

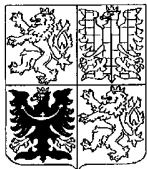
# PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

**2000 -376**

(19)  
ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **06.08.1998**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **06.08.1997**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1997/054997**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **17.05.2000**  
(Věstník č. 5/2000)

(86) PCT číslo: **PCT/US98/16333**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/07677**

(13) Druh dokumentu: **A3**

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

**C 07 D 209/16**

**A 01 N 43/38**

**A 61 K 31/40**

**A 61 K 31/405**

**A 61 P 25/28**

(71) Přihlašovatel:

ELI LILLY AND COMPANY,  
Indianapolis, IN, US;

(72) Původce:

Fritz James Erwin, McCordsville, IN, US;  
Hipskind Philip Arthur, New Palestine, IN,  
US;

Kaldor Stephen Warren, Indianapolis, IN, US;  
Lobb Karen Lynn, Indianapolis, IN, US;  
Nixon James Arthur, Indianapolis, IN, US;

(74) Zástupce:

Švorčík Otakar JUDr., Hálkova 2, Praha 2,  
120 00;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Sloučeniny 2-acylaminopropanaminů jako  
antagonisté tachykininového receptoru**

(57) Anotace:

Řešení se týká nepeptidových 2-acylaminopropanaminových antagonistů receptorů tachykininu. Tachykininy jsou třída peptidů, které mají společnou amidovanou karboxy-terminální sekvenci. Sloučeniny jsou použitelné při léčení různých stavů včetně Alzheimerovy nemoci. Předmětem jsou dále farmaceutické kompozice s obsahem takových sloučenin.

CZ 2000 - 376 A3

**Sloučeniny 2-acylaminopropanaminů jako antagonisté  
tachykininového receptoru**

**Oblast techniky**

Vynález se týká sloučenin 2-acylaminopropanaminů a jejich použití jako antagonistů tachykininového receptoru.

**Dosavadní stav techniky**

Tachykininy jsou třída peptidů, které mají společnou amidovanou karboxy-terminální sekvenci. Substance P byla prvním peptidem této třídy, který byl izolován, ačkoliv k jeho purifikaci a určení jeho primární sekvence došlo až počátkem sedmdesátých let.

Mezi 1983 a 1984 několik skupin oznámilo izolaci dvou nových savčích tachykininů, nyní označovaných neurokinin A (také známý jako substance K, neuromedin L, a neurokinin  $\alpha$ ), a neurokinin B (také známý jako neuromedin K a neurokinin  $\beta$ ). Viz J.E.Maggio, Peptides, 6 (Supplement 3):237-243 (1985) pro přehled těchto objevů.

Tachykininy jsou široce distribuovány jak v centrálním, tak i v periferním nervovém systému, jsou uvolňovány z nervů a vykonávají řadu různých biologických aktivit, které ve většině případů závisí na aktivaci specifických receptorů exprimovaných na membráně cílových buněk. Tachykininy jsou také produkovány řadou neneurálních tkání.



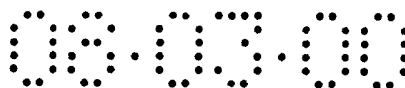
Savčí tachykininy substance P, neurokinin A a neurokinin B působí prostřednictvím tří hlavních podtypů receptorů, označovaných jako NK-1, NK-2 respektive NK-3. Tyto receptory jsou přítomny v řadě orgánů.

Předpokládá se, že substance P se mezi jiným podílí na neurotransmisi pocitu bolesti, v to počítaje bolest spojenou s migrénovými bolestmi hlavy a s artritidou. Tyto peptidy se také zúčastní v gastrointestinálních poruchách a poruchách gastrointestinálního traktu jako je zánětlivé střevní onemocnění. Předpokládá se také, že tachykininy hrají roli v řadě nemocí, jak je uvedeno dále.

Tachykininy hrají významnou roli při mediaci pocitu a přenosu bolesti nebo nocicepce, obzvláště migrénových bolestí hlavy.

Viz například S T. Shephard a kol., *British Journal of Pharmacology*. 108:11-20 (1993); S.M. Moussaoui a kol., *European Journal of Pharmacology*. 238:421-424 (1993); a W.S. Lee a kol., *British Journal of Pharmacology*. 112:920-924 (1994).

