O)_j-$, $-O-$, $-(CR^aR^b)_w$, alebo skupinu $-(O)_k(CR^aR^b)_w(O)_k(CR^aR^b)_q-$,

w jednotlivito navzájom od seba nezávisle znamená číslo od 1 do 6,

k jednotlivito navzájom od seba nezávisle znamená číslo 0 alebo 1,

R^{14} každý jednotlivito navzájom od seba nezávisle znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka, cykloalkylovú skupinu obsahujúcu 3 až 8 atómov uhlíka, skupinu $-C(O)R^{15}$, $-C(S)R^{15}$, skupinu $-(CR^aR^b)_lO$ -alkyl obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka v alkylovej časti, skupinu $-(CR^aR^b)_lS$ -alkyl obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka v alkylovej časti, skupinu $-(CR^aR^b)_lC(O)R^{15}$, $-(CR^aR^b)_lR^{15}$ alebo $-SO_2R^{15}$,

R^{15} každý jednotlivito navzájom od seba nezávisle znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka, cykloalkylovú skupinu obsahujúcu 3 až 8 atómov uhlíka, trifluórmetylovú skupinu, trifluórmetylalkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 5 atómov uhlíka v alkylovej časti, kde uvedené alkylové časti uvedených skupín R^{15} sú prípadne navzájom od seba nezávisle substituované 1 až 3 substituentmi navzájom od seba nezávisle vybranými zo súboru zahrnujúceho alkylové skupiny obsahujúce 1 až 6 atómov uhlíka, alkoxy skupiny obsahujúce 1 až 6 atómov uhlíka, aminovú skupinu, hydroxyskupinu, halogény, kyanoskupinu, nitroskupinu, trifluórmetylovú skupinu a trifluórmetoxyskupinu,

pričom ľubovoľná z uvedených „alkylových“ skupín, „alkenylových“ skupín alebo „alkinylových“ skupín obsahujúcich CH_3 (metylovú skupinu), CH_2 (metylénovú skupinu) alebo CH (metínovú skupinu), ktorá nie je substituovaná halogénom, skupinou SO alebo SO_2 , alebo pripojená na atóm N, O alebo S, prípadne obsahuje na uvedenej metylovej, metylénovej skupine alebo metínovej skupine substituent zvolený zo súboru zahrnujúceho halogény, skupiny $-OR^a$, $-SR^a$ a $-NR^aR^b$,

a L^c je zvolený zo súboru zahrnujúceho:

(i) karboxylové kyseliny alebo ich soli,

(ii) aktivované formy karboxylovej kyseliny, a

(iii) aldehydy.

Podľa jedného z uskutočnení podľa tohto postupu je karboxylová kyselina prípadne aktivovaná *in situ*, pričom sa použijú metódy bežne známe z doterajšieho stavu techniky. Uvedený postup sa v tomto texte označuje ako „Postup I“. Tento Postup I je aplikovateľný na každé uskutočnenie postupu prípravy zlúčenín podľa predloženého vynálezu všeobecného vzorca (1), na každé výhodné uskutočnenie postupu prípravy zlúčenín podľa predloženého vynálezu všeobecného vzorca (1), pričom detailné opakovanie tohto postupu sa vynecháva z dôvodu zjednodušenia opisu. Spôsob vytvorenia amidových väzieb je bežne známy z doterajšieho stavu techniky v tomto odbore, pričom sa opíšu len niektoré príklady týchto metód.

Podľa jedného z uskutočnení tohto postupu môže byť jednou z použitých foriem amínu C prípadne soľ s ľubovoľnou kyselinou, ktorá je kompatibilná s následne vykonávanými variantmi postupu, pričom sa môže okrem toho alebo prípadne jednať o roztok v podobnom kompatibilnom rozpúšťadle alebo zmesi rozpúšťadiel.

Podľa ďalšieho uskutočnenia tohto postupu medzi použité formy karboxylovej kyseliny (alebo soli tejto kyseliny) AB1 a amínu C (alebo soli tohto amínu), prípadne patria solváty a hydráty.

Podľa jedného z uskutočnení tohto Postupu I sa amidová väzba medzi zlúčeninami všeobecného vzorca (AB1) a (C) vytvorí skombinovaním zlúčenín AB1, C a PyBroP (asi 1 ekvivalent) vo vhodnom nevodnom rozpúšťadle, pričom potom nasleduje prídavok diizopropyletylamínu (2 až 3 ekvivalenty). Vo výhodnom uskutočnení podľa predloženého vynálezu je vhodným rozpúšťadlom metylénchlorid a DMF. Podľa ešte výhodnejšieho uskutočnenia tohto Postupu I je použitým rozpúšťadlom metylénchlorid. Podľa ďalšieho uskutočnenia tohto Postupu I tento postup ďalej zahŕňa miešanie výslednej zmesi pri teplote miestnosti na čas pohybujúci sa v rozmedzí od asi 30 minút do asi 24 hodín. Podľa ďalšieho výhodného uskutočnenia tohto postupu tento Postup I ďalej zahŕňa odstránenie rozpúšťadla a vyčistenie takto získaného produktu metódou TLC (chromatografia na tenkej vrstve) alebo okamžitou chromatografickou metódou s použitím zmesi etylacetát/hexán ako elučného činidla.

Podľa ďalšieho uskutočnenia tohto Postupu I sa amidová väzba medzi zlúčeninou všeobecného vzorca (AB1), v ktorej L^c znamená aldehydovú skupinu, vo výhodnom uskutočnení skupinu $C(O)H$, pričom zlúčenina všeobecného vzorca (C) sa pripraví postupom (označovaným v tomto opise ako „aldehydový postup“) zahrnujúcim:

(a) reakciu zlúčeniny AB1-aldehyd so zlúčeninou všeobecného vzorca (C) v prítomnosti kyseliny, vo výhodnom uskutočnení kyseliny octovej, vo vhodnom rozpúšťadle, vo výhodnom uskutočnení v metylénchloride, pričom potom nasleduje

(b) prídavok $\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$ a chloroformu.

Vo výhodnom uskutočnení tohto aldehydového postupu sa zlúčenina všeobecného vzorca (1) vyčistí od organickej vrstvy, vo výhodnom uskutočnení s použitím okamžitej chromatografickej metódy s použitím zmesi metanol/chloroform. Podľa ďalšieho uskutočnenia tohto aldehydového postupu sa zlúčenina AB1 aldehyd pripraví postupom zahrnujúcim:

(i) skombinovanie zlúčeniny všeobecného vzorca (AB1), v ktorom L^c znamená karboxylovú kyselinu, vo výhodnom uskutočnení skupinu $-\text{COOH}$, s hydrochloridovou soľou N,O-dimetylhydroxylamínu a PyBroP vo vhodnom rozpúšťadle, pričom potom nasleduje

(ii) prídavok diizopropyletylamínu, a

(iii) spracovanie takto získaného výsledného N,O-dimetylhydroxyamidu s DIBAL vo vhodnom rozpúšťadle, pričom týmto spôsobom sa získa zodpovedajúci aldehyd. Vo výhodnom uskutočnení tohto aldehydového postupu je vhodným rozpúšťadlom pri vykonávaní stupňa (i) metylénchlorid. Podľa ďalšieho výhodného uskutočnenia tohto aldehydového postupu je vhodným rozpúšťadlom v stupni (iii) THF.

Podľa ďalšieho výhodného uskutočnenia tohto Postupu I, ktorý sa v tomto opise označuje ako „Postup IC“ vzhľadom na to, že sa pri ňom používa karbodiimid, je amidová väzba medzi zlúčeninou všeobecného vzorca (AB1) a (C), pričom L^c znamená karboxylovú kyselinu, sa postupuje tak, že sa

(a) skombinuje zlúčenina všeobecného vzorca (AB1) s karbodiimidom a katalyzátorom, ako je napríklad 1-hydroxybenzotriazolhydrát („HOBt“) vo vhodnom nevodnom rozpúšťadle, a

(b) do tejto zmesi získanej pri vykonávaní stupňa (a) sa pridá trietylamín a zlúčenina všeobecného vzorca (C).

Podľa výhodného uskutočnenia tohto postupu IC je použitým karbodiimidom EDC, to znamená hydrochlorid 1-[3-(dimetylamino)propyl]-3-etylkarbodiimidu, a podľa ešte výhodnejšieho uskutočnenia je použitým rozpúšťadlom metylénchlorid. Podľa iného uskutočnenia tohto postupu IC tento postup ďalej zahŕňa prínajmenšom druhý prídavok trietylamínu. Podľa ďalšieho uskutočnenia tohto postupu IC tento postup ďalej zahŕňa prínajmenšom druhý prídavok trietylamínu a prípadne ďalší prídavok karbodiimidu. Podľa ďalšieho uskutočnenia tohto postupu IC sa pri vykonávaní stupňa (a) použije soľ tejto kyseliny AB1. Vo výhodnom uskutočnení tohto postupu je uvedenou soľou sodná soľ, to znamená, že L^c znamená skupinu $-\text{C}(\text{O})\text{O}^-\text{Na}^+$, a podľa obzvlášť výhodného uskutočnenia je touto soľou draselná soľ, to znamená, že L^c znamená skupinu $-\text{C}(\text{O})\text{O}^-\text{K}^+$, ktorá kryštalizuje ako hydrát 2,5-mólu. Podľa ďalšieho uskutočnenia sa táto soľ kyseliny AB1 najprv spracuje vodnou kyselinou pred skombinovaním s ostatnými zložkami reakčnej zmesi v stupni (a), pričom podľa tohto postupu sa po uvedenom spracovaní vodnou kyselinou dosiahne vyzrážanie kyseliny vo forme pevnej látky, ktorá sa potom oddelí a použije na vykonanie uvedeného stupňa (a). Vo výhodnom uskutočnení tohto stupňa spracovania kyselinou sa táto soľ kyseliny AB1 spracuje vodnou kyselinou upravenou na pH v rozmedzí od približne 3 do približne 4 za súčasného zahrievania. Podľa ešte výhodnejšieho uskutočnenia sa pred vykonaním uvedeného stupňa (a) táto soľ kyseliny spracuje inertnou minerálnou kyselinou, podľa najvýhodnejšieho uskutočnenia koncentrovaným vodným roztokom kyseliny chlorovodíkovej, alebo v alternatívnom uskutočnení inertnou organickou kyselinou, vo výhodnom uskutočnení bezvodou kyselinou, a podľa najvýhodnejšieho uskutočnenia metánsulfónovou kyselinou. Podľa ďalšieho uskutočnenia sa zlúčenina všeobecného vzorca (1) vyčistí:

(a) premytím v nasýtenom vodnom roztoku hydrogenuhličitanu sodného,

(b) premytím vo vodnom roztoku kyseliny, vo výhodnom uskutočnení v roztoku kyseliny chlorovodíkovej, a

(c) premytím vodou,

čím sa získa vyčistená zlúčenina všeobecného vzorca (1) v nevodnom rozpúšťadle. Podľa ďalšieho uskutočnenia sa toto nevodné rozpúšťadlo nahradí amylacetátom, amylalkoholom, zmesou metanolu alebo acetonitrilu s diizopropyleterom, alebo výhodne zmesou propan-2-olu a terc-butylmetyléteru, pričom sa použije destilácia, a takto získaný roztok sa ochladí na účely dosiahnutia vyzrážania pevných foriem, napríklad polymorfných foriem, zlúčeniny všeobecného vzorca (1). Vo výhodnom uskutočnení tohto postupu sa roztok zlúčeniny všeobecného vzorca (1) v zmesiach propan-2-olu a terc-butylmetyléteru naočkuje požadovanou pevnou formou, čím sa uľahčí vyzrážanie požadovanej pevnej formy.

Podľa ďalšieho uskutočnenia postupu sa amidová väzba medzi zlúčeninami všeobecného vzorca (AB1) a (C) vytvorí:

(a) reakciou uvedenej kyselinovej formy s 1,1'-karbonyldiimidazolom za vzniku acylimidazolidu tejto zlúčeniny, to znamená za vzniku zlúčeniny, v ktorej L^c napríklad znamená skupinu $-\text{C}(\text{O}) (1-\text{C}_3\text{H}_5\text{N}_2)$, a

(b) reakciou takto získaného imidazolidu zlúčeniny všeobecného vzorca (AB1) so zlúčeninou všeobecného vzorca (C), výhodne v prítomnosti vhodnej báze zlúčeniny.

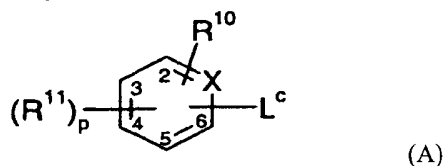
Pri vykonávaní postupu podľa tohto uskutočnenia sa pozorovalo, že dochádza k určitej racemizácii chirálneho centra „a“ v (S)-fenylglycínových derivátoch, takže v prípade, keď je potrebné zachovať stereochémiu, je použitie tejto imidazolidovej reakcie menej výhodné ako iné uskutočnenia opísané skôr. Výhodné uskutočnenia tohto postupu podľa vynálezu zachovávajú stereochémiu fenylglycínovej skupiny.

Vo výhodnom uskutočnení každého z uvedených postupov I a IC znamená R^5 atóm vodíka, R^6 znamená atóm vodíka, R^7 znamená benzylovú skupinu, m, n a p sú všetky 0 a uhlíkový atóm označený v zlúčenine všeobecného vzorca (C) ako „a“ má (S)-konfiguráciu. Podľa ďalšieho výhodného uskutočnenia tohto postupu I sa amidová väzba medzi zlúčeninou všeobecného vzorca (AB1) a zlúčeninou všeobecného vzorca (C) vytvorí rovnakým spôsobom, ako je uvedené v príklade 45, stupne (g).

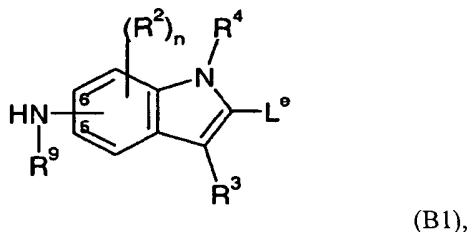
Vo výhodnom uskutočnení postupu IC znamená R^4 metylovú skupinu, R^5 znamená atóm vodíka, R^6 znamená metylovú skupinu, R^7 znamená benzylovú skupinu, m je 0 a uhlíkový atóm označený v zlúčenine všeobecného vzorca (C) ako „a“ má (S)-konfiguráciu a ďalej amidová väzba medzi zlúčeninou všeobecného vzorca (AB1) a zlúčeninou všeobecného vzorca (C) sa vytvorí rovnakým spôsobom ako je uvedené v príklade 44, stupeň (f).

Ďalšie možné varianty metódy získania uvedených amidových väzieb pri vykonávaní postupu podľa výnálezu sú opísané v príkladoch.

Podľa ďalšieho uskutočnenia tohto postupu sa zlúčenina všeobecného vzorca (AB1) pripraví postupom, ktorý zahŕňa získanie amidovej väzby medzi zlúčeninou všeobecného vzorca (A):



a zlúčeninou všeobecného vzorca (B1):



v ktorých:

L^c znamená zvyšok karboxylovej kyseliny, a

L^a znamená zvyšok alkylesteru obsahujúceho 1 až 6 atómov uhlíka v alkylovej časti karboxylovej kyseliny, a

R^2 až R^{11} majú rovnaký význam, ako bolo definované.

Podľa jedného z uskutočnení tohto postupu sa amidová väzba medzi zlúčeninou všeobecného vzorca (A) a zlúčeninou všeobecného vzorca (B1) vytvorí postupom zahrňujúcim:

(a) skombinovanie zlúčeniny všeobecného vzorca (A) a zlúčeniny všeobecného vzorca (B1) s vhodnou bázičkou látkou, ako je napríklad DIEA, karbodiimid, napríklad EDC · HCl, a katalyzátorom, ako je napríklad HOBT, v organickom rozpúšťadle, ako je napríklad DMF, pričom potom nasleduje stupeň

(b) oddestilovanie prchavých zložiek,

(c) rozdelenie produktu medzi organické rozpúšťadlo a zriedený vodný roztok kyseliny,

(d) nahradenie rozpúšťadla ne-rozpúšťadlom, ako je napríklad terc-butylmetyléter, diizopropyléter alebo propan-1-ol, destiláciou, a

(e) oddelenie produktu všeobecného vzorca (AB1-e) filtráciou.

Podľa ďalšieho uskutočnenia tohto postupu sa táto amidová väzba medzi zlúčeninou všeobecného vzorca (A) a zlúčeninou všeobecného vzorca (B1) vytvorí postupom zahrňujúcim:

(a) skombinovanie zlúčeniny všeobecného vzorca (A) s chloračným činidlom, ako je napríklad oxalyl-chlorid alebo výhodne tionylchlorid, v kompatibilnom rozpúšťadle, ako je napríklad toluén, acetonitril alebo 1,2-dichlóretán, v prítomnosti katalyzátora, pričom sa pripraví chlorid kyseliny, to znamená zlúčenina všeobecného vzorca (A), v ktorej L^c znamená skupinu $-C(O)Cl$,

(b) prípadné odstránenie prebytku reakčného činidla destiláciou,

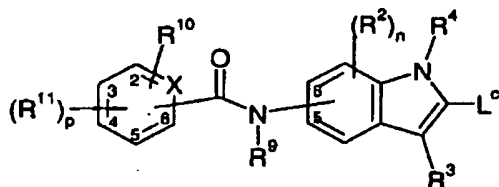
(c) skombinovanie tohto chloridu kyseliny so zlúčeninou všeobecného vzorca (B1) v prítomnosti vhodnej bázičky látky, ako je napríklad DIEA, v kompatibilnom rozpúšťadle, ako je napríklad DCE, toluén, EtOAc, acetonitril a zmesi týchto látok, pričom potom nasleduje:

(d) oddelenie takto získaného produktu AB1-e rovnakým spôsobom ako v predchádzajúcom uskutočnení, alebo výhodne odfiltrovaním takto získaného surového produktu z reakčnej zmesi a suspendovanie takto získaného surového produktu vo vhodnom ne-rozpúšťadle pred opätovnou filtráciou, vo výhodnom uskutočnení v zmesi vodného roztoku propan-2-olu.

Výhodným znakom uvedeného postupu je použitie katalýzy pri príprave uvedeného chloridu kyseliny, to znamená zlúčeniny všeobecného vzorca (A), v ktorej L^c znamená skupinu $-C(O)Cl$, pri ktorej sa zabráni vzniku zodpovedajúceho symetrického anhydridu karboxylovej kyseliny. Ako katalyzátory sa v tomto prípa-

de výhodne použijú terciárne amidy, ako je napríklad DMF a DMAC, alebo pyridíny, ako je napríklad pyridín alebo DMAP alebo zmesi týchto látok. Podľa ešte výhodnejšieho uskutočnenia sa ako katalyzátory použijú terciárne benzamidy, ako je napríklad N,N-dimetylbenzamid. Podľa ešte výhodnejšieho uskutočnenia sa ako katalyzátory použijú N-alkyllaktámy, ako je napríklad N-metylpyrolidinón. Katalýza s použitím solí železa a tetraalkylmočovín, ako je napríklad tetrametylmočovina, je z doterajšieho stavu techniky bežne známa.

Zlúčeninami, ktoré sú podstatné na uskutočnenie tohto postupu prípravy, sú zlúčeniny všeobecného vzorca (AB1):



(AB1),

v ktorom:

R³ znamená atóm vodíka, halogénu alebo alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka, R⁴ a R⁹ každý jednotlivo navzájom od seba nezávisle znamenajú atóm vodíka alebo alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka, m, n a p každý znamená 0,

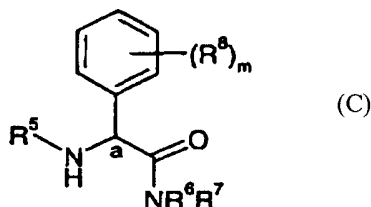
R¹⁰ znamená fenylovú skupinu prípadne substituovanú jedným až piatimi skupinami R¹³, a

L^c znamená zvyšok karboxylovej kyseliny alebo jej soli.

Vo výhodnom uskutočnení L^c znamená skupinu COOH. Podľa ďalšieho výhodného uskutočnenia L^c znamená zvyšok soli karboxylovej kyseliny, vo výhodnom uskutočnení ide o zvyšok sodnej soli karboxylovej kyseliny, to znamená -COO⁻Na⁺, podľa ešte výhodnejšieho uskutočnenia ide o zvyšok draselnej soli karboxylovej kyseliny, to znamená -COO⁻K⁺, a podľa ešte výhodnejšieho uskutočnenia ide o zvyšok draselnej soli karboxylovej kyseliny, to znamená -COO⁻K⁺, kryštalizujúcej ako hydrát 2,5 mólu. Vo výhodnom uskutočnení v prípade tejto zlúčeniny všeobecného vzorca (AB1) znamená R³ atóm vodíka alebo atóm halogénu, R⁴ znamená metylovú skupinu, etylovú skupinu alebo propylovú skupinu, m, n a p znamenajú každý 0, a R¹⁰ znamená fenylovú skupinu, prípadne substituovanú jedným alebo dvoma skupinami R¹³. Podľa ešte výhodnejšieho uskutočnenia v prípade tejto zlúčeniny všeobecného vzorca (AB1) znamená R³ atóm vodíka a R⁴ znamená metylovú skupinu. Podľa ďalšieho ešte výhodnejšieho uskutočnenia v prípade tejto zlúčeniny všeobecného vzorca (AB1) znamená R³ atóm vodíka, R⁴ znamená metylovú skupinu a R¹⁰ znamená fenylovú skupinu prípadne substituovanú jednou skupinou R¹³. Podľa ďalšieho ešte výhodnejšieho uskutočnenia v prípade tejto zlúčeniny všeobecného vzorca (AB1) znamená R³ atóm vodíka, R⁴ znamená metylovú skupinu a R¹⁰ znamená fenylovú skupinu prípadne substituovanú jednou trifluórmetylovou skupinou. Podľa obzvlášť výhodného uskutočnenia v prípade tohto variantu je táto trifluórmetylová skupina umiestnená v polohe 4' uvedenej bifenylovej skupiny vzniknutej medzi R¹⁰ a fenylovou skupinou, ku ktorej je pripojená.

Ďalej sú dôležité zlúčeniny všeobecného vzorca (AB1-e), v ktorom substituenty R² až R¹¹ majú rovnaký význam, ako bolo definované skôr v prípade zlúčeniny všeobecného vzorca (AB1), a L^c znamená zvyšok esteru karboxylovej kyseliny. Podľa jedného z uskutočnení je týmto esterom alkylester, vo výhodnom uskutočnení alkylester obsahujúci 1 až 6 atómov uhlíka alebo variácia so substituovanou alkylovou časťou. Vo výhodnom uskutočnení podľa predloženého vynálezu L^c znamená zvyšok etylesteru karboxylovej skupiny, to znamená skupinu -C(O)OCH₂CH₃. Podľa iného výhodného uskutočnenia L^c znamená zvyšok metylesteru karboxylovej kyseliny, to znamená skupinu -C(O)OCH₃.

Spôsob prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca (C):

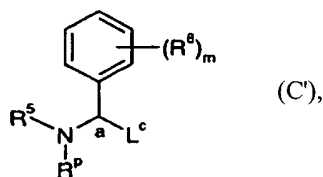


(C)

alebo stereoizoméru tejto zlúčeniny, ktorý zahŕňa reakciu amino všeobecného vzorca:



so zlúčeninou všeobecného vzorca (C'):



v ktorom R^P znamená atóm vodíka alebo chrániacu skupinu.

Podľa jedného z uskutočnení je uvedenou chrániacou skupinou *tert*-butyloxykarbonylová skupina („BOC“). Podľa iného uskutočnenia tento postup zahŕňa kombinovanie uvedenej zlúčeniny všeobecného vzorca (C') s katalyzátorom, ako je napríklad HOBt, a karbodiimidom vo vhodnom rozpúšťadle, pričom potom nasleduje pridanie amínu všeobecného vzorca HNR^6R^7 . Vo výhodnom uskutočnení je týmto karbodiimidom N,N'-dicyklohexylkarbodiimid. Podľa iného výhodného uskutočnenia je týmto karbodiimidom EDC. Podľa ďalšieho výhodného uskutočnenia je uvedeným vhodným rozpúšťadlom dichlórmetán. Vo výhodnom uskutočnení tohto postupu sa táto zmes obsahujúca zlúčeninu všeobecného vzorca (C'), amín všeobecného vzorca HNR^6R^7 , HOBt a karbodiimid pred ďalším spracovávaním premiešava na čas pohybujúci sa v rozmedzí od asi 30 minút do asi 24 hodín. Podľa jedného z uskutočnení toto ďalšie spracovávanie zahŕňa spracovávanie vodným roztokom, pričom sa získa uvedená zlúčenina všeobecného vzorca (C). Vo výhodnom uskutočnení je uvedeným aminom všeobecného vzorca HNR^6R^7 N-metylbenzylamín, to znamená, že substituentom R^6 je metylová skupina a substituentom R^7 je benzylová skupina. Podľa ďalšieho výhodného uskutočnenia tohto postupu R^P je BOC a uvedeným aminom je N-metylbenzylamín, a podľa ešte výhodnejšieho uskutočnenia sa získaná výsledná zlúčenina všeobecného vzorca (C), (tert-butyl(RS)-2-[benzyl(metyl)amino]-2-oxo-1-fenyletylkarbamát), spracuje kyselinou trifluóroctovou a trietylsilánom v dichlórmetáne, pričom potom nasleduje spracovanie vodným roztokom, pričom sa získa (RS)-N-benzyl-N-metyl-2-fenylglycínamid. Podľa obzvlášť výhodného uskutočnenia tohto postupu R^P znamená BOC a uvedeným aminom je N-metylbenzylamín, a podľa ešte výhodnejšieho uskutočnenia tohto postupu výsledná opticky obohatená zlúčenina všeobecného vzorca (C), (tert-butyl-(S)-2-[benzyl(metyl)amino]-2-oxo-1-fenyletylkarbamát), sa spracuje koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou v propan-2-ole, pričom potom nasleduje výhodne vyzrážanie monohydrátu hydrochloridu (S)-N-benzyl-N-metyl-2-fenylglycínamidu zo zmesi propan-2-olu a *tert*-butylmetyléru, čím sa dosiahne výhodné zvýšenie stupňa optického obohatenia.

Soľ fenylglycínamidu možno pripraviť napríklad spracovaním amidu, napríklad (RS)-N-benzyl-N-metyl-2-fenylglycínamidu, s di(o-toluoyl)-L-vinnou kyselinou vo vhodnom rozpúšťadle, ako je napríklad etylacetát, pričom sa týmto spôsobom získa di(o-toluoyl)-L-vínanová soľ, napríklad (RS)-N-benzyl-N-metyl-2-fenylglycínamidu. Tieto vínanové soli fenylglycínamidov možno rozložiť a získať tak amid, ktorý možno vyčistiť vo forme ich hydrochloridových solí.

Podľa ďalšieho uskutočnenia možno racemické zlúčeniny všeobecného vzorca (C) rozštiepiť s použitím selektívneho vyzrážania jedného enantioméru vo forme jeho soli s opticky obohatenou chirálnou kyselinou, ktorých príklady sú dostatočne dobre známe z doterajšieho stavu techniky, z vhodných rozpúšťadiel, ako je napríklad metanol a etanol. Týmto opticky obohatenými chirálnymi kyselinami môžu byť v prírode sa vyskytujúce kyseliny alebo synteticky pripravené kyseliny. Vyzrážané soli môžu byť hydráty alebo solváty.

Vo výhodnom uskutočnení sa (RS)-N-benzyl-N-metyl-2-fenylglycínamid spracuje s di(o-toluoyl)-L-vinnou kyselinou v metanole pri teplote 20 °C. Taktó vyzrážaná soľ sa prefiltruje a premyje metanolom, pričom potom nasleduje sušenie a týmto postupom sa získa di(o-toluoyl)-L-vínan (S)-N-benzyl-N-metyl-2-fenylglycínamidu s hodnotou d.e. 92,7 % (zistené chirálnou HPLC). Táto látka sa potom znova suspenduje v horúcom metanole, prefiltruje sa, premyje a usuší, čím sa získa di(o-toluoyl)-L-vínan (S)-N-benzyl-N-metyl-2-fenylglycínamidu s hodnotou d.e. 99 % (celkový výťažok 37 %).

Tieto diastereomérne obohatené soli, získané opísanými postupmi, možno rozštiepiť, a tým získať opticky obohatené voľné amíny všeobecného vzorca (C), ako je napríklad (S)-N-benzyl-N-metyl-2-fenylglycínamid, ktorý možno potom výhodne prečistiť kryštalizačným postupom vo forme, v akej sa vyskytujú alebo s použitím soli s achirálnou kyselinou v prítomnosti vhodného rozpúšťadla, ako je napríklad vyzrážanie hydrochloridu (S)-N-benzyl-N-metyl-2-fenylglycínamidu zo zmesi obsahujúcich propan-2-ol a *tert*-butylmetyléter.

Podľa iného uskutočnenia možno racemickú zlúčeninu všeobecného vzorca (C) rozštiepiť pomocou selektívnej rekryštalizácie soli tejto zlúčeniny s opticky obohatenou chirálnou kyselinou, ako je napríklad di(o-toluoyl)-L-vínan (RS)-N-benzyl-N-metyl-2-fenylglycínamidu, pripravený uvedeným postupom, s použitím vhodného rozpúšťadla, pričom sa získajú diastereomérne obohatené soli, ako je napríklad di(o-toluoyl)-L-vínan (S)-N-benzyl-N-metyl-2-fenylglycínamidu. Rozštiepením týchto solí sa získajú opticky obohatené voľné amíny všeobecného vzorca (C), ktoré možno potom výhodne izolovať a použiť vo forme hydrochloridovej soli, ako je napríklad hydrochlorid (S)-N-benzyl-N-metyl-2-fenylglycínamidu.

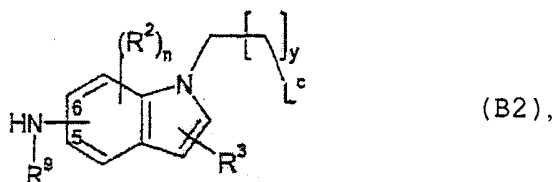
Podľa iného uskutočnenia postupu, podľa ktorého sa výhodne pripravuje opticky obohatená zlúčenina všeobecného vzorca (C), možno nežiaduci enantiomér zlúčeniny všeobecného vzorca (C) recyklovať racemi-

záciiou. Vo výhodnom uskutočnení sa tento racemizálny postup aplikuje na materský lúh získaný z procesu štiepenia, opísaného skôr, pričom sa vykonáva zahrievanie pri teplote varu pod spätným chladičom v prítomnosti katalytického množstva karbonylovej zlúčeniny, ako je napríklad 2-chlórbenzaldehyd, čím sa dosiahne izolovanie druhého podielu diastereomérmne obohatenej soli obsahujúcej požadovaný enantiomér zlúčeniny všeobecného vzorca (C), to znamená di(o-toluoyl)-L-vínan (S)-N-benzyl-N-metyl-2-fenylglycínamidu s hodnotou d.e. 92 % s približne 50 % výťažkom rozpustenej látky v počiatočnom etanolicom materskom lúhu. Podľa ešte výhodnejšieho uskutočnenia sa táto katalyzovaná racemizácia vykonáva pri vhodnej teplote a koncentrácii *in situ* počas štiepenia vo vhodnom rozpúšťadle, pred izolovaním prvého podielu produktu, pričom pri tomto „dynamickom štiepení“ možno dosiahnuť podstatne vyšší výťažok prvého podielu produktu ako 50 %, ktorý je dosiahnuteľný tradičnými metódami štiepenia solí. Táto metóda dynamického štiepenia je z doterajšieho stavu techniky bežne známa, ale sa vôbec nepokladá za jednoduchú a je vysoko závislá od substrátu.

Podľa ďalšieho uskutočnenia postupu prípravy opticky obohatenej zlúčeniny všeobecného vzorca (C), sa homochirálna aminokyselina, ako je napríklad (S)-L-2-fenylglycín, prevedie na zodpovedajúci N-karboxyanhydrid, ako je napríklad (S)-4-fenyl-1,3-oxazolidín-2,5-dión, pričom sa použijú metódy bežne známe z doterajšieho stavu techniky, a túto látku možno potom skombinovať s aminorom, ako je napríklad N-metylbenzylamin. Takto získaná reakčná zmes sa potom podrobí spracovaniu vodným roztokom, pričom sa získa opticky obohatený aminoamid, ako je napríklad (S)-N-benzyl-N-metyl-2-fenylglycínamid, a túto látku možno potom prečistiť v stave, v akom je alebo vo forme vhodnej soli.

Postup prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca (2) zahŕňa:

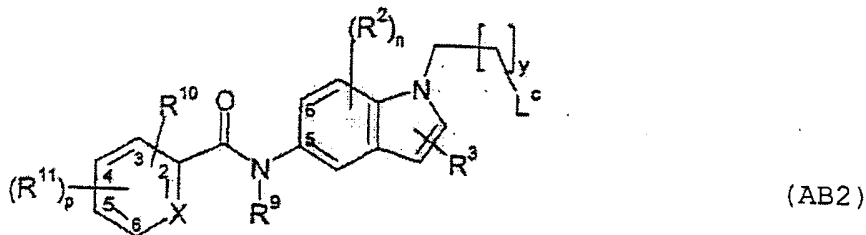
(a) vytvorenie amidovej väzby medzi zlúčeninou všeobecného vzorca (A) a zlúčeninou všeobecného vzorca (B2):



(b) a vytvorenie amidovej väzby medzi produktom získaným v stupni (a) a zlúčeninou všeobecného vzorca (C),
v ktorých:

R^2 , R^3 , R^9 , L^c , y , A a C majú rovnaký význam, ako bolo definované skôr.

Spôsob prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca (2), zahŕňa vytvorenie amidovej väzby medzi zlúčeninou všeobecného vzorca (AB2):



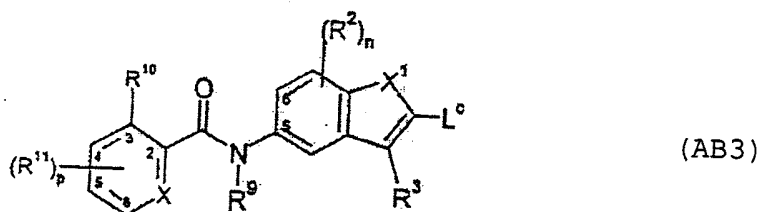
a zlúčeninou všeobecného vzorca (C),

v ktorých:

R^2 , R^3 , R^9 , R^{10} , R^{11} a y majú rovnaký význam, ako bolo definované.

Postup prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca (1b), v ktorom X^1 znamená S alebo O, zahŕňa:

(a) vytvorenie amidovej väzby medzi zlúčeninou všeobecného vzorca (AB3):



a zlúčeninou všeobecného vzorca (C), v ktorej X^1 znamená S alebo O,

(b) a vytvorenie amidovej väzby medzi produktom získaným v stupni (a) a zlúčeninou všeobecného vzorca (C), pričom zlúčenina všeobecného vzorca (A) a zlúčenina všeobecného vzorca (C) majú rovnaký význam,

nam, ako bolo definované.

Postup prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca (1b), v ktorom X^1 znamená S alebo O, zahrnuje:

(a) vytvorenie amidovej väzby medzi zlúčeninou všeobecného vzorca (B3) a zlúčeninou všeobecného vzorca (C),

(b) a vytvorenie amidovej väzby medzi produktom získaným v stupni (a) a zlúčeninou všeobecného vzorca (A), pričom tieto zlúčeniny všeobecného vzorca (A), (B3) a (C) majú rovnaký význam, ako bolo definované.

V tejto súvislosti je potrebné zdôrazniť, že postupy prípravy zlúčenín uvedených v tomto texte vrátane zlúčenín všeobecného vzorca (1), (1b) a (2), ich variantov a syntetických prekursorov alebo medziproduktov, sú len ilustratívne.

Zlúčeniny podľa predloženého vynálezu sú použiteľné ako MTB/Apo B inhibítory.

Termíny „zlúčenina alebo zlúčeniny všeobecného vzorca (1)“, „zlúčenina alebo zlúčeniny všeobecného vzorca (1b)“, „zlúčenina alebo zlúčeniny všeobecného vzorca (2)“, atď. zahŕňujú zlúčeninu všeobecného vzorca (1) (alebo resp. všeobecného vzorca (1b) alebo (2)), ktoré boli definované a všetky uskutočnenia, výhodné uskutočnenia, ešte výhodnejšie uskutočnenia a najmä výhodné uskutočnenia týchto zlúčenín vrátane zlúčenín označených ich názvami alebo uvedených ako príklady, ktoré sú najmä výhodnými uskutočneniami zlúčenín definovaných všeobecnými vzorcami. Označenia týkajúce sa „zlúčeniny alebo zlúčenín podľa predloženého vynálezu“ zahŕňujú všetky zlúčeniny všeobecného vzorca (1), všeobecného vzorca (1b) alebo všeobecného vzorca (2) tak, ako boli definované. A rovnako tak označenie „zlúčenina alebo zlúčeniny podľa predloženého vynálezu“ v súvislosti s ľubovoľnými uskutočneniami, výhodnými uskutočneniami, ešte výhodnejšími uskutočneniami alebo najmä výhodnými uskutočneniami kompozícií, postupov a metód podľa predloženého vynálezu opísaných v tomto opise, a rovnako tak v súvislosti s uskutočneniami týkajúcimi sa solí, polymorfných foriem, solvátov, hydrátov, prekursorov liečiv a izotopicky značených derivátov zlúčenín podľa predloženého vynálezu, sa vzťahuje na všetky ľubovoľné zlúčeniny všeobecného vzorca (1) (alebo resp. všeobecného vzorca (1b) alebo všeobecného vzorca (2)), definovanými skôr, to znamená na ľubovoľné uskutočnenia, výhodné uskutočnenia, ešte výhodnejšie uskutočnenia alebo najmä výhodné uskutočnenia týchto zlúčenín, hlavne zlúčeniny označené názvom alebo uvedené ako príklady v tomto opise.