Vzhledem k velkému množství klinických onemocnění souvisejících s přebytkem tachykininů vývoj antagonistů tachykininových receptorů poslouží pro zvládnutí těchto klinických stavů. První antagonisté tachykininových receptorů byly peptidové deriváty. Tito antagonisté měli jen omezenou farmaceutickou použitelnost v důsledku své metabolické nestability.



Současné publikace popsaly nové třídy nepeptidových antagonistů tachykininových receptorů, které mají obecně lepší biologickou dostupnost při orálním podávání a metabolickou stabilitu než dřívější třídy antagonistů tachykininových receptorů. Příklady takových novějších nepeptidových antagonistů tachykininových receptorů je možno nalézt v U.S. patentu 5,491,140, vydaném 13. února 1996; U.S. patentu 5,328,927, vydaném 12. června 1994; U.S. patentu 5,360,820, vydaném 1. listopadu 1994; U.S. patentu 5,344,830, vydaném 6. září 1994; U.S. patentu 5,331,089, vydaném 19. července 1994; evropské patentové publikaci 591,040 A1, publikované 6. dubna 1994; PCT publikaci WO 94/01402, publikované 20. ledna 1994; PCT publikaci WO 94/04494, publikované 3. března 1994; PCT publikaci WO 93/011609, publikované 21. ledna 1993; kanadské patentové přihlášce 2154116, publikované 23. ledna 1996; evropské patentové publikaci 693,489, publikované 24. ledna 1996; a kanadské patentové přihlášce 2151116, publikované 11. prosince 1995.

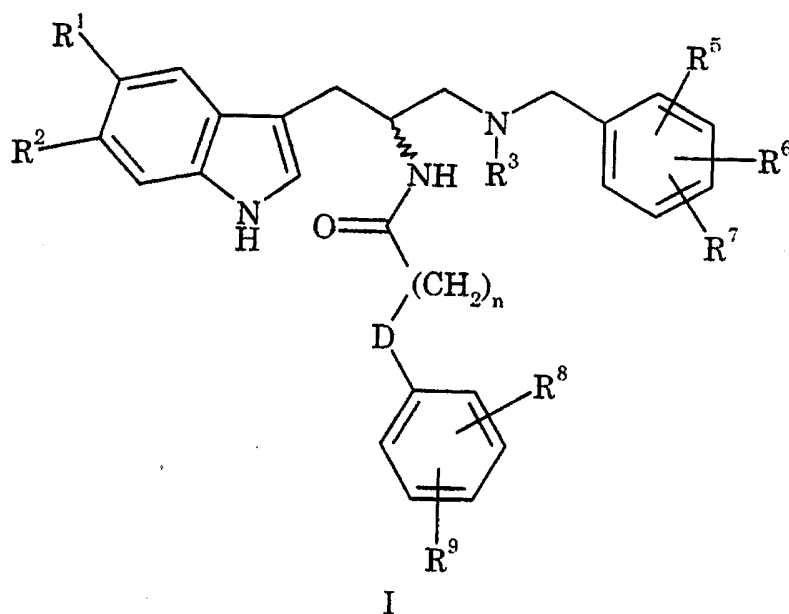
U.S. patent 5,530,009, vydaný 25. června 1996, popisuje 1,2-diacylaminopropan pro použití při léčení stavů spojených s přebytkem tachykininů. Tento patent také uvádí způsoby přípravy těchto sloučenin.

Předložený vynález se v zásadě týká silných nepeptidových antagonistů tachykininových receptorů podobných těm, které byly popsány v U.S. patentu 5,530,009. Vzhledem k jejich nepeptidové povaze nemají sloučeniny podle předloženého vynálezu nevýhody vztahující se k metabolické nestabilitě, které mají na peptidech založení antagonisté

tachykininových receptorů.