Predložený vynález sa rovnako týka solí, polymorfných foriem, solvátov a hydrátov zlúčenín podľa predloženého vynálezu, a rovnako tak solí, polymorfných foriem, solvátov a hydrátov syntetických prekursorov každej zo zlúčenín podľa predloženého vynálezu. Predložený vynález sa rovnako týka polymorfných foriem zlúčenín uvedeného všeobecného vzorca (1), v ktorom substituenty R^1 až R^8 majú rovnaký význam, ako bolo definované, pričom majú röntgenový práškový difrakčný diagram (röntgenogram) v podstate rovnaký, ako sú diagramy zobrazené na priložených obrázkoch 1, 3, 4 a 5. V tejto súvislosti je potrebné poznamenať, že pri vytváraní tohto difrakčného diagramu je určitá úroveň šumu pre tieto diagramy vlastná, to znamená, že píky a intenzity je potrebné analyzovať na pozadí, pričom sa použijú bežné metódy známe z doterajšieho stavu techniky. Vo výhodnom uskutočnení je zlúčeninou podľa predloženého vynálezu (S)-N-{2-[benzyl(metyl)amino]-2-oxo-1-fenyletyl}-1-metyl-5-[4'-(trifluórmetyl)][1,1'-bifenyl]-2-karboxamido]-1H-indol-2-karboxamid a röntgenový práškový difrakčný diagram je v podstate rovnaký, ako je diagram znázornený na obrázku 1. Podľa ešte výhodnejšieho uskutočnenia má táto zlúčenina v röntgenovom práškovom difrakčnom diagrame píky zodpovedajúce 2-téta hodnotám v podstate rovnakým, ako sú 2-téta hodnoty pre prinajmenšom desať píkov najvyššej intenzity v röntgenovom difrakčnom diagrame prášku znázornenom na obrázku 1. Podľa jedného z uskutočnení podľa predloženého vynálezu je zlúčenina podľa vynálezu polymorfnou formou zlúčeniny všeobecného vzorca (1), ktorá má profil stanovený diferenciálnou skanovacou kalorimetriou v podstate rovnaký, ako je znázornené na priloženom obrázku č. 2. Vo výhodnom uskutočnení je touto zlúčeninou (S)-N-{2-[benzyl(metyl)amino]-2-oxo-1-fenyletyl}-1-metyl-5-[4'-(trifluórmetyl)][1,1'-bifenyl]-2-karboxamido]-1H-indol-2-karboxamid. Podľa ešte výhodnejšieho uskutočnenia táto zlúčenina vykazuje počiatočnú teplotu tepelnej absorpcie, píkovej teploty a charakteristický priebeh v podstate rovnaké, ako je znázornené na priloženom obrázku č. 2.

Termín „farmaceuticky prijateľné soli“ alebo „farmaceuticky prijateľná soľ“, ktorý sa použil v tomto opise, pokiaľ nie je výslovne uvedené inak, znamená soli acidických alebo bázičných skupín, ktoré môžu byť prítomné v zlúčeninách podľa predloženého vynálezu. Napríklad možno uviesť, že medzi farmaceuticky prijateľné soli možno zaradiť sodné, vápenaté a draselné soli skupín karboxylovej kyseliny a hydrochloridové soli aminových skupín. Medzi ďalšie farmaceuticky prijateľné soli aminových skupín patria hydrobromidové soli, síranové soli, hydrogensíranové soli, fosforečnanové soli, hydrogenfosforečnanové soli, dihydrogenfosforečnanové soli, acetátové soli, sukcinátové soli, citrónanové soli, vínanové soli, mliečnanové soli, mandlanové soli, metánsulfonátové (mesylátové) soli a p-toluénsulfonátové (tosylátové) soli. Postup prípravy týchto solí bude opísaný v ďalšom opise.

Zlúčeniny podľa predloženého vynálezu, ktoré sú svojou povahou bázičné, sú schopné tvoriť celý rad najrôznejších solí s rôznymi anorganickými a organickými kyselinami. Medzi tieto kyseliny, ktoré možno použiť na prípravu farmaceuticky prijateľných adičných solí s kyselinami a uvedenými bázičnými zlúčeninami

podľa predloženého vynálezu, patria také kyseliny, ktoré tvoria netoxické adičné soli, to znamená, soli obsahujúce farmakologicky prijateľné anióny, ako sú napríklad hydrochloridové soli, hydrobromidové soli, hydrojodidové soli, dusičnanové soli, síranové soli, hydrogensíranové soli, fosforečnanové soli, hydrogenfosforečnanové soli, izonikotinátové soli, mliečnanové soli, salicylátové soli, citrónanové soli, hydrogencitrónanové soli, vínánové soli, pantotenátové soli, hydrogévinánové soli, askorbátové soli, sukcinátové soli, maleátové soli, gentisinátové soli, fumarátové soli, glukonátové soli, glukaronátové soli, sacharátové soli, mravčanové soli, benzoátové soli, glutamátové soli, metánsulfonátové soli, etánsulfonátové soli, benzénsulfonátové soli, p-toluénsulfonátové soli a pamoátové soli (to znamená 1,1'-metylénbis-(2-hydroxy-3-naftoátové soli).

Zlúčeniny podľa predloženého vynálezu, ktoré sú svojou povahou acidické, sú schopné tvoriť bázičné soli s najrôznejšími farmakologicky prijateľnými kationmi. Ako príklad týchto soli možno uviesť soli alkalických kovov alebo soli kovov alkalických zemín, pričom hlavne sú vhodné sodné soli a draselné soli. Do rozsahu predloženého vynálezu rovnako patria farmaceutické prostriedky obsahujúce ako účinné zložky prekursorov zlúčenín podľa predloženého vynálezu a spôsoby liečenia proliferatívnych porúch alebo abnormálneho rastu buniek, pri ktorom sa podávajú prekursorov zlúčenín podľa predloženého vynálezu. Zlúčeniny podľa predloženého vynálezu, ktoré obsahujú voľnú aminoskupinu, amidovú skupinu, hydroxyskupinu alebo karboxylovú skupinu, možno previesť na prekursorov liečiv. Medzi tieto prekursorov liečiv možno zaradiť zlúčeniny, v ktorých aminokyselinový zvyšok alebo polypeptidový reťazec dvoch alebo viacerých (napríklad dvoch, troch alebo štyroch) aminokyselinových zvyškov je kovalentne viazaný prostredníctvom amidovej alebo esterovej väzby na voľnú aminovú skupinu, hydroxyskupinu alebo karboxylovú skupinu zlúčeniny podľa predloženého vynálezu. Medzi tieto aminokyselinové zvyšky možno zahrnúť 20 v prírode sa vyskytujúcich aminokyselín, ktoré sú štandardným spôsobom označované troma písmenami, pričom však týmto nie je rozsah možných aminokyselín nijako obmedzený, a do tejto skupiny patrí rovnako 4-hydroxyprolín, hydroxylyzín, demozín, izodemozín, 3-metylhistidín, norvalín, beta-alanín, gama-aminomaslová kyselina, citrullín, homocystein, homoserín, ornitín a metionínsulfón. Rovnako sem patria i ďalšie typy prekursorov liečiv. Napríklad možno uviesť, že voľné karboxylové skupiny možno derivatizovať na amidy alebo alkylestery. Voľné hydroxyskupiny možno derivatizovať s použitím takých skupín, ako sú hemisukcinátová skupina, fosfátesterová skupina, dimetylaminoacetátová skupina a fosforyloxymetyloxykarbonylová skupina, čím však nie je rozsah predloženého vynálezu nijako obmedzený, pričom podrobnosti možno nájsť napríklad v publikácii *Advanced Drug Delivery Review*, 1996, 19, 115. Medzi tieto prekursorov rovnako patria karbamátové prekursorov odvodené od hydroxyskupiny a aminovej skupiny, ako sú napríklad karbonátové prekursorov, sulfonátové estery a síranové estery hydroxyskupín. Rovnako sem patria bez toho, aby sa však rozsah predloženého vynálezu nejako obmedzil, deriváty hydroxyskupín, ako sú napríklad (acyloxy)metyl a (acyloxy)etylétery, v ktorých acylovou skupinou môže byť alkylester, prípadne substituované skupinami, medzi ktoré patria éterová skupina, aminová skupina a karboxylová skupina, alebo prípady, keď je acylovou skupinou ester aminokyseliny, ako bolo uvedené. Prekursorov tohto typu sú opísané v publikácii *J. Med. Chem.*, 1996, 39, 10. Voľné aminy sa môžu rovnako derivatizovať ako amidy, sulfónamidy alebo fosfónamidy. Všetky tieto prekursorové časti môžu mať inkorporované skupiny, medzi ktoré patria éterová skupina, aminová skupina a karboxylová skupina, čím sa však rozsah nijako neobmedzuje.

V prípade určitých kombinovaných terapií, pri ktorých sa používajú ďalšie činidlá znižujúce hladinu lipidov, ako napríklad činidlá ďalej opísané, napríklad inhibítory HMG CoA reductázy, inhibítory HMG CoA syntázy, inhibítory ACAT, inhibítory skvalensyntázy atď., môžu zlúčeniny podľa predloženého vynálezu ďalej zahrňovať prekursor, ktorý obsahuje zlúčeninu všeobecného vzorca (1) podľa predloženého vynálezu v hydrolyzovateľnom spojení s iným protirakovinovým činidlom. Napríklad na tento účel sú najmä vhodné diesterové väzby, to znamená, že prekursor má formu $A^1-C(O)O-L^1-O(O)C-A^2$, v ktorej A^1 a A^2 sú dve rôzne činidlá, L^1 je spájajúca skupina, ako napríklad metylénová skupina alebo iná alkylénová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka (samotná alebo ďalej obsahujúca fenylovú alebo benzylovú skupinu). Týmto dvoma činidlami môžu byť dve zlúčeniny podľa predloženého vynálezu alebo jedným z týchto činidiel môže byť iná zlúčenina vhodná na liečenie napríklad obezity, ako bolo uvedené. V tomto prípade možno napríklad poukázať na patent Spojených štátov amerických č. 4 342 772, kde sú opísané penicilíny v di-esterovom spojení s inhibítormi beta-laktamázy. Z uvedeného vyplýva, že zlúčenina podľa predloženého vynálezu, ktorá má k dispozícii karboxylovú skupinu, poskytuje len jeden vhodný prostriedok k získaniu kombinovaných prekursorov zlúčeniny podľa predloženého vynálezu, patriacich do rozsahu tohto vynálezu. Acidické podmienky vládnuce v gastrointestinálnom trakte alebo enzýmy lokalizované v bunkách tohto traktu spôsobujú hydrolyzu tohto prekursoru, pričom sa uvoľňujú obe činidlá.

Niektoré zlúčeniny podľa predloženého vynálezu majú asymetrické centrá a z tohto dôvodu sa vyskytujú v rôznych enantiomérnych formách. Do rozsahu predloženého vynálezu patria všetky optické izoméry a stereoizoméry zlúčenín podľa predloženého vynálezu a ich zmesi. Čo sa týka zlúčenín podľa predloženého vynálezu, potom je potrebné uviesť, že do rozsahu tohto vynálezu patrí použitie racemátu, jednej alebo viacerých enantiomérnych foriem, jednej alebo viacerých diastereomérnych foriem alebo zmesi týchto látok. Nie-

ktoré zo zlúčenín podľa predloženého vynálezu sa môžu rovnako vyskytovať ako tautoméry, medzi ktoré možno zaradiť napríklad keto-enolové tautoméry. Do rozsahu predloženého vynálezu rovnako patrí použitie všetkých týchto tautomérov a ich zmesí.

Okrem toho je potrebné uviesť, že zlúčeniny podľa predloženého vynálezu vykazujú polymorfizmus. V tejto súvislosti je potrebné zdôrazniť, že do rozsahu predloženého vynálezu patria ľubovoľné jednotlivé typy a všetky racemické formy, opticky aktívne formy, polymorfné formy a stereoizoméne formy alebo ich zmesi, pričom táto forma alebo formy majú vlastnosti využiteľné pri liečení stavov uvedených skôr. Z doterajšieho stavu techniky je bežne známe, akým spôsobom možno získať opticky aktívnu formu (napríklad rozštiepením racemickej formy rekryštalizačnou metódou, syntézou z opticky aktívnych východiskových látok, chirálnou syntézou alebo chromatografickým rozdelením s použitím chirálnej stacionárnej fázy) a akým spôsobom stanoviť účinnosť pri liečení stavov uvádzaných v tomto opise štandardnými testami, ktoré budú opísané v ďalšom texte.

Predložený vynález sa rovnako týka izotopicky značených zlúčenín podľa vynálezu, ktoré sú totožné s uvedenými zlúčeninami všeobecného vzorca (1), všeobecného vzorca (1)b a všeobecného vzorca (2), ale s tým rozdielom, že jeden alebo viacero atómov je nahradených atómom, ktorý má atómovú hmotnosť alebo hmotnostné číslo odlišné od atómovej hmotnosti alebo hmotnostného čísla atómu zvyčajne sa nachádzajúceho v prírode. Ako príklad izotopov, ktoré sa môžu inkorporovať do zlúčenín podľa predloženého vynálezu, možno uviesť izotopy vodíka, uhlíka, dusíka, kyslíka, fosforu, fluóru a chlóru, ako napríklad ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F a ^{36}Cl . Do rozsahu predloženého vynálezu rovnako patria zlúčeniny podľa vynálezu a farmaceuticky prijateľné soli týchto zlúčenín, ktoré obsahujú uvedené izotopy a/alebo iné izotopy iných atómov. Niektoré izotopicky značené zlúčeniny podľa predloženého vynálezu, ako napríklad zlúčeniny, do ktorých sa inkorporoval rádioaktívny izotop, ako napríklad ^3H a ^{14}C , sú vhodné na vykonávanie testov distribúcie liečiva a/alebo substrátu v tkanive. Navyše sú na tieto účely vhodné tríciovane izotopy, to znamená ^3H -izotopy a izotopy uhlíka 14, to znamená ^{14}C -izotopy, lebo tieto izotopy sa ľahko pripravujú a stanovia. Ďalej je potrebné uviesť, že substituovanie ťažšími izotopmi, ako je napríklad deutérium, to znamená ^2H , môže priniesť určité terapeutické výhody vyplývajúce z väčšej metabolickej stability, napríklad sa môže dosiahnuť vyšší polčas rozpadu *in vivo* alebo potreba nižšieho dávkovania, takže z tohto dôvodu môžu byť tieto formy v určitých situáciách výhodné. Izotopicky značené zlúčeniny podľa predloženého vynálezu sa môžu všeobecne pripraviť rovnakým spôsobom ako sú postupy uvedené v nasledujúcich schémach a/alebo príkladoch, pričom sa len nahradí ne-izotopicky značené reakčné činidlo za ľahko dostupné izotopicky značené reakčné činidlo.

Nasledujúce vybrané definície funkčných skupín a ich konkrétne príklady sú platné pre celý opis predloženého vynálezu a pripojené patentové nároky, pričom tieto definície sú len ilustratívne a nijako neobmedzujú rozsah predloženého vynálezu.

Termínom „alkylová skupina“ sa myslí nasýtená uhlíkovodíková skupina tak s priamym, ako aj s rozvetveným reťazcom. Ako príklad niektorých alkylových skupín možno uviesť metylovú skupinu, etylovú skupinu, propylovú skupinu, izopropylovú skupinu, butylovú skupinu, izobutylovú skupinu, terc-butylovú skupinu, pentylovú skupinu a hexylovú skupinu.

Termínom „cykloalkylová skupina“ sa myslí nasýtená uhlíkovodíková skupina tak s priamym reťazcom, ako aj s rozvetveným reťazcom, ktorá obsahuje prinajmenšom jednu kruhovú alebo cyklickú štruktúru, pričom pokiaľ nebude uvedené inak, je táto cykloalkylová skupina monocyklická. Ako príklad niektorých cykloalkylových skupín možno uviesť cyklopropylovú skupinu, cyklobutylovú skupinu, cyklopentylovú skupinu a cyklohexylovú skupinu. Ako príklad niektorých cykloalkenylových skupín možno uviesť cyklopropenylovú skupinu, cyklobutenylovú skupinu, cyklopentylenylovú skupinu, cyklohexenylovú skupinu a cykloheptenylovú skupinu.

Termínom „bicykloalkylová skupina“ sa myslia nasýtené uhlíkovodíkové skupiny tak s priamym, ako aj s rozvetveným reťazcom, prípadne obsahujúce jednu alebo viacero dvojítych alebo trojítych väzieb, obsahujúce prinajmenšom dve kruhové alebo cyklické štruktúry, pričom tieto cyklické štruktúry môžu obsahovať jeden alebo viacero spoločných atómov uhlíka, to znamená, že zahŕňujú mostíkové bicyklické a spiro-bicyklické skupiny. Tieto bicykloalkylové skupiny vo výhodnom uskutočnení podľa predloženého vynálezu obsahujú 5 až 12 členov, podľa ešte výhodnejšieho uskutočnenia 6 až 10 členov. Vo výhodnom uskutočnení každý kruh tejto bicykloalkylovej skupiny obsahuje 3 až 6 členov. Ako príklad tejto bicykloalkylovej skupiny možno uviesť spiro[4.5]decylovú skupinu. V opise predloženého vynálezu sa termínom „mostíková“ štruktúra, ak sa použije v súvislosti s bicyklickou skupinou, myslia dva kruhy majúce prinajmenšom dva spoločné atómy. Tieto spoločné atómy sú známe z doterajšieho stavu techniky ako „koncové mostíkové“ atómy. Na rozdiel od uvedených mostíkových skupín spiro-bicyklickej skupiny predstavujú bicyklické skupiny, ktorých dva kruhy majú len jeden koncový mostíkový atóm. Ako príklad niektorých týchto bicykloalkylových skupín možno uviesť norbornylovú skupinu, norbornenylovú skupinu, bicyklo[3.1.0]hexylovú skupinu. Tieto bicykloalkylové skupiny môžu byť v ľubovoľnej existujúcej konformácii, to znamená cis, trans, endo, exo vo vzťahu k ich väzbám na iné skupiny alebo vo vzťahu k ich substituentom.

Termínom „alkenylová“ skupina sa myslia nenasýtené uhľovodíkové skupiny tak s priamym, ako aj s rozvetveným reťazcom obsahujúce prinajmenšom dva uhlíkové atómy. Ako príklad niektorých týchto alkenylových skupín možno uviesť etenylovú skupinu, propenylovú skupinu a izobutenylovú skupinu.

Termínom „alkinylová“ skupina sa myslia uhľovodíkové skupiny tak s priamym, ako aj s rozvetveným reťazcom obsahujúce prinajmenšom jednu trojitú väzbu medzi dvoma uhlíkovými atómami. Ako príklad niektorých týchto alkinylových skupín možno uviesť etinylovú skupinu a propinylovú skupinu, ako napríklad propin-1-ylovú skupinu, propin-2-ylovú skupinu a propin-3-ylovú skupinu.

Termínom „alkoxy“ skupina sa myslí uhľovodíková skupina tak s priamym, ako aj s rozvetveným reťazcom pripojená prostredníctvom kyslíkového atómu. Ako príklad niektorých týchto alkoxy skupín možno uviesť metoxy skupinu, etoxy skupinu, propoxy skupinu, izopropoxy skupinu, butoxy skupinu, izobutoxy skupinu, pentoxy skupinu, hexoxy skupinu a heptoxy skupinu.

Termínom „acylová“ skupina sa myslí uhľovodíková časť tak s priamym, ako aj s rozvetveným reťazcom pripojená prostredníctvom karbonylovej skupiny. Ako príklad niektorých týchto acylových skupín možno uviesť acetylovú skupinu, propionylovú skupinu, butyrylovú skupinu a izobutyrylovú skupinu.

Termínom „halogén“ alebo skrátené „halo“ sa myslí fluór, chlór, bróm a jód, pokiaľ nie je výslovne uvedené inak.

Termínom „halogénalkylová skupina“, ktorý sa používa v tomto texte, sa myslí, pokiaľ nebude výslovne uvedené inak, alkylová skupina substituovaná jedným alebo viacerými halogénovými skupinami na jednom alebo viacerých uhlíkových atómoch. Vo výhodnom uskutočnení tieto halogénalkylové skupiny obsahujú 1 až 3 halogénované skupiny, ako je napríklad uhľovodík obsahujúci dichlórmetylovú skupinu alebo monohalogénsubstituovaný uhľovodík.

Termínom „perfluór“, ktorý sa používa v tomto opise v spojení s určitými uhľovodíkovými skupinami, sa myslí substituent, v ktorom jednotlivé atómy vodíka sú substituované atómami fluóru, výhodne sú všetky jednotlivé atómy vodíka tejto časti substituované fluórom. Ako príklad niektorých prefluór-skupín možno uviesť trifluórmetylovú skupinu (perfluórmetylovú skupinu), pentafluóretylovú skupinu (perfluóretylovú skupinu) a heptafluórpropylovú skupinu (perfluórpropylovú skupinu).

Termínom „alkoxykarbonylová“ skupina sa myslí alkoxy skupina pripojená prostredníctvom karbonylovej skupiny. Ako príklad niektorých týchto alkoxykarbonylových skupín možno uviesť metoxykarbonylovú skupinu, etoxykarbonylovú skupinu, propoxykarbonylovú skupinu, izopropoxykarbonylovú skupinu a butoxykarbonylovú skupinu.

Termínom „alkyltio“ skupina sa myslí alkylová skupina, ktorá je pripojená prostredníctvom atómu síry. Ako príklad niektorých týchto alkyltioskupín možno uviesť metyltioskupinu, etyltioskupinu, propyltioskupinu, izopropyltioskupinu, butyltioskupinu, izobutyltioskupinu, pentyltioskupinu a hexyltioskupinu.

Termínom „alkylamínová“ skupina sa myslí alkylová skupina pripojená prostredníctvom dusíkového atómu, pričom tento dusíkový atóm nie je substituovaný, ako napríklad skupina alkyl-NH-. Ako príklad niektorých týchto alkylamínových skupín možno uviesť metylamínovú skupinu, etylamínovú skupinu, propylamínovú skupinu, izopropylamínovú skupinu, butylamínovú skupinu a izobutylamínovú skupinu.

Termínom „dialkylamínová“ skupina sa myslí alkylamínová skupina, v ktorej je dusíkový atóm substituovaný dvoma nezávislými alkylovými skupinami R^a a R^b , to znamená skupina $-N(R^aR^b)$. Ako príklad týchto dialkylamínových skupín možno uviesť dimetylaminovú skupinu, dietylamínovú skupinu, dipropylaminovú skupinu a diizopropylaminovú skupinu, a rovnako tak N-metyl-N'-etylaminovú skupinu, N-etyl-N'-propylaminovú skupinu a N-propyl-N'-izopropylaminovú skupinu.

Ako príklad niektorých acyloxy skupín možno uviesť acetyloxy skupinu, propionyloxy skupinu, butyryloxy skupinu a rovnako možno sem zaradiť i zvyšky, ktoré obsahujú cyklický substituent, ako napríklad benzyl-oxy skupinu.

Termínom „halogénalkoxy skupina“, ktorý sa používa v tomto opise, sa myslí, pokiaľ nebude výslovne uvedené inak, -O-halogénalkylová skupina, v ktorej „halogénalkylová“ časť má rovnaký význam, ako už bolo definované. Ako príklad tejto halogénalkoxy skupiny možno uviesť trifluórmetoxy skupinu.

Termínom „arylová“ skupina, ktorý sa používa v tomto opise, sa myslí organický zvyšok odvodený od aromatického uhľovodíka, vzniknutý odstránením jedného vodíka, ako je napríklad fenylová skupina alebo naftylová skupina. Podľa najvýhodnejšieho uskutočnenia je touto arylovou skupinou fenylová skupina. V tejto súvislosti je potrebné poznamenať, že naftylová skupina môže byť pripojená prostredníctvom ľubovoľnej polohy, napríklad sa môže jednať o naft-1-ylovú skupinu, naft-2-ylovú skupinu, naft-3-ylovú skupinu, naft-4-ylovú skupinu.

Termínom „heterocyklylová“ skupina a „heterocyklická“ skupina, tak ako sa používa v tomto opise, sa myslia, pokiaľ to nebude uvedené inak, nearomatické (nasýtené alebo nenasýtené) monocyklické a multicyklické skupiny obsahujúce jeden alebo viacero heteroatómov, ktoré sú vybrané zo skupiny zahrnujúcej O, S a N, pričom každý kruh tejto heterocyklickej skupiny obsahuje 3 až 8 atómov. Vo výhodnom uskutočnení podľa predloženého vynálezu sú týmito heterocyklickými skupinami podľa vynálezu monocyklické alebo bicyklické skupiny.

Medzi monocyklické heterocyklické skupiny patria kruhy obsahujúce iba 4 atómy, vo výhodnom uskutočnení ide o monocyklické heterocyklické skupiny obsahujúce 4 až 8 členov, a podľa ešte výhodnejšieho uskutočnenia ide o heterocyklické skupiny obsahujúce 4 až 6 členov, najvýhodnejšie 5 alebo 6 členov. Ako príklad štvorčlennej heterocyklickej skupiny je možné uviesť azetidinylovú skupinu (odvodenú od azetidínu), ako príklad päťčlennej heterocyklickej skupiny je možné uviesť imidazolidinylovú skupinu a ako príklad šesťčlennej heterocyklickej skupiny možno uviesť piperidinylovú skupinu. Medzi ďalšie príklady monocyklických heterocyklických skupín patrí pyrolidinylová skupina, tetrahydrofuranylová skupina, tetrahydrotiénylová skupina, tetrahydropyranylová skupina, tetrahydrotiopyranylová skupina, morfolínová skupina, tiomorfolínová skupina, tioxanylová skupina, piperazinylová skupina, 1,2,3,6-tetrahydropyridinylová skupina, pyrolinylová skupina, 2H-pyranylová skupina, 4H-pyranylová skupina, 1,4-dioxanylová skupina, 1,3-dioxolanylová skupina, 1,4-ditianylová skupina, pyrazolinylová skupina, pyrazolidinylová skupina, dihydropyranylová skupina, dihydrotiénylová skupina, dihydrofuranylová skupina a imidazolinylová skupina. Ako ďalšie príklady monocyklických heterocyklických skupín možno uviesť azacykloheptánovú skupinu a azacyklooktánovú skupinu. Medzi výhodné monocyklické heterocyklické skupiny patrí azetidinylová skupina, pyrolidinylová skupina, piperidinylová skupina a morfolinylová skupina. Monocyklické heterocyklické skupiny sa v tomto opise niekedy označujú ako „heteromonocyklylové“ skupiny.

Bicyklické heterocyklické skupiny sa môžu v tomto opise označovať ako „heterobicyklické“ skupiny alebo „heterobicyklylové“ skupiny, pričom oba uvedené termíny označujú heterocyklické skupiny obsahujúce dva kruhy a zahrňujú bicyklické štruktúry s kondenzovanými kruhmi, mostikové bicyklické štruktúry a spirobicyklické štruktúry. Heterobicyklické skupiny vo výhodnom uskutočnení podľa predloženého vynálezu obsahujú 5 až 12 členov, podľa ešte výhodnejšieho uskutočnenia 6 až 10 členov. Vo výhodnom uskutočnení každý kruh tejto heterobicyklickej skupiny obsahuje 3 až 6 členov. Ako príklad týchto heterobicyklických skupín možno uviesť 1,4-dioxaspiro[4.5]decylovú skupinu. Ako ďalší príklad heterobicyklických skupín možno uviesť azabicyklohexylovú skupinu, to znamená 3-azabicyklo[3.1.0]hexylovú skupinu, azabicykloheptylovú skupinu, to znamená 2-azabicyklo[2.2.1]heptylovú skupinu a azabicyklooktylovú skupinu.

Termínom „heteroarylová“ skupina, ktorý sa používa v tomto opise, sa myslia aromatické heterocyklické skupiny obsahujúce 5 až 12 atómov a ďalej obsahujúce jeden alebo viacero heteroatómov, ktoré sú vybrané zo skupiny zahrnujúcej O, S a N, pričom každý kruh tejto heteroarylovej skupiny obsahuje 3 až 8 atómov. Tieto heteroarylové skupiny podľa predloženého vynálezu, pokiaľ nebude uvedené inak, môžu obsahovať jeden kruh alebo viac ako jeden kruh, to znamená, že môže ísť o monocyklické alebo multicyklické štruktúry, napríklad bicyklické štruktúry, pokiaľ je aspoň jeden kruh v tejto multicyklickej skupine aromatický. Vo výhodnom uskutočnení podľa predloženého vynálezu je touto heteroarylovou skupinou podľa vynálezu monocyklická alebo bicyklická skupina. Vo výhodnom uskutočnení obsahuje každý kruh tejto heteroarylovej skupiny jeden alebo dva heteroatómy. Tieto monocyklické heteroarylové skupiny výhodne obsahujú 5 až 8 členov, podľa ešte výhodnejšieho uskutočnenia 5 alebo 6 členov. Vo výhodnom uskutočnení podľa predloženého vynálezu táto monocyklická heteroarylová skupina obsahujúca dva heteroatómy obsahuje dva dusíkové atómy, dusíkový atóm a kyslíkový atóm alebo dusíkový atóm a atóm síry. Ako príklad niektorých týchto monocyklických heteroarylových skupín možno uviesť pyridinylovú skupinu, imidazolylovú skupinu, pyrimidinylovú skupinu, pyrazolylovú skupinu, triazolylovú skupinu, pyrazinylovú skupinu, tetrazolylovú skupinu, furylovú skupinu, tiofenylovú skupinu (táto skupina sa bude v ďalšom označovať ako „tienylová“ skupina), izoxazolylovú skupinu, tiazolylovú skupinu, oxazolylovú skupinu, izotiazolylovú skupinu, pyrolylovú skupinu, oxadiazolylovú skupinu, tiadiazolylovú skupinu a furazanylovú skupinu (to znamená 2,5-diaza-furanylovú skupinu). Zo skupiny týchto monocyklických heteroarylových skupín je výhodná tienylová skupina, furylová skupina a pyridinylová skupina. Do skupiny výhodných monocyklických heteroarylových skupín patrí tienylová skupina, furylová skupina a pyridinylová skupina. Do skupiny ešte výhodnejších monocyklických heteroarylových skupín patrí tién-2-ylová skupina, fur-2-ylová skupina, pyridin-2-ylová skupina, pyridin-3-ylová skupina, to znamená skupiny pripojené prostredníctvom uhlíka v polohe 2, resp. 3. Najmä výhodnou monocyklickou heteroarylovou skupinou je pyridylová skupina. Tento termín „pyridylová“ skupina, ktorý sa používa v opise predloženého vynálezu, pokiaľ nebude uvedené inak, znamená 2-pyridylovú skupinu, 3-pyridylovú skupinu alebo 4-pyridylovú skupinu, to znamená pyridylovú skupinu pripojenú prostredníctvom ľubovoľného prístupného uhlíkového atómu.

Medzi multicyklické heteroarylové skupiny vo výhodnom uskutočnení podľa predloženého vynálezu patria bicyklické skupiny, pričom tieto bicyklické heteroarylové skupiny vo výhodnom uskutočnení podľa predloženého vynálezu obsahujú 9 alebo 10 členov. Ako príklad niektorých týchto heteroarylových skupín možno uviesť chinolinylovú skupinu, izochinolinylovú skupinu, indolylovú skupinu, 3H-indolylovú skupinu, indolinylovú skupinu, benzimidazolylovú skupinu, benzofuranylovú skupinu, cinolinylovú skupinu, indazolylovú skupinu, indolizinylovú skupinu, ftalazinylovú skupinu, pyridazinylovú skupinu, triazinylovú skupinu, izoindolylovú skupinu, purinylovú skupinu, benzofurazanylovú skupinu, benzotiofenylovú skupinu, benzotiazolylovú skupinu, benzoizotiazolylovú skupinu, benzoxazolylovú skupinu, pteridinylovú skupinu, benzotiadiazínovú skupinu, benzotiazinylovú skupinu, 2H-1-benzopyranylovú skupinu, chromanylovú skupinu, benzoxa-

zolylovú skupinu, chinazolinyllovú skupinu, chinoxalinylovú skupinu, naftyridinylovú skupinu a furopyridinylovú skupinu.

Tieto uvedené heterocyklické a heteroarylové skupiny môžu byť C-pripojené alebo N-pripojené, podľa možnosti. Napríklad pyrolylová skupina môže byť pyrol-1-ylová skupina (N-pripojená) alebo pyrol-3-ylová skupina (C-pripojená). Tieto heterocyklické skupiny podľa predloženého vynálezu rovnako zahrnujú kruhové systémy substituované jedným alebo viacerými oxo-časťami.

Termín „liečenie“, ktorý sa používa v tomto opise, pokiaľ nebude výslovne uvedené inak, znamená zmenu, zmiernenie, inhibovanie vývoja alebo prevenciu poruchy alebo stavu, na ktorý sa tento termín vzťahuje, alebo jeden alebo viacero symptómov tejto poruchy alebo stavu. Termín „liečenie“, ktorý sa používa v tomto texte, pokiaľ nebude výslovne uvedené inak, sa vzťahuje na akt liečenia, tak ako toto „liečenie“ bolo definované.

Do rozsahu predloženého vynálezu rovnako patrí farmaceutický prostriedok obsahujúci zlúčeninu všeobecného vzorca (1) a farmaceuticky prijateľnú nosičovú látku. Tento farmaceutický prostriedok môže byť napríklad vo forme vhodnej na perorálne podávanie, ako napríklad vo forme tablety, kapsuly, pilulky, prášku, prípravku s pozvoľným uvoľňovaním, roztoku, suspenzie, vo forme parenterálnej injekcie ako sterilný roztok, suspenzia alebo emulzia, ďalej vo forme vhodnej na miestnu aplikáciu ako masť alebo krém alebo vo forme na rektálnu aplikáciu ako čapík. Tento farmaceutický prostriedok môže byť v jednotkovej dávkovej forme vhodnej na podávanie jednotlivých presne stanovených dávok. Tento farmaceutický prostriedok obsahuje bežne používanú farmaceuticky prijateľnú nosičovú látku alebo excipient a zlúčeninu podľa predloženého vynálezu ako účinnú látku. Okrem toho môže obsahovať ďalšie medicínske alebo farmaceutické činidlá, nosičové materiály, pomocné látky atď.

Medzi vhodné farmaceutické nosičové látky patria inertné riedidlá alebo plnidlá, voda a rôzne organické rozpúšťadlá. Tento farmaceutický prostriedok môže v prípade potreby obsahovať ďalšie zložky, ako sú napríklad aromatizačné činidlá, spojivá, excipienty a podobne. Tak napríklad na perorálne podávanie možno použiť tablety obsahujúce rôzne excipienty, ako je napríklad kyselina citrónová spoločne s rôznymi dezintegračnými prostriedkami, ako je napríklad škrob, kyselina alginová a určité komplexné kremičitany, a spojivovými činidlami, ako je napríklad sacharóza, želatína a akácia. Okrem toho sú ďalej vhodné na prípravu tabliet lubrikačné látky, ako je napríklad stearát horečnatý, laurylsulfát sodný a mastenec. Pevné prostriedky podobného typu sa môžu rovnako použiť v mäkkých a tvrdých želatínových kapsulách. Medzi výhodné materiály tak patrí laktóza alebo mliečny cukor a polyetylén glykoly s vysokou molekulovou hmotnosťou. V prípade, že sú potrebné na perorálne podávanie vodné suspenzie alebo elixíry, sa môžu účinné zlúčeniny kombinovať s rôznymi sladidlami alebo aromatizačnými činidlami, farbivami prísadami alebo farbivami, a v prípade potreby s emulgačnými činidlami alebo suspenzačnými činidlami, spoločne s riedidlami, ako je napríklad voda, etanol, propylén glykol, glycerol alebo ich kombinácie.

Ako príklad parenterálnych foriem, určených na podávanie pacientom, možno uviesť roztoky alebo suspenzie obsahujúce účinnú zlúčeninu podľa predloženého vynálezu vo forme sterilného vodného roztoku, napríklad sú to vodné roztoky propylén glykolu alebo roztoky dextrózy. Tieto dávkovacie formy možno v prípade potreby vhodným spôsobom tmiť. Vodné roztoky podľa predloženého vynálezu môžu v prípade potreby obsahovať i iné ďalšie farmaceuticky prijateľné rozpustné látky vrátane aditív a ďalších terapeutických činidiel. Medzi tieto aditíva patria bežne používané aditíva, ktoré sú známe odborníkom pracujúcim v danom odbore z doterajšieho stavu techniky, pričom možno medzi tieto aditíva bez toho, aby sa tým však nejakým obmedzoval rozsah možných použiteľných látok, zaradiť antioxidanty, antibakteriálne činidlá, povrchovo aktívne látky, chelatačné činidlá, cukry a konzervačné prísady. Tieto vodné prostriedky podľa predloženého vynálezu možno podávať pomocou injekcií, pričom môže ísť o intramuskulárne injekcie, intravenózne injekcie alebo výhodne subkutánne injekcie. V tomto prípade možno použiť dávkované množstvo, ktoré sa pohybuje v rozmedzí od asi 0,5 µg/kg/deň do asi 10 µg/kg/deň, vo výhodnom uskutočnení v rozmedzí od asi 1 µg/kg/deň do asi 5 µg/kg/deň.

Metódy prípravy rôznych farmaceutických prostriedkov obsahujúcich špecifické množstvo účinnej zlúčeniny podľa predloženého vynálezu sú bežne známe z doterajšieho stavu techniky alebo sú odborníkom pracujúcim v danom odbore jasné. V tomto smere možno odkázať rovnako na publikáciu Remington: The Practice of Pharmacy, Lippincott Williams a Wilkins, Baltimore MD, 20th ed., 2000.

Zlúčeniny podľa predloženého vynálezu možno podávať samotné, ale zvyčajne sa tieto látky podávajú v zmesi s vhodným farmaceuticky prijateľným excipientom (alebo excipientmi), riedidlom (alebo riedidlami) alebo nosičovým materiálom, ktoré sú bežne známe z doterajšieho stavu techniky a tieto látky možno zvoliť podľa uvažovaného spôsobu podávania a štandardnej farmaceutickej praxe. V prípade potreby možno rovnako pridať „pomocné“ činidlá, medzi ktoré možno zaradiť konzervačné prísady, antioxidanty, aromatizačné prísady a farbivá. Zlúčeniny podľa predloženého vynálezu možno formulovať tak, aby sa získali prípravky s okamžitým pôsobením, s oneskoreným pôsobením, s modifikovaným účinkom, s pretrahovaným účinkom, s pulzným pôsobením alebo s kontrolovaným uvoľňovaním, čo závisí od špecifického spôsobu podávania a od konkrétneho profilu uvoľňovania a rovnako tak s terapeutickým cieľom.