**Podstata vynálezu**

Předložený vynález se týká nových sloučenin obecného vzorce I



ve kterém:

R<sup>1</sup> a R<sup>2</sup> představují nezávisle na sobě atom vodíku, atom halogenu, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, hydroxy nebo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy;

R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, a R<sup>7</sup> představují nezávisle na sobě atom vodíku, atom halogenu, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy, trifluormethyl nebo hydroxy;

R<sup>3</sup> představuje atom vodíku, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> alkanoyl, glycyl nebo

dimethylglycyl;

n se rovná 1-6;

D představuje  $-S(O)_m-$ ,  $-NH-$ ,  $-C(O)-$  nebo  $-O-$ ,

m se rovná 0, 1 nebo 2;

$R^8$  a  $R^9$  představují nezávisle na sobě atom vodíku, hydroxy,  $C_1-C_6$  alkyl,  $C_1-C_6$  alkoxy,  $C_1-C_6$  alkylthio,  $C_1-C_6$  alkoxy( $C_1-C_6$  alkylenyl)-,  $C_2-C_7$  alkoxykarbonyl,  $C_2-C_7$  alkoxykarbonyl( $C_1-C_6$  alkylenyl)-, trifluormethoxy, trichlormethoxy,  $C_1-C_6$  alkylthio,  $C_1-C_6$  alkylamino, di( $C_1-C_6$  alkyl)amino, formyl, kyano, atom halogenu, trifluormethyl,  $R^{10}R^{11}N(C_1-C_6$  alkylenyl)-, pyrrolyl, triazolyl, imidazolyl, tetrazolyl, thiazolyl, thiazolinyl, thiadiazolyl, thiadiazolinyl, piperidyl, pyrrolidyl, morfolinyl, morfolinokarbonyl, hexamethyleniminy, methylsulfonyl, methylsulfinyl, fenoxo, benzyloxy, karboxy, karbamoyl nebo  $C_2-C_7$  alkylkarbamoyl( $C_1-C_6$  alkylenyl)-,

$R^{10}$  a  $R^{11}$  představují nezávisle na sobě atom vodíku nebo  $C_1-C_6$  alkyl,

příčemž uvedené  $C_1-C_6$  alkylové nebo  $C_1-C_6$  alkoxy skupiny mohou být popřípadě substituované jednou, dvěma nebo třemi skupinami zvolenými ze souboru, zahrnujícího skupinu hydroxy, atom halogenu, skupiny kyano, amino, nitro, karboxy, karbamoyl a thiol;

nebo  $R^8$  a  $R^9$  mohou být spojeny s benzo kruhem, ke kterému

jsou připojeny a vytvářet naftylovou, dihydronaftylovou, tetrahydronaftylovou, chinolinylovou, isochinolinylovou, 2-kumaranonylovou, 3-kumaranonylovou, benzothiazolylovou, benzimidazolylovou, indolylovou, benzothienylovou, benzofurylovou, 2,3-dihydrobenzofurylovou, indolinylovou nebo 2,3- dihydrobenzothienylovou skupinu, které mohou být spojeny s D v libovolné poloze na bicyklické skupině;

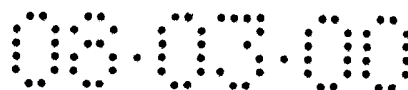
nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí nebo solvátů.

Ve svém dalším provedení se předložený vynález týká způsobu léčení stavů souvisejících s přebytkem tachykininů, který zahrnuje podávání savci, který má její potřebu, účinného množství sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo solvátu.

Předložený vynález se také týká farmaceutického přípravku, který jako účinnou složku obsahuje sloučeninu obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl nebo solvát, v kombinaci s jedním nebo více farmaceuticky přijatelný nosič, ředidlo nebo excipient.

Detailní popis a výhodná provedení

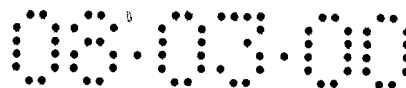
Výrazy a zkratky, používané v příložených příkladech mají svůj obvyklý význam, pokud není uvedeno jinak. Například "°C" znamená stupeň Celsia; "N" znamená normální nebo normalitu; "mol" znamená mol nebo moly; "mmol" znamená milimol nebo milimoly; "g" znamená gram nebo gramy; "kg" znamená kilogram nebo kilogramy; "l" znamená litr nebo litry; "ml" znamená mililitr nebo mililitry; "M" znamená