Tieto zlúčeniny podľa predloženého vynálezu sa môžu podávať napríklad nasledujúcimi spôsobmi, bez toho, aby sa však vynález obmedzoval iba na tieto metódy: perorálne podávanie (zahrnujúce bukové podávanie, sublinguálne podávanie atď.) vo formách, ktoré sú odborníkom pracujúcim v danom odbore z doterajšieho stavu techniky bežne známe tka na veterinárne, ako aj farmaceutické aplikácie. Termínom „perorálny“ sa v tomto prípade myslí orálny spôsob podávania, pričom určené formy sú výhradne navrhnuté pre zvieratá na perorálnu konzumáciu, ako napríklad v kombinácii so stravou, v kombinácii s kvapalinou na pitie, formy určené na aplikáciu do ústnej dutiny, alebo určené na voľnú spotrebu. V tejto súvislosti je potrebné uviesť, že termín „zvíra“ zahŕňa teplokrvné zvieratá zo zvieracej ríše, ktoré žijú v domácnostiach alebo sa chovajú ako domáce zvieratá vrátane cicavcov a vtákov, výhodne ide o spoločenské zvieratá a dobytok, pričom do tejto skupiny rovnako patria ľudia. Ako príklad spoločenských zvierat možno uviesť psovité druhy, napríklad psy, mačkovité druhy, ako napríklad mačky, a kone, a ako príklad niektorých typov domáceho dobytku možno uviesť prasce, kravy, ovce a podobne. Výhodne sú uvedenými zvieratami cicavce. Ešte výhodnejšie sú uvedenými cicavcami spoločenské zvieratá alebo domáci dobytok.

Medzi typické perorálne pevné formy patria napríklad tablety, prášky, viacčastičové prípravky (granuly), kapsuly, žuvacie prostriedky, tobolky, fólie, náplasti atď. Medzi typické perorálne kvapalné formy (vrátane polopevných foriem a koloidných foriem) patria roztoky, elixíry, gély, spreje, žuvacie prostriedky s kvapalinou náplňou atď. Rovnako možno použiť i iné perorálne formy, v ktorých sa účinná látka suspenduje v kvapaline alebo v polopevnej nosičovej fáze, ako sú napríklad suspenzie.

Medzi výhodné perorálne pevné, kvapalné alebo suspenzné formy v prípade zlúčenín podľa predloženého vynálezu patria také formy, ktoré umožnia flexibilitu dávkovania týchto foriem zvieratám, pričom metóda podávania je jednoduchá a dávka sa môže ľahko a flexibilne kontrolovať, pričom sa zachová terapeutický účinok. Ako príklad týchto foriem možno uviesť prípravky vo forme tabliet, prípravky vo forme roztokov (a podobné ďalšie formy, ako bolo uvedené) a suspenzií. V týchto prípadoch sa môže ľahko kontrolovať dávkovanie pri perorálnom podávaní. Najmä vhodné sú roztoky a suspenzie, pri ktorých pri použití vhodného odmeriavacieho systému (ako sú napríklad kalibrované odmerky atď.) možno dosiahnuť veľkú flexibilitu pri kontrolovaní dávkovania rôznym zvieratám čo do rôznej veľkosti alebo rôznym druhom zvierat čo do rôzneho plemena, pričom možno dodržať rôzne nároky na dávkovanie. Okrem toho je potrebné v tejto súvislosti uviesť, že použitie aromatizačných látok alebo činidiel zlepšujúcich chuť a/alebo vzhľad týchto foriem môže zlepšiť prijateľnosť týchto prostriedkov zvieratami a ochotu prijímať tieto prostriedky, čo môže byť najmä výhodné v prípadoch, keď sa tieto prostriedky podávajú zvieratám trvalo.

Zlúčeniny podľa predloženého vynálezu možno rovnako podávať parenterálnym spôsobom. Týmto termínom parenterálny sa v kontexte predloženého vynálezu myslia všetky spôsoby podávania liečiva, ktoré neprebíha cez ústnu dutinu. Vo výhodnom uskutočnení je v prípade týchto zlúčenín podľa predloženého vynálezu týmto parenterálnym spôsobom podávania miestna aplikácia a transdermálna aplikácia, rektálna aplikácia, vaginálna aplikácia, aplikácia do nosnej dutiny, aplikácia inhalovaním a aplikácia injekciou, to znamená spôsoby aplikovania, ktoré vyžadujú preniknutie kožnou bariérou pomocou ihly alebo bez ihly vrátane implantátov a zásobníkov. Prostriedky na tieto druhy podávania sa môžu pripraviť bežným spôsobom s použitím štandardných farmaceutických a veterinárnych metód, ktorých ilustračné príklady sú opísané v tomto texte.

Najvýhodnejšími prostriedkami obsahujúcimi zlúčeniny podľa predloženého vynálezu sú perorálne pevné formy, ktorých príklady sú uvedené v nasledujúcom texte, a hlavne sú výhodné tablety, prášky alebo granuly, ktoré zvyčajne obsahujú len aktívnu zlúčeninu alebo aktívne zlúčeniny alebo výhodne obsahujú túto zlúčeninu alebo zlúčeniny v kombinácii s adjuvans/excipientmi.

Podľa jedného z uskutočnení podľa predloženého vynálezu farmaceutické prostriedky obsahujú zlúčeninu podľa predloženého vynálezu, v opise označovanú rovnako ako „účinnú“ alebo „aktívnu“ zložku, v množstve zvyčajne menšom ako 50 % hmotnostných, vztiahnuté na hmotnosť prípravku, a vo výhodnom uskutočnení v množstve menšom ako 10 % hmotnostných, podľa ešte výhodnejšieho uskutočnenia v množstve asi 2,5 % hmotnostného a ďalej farmaceuticky prijateľnú nosičovú látku. Vo výhodnom uskutočnení podľa predloženého vynálezu prevažujúci podiel tohto prostriedku tvoria plnidlá, riedidlá, dezintegračné činidlá, lubrikanty a prípadne aromatizačné látky. Zloženie týchto excipientov je z doterajšieho stavu techniky bežne známe. Podľa jedného z uskutočnení podľa predloženého vynálezu výhodné plnidlá/riedidlá predstavujú zmesi dvoch alebo viacerých nasledujúcich komponentov: avicel, manitol, laktóza (všetky typy), škrob a fosforečnan vápenatý. Vo výhodnom uskutočnení tohto prostriedku podľa predloženého vynálezu zmesi plnidlo/riedidlo zvyčajne tvoria menej ako 98 % hmotnostných tejto formulácie, a vo výhodnom uskutočnení menej ako 95 % hmotnostných, napríklad 93,5 % hmotnostného. Vo výhodnom uskutočnení podľa vynálezu medzi dezintegračné činidlá patria Ac-di-sol[®], ExplotabTM, škrob a laurylsulfát sodný (SLS), rovnako známy ako zmáčacie činidlo. Podľa ešte výhodnejšieho uskutočnenia podiel zmesi plnidlo/riedidlo zvyčajne tvorí menej ako 10 % hmotnostných tohto prostriedku a ešte výhodnejšie menej ako 5 % hmotnostných, pričom podľa obzvlášť výhodného uskutočnenia je tento podiel asi 3 % hmotnostné. Podľa obzvlášť výhodného uskutočnenia podľa vynálezu je lubrikantom stearát horečnatý. Vo výhodnom uskutočnení je tento stearát ho-

rečnatý prítomný v množstve menšom ako asi 5 % hmotnostných tohto prípravku a podľa ešte výhodnejšieho uskutočnenia v množstve menšom ako asi 3 % hmotnostné, podľa najvýhodnejšieho uskutočnenia v množstve asi 1 % hmotnostné. Podľa ďalšieho výhodného uskutočnenia je lubrikant prítomný v množstve menšom ako 60 % hmotnostných tohto prípravku, podľa ešte výhodnejšieho uskutočnenia v množstve menšom ako 40 % hmotnostných a podľa najvýhodnejšieho uskutočnenia v množstve od asi 10 % hmotnostných do asi 20 % hmotnostných. Najviac výhodné uskutočnenia formulácií pre tablety obsahujúce zlúčeniny podľa predloženého vynálezu sú uvedené v ďalej uvedenej tabuľke č. 10.

Prostriedkami podľa predloženého vynálezu sú podľa jedného z variantov tablety. Vo výhodnom uskutočnení sú tieto tablety vyrobené postupom zvoleným z procesov zahrnujúcich priame komprimovanie alebo granuláciu za mokra, za sucha alebo granuláciu taveniny, proces s tuhnutím taveniny a proces extrudovania. Podľa iného uskutočnenia týchto prostriedkov možno jadrá tabliet vytvoriť ako monovrstvové alebo viacvrstvové, pričom sa môžu potiahnuť vhodnými povlakmi bežne známymi z doterajšieho stavu techniky.

Perorálne kvapalné formy obsahujúce zlúčeniny podľa predloženého vynálezu sú výhodne roztoky, pričom účinná zložka je v týchto roztokoch celkom rozpustená. Podľa jedného z uskutočnení podľa vynálezu tento roztok obsahuje aktívnu zložku a farmaceuticky prijateľné rozpúšťadlo vhodné na perorálne podávanie. Vo výhodnom uskutočnení podľa vynálezu je týmto rozpúšťadlom také rozpúšťadlo, v ktorom sa zlúčeniny podľa predloženého vynálezu dobre rozpúšťajú. Podľa ešte výhodnejšieho uskutočnenia tento roztok obsahuje rozpúšťadlo zvolené zo skupiny zahrnujúcej polyetylén glykol, polypropylén glykol, jedlé oleje a systémy na báze glycerolu a glyceridu. Podľa ešte výhodnejšieho uskutočnenia tieto systémy na báze glycerolu a glyceridu obsahujú činidlá vybrané zo skupiny zahrnujúcej Captex 355 EP, Cromagol GTC/C alebo Labrafac CC triacetin, Capmul CMC, Migyols (812, 829, 840), Labrafil M1944CS, Peceol a Maisine 35-1. Presné zloženie týchto činidiel a obchodné kontakty sú uvedené v ďalej uvedenej tabuľke č. 11. Tieto rozpúšťadlá zvyčajne tvoria prevažujúci podiel tejto formulácie, to znamená podiel väčší ako 50 % hmotnostných a vo výhodnom uskutočnení podľa vynálezu podiel väčší ako 80 % hmotnostných, napríklad podiel 95 % hmotnostných, a podľa ešte výhodnejšieho uskutočnenia podiel väčší ako 99 % hmotnostných. Vo výhodnom uskutočnení podľa vynálezu tento roztok ďalej obsahuje pomocné látky alebo aditíva. Vo výhodnom uskutočnení toto aditívum alebo pomocná látka predstavuje činidlo na maskovanie chuti, chuťovú prísadu, aromatizačné činidlo, antioxidant, stabilizačné činidlo, modifikátor textúry, modifikátor viskozity alebo solubilizačné činidlo.

Ďalšie uskutočnenia zahrnujú postup prípravy výhodných perorálnych kvapalných foriem obsahujúcich zlúčeniny podľa predloženého vynálezu (pozri časť týkajúcu sa farmaceutických prostriedkov), pri ktorom sa jednotlivé výhodné zložky kombinujú prípadne za súčasného mechanického alebo ultrazvukového miešania vo výhodnom teplotnom rozmedzí takým spôsobom, ktorý je výhodný z hľadiska rozpustenia zložiek.

Zlúčeniny podľa predloženého vynálezu inhibujú alebo znižujú sekréciu Apo B, pravdepodobne tým, že inhibujú MTP, hoci je možné, že sa môžu zapojiť i ďalšie mechanizmy. Tieto zlúčeniny podľa predloženého vynálezu sú užitočné pri liečení akýchkoľvek ochorení alebo stavov, keď sú zvýšené hladiny Apo B, cholesterolu v sére a/alebo triglyceridov. Takže prostriedky obsahujúce zlúčeniny podľa vynálezu sú užitočné na liečbu chorobných stavov, ako je napríklad ateroskleróza, pankreatitída, obezita, hypercholesterolémia, hypertriglyceridémia, hyperlipidémia a diabetes. Vzhľadom na skôr uvedené predložený vynález poskytuje farmaceutické prostriedky obsahujúce terapeuticky účinné množstvo zlúčeniny podľa vynálezu vrátane stereoizomérov, ich farmaceuticky prijateľných solí a solvátov, v kombinácii s farmaceuticky prijateľným nosičom alebo riedidlom.

Predložený vynález sa tiež týka spôsobu inhibície alebo zníženia sekrécie Apo B u zvierat, ktoré potrebuje toto liečenie, pričom tento spôsob zahŕňa podávanie množstva zlúčeniny podľa vynálezu, ktoré inhibuje alebo znižuje sekréciu Apo B, alebo stereoizoméru, farmaceuticky prijateľnej soli alebo solvátu tejto zlúčeniny. Vynález sa ďalej týka spôsobu liečenia chorobného stavu vybraného zo skupiny zahrnujúcej aterosklerózu, pankreatitídu, obezitu, hypercholesterolémiu, hypertriglyceridémiu, hyperlipidémiu a diabetes, pričom tento postup zahŕňa podávanie zvierat, ktoré túto liečbu potrebuje, terapeuticky účinného množstva zlúčeniny všeobecného vzorca (1) (alebo všeobecného vzorca (1b) alebo (2)) alebo stereoizoméru, farmaceuticky prijateľnej soli alebo solvátu tejto zlúčeniny. Výhodnou podskupinou chorobných stavov opísaných v tomto texte je ateroskleróza, obezita, hypercholesterolémia, hypertriglyceridémia, hyperlipidémia a diabetes.

Jeden z aspektov predloženého vynálezu sa týka liečby diabetes vrátane porušenej glukózovej tolerancie, rezistencie na inzulín, diabetes mellitus závislého od inzulínu (typ I) a diabetes mellitus nezávislého od inzulínu (NIDDM alebo typ II). Liečenie diabetes zahŕňa tiež diabetické komplikácie, ako je napríklad neuropatia, nefropatia, retinopatia alebo katarakty.

Diabetes sa môže liečiť podávaním zvierat, majúceho diabetes (typu I alebo typu II), rezistenciu na inzulín, porušenie glukózovej tolerancie alebo akúkoľvek diabetickú komplikáciu, ako je napríklad neuropatia, nefropatia, retinopatia alebo katarakty, terapeuticky účinného množstva zlúčeniny podľa predloženého vynálezu. Do úvahy tiež prichádza, že diabetes sa môže liečiť tým, že sa podáva zlúčenina podľa vynálezu spolu s ďalším činidlom, ktoré sa užíva na liečbu diabetes. Výhodne ide o diabetes typu II. Výhodnejšie, zvierat je

mačkovitá šelma, ešte výhodnejšie, mačkovitá šelma je mačka (domáca).

Predložený vynález sa teda ďalej týka spôsobu liečenia diabetes typu II u zvierat, ktoré potrebuje túto liečbu, pričom tento spôsob zahŕňa podávanie zvierat u terapeuticky účinného množstva zlúčeniny všeobecného vzorca (1) alebo jej stereoizoméru, farmaceuticky prijateľnej soli alebo solvátu.

5 Vynález sa ďalej týka spôsobu liečenia diabetes typu II u zvierat, ktoré potrebuje túto liečbu, pričom tento spôsob zahŕňa podávanie zvierat u terapeuticky účinného množstva zlúčeniny všeobecného vzorca (1) alebo jej stereoizoméru, farmaceuticky prijateľnej soli alebo solvátu, v kombinácii s jedným alebo viacerými ďalšími činidlami, ktoré sú schopné liečiť diabetes typu II u zvierat.

10 Ako príklady činidiel, ktoré sa môžu použiť na liečbu diabetes, možno uviesť také činidlá ako je inzulín a analógy inzulínu (napríklad LysPro inzulín), GLP-1(7-37) (inzulínotropín) a GLP-1(7-36)-NH₂, sulfonylmočovina a analógy: chlórpropamid, glibenklamid, tolbutamid, tolazamid, acetohexamid, Glypizide®, glimepirid, repaglinid, meglitinid, biguanidy: metformín, fenformín, buformín, α 2-antagonisty a imidazolíny: midaglizol, izaglidol, deriglidol, idazoxan, efaroxan, fluparoxan, ďalšie inzulínové sekretagógy („secretagogues“): linoglitrid, A-4166, glitazóny: ciglitazon, pioglitazon, englitazon, troglitazon, darglitazon, BRL49653, inhibitory oxidácie mastných kyselín: klomoxir, etomoxir, inhibitory alfa-glukozidázy: akarboza, miglitol, emiglitat, voglibóza, MDL-25,637, kamiglibóza, MDL-73,945, beta-agonisty: BRL 35135, BRL 37344, Ro 16-8714, ICI D7114, CL 316,243, inhibitory fosfodiesterázy: L-386,398, agens znižujúce lipidy: benfluorex, antiobezitný agens: fenfluramin a orlistat, vanadát a komplexy vanádia (napr. Naglivan®) a peroxovanádia, antagonisy amylinu, antagonisy glukagónu, inhibitory glukoneogenézy, analógy somatostatínu, antilipolytické agens: kyselina nikotínová, acipimox, WAG994 a inhibitory fosforylázy glykogénu, ako napríklad látky opísané v publikovaných medzinárodných patentových prihláškach WO 96/39385 a WO 96/39384. Pramlin-tidacetát (Symlin™) a nateglinid pripadajú tiež do úvahy na kombinovanie so zlúčeninami podľa vynálezu. Všetky kombinácie činidiel sa môžu podávať tak, ako bolo opísané.

25 Vynález sa tiež týka spôsobu liečenia obezity u cicavca, ktorý obsahuje podávanie zvierat, ktoré potrebuje takúto liečbu, účinného množstva intestinálnej-MTP-selektívnej zlúčeniny, pričom ED₂₅ zlúčeniny na inhibíciu absorpcie tuku v čreve je aspoň 5-krát nižšie ako ED₂₅ zlúčeniny na zníženie sérových triglyceridov. V jednom uskutočnení ED₂₅ na inhibíciu absorpcie tuku v čreve je aspoň 10-krát nižšie ako ED₂₅ zlúčeniny na zníženie sérových triglyceridov.

30 V ďalšom uskutočnení zlúčenina vykazuje hodnotu ED₂₅ na inhibíciu intestinálnej absorpcie tuku, ktorá je aspoň 50-krát nižšia ako hodnota ED₂₅ zlúčeniny na znižovanie sérového triglyceridu.

V ďalšom uskutočnení intestinálna-MTP-selektívna zlúčenina je zlúčenina všeobecného vzorca (1), (1b) alebo (2) alebo výhodnej formy, výhodnejšej formy alebo obzvlášť výhodnej formy zlúčeniny všeobecného vzorca (1), (1b) alebo (2).

35 V tomto vynáleze termín „selektivita“ znamená, že zlúčenina prejavuje vyšší účinok v prvom teste v porovnaní s účinkom rovnakej zlúčeniny v druhom teste. V opísanom uskutočnení vynálezu prvý test je test na schopnosť zlúčeniny inhibovať intestinálnu absorpciu tuku (absorpciu tuku v čreve) a druhý test je test na schopnosť zlúčeniny znižovať sérové triglyceridy. Vo výhodnom uskutočnení je schopnosť zlúčeniny inhibovať absorpciu tuku v čreve meraná ako ED₂₅ zlúčeniny v teste intestinálnej absorpcie tuku, kde väčší účinok zlúčeniny vedie k pozorovaniu nižšej absolútnej (numerickej) hodnoty ED₂₅. V ďalšom výhodnom uskutočnení schopnosť zlúčeniny znižovať sérové triglyceridy sa meria ako ED₂₅ zlúčeniny v teste sérových triglyceridov. A opäť väčší účinok zlúčeniny v teste znižovania sérových triglyceridov vedie k pozorovaniu nižšej absolútnej (numerickej) hodnoty ED₂₅. Názorný príklad každého testu je opísaný ďalej v tomto texte, avšak v tejto súvislosti je potrebné poznamenať, že na účely predloženého vynálezu je možné použiť ktorýkoľvek test schopný merať účinnosť zlúčeniny pokiaľ sa týka inhibovania absorpcie tuku v čreve alebo schopný 45 merať účinnosť zlúčeniny na zníženie sérových triglyceridov.

V obzvlášť výhodnom uskutočnení podľa vynálezu je intestinálnou-MTP-selektívnou zlúčeninou zlúčenina všeobecného vzorca (1b), v ktorom X¹ je skupina N(R⁴) alebo atóm kyslíka (O), X² znamená skupinu C(H), m, n a p sa všetky rovnajú 0, R³ znamená atóm vodíka (H) alebo chlóru (Cl), R⁴ je skupina CH₃, R⁵ a R⁹ sú oba atómy vodíka, R¹⁰ znamená fenylovú skupinu (s uhlíkmi číslovanými 1' až 6') substituovanú v polohe 4' skupinou CF₃ alebo R¹⁰ znamená alkoxy skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka, R⁶ je atóm vodíka 50 alebo metylová skupina a R⁷ je alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka alebo benzylová skupina, pričom benzylová skupina je prípadne substituovaná alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 6 atómov uhlíka alebo alkoxy skupinou obsahujúcou 1 až 6 atómov uhlíka.

55 Zlúčeniny podľa tohto vynálezu sa môžu použiť v spojení s ďalšími farmaceutickými činidlami vrátane ďalších činidiel znižujúcich hladinu lipidov. Medzi tieto činidlá možno zahrnúť napríklad inhibitory biosyntézy cholesterolu a inhibitory absorpcie cholesterolu, obzvlášť inhibitory HMG-CoA reduktázy a inhibitory HMG-CoA syntázy, inhibitory génovej expresie HMG-CoA reduktázy, inhibitory CETP, sekvestranty žľo- vých kyselín, fibráty, inhibitory absorpcie cholesterolu, inhibitory ACAT, inhibitory skvalensyntetázy, ióno- meničové živice, antioxidanty a niacín. Pri kombinovanej liečbe sa zlúčeniny podľa predloženého vynálezu a 60 ďalší liek podávajú zvieratám (napríklad ľuďom) bežnými spôsobmi.

Predložený vynález sa rovnako týka spôsobu liečenia aterosklerózy, sekundárnej pankreatitídy pri hypertriglyceridémii, hyperglykémii (1) tým, že sa zníži absorpcia tuku z potravy prostredníctvom inhibície MTP, (2) tým, že sa znížia triglyceridy prostredníctvom inhibície MTP alebo (3) tým, že sa zníži absorpcia voľných mastných kyselín prostredníctvom inhibície MTP, u zvierat, ktoré potrebuje takéto liečenie, podávaním

5 zvierat terapeuticky účinného množstva zlúčeniny všeobecného vzorca (1), (1b) alebo (2).
Do rozsahu predloženého vynálezu rovnako patrí farmaceutický prostriedok obsahujúci: a) terapeuticky účinné množstvo prvej zlúčeniny, kde prvá zlúčenina je zlúčenina podľa nároku 1 alebo jej stereoizomér, farmaceuticky prijateľná soľ alebo hydrát tejto zlúčeniny, b) terapeuticky účinné množstvo druhej zlúčeniny, kde druhá zlúčenina je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí inhibítor absorpcie cholesterolu, inhibítor CETP, inhibítor HMG-CoA reduktázy, inhibítor HMG-CoA syntázy, inhibítor génovej expresie HMG-CoA reduktázy, niacin, antioxidant, inhibítor ACAT, inhibítor skvalensyntetázy, a c) farmaceuticky prijateľný nosič alebo riedidlo. Vo výhodnom uskutočnení vynálezu je druhá zlúčenina vybraná zo skupiny, ktorú tvorí lovastatín, simvastatín, pravastatín, fluvastatín, atorvastatín alebo rivastatín. Vo výhodnejšom uskutočnení podľa vynálezu je druhá zlúčenina atorvastatín.

15 Špecifické inhibítory absorpcie cholesterolu a inhibítory biosyntézy cholesterolu sú opísané detailne ďalej v tomto texte. Ďalšie inhibítory absorpcie cholesterolu sú odborníkom známe a sú opísané napríklad v PCT patentovej prihláške publikovanej pod číslom WO 94/00480.

Podľa predloženého vynálezu sa môže ako druhá zlúčenina pri kombinovanej liečbe použiť ľubovoľný inhibítor HMG-CoA reduktázy. Termín inhibítor HMG-CoA reduktázy sa týka zlúčeniny, ktorá inhibuje bio-
20 transformáciu hydroxymetylglutaryl-koenzýmu A na mevalónovú kyselinu katalyzovanú HMG-CoA reduktázou. Odborníci pracujúci v danom odbore ľahko určia takúto inhibíciu, pričom možno použiť niektorý zo štandardných testov (pozri napríklad publikácia *Methods of Enzymology*, 1981, 71, 455 - 509 a publikácie tu citované). Celý rad týchto zlúčenín je opísaný v tomto texte. V patente Spojených štátov amerických č. 4 231 938 (ktorého opis tu slúži ako odkazový materiál) sa opisujú určité zlúčeniny izolované po kultivácii mikro-
25 organizmu patriaceho k rodu *Aspergillus*, ako napríklad lovastatín. Rovnako v patente Spojených štátov amerických č. 4 444 784 (ktorého opis tu slúži ako odkazový materiál) opisuje syntetické deriváty skôr uvedenej zlúčeniny, ako napríklad simvastatín. Ďalej je možné uviesť patent Spojených štátov amerických č. 4 739 073 (ktorého opis tu slúži ako odkazový materiál), ktorý opisuje určité substituované indoly, ako napríklad fluvastatín. V ďalšom patente Spojených štátov amerických č. 4 346 227 (ktorého opis tu slúži ako odkazový materiál) sa opisujú deriváty ML-236B, ako napríklad pravastatín. Okrem toho v dokumente EP 491 226 sú uvedené niektoré pyridyldihydroxyhepténové kyseliny, ako napríklad rivastatín. Tiež v patente Spojených štátov amerických č. 4 647 576 (ktorý je tu rovnako uvedený ako odkazový materiál) sa opisujú niektoré 6-
30 [2-(substituovaný-pyrol-1-yl) alkyl]-pyran-2-óny ako napríklad atorvastatín. Ďalšie inhibítory HMG-CoA reduktázy sú odborníkom pracujúcim v danom odbore z doterajšieho stavu techniky známe.

35 Podľa predloženého vynálezu sa môže ako druhá zlúčenina pri kombinovanej liečbe použiť ktorýkoľvek inhibítor HMG-CoA syntázy. Termín inhibítor HMG-CoA syntázy sa vzťahuje na zlúčeninu, ktorá inhibuje biosyntézu hydroxymetylglutaryl-koenzýmu A z acetylkoenzýmu A a acetoacetyl-koenzýmu A, katalyzovanú enzýmom HMG-CoA syntázou. Odborníkom pracujúcim v danom odbore je ľahko stanoviť toto inhibovanie pomocou niektorého z bežných štandardných testov (napríklad pozri publikácie *Methods in Enzymology*, 1975, 35, 155 - 160 a *Methods in Enzymology*, 1985, 110, 19 - 26 a publikácie tam citované). Celý rad týchto zlúčenín je opísaný ďalej. V patente Spojených štátov amerických č. 5 120 729 (ktorého opis tu slúži ako odkazový materiál) sa opisujú určité beta-laktámové deriváty. V patente Spojených štátov amerických č. 5 064 856 (ktorého opis je tu uvedený ako odkazový materiál) sa opisujú určité spiro-laktónové deriváty pripravené kultiváciou mikroorganizmu MF5253. V patente Spojených štátov amerických č. 4 847 271 (ktorého opis tu slúži ako odkazový materiál) sa opisujú určité oxetanové zlúčeniny, ako napríklad deriváty kyseliny 11-(3-hydroxy-metyl-4-oxo-2-oxetayl)-3,5,7-trimetyl-2,4-undekadiénovej. Ďalšie inhibítory HMG-CoA syntázy sú odborníkom pracujúcim v danom odbore z doterajšieho stavu techniky bežne známe.

Pri kombinovanej liečbe sa môže podľa predloženého vynálezu ako druhá zlúčenina použiť ľubovoľná zlúčenina znižujúca expresiu génu HMG-CoA reduktázy. Takýmito činidlami môžu byť inhibítory transkripcie HMG-CoA reduktázy, ktoré blokujú transkripciu z DNA, alebo inhibítory translácie, ktoré blokujú transláciu z mRNA kódujúcej HMG-CoA reduktázu do proteínu.

Takéto inhibítory môžu byť ovplyvniť transkripciu alebo transláciu priamo alebo sa môžu biotransformovať na zlúčeniny, ktoré majú uvedené atribúty, jedným alebo viacerými enzýmami biosyntetickej kaskády cholesterolu, alebo môžu viesť k akumulácii izoprenových metabolitov, ktoré majú uvedené aktivity. Túto reguláciu môže každý odborník pracujúci v danom odbore ľahko určiť podľa štandardných testov (napríklad pozri publikácie *Methods in Enzymology*, 1985, 110, 9 - 19). Niekoľko takýchto zlúčenín je opísaných ďalej alebo sú uvedené odkazy na ne, ale odborníkom pracujúcim v danom odbore sú známe ešte ďalšie inhibítory génovej expresie HMG-CoA reduktázy. V patente Spojených štátov amerických č. 5 041 432 (ktorého opis tu slúži ako odkazový materiál) sa opisujú niektoré 15-substituované lanosterolové deriváty. Ďalšie oxygenované steroidy, ktoré potláčajú biosyntézu HMG-CoA reduktázy, sa uvádzajú v publikácii E. I. Mercer, *Prog.*

Up. Res., 1993, 32, 357 - 416.

Podľa predloženého vynálezu sa môže pri kombinovanej liečbe ako druhá zlúčenina použiť ľubovoľná zlúčenina majúca aktivitu ako inhibítor CETP. Termín inhibítor CETP sa týka zlúčenín, ktoré inhibujú transport rôznych cholesterylesterov a triglyceridov sprostredkovaný proteínom prenášajúcim cholesterylestery (CETP), z lipoproteínov s vysokou hustotou (HDL) na lipoproteín s nízkou hustotou (LDL) a veľmi nízkou hustotou (VLDL). Celý rad týchto zlúčenín je opísaný ďalej v tomto opise alebo v tu citovaných publikáciách, ale odborníkom pracujúcim v danom odbore sú známe ďalšie CETP inhibítory. V patente Spojených štátov amerických č. 5 512 548 (ktorého opis je tu uvedený ako odkazový materiál) sa opisujú určité polypeptidové deriváty majúce aktivitu CETP inhibítora, zatiaľ čo CETP-inhibítory ako rosenonolaktónové deriváty a analógy cholesterylesterov obsahujúce fosfát sú opísané v publikácii J. Antibiot., 1996, 49, 8, 815 - 816 a Bioorg. Med. Chem. Lett., 1996, 6, 1951 - 1954, v danom poradí.

Podľa predloženého vynálezu sa môže v prípade kombinovanej liečby použiť ako druhá zlúčenina ktorýkoľvek inhibítor ACAT. Termín inhibítor ACAT sa týka zlúčenín, ktoré inhibujú intracelulárnu esterifikáciu cholesterolu z potravy enzýmom acylCoA : cholesterol acyltransferázou. Takáto inhibícia sa môže odborníkom pracujúcim v danom odbore ľahko stanoviť s použitím niektorého zo štandardných testov, napríklad spôsobom podľa Heidera a kol., opísaným v publikácii Journal of Lipid Research, 1983, 24, 1127. Celý rad takýchto zlúčenín je opísaný ďalej alebo v publikáciách tu citovaných. Ale odborníkom pracujúcim v danom odbore sú známe ďalšie inhibítory ACAT.

V patente Spojených štátov amerických č. 5 510 379 (ktorého opis tu slúži ako odkazový materiál) sa opisujú niektoré karboxysulfonáty, zatiaľ čo v medzinárodných publikovaných patentových prihláškach WO 96/26948 a WO 96/10559 sa opisujú deriváty močoviny majúce aktivitu inhibítorov ACAT.

Podľa predloženého vynálezu môže v prípade kombinovanej liečby slúžiť ako druhá zlúčenina ľubovoľná zlúčenina majúca aktivitu inhibítora skvalensyntetázy. Termín inhibítor skvalensyntetázy sa týka zlúčenín, ktoré inhibujú kondenzáciu dvoch molekúl farnezylpyrofosfátu za vzniku skvalénu, pričom táto reakcia sa katalyzuje enzýmom skvalensyntetázou. Každý odborník pracujúci v danom odbore môže ľahko určiť takúto inhibíciu štandardnou metodológiou (pozri napríklad publikácie Methods of Enzymology, 1969, 15, 393 - 454 a Methods of Enzymology, 1985, 110, 359 - 373 a publikácie tu citované). V tejto súvislosti je potrebné uviesť, že je známy prehľad inhibítorov skvalensyntetázy (pozri Curr. Op. Ther. Patents, 1993, 861 - 864). Európska patentová prihláška publikovaná pod č. 0 567 026 A1 opisuje niektoré 4,1-benzoxazepínové deriváty ako inhibítory skvalensyntetázy a ich použitie pri liečbe hypercholesterolémie a ako fungicidy. Európska patentová prihláška publikovaná pod č. 0 645 378 A1 opisuje určité sedemčlenné alebo osemčlenné heterocyklické zlúčeniny ako inhibítory skvalensyntetázy a ich použitie pri liečbe a prevencii hypercholesterolémie a mykotickej infekcie. Publikovaná európska patentová prihláška pod č. 0 645 377 A1 opisuje určité benzoxazepínové deriváty ako inhibítory skvalensyntetázy použiteľné na liečbu hypercholesterolémie alebo koronárnej sklerózy. Európska patentová prihláška publikovaná pod č. 0 611 749 A1 opisuje určité substituované aminokyselinové deriváty použiteľné na liečbu arteriosklerózy. Európska patentová prihláška publikovaná pod č. 0 705 607 A2 opisuje určité kondenzované sedemčlenné alebo osemčlenné heterocyklické zlúčeniny ako inhibítory skvalensyntetázy použiteľné ako antihypertriglyceridemické činidlá. V medzinárodnej patente prihláške PCT publikovanej pod č. WO 96/09827 sa opisujú určité kombinácie inhibítorov absorpcie cholesterolu a inhibítorov biosyntézy cholesterolu zahrnujúce benzoxazepínové deriváty a benzotiazepínové deriváty. Európska patentová prihláška publikovaná pod č. 0 071 725 A1 opisuje postup prípravy určitých opticky aktívnych zlúčenín vrátane benzoxazepínových derivátov, majúcich účinok na znižovanie plazmatickej hladiny cholesterolu a triglyceridov.

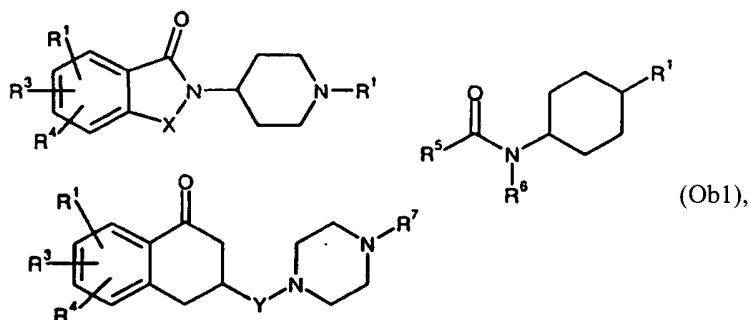
Predložený vynález sa tiež týka spôsobu liečenia obezity u zvierat, ktorý zahrnuje podávanie zlúčeniny podľa vynálezu zvierat'u trpiacemu na obezitu v kombinácii s inými činidlami proti obezite.

Ďalšie činidlo proti obezite sa výhodne vyberie zo skupiny, ktorú tvorí agonista β_3 -adrenergného receptora, agonista cholecystokinínu-A (CCK-A), inhibítor spätného príjmu monoamínov (ako je napríklad sibutramín), sympatomimetické činidlá, serotonínerné činidlá (ako napríklad fenfluramín alebo dexfenfluramín), agonista dopamínu (ako je napríklad bromokryptín), agonista alebo mimetikum receptora hormónu stimulujúceho melanocyty, analóg receptora hormónu stimulujúceho melanocyty, antagonistu receptora kanabinoidu, antagonistu hormónu koncentrujúceho melanín, leptín, analóg leptínu, agonista receptora leptínu, antagonistu galanínu, inhibítor lipázy (ako je napríklad orlistat), agonista bombezínu, antagonistu neuropeptidu-Y ako napríklad NPY-1 alebo NPY-5, tyreomimetické činidlo, dehydroepiandrosterón alebo jeho analóg, agonista alebo antagonistu glukokortikoidového receptora, antagonistu receptora orexínu, antagonistu väzbového proteínu urokortínu, agonista receptora glukagónu-podobného peptidu-1 a ciliárny neurotrofický faktor ako napríklad Axokin alebo antagonistu humánneho AGRP (agouti-related protein). Ďalšie činidlá proti obezite sú odborníkom pracujúcim v danom odbore známe z doterajšieho stavu techniky alebo budú odborníkovi zrejmé vo svetle predloženého opisu vynálezu.

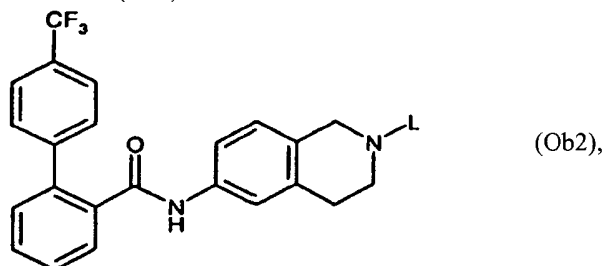
Najmä výhodnými činidlami proti obezite sú zlúčeniny vybrané zo skupiny zahrnujúcej sibutramín, fenfluramín, dexfenfluramín, bromokryptín, fentermin, efedrín, leptín, fenylpropanolamín pseudoefedrín, {4-[2-

-(2-[6-aminopyridin-3-yl]-2(R)-hydroxyetylamo)etoxy]fenyl}octová kyselina, {4-[2-(2-[6-aminopyridin-3-yl]-2(R)-hydroxyetylamo)etoxy]fenyl}benzoová kyselina, {4-[2-(2-[6-aminopyridin-3-yl]-2(R)-hydroxyetylamo)etoxy]fenyl}propionová kyselina a {4-[2-(2-[6-aminopyridin-3-yl]-2(R)-hydroxyetylamo)etoxy]fenoxy}octová kyselina.

- 5 Vo výhodnom uskutočnení podľa predloženého vynálezu je ďalším činidlom proti obezite ďalší MTP/Apo B inhibítor vybraný zo skupiny zahrnujúcej (i) BMS-197636, rovnako známy ako 9-[4-[4-(2,3-dihydro-1-oxo-1H-izoindol-2-yl)-1-piperidinyl]butyl]-N-propyl-9H-fluorén-9-karboxamid; (ii) BMS-200150, rovnako známy ako 2-[1-(3,3-difenypropyl)-4-piperidinyl]-2,3-dihydro-1H-izoindol-1-ón; a (iii) BMS 201038, rovnako známy ako 9-[4-(4-[2-(4-trifluórmetylfenyl)benzoylamino]piperidin-1-yl)butyl]-N-2,2,2-trifluóretyl-9H-fluorén-9-karboxamid, a farmaceuticky prijateľné soli uvedených látok (i), (ii) (iii). Podľa ďalšieho uskutočnenia podľa predloženého vynálezu sa toto činidlo proti obezite vyberie zo skupiny zahrnujúcej činidlá uvedené v publikovaných európskych patentových prihláškach č. 0 584 446 A2 a 0 643 057 A1, pričom táto druhá európska patentová prihláška uvádza určité zlúčeniny všeobecných vzorcov (Ob1):



- 15 ktoré sa používajú ako inhibítory MTP, pričom substituenty uvedené v týchto všeobecných vzorcoch (Ob1) sú definované v EP 0 643 057 A1. Podľa iného uskutočnenia podľa vynálezu sa činidlo proti obezite zvolí zo skupiny látok uvedených v publikovanej európskej patentovej prihláške č. 1 099 439 A2, v ktorej sú uvedené určité zlúčeniny všeobecného vzorca (Ob2):



- 20 v ktorom substituent L v tomto všeobecnom vzorci (Ob2) má význam definovaný v EP 1 099 439 A2.
- Výhodnými zlúčeninami zo skupiny zlúčenín uvedených v tomto dokumente EP 1 099 439 A2 sú zlúčeniny vybrané zo skupiny zahrnujúcej (2-butyl-1,2,3,4-tetraizochinolin-6-yl)amid 4'-trifluórmetyl-bifenyl-2-karboxylovej kyseliny a (2-(2-acetylamoetyl)-1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-6-yl)amid 4'-trifluórmetyl-bifenyl-2-karboxylovej kyseliny.
- 25 Postupy prípravy uvedených látok sú všeobecne známe; napríklad fentermín možno pripraviť postupom uvedeným v patente Spojených štátov amerických č. 2,408,345; sibutramín možno pripraviť postupom podľa patentu Spojených štátov amerických č. 4,929,629; oristat možno pripraviť postupom uvedeným v patente Spojených štátov amerických č. 4,598,089; fenfluramín a dexfenfluramín možno pripraviť postupom uvedeným v patente Spojených štátov amerických č. 3,198,834; brómkrptín možno pripraviť postupom uvedeným v patente Spojených štátov amerických č. 3,752,814 a 3,752,888; a substituované aminopyridíny, uvedené skôr, možno pripraviť postupom uvedeným v PCT medzinárodnej patentovej prihláške publikovanej pod č. WO 96/35671; pričom opisy uvedených publikácií tu všetky slúžia ako odkazové materiály.

- Pre odborníkov pracujúcich v danom odbore je dôležité, že určité zlúčeniny podľa predloženého vynálezu môžu obsahovať asymetricky substituovaný uhlíkový atóm a vzhľadom na uvedené môžu teda existovať a/alebo sa môžu izolovať v opticky aktívnych a racemických formách. Okrem toho je potrebné poznamenať, že určité zlúčeniny môžu prejavovať polymorfizmus. V tejto súvislosti je potrebné zdôrazniť, že do rozsahu predloženého vynálezu patria všetky racemické, opticky aktívne, polymorfné a stereoizomérne formy a ich zmesi, také, ktoré prejavujú vlastnosti využiteľné pri liečení stavu uvedeného skôr. Z doterajšieho stavu techniky sú všeobecne známe metódy prípravy opticky aktívnych foriem (napríklad rozštiepením racemickej formy rekryštalizáciou, syntézou z opticky aktívnej východiskovej látky, chirálnou syntézou alebo chromatografickým rozdelením s použitím chirálnej stacionárnej fázy) a metódy stanovenia účinnosti pri liečení sta-

vov uvedených skôr s použitím štandardných testov opísaných v ďalšom opise.

Podstata predloženého vynálezu bude v ďalšom opise zjavnejšia z detailného opisu a ilustračných príkladov, ktoré uvádzajú len príkladové uskutočnenia a nijako neobmedzujú rozsah tohto vynálezu. Termín „zlúčenina všeobecného vzorca (1)“, „zlúčenina všeobecného vzorca (2)“, ktoré sa používajú v tomto opise, ako napríklad „farmaceutický prostriedok obsahujúci zlúčeninu všeobecného vzorca (1)...“ zahŕňa okrem všeobecného významu týchto zlúčení rovnako i všetky jednotlivé uskutočnenia, výhodné uskutočnenia, ešte výhodnejšie uskutočnenia a najviac výhodné uskutočnenia týchto zlúčení, a rovnako tak je to v každom z príkladov uvedených v ďalšom opise.

Prehľad obrázkov na výkresoch

Na obrázku 1 je znázornený röntgenový práškový difrakčný obrazec vzorky výhodnej formy A titulnej zlúčeniny opísanej v príklade 44. Detailné podmienky prípravy tejto vzorky sú uvedené v príklade 44. Tento obrazec sa získal na prístroji Siemens D5000, Cu-anóda; variabilná štrbina; rozsah 2 - 55; veľkosť stupňa: 0,02; teplota okolia.

Na obrázku 2 sú uvedené výsledky tepelnej analýzy výhodnej formy A titulnej zlúčeniny opísanej v príklade 44 získanej diferenciálnou skanovacou kalorimetriou. Teplota zodpovedajúca píku je 144,068 °C; výška píku je 3,8001 mW; plocha píku je 108,368 mJ; hodnota ΔH je 37,485 J/g; počiatočná teplota je 133,524 °C. Táto analýza sa vykonala pod prúdom plynného dusíka; zdržanie pri teplote 40 °C počas 1 minúty, zahrievanie z teploty 40,00 °C na 200,00 °C rýchlosťou 20 °C/minúta. Veľkosť vzorky 2,891 mg.

Na obrázku 3 je znázornený röntgenový práškový difrakčný obrazec vzorky výhodnej formy B titulnej zlúčeniny opísanej v príklade 44. Detailné podmienky prípravy tejto vzorky sú uvedené v príklade 44. Tento obrazec sa získal na prístroji Siemens D5000, Cu-anóda; variabilná štrbina; rozsah 2 - 55; veľkosť stupňa: 0,02; teplota okolia.

Na obrázku 4 je znázornený röntgenový práškový difrakčný obrazec vzorky výhodnej formy G titulnej zlúčeniny opísanej v príklade 44. Detailné podmienky prípravy tejto vzorky sú uvedené v príklade 44. Tento obrazec sa získal na prístroji Siemens D5000, Cu-anóda; variabilná štrbina; rozsah 2 - 55; veľkosť stupňa: 0,02; teplota okolia.

Na obrázku 5 je znázornený röntgenový práškový difrakčný obrazec vzorky výhodnej formy F titulnej zlúčeniny opísanej v príklade 44. Detailné podmienky prípravy tejto vzorky sú uvedené v príklade 44. Tento obrazec sa získal na prístroji Siemens D5000, Cu-anóda; variabilná štrbina; rozsah 2 - 55; veľkosť stupňa: 0,02; teplota okolia.

Na obrázku 6 je znázornený röntgenový práškový difrakčný obrazec vzorky medziproduktu, ktorým je zlúčenina 2,6-hydrát draselnej soli 1-metyl-5-[4'-(trifluórmetyl)[1,1'-bifenyl]-2-karboxamido]-1H-indol-2-karboxylovej kyseliny, pričom táto zlúčenina sa pripravila postupom podľa príkladu 44, stupeň (d), alternatíva C. Detailné podmienky prípravy tejto vzorky sú uvedené v príklade 44. Tento obrazec sa získal na prístroji Siemens D5000, Cu-anóda; variabilná štrbina; rozsah 2 - 55; veľkosť stupňa: 0,02; teplota okolia.

V nasledujúcich príkladoch sú bližšie opísané zlúčeniny podľa predloženého vynálezu, prostriedky obsahujúce tieto zlúčeniny a postupy podľa vynálezu. V tejto súvislosti je potrebné zdôrazniť, že tento vynález nie je týmito špecifickými detailmi nijako obmedzený.

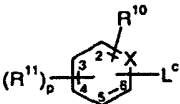
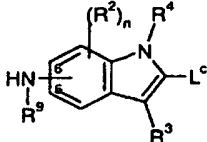
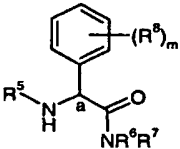
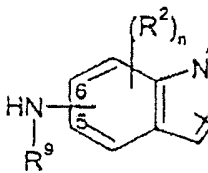
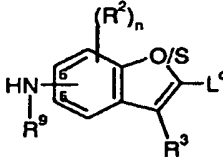
V nasledujúcom opise sú použité určité všeobecne používané skratky, ktoré sa týkajú tak chemických názvov zlúčení, ako i bežne používaných postupov, ich význam je nasledujúci: Me (metyl), Et (etyl), EtOAc (etylacetát), Bn (benzyl), THF (tetrahydrofúrán), DMF (dimetylformamid), BOC (terc-butyloxykarbonyl, chrániaca skupina), DMAP (1,1'-dimetylamínopyridín), Ms (metánsulfonyl, mesyl), DIEA (diizopropyletylamín), TFA (kyselina trifluóroctová), DIBAL (diizobutylaluminium-hydrid), PyBroP (bróm-tris-pyrolidín-fosfóniumhexafluórfosfát), DEAD (dietylazodikarboxylát), Ac (acetyl), ek. (ekvivalent), RP (reverzná fáza), HPLC (vysokoučinná kvapalinová chromatografia), TLC (chromatografia na tenkej vrstve). Pokiaľ nebude výslovne uvedené inak, potom termín „voda“ v nasledujúcom opise znamená vodu, ktorá sa deionizovala (rovnako sa používa termín „demineralizovaná“ voda) alebo voda s vysokou čistotou, to znamená deionizovaná - destilovaná voda alebo deionizovaná - viacnásobne destilovaná voda. Výhodne majú všetky uvedené látky prinajmenšom akosť USP.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (1), (2) a (3) sa najbežnejšie pripravujú s použitím metód analogických postupom známym z doterajšieho stavu techniky na prípravu podobných zlúčení. Príklady postupu prípravy zlúčení všeobecného vzorca (1), (2) a (3), ktoré sú definované detailnejšie, sú v tomto opise uvedené ako ďalší aspekt predloženého vynálezu, pričom tieto postupy sú ilustrované pomocou nasledujúcich reakčných schém, v ktorých sú významy všeobecne uvedených zvyškov rovnaké, ako už bolo definované, pokiaľ nebude výslovne uvedené inak. Príkladové uskutočnenia metód prípravy zlúčení podľa predloženého vynálezu sú bližšie opísané v tomto opise pomocou reakčných schém č. 1 až 3, po ktorých nasledujú podrobné opisy týchto postupov. V nasledujúcich reakčných schémach, pokiaľ nebude výslovne uvedené inak, majú substitu-

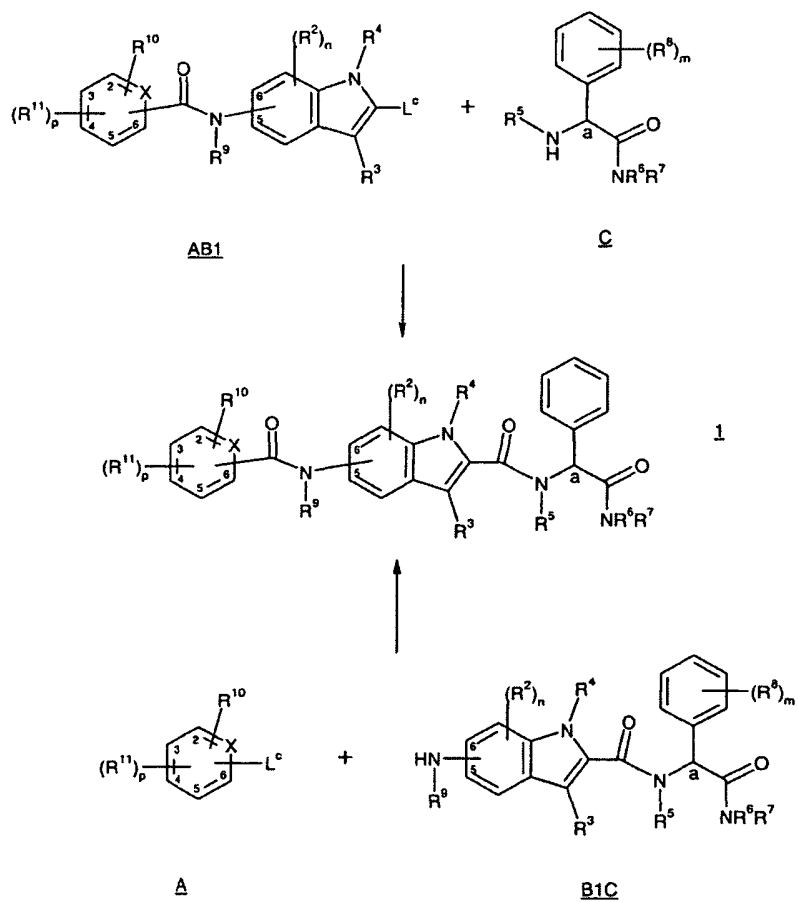
enty R^1 až R^{15} , R^a až R^c , L, X, Z^1 a Z^2 rovnaký význam, ako bolo definované.

Všeobecne možno uviesť, že sa zlúčeniny všeobecných vzorcov (1), (2) a (3) pripravujú vytvorením amidových väzieb medzi skupinami A, B a C, ktoré sú uvedené v nasledujúcej tabuľke č. 1, pričom v zlúčeninách všeobecného vzorca (1) B znamená skupinu B1, v zlúčeninách všeobecného vzorca (2) B znamená skupinu B2 a v zlúčeninách všeobecného vzorca (3) B znamená skupinu B3, a ďalej L^c znamená karboxylovú kyselinu alebo jej aktivovanú formu, ako ešte bude podrobne uvedené ďalej, a amidové väzby sa vytvoria medzi skupinou L^c skupiny A a aminosovou skupinou všeobecného vzorca $-NHR^9$, resp. medzi skupinou L^c skupiny B a aminosovou skupinou všeobecného vzorca $-NHR^5$ v skupine C. Odborníkom pracujúcim v danom odbore je zrejme výhodnosť tohto postupu spočívajúca v tom, že vytvorenie uvedených amidových väzieb možno dosiahnuť mnohými rôznymi spôsobmi bežne známymi z doterajšieho stavu techniky, pričom všeobecne nie je dôležité, ktorá amidová väzba sa vytvorí ako prvá. Okrem toho je odborníkom pracujúcim v danom odbore zrejme výhodnosť tohto postupu spočívajúca v tom, že skupiny A, B a C sú buď bežne komerčne získateľné alebo ich možno ľahko pripraviť s použitím látok a metód bežne známych z doterajšieho stavu techniky a rovnako tak pomocou metód a postupov opísaných v tomto opise. Napríklad možno uviesť, že zlúčeniny obsahujúce skupinu A, v ktorej X znamená skupinu $C(R^c)$ a R^{10} znamená fenylovú skupinu, sú bežne obchodne získateľné, ako napríklad kyselina 2-bifenylnkarboxylová, kyselina 4'-(metyl)-2-bifenylnkarboxylová a kyselina 4'-(trifluórmetyl)-2-bifenylnkarboxylová. Okrem toho je možné ľahko získať i celý rad pyridyl-fenylových zlúčenín (X znamená N a R^{10} znamená fenylovú skupinu) a bipyridylových zlúčenín (X znamená N a R^{10} znamená pyridylovú skupinu). Zlúčeniny zodpovedajúce skupine všeobecného vzorca (B) sa ľahko pripravujú z bežne komerčne získateľných indolov (B1, B2), benzo[b]furánov (B3) alebo benzo[b]tiofénov (B3) a rovnako tak metódami a postupmi opísanými v tomto texte. Zlúčeniny zodpovedajúce skupine všeobecného vzorca (C) sa ľahko pripravujú z bežne komerčne získateľných fenylylglycínov, v ktorých karbamoylová časť $C(O)NR^6R^7$ je vytvorená medzi karboxylovou skupinou fenylylglycínu a aminosovou skupinou NR^6R^7 . Príklady postupov získania týchto skupín a vytvorenia amidových väzieb medzi týmito skupinami sú detailne uvedené v ďalšom opise. Schémy, ktoré nasledujú, poskytujú príklady rôznych metód prípravy zlúčenín všeobecného vzorca (1), (2) a (3), pri ktorých sa použijú syntetické prekurzory diskutované skôr.

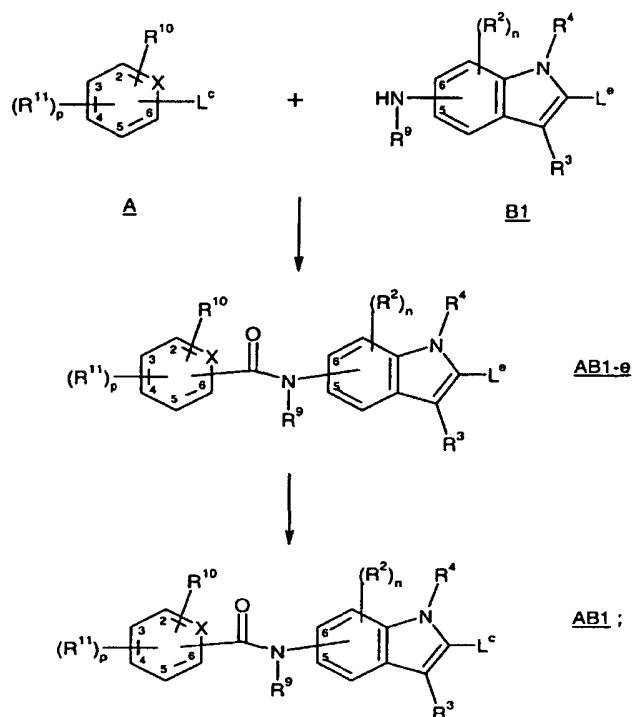
Tabuľka č. 1

A	B	C
	 "B1"	
	 "B2"	
	 "B3"	

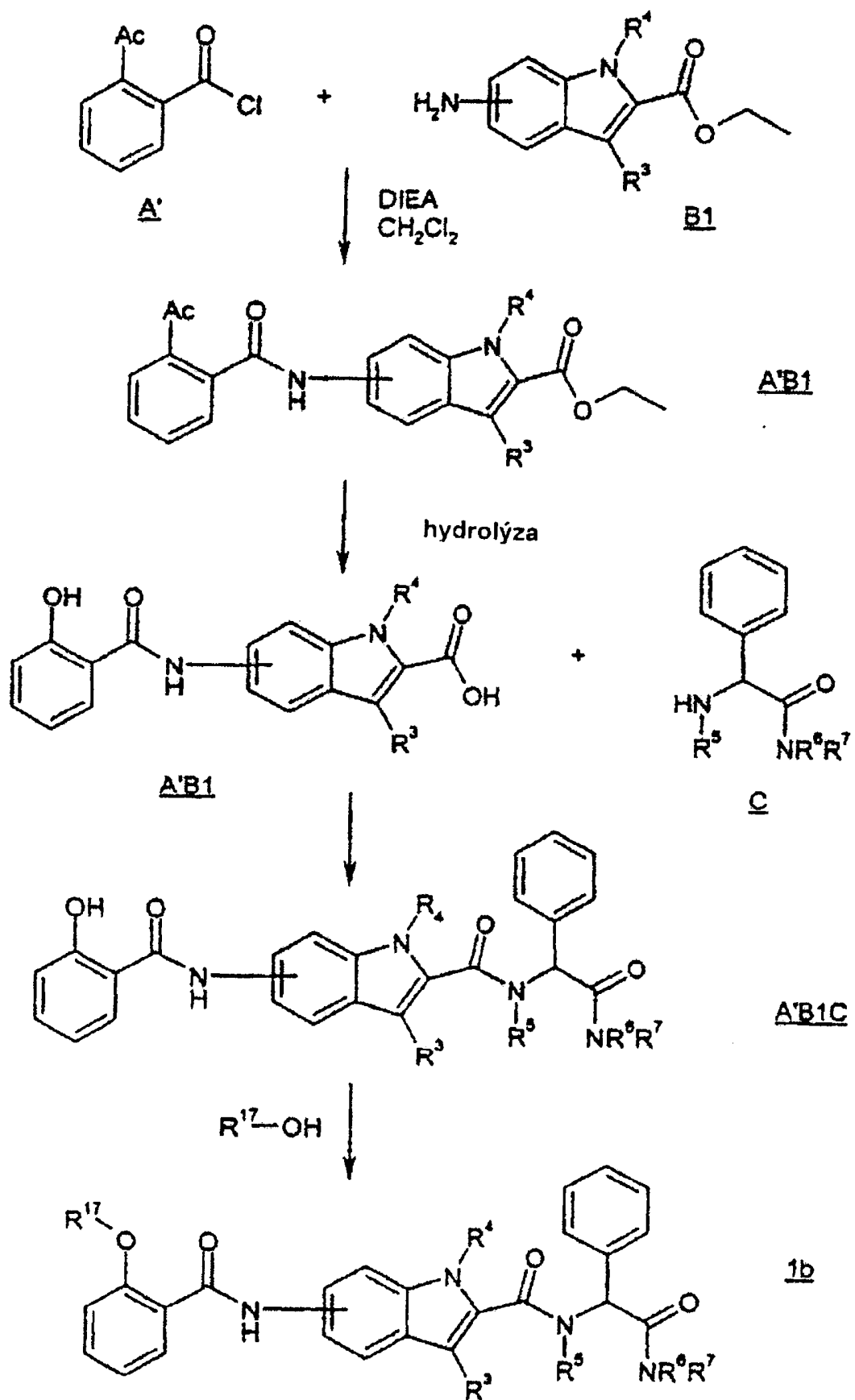
Reakčná schéma 1



Reakčná schéma 2



Reakčná schéma 3



Na reakčnej schéme č. 1 sa ilustruje postup prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca (1), ktorý zahrnuje reakciu zlúčeniny všeobecného vzorca (AB1) s amínom všeobecného vzorca (C), alebo reakciu zlúčeniny všeobecného vzorca (A) s amínom všeobecného vzorca (B1C), v ktorom L^c znamená karboxylovú kyselinu, vo výhodnom uskutočnení aktivovanú karboxylovú kyselinu. V oboch prípadoch sa pripraví zlúčenina všeobecného vzorca (1) vytvorením amidovej väzby.

Aktivované karboxylové kyseliny zlúčeniny všeobecného vzorca (A) a (AB1) sa ľahko pripravujú bežnými metódami známymi z doterajšieho stavu techniky, napríklad v prípade, že $-L^c$ znamená skupinu $-COOH$, sa do reakcie uvedie voľná kyselina s karbodiimidom, napríklad sa použije hydrochlorid 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimidu („EDC“) alebo 1,1'-karbonyldiimidazol („CDI“). V prípade, že sa použije EDC, sa môže táto látka vo výhodnom uskutočnení viazať na polymér, ako je to opísané v patente Spojených štátov amerických č. 5,416,193. Vo výhodnom uskutočnení sa reakcia s cieľom získať amidovú väzbu, vykonáva v prítomnosti vhodnej báze látky. Ako príklad tejto vhodnej báze látky použitej na túto adičnú reakciu možno uviesť amín viazaný na polymér, ako je napríklad polymerizačne viazaný morfolín-polystyrén. Vo výhodnom uskutočnení podľa vynálezu sa táto reakcia vykonáva v prítomnosti alkoholu, ako je napríklad alkohol obsahujúci 1 až 4 atómy uhlíka, ako je napríklad metanol, etanol, propanol, izopropanol, n-butanol alebo t-butanol. V alternatívnom uskutočnení sa môže karboxylová kyselina aktivovať prevedením na jej zodpovedajúci chlorid kyseliny, napríklad spracovaním s oxalylchloridom v metylénchloride v prítomnosti katalytického množstva DMF. Zlúčeniny všeobecného vzorca (A), (C), (AB1) a (B1C) a ich syntetické prekurzory a medziprodukty sa ľahko pripravujú s použitím bežne známych metód prípravy amidových väzieb z doterajšieho stavu techniky a rovnako s použitím metód opísaných v tomto opise.

Ďalším príkladom metódy vytvorenia amidovej väzby medzi zlúčeninou všeobecného vzorca (AB1) a zlúčeninou všeobecného vzorca (C) zo zlúčeniny všeobecného vzorca (AB1), v ktorej L^c znamená karboxylovú kyselinu (resp. karboxylovú skupinu), je kombinovanie zlúčeniny všeobecného vzorca (AB1), zlúčeniny všeobecného vzorca (C) a PyBroP (v množstve asi 1 ekvivalent) v metylénchloride, pričom potom nasleduje prídavok diizopropyletylamínu (v množstve 2 až 3 ekvivalenty) a premiešavanie pri teplote miestnosti počas asi 30 minút až 24 hodín. Použité rozpúšťadlo sa môže odpariť a získaný produkt sa vyčistí metódou TLC alebo okamžitou chromatografickou metódou s použitím zmesi etylacetát/hexán ako elučného rozpúšťadla.

Ďalším príkladom metódy vytvorenia amidovej väzby medzi zlúčeninou všeobecného vzorca (AB1) a zlúčeninou všeobecného vzorca (C) zo zlúčeniny všeobecného vzorca (AB1), v ktorej L^c znamená karboxylovú kyselinu (resp. karboxylovú skupinu), je kombinovanie zlúčeniny všeobecného vzorca (AB1) s hydrochloridovou soľou N,O-dimetylhydroxylamínu a PyBroP v metylénchloride, pričom potom nasleduje prídavok diizopropyletylamínu a premiešavanie reakčnej zmesi počas niekoľkých hodín. Takto získaný výsledný N,O-dimetylhydroxylamid kyseliny sa vyčistí okamžitou chromatografickou metódou a potom sa tento produkt spracuje DIBAL v THF, pričom sa získa zodpovedajúci aldehyd (to znamená zlúčenina, v ktorej L^c znamená skupinu $C(O)H$). Takto získaná zlúčenina všeobecného vzorca (AB1) vo forme aldehydu sa potom suspenduje v metylénchloride so zlúčeninou všeobecného vzorca (C) a s kyselinou octovou, pričom po premiešaní, ktoré trvá asi 30 minút, sa pridá $NaB(OAc)_3H$ a chloroform, pričom takto získaná zlúčenina všeobecného vzorca (1) sa potom vyčistí z organickej vrstvy, to znamená okamžitou chromatografickou metódou s použitím zmesi metanol/chloroform.

Postup znázornený na reakčnej schéme č. 1 ilustruje reakciu zlúčeniny všeobecného vzorca (A) s amínom všeobecného vzorca (B1C), pričom tento postup je výhodný z hľadiska série skupín všeobecného vzorca (A), to znamená fenyلكarboxylových alebo pyridylkarboxylových kyselín podľa tejto schémy 1, alebo iných karboxylových kyselín. V tomto prípade zlúčenina všeobecného vzorca (1), zlúčenina všeobecného vzorca (1b) alebo všeobecného vzorca (2) sa môže získať reakciou medzi zlúčeninou všeobecného vzorca (B1C) a skupinou všeobecného vzorca (A) alebo inou karboxylovou kyselinou, reakciou A alebo inej kyseliny so skupinou obsahujúcou zlúčeninu všeobecného vzorca (B1C), (EDC) a (DMAP) v metylénchloride, vo výhodnom uskutočnení podľa predloženého vynálezu pri teplote miestnosti, pričom potom nasleduje prídavok N,N-dimetyl-etylendiamínu a potom čistenie takto získanej zlúčeniny všeobecného vzorca (1).

Na reakčnej schéme č. 2 je ilustrovaný postup prípravy zlúčenín všeobecného vzorca (AB1). Na tejto schéme č. 2 sa do reakcie uvádza zlúčenina všeobecného vzorca (A) s 5-amino- alebo 6-amino-indolom všeobecného vzorca (B1), v ktorom substituent L^c predstavuje ester karboxylovej kyseliny, pričom sa získa zlúčenina všeobecného vzorca (AB1-e), načo potom nasleduje hydrolýza tohto substituenta L^c za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca (AB), ktorá obsahuje karboxylovú skupinu L^c , ktorá, ako je uvedené, sa môže použiť v postupe podľa reakčnej schémy č. 1 priamo alebo vo forme aktivovanej kyseliny. Touto skupinou L^c môže byť vo výhodnom uskutočnení skupina všeobecného vzorca $-COOR^d$, v ktorej R^d znamená alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka alebo túto substituovanú skupinu, pričom vo výhodnom uskutočnení podľa predloženého vynálezu je substituentom R^d metylová skupina alebo etylová skupina, podľa ešte výhodnejšieho uskutočnenia etylová skupina. V prípade, že substituentom $-L^c$ je napríklad skupina $-COCl$, to znamená, chlorid kyseliny, je možné reakciu medzi zlúčeninou všeobecného vzorca (A) a zlúčeninou všeobecného vzorca (B1) vykonať v metylénchloride a pyridíne, alebo výhodným postupom podľa vynálezu,

ktorý je podrobne opísaný v príklade 44. Takto získaná zlúčenina všeobecného vzorca (AB1-e) sa môže hydrolyzovať (alebo iným spôsobom zbaviť chrániacich skupín) za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca (AB1), čo sa vykoná ľubovoľným bežne známym spôsobom podľa doterajšieho stavu techniky, napríklad prídavkom vodného roztoku hydroxidu lítneho do roztoku tejto zlúčeniny v THF a metanole, alebo sa tento postup výhodne vykoná rovnakým spôsobom, ako je to opísané v príklade 44, pričom zlúčenina všeobecného vzorca (AB1) má výhodne filtračné vlastnosti, napríklad v prípade, keď substituent L^c znamená skupinu $-COOH$ a acidifikácia sa vykonáva pri zvýšenej teplote, a výhodne keď substituent L^c znamená skupinu $-COOK^+$, dôjde ku kryštalizácii zlúčeniny vo forme hydrátu 2,5 mol.

Ďalšie uskutočnenie postupu prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca (1), v ktorom substituent R^{10} znamená skupinu všeobecného vzorca $-OR^{17}$, je znázornené na reakčnej schéme č. 3. Pri vykonávaní tohto postupu sa amidová väzba vytvorí medzi zlúčeninou všeobecného vzorca (A'B1) a zlúčeninou všeobecného vzorca (C), pričom zlúčenina všeobecného vzorca (A') je analogická skupine R^1 s tým rozdielom, že substituentom R^{10} je napríklad acetylová skupina alebo tioesterová skupina, pričom ako príklad sa môže uviesť taká zlúčenina ako napríklad acetylsalicyloylchlorid. Pri vykonávaní tohto postupu sa zlúčenina všeobecného vzorca (A'B1) získa analogickým spôsobom, ako je znázornené v reakčnej schéme č. 2, pri ktorej sa pridá do zmesi obsahujúcej asi 1 ekvivalent zlúčeniny všeobecného vzorca (B1) (v esterovej forme, to znamená, že táto zlúčenina má substituent „ L^c “ v polohe 2) a diizopropyletylamín (2 ekvivalenty) v metylénchloride, asi jeden ekvivalent zlúčeniny všeobecného vzorca (A'), pričom potom nasleduje hydrolýza takto získanej esterovej skupiny L^c zlúčeniny všeobecného vzorca (A'B1) za vzniku karboxylovej skupiny L^c a ďalej (vo výhodnom uskutočnení ako súčasť rovnakého stupňa) hydrolýza acetylovej skupiny časti A' na alkohol. Táto alkohol/kyselina všeobecného vzorca (A'B1) a potom uvedie do reakcie so zlúčeninou všeobecného vzorca (C), čo sa vykoná rovnakým spôsobom, ako je uvedené, v prítomnosti PyBroP za vzniku hydroxy-substituovanej zlúčeniny všeobecného vzorca (A'B1C), v ktorej hydroxylová skupina sa môže potom previesť na OR^{17} reakciou s alkoholom všeobecného vzorca $R^{17}OH$.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (A) patria medzi všeobecne známe látky, ktoré možno ľahko získať na trhu alebo je možné tieto zlúčeniny pripraviť z bežne komerčne dostupných bifenylových, bipyridylových alebo fenyl-pyridylových zlúčenín, substituovaných prinajmenšom jednou karboxylovou skupinou alebo majúcich prinajmenšom jeden substituent náchylný na derivatizovanie na karboxylovú skupinu. Príklady týchto vhodných látok všeobecného vzorca (A) a metódy ich prípravy možno nájsť napríklad v patente Spojených štátov amerických č. 6,121,283, ktorý je tu uvedený celým svojím obsahom ako odkazový materiál. Hlavné výhodnou zlúčeninou všeobecného vzorca (A) je 4'-(trifluórmetyl)-2-bifenylnkarboxylová kyselina, ktorá je bežne obchodne získateľná. Ďalšie zlúčeniny všeobecného vzorca (A) možno bežne získať z komerčných zdrojov alebo je možné ich ľahko pripraviť z bežne komerčne dostupných analogických zlúčenín pomocou metód bežne známych z doterajšieho stavu techniky.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (B1) je možné ľahko pripraviť z bežne obchodne dostupných a všeobecne známych indolov, ako je napríklad etylester 5-nitro- alebo 6-nitro-indol-2-karboxylovej kyseliny (tu označovaný ako „indolester“). Ak je cieľom postupu príprava zlúčeniny všeobecného vzorca (B1), v ktorom R^4 znamená alkylovú skupinu alebo alkoxyalkylovú skupinu, potom je možné indolester vo vhodnom rozpúšťadle, ako je napríklad DMF, spracovať asi jedným ekvivalentom hydridu sodného, pričom potom nasleduje prídavok alkyljodidu alebo alkoxyalkyljodidu v miernom molárnom prebytku, ako je napríklad metyljodid, jódmetylmetyleter, etyljodid, 2-jódpropán atď., a potom nasleduje prídavok kyseliny, ako je napríklad kyselina chlorovodíková a vhodné izolovanie produktu, pričom sa získa alkyl- alebo alkoxyalkylindolester. V alternatívnom uskutočnení môže byť alkylačným činidlom alkylsulfonátester, ako je napríklad metyltosylát, a bázikou zlúčeninou môže byť anorganická soľ, ako je napríklad uhličitán draselný, a produkt sa získa vhodným izolovaním, ako napríklad postupom uvedeným v príklade 44. Podľa ďalšieho uskutočnenia možno zlúčeninu všeobecného vzorca (B1), v ktorej R^4 znamená alkylovú skupinu alebo alkoxyalkylovú skupinu a substituent $L^c = R^4$, pripraviť tak, že sa bežne komerčne dostupná 5-nitro- alebo 6-nitro-indol-2-karboxylová kyselina vystaví analogickým podmienkam s príslušne upravenými stechiometrickými podielmi.

Celkom nezávisle alebo po vykonaní alkylácie uvedeného indolesteru, možno pripraviť zlúčeninu všeobecného vzorca (B1), v ktorej R^3 znamená atóm halogénu, ako je napríklad chlór, bróm alebo jód, spracovaním tohto indolesteru N-halogénsukcinimidom vo vhodnom rozpúšťadle, ako je napríklad THF, pričom potom nasleduje neutralizácia takto získaného produktu a jeho izolovanie.

Po vykonanej halogenácii a/alebo alkylácii (alebo prípadne alkoxyalkylácii) je možné potom 5-nitro- alebo 6-nitroskupinu ľubovoľného z takto získaných indolesterov (to znamená indolesterov, v ktorých R^3 znamená atóm vodíka alebo atóm halogénu, a R^4 znamená nezávisle atóm vodíka, alkylovú skupinu alebo alkoxyalkylovú skupinu) redukovať, napríklad hydrazínhydrátom a Raneyovým niklom vo vhodnom rozpúšťadle, ako je napríklad metanol, za vzniku 5-amino- alebo 6-amino-indolesteru. V alternatívnom uskutočnení možno nitroskupinu hydrogenovať katalytickým spôsobom s použitím katalyzátora na báze paládia, ako je napríklad paládium na uhlíku. Podľa ďalšieho alternatívneho uskutočnenia je možné nitroskupinu podrobiť katalytickej prenosovej hydrogenácii s použitím katalyzátora na báze paládia a neplynového zdroja vodíka, ako je

napríklad soľ amínu s kyselinou mravčou, ako je napríklad mravčan amónny, pričom potom nasleduje vhodné izolovanie takto získaného produktu, ako je to napríklad opísané v príklade 44. Tieto 5-amino- alebo 6-amino-indolestery všeobecného vzorca (B1) je možné vo výhodnom uskutočnení izolovať vo forme ich solí so silnými kyselinami, ako je napríklad kyselina chlorovodíková. V alternatívnom uskutočnení možno tieto

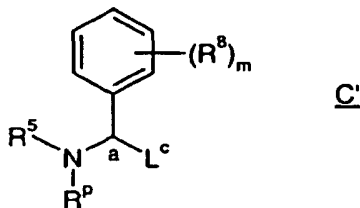
5 5-amino- alebo 6-amino-indolestery zachovať v roztoku na priame použitie v nasledujúcom stupni syntézy. Tieto 5-amino- alebo 6-aminoindolestery možno potom v ďalšej fáze procesu uviesť do reakcie so zlúčeninou všeobecného vzorca (A), ako je to znázornené v reakčnej schéme č. 2, pričom sa získa zlúčenina všeobecného vzorca (AB1-e), v ktorej R^9 znamená atóm vodíka. Amidový dusík v zlúčenine všeobecného vzorca (AB1-e) sa potom prípadne alkyluje, napríklad sa použije voľná radikálová metylácia za vzniku zlúčeniny,

10 v ktorej R^9 znamená metylovú skupinu, vo výhodnom uskutočnení pred hydrolýzou esteru karboxylovej kyseliny na zodpovedajúcu 2-karboxylovú kyselinu alebo formu aktivovanej kyseliny tejto zlúčeniny všeobecného vzorca (B1), použitú v znázornenej reakčnej schéme č. 1. Zlúčeniny všeobecného vzorca (B2) sa ľahko pripravujú z bežne známych a komerčne bežne dostupných indolových zlúčenín, ako je napríklad 5-nitro- alebo 6-nitro-indol-1-octová kyselina. Zlúčeniny všeobecného

15 vzorca (2) sa teda ľahko pripravujú vytvorením amidovej väzby medzi zlúčeninami všeobecného vzorca (A), (AB2) a (C) s použitím postupov opísaných skôr v súvislosti s viazaním zlúčeniny všeobecného vzorca (B1) na zlúčeninu všeobecného vzorca (A) (alebo A') a (C).