molární nebo molaritu; "MS" znamená hmotovou spektrometrii (mass spectrometry); "NMR" znamená nukleární magnetickou rezonanční spektroskopii. "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy" představuje přímý nebo rozvětvený alkylový řetězec který má od jednoho do šesti atomů uhlíku vázaných k atomu kyslíku. Typické C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy skupiny zahrnují methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, t-butoxy, pentoxy a podobně. Výraz "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy" zahrnuje ve své definici výrazy "C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoxy" a "C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkoxy". Jak je zde používán, výraz "C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> alkyl" znamená přímé nebo rozvětvené, monovalentní, nasycené alifatické řetězce s 1 až 12 atomy uhlíku a zahrnuje, aniž by tím byl omezen, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, t-butyl, pentyl, isopentyl, a hexyl. Výraz "C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> alkyl" zahrnuje ve své definici výrazy "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl" a "C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl". "C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> alkanoyloxy" představuje přímý nebo rozvětvený alkylový řetězec, který má od jednoho do šesti atomů uhlíku vázaných ke karbonylové skupině připojené přes atom kyslíku. Typické C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> alkanoyloxy skupiny zahrnují acetoxy, propanoyloxy, isopropanoyloxy, butanoyloxy, t-butanoyloxy, pentanoyloxy, hexanoyloxy, 3-methylpentanoyloxy a podobně.

"C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cykloalkyl" představuje nasycenou uhlovodíkovou kruhovou strukturu, obsahující od tří do osmi atomů uhlíku. Typické C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cykloalkylové skupiny zahrnují cyklopropyl, cyklopentyl, cyklohexyl, cykloheptyl a podobně.

"Halogen" představuje chlor, fluor, brom nebo jod. "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkylthio" představuje přímý nebo rozvětvený alkylový řetězec který má od jednoho do šesti atomů uhlíku vázaných k atomu síry. Typické C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkylthio skupiny zahrnují



methylthio, ethylthio, propylthio, isopropylthio, butylthio a podobně.

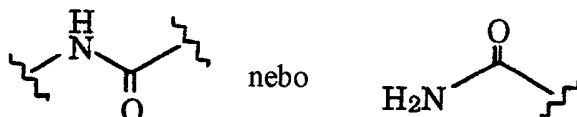
"C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> alkylenyl" znamená přímý nebo rozvětvený, divalentní, nasycený alifatický řetězec s 1 až 12 atomy uhlíku a zahrnuje, aniž by tím byl omezen, methylenyl, ethylenyl, propylenyl, isopropylenyl, butylenyl, isobutylenyl, t-butylenyl, pentylenyl, isopentylenyl, hexylenyl, oktylenyl, 3-methyloktylenyl, decylenyl. Výraz "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkylenyl" je zahrnut ve výrazu "C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> alkylenyl".

"C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkylamino" představuje skupinu obecného vzorce -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyl), ve které alkylový řetězec má od jednoho do deseti atomů uhlíku a je vázán k amino skupině. Typické C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkylamino skupiny zahrnují methylamino, ethylamino, propylamino, isopropylamino, butylamino, sek.-butylamino a podobně.

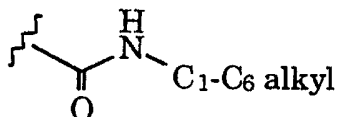
"C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkanoyl" představuje přímý nebo rozvětvený alkylový řetězec, který má od jednoho do pěti atomů uhlíku vázaných ke karbonylové skupině. Typické C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkanoylové skupiny zahrnují ethanoyl (acetyl), propanoyl, isopropanoyl, butanoyl, t-butanoyl, pentanoyl, hexanoyl, 3-methylpentanoyl a podobně.

"C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> alkoxykarbonyl" představuje přímý nebo rozvětvený alkoxy řetězec, který má od jednoho do šesti atomů uhlíku vázaných ke karbonylové skupině. Typické C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> alkoxykarbonylové skupiny zahrnují methoxykarbonyl, ethoxykarbonyl, propoxykarbonyl, isopropoxykarbonyl, butoxykarbonyl, t-butoxykarbonyl a podobně.