Zlúčeniny všeobecného vzorca (B3) sa rovnako ľahko pripravujú z bežne známych a komerčne bežne dostupných indolových zlúčenín, ako je napríklad 5-nitro- alebo 6-nitro-benzofurán-2-karboxylová kyselina. Táto kyselina sa najprv esterifikuje a potom sa nitroskupina redukuje na amínovú skupinu, pričom sa oba kroky vykonávajú s použitím bežne známych prostriedkov, ako už bolo opísané, a amidové väzby medzi zlúčeninami všeobecného vzorca (A), (B3) a (C) za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca (1b) sa ľahko vytvoria s použitím postupov opísaných v súvislosti s viazaním zlúčeniny všeobecného vzorca (B1) na zlúčeninu všeobecného vzorca (A) (alebo A') a (C).

25 Zlúčeniny všeobecného vzorca C sa ľahko pripravujú metódami analogickými metódam uvedeným skôr, pri ktorých sa vytvorí amidová väzba medzi analógom fenylglycínaminovej kyseliny, napríklad zlúčeninou všeobecného vzorca (C'):



30 a amínom všeobecného vzorca HNR^6R^7 , v ktorom R^P znamená atóm vodíka alebo chrániacu skupinu, ako je napríklad terc-butoxykarbonylová skupina („BOC“). Rôzne varianty postupu prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca (C) boli už opísané, pričom ilustračné príklady sú uvedené ďalej.

Ako jeden z príkladov postupu prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca (C), v ktorej R^7 znamená benzylovú skupinu a R^6 znamená metylovú skupinu, je možné uviesť postup, pri ktorom sa kombinuje bežne komerčne dostupný (S)-N-terc-butoxykarbonyl-2-fenylglycín, 1-hydroxybenzotriazolhydrát a N,N'-dicyklohexyl-karbodiimid v dichlórmetáne, pričom po premiešaní sa pomaly pridá za súčasného miešania N-metylbenzylamin v dichlórmetáne, a tento postup sa vykonáva pri teplote pohybujúcej sa v rozmedzí od 0 do 5 °C. Takto získaná výsledná suspenzia sa potom nechá ohriať na teplotu miestnosti a pri tejto teplote sa nechá počas noci, načo sa prefiltruje a pevný podiel sa premyje dichlórmetánom. Filtráty sa spoja a tento spojený podiel filtrátov sa vo výhodnom uskutočnení podrobí ďalšiemu premývaniu vodným roztokom slabej bázy, čím sa získa dichlórmetánový roztok fenylglycínamidu, pričom táto fenylglycínamidová zlúčenina (pozri tabuľka č. 1, skupina NHR⁵ v C) je chránená t-butoxykarbonylovou skupinou. Po vyčistení sa z tohto fenylglycínamidu odstráni chrániaca skupina, napríklad prídavkom koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej, pričom po prídavku terc-butylmetyléteru a naočkování sa vyzráža monohydrátová kryštalická forma produktu, načo potom nasleduje

45 premytie terc-butylmetyléterom a usušenie, čím sa získa produkt všeobecného vzorca (C) s vyššou optickou čistotou ako jeho N-chránený prekursor. Výhodná pevná forma produktu všeobecného vzorca (C) sa charakterizuje hodnotami XRD (röntgenová difrakcia), ktoré sú uvedené v nasledujúcej tabuľke č. 12.

V tejto tabuľke č. 12 sú uvedené hodnoty 2-téta pre simulovaný röntgenový práškový difrakčný obrazec medziproduktovej zlúčeniny, monohydrát hydrochloridu (S)-N-benzyl-N-metyl-2-fenylglycínamidu opísanej v príklade 44, stupeň (e). Tieto hodnoty sa simulovali s použitím primárnych hodnôt získaných röntgenovou difrakciou jedného kryštálu.

50 Uvedené 2-téta uhly a hodnoty relatívnych intenzít sa vypočítali zo štruktúry iba jedného kryštálu, pričom sa použil modul „Diffraction-Crystal“ (revízia č. 99.0102) Cerius 1 (verzia 4.2 Mat. Sci.).

Príslušné simulačné parametre boli nasledujúce:

vlnová dĺžka = 1,54178 Å
 polarizačný faktor = 0,5
 veľkosť kryštálu = 500 x 500 x 500 Å;
 Lorentzov tvar píku.

5

Tabuľka č. 12

2-téta uhol (°)	Intenzita (/ %)	2-téta uhol (°)	Intenzita (/ %)
5,673	100,00	25,654	9,48
11,359	8,38	25,699	2,71
12,848	23,61	25,767	5,84
13,354	8,19	25,862	2,18
13,930	8,67	26,425	2,02
14,091	3,57	26,665	3,22
15,374	3,21	26,894	2,36
15,750	3,88	27,054	4,25
16,668	16,53	27,556	7,66
17,501	5,36	27,983	2,97
17,691	6,87	28,071	7,04
17,790	5,31	28,547	5,53
18,073	2,47	28,763	3,60
18,886	2,17	28,771	3,31
19,361	42,54	29,351	10,87
19,363	26,18	29,578	5,76
19,575	3,55	29,983	8,44
19,633	2,40	30,830	8,48
19,922	3,34	31,115	9,03
20,103	15,17	31,746	4,06
21,352	5,08	32,401	2,28
21,417	6,47	32,540	3,47
22,022	5,00	33,326	2,08
22,750	14,75	33,802	2,28
22,817	6,19	36,240	3,98
22,832	2,63	37,491	2,71
23,948	6,50	38,312	2,03
23,954	5,24	38,360	4,67
24,322	2,66	39,406	2,45
24,399	3,20	39,752	3,11
24,471	5,84	40,510	2,81
24,681	2,98	43,483	2,17
24,761	21,22		

Podľa ďalšieho príkladového uskutočnenia postupu prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca (C), v ktorom R⁶ znamená metylovú skupinu a R⁷ znamená benzylovú skupinu, sa (RS)-N-terc-butoxykarbonyl-2-fenylglycín, čo je zlúčenina, ktorá je bežne komerčne dostupná alebo je možné ju pripraviť z (RS)-2-fenylglycínu s použitím metód bežne známych z doterajšieho stavu techniky, kombinuje s hydrátom 1-hydroxybenzotriazolu, bežne komerčne dostupným N-metylbenzylamínom a hydrochloridom N-[3-(dimetylaminopropyl)-N'-etylkarbodiimidu] v dichlórmetáne a takto získaná výsledná reakčná zmes sa premiešava počas asi 24 hodín. Takto získaná výsledná zmes sa potom podrobí vodnému spracovaniu podobnému postupu uvedenému skôr, pričom sa získa terc-butyl-(RS)-2-[benzyl(metyl)amino]-2-oxo-1-fenyletylkarbamát, ktorý možno potom spracovať kyselinou trifluóroctovou a trietylsilánom v dichlórmetáne, pričom potom nasleduje vodné spracovanie a získa sa (RS)-N-benzyl-N-metyl-2-fenylglycinamid.

Soľ tohto fenylglycinamidu možno pripraviť napríklad spracovaním amidu ((RS)-N-benzyl-N-metyl-2-fenylglycinamid) di(o-toluoyl)-L-vínovou kyselinou vo vhodnom rozpúšťadle, pričom týmto spôsobom sa pripraví di(o-toluoyl)-L-vínna soľ. Vínanové soli týchto fenylglycinamidov možno rozložiť, pričom sa získa amid, ktorý možno vyčistiť vo forme jeho hydrochloridovej soli.

Podľa ďalšieho uskutočnenia postupu prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca (C) sa bežne obchodne dostupný (RS)-DL-2-fenylglycinamid prevedie na (RS)-4-fenyl-1,3-oxazolidín-2,5-dión s použitím bežne známych metód z doterajšieho stavu techniky, pričom tento produkt sa analogicky, ako je uvedené v predchádzajúcom

júcich príkladoch potom kombinuje s bežne obchodne dostupným N-metylbenzylamínom. Takto získaná výsledná reakčná zmes sa potom podrobí vodnému spracovaniu, pričom sa získa fenylglycínamid, ktorý sa vyčistí vo forme svojej hydrochloridovej soli, ako bolo uvedené.

Podľa ďalšieho uskutočnenia podľa predloženého vynálezu možno racemické zlúčeniny všeobecného vzorca (C) rozštiepiť pomocou selektívneho vyzrážania jedného z enantiomérov vo forme jeho soli s opticky obohatenou chirálnou kyselinou, ktorých príklady sú z doterajšieho stavu techniky známe, z vhodných rozpúšťadiel, ako je napríklad metanol a etanol. Týmto opticky obohatenými chirálnymi kyselinami môžu byť v prírode sa vyskytujúce kyseliny alebo synteticky pripravené kyseliny. Vyzrážanými soľami môžu byť hydráty alebo solváty. Rozštiepením týchto solí sa uvoľnia opticky obohatené voľné amíny všeobecného vzorca (C), ktoré možno vyčistiť vo forme, v akej sú alebo vo forme vhodných solí, pričom sa použijú vhodné rozpúšťadlá.

Vo vhodnom uskutočnení podľa predloženého vynálezu sa (RS)-N-benzyl-N-metyl-2-fenylglycínamid (v množstve 10,0 g) spracoval di(o-toluoyl)-L-vínou kyselinou (15,2 g) v metanole (167 ml) pri teplote 20 °C. Takto získaná vyzrážaná soľ sa prefiltrovala a premyla metanolom, načo sa usušila, čím sa získal di(o-toluoyl)-L-vínan (S)-N-benzyl-N-metyl-2-fenylglycínamid (v množstve 11,73 g, čo je výťažok 46,6 %) s d.e. 92,7 % (chirálna HPLC). Takto získaná látka (v množstve 1,00 g) sa potom suspendovala v horúcom metanole (8,8 ml), pričom týmto spôsobom sa po prefiltrovaní, premytí a usušení získal di(o-toluoyl)-L-vínan (S)-N-benzyl-N-metyl-2-fenylglycínamidu s hodnotou d.e. 99 % (výťažok 0,79 g, regenerácia 79 %). Tieto vlnové soli, získané skôr uvedenými metódami, možno rozložiť, pričom sa získa voľný amín všeobecného vzorca (C), to znamená (S)-N-benzyl-N-metyl-2-fenylglycínamid, ktorý možno potom výhodne prečistiť prípravou solí s achirálnou kyselinou v prítomnosti vhodných rozpúšťadiel, napríklad možno uviesť vyzrážanie hydrochloridu (S)-N-benzyl-N-metyl-2-fenylglycínamidu zo zmesi propan-2-olu a terc-butylmetyléteru, ako bolo uvedené.

Podľa ďalšieho uskutočnenia sa môže racemická zlúčenina všeobecného vzorca (C) rozštiepiť selektívnou rekryštalizáciou soli tejto zlúčeniny, z vhodného rozpúšťadla, s použitím opticky obohatenej chirálnej kyseliny, napríklad di(o-toluoyl)-L-vínan (RS)-N-benzyl-N-metyl-2-fenylglycínamidu, ktorý sa pripravil uvedeným spôsobom, za vzniku diastereoméne obohatených solí, ako je napríklad di(o-toluoyl)-L-vínan (S)-N-benzyl-N-metyl-2-fenylglycínamidu. Rozštiepením týchto solí sa získajú opticky obohatené voľné amíny všeobecného vzorca (C), ktoré možno výhodne izolovať a použiť vo forme hydrochloridovej soli, ako je napríklad hydrochlorid (S)-N-benzyl-N-metyl-2-fenylglycínamidu, ako bolo uvedené.

Podľa ďalšieho uskutočnenia, keď sú výhodné opticky obohatené zlúčeniny všeobecného vzorca (C), sa nežiaduci enantiomér zlúčeniny všeobecného vzorca (C) môže recyklovať racemizáciou. Podľa ešte výhodnejšieho uskutočnenia sa táto racemizácia aplikuje na materské lúhy zo štiepiacich postupov opísaných v predchádzajúcich uskutočneniach, pričom sa postupuje tak, že sa (a) prípadne zmení povaha rozpúšťadla, a (b) reakčná zmes sa zahrieva pri teplote varu pod spätným chladičom v prítomnosti katalytického množstva karbonylovej zlúčeniny, ako je napríklad 2-chlórbenzaldehyd, čím sa dosiahne izolovanie druhého podielu diastereoméne obohatených solí obsahujúcich požadovaný enantiomér zlúčeniny všeobecného vzorca (C), napríklad di(o-toluoyl)-L-vínan (S)-N-benzyl-N-metyl-2-fenylglycínamidu, pričom sa dosiahne hodnota d.e. 92 % a približne 50 % výťažok rozpustenej látky v pôvodnom etanolicom materskom lúhu. Podľa ešte výhodnejšieho uskutočnenia sa katalyzovaná racemizácia vykoná pri vhodnej teplote a koncentrácii *in situ* v priebehu štiepenia vo vhodnom rozpúšťadle, pred izolovaním prvého podielu produktu, pričom toto „dynamické štiepenie“ umožňuje dosiahnutie výťažku prvého podielu produktu významne vyššieho ako 50 %, dosiahnuteľného tradičnými postupmi štiepenia soli. Tieto postupy dynamického štiepenia sú z doterajšieho stavu techniky veľmi dobre známe, ale vhodné podmienky sú zvyčajne veľmi závislé od substrátu.

Podľa ešte ďalšieho uskutočnenia postupu prípravy opticky obohatenej zlúčeniny všeobecného vzorca (C) sa bežne obchodne dostupný homochirálny (S)-L-2-fenylglycín prevedie na (S)-4-fenyl-1,3-oxazolidín-2,5-dión s použitím metód bežne známych z doterajšieho stavu techniky, pričom získaný produkt možno potom kombinovať s bežne obchodne dostupným N-metylbenzylamínom. Výsledná reakčná zmes sa potom podrobí vodnému spracovaniu, pričom sa získa fenylglycínamid, napríklad (S)-N-benzyl-N-metyl-2-fenylglycínamid pri dosiahnutí hodnoty d.e. 49 % a výťažku 49 %, a túto látku možno potom vyčistiť vo forme hydrochloridovej soli tejto zlúčeniny rovnakým spôsobom, ako bolo uvedené, alebo ako di(o-toluoyl)-L-vínanovú soľ.

Biologické testy

Selektivita Apo B sekrécie/MTP inhibítorov bola určená postupmi podľa nasledujúcich protokolov.

55

Inhibícia absorpcie tuku

Ako subjekty na testovanie sa použili zdravé samice CF1 myši (Charles River) vážiace 18 až 20 g pri dodaní. Myši sa umiestnili v skupinách po 10 v štandardných klietkach a nechali sa prispôbiť novému prostrediu počas jedného týždňa pred testovaním. Pred testovaním sa myši vyhladovali cez noc v oddelenej prípravovni. Každá experimentálna skupina sa typicky skladala z 5 myši.

60

Testovaná zlučienina sa výhodne poskytla ako prášok v sklenenej fľaštičke. Dávkovací roztok (0,10 ml/25 g telesnej hmotnosti) podávaný žalúdočnou sondou zavedenou perorálne (gavážou) obsahoval emulziu Miglyolu 812 (20 %), Cremaphoru (5 %), vody (75 %). Najprv sa pridal k testovanej zlučienine vhodný objem Miglyolu a fľaštička sa vortexovala počas približne 1 minúty. Ako ďalší sa pridal vhodný objem Cremaphoru a fľaštička sa znova vortexovala ako prv. Nakoniec sa pridal vhodný objem vody a emulzia vytvorená pretrepaním na vortexe sa krátko sonikovala.

Tekutá strana pre škrečky (Bioserve F0739) (dávkový objem 0,5 ml/25 g telesnej hmotnosti) sa pripravila pridaním (na každých 10 ml potrebných) 2,5 g tekutej stravy v prášku, 10 ml vody a 5 μ Ci glycerol-³H-trioleátu (Amersham TRA 191) do laboratórneho miešača. Zmes sa potom vysokou rýchlosťou miešala približne 1 minútu. Tekutá strava sa potom uložila v prostredí s teplotou 4 °C do času, kedy sa použila.

Skúmavky sa odvážili (Falcon, 15 ml polypropylénové kónické). Potom sa pridali do každej skúmavky 3 ml 2,5 N roztoku KOH.

Po nočnom hladovaní sa každej myši podala dávka (pozri objemy uvedené skôr) testovanej zlučieniny nasledovanej bezprostredne tekutou stravou. Pozitívne (známy silný MTP inhibítor) a negatívne kontrolné skupiny (vehikulum) boli súčasťou každého testu. Jedna scintilačná fľaštička slúžila ako slepá kontrola vždy pre 30 myši, aby sa určila aktivita počiatočného bolusu.

Dve hodiny po dávke sa myši usmrtili inhaláciou oxidu uhličitého, brušná dutina sa otvorila a tenké črevo sa vybralo a vložilo do kónickej skúmavky s KOH. Každá skúmavka sa potom odvážila.

Skúmavky obsahujúce črevá sa potom uložili do vodného kúpeľa s teplotou 75 °C počas 1,5 až 2 hodín. Po saponifikácii sa skúmavky vortexovali a do 20 mililitrovej fľaštičky na kvapalinovú scintiláciu sa pridalo 200 μ l saponátu. Vzorky sa odfarbili (počas 30 minút) pridaním 200 μ l 30 % (hmotnosť/hmotnosť) peroxidu vodíka. Každá vzorka sa neutralizovala pridaním 200 μ l 3N roztoku HCl. Pridalo sa 10 ml scintilačnej tekutiny Ready Safe® (Beckman) a vzorky sa merali na scintilačnom systéme Beckman Coulter LS 6500.

Výpočty sa vykonávali nasledujúcim spôsobom:

- hmotnosť saponátu = hmotnosť skúmavky (KOH + črevá) - hmotnosť prázdnej skúmavky;
- saponátová frakcia = $0,22/\text{hmotnosť saponátu}$ (hustota saponátu = 1,1 g/ml, preto hmotnosť alikvótného podielu sa rovná 0,22 g);
- celková hodnota DPM pre celé črevo = DPM vzorky/saponátovej frakcie;
- DPM počiatočného bolusu sa vypočíta ako priemerná hodnota slepých kontrolných fľaštičiek;
- frakcia bolusu získaná z čreva (percentuálne zotavenie) = celkový DPM/bolus;
- percentuálny zisk v každej testovacej skupine = priemer percentuálneho zisku u každej myši.

Interpretácia výsledkov

Aby bolo možné porovnať účinnosť testovaných zlučení, vypočítali sa hodnoty ED₂₅ pre intestinálnu absorpciu tuku. (Priemerné) percento zisku triglyceridov (percento neabsorbovaných a v čreve zostávajúcich triglyceridov) kontrolnej skupiny s vehikulom sa dalo ako rovnajúce sa 0 % a (priemerné) percento zisku kontrolnej skupiny so zlučeninou sa dalo ako rovnajúce sa 100 %. Rovnaký výpočet sa použil pre hodnoty percentuálneho zisku získané pre testované zlučieniny, čím sa získali upravené hodnoty percentuálneho zisku (% zisku testovanej vzorky - % zisku kontrolnej skupiny s vehikulom (% zisku pozitívnej kontrolnej skupiny - % zisku kontrolnej skupiny s vehikulom)). Hodnoty ED₂₅ sa potom vypočítali tak, že sa vyniesol graf koncentrácie zlučieniny proti upraveným hodnotám percentuálneho zisku.

Znižovanie sérových triglyceridov

Ako subjekty na testovanie sa použili zdravé samice CF1 myši (Charles River) vážiace 18 až 20 g pri dodaní. Myši sa umiestnili v skupinách po 10 v štandardných klietkach a nechali sa prispôsobiť novému prostrediu počas jedného týždňa pred testovaním. Pred testovaním sa myši vyhladovali cez noc v oddelenej prípravovni. Každá experimentálna skupina sa typicky skladala z 10 myši.

Testovaná zlučienina sa výhodne poskytla ako prášok v sklenenej fľaštičke. Dávkovací roztok (0,250 ml/25 g telesnej hmotnosti) podávaný žalúdočnou sondou (gavážou), zavedenou perorálne, obsahoval emulziu Miglyolu 812 (40 %), Cremaphoru (10 %), vody (50 %). Najprv sa pridal vhodný objem Miglyolu a k testovanej zlučienine a fľaštička sa vortexovala počas približne 1 minúty. Ako ďalší krok sa pridal vhodný objem Cremaphoru a fľaštička sa znova vortexovala rovnakým spôsobom ako prv. Nakoniec sa pridal vhodný objem vody a emulzia vytvorená pretrepaním na vortexe sa krátko sonikovala.

Po nočnom hladovaní sa každej myši podala dávka (pozri objemy uvedené skôr) testovanej zlučieniny. Jednu hodinu po dávke sa myši utratili inhaláciou oxidu uhličitého a odobrala sa im krv na kvantitatívne stanovenie triglyceridov.

Sérové triglyceridy sa kvantifikovali s použitím kolorimetrického testu (test koncového bodu) (Wako Triglyceride E git, katalóg. č. 432-4021) na čítačom zariadení pre doštičky Spektra Max 250 pomocou softwaru Softmax Pro. Všetky merania sa vykonali v dvoch opakovaniach.

Kvôli porovnaniu hodnôt triglyceridov sa vypočítala percentuálna zmena proti kontrolnej hodnote. Priemerná hodnota triglyceridov skupiny s testovanou zlučeninou sa delila priemernou hodnotou triglyceridov

skupiny s vehikulom, násobená 100 a potom odčítaná od 100 %. Hodnota ED_{25} sa potom vypočítala vynesením grafu koncentrácie zlúčeniny proti percentuálnej zmene od kontroly.

Relatívne hodnoty ED_{25} na zníženie triglyceridov a ED_{25} na inhibíciu intestinálnej absorpcie tuku sa použili ako prostriedky na porovnanie selektivity testovaných zlúčenín.

5

Príklady uskutočnenia vynálezu

V nasledujúcom bude predložený vynález bližšie objasnený pomocou konkrétnych príkladov uskutočnení, ktoré sú však iba ilustračné a nijako neobmedzujú rozsah predloženého vynálezu.

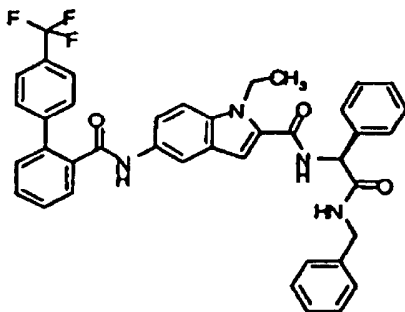
Pokiaľ sa v nasledujúcich príkladoch uvedie odkaz na HPLC (vysokoučinná kvapalinová chromatografia), potom pokiaľ nie je výslovne uvedené inak, sa všeobecne použili pri tejto metóde nasledujúce podmienky: použitou kolónou bola kolóna Phenomenex LunaTM C-8 (3,0 x 250 mm), pričom táto kolóna sa eluovala s použitím gradientu 90 % A, 10 % B až 100 % B v priebehu intervalu 45 minút, pričom rozpúšťadlom A bol 0,1 % roztok kyseliny mravčej vo vode a rozpúšťadlom B bol acetonitril. Kolóna sa prevádzkovala s použitím systému Agilent 1100 MSD.

15

Príklad 1

{2-[Benzyl(metyl)amino]-2-oxo-1-fenyletyl}amid (S)-1-etyl-5-[(4'-trifluórmetyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]-1H-indol-2-karboxylovej kyseliny

20



(a) Etylester 1-etyl-5-nitro-1H-indol-2-karboxylovej kyseliny

Podľa tohto postupu sa etylester kyseliny 5-nitro-1H-indol-2-karboxylovej (v množstve 5 g, čo je 21,3 mmol) rozpustil v DMF (50 ml). Táto reakčná zmes sa potom ochladila na teplotu 0 °C. K takto získanému roztoku sa potom pridal po častiach v priebehu intervalu 10 minút hydrid sodný (1,02, 25,5 mmol, 60 % v minerálnom oleji). Táto reakčná zmes sa potom premiešavala pri teplote miestnosti počas 30 minút. K tomuto uvedenému roztoku sa potom pridal etyljodid (6,5 g, 42 mmol) a takto získaná reakčná zmes sa potom premiešavala počas noci. K tejto reakčnej zmesi sa potom pridal etanol, načo sa táto reakčná zmes naliala do chladnej vody (800 ml). Získaný surový produkt sa potom oddelil odfiltrovaním a ďalej sa použil priamo v nasledujúcom stupni bez ďalšieho prečisťovania.

30

Výťažok: 5 g.

(b) Etylester kyseliny 5-amino-1-etyl-1H-indol-2-karboxylovej

Podľa tohto postupu sa etylester kyseliny 1-etyl-5-nitro-1H-indol-2-karboxylovej (v množstve 5 g, 19,1 mmol), ktorý sa získal postupom podľa uvedeného stupňa (a), rozpustil v zmesi EtOH/n-PrOH (100 ml, v pomere 1/1). K tomuto roztoku sa potom pridal hydroxid paladnatý (1,14 g) a mravčian amónny (3,92 g, 62,2 mmol). Táto reakčná zmes sa potom zahrievala pri teplote varu pod spätným chladičom počas 2 hodín. Táto reakčná zmes sa potom ochladila na teplotu miestnosti, načo sa katalyzátor prefiltroval cez celit. Rozpúšťadlo sa odstránilo za zníženého tlaku. Získaný surový produkt sa potom rozpustil v dichlórmetáne (300 ml) a premyl hydrogenuhlíčitom sodným NaHCO_3 (dva podiely po 150 ml). Organická vrstva sa potom oddelila, usušila (síranom sodným) a odparila. Získaný surový produkt sa prečistil chromatografickou metódou, čím sa získal požadovaný produkt.

40

Výťažok: 4 g (90 %).

45

(c) Etylester kyseliny 1-etyl-5-[(4'-trifluórmetyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]-1H-indol-2-karboxylovej

Podľa tohto postupu sa 4'-trifluórmetyl-bifenyl-2-karboxylová kyselina (v množstve 5,04 g, čo je 18,95 mmol) a etylester kyseliny 1-etyl-5-nitro-1H-indol-2-karboxylovej (v množstve 4,00 g, 17,23 mmol) rozpustili v DCM (100 ml). K takto získanej reakčnej zmesi sa pridal DIEA (8 g, 61,8 mmol) a táto reakčná zmes sa potom premiešavala pri teplote miestnosti počas 5 minút. K tomuto roztoku sa potom pridal PyBroP

50

(9,63 g, 20,67 mmol) vo forme jednorazového prídavku. Táto reakčná zmes sa potom premiešavala počas ďalšie 3 hodiny. Vyzrážaný podiel sa potom prefiltraval a premyl chladným DCM, pričom týmto spôsobom sa získala požadovaná titulná zlúčenina.
Výťažok: 4,5 g (54,4 %).

(d) 1-Etyl-5-[(4'-trifluórmetyl-bifenyl-2-karbonyl)-amino]-1H-indol-2-karboxylová kyselina

Podľa tohto postupu sa použil etylester kyseliny 1-etyl-5-[(4'-trifluórmetyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]-1H-indol-2-karboxylovej (4,5 g, 9,37 mmol), ktorý sa pridal do zmesi MeOH/voda (110 ml, v pomere 10/1). K tejto reakčnej zmesi sa potom pridal monohydrát hydroxidu lítneho (1,5 g, 35,7 mmol). Táto výsledná reakčná zmes sa potom zahrievala pri teplote varu pod spätným chladičom počas noci. Použité rozpúšťadlo sa odstránilo za zníženého tlaku a zvyšok sa rozpustil vo vode (500 ml). Takto získaný roztok sa potom okyslil prídavkom 6N roztoku kyseliny chlorovodíkovej na hodnotu pH 2. Pevný podiel sa oddelil odfiltrovaním a usušil vo vákuu.

Výťažok: 4,0 g (94,5 %).

(e) Butylester kyseliny (S)-(benzylkarbamoylfenylmetyl)karbámovej

Podľa tohto postupu sa použila kyselina (S)-terc-butoxykarbonylamino-fenyl-octová (1,00 g, 4 mmol), ktorá sa rozpustila v DCM (15 ml). K tejto uvedenej reakčnej zmesi sa potom pridal benzylamín (0,428 g, 4 mmol) a DIEA (0,65 g, 5 mmol). Takto získaná výsledná reakčná zmes sa potom premiešavala pri teplote miestnosti počas niekoľkých minút. K takto získanému roztoku sa potom pridal PyBroP (2,10 g, 4,5 mmol) vo forme jednorazového prídavku a vzniknutá reakčná zmes sa potom premiešavala počas noci. Táto reakčná zmes sa potom zriedila DCM (150 ml) a premyla hydrogenuhlčitanom sodným NaHCO₃ (nasýtený roztok, dva podiely po 50 ml). Organická vrstva sa potom oddelila a usušila (síranom sodným), pričom použité rozpúšťadlo sa odstránilo za zníženého tlaku. Získaný surový produkt sa potom prečistil chromatografickou metódou, čím sa pripravil požadovaný produkt.

Výťažok: 0,85 g (62 %).

(f) Hydrochlorid (S)-2-amino-N-benzyl-2-fenylacetamidu

Podľa tohto postupu sa použil terc-butylester kyseliny (S)-(benzylkarbamoyl-fenylmetyl)karbámovej (v množstve 0,85 g, čo je 2,50 mmol), ktorý sa rozpustil v zmesi HCl/dioxán (10 ml, 4,0 M roztok). Takto získaná zmes sa potom premiešavala pri teplote miestnosti počas noci. Prchavé podiely sa odstránili za zníženého tlaku, pričom týmto spôsobom sa pripravila požadovaná zlúčenina v kvantitatívnom výťažku.

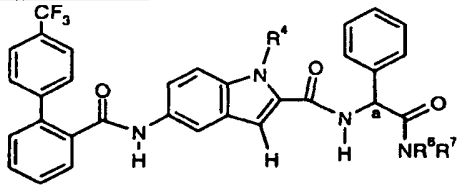
(g) [2-(Benzylamino)-2-oxo-1-fenyletyl]amid kyseliny (S)-1-etyl-5-[(4'-trifluórmetyl)bifenyl-2-karbonyl)-amino]-1H-indol-2-karboxylovej

Podľa tohto postupu sa použila kyselina 1-etyl-5-[(4'-trifluórmetyl)bifenyl-2-karbonyl)amino]-1H-indol-2-karboxylová (v množstve 0,05 g, 0,11 mmol) a hydrochlorid (S)-2-amino-N-benzyl-2-fenylacetamidu (0,031 g, 0,11 mmol), pričom sa tieto látky skombinovali v DCM (3 ml) a k takto získanej reakčnej zmesi sa pridal DIEA (1,1 ml). K tejto zmesi sa potom pridal PyBroP (0,077 g, 0,17 mmol) vo forme jednorazového prídavku. Takto pripravená reakčná zmes sa potom premiešavala počas noci. Táto surová zmes sa potom prečistila HPLC metódou, pričom sa získal požadovaný produkt (výťažok 52,7 mg). Čas zdržania pri HPLC metóde bol 16,892 minút; molekulová hmotnosť (vypočítaná) bola 674,7; molekulová hmotnosť (nájdená) 675,2.

Nasledujúce príklady 2 až 42 sa vykonávali podobným spôsobom, ako je postup podľa opísaného príkladu. V každom z týchto príkladov 2 až 24 zlúčenina všeobecného vzorca (A) obsahovala (4'-trifluórmetyl)bifenyl-2-karbonylovú skupinu napojenú na 5-amínovú skupinu zlúčeniny všeobecného vzorca (B1).

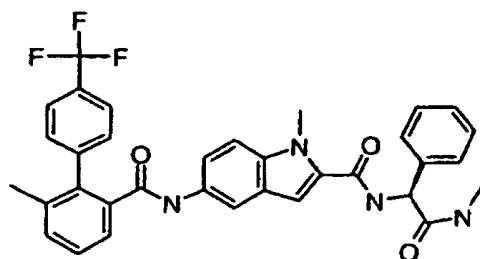
V príkladoch 6, 11 a 16 substituenty R⁶ a R⁷ spoločne s atómom dusíka, ku ktorému sú pripojené, predstavovali ďalej uvedenú heterocyklylovú skupinu. Benzylácia indolového dusíka v postupe podľa príkladu 14 sa vykonala podobným spôsobom, ako je postup v príklade 1, stupeň (a). Všetky amíny všeobecného vzorca HNR⁶R⁷ sú bežne obchodne dostupné látky alebo možno tieto zlúčeniny ľahko pripraviť metódami bežne známymi z doterajšieho stavu techniky.

Tabuľka 2

						
Príklad	R ⁴	R ⁶	R ⁷	Mol.hmotn. (vypočítané)	MS (nájdené)	HPLC (min.)
2	metyl	H	4-metoxi-benzyl	690,729	691,2	15,98
3	propyl	metyl	benzyl	702,783	703,2	20,797
4	propyl	H	butyl	654,739	655,2	18,478
5	propyl	metyl	butyl	668,766	669,2	21,237
6	propyl		morfolin-4-yl	668,722	669,2	16,102
7	H	etyl	etyl	612,658	613,2	15,158
8	etyl	H	izopropylmetyl	640,712	641,2	17,318
9	etyl	metyl	benzyl	688,756	689,2	19,712
10	etyl	metyl	propyl	640,712	641,2	18,505
11	etyl		pyrolidín-1-yl	638,696	639,2	16,558
12	H	H	propyl	598,63	599,2	13,357
13	H	H	cyklopropylmetyl	610,642	511,2	13,741
14	benzyl	H	izopropylmetyl	702,783	703,2	19,25
15	propyl	H	benzyl	688,756	689,2	24,897
16	H		pyrolidín-1-yl	610,642	611,2	13,337
17	H	metyl	pyridín-3-ylmetyl	661,69	662,2	5,571
18	metyl	metyl	pyridín-3-ylmetyl	675,717	676,2	7,099
19	benzyl	metyl	pyridín-3-ylmetyl	751,816	752,2	16,229
20	etyl	H	3-metyl-benzyl	688,756	689,2	18,511
21	benzyl	H	3-metyl-benzyl	750,828	751,2	20,242
22	benzyl	H	2-fenyl-prop-2-yl	764,855	765,2	21,217
23	benzyl	H	4-metyl-benzyl	750,828	751,2	20,209
24	metyl	H	4-fluór-benzyl	678,693	579,2	16,585

Príklad 25

(2-Metylamino-2-oxo-1-fenyletyl)amid kyseliny 1-metyl-5-[(6-metyl-4'-trifluórmetylbifenyl-2-karbonyl)-amino]-1H-indol-2-karboxylovej



(a) Metylester kyseliny 6-metyl-4'-trifluórmetylbifenyl-2-karboxylovej sa pripravil postupom bežne známym z doterajšieho stavu techniky (pozri napríklad publikovaná medzinárodná patentová prihláška WO 00/05201).

(b) 6-Metyl-4'-trifluórmetylbifenyl-2-karboxylová kyselina

Podľa tohto postupu sa metylester kyseliny 6-metyl-4'-trifluórmetylbifenyl-2-karboxylovej (v množstve 3,5 g, čo je 11,90 mmol) rozpustil v zmesi MeOH/H₂O (60 ml, v pomere 5/1). K tomuto uvedenému roztoku sa potom pridal monohydrát hydroxidu lítneho (0,75 g, čo je 17,8 mmol). Táto reakčná zmes sa potom zahrievala pri teplote varu pod spätným chladičom. Použitie rozpúšťadla sa odstránilo za zníženej tlaku a získaný zvyšok sa rozpustil vo vode (150 ml). Tento roztok sa potom okyslil kyselinou chlorovodíkovou (6N roztok) na hodnotu pH približne 2. Pevný podiel sa oddelil filtráciou, pričom táto látka sa usušila vo vákuu. Výtťažok: 2,5 g (75 %).

MS: 280,2

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 2,01 (s, 3H), 7,40 (m, 3H), 7,49 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 7,65 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 7,75 (d, 2H, 8,3 Hz).

- 5 (c) Etylester kyseliny 1-metyl-5-[(6-metyl-4'-trifluórmetyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]-1H-indol-2-karboxylovej sa pripravil podobným spôsobom, ako je postup v príklade 1, pozri stupeň (c).

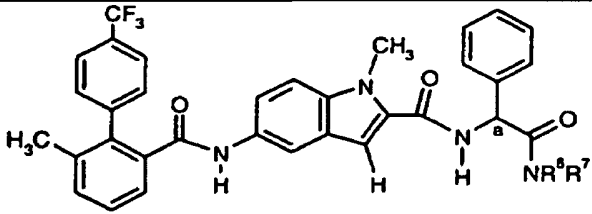
- (d) Kyselina 1-metyl-5-[(6-metyl-4'-trifluórmetyl-bifenyl-2-karbonyl)-amino]-1H-indol-2-karboxylová sa pripravila podobným spôsobom, ako je uvedené v príklade 1, pozri stupeň (d).

10

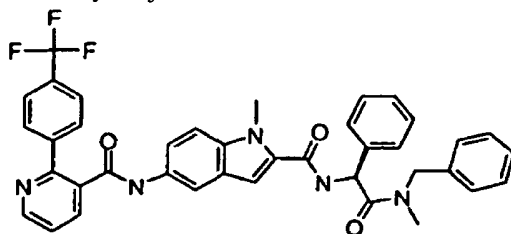
- (e) (2-metyl-amino-2-oxo-1-fenyletyl)amid kyseliny 1-metyl-5-[(6-metyl-4'-trifluórmetyl-bifenyl-2-karbonyl)-amino]-1H-indol-2-karboxylovej sa pripravil podobným spôsobom, ako je postup v príklade 1, stupeň (g).

- 15 Zlúčeniny uvedené v nasledujúcej tabuľke č. 3 sa pripravili podobným spôsobom ako v príklade 25. V príkladoch 28 a 29 substituenty R⁶ a R⁷ spoločne s atómom dusíka, ku ktorému sú pripojené, predstavujú ďalej uvedenú heterocyklovú skupinu.