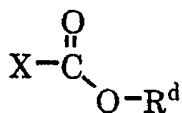
Výraz "karbamoyl", jak je zde používán, znamená skupinu který má jednu z následujících struktur.



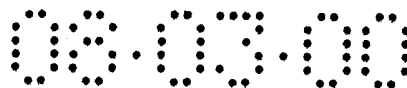
Výraz "C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> alkylkarbamoyl", jak je zde používán, znamená rozvětvený nebo nerozvětvený řetězec 1 až 6 atomů uhlíku kombinovaných s karbamoylovou skupinou, jak byla definována výše. Tato skupina má následující strukturu.



Výraz "halogenmravenčan" jak je zde používán znamená ester kyseliny halogenmravenčí, což je sloučenina která má obecný vzorec



ve kterém X představuje atom halogenu, a R<sup>d</sup> představuje C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl. Výhodný halogenmravenčany jsou brommravenčany



a chlormravenčany. Obzvláště výhodné jsou chlormravenčany. Ty halogenmravenčany, ve kterých  $R^d$  představuje  $C_3-C_6$  alkyl jsou obzvláště výhodné. Nejvýhodnější je isobutylchlormravenčan.

Sloučeniny připravené způsobem podle předloženého vynálezu mají asymetrická centra. Jako důsledek této přítomnosti chirálních center se mohou sloučeniny vyrobené podle předloženého vynálezu vyskytovat jako racemáty, směsi enantiomerů a jako jednotlivé enantiomery, stejně tak jako diastereomery a směsi diastereomerů.

Výrazy "R" a "S" jsou zde používány způsobem obvyklým v organické chemii pro označení specifických konfigurací chirálního centra. Výraz "R" (rectus) se vztahuje ke konfiguracím chirálního centra s uspořádáním skupin ve směru hodinových ručiček podle jejich priorit (od nejvyšší do druhé nejnižší) při pohledu podél vazby ke skupině s nejnižší prioritou.

Výraz "S" (sinister) se vztahuje ke konfiguracím chirálního centra s uspořádáním skupin proti směru hodinových ručiček podle jejich priorit (od nejvyšší do druhé nejnižší) při pohledu podél vazby ke skupině s nejnižší prioritou. Priorita skupin je založena na jejich atomovém čísle (ve směru klesajících atomových čísel). Částečný seznam priorit a diskuse stereochemie je zahrnuta v NOMENCLATURE OF ORGANIC COMPOUNDS: PRINPIPLES AND PRACTICE, (J.H. Fletcher a kol., eds., 1974) na stranách 103-120.

Kromě používání (R)-(S) systému se v této přihlášce také

používá starší D-L systém pro označení absolutní konfigurace, obzvláště v označování aminokyselin. V tomto systému se Fischerův projekční vzorec orientuje tak, že uhlík 1 hlavního řetězce je nahoře. Prefix "D" je použit pro označení absolutní konfigurace isomeru, ve kterém funkční (určující) skupina se nachází na pravé straně uhlíku v chirálním centru a "L" je ten isomer, ve kterém je na levé straně.

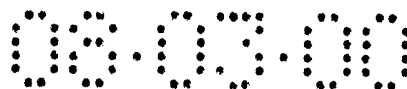
Výraz "aminová ochranná skupina", jak je používán v popisu, znamená substituenty aminové skupiny, které se běžně používají pro blokování nebo ochranu aminové funkční skupiny během reakcí jiných funkčních skupin sloučeniny. Příklady takových aminových ochranných skupin zahrnují formyl, trityl (zde označovaný zkratkou jako "Tr"), ftalimido, trichloracetyl, chloracetyl, bromacetyl, jodacetyl a blokující skupiny močovinného typu jako jsou benzyloxykarbonyl, 4-fenylbenzyloxykarbonyl, 2-methylbenzyloxykarbonyl, 4-methoxybenzyloxykarbonyl, 4-fluorbenzyloxykarbonyl, 4-chlorbenzyloxykarbonyl, 3-chlorbenzyloxykarbonyl, 2-chlorbenzyloxykarbonyl, 2,4-dichlorbenzyloxykarbonyl, 4-brombenzyloxykarbonyl, 3-brombenzyloxykarbonyl, 4-nitrobenzyloxykarbonyl, 4-kyanobenzyloxykarbonyl, t-butoxykarbonyl (zde označovaný zkratkou jako "BoC"), 1,1-difenyleth-1-yloxykarbonyl, 1,1-difenylprop-1-yloxykarbonyl, 2-fenylprop-2-yloxykarbonyl, 2-(p-toluyloxy)-prop-2-yloxykarbonyl, cyklopentanyloxykarbonyl, 1-methylcyklopentanyloxykarbonyl, cyklohexanyloxykarbonyl, 1-methylcyklohexanyloxykarbonyl, 2-methylcyklohexanyloxykarbonyl, 2-(4-toluylsulfonyl)-ethoxykarbonyl, 2-(methylsulfonyl)ethoxykarbonyl,