Tabuľka 3

						
Príklad	R ⁴	R ⁶	R ⁷	Mol.hmot. (vypočítané)	MS	HPLC (minúty)
26	metyl	metyl	benzyl	688,756	689,9	19,563
27	metyl	H	cyklopropylmetyl	638,696	639,8	16,245
28	metyl	morfolin-1-yl		654,695	655,7	14,74
29	metyl	pyrolidin-1-yl		638,696	639,4	16,269
30	metyl	H	propyl	626,685	627,8	15,959
31	metyl	metyl	pyridín-3-ylmetyl	689,744	690,7	7,821
32	metyl	H	4-metoxi-benzyl	704,756	705,9	16,961
33	metyl	H	metylester kyseliny-4 karboxylovej	732,766	733,9	16,564
34	metyl	H	propén-3-yl	624,6689	625,8	15,356
35	metyl	H	metyl	598,63	599,3	13,269

- 20 Príklad 36
{2-[Benzyl(metyl)amino]-2-oxo-1-fenyletyl}amid kyseliny 1-metyl-5-{[2-(4-trifluórmetylfenyl)-pyridín-3-karbonyl]-amino}-1H-indol-2-karboxylovej



- 25 (a) Metylester kyseliny 2-(4-trifluórmetylfenyl)-nikotínovej sa pripravil postupom bežne známym z doterajšieho stavu techniky (pozri medzinárodná publikovaná patentová prihláška WO 00/05201).

- (b) 2-(4-Trifluórmetylfenyl)nikotínová kyselina sa pripravila podobným spôsobom ako 6-metyl-4'-trifluórmetyl-bifenyl-2-karboxylová kyselina, pozri postup opísaný v príklade 25.

30

- (c) Etylester kyseliny 1-metyl-5-{[2-(4-trifluórmetylfenyl)pyridín-3-karbonyl]amino}-1H-indol-2-karboxylo-

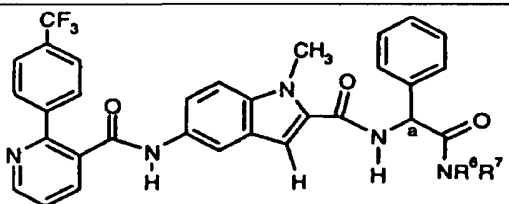
vej sa pripravil podobným spôsobom ako je postup v príklade 1, pozri stupeň (c).

(d) 1-Metyl-5-{{2-(4-trifluórmetylfenyl)-pyridín-3-karbonyl}-amino}-1H-indol-2-karboxylová kyselina sa pripravila podobným spôsobom, ako je postup uvedený v príklade 1, pozri stupeň (d).

(e) {2-[Benzyl(metyl)amino]-2-oxo-1-fenyletyl}amid kyseliny 1-metyl-5-{{2-(4-trifluór-metylfenyl)-pyridín-3-karbonyl}-amino}-1H-indol-2-karboxylovej sa pripravil podobným spôsobom, ako je postup v príklade 1, pozri stupeň (g).

Ďalej uvedené zlúčeniny v tabuľke č. 4 sa pripravili podobným spôsobom, ako je postup v príklade 36. V príkladoch 40 a 41 substituenty R⁶ a R⁷ spoločne s atómom dusíka, ku ktorému sú pripojené, predstavujú ďalej uvedenú heterocyklovú skupinu.

Tabuľka 4

						
Príklad	R ⁴	R ⁶	R ⁷	Mol. hmotn. (vypočítané)	MS	HPLC (minúty)
37	metyl	etyl	etyl			
38	metyl	H	cyklopropylmetyl	625,65	626,8	11,50
39	metyl	H	benzyl	661,69	662,8	12,95
40	metyl	morfolín-4-yl		641,65	642,5	9,72
41	metyl	pyrolidín-1-yl		625,65	626,5	11,44
42	metyl	metyl	pyridín-3-yl	676,70	677,5	3,72
43	metyl	H	metylester 4-karboxylovej kyseliny	719,73	720,8	12,10

Príklad 44

V stupňoch (c), (d), (e) a (f) v tomto príklade, pokiaľ nebude výslovne uvedené inak, potom pri metóde HPLC (vysokoúčinná kvapalinová chromatografia) sa použili nasledujúce podmienky: použitou kolónou bola kolóna Jones Genesis C-18 300 4μ (150 mm, časť č. FM15960E), pričom táto kolóna sa eluovala s použitím gradientu 95 % A, 5 % B až 10 % A 90 % B v priebehu intervalu 12 minút, pričom rozpúšťadlom A bol 0,1 % roztok kyseliny trifluóroctovej vo vode a rozpúšťadlom B bol 0,1 % roztok kyseliny trifluóroctovej v acetonitrile, a prietoková rýchlosť zodpovedala 1,5 ml/minútu. Táto kolóna sa prevádzkovala na Hewlett Packart 1100 systéme.

(S)-N-{2-[Benzyl(metyl)amino]-2-oxo-1-fenyletyl}-1-metyl-5-[4'-(trifluórmetyl)-[1,1'-bifenyl]-2-karboxamid]-1H-indol-2-karboxamid

(a) Etylester kyseliny 1-metyl-5-nitro-1H-indol-2-karboxylovej sa pripravil metyláciou etylesteru kyseliny 5-nitro-1H-indol-2-karboxylovej, pričom sa použil bežný postup známy z doterajšieho stavu techniky (pozri napríklad publikácia E. F. V. Scriven a kol., J. C. S., P. T. 1 (1979), str. 53 - 59). Napríklad túto metyláciu je možné uskutočniť s použitím ľubovoľnej kompatibilnej kombinácie elektrofilných metylačných činidiel, ako napríklad H₃C-LG, kde LG je odštiepiteľná skupina, a bázeckej látky, ako je napríklad použitie dimetylsulfátu, metyljodidu (pozri príklad 45, stupeň (a)) alebo metyltosylátu s bázeckými látkami, ako je napríklad hydrid sodný, t-butoxid draselný alebo uhličitan draselný. Vo výhodnom uskutočnení sa používajú metyltosylát a uhličitan draselný, pričom sa postup vykoná nasledujúcim spôsobom.

K zmesi zahrievanej pri teplote varu pod spätným chladičom a obsahujúcej bežne obchodne dostupný etylester kyseliny 5-amino-1-metyl-1H-indol-2-karboxylovej (420 g) a uhličitan draselný (272,6 g) v acetonitrile (3 360 ml) sa pridal roztok obsahujúci metylester kyseliny p-toluénsulfónovej (367,3 g) v acetonitrile (630 ml), pričom takto získaná výsledná reakčná zmes sa potom zahrievala pri teplote varu pod spätným chladičom počas 18 hodín. Takto získaná zmes sa potom ochladila na teplotu 20 °C a potom sa na tejto teplote udržiavala počas 3 hodín a potom sa pridávala v priebehu intervalu 3 hodín voda (4 200 ml). Získaný produkt sa potom granuloval, prefiltraval, premyl zmesou demineralizovanej vody a acetonitrilu v pomere 50/50 (630 ml), demineralizovanou vodou (420 ml) a potom etanolom (420 ml), načo sa tento produkt usušil, čím sa získal po-

žadovaný produkt etylester kyseliny 1-metyl-5-nitro-1H-indol-2-karboxylovej.

Výtťažok: 436,1 g (96 %).

(b) Etylester kyseliny 5-amino-1-metyl-1H-indol-2-karboxylovej Alternatívny postup A:

- 5 Podľa tohto postupu sa použila zmes obsahujúca etylester kyseliny 1-metyl-5-nitro-1H-indol-2-karboxylovej (420 g), získaný postupom podľa uvedeného stupňa (a) alebo z obchodných zdrojov, a 10 % paládium na uhlíku ako katalyzátor (50 % vlhkosť) (42 g) v etanole (4 200 ml), pričom k tejto zmesi sa pridal roztok mravčanu amónneho (541,5 g) v demineralizovanej vode (840 ml) pri teplote v rozmedzí 25 až 35 °C v priebehu intervalu 3 hodín. Táto reakčná zmes sa potom premiešavala počas 18 hodín pri teplote 20 °C a potom
- 10 sa táto reakčná zmes prefiltrovala, pevný podiel sa premyl etanolom (2 100 ml). Filtrát a premývacie podiely sa spojili a tento podiel sa skoncentroval na objem 840 ml s použitím vakuu pri teplote asi 20 °C. Výsledná suspenzia sa potom granulovala pri teplote 5 °C a získaný produkt sa prefiltroval, premyl chladným etanolom (420 ml) a usušil, čím sa získal požadovaný produkt, etylester kyseliny 5-amino-1-metyl-1H-indol-2-karboxylovej.
- 15 Výtťažok: 316,5 g (86 %).

Výhodný alternatívny postup B:

- Podľa tohto postupu sa použila zmes obsahujúca etylester kyseliny 1-metyl-5-nitro-1H-indol-2-karboxylovej (150,0 g) získaný zo stupňa (a) alebo bežných obchodných zdrojov, a 10 % paládium na uhlíku ako katalyzátor (50 % vlhkosť) (15,0 g) v etylacetáte (1 800 ml), pričom sa táto zmes hydrogenovala pri tlaku 3 bary (0,3 MPa) pri teplote 30 °C počas 8 hodín. Takto získaná reakčná zmes sa potom prefiltrovala a podiel
- 20 pevných látok sa premyl etylacetátom (300 ml). Filtráty sa spojili s premývacími podielmi, pričom tento spojený podiel sa čiastočne azeotropicky usušil pri teplote varu pod spätným chladičom a potom skoncentroval na objem 800 ml, pričom týmto spôsobom sa získal roztok produktu, teda etylester kyseliny 5-amino-1-metyl-1H-indol-2-karboxylovej, v etylacetáte.
- 25

Acidické soli tohto etylesteru kyseliny 5-amino-1-metyl-1H-indol-2-karboxylovej možno rovnako získať metódami bežne známymi z doterajšieho stavu techniky. Napríklad hydrochloridovú soľ možno ľahko pripraviť spracovaním etylacetátového roztoku amínu chlorovodíkovou kyselinou v propan-2-ole.

- 30 (c) Etylester kyseliny 1-metyl-5-[4'-(trifluórmetyl)][1,1'-bifeny]-2-karboxamido]-1H-indol-2-karboxylovej Alternatívny postup A:

- Podľa tohto postupu sa použila kyselina 4'-(trifluórmetyl)[1,1'-bifeny]-2-karboxylová (133 g), bežne obchodne dostupný tionylchlorid (89 g) a katalytické množstvo N,N-dimetylbenzamid (2,3 g), pričom tieto
- 35 látky sa skombinovali v toluéne (665 ml) pri teplote 55 až 60 °C v priebehu intervalu 2 hodiny a takto získaná reakčná zmes sa potom zahrievala pri teplote 80 °C počas 1 hodiny. Nadbytočné reakčné činidlo sa odstránilo atmosférickou destiláciou s toluénom (600 ml destilátu sa odstránilo), čím sa získal roztok 4'-(trifluórmetyl)[1,1'-bifeny]-2-karbonylchloridu, ktorý sa potom spojil s etylesterom kyseliny 5-amino-1-metyl-1H-indol-2-karboxylovej (109 g), získaným v predchádzajúcom stupni, ďalej s etylacetátom (4 660 ml) a N,N-diizopropyletylamínom (131 ml) pri teplote 18 až 29 °C. Výsledná suspenzia sa ochladila, prefiltrovala a surový produkt vo forme pevnej látky sa premyl propan-2-olom (330 ml). Takto získaný surový
- 40 produkt sa potom dvakrát suspendoval v zmesi demineralizovanej vody a propan-2-olu v pomere 70/30 (dva podiely po 1 500 ml), podiel pevných látok sa prefiltroval, premyl propan-2-olom (400 ml) a usušil, pričom týmto spôsobom sa získala požadovaná zlúčenina, etylester kyseliny 1-metyl-5-[4'-(trifluórmetyl)[1,1'-bifeny]-2-karboxamido]-1H-indol-2-karboxylovej.
- 45 Výtťažok: 167 g (71,8 %).

Výhodný alternatívny postup B:

- Podľa tohto postupu sa použil roztok obsahujúci bežne obchodne dostupnú kyselinu 4'-(trifluórmetyl)[1,1'-bifeny]-2-karboxylovú (150,0 g) v toluéne (975 ml) a v acetonitrile (1 275 ml), pričom tento roztok
- 50 sa pridal do roztoku obsahujúceho tionylchlorid (100,4 g) a N-metylpyrolidón (3,7 g) v toluéne (750 ml) pri teplote varu pod spätným chladičom. Takto získaná výsledná reakčná zmes sa potom zahrievala pri teplote varu pod spätným chladičom počas 18 hodín, načo sa oddestiloval acetonitril a prebytočný podiel tionylchloridu, pričom objem sa znížil na 900 ml. Potom sa pridal ďalší podiel toluénu (2 250 ml) pred opätovným skoncentrovaním reakčnej zmesi, čím sa získal roztok chloridu kyseliny ako medziproduktu (4'-(trifluórmetyl)[1,1'-bifeny]-2-karbonylchlorid, 900 ml). Tento roztok sa potom zriedil etylacetátom (2 620 ml), načo
- 55 sa pridal N,N-diizopropyletylamín (109,5 g). Potom sa pridal vo forme dvoch podielov pri teplote 20 až 25 °C etylacetátový roztok etylesteru kyseliny 5-amino-1-metyl-1H-indol-2-karboxylovej (1,07 molárnych ekvivalentov), získaný v uvedenom stupni (b) (objem roztoku 800 ml), čím sa naočkoval produkt (etylester kyseliny 1-metyl-5-[4'-(trifluórmetyl)[1,1'-bifeny]-2-karboxamido]-1H-indol-2-karboxylovej). Tento surový
- 60 produkt sa potom nechal granulovať počas nocí, načo sa izoloval prefiltrovaním a premyl propan-2-olom

(450 ml). Takto získaný surový produkt sa potom dvakrát suspendoval v zmesi demineralizovanej vody a propan-2-olu (dva podiely po 180 ml) v pomere 75/25 a pevný podiel sa prefiltraval, premyl propan-2-olom (450 ml) a usušil, čím sa získal požadovaný výsledný produkt, etylester kyseliny 1-metyl-5-[4'-(trifluórmetyl)][1,1'-bifenyl]-2-karboxamido]-1H-indol-2-karboxylovej.

5 Výťažok: 196 g (74,5 %).

Molekulová hmotnosť (vypočítané): 466,46;

MS: 467,1 (MH⁺).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1,31 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 3,97 (s, 3H), 4,30 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 7,12 (s, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,46 - 7,74 (komplex, 9H), 7,93 (s, 1H), 10,22 (s, 1H).

10 HPLC - čas retencie: 11,10 minút.

(d) Alternatívny postup A:

Sodná soľ hydrátu 1-metyl-5-[4'-(trifluórmetyl)][1,1'-bifenyl]-2-karboxamido]-1H-indol-2-karboxylovej kyseliny

15 Podľa tohto postupu sa použil etylester kyseliny 1-metyl-5-[4'-(trifluórmetyl)][1,1'-bifenyl]-2-karboxamido]-1H-indol-2-karboxylovej (46,7 g) získaný z predchádzajúceho stupňa a vodný roztok hydroxidu sodného (8,0 g v 140 ml), pričom tieto podiely sa spojili pri teplote varu pod spätným chladičom v etanole (280 ml), čo prebiehalo počas 1 hodiny. Získaný roztok sa potom ochladil, produkt sa nechal granulovať počas noci a výsledná suspenzia sa prefiltravala. Pevný produkt sa premyl zmesou etanolu a vody a usušil, pričom sa získala požadovaná titulná zlúčenina, sodná soľ hydrátu 1-metyl-5-[4'-(trifluórmetyl)][1,1'-bifenyl]-2-karboxamido]-1H-indol-2-karboxylovej kyseliny.

Výťažok: 36,3 g (79 % vo forme, v akej sa získal).

Molekulová hmotnosť bezvodej základnej kyseliny (vypočítané): 438,41;

MS: 439,2 (MH⁺).

25 ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 4,00 (s, 3H), 6,55 (s, 1H), 7,12 - 7,75 (komplex, 11H), 10,04 (s, 1H).

HPLC - čas retencie: 9,30 minút.

Alternatívny postup B:

30 Hemihydrát kyseliny 1-metyl-5-[4'-(trifluórmetyl)][1,1'-bifenyl]-2-karboxamido]-1H-indol-2-karboxylovej kyseliny

Podľa tohto postupu sa použil hydrát sodnej soli 1-metyl-5-[4'-(trifluórmetyl)][1,1'-bifenyl]-2-karboxamido]-1H-indol-2-karboxylovej (0,62 g), získaný postupom podľa predchádzajúceho alternatívneho postupu, a vodný roztok kyseliny chlorovodíkovej (2 molárny), pričom tieto podiely sa skombinovali v etanole (13 ml) a vode (1,3 ml) pri teplote varu pod spätným chladičom. Takto získaná reakčná zmes sa potom ochladila, načo sa nechala granulovať počas noci, ochladila na ľade a výsledná suspenzia sa prefiltravala. Získaný pevný produkt sa usušil, čím sa získala požadovaná výsledná zlúčenina, hydrát kyseliny 1-metyl-5-[4'-(trifluórmetyl)][1,1'-bifenyl]-2-karboxamido]-1H-indol-2-karboxylovej kyseliny.

Výťažok: 0,5 g (83 %), obsahujúca 2 % hmotnostné vody.

Molekulová hmotnosť (vypočítané): 438,41;

40 MS: 439,35 (MH⁺), 437,20 (M⁺).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 3,97 (s, 3H), 7,13 (s, 1H), 7,30 - 7,75 (komplex, 10H), 7,92 (s, 1H), 10,21 (s, 1H).

HPLC - čas retencie: 9,29 minút.

Výhodný alternatívny postup C:

45 2,6 hydrát draselnej soli 1-metyl-5-[4'-(trifluórmetyl)][1,1'-bifenyl]-2-karboxamido]-1H-indol-2-karboxylovej kyseliny

Podľa tohto postupu sa použil roztok hydroxidu draselného (54,1 g) vo vode (600 ml), ktorý sa pridal v priebehu intervalu 15 minút do suspenzie obsahujúcej etylester kyseliny 1-metyl-5-[4'-(trifluórmetyl)][1,1'-bifenyl]-2-karboxamido]-1H-indol-2-karboxylovej (300 mg), získaný v predchádzajúcom stupni, v propan-2-ole (4 500 ml) pri teplote 60 °C a takto získaná výsledná reakčná zmes sa potom zahrievala pri teplote varu pod spätným chladičom počas jednu hodiny. Tento roztok sa potom naočkoval produktom, draselnou soľou 1-metyl-5-[4'-(trifluórmetyl)][1,1'-bifenyl]-2-karboxamido]-1H-indol-2-karboxylovej kyseliny, a táto zmes sa potom nechala granulovať pri teplote v rozmedzí od 60 do 70 °C počas dve hodiny. Získaná reakčná zmes sa potom pomaly ochladila na teplotu v rozmedzí od 0 do 5 °C, pričom získaný produkt vo forme draselnej soli sa oddelil filtráciou, načo sa premyl chladnou zmesou obsahujúcou propan-2-ol a demineralizovanou vodou v pomere 90/10 (510 ml celkový objem). Takto získaný pevný produkt sa premyl, čím sa získal konečný produkt, 2,6 hydrát draselnej soli 1-metyl-5-[4'-(trifluórmetyl)][1,1'-bifenyl]-2-karboxamido]-1H-indol-2-karboxylovej kyseliny

Výťažok: 287,4 g (85 %), korigované na obsah vody 9,1 % hmotnostného.

Molekulová hmotnosť základnej bezvodnej kyseliny (vypočítané): 438,41;

MS: 439,35 (MH⁺), 437,3 (M⁺);

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 3,99 (s, 3H), 6,53 (s, 1H), 7,12 - 7,76 (komplex, 11H), 10,05 (pás).

HPLC - čas retencie: 9,30 minút.

- 5 Výhodná pevná forma tohto produktu je charakterizovaná pXRD (práškový röntgenový difrakčný obrazec), pozri obrázok č. 7.

(e) Monohydrát hydrochloridu (S)-N-benzyl-N-metyl-2-fenylglycínamidu

- 10 Podľa tohto postupu sa použil (S)-N-terc-butoxykarbonyl-2-fenylglycín (250 g), hydrát 1-hydroxybenzotriazolu (136,2 g) a N,N'-dicyklohexylkarbodiimid (205,1 g), ktoré sa skombinovali v dichlórmetáne (3 000 ml) pri teplote v rozmedzí od 0 do 5 °C a táto zmes sa potom premiešavala počas 15 minút. Potom sa pomaly pridával roztok N-metylbenzylamínu (128,1 ml) v dichlórmetáne (835 ml), pričom teplota sa udržiavala na 0 až 5 °C. Výsledná suspenzia sa potom nechala ohriať na teplotu miestnosti, pri ktorej sa udržiavala počas noci, načo sa prefiltrovala a vedľajší pevný produkt sa premyl dichlórmetánom (500 ml). Filtráty sa spojili a tento spojený podiel sa potom dvakrát premyl nasýteným vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného (dva podiely po 1 500 ml), dvakrát 50 % nasýteným vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného (dva podiely po 1 500 ml), raz 2,5 % vodným roztokom kyseliny citrónovej (1 500 ml) a raz demineralizovanou vodou (1 500 ml), pričom týmto spôsobom sa získal dichlórmetánový roztok terc-butylesteru kyseliny (S)-2-[benzyl(metyl)amino]-2-oxo-1-fenyletylkarbámovej. Analýzou chirálnou HPLC metódou sa zistila prítomnosť 2 % nežiaduceho enantioméru, terc-butylesteru kyseliny (R)-2-[benzyl(metyl)amino]-2-oxo-1-fenyletylkarbámovej, v tomto stupni.

- 25 Použité rozpúšťadlo sa nahradilo propan-2-olom (2 400 ml) destiláciou pri teplote v rozmedzí od 20 do 25 °C, načo sa roztok ochladil a udržiaval pri teplote pohybujúcej sa v rozmedzí od 0 do 5 °C v priebehu pridávania koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej (1 000 ml). Výsledný roztok sa potom nechal ohriať na teplotu miestnosti, pri ktorej sa udržiaval počas noci, načo sa prebytok vedľajšieho produktu a vody odstránil súčasnou destiláciou s ďalším podielom propan-2-olu (8 000 ml), pričom týmto spôsobom sa pripravil koncentrovaný roztok produktu s teplotou v rozmedzí od 50 do 60 °C. Získaný produkt sa potom vyzrážal prídavkom terc-butylmetyleteru (1 875 ml), pri súčasnom udržiavaní teploty v rozmedzí od 50 do 60 °C a naočkování roztoku. Výsledná suspenzia sa potom ochladila na teplotu 20 °C a podiel pevných látok sa prefiltroval, premyl terc-butylmetyleterom (500 ml) a usušil, čím sa získal požadovaný produkt, monohydrát hydrochloridu (S)-N-benzyl-N-metyl-2-fenylglycínamidu.

Výtazok: 190,8 g (62 %), korigované na obsah vody 6,35 % hmotnostného.

Analýza chirálnou CE metódou ukázala, že v tejto fáze bolo prítomné 0,2 % nežiaduceho enantioméru, monohydrátu hydrochloridu (R)-N-benzyl-N-metyl-2-fenylglycínamidu;

- 35 Molekulová hmotnosť základného bezvodného aminu (vypočítané): 254,33;

MS: 255,4 (MH⁺);

¹H NMR (DMSO-d₆): hlavné/minoritné monoméry δ 3,298 (s, 3H), 4,46/4,55 (m = 2 x dd, 2H), 5,55/5,57 (2 x s, 1H), 6,93 - 7,57 (komplex, 10H), 8,70 (s pás, 3H);

HPLC - čas retencie: 5,87 minút.

- 40 Výhodná pevná forma tohto produktu je charakterizovaná XRD (röntgenový difrakčný obrazec), pozri obrázok č. 6.

(f) (S)-N-{2-[Benzyl(metyl)amino]-2-oxo-1-fenyletyl}-1-metyl-5-[4'-(trifluórmetyl)-[1,1'-bifenyl]-2-karboxamido]-1H-indol-2-karboxamid

- 45 Podľa tohto postupu sa použila sodná soľ 1-metyl-5-[4'-(trifluórmetyl)[1,1'-bifenyl]-2-karboxamido]-1H-indol-2-karboxylovej kyseliny (16 g) získaná zo stupňa (d) alternatívneho postupu A, metánsulfónová kyselina (2,24 ml), hydrát 1-hydroxybenzotriazolu (5,32 g) a hydrochlorid N-[3-(dimetylamino)propyl]-N'-etylkarbodiimidu (8,66 g), pričom tieto látky sa skombinovali v dichlórmetáne (384 ml) pri teplote v rozmedzí od 0 do 5 °C a takto získaná reakčná zmes sa potom premiešavala počas 1 hodiny. Potom sa pridal trietylamin (4,78 ml), načo nasledoval prídavok suspenzie hydrochloridu (S)-N-benzyl-N-metyl-2-fenylglycínamidu (11,1 g), získaného zo stupňa (e), v dichlórmetáne (48 ml), pričom tento prídavok sa vykonal pomalým spôsobom za udržiavania teploty v rozmedzí od 0 do 5 °C. Takto získaná výsledná suspenzia sa nechala ohriať na teplotu miestnosti, pričom pri tejto teplote sa potom udržiavala počas noci. Potom sa pridal ďalší podiel trietylaminu (2,4 ml) pri teplote 0 °C. Po približne dvoch hodinách sa takto získaná zmes dvakrát premyla nasýteným vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného (dva podiely po 200 ml), raz 0,5 M vodným roztokom kyseliny chlorovodíkovej (200 ml) a raz demineralizovanou vodou (200 ml), pričom hodnota pH sa upravila na 6 vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného, a týmto spôsobom sa získal dichlórmetánový roztok (S)-N-{2-[benzyl(metyl)amino]-2-oxo-1-fenyletyl}-1-metyl-5-[4'-(trifluórmetyl)[1,1'-bifenyl]-2-karboxamido]-1H-indol-2-karboxamidu.

- 60 V ďalšom postupe sa použil dichlórmetánový roztok uvedenej titulnej zlúčeniny, pričom použité rozpúš-

ťadlo sa nahradilo propan-2-olom (32 ml) destiláciou, a získaný teplý roztok sa potom zriedil terc-butylmetyléterom (170 ml), ochladil a naočkoval. Produkt sa získal v troch počiatočných podieloch (77 %). Tieto podiely sa spojili s ich materskými lúhmi v dichlórmetáne (75 ml), čím sa získal roztok. Použité rozpúšťadlo sa opäť nahradilo propan-2-olom (32 ml) destiláciou, teplý roztok sa zriedil terc-butylmetyléterom (160 ml), ochladil na teplotu miestnosti, skoncentroval na polovičný objem a nechal granulovať počas noci. Výsledná suspenzia sa potom prefiltrovala a filtračný koláč sa premyl zmesou propan-2-olu a terc-butylmetyléteru v pomere 1 : 1 a potom sa usušil vo vákuu, pričom týmto spôsobom sa získal požadovaný produkt, (S)-N-{2-[benzyl(metyl)amino]-2-oxo-1-fenyletyl}-1-metyl-5-[4'-(trifluórmetyl)[1,1'-bifenyl]-2-karboxamido]-1H-indol-2-karboxamid vo forme A.

Výtťažok: 16,3 g (69,5 %);

MS: 675,1 (MH⁺);

¹H NMR (DMSO-d₆): hlavné/minoritné monoméry δ 2,89/2,78 (s, 3H), 3,94/3,90 (s, 3H), 4,57 (m = 2 x dd, 2H), 3,07/6,13 (d, 1H, J = 7,4/7,4 Hz), 7,11 - 7,76 (komplex, 21H), 7,86 (s, 1H), 8,79/8,84 (d, 1H, J = 7,4/7,7 Hz), 10,20 (s, 1H).

Molekulová hmotnosť (vypočítané): 674,73;

MS: 675,2;

HPLC - čas retencie: 17,948 minút s použitím štandardných podmienok uvedených pred príkladom 1.

Výhodná pevná forma tohto produktu, forma A, je charakterizovaná pXRD (práškový röntgenový difrakčný obrazec), pozri obrázok č. 1 a priebehom hodnôt DSC (diferenciálna skanovacia kalorimetria), pozri obrázok č. 2.

Alternatívne a výhodne sa titulná zlúčenina pripravila nasledujúcim spôsobom. Roztok metánsulfónovej kyseliny (34,0 g) v dichlórmetáne (85 ml) sa pridal do zmesi obsahujúcej hydrát draselnej soli 1-metyl-5-[4'-(trifluórmetyl)[1,1'-bifenyl]-2-karboxamido]-1H-indol-2-karboxylovej kyseliny (170 g), získaný v stupni (d) alternatívneho postupu (C), a hydrát 1-hydroxybenzotriazolu (54,6 g) v dichlórmetáne (3 400 ml) pri teplote 0 °C. Potom sa pridal v priebehu intervalu 30 minút hydrochlorid N-[3-(dimetylaminopropyl)-N'-etylkarbodiimidu (88,4 g) v dichlórmetáne (680 ml) a takto získaná reakčná zmes sa potom premiešavala pri teplote 0 °C počas 1 hodiny. Potom sa pridal v priebehu intervalu 10 minút trietylamin (53,9 g) v dichlórmetáne (170 ml), načo nasledoval prídavok roztoku hydrátu hydrochloridu (S)-N-benzyl-N-metyl-2-fenylglycínamidu (120,6 g), získaný v stupni (e), v dichlórmetáne (680 ml) a takto získaná výsledná reakčná zmes sa potom premiešavala pri teplote 0 °C počas 30 minút, načo sa potom nechala ohriať na teplotu 20 °C, pri ktorej sa udržiavala počas 16 hodín. Táto zmes sa potom premyla dvakrát nasýteným vodným roztokom hydrogenuhlíčitánu sodného (dva podiely po 2 040 ml), raz 0,25 M vodným roztokom kyseliny chlorovodíkovej (2 040 ml) a raz demineralizovanou vodou (2 040 ml). Výsledný roztok produktu sa potom skoncentroval na objem 595 ml za zníženého tlaku a takto získaný koncentrát sa skombinoval s acidickou iónovýmennou živcou (240 g) v propan-2-ole (595 ml). Táto zmes sa potom premiešavala počas 2 hodín, načo sa prefiltrovala, pevný podiel sa premyl zmesou propan-2-olu a dichlórmetánu v pomere 50/50 (170 ml) a objem sa skoncentroval na 595 ml. Tento roztok sa potom zriedil propan-2-olom (510 ml) a potom sa opäť skoncentroval na objem 595 ml, načo sa produkt zriedil terc-butylmetyléterom (1700 ml). Výsledný roztok sa potom ochladil na teplotu 20 °C a naočkoval a táto zmes sa potom premiešavala počas 18 hodín, načo sa skoncentrovala na objem 920 ml za zníženého tlaku. Po ďalšej granulácii pri teplote 20 °C prebiehajúcej počas ďalších 48 hodín sa získaná suspenzia prefiltrovala a premyla chladným propan-2-olom (340 ml). Získaný pevný produkt sa usušil a týmto spôsobom sa pripravil požadovaný (S)-N-{2-[benzyl(metyl)amino]-2-oxo-1-fenyletyl}-1-metyl-5-[4'-(trifluórmetyl)[1,1'-bifenyl]-2-karboxamido]-1H-indol-2-karboxamid vo forme A.

Výtťažok: 192 g (80 %);

HPLC - čas retencie: 11,50 minúty s použitím podmienok špecifických pre tento príklad (pozri skôr).

Alternatívna pevná Forma B požadovanej titulnej zlúčeniny sa pripravila nasledujúcim spôsobom. Táto titulná zlúčenina (150,7 g), pripravená ľubovoľnou opísanou metódou, sa rozpustila v acetonitrile (350 ml) a tento roztok sa prefiltroval. Potom sa pridal ďalší podiel tejto titulnej zlúčeniny (30,8 g) ako očkovací podiel a výsledná zmes sa potom zriedila diizopropyléterom (3 300 ml), načo sa nechala granulovať pri teplote v rozmedzí od 20 do 25 °C počas 48 hodín. Pevný podiel sa prefiltroval, premyl diizopropyléterom a usušil, čím sa získal produkt vo Forme B (výtťažok 163,5 g, 90 %). Táto forma B je charakterizovaná pXRD (práškový röntgenový difrakčný obrazec), pozri obrázok č. 3.

Alternatívna pevná Forma G požadovanej titulnej zlúčeniny sa pripravila nasledujúcim spôsobom. Táto titulná zlúčenina (13,5 g), pripravená ľubovoľnou opísanou metódou, sa rozpustila v etanole (100 ml) pri zvýšenej teplote a výsledný roztok sa nechal ochladiť a granulovať pri teplote pohybujúcej sa v rozmedzí od 20 do 25 °C počas 48 hodín. Potom sa pridal ďalší podiel etanolu (150 ml) a táto výsledná reakčná zmes sa nechala granulovať pri teplote v rozmedzí od 20 do 25 °C počas ďalších 48 hodín. Časť tejto zmesi sa prefiltrovala a podiel pevných látok sa premyl etanolom, načo sa rozdelil na dva podiely. Prvý pevný podiel sa usušil pri teplote okolia a tlaku, pričom sa získal produkt vo Forme G (1,1 g). Táto forma G je charakterizo-

vaná pXRD (práškový röntgenový difrakčný obrazec), pozri obrázok č. 4.

Alternatívna pevná Forma F požadovanej titulnej zlúčeniny sa pripravila nasledujúcim spôsobom. Táto titulná zlúčenina (13,5 g), pripravená ľubovoľnou opísanou metódou, sa rozpustila v etanole (100 ml) pri zvýšenej teplote a výsledný roztok sa nechal ochladiť a granulovať pri teplote pohybujúcej sa v rozmedzí od 20 do 25 °C počas 48 hodín. Potom sa pridal ďalší podiel etanolu (150 ml) a táto výsledná reakčná zmes sa nechala granulovať pri teplote v rozmedzí od 20 do 25 °C počas ďalších 48 hodín. Časť tejto zmesi sa prefiltrovala a podiel pevných látok sa premyl etanolom, načo sa rozdelil na dva podiely. Jeden pevný podiel sa usušil vo vákuu pri teplote 50 °C, pričom sa získal produkt vo Forme F (1,2 g). Táto forma F je charakterizovaná pXRD (práškový röntgenový difrakčný obrazec), pozri obrázok č. 5.

Alternatívna pevná Forma F požadovanej titulnej zlúčeniny sa môže rovnako pripraviť nasledujúcim spôsobom. Titulná zlúčenina vo Forme G (1,214 g), pripravená ľubovoľnou opísanou metódou, sa sušila vo vákuu pri teplote 50 °C, pričom sa získal produkt vo Forme F (1,195 g). Táto forma F je charakterizovaná pXRD (práškový röntgenový difrakčný obrazec), pozri obrázok č. 5.

Príklad 45

Zlúčeniny všeobecného vzorca (1), v ktorom R³ znamená halogén, vo výhodnom uskutočnení chlór, sa pripravili nasledujúcim spôsobom.

(a) Etylster kyseliny 1N-metyl-5-nitroindol-2-karboxylovej

Podľa tohto postupu sa použil roztok obsahujúci etylester kyseliny 5-nitroindol-2-karboxylovej (30,45 g, 130 mmol) v DMF (200 ml), do ktorého sa pridal 60 % hydrid sodný NaH (6,4 g, 160 mmol) vo forme niekoľkých podielov a takto získaná reakčná zmes sa potom premiešavala pod atmosférou dusíka pri teplote miestnosti počas 30 minút. K tomuto podielu sa potom pomaly pridal metyljodid (15,56 ml, 250 mmol) a miešanie tejto zmesi sa potom ďalej vykonávalo počas 2 hodín. Táto reakčná zmes sa potom spracovala 0,5 N roztokom kyseliny chlorovodíkovej (400 ml) a extrahovala zmesou EtOAc/benzén v pomere 2 : 1 (600 ml). Organická vrstva sa potom premyla vodou (500 ml) a soľankou (500 ml), načo sa tento podiel usušil síranom horečnatým a skoncentroval vo vákuu, čím sa získalo 26,7 g titulnej zlúčeniny.

(b) Etylster kyseliny 3-chlór-1N-metyl-5-nitroindol-2-karboxylovej

Podľa tohto postupu sa použil produkt získaný postupom podľa uvedeného stupňa (a) (24,8 g, 100 mmol), ktorý sa rozpustil v THF (500 ml), načo potom nasledoval prídavok N-chlórsukcínimidu (20 g, 150 mmol) a táto reakčná zmes sa potom premiešavala pri teplote miestnosti pod atmosférou dusíka počas 60 hodín. Takto získaný reakčný roztok sa potom skoncentroval vo vákuu a získaný zvyšok sa vložil do EtOAc (750 ml). Organická vrstva sa potom premyla 0,5 N roztokom hydroxidu sodného (tri podiely po 750 ml) a soľankou (750 ml), načo sa tento podiel usušil (síranom horečnatým) a skoncentroval vo vákuu, čím sa získal surový produkt, ktorý sa potom prečistil rekryštalizáciou z etanolu, a týmto spôsobom sa pripravilo 13 g titulnej zlúčeniny.

(c) Etylster kyseliny 3-chlór-1N-metyl-5-amino-indol-2-karboxylovej

Podľa tohto postupu sa k zmesi obsahujúcej hydrazínhydrát (10,8 ml, 222 mmol) a Raneyov nikl (6 g) v MeOH (200 ml) pri teplote varu pod spätným chladičom pomaly pridával produkt získaný v stupni (b) (12,6 g) a zahrievanie pri teplote varu pod spätným chladičom potom pokračovalo počas 6 hodín. Po ochladení na teplotu miestnosti sa Raneyov nikl odstránil filtráciou na celite a použité rozpúšťadlo sa odstránilo vo vákuu, čím sa získal surový produkt. Tento zvyšok sa potom rozpustil v toluéne (100 ml) a skoncentroval vo vákuu. Získaný zvyšok sa potom znova rozpustil v toluéne (100 ml) a skoncentroval vo vákuu, pričom získaný zvyšok sa suspendoval v dietylétere a produkt sa oddelil filtráciou, pričom týmto spôsobom sa pripravilo 11,3 g titulnej zlúčeniny.

(d) Etylster kyseliny 3-chlór-1-metyl-5-[(4'-trifluórmetyl-bifenyl-2-karbonyl)-amino]-1H-indol-2-karboxylovej

Podľa tohto postupu sa kyselina 4'-trifluórmetyl-2-bifenylkarboxylová previedla na zodpovedajúci chlórind kyseliny spracovaním oxalylchloridom v metylénchloride v prítomnosti katalytického množstva DMF. K roztoku chloridu kyseliny (10,8 g, 38 mmol) v pyridíne (3,27 ml, 40 mmol) v metylénchloride (200 ml) sa pridal produkt získaný postupom podľa stupňa (c) (10,1 g, 40 mmol), a táto reakčná zmes sa potom premiešavala pri teplote miestnosti počas 1 hodiny. Tento reakčný roztok sa potom zriedil na objem 600 ml dichlórmetánom CH₂Cl₂, načo sa premyl 0,1 N roztokom kyseliny chlorovodíkovej (dva podiely po 500 ml) a soľankou (500 ml) a potom sa usušil (síranom horečnatým). Použité rozpúšťadlo sa odparilo vo vákuu, čím sa získal surový produkt, ktorý sa prečistil rekryštalizáciou zo zmesi EtOAc/izooktán, pričom týmto spôsobom sa získalo 13,8 g požadovanej titulnej zlúčeniny.

(e) 3-Chlór-1-metyl-5-[(4'-trifluórmetyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]-1H-indol-2-karboxylová kyselina

Podľa tohto postupu sa produkt získaný v stupni (d) hydrolyzoval nasledujúcim spôsobom. Zlúčenina (5,51 g) sa rozpustila v THF (120 ml) a metanole (40 ml). Za podmienok miešania sa potom pridal hydroxid lítny (1,32 g) vo vode (40 ml). Táto reakčná zmes sa potom premiešavala pri teplote miestnosti počas noci. K tejto reakčnej zmesi sa potom pridal 1N roztok kyseliny chlorovodíkovej (60 ml) a vodná vrstva sa extrahovala EtOAc (250 ml). Organická vrstva sa premyla soľankou (200 ml) a usušila (síranom horečnatým). Používané rozpúšťadlo sa odparilo vo vákuu, čím sa získal surový produkt, ktorý sa potom prečistil rekryštalizáciou zo zmesi EtOAc/éter v pomere 1 : 1, čím sa získalo 4,4 g požadovanej titulnej zlúčeniny.

10 (f) 3-Chlór-1-metyl-5-[metyl-(4'-trifluórmetyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]-1H-indol-2-karboxylová kyselina

V alternatívnom uskutočnení k stupňu (e) možno produkt podľa stupňa (d), v ktorom R⁹ znamená atóm vodíka, prípadne alkylovať bežne známymi postupmi podľa doterajšieho stavu techniky. Napríklad pri príprave zlúčeniny, v ktorej R⁹ znamená metylovú skupinu, možno produkt získaný v stupni (d) spracovať Me₂SO₄ v prítomnosti hydroxidu draselného KOH, uhličitanu draselného K₂CO₃ a Bu₄NHSO₄ vo vhodnom rozpúšťadle, ako je napríklad toluén, za súčasného zahrievania na teplotu 70 °C a za miešania, pričom toto spracovávanie prebieha počas 30 minút. Po ochladení na teplotu miestnosti sa táto reakčná zmes zriedi 1N roztokom kyseliny chlorovodíkovej a premiešava počas 10 minút. Potom sa pridá EtOAc (100 ml) a organická vrstva sa premyje soľankou, usuší (síranom horečnatým) a použité rozpúšťadlo sa odstráni vo vákuu, čím sa získa produkt, v ktorom R⁹ znamená metylovú skupinu, a produkt sa vhodným spôsobom prečistí, napríklad rekryštalizáciou zo zmesi EtOAc/izooktán v pomere 1 : 2.

Výsledný indolester možno potom hydrolyzovať rovnakým spôsobom ako v stupni (e), to znamená nasledujúcim spôsobom: zlúčenina sa rozpustí v zmesi THF/metanol v pomere 3 : 1, pridá sa za miešania roztok hydroxidu sodného vo vode a táto reakčná zmes sa premiešava pri teplote miestnosti počas noci. K tejto reakčnej zmesi sa potom pridá 1N roztok kyseliny chlorovodíkovej a vodná vrstva sa extrahuje EtOAc (asi 2 objemy). Organická vrstva sa premyje soľankou a usuší (síranom horečnatým). Používané rozpúšťadlo sa odparí vo vákuu, čím sa získa surový produkt, ktorý sa potom prečistí rekryštalizáciou zo zmesi EtOAc/éter v pomere 1 : 1, a týmto spôsobom sa pripraví indolkarboxylová kyselina všeobecného vzorca (AB1).

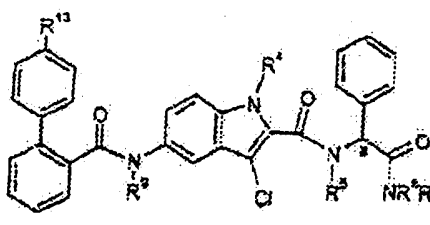
Produkty získané zo stupňov (e) a (f), to znamená zlúčeniny všeobecného vzorca (AB1), možno potom napojiť amidovými väzbami na zlúčeniny všeobecného vzorca (C) metódami bežne známymi z doterajšieho stavu techniky, ako je napríklad postup uvedený ďalej v stupni (g).

(g) [2-(Izopropylamino)-2-oxo-1-fenyletyl]amid kyseliny 3-chlór-1-metyl-5-[(4'-trifluórmetyl-bifenyl-2-karbonyl)-amino]-1H-indol-2-karboxylovej

Podľa tohto postupu sa produkt získaný zo stupňa (e) (v množstve 292,5 g, 0,619 mmol), hydrochloridová soľ (S)-N-izopropyl-2-fenylglycinamidu (182,1 mg, 0,797 mmol), PyBroP (415,8 mg, 0,865 mmol) suspendovali v bezvodom dichlórmetáne CH₂Cl₂ (6 ml), načo potom nasledoval prídavok DIEA (0,36 ml, 2,07 mmol). Táto reakčná zmes sa potom premiešavala pri teplote miestnosti počas 3,5 hodiny. Získaný produkt sa prečistil okamžitou chromatografickou metódou s použitím zmesi hexán/EtOAc v pomere 30 : 70, pričom týmto spôsobom sa získalo 345,5 mg požadovanej titulnej zlúčeniny.

Zlúčeniny podľa nasledujúcich príkladov 46 až 65 sa pripravili podobným spôsobom ako zlúčenina podľa príkladu 45, pozri skôr, pričom zlúčeniny podľa príkladov 65b až f sa pripravili podobným spôsobom ako zlúčenina podľa príkladu 65a, pozri ďalej.

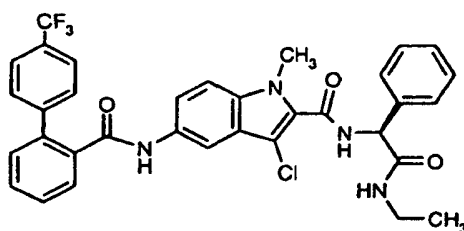
Tabuľka č. 5

									
Pr.	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁹	R ¹³	Mol. hmotn. (vypočít.)	MS (ná- jdené)	HPLC (minúty)
46	metyl	H	metyl	benzyl	H	trifluórmetyl	709,17	709,2	20,185
47	metyl	H	H	propin-3-yl	H	trifluórmetyl	643,07	643,2	15,244
48	metyl	H	H	izopropyl	H	trifluórmetyl	647,10	647,2	16,567
49	metyl	H	metyl	pyrid-3-yl	H	trifluórmetyl	710,16	710,2	8,513
50	metyl	H	H	propyl	H	trifluórmetyl	647,10	647,2	16,67

51	metyl	H	etyl	benzyl	H	trifluórmetyl	723,20	723,2	21,392
52	metyl	H	metyl	3-chlórbenzyl	H	trifluórmetyl	743,61	744,2	20,578
53	metyl	H	metyl	benzyl	metyl	trifluórmetyl	723,20	723,2	21,202
54	metyl	H	H	etyl	metyl	trifluórmetyl	647,10	647,2	15,615
55	metyl	H	H	izopropyl	metyl	trifluórmetyl	661,1	661,2	17,161
56	metyl	H	metyl	pyrid-3-yl	metyl	trifluórmetyl	724,18	724,2	9,154
57	H	H	metyl	benzyl	H	trifluórmetyl	695,14	695,2	19,131
58	etyl	H	metyl	benzyl	H	trifluórmetyl	723,20	723,2	21,172
59	etyl	H	H	4-metoxi-benzyl	H	trifluórmetyl	739,20	739,2	18,345
60	metyl	metyl	metyl	benzyl	H	trifluórmetyl	709,22	709,2	8,966
61	metoxy-metyl	H	metyl	benzyl	H	trifluórmetyl	739,20	739,2	19,677
62	metyl	H	H	propyl	H	H	579,10	579,2	14,388
63	metyl	H	H	izopropyl	H	H	579,10	579,2	14,327
64	metyl	H	metyl	pyrid-2-yl	H	H	642,16	642,2	11,303
65	metyl	H	metyl	pyrid-3-yl	H	H	642,16	642,2	6,322
65b	metyl	H	metyl	etyl	H	trifluórmetyl	633,12	633,2	4,318
65c	metyl	H	H	4-metylbenzyl	H	trifluórmetyl	695,19	695,2	11,147
65d	metyl	H	H	propyl	H	trifluórmetyl	633,12	633,2	6,923
65e	metyl	H	etyl	etyl	H	trifluórmetyl	647,15	647,2	5,071
65f	metyl	H	H	metyl	H	trifluórmetyl	605,06	605,2	5,433

Príklad 65a

[2-(Etylamino)-2-oxo-1-fenyletyl]amid 3-chlór-1-metyl-5-[(4'-trifluórmetyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]-1H-indol-2-karboxylovej kyseliny



5

(a) Podľa tohto postupu sa 3-chlór-1-metyl-5-[(4'-trifluórmetyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]-1H-indol-2-karboxylová kyselina (v množstve 3,41 g, čo je 6,6 mmol), hydrochlórídová soľ N,O-dimetylhydroxylamínu (0,938 g, 9,4 mmol) a PyBroP (4,50 g, 9,4 mmol) suspendovali v dichlórmetáne CH_2Cl_2 (60 ml), pričom potom nasledoval prídavok diizopropyletylamínu a takto získaná výsledná reakčná zmes sa potom premiešavala pri teplote miestnosti počas niekoľko hodín. Takto získaný reakčný roztok sa potom skoncentroval na objem približne 25 ml a potom sa priamo aplikoval na náplň okamžitej chromatografickej kolóny, pričom ako elučné činidlo sa použila zmes EtOAc/hexán v pomere 30 : 70 a týmto spôsobom sa získalo 2,86 g titulnej zlúčeniny.

15

(b) (3-Chlór-2-formyl-1-metyl-1H-indol-5-yl)-amid kyseliny 4'-trifluórmetyl-bifenyl-2-karboxylovej

Podľa tohto postupu sa k roztoku obsahujúcemu produkt získaný v stupni (a) (v množstve 1,56 g, 3,02 mmol) v THF (25 ml) pri teplote -78°C pridal DIBAL v THF (1,0 M roztok, 12 ml), pričom takto získaná reakčná zmes sa potom premiešavala pri teplote -78°C počas 6 hodín. Táto reakčná zmes sa potom zriedila hydrogensíranom sodným NaHSO_4 (0,25 M roztok, 86 ml) a EtOAc (115 ml) a získaná vodná vrstva sa potom extrahovala EtOAc (dva podiely po 100 ml). Organické vrstvy sa spojili a tento spojený podiel sa potom usušil (síranom horečnatým) a skoncentroval vo vákuu na objem približne 30 ml. Získaný produkt sa potom prečistil okamžitou chromatografickou metódou, pričom sa ako elučné činidlo použila zmes EtOAc/hexán v pomere 1 : 1 a týmto spôsobom sa pripravilo 0,706 g požadovanej titulnej zlúčeniny.

25

(c) [2-(Etylamino)-2-oxo-1-fenyletyl]amid 3-chlór-1-metyl-5-[(4'-trifluórmetyl-bifenyl-2-karbonyl)-amino]-1H-indol-2-karboxylovej kyseliny

Podľa tohto postupu sa produkt získaný postupom podľa uvedeného stupňa (b) (v množstve 407,5 g, čo je 0,892 mmol), hydrochlórídová soľ (S)-N-etyl-2-fenylglycinamidu (316,3 mg, 1,47 mmol) a kyselina octová

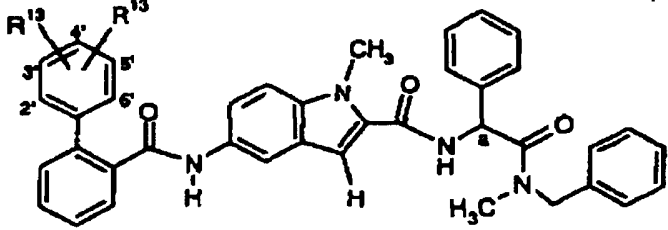
(10 kvapiek) suspendovali v dichlórmétáne CH_2Cl_2 (25 ml), pričom takto získaná reakčná zmes sa potom premiešavala pri teplote miestnosti počas 20 minút. V ďalšom postupe sa potom pridal $\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$ (2,1 ekvivalentu) a táto reakčná zmes sa potom premiešavala pri teplote 50°C počas 5,5 hodiny. Potom sa pridal nasýtený roztok hydrogenuhličitanu sodného NaHCO_3 (8 ml) a trichlórmétán CHCl_3 (12 ml), pričom oddelená organická vrstva sa premyla vodou (6 ml) a potom sa skoncentrovala vo vákuu. Získaný produkt sa potom prečistil okamžitou chromatografickou metódou s použitím zmesi hexán/ EtOAc v pomere 30 : 70 a týmto spôsobom sa získalo 441,1 mg požadovanej titulnej zlúčeniny.

Príklady 66 až 85

Pri vykonávaní týchto postupov sa použila zlúčenina všeobecného vzorca (B1C), na ktorú sa amidovými väzbami pripojili substituované bifenylové „A“ skupiny, pričom sa získali zlúčeniny, ktoré sú uvedené v nasledujúcej tabuľke č. 6, a tieto postupy sa vykonávali nasledujúcim spôsobom.

Zásobný roztok obsahujúci zlúčeninu všeobecného vzorca (B1C) (v množstve 20,4 mg, čo je 0,0478 mmol), EDC (19,6 mg, 0,102 mmol) a DMAP (2,47 mg, 0,020 mmol) v dichlórmétáne CH_2Cl_2 (0,8 ml) sa pridal do reakčnej nádoby s objemom 1,8 ml obsahujúcej kyselinu (1,2 ekvivalentu) a takto získaná výsledná reakčná zmes sa pretrepávala pri teplote miestnosti počas noci. Do tejto reakčnej zmesi sa potom pridal 0,5 ml N,N-dimetyletyléndiamínu a táto reakčná zmes sa pretrepávala počas 18 hodín. Získaný produkt sa potom prečistil chromatografickou metódou na silikagéli, pričom ako elučné činidlo sa použila zmes $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$. Dosiahnuté výťažky sa pohybovali v rozmedzí od približne 70 % do približne 95 %.

Tabuľka č. 6

			
Príklad	R^{13}	iný R^{13} (ak je prítomný)	Molekulová hmotnosť
66	3'-fluór	5'-fluór	642,712
67	2'-fluór	4'-fluór	642,712
68	3'-trifluórmetyl	5'-trifluórmetyl	742,728
69	4'-chlór	-	641,176
70	3'-metyl	-	620,758
71	3'-karboxylová kyselina	-	650,741
72	3'-chlór	4'-fluór	659,166
73	4'-metoxy	-	652,822
74	3'-amino	-	621,746
75	3'-metoxy	-	636,757
76	3'-karboxymetyl	-	648,768
77	3'-karbamoylmetyl	-	663,783
78	4'-etenyl	-	632,769
79	2'-metoxy	4'-metoxy	666,7841
80	4'-hydroxymetyl	-	636,757
81	2'-metoxy	5'-chlór	671,202
82	4'-kyano	-	631,741
83	4-terc-butyl	-	662,839
84	3'-metoxy	4'-metoxy	666,7841
85	3'-fluór	4'-fluór	642,712

Príklad 86

{2-[Benzyl(metyl)amino]-2-oxo-1-fenyletyl}-amid kyseliny (S)-5-(2-butoxy-benzoylamino)-1-metyl-1H-indol-2-karboxylovej

(a) Etylster kyseliny 5-(2-acetoxy-benzoylamino)-1-metyl-1H-indol-2-karboxylovej

Podľa tohto postupu sa použil roztok etylesteru 5-amino-1-metylindol-2-karboxylovej kyseliny (v množ-

stve 12,86 g, čo je 58,92 mM) a diizopropyletylamínu (20,5 ml, 117,84 mM) v dichlórmetáne CH_2Cl_2 , ktorý sa pri teplote 0°C pridal do roztoku acetylsalicyloylchloridu v dichlórmetáne CH_2Cl_2 v priebehu intervalu 30 minút. Po skončení tohto prídavku sa chladiaci kúpeľ odstránil a získaná reakčná zmes sa potom nechala ohriať na teplotu miestnosti, načo sa táto zmes premiešavala pri tejto teplote počas 2 hodín. Takto získaná reakčná zmes sa potom previedla do oddeľovacieho lievika a tento roztok sa premyl 1N roztokom kyseliny chlorovodíkovej (150 ml) a vodným roztokom hydrogenuhlíčitanu sodného NaHCO_3 . Organická frakcia sa potom usušila s pomocou síranu horečnatého a potom sa tento podiel prefiltroval. Použitý rozpúšťadlo sa odstránilo za zníženého tlaku a týmto spôsobom sa získala požadovaná titulná zlúčenina.

(b) 5-(2-Hydroxy-benzoylamino)-1-metyl-1H-indol-2-karboxylová kyselina

Podľa tohto postupu sa použil produkt získaný v stupni (a) (v množstve 2,0 g, čo je 5,26 mM), ktorý sa rozpustil v THF (30 ml), metanole (10 ml) a vode (10 ml). Táto reakčná zmes sa potom spracovala hydroxidom lítym (882 mg, 21,04 mM) a získaná reakčná zmes sa potom premiešavala pri teplote miestnosti počas 3 hodín. Táto zmes sa potom koncentrovala na objem 15 ml, načo sa hodnota pH upravila na približne 3,0 s pomocou 1N roztoku kyseliny chlorovodíkovej. Táto reakčná zmes sa potom extrahovala trikrát etylacetátom (25 ml). Etylacetátové frakcie sa potom spojili, tento spojený podiel sa usušil síranom horečnatým, prefiltroval a skoncentroval, čím sa získala požadovaná titulná zlúčenina.

(c) [Benzyl(metyl)amino]-2-oxo-1-fenyletyl-amid kyseliny (S)-5-(2-hydroxy-benzoylamino)-1-metyl-1H-indol-2-karboxylovej

Podľa tohto postupu sa použil produkt získaný v stupni (b) (v množstve 1,36 g, čo je 4,38 mM), PyBroP (2,45 g, 5,26 mM) a (S)-N-benzyl-N-metyl-2-fenylglycínamid (1,91 g, 6,57 mM), pričom tieto zložky sa umiestnili do nádoby s guľatým dnom s objemom 50 ml. K tejto reakčnej zmesi sa pridal DMF (20 ml) a získaná zmes sa potom ochladila na teplotu 0°C a potom sa spracovala diizopropyletylamínom (3 ml, 17,52 mM). Po skončení tohto prídavku sa použitý chladiaci kúpeľ odstránil a získaná reakčná zmes sa premiešavala pri teplote miestnosti počas 16 hodín. Takto získaná zmes sa zriedila etylacetátom (120 ml) a táto zmes sa potom premyla 1N roztokom kyseliny chlorovodíkovej (20 ml), vodou (20 ml) a soľankou (20 ml). Etylacetát sa usušil síranom horečnatým MgSO_4 , tento podiel sa prefiltroval a skoncentroval. Získaný zvyšok sa potom prečistil okamžitou chromatografickou metódou na silikagéli, pričom sa ako elučné činidlo použil 5 % dietyléteru v dichlórmetáne CH_2Cl_2 .

(d) [Benzyl(metyl)amino]-2-oxo-1-fenyletyl-amid kyseliny (S)-5-(2-butoxy-benzoylamino)-1-metyl-1H-indol-2-karboxylovej

Podľa tohto postupu sa použil roztok obsahujúci produkt zo stupňa (c) (v množstve 120 mg, 0,22 mM), trifenylfosfín (68 mg, 0,26 mM) a alkohol (0,29 mM) v THF (2 ml), pričom do tohto roztoku sa pridal pri teplote 0°C DEAD (41 μl , 0,26 mM). Potom sa chladiaci kúpeľ odstránil a takto získaná reakčná zmes sa premiešavala pri teplote miestnosti počas 16 hodín. Takto získaná zmes sa potom skoncentrovala na objem približne 200 μl a potom sa tento podiel aplikoval na preparatívnu TLC (chromatografia v tenkej vrstve) dosku (silikagél 60 F254, 1,0 mm, 20 cm x 20 cm). Táto doska sa potom eluovala 5 % dietyléterom v dichlórmetáne CH_2Cl_2 . Pás zodpovedajúci produktu sa zobral z tejto dosky. Takto získaný produkt sa potom vymyl zo silikagélu etylacetátom. Tento etylacetátový podiel sa potom skoncentroval, čím sa získal požadovaný titulný produkt.

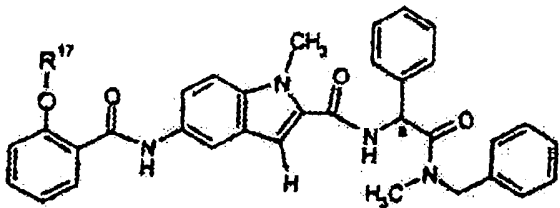
Molekulová hmotnosť (vypočítaná): 602,74;

MS: 603;

HPLC: 19,7 minúty.

Zlúčeniny podľa príkladov 87 až 98, ktoré sú uvedené v nasledujúcej tabuľke č. 7, sa pripravili podobným spôsobom, ako je postup v príklade 86.

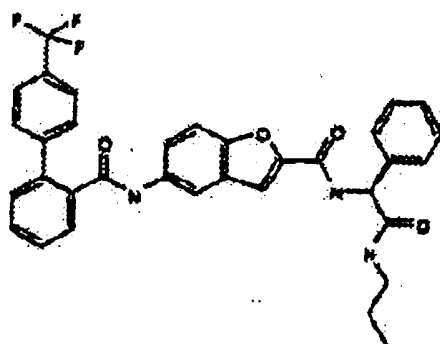
Tabuľka č. 7

				
Príklad	R ¹⁷	Molekulová hmotnosť (vypočítané)	MS	HPLC (minúty)
87	2-propyl	588,71	589	18,0

88	4-trifluórmetylbutyl	656,71	657	18,0
89	2-metylpropyl	602,74	603	19,7
90	2-metylbutyl	616,77	617	21,1
91	2-etylbutyl	630,79	631	22,3
92	alyl	586,7	587	17,1
93	cyklopentyl	614,75	615	20,0
94	metylcyklohexyl	642,8	643	22,7
95	metylcyklopropyl	600,72	601	18,5
96	2-fenoxyetyl	666,78	667	18,8
97	2-etoxyetyl	618,74	619	16,7
98	H	546,63	547	15,3

Príklad 99

[2-Oxo-1-fenyl-2-(propylamino)etyl]amid kyseliny 5-[(4'-trifluórmetyl-bifenyl-2-karbonyl)-amino]-benzofurán-2-karboxylovej



5

(a) Metylester kyseliny 5-nitrobenzofurán-2-karboxylovej

Podľa tohto postupu sa použila 5-nitrobenzofurán-2-karboxylová kyselina (10 g), ktorá sa rozpustila v metanole (200 ml) a chloroforme (100 ml) a takto získaná reakčná zmes sa potom ochladila na teplotu 0 °C. Za premiešavania sa týmto roztokom prebublával plyný chlorovodík tak dlho, kým sa nedosiahlo nasýtenie tohto roztoku. Táto reakčná zmes sa potom premiešavala pri teplote miestnosti počas noci, pričom sa vytvorila biela pevná látka. Zrazenina sa oddelila filtráciou a týmto spôsobom sa získalo 9,5 g požadovanej titulnej zlúčeniny.

15 (b) Metylester kyseliny 5-aminobenzofurán-2-karboxylovej

Podľa tohto postupu sa použil produkt získaný v stupni (a) (v množstve 6,9 g), ktorý sa rozpustil v THF (200 ml), načo potom nasledoval prídavok 10 % Pd/C (1 g) a táto výsledná reakčná zmes sa potom hydrogenovala pri tlaku 50 psi (približne 345 kPa) vodíka počas 2 hodín. Použitý katalyzátor sa potom odstránil filtráciou cez celit a použité rozpúšťadlo sa odstránilo vo vákuu, pričom sa týmto spôsobom získalo 5,9 g požadovanej titulnej zlúčeniny.

20

(c) Metylester kyseliny 5-[(4'-trifluórmetyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]benzofurán-2-karboxylovej

Podľa tohto postupu sa použila kyselina 4'-trifluórmetyl-2-bifenylkarboxylová (9,14 g), ktorá sa rozpustila v dichlórmetáne CH₂Cl₂, načo potom nasledoval prídavok oxalylchloridu (4,49 ml). Za miešania sa potom pridalo DMF (0,5 ml) a miešanie tejto reakčnej zmesi sa vykonávalo ďalej počas 1 hodiny. Použitý rozpúšťadlo a prebytok oxalylchloridu sa potom odstránilo vo vákuu, pričom získaný zvyšok sa rozpustil v dichlórmetáne CH₂Cl₂, načo potom nasledoval prídavok produktu zo stupňa (b) (5,8 g) a pyridínu (7,36 ml). Tento reakčný roztok sa potom premiešaval pri teplote miestnosti počas noci. Takto získaná reakčná zmes sa potom skoncentrovala vo vákuu a získaný zvyšok sa potom rozpustil v EtOAc (500 ml), načo sa tento podiel premyl nasýteným roztokom hydrogenuhlčitanu sodného NaHCO₃ (dva podiely po 50 ml), vodou (50 ml), 1N roztokom kyseliny chlorovodíkovej (dva podiely po 50 ml) a soľankou (50 ml). Po usušení pomocou síranu hořečnatého sa použité rozpúšťadlo odstránilo vo vákuu, čím sa získal surový produkt, ktorý sa potom prečistil rekryštalizáciou zo zmesi EtOAc/hexán, pričom týmto spôsobom sa získalo 8,4 g požadovanej titulnej zlúčeniny.

35

(d) 5-[(4'-Trifluórmetyl-bifenyl-2-karbonyl)-amino]-benzofurán-2-karboxylová kyselina

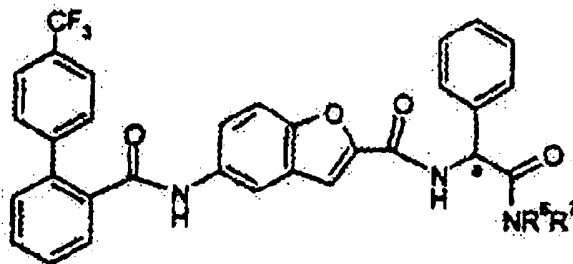
Podľa tohto postupu sa produkt získaný v stupni (c) (v množstve 8,1 g) rozpustil v THF (100 ml) a metanole (100 ml). Za miešania sa potom pridal hydroxid lítny (2 g) vo vode (100 ml). Takto získaná reakčná zmes sa potom premiešavala pri teplote miestnosti počas 3 minút. Takto získaný reakčný roztok sa potom skoncentroval vo vákuu, načo sa okyslil pridaním 1N roztoku kyseliny chlorovodíkovej. Takto získaný produkt sa potom extrahoval éterom (dva podiely po 300 ml), organické vrstvy sa spojili a tento spojený podiel sa potom premyl soľankou (dva podiely po 50 ml) a potom sa usušil síranom horečnatým MgSO_4 . Táto organická vrstva sa potom skoncentrovala vo vákuu, pričom týmto spôsobom sa získal surový produkt, ktorý sa prečistil rekryštalizáciou zo zmesi éter/hexán a týmto spôsobom sa získalo 7,1 g titulnej zlúčeniny.

(e) [2-Oxo-1-fenyl-2-(propylamino)etyl]amid kyseliny 5-[(4'-trifluórmetyl-bifenyl-2-karbonyl)-amino]-benzofurán-2-karboxylovej

Podľa tohto postupu sa použil produkt získaný v stupni (d) (v množstve 100 mg, čo je 0,235 mmol), hydrochlórídová soľ (S)-N-propyl-2-fenylglycínamidu (1 ekvivalent) a PyBroP (1,1 ekvivalentu), pričom tieto látky sa rozpustili v dichlórmetáne CH_2Cl_2 (2 ml), načo potom nasledoval prídavok diizopropyletylamínu (3 ekvivalenty) a takto získaná reakčná zmes sa potom premiešavala pri teplote miestnosti počas 2 hodín. Použitie rozpúšťadla sa potom odparilo a získaný produkt sa potom prečistil preparatívnou TLC (chromatografia v tenkej vrstve) metódou, pričom ako elučné činidlo sa použila zmes EtOAc/hexán, a týmto spôsobom sa získalo 79 mg produktu.

Zlúčeniny podľa príkladov 100 až 112 boli pripravené podobným spôsobom ako zlúčeniny podľa príkladu 99. V príkladoch 102, 103 a 108 sú substituenty R^6 a R^7 spojené s atómom dusíka, ku ktorému sú pripojené a spoločne tvoria uvedenú heterocyklylovú skupinu.

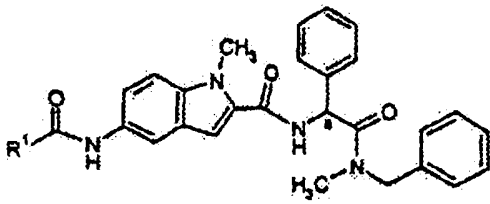
Tabul'ka č. 8



Príklad	R ^e	R ⁷	Molek. hmotnosť (vy- poč.)	MS (nájdené)	HPLC (minúty)
100	H	cyklopropylmetyl	611,626	612,2	15,311
101	H	cyklopropyl	597,599	598,2	13,539
102		piperidin-1-yl	625,653	626,2	17,696
103		morfolin-4-yl	627,626	628,2	13,755
104	H	cyklopentyl	625,653	626,2	16,677
105	H	3-fluórbenzyl	665,65	666,2	16,705
106	H	2-metyl-but-1-yl	627,6689	628,2	17,825
107	metyl	metyl	585,588	586,2	14,26
108		azetidinyľ	597,599	598,2	13,51
109	H	4-metoxýbenzyl	677,686	678,2	16,075
110	H	3,4-difluórbenzyl	683,6409	684,2	16,955
111	H	2,3-difluórbenzyl	683,6409	684,2	16,961
112	H	2-fluór-4-trifluór- metylbenzyl	733,6489	733,2	18,899

V nasledujúcej tabuľke č. 9 sú uvedené príklady ďalších zlúčenín podľa predloženého vynálezu, ktoré boli pripravené metódami opísanými skôr, hlavne metódami opísanými v príkladoch 66 až 85.

Tabuľka č. 9

				
Príklad	R¹	Molekulová hmotnosť (vypoč.)	MS (nájdené)	HPLC (minúty)
113	izopropylmetyl	524,668	525,2	14,958
114	2-metoxifenyl	560,658	561,2	15,07
115	2-metyl-5-chlórfenyl	579,104	579,2	16,683
116	1-hydroxy-cykloprop-1-yl	552,679	553,2	13,013
117	2-metyl-4-chlórfenyl	579,104	579,2	16,651
118	(norborn-2-yl)-metyl	562,718	563,2	17,288
119	cyklobutyl	508,625	509,2	11,734
120	fenoxyetylmetyl	588,712	589,2	17,118
121	5-bróm-fur-2-yl	599,489	600,2	14,651
122	1-fenyl-cyklopent-1-yl	598,751	599,2	18,913
123	naft-1-yl	580,692	581,2	15,995
124	3-chlór-tien-2-yl	571,102	571,2	15,847
125	perfluóretyl	572,539	573,2	16,771
126	2-(pyrol-1-yl)-fenyl	595,707	596,2	15,497
127	izochinolin-1-yl	581,68	582,2	16,432

Farmaceutické prostriedky

Perorálne aplikovanými pevnými formami zlúčenín podľa predloženého vynálezu, ktorých príklady boli uvedené skôr, sú vo výhodnom uskutočnení podľa predloženého vynálezu tablety, prášky alebo granuly, ktoré zvyčajne obsahujú len aktívnu látku alebo aktívne látky alebo vo výhodnom uskutočnení tieto látky v kombinácii s pomocnými látkami/excipientmi, ktoré zlepšujú spracovávacie charakteristiky účinnej látky.

V prípade tabliet predstavuje obsah účinnej látky zvyčajne menej ako 50 % hmotnostných tohto prostriedku a vo výhodnom uskutočnení podľa predloženého vynálezu tvorí podiel 10 % hmotnostných, napríklad 2,5 % hmotnostného. Prevažný podiel tohto prostriedku tvoria plnidlá, riedidlá, dezintegračné látky, lubrikačné činidlá a prípadne aromatizačné látky. Zloženie a obsah týchto všeobecne používaných pomocných látok (excipientov) je z doterajšieho stavu techniky v tomto odbore dobre známe. Podľa predloženého vynálezu sú výhodnými plnidlami/riedidlami zmesi dvoch alebo viacerých nasledujúcich látok: avicel, manitol, laktóza (všetky typy), škrob a fosforečnan vápenatý. Tieto zmesi plnidlo/riedidlo zvyčajne obsahujú menej ako 98 % hmotnostných prípravku, a vo výhodnom uskutočnení menej ako 95 % hmotnostných, napríklad 93,5 % hmotnostného. Medzi výhodné dezintegračné prostriedky patria Ac-di-sol, Explotab™, škrob a laurylsíran sodný (SLS), ktorý je rovnako známy ako zmäčacie činidlo. V prípade, že sú tieto činidlá prítomné, potom zvyčajne tvoria menej ako 10 % hmotnostných prostriedku a vo výhodnom uskutočnení podľa predloženého vynálezu menej ako 5 % hmotnostných, napríklad 3 % hmotnostné. Výhodným lubrikačným činidlom je stearát horečnatý. V prípade, že toto činidlo je prítomné, potom zvyčajne tvorí menej ako 5 % hmotnostných prostriedku a vo výhodnom uskutočnení menej ako 3 % hmotnostné, napríklad 1 % hmotnostné. V prípade, že sú tieto činidlá prítomné, potom tvoria menej ako 60 % hmotnostných prostriedku, vo výhodnom uskutočnení podiel menší ako 40 % hmotnostných, napríklad 10 až 20 % hmotnostných. Konkrétne príklady týchto prípravkov vo forme tabliet obsahujúcich zlúčeniny podľa predloženého vynálezu sú uvedené v nasledujúcej tabuľke č. 10.

Tieto prostriedky, uvedené v nasledujúcej tabuľke č. 10, je možné vyrobiť štandardnými tabletovacími postupmi, ako je napríklad priame komprimovanie alebo granulácia za mokra, za sucha alebo granulácia taveniny, ďalej proces stuženia taveniny a extrudovanie. Jadrá týchto tabliet môžu byť jednovrstvové alebo viacvrstvové, pričom je možné ich vybaviť povlakom, pričom sa použijú bežné vhodné potahovacie látky.

Tabuľka č. 10 - Príklady prípravkov vo forme tabliet pre zlúčeniny všeobecného vzorca (1), ktoré sú obsiahnuté vo všetkých uvedených prostriedkoch v množstve 2,5 % hmotnostného

Plnidlo/riedidlo	Dezintegračné/ zmáčacie činidlo	Príchut'	Lubrikant
Avicel/manitol 1 : 2 (93,5 %)	Ac-di-Sol 3 %	-	Stearát horečnatý 1 %
Manitol/DcP 2 : 1 (93,5 %)	Ac-di-Sol 3 %	-	Stearát horečnatý 1 %
Avicel/DcP 2 : 1 (93,5 %)	Ac-di-Sol 3 %	-	Stearát horečnatý 1 %
Avicel/Fast Flo Laktóza 1 : 2 (93,5 %)	Ac-di-Sol 3 %	-	Stearát horečnatý 1 %
Avicel/manitol 1 : 2 (73,5 %)	Ac-di-Sol 3 %	Pivovarské kvasnice 20 %	Stearát horečnatý 1 %
Manitol/DcP 2 : 1 (73,5 %)	Ac-di-Sol 3 %	Pivovarské kvasnice 20 %	Stearát horečnatý 1 %
Avicel/manitol 1 : 2 (92,5 %)	Ac-di-Sol 3 % + Sis 1 %		Stearát horečnatý 1 %
Avicel/Manitol 1 : 2 (72,5 %)	Ac-di-Sol 3 % + Sis 1 %	Pivovarské kvasnice 20 %	Stearát horečnatý 1 %
Avicel/Manitol 1 : 2 (92,5 %)	Explotab 4 %	-	Stearát horečnatý 1 %
Avicel/Manitol 1 : 2 (93,5 %)	Ac-di-Sol 3 %	-	Stearylfumarát sodný 1 %
Avicel/DcP 2 : 1 (62,5 %)	Ac-di-Sol 3 % + Sis = 1 %	Kvasničný extrakt 10 % Pivovarské kvasnice 20 %	Stearát horečnatý 1 %

- 5 Perorálnymi kvapalnými formami, ktoré obsahujú zlúčeniny podľa predloženého vynálezu, sú vo výhodnom uskutočnení roztoky, v ktorých je účinná (aktívna) látka úplne rozpustená. Ako príklad týchto rozpúšťadiel možno uviesť všetky farmaceuticky používané rozpúšťadlá na perorálne podávanie, pričom výhodne sú to látky, v ktorých majú zlúčeniny podľa predloženého vynálezu dobrú rozpustnosť, to znamená polyetylén-glykol, polypropylénglykol, jedlé oleje a systémy na báze glycerolu a glyceridu. Tieto systémy na báze glycerolu a glyceridu môžu vo výhodnom uskutočnení obsahovať nasledujúce činidlá (a chemické látky podobné týmto činidlám), napríklad: Captex 355 EP, Crodamol GTC/C alebo Labrafac CC, triacetín, Capmul CMC, Miglyols (812, 829, 840), Labrafil M1944CS, Peceol a Maisine 35-1. Presné zloženie týchto činidiel a zdroje ich získania sú uvedené v nasledujúcej tabuľke č. 11. Tieto rozpúšťadlá zvyčajne tvoria prevažnú časť tohto prostriedku, napríklad podiel väčší ako 50 %, vo výhodnom uskutočnení podľa vynálezu podiel väčší ako 80 %, napríklad podiel 95 % a podľa najvýhodnejšieho uskutočnenia podiel väčší ako 99 %. Rovnako je možné do týchto prostriedkov spolu s týmito rozpúšťadlami pridať pomocné látky a aditíva, v zásade ako činidlá maskujúce príchut', činidlá zlepšujúce chuť a aromatizačné činidlá, ďalej antioxidanty, stabilizačné prí-

- 20 Tabuľka č. 11 - Ochranné známky, chemické zloženie a komerčné zdroje získania niektorých systémov na báze glycerolu a glyceridu

Ochranná známka	Chemické zloženie	Komerčný zdroj
Triacetín	Glyceroltriacetát	Abitec
Capmul CMC	Glycerolkaprylát/kaprát	Abitec
Miglyol 812	Triglyceridkaprát/sukcinát	Condea
Miglyol 829	Triglyceridkaprát/kaprát/sukcinát	Condea
Miglyol 840	Propylénglykoldikaprát/dikaprát	Condea
Labrafil M 1944 CS	Oleoylmakrogol-6-glyceridy	Gattefosse
Maisine 35-1	Glycerolmonolinoát	Gattefosse
Peceol	Glycerolmonooleát	Gattefosse
Captex 355 EP	Triglycerid s priemernou dĺžkou reťazca	Abitec
Crodamol GTC/C	Triglycerid s priemernou dĺžkou reťazca	Croda
Labrafac CC	Triglycerid s priemernou dĺžkou reťazca	Gattefosse

Výhodné perorálne roztoky obsahujú účinné zlúčeniny podľa predloženého vynálezu v množstve až 1 % hmotnostné, pričom táto látka je rozpustená v triglyceridovom oleji s priemernou dĺžkou reťazca Pharm. Eur. alebo v podobnom inom rozpúšťadle (pozri uvedená tabuľka č. 11).

Podľa jedného z výhodných uskutočnení roztoku podľa predloženého vynálezu obsahuje tento roztok účinnú zlúčeninu (S)-N-{2-[benzyl-(metyl)amino]-2-oxo-1-fenyletyl}-1-metyl-5-[4'-(trifluórmetyl)][1,1'-bifeny]-2-karboxamido]-1H-indol-2-karboxamid podľa predloženého vynálezu, pozri príklad 44, v koncentrácii až 0,6 mg na ml v triglyceridovom oleji s priemernou dĺžkou reťazca Pharm. Eur.

Podľa obzvlášť výhodného uskutočnenia roztoku podľa predloženého vynálezu obsahuje tento roztok účinnú zlúčeninu (S)-N-{2-[benzyl-(metyl)amino]-2-oxo-1-fenyletyl}-1-metyl-5-[4'-(trifluórmetyl)][1,1'-bifeny]-2-karboxamido]-1H-indol-2-karboxamid podľa predloženého vynálezu, pozri príklad 44, v koncentrácii až 0,6 mg na ml v Captex 355 EP, Cromadol GTC/C alebo Labrafac CC.

Podľa ešte obzvlášť výhodného uskutočnenia roztoku podľa predloženého vynálezu obsahuje tento roztok účinnú zlúčeninu, (S)-N-{2-[benzyl(metyl)amino]-2-oxo-1-fenyletyl}-1-metyl-5-[4'-(trifluórmetyl)][1,1'-bifeny]-2-karboxamido]-1H-indol-2-karboxamid podľa predloženého vynálezu, pozri príklad 44, v koncentrácii až 0,5 mg na ml Captex 355 EP alebo Cromadol GTC/C.

Výhodné uvedené roztoky možno pripraviť postupom zahrňujúcim skombinovanie jednotlivých zložiek s použitím mechanického alebo ultrazvukového miešania pri ľubovoľnej teplote takým spôsobom, ktorý je výhodný z hľadiska rýchlosti rozpúšťania.

Vo výhodnom uskutočnení tento postup zahrňuje skombinovanie jednotlivých komponentov s použitím mechanického miešania pri teplote až 70 °C, pričom potom nasleduje filtrácia kvôli dosiahnutiu čírosti roztoku.

Najviac výhodný postup zahrňuje pridávanie účinnej látky podľa predloženého vynálezu, (S)-N-{2-[benzyl(metyl)amino]-2-oxo-1-fenyletyl}-1-metyl-5-[4'-(trifluórmetyl)][1,1'-bifeny]-2-karboxamido]-1H-indol-2-karboxamidu, pozri príklad 44, za mechanického miešania do Captex 355 EP, Cromadol GTC/C alebo Labrafac CC, ktorý sa zahrial vopred na teplotu až 70 °C, načo potom nasleduje ochladenie a filtrácia kvôli zaisteniu čírosti tohto roztoku.

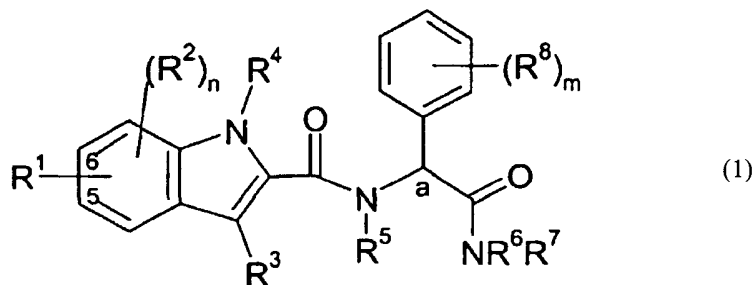
Podľa ešte výhodnejšieho uskutočnenia zahrňuje tento postup pridávanie účinnej látky podľa predloženého vynálezu, (S)-N-{2-[benzyl(metyl)amino]-2-oxo-1-fenyletyl}-1-metyl-5-[4'-(trifluórmetyl)][1,1'-bifeny]-2-karboxamido]-1H-indol-2-karboxamidu, pozri uvedený príklad 44, za mechanického miešania do Captex 355 EP alebo Cromadol GTC/C, ktorý sa zahrial vopred na teplotu pohybujúcu sa v rozmedzí od 50 °C do 70 °C, načo potom nasleduje ochladenie a filtrácia kvôli zaisteniu čírosti tohto roztoku.

Rozsah predloženého vynálezu sa neobmedzuje na špecifické uvedené uskutočnenia, ktoré sú len ilustratívne a ktoré vysvetľujú jednotlivé aspekty tohto vynálezu, pričom v rozsahu riešenia podľa vynálezu sú rovnako funkčne ekvivalentné metódy a zložky. Odborníkom pracujúcim v danom odbore budú zrejme rôzne modifikácie predloženého vynálezu, okrem detailne opísaného predchádzajúceho opisu a konkrétnych príkladov, ktoré rovnako patria do rozsahu tohto vynálezu. V rozsahu riešenia podľa vynálezu sú všetky modifikácie patriace do rozsahu nasledujúcich patentových nárokov.

Všetky referencie citované v opise predloženého vynálezu tu slúžia celým svojím obsahom ako odkazový materiál na všetky uvedené účely.

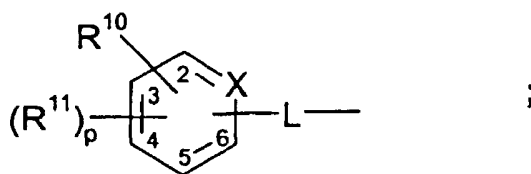
PATENTOVÉ NÁROKY

1. Zlúčenina všeobecného vzorca (1):



alebo farmaceuticky prijateľná soľ tejto zlúčeniny, alebo stereoizomér tejto zlúčeniny, v ktorej:

R¹ znamená substituent na polohe 5 alebo 6 zlúčeniny všeobecného vzorca (1), pričom znamená zvyšok všeobecného vzorca:



a je chirálny uhlík

m je číslo 0,

n je číslo 0,

p je číslo 0 alebo 1,

L znamená skupinu $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)-$,

X znamená skupinu $\text{C}(\text{R}^c)$,

R^{11} je halogén, kyanoskupinu, nitroskupinu, azidovú skupinu, amínovú skupinu, hydroxyskupinu, alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka, alkoxyskupinu obsahujúcu 2 až 6 atómov uhlíka, metoxyskupinu, alkoxyalkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka v alkylovej časti a 1 až 6 atómov uhlíka v alkoxy-časti, mono-, di- alebo tri-halogénalkylovú skupinu obsahujúcu 2 až 6 atómov uhlíka v alkylovej časti, perfluóralkylovú skupinu obsahujúcu 2 až 4 atómy uhlíka v alkylovej časti, trifluórmetylovú skupinu, trifluórmetylalkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 5 atómov uhlíka v alkylovej časti, mono-, di- alebo tri-halogénalkoxyskupinu obsahujúcu 2 až 6 atómov uhlíka v alkoxy-časti, trifluórmetylalkoxyskupinu obsahujúcu 1 až 5 atómov uhlíka v alkoxy-časti, alkyltioskupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka v alkylovej časti, hydroxyalkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka v alkylovej časti, skupinu cykloalkyl(CR^aR^b)_q obsahujúcu 3 až 8 atómov uhlíka v cykloalkylovej časti, alkenylovú skupinu obsahujúcu 2 až 6 atómov uhlíka, alkylovú skupinu obsahujúcu 2 až 6 atómov uhlíka, alkylamínovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka v alkylovej časti, dialkylamínovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka v každej alkylovej časti, skupinu aminoalkyl- obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka v alkylovej časti, $-(\text{CR}^a\text{R}^b)_q\text{NR}^a\text{R}^{14}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^{14}$, $-\text{NR}^{14}\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$, $-\text{NR}^{14}\text{OR}^{15}$, $-\text{CH}=\text{NOR}^{15}$, $-\text{NR}^{14}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$, $-\text{NR}^{14}\text{S}(\text{O})_j\text{R}^{15}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$, $-\text{C}(\text{S})\text{R}^{15}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{15}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^{14}$, $-\text{S}(\text{O})_j\text{R}^{15}$ alebo $-(\text{CR}^a\text{R}^b)_q\text{S}(\text{O})_j\text{R}^{15}$,

R^{12} znamená halogén, hydroxyskupinu, alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka, metoxyskupinu, alkoxyskupinu obsahujúcu 2 až 6 atómov uhlíka, alkoxyalkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka v alkylovej časti a 1 až 6 atómov uhlíka v alkoxy-časti, mono-, di- alebo tri-halogénalkylovú skupinu obsahujúcu 2 až 6 atómov uhlíka v alkylovej časti, trifluórmetylovú skupinu, trifluórmetylalkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 5 atómov uhlíka v alkylovej časti, mono-, di- alebo tri-halogénalkoxyskupinu obsahujúcu 2 až 6 atómov uhlíka v alkoxy-časti, trifluórmetylalkoxyskupinu obsahujúcu 1 až 5 atómov uhlíka v alkoxy-časti, alkyltioskupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka v alkylovej časti, hydroxyalkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka v alkylovej časti;

R^{13} znamená halogén, hydroxyskupinu, amínovú skupinu kyanoskupinu, alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka, alkenylovú skupinu obsahujúcu 2 až 6 atómov uhlíka, metoxyskupinu, alkoxyskupinu obsahujúcu 2 až 6 atómov uhlíka, alkoxyalkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka v alkylovej časti a 1 až 6 atómov uhlíka v alkoxy-časti, mono-, di- alebo tri-halogénalkylovú skupinu obsahujúcu 2 až 6 atómov uhlíka v alkylovej časti, trifluórmetylovú skupinu, trifluórmetylalkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 5 atómov uhlíka v alkylovej časti, mono-, di- alebo tri-halogénalkoxyskupinu obsahujúcu 2 až 6 atómov uhlíka v alkoxy-časti, trifluórmetylalkoxyskupinu obsahujúcu 1 až 5 atómov uhlíka v alkoxy-časti, alkyltioskupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka v alkylovej časti, hydroxyalkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka v alkylovej časti, skupinu $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ alebo $-\text{NR}^{14}\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$;

R^a a R^b každý jednotlivito navzájom od seba nezávisle znamenajú atóm vodíka alebo alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka,

R^c znamená atóm vodíka alebo skupinu R^{11} ,

q každé jednotlivito navzájom od seba nezávisle znamenajú číslo od 0 do 6,

j každé jednotlivito navzájom od seba nezávisle znamená 0, 1 alebo 2,

R^3 znamená atóm vodíka, atóm halogénu, alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka,

R^4 znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka, skupinu $-(\text{CR}^a\text{R}^b)_q\text{O}$ -alkyl obsahujúcu v alkylovej časti 1 až 6 atómov uhlíka,

r každé jednotlivito navzájom od seba nezávisle znamená číslo od 2 do 5,

R^5 , R^6 a R^9 každý jednotlivito navzájom od seba nezávisle znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka, skupinu $-(\text{CR}^a\text{R}^b)_q\text{O}$ -alkyl obsahujúcu v alkylovej časti 1 až 6 atómov uhlíka, skupinu $-(\text{CR}^a\text{R}^b)_q\text{R}^{15}$,

R^7 znamená skupinu fenylyl- Z^1 - alebo skupinu pyridyl- Z^1 -, v ktorých sú fenylová alebo pyridylová časť prípadne substituované jedným až piatimi substituentmi nezávisle zvolenými z R^{12} ,

Z^1 znamená skupinu $-(\text{CR}^a\text{R}^b)_v$ -,

v jednotlivito navzájom od seba nezávisle znamená číslo od 1 do 6,

R¹⁰ znamená fenylovú skupinu, ktorá je pripojená na polohu 3 substituentu R¹, pričom je prípadne substituovaná jedným R¹³,

R¹⁴ znamená atóm vodíka, alebo alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka; a

R¹⁵ znamená atóm vodíka, alebo alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka.

5 2. Zlúčenina podľa nároku 1, v ktorej L je pripojený na polohu 2 substituenta R¹ a na polohu 5 zlúčeniny všeobecného vzorca (1).

3. Zlúčenina podľa nároku 2, v ktorej R⁷ znamená skupinu fenylyl-Z¹-, v ktorej fenylová časť je prípadne substituovaná jedným až piatimi substituentmi nezávisle zvolenými zo súboru R¹², pričom Z¹ znamená skupinu -(CR^aR^b)_v- a kde v je číslo 1.

10 4. Zlúčenina podľa nároku 3, v ktorej Z¹ znamená skupinu -CH₂- a ďalej R⁴ znamená atóm vodíka, metylovú skupinu, etylovú skupinu, propylovú skupinu alebo metoxymetylovú skupinu.

5. Zlúčenina podľa nároku 4, v ktorej uhlíkový atóm označený „a“ vo všeobecnom vzorci (1) je v konfigurácii „(S)“, pričom

R⁶ znamená metylovú skupinu; a

15 R¹³ znamená trifluórmetylovú skupinu.

6. Zlúčenina podľa nároku 4, ktorou je (S)-N-{2-[benzyl(metyl)amino]-2-oxo-1-fenyletyl}-1-metyl-5-[4'-(trifluórmetyl)[1,1'-bifenyl]-2-karboxamido]-1H-indol-2-karboxamid.

7. Farmaceutická kompozícia, **v y z n a ě u j ú c a s a t ý m**, že obsahuje terapeuticky účinné množstvo zlúčeniny podľa niektorého z nárokov 1 až 6, alebo stereoizomér tejto zlúčeniny, farmaceuticky prijateľnú soľ tejto zlúčeniny v kombinácii s farmaceuticky prijateľnou nosičovou látkou alebo riedidlom.

8. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 7 na použitie na liečenie obezity u zvierat.

9. Zlúčenina podľa nároku 1, vybraná zo skupiny, do ktorej patria:

(benzylkarbamoyl-fenyl-metyl)amid kyseliny 1-etyl-5-[(4'-trifluórmetyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]-1H-indol-2-karboxylovej;

25 [(4-metoxi-benzylkarbamoyl)fenylmetyl]amid kyseliny 1-metyl-5-[(4'-trifluórmetyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]-1H-indol-2-karboxylovej;

[(benzyl-metyl-karbamoyl)fenylmetyl]amid kyseliny 1-propyl-5-[(4'-trifluórmetyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]-1H-indol-2-karboxylovej;

30 [(benzyl-metyl-karbamoyl)fenylmetyl]amid kyseliny 1-etyl-5-[(4'-trifluórmetyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]-1H-indol-2-karboxylovej;

[(3-metyl-benzylkarbamoyl)fenylmetyl]amid kyseliny 1-etyl-5-[(4'-trifluórmetyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]-1H-indol-2-karboxylovej;

[(4-fluor-benzylkarbamoyl)fenylmetyl]amid kyseliny 1-metyl-5-[(4'-trifluórmetyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]-1H-indol-2-karboxylovej;

35 [(benzyl-metyl-karbamoyl)fenylmetyl]amid kyseliny 1-metyl-5-[(6-metyl-4'-trifluórmetyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]-1H-indol-2-karboxylovej;

[(4-metoxi-benzylkarbamoyl)fenylmetyl]amid kyseliny 1-metyl-5-[(6-metyl-4'-trifluórmetyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]-1H-indol-2-karboxylovej;

40 [(benzyl-metyl-karbamoyl)fenylmetyl]amid kyseliny 3-chlór-1-metyl-5-[(4'-trifluórmetyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]-1H-indol-2-karboxylovej;

[(benzyl-etyl-karbamoyl)fenylmetyl]amid kyseliny 3-chlór-1-metyl-5-[(4'-trifluórmetyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]-1H-indol-2-karboxylovej;

{[(3-chlór-benzyl)metyl-karbamoyl]fenylmetyl}amid kyseliny 3-chlór-1-metyl-5-[(4'-trifluórmetyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]-1H-indol-2-karboxylovej;

45 [(benzyl-metyl-karbamoyl)fenylmetyl]amid kyseliny 3-chlór-1-metyl-5-[metyl-(4'-trifluórmetyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]-1H-indol-2-karboxylovej;

[(benzyl-metyl-karbamoyl)fenylmetyl]amid kyseliny 3-chlór-5-[(4'-trifluórmetyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]-1H-indol-2-karboxylovej;

50 [(benzyl-metyl-karbamoyl)fenylmetyl]amid kyseliny 3-chlór-1-etyl-5-[(4'-trifluórmetyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]-1H-indol-2-karboxylovej;

[(4-metoxi-benzylkarbamoyl)fenylmetyl]amid kyseliny 3-chlór-1-etyl-5-[(4'-trifluórmetyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]-1H-indol-2-karboxylovej;

[(benzyl-metyl-karbamoyl)fenylmetyl]amid kyseliny 3-chlór-1-metoxi-5-[(4'-trifluórmetyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]-1H-indol-2-karboxylovej; a

55 [(4-metyl-benzylkarbamoyl)fenylmetyl]amid kyseliny 3-chlór-1-metyl-5-[(4'-trifluórmetyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]-1H-indol-2-karboxylovej,

alebo farmaceuticky prijateľná soľ alebo stereoizomér týchto zlúčenín.

10. Zlúčenina vybraná zo skupiny, do ktorej patria:

60 (2-morfolin-4-yl-2-oxo-1-fenyletyl)amid kyseliny 1-propyl-5-[(4'-trifluórmetyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]-1H-indol-2-karboxylovej;

(2-oxo-1-fenyl-2-pyrolidin-1-yl-etyl)amid kyseliny 1-etyl-5-[(4'-trifluórmetyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]-1H-indol-2-karboxylovej;
 (2-oxo-1-fenyl-2-pyrolidin-1-yl-etyl)amid kyseliny 5-[(4'-trifluórmetyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]-1H-indol-2-karboxylovej;
 5 (2-morfolin-4-yl-2-oxo-1-fenyl-etyl)amid kyseliny 1-metyl-5-[(4'-trifluórmetyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]-1H-indol-2-karboxylovej;
 (2-oxo-1-fenyl-2-pyrolidin-1-yl-etyl)amid kyseliny 1-metyl-5-[(4'-trifluórmetyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]-1H-indol-2-karboxylovej;
 (2-morfolin-4-yl-2-oxo-1-fenyletyl)amid kyseliny 1-metyl-5-{[2-(4-trifluórmetyl-fenyl)pyridín-3-karbonyl]amino}-1H-indol-2-karboxylovej; a
 10 (2-oxo-1-fenyl-2-pyrolidin-1-yl-etyl)amid kyseliny 1-metyl-5-{[2-(4-trifluórmetyl-fenyl)pyridín-3-karbonyl]amino}-1H-indol-2-karboxylovej,
 alebo farmaceuticky prijateľná soľ alebo stereoizomér týchto zlúčenín.

11. Zlúčenina vybraná zo skupiny, do ktorej patria:

- 15 (butylkarbamoyl-fenylmetyl)amid kyseliny 1-propyl-5-[(4'-trifluórmetyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]-1H-indol-2-karboxylovej;
 [(butyl-metyl-karbamoyl)fenylmetyl]amid kyseliny 1-propyl-5-[(4'-trifluórmetyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]-1H-indol-2-karboxylovej;
 (dietylkarbamoyl-fenylmetyl)amid kyseliny 5-[(4'-trifluórmetyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]-1H-indol-2-karboxylovej;
 20 (izobutylkarbamoyl-fenylmetyl)amid kyseliny 1-etyl-5-[(4'-trifluórmetyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]-1H-indol-2-karboxylovej;
 [(metyl-propyl-karbamoyl)fenylmetyl]amid kyseliny 1-etyl-5-[(4'-trifluórmetyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]-1H-indol-2-karboxylovej;
 25 (fenyl-propylkarbamoyl-metyl)amid kyseliny 5-[(4'-trifluórmetyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]-1H-indol-2-karboxylovej;
 [(cyklopropylmetyl-karbamoyl)fenylmetyl]amid kyseliny 5-[(4'-trifluórmetyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]-1H-indol-2-karboxylovej;
 (metylkarbamoyl-fenylmetyl)amid kyseliny (S)-1-metyl-5-[(6-metyl-4'-trifluórmetyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]-1H-indol-2-karboxylovej;
 30 [(cyklopropylmetyl-karbamoyl)fenylmetyl]amid kyseliny 1-metyl-5-[(6-metyl-4'-trifluórmetyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]-1H-indol-2-karboxylovej;
 (fenyl-propylkarbamoyl-metyl)amid kyseliny 1-metyl-5-[(6-metyl-4'-trifluórmetyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]-1H-indol-2-karboxylovej;
 35 metylester kyseliny [2-({1-metyl-5-[(6-metyl-4'-trifluórmetyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]-1H-indol-2-karboxyl}-amino)-2-fenyl-acetyl]karbamovej;
 (fenyl-propenylkarbamoyl-metyl)amid kyseliny 1-metyl-5-[(6-metyl-4'-trifluórmetyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]-1H-indol-2-karboxylovej;
 (metylkarbamoyl-fenylmetyl)amid kyseliny 1-metyl-5-[(6-metyl-4'-trifluórmetyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]-1H-indol-2-karboxylovej;
 40 (dietylkarbamoyl-fenylmetyl)amid kyseliny 1-metyl-5-{[2-(4-trifluórmetyl-fenyl)pyridín-3-karbonyl]amino}-1H-indol-2-karboxylovej;
 [(cyklopropylmetyl-karbamoyl)fenylmetyl]amid kyseliny 1-metyl-5-{[2-(4-trifluórmetyl-fenyl)pyridín-3-karbonyl]amino}-1H-indol-2-karboxylovej;
 45 metylester kyseliny {2-[(1-metyl-5-{[2-(4-trifluórmetyl-fenyl)pyridín-3-karbonyl]amino}-1H-indol-2-karboxyl)amino]-2-fenyl-acetyl}-karbamovej;
 (fenyl-prop-2-ynylkarbamoyl-metyl)amid kyseliny 3-chlór-1-metyl-5-[(4'-trifluórmetyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]-1H-indol-2-karboxylovej;
 (izopropylkarbamoyl-fenylmetyl)amid kyseliny 3-chlór-1-metyl-5-[(4'-trifluórmetyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]-1H-indol-2-karboxylovej;
 50 (fenyl-propylkarbamoyl-metyl)amid kyseliny 3-chlór-1-metyl-5-[(4'-trifluórmetyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]-1H-indol-2-karboxylovej;
 (etylkarbamoyl-fenylmetyl)amid kyseliny 3-chlór-1-metyl-5-[metyl-(4'-trifluórmetyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]-1H-indol-2-karboxylovej;
 55 (izopropylkarbamoyl-fenylmetyl)amid kyseliny 3-chlór-1-metyl-5-[metyl-(4'-trifluórmetyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]-1H-indol-2-karboxylovej;
 (fenyl-propylkarbamoyl-metyl)amid kyseliny 5-[(bifenyl-2-karbonyl)amino]-3-chlór-1-metyl-1H-indol-2-karboxylovej;
 (izopropylkarbamoyl-fenylmetyl)amid kyseliny 5-[(bifenyl-2-karbonyl)amino]-3-chlór-1-metyl-1H-indol-2-karboxylovej;
 60 (izopropylkarbamoyl-fenylmetyl)amid kyseliny 5-[(bifenyl-2-karbonyl)amino]-3-chlór-1-metyl-1H-indol-2-karboxylovej;

- (etylkarbamoyl-fenylmetyl)amid kyseliny (S)-3-chlór-1-metyl-5-[(4'-trifluórmetyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]-1H-indol-2-karboxylovej;
 [(etyl-metyl-karbamoyl)-fenylmetyl]amid kyseliny 3-chlór-1-metyl-5-[(4'-trifluórmetyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]-1H-indol-2-karboxylovej;
 5 (fenyl-propylkarbamoyl-metyl)amid kyseliny 3-chlór-1-metyl-5-[(4'-trifluórmetyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]-1H-indol-2-karboxylovej;
 (dietylkarbamoyl-fenylmetyl)amid kyseliny 3-chlór-1-metyl-5-[(4'-trifluórmetyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]-1H-indol-2-karboxylovej; a
 (metylkarbamoyl-fenylmetyl)amid kyseliny 3-chlór-1-metyl-5-[(4'-trifluórmetyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]-1H-indol-2-karboxylovej,
 10 alebo farmaceuticky prijateľná soľ alebo stereoizomér týchto zlúčenín.
12. Zlúčenina vybraná zo skupiny, do ktorej patria:
 [(benzyl-metyl-karbamoyl)fenylmetyl]amid kyseliny 5-[(3', 5'-difluór-bifenyl-2-karbonyl)amino]-1-metyl-1H-indol-2-karboxylovej;
 15 [(benzyl-metyl-karbamoyl)fenylmetyl]amid kyseliny 5-[(2', 4'-difluór-bifenyl-2-karbonyl)amino]-1-metyl-1H-indol-2-karboxylovej;
 [(benzyl-metyl-karbamoyl)fenylmetyl]amid kyseliny 5-[(3', 5'-di-trifluórmetyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]-1-metyl-1H-indol-2-karboxylovej;
 [(benzyl-metyl-karbamoyl)fenylmetyl]amid kyseliny 5-[(4'-chlór-bifenyl-2-karbonyl)amino]-1-metyl-1H-indol-2-karboxylovej;
 20 [(benzyl-metyl-karbamoyl)fenylmetyl]amid kyseliny 5-[(3'-metyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]-1-metyl-1H-indol-2-karboxylovej;
 [(benzyl-metyl-karbamoyl)fenylmetyl]amid kyseliny 5-[(3'-chlór,5'-fluór-bifenyl-2-karbonyl)amino]-1-metyl-1H-indol-2-karboxylovej;
 25 [(benzyl-metyl-karbamoyl)fenylmetyl]amid kyseliny 5-[(4'-metoxy-bifenyl-2-karbonyl)amino]-1-metyl-1H-indol-2-karboxylovej;
 [(benzyl-metyl-karbamoyl)fenylmetyl]amid kyseliny 5-[(3'-amino-bifenyl-2-karbonyl)amino]-1-metyl-1H-indol-2-karboxylovej;
 [(benzyl-metyl-karbamoyl)fenylmetyl]amid kyseliny 5-[(3'-metoxy-bifenyl-2-karbonyl)amino]-1-metyl-1H-indol-2-karboxylovej;
 30 3'-amid 2-[(2-{[(benzyl-metyl-karbamoyl)fenylmetyl]karbamoyl}-1-metyl-1H-indol-5-yl)-amid] kyseliny bifeny-2,3'-dikarboxylovej;
 [(benzyl-metyl-karbamoyl)fenylmetyl]amid kyseliny 1-metyl-5-[(4'-vinyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]-1H-indol-2-karboxylovej;
 35 [(benzyl-metyl-karbamoyl)fenylmetyl]amid kyseliny 5-[(2', 4'-dimetoxi-bifenyl-2-karbonyl)amino]-1-metyl-1H-indol-2-karboxylovej;
 [(benzyl-metyl-karbamoyl)fenylmetyl]amid kyseliny 5-[(4'-hydroxymetyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]-1-metyl-1H-indol-2-karboxylovej;
 [(benzyl-metyl-karbamoyl)fenylmetyl]amid kyseliny 5-[(2'-metoxy, 5'-chlór-bifenyl-2-karbonyl)amino]-1-metyl-1H-indol-2-karboxylovej;
 40 [(benzyl-metyl-karbamoyl)fenylmetyl]amid kyseliny 5-[(4'-kyano-bifenyl-2-karbonyl)amino]-1-metyl-1H-indol-2-karboxylovej;
 [(benzyl-metyl-karbamoyl)fenylmetyl]amid kyseliny 5-[(4'-terc-butyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]-1-metyl-1H-indol-2-karboxylovej;
 45 [(benzyl-metyl-karbamoyl)fenylmetyl]amid kyseliny 5-[(3'-metoxy-bifenyl-2-karbonyl)amino]-1-metyl-1H-indol-2-karboxylovej; a
 [(benzyl-metyl-karbamoyl)fenylmetyl]amid kyseliny 5-[(3', 4'-di-fluór-bifenyl-2-karbonyl)amino]-1-metyl-1H-indol-2-karboxylovej,
 alebo farmaceuticky prijateľná soľ alebo stereoizomér týchto zlúčenín.
13. Zlúčenina vybraná zo skupiny, do ktorej patria:
 50 [(benzyl-metyl-karbamoyl)fenylmetyl]amid kyseliny 5-(2-butoxy-benzoylamino)-1-metyl-1H-indol-2-karboxylovej;
 [(benzyl-metyl-karbamoyl)fenylmetyl]amid kyseliny 5-(2-izopropoxy-benzoylamino)-1-metyl-1H-indol-2-karboxylovej;
 55 [(benzyl-metyl-karbamoyl)fenylmetyl]amid kyseliny 1-metyl-5-[2-(5,5,5-trifluór-pentyloxy)benzoylamino]-1H-indol-2-karboxylovej;
 [(benzyl-metyl-karbamoyl)fenylmetyl]amid kyseliny 5-(2-izobutoxy-benzoylamino)-1-metyl-1H-indol-2-karboxylovej;
 [(benzyl-metyl-karbamoyl)fenylmetyl]amid kyseliny 1-metyl-5-[2-(2-metyl-butoxy)benzoylamino]-1H-indol-2-karboxylovej;
 60

- [(benzyl-metyl-karbamoyl)fenylmetyl]amid kyseliny 1-metyl-5-[2-(2-etyl-butoxy)benzoylamino]-1H-indol-2-karboxylovej;
 [(benzyl-metyl-karbamoyl)fenylmetyl]amid kyseliny 5-(2-allyloxy-benzoylamino)-1-metyl-1H-indol-2-karboxylovej;
 5 [(benzyl-metyl-karbamoyl)fenylmetyl]amid kyseliny 5-(2-cyklopentyloxy-benzoylamino)-1-metyl-1H-indol-2-karboxylovej;
 [(benzyl-metyl-karbamoyl)fenylmetyl]amid kyseliny 5-(2-cyklohexylmetoxy-benzoylamino)-1-metyl-1H-indol-2-karboxylovej;
 10 [(benzyl-metyl-karbamoyl)fenylmetyl]amid kyseliny 1-metyl-5-[2-(2-fenoxo-etoxy)benzoylamino]-1H-indol-2-karboxylovej;
 [(benzyl-metyl-karbamoyl)fenylmetyl]amid kyseliny 5-[2-(2-etoxy-etoxy)benzoylamino]-1-metyl-1H-indol-2-karboxylovej; a
 [(benzyl-metyl-karbamoyl)fenylmetyl]amid kyseliny 5-(2-hydroxy-benzoylamino)-1-metyl-1H-indol-2-karboxylovej,
 15 alebo farmaceuticky prijateľná soľ alebo stereoizomér týchto zlúčenín.
 14. Zlúčenina vybraná zo skupiny, do ktorej patria:
 (fenyl-propylkarbamoyl-metyl)amid kyseliny 5-[(4'-trifluórmetyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]-benzofurán-2-karboxylovej;
 [(cyklopropylmetyl-karbamoyl)fenylmetyl]amid kyseliny 5-[(4'-trifluórmetyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]-benzofurán-2-karboxylovej;
 20 (cyklopropylkarbamoyl-fenylmetyl)amid kyseliny 5-[(4'-trifluórmetyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]-benzofurán-2-karboxylovej;
 (2-oxo-1-fenyl-2-piperidin-1-yl-etyl)amid kyseliny 5-[(4'-trifluórmetyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]-benzofurán-2-karboxylovej;
 25 (2-morfolin-4-yl-2-oxo-1-fenyletyl)amid kyseliny 5-[(4'-trifluórmetyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]benzofurán-2-karboxylovej;
 (cyklopentylkarbamoyl-fenylmetyl)amid kyseliny 5-[(4'-trifluórmetyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]-benzofurán-2-karboxylovej;
 30 [(3-fluór-benzylkarbamoyl)-fenylmetyl]amid kyseliny 5-[(4'-trifluórmetyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]benzofurán-2-karboxylovej;
 [(2-metyl-butykarbamoyl)-fenylmetyl]amid kyseliny 5-[(4'-trifluórmetyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]-benzofurán-2-karboxylovej;
 (dimetylkarbamoyl-fenylmetyl)amid kyseliny 5-[(4'-trifluórmetyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]benzofurán-2-karboxylovej;
 35 (2-azetidín-1-yl-2-oxo-1-fenyletyl)amid kyseliny 5-[(4'-trifluórmetyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]benzofurán-2-karboxylovej;
 [(4-metoxo-benzylkarbamoyl)-fenylmetyl]amid kyseliny 5-[(4'-trifluórmetyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]benzofurán-2-karboxylovej;
 [(3,4-difluór-benzylkarbamoyl)-fenylmetyl]amid kyseliny 5-[(4'-trifluórmetyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]-benzofurán-2-karboxylovej;
 40 [(2,3-difluór-benzylkarbamoyl)fenylmetyl]amid kyseliny 5-[(4'-trifluórmetyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]benzofurán-2-karboxylovej; a
 [(2-fluór,4-trifluórmetyl-benzylkarbamoyl)fenylmetyl]amid kyseliny 5-[(4'-trifluórmetyl-bifenyl-2-karbonyl)amino]benzofurán-2-karboxylovej,
 45 alebo farmaceuticky prijateľná soľ alebo stereoizomér týchto zlúčenín.
 15. Zlúčenina vybraná zo skupiny, do ktorej patria:
 [(benzyl-metyl-karbamoyl)fenylmetyl]amid kyseliny 1-metyl-5-(3-metyl-butyrylamino)-1H-indol-2-karboxylovej;
 [(benzyl-metyl-karbamoyl)fenylmetyl]amid kyseliny 5-(3-metoxo-benzoylamino)-1-metyl-1H-indol-2-karboxylovej;
 50 [(benzyl-metyl-karbamoyl)fenylmetyl]amid kyseliny 5-(2-metyl, 5-chlór-benzoylamino)-1-metyl-1H-indol-2-karboxylovej;
 [(benzyl-metyl-karbamoyl)fenylmetyl]amid kyseliny 5-[(1-hydroxy-cyklopropanekarbonyl)amino]-1-metyl-1H-indol-2-karboxylovej;
 55 [(benzyl-metyl-karbamoyl)fenylmetyl]amid kyseliny 5-(2-metyl, 4-chlór-benzoylamino)-1-metyl-1H-indol-2-karboxylovej;
 [(benzyl-metyl-karbamoyl)fenylmetyl]amid kyseliny 5-[(bicyklo[2.2.1]heptán-2-karbonyl)amino]-1-metyl-1H-indol-2-karboxylovej;
 [(benzyl-metyl-karbamoyl)fenylmetyl]amid kyseliny 5-(cyklobutankarbonyl-amino)-1-metyl-1H-indol-2-karboxylovej;
 60

- [(benzyl-metyl-karbamoyl)fenylmetyl]amid kyseliny 1-metyl-5-(4-fenoxy-butyrylamino)-1H-indol-2-karboxylovej;
 [(benzyl-metyl-karbamoyl)fenylmetyl]amid kyseliny 5-[(5-brom-furán-2-karbonyl)amino]-1-metyl-1H-indol-2-karboxylovej;
 5 [(benzyl-metyl-karbamoyl)fenylmetyl]amid kyseliny 1-metyl-5-[(1-fenyl-cyklopentankarbonyl)amino]-1H-indol-2-karboxylovej;
 [(benzyl-metyl-karbamoyl)fenylmetyl]amid kyseliny 1-metyl-5-[(1,4,4a,8a-tetrahydro-naftalen-1-karbonyl)amino]-1H-indol-2-karboxylovej;
 [(benzyl-metyl-karbamoyl)fenylmetyl]amid kyseliny 5-[(3-chlór-thiofen-2-karbonyl)amino]-1-metyl-1H-indol-2-karboxylovej;
 10 [(benzyl-metyl-karbamoyl)fenylmetyl]amid kyseliny 1-metyl-5-(2,2,3,3,3-pentafluór-propionylamino)-1H-indol-2-karboxylovej;
 [(benzyl-metyl-karbamoyl)fenylmetyl]amid kyseliny 1-metyl-5-[(2-pyrrol-1-yl-cyklohexa-2,4-dienkarbonyl)amino]-1H-indol-2-karboxylovej; a
 15 (2-{[(benzyl-metyl-karbamoyl)fenylmetyl]karbamoyl}-1-metyl-1H-indol-5-yl)-amid kyseliny 1,2-dihydro-izochinolín-1-karboxylovej,
 alebo farmaceuticky prijateľná soľ alebo stereoizomér týchto zlúčenín.

20

Koniec dokumentu