2-(trifenylfosfino)-ethoxykarbonyl, fluorenylmethoxykarbonyl ("Fmoc"), 2-(trimethylsilyl)ethoxykarbonyl, allyloxykarbonyl, 1-(trimethylsilylmethyl)prop-1-enyloxykarbonyl, 5-benzisoxalylmethoxykarbonyl, 4-acetoxybenzyloxykarbonyl, 2,2,2-trichlorethoxykarbonyl, 2-ethinyl-2-propoxykarbonyl, cyklopropylmethoxykarbonyl, 4-(decyloxy)benzyloxykarbonyl, isobornyloxykarbonyl, 1-piperidyloxykarbonyl a podobně; skupina benzoylmethylsulfonyl, 2-nitrofenylsulfenyl, difenylfosfinoxid a podobné aminové ochranné skupiny.

Druh použité aminové ochranné skupiny není obvykle kritický, pokud derivát aminové skupiny, který vytváří, je stabilní za podmínek následných reakcí na jiných polohách v molekule meziprojektu a může být selektivně odstraněna ve vhodném okamžiku reakční posloupnosti bez poškození zbytku molekuly, počítaje v to i jiné aminové ochranné skupiny. Výhodné aminové ochranné skupiny jsou trityl, t-butoxykarbonyl (t-BOC), allyloxykarbonyl a benzyloxykarbonyl. Další příklady skupin, které spadají pod výše uvedený výraz jsou popsány v monografii E. Haslam, "Protective Groups in Organic Chemistry", (J.G.W. McOmie, ed., 1973), v Kapitole 2; a T.W. Greene a P.G.M. Wuts, PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS, (1991), Kapitola 7.

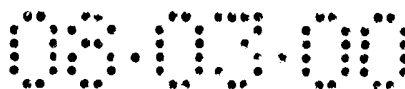
Výraz "karboxylová ochranná skupina", jak je používán v popisu, znamená substituenty karboxylové skupiny, které se běžně používají pro blokování nebo ochranu karboxylové funkční skupiny během reakcí jiných funkčních skupin sloučeniny. Příklady takových karboxylových ochranných skupin zahrnují methyl, p-nitrobenzyl, p-methylbenzyl, p-methoxybenzyl, 3,4-dimethoxybenzyl, 2,4-dimethoxybenzyl,



2,4,6-trimethoxybenzyl, 2,4,6-trimethylbenzyl, pentamethylbenzyl, 3,4-methylenedioxybenzyl, benzhydryl, 4,4'-dimethoxybenzhydryl, 2,2',4,4'-tetramethoxybenzhydryl, t-butyl, t-amyl, trityl, 4-methoxytrityl, 4,4'-dimethoxytrityl, 4,4',4''-trimethoxytrityl, 2-fenylprop-2-yl, trimethylsilyl, t-butyldimethylsilyl, fenacyl, 2,2,2-trichlorethyl, 2-(di(N-butyl)methylsilyl)ethyl, p-toluensulfonylethyl, 4-nitrobenzylsulfonylethyl, allyl, cinnamyl, 1-(trimethylsilylmethyl)prop-1-en-3-yl a podobné skupiny. Výhodný karboxylové ochranné skupiny jsou allyl, benzyl a t-butyl. Další příklady těchto skupin se nacházejí v E. Haslam, citováno výše, v Kapitole 5, a T.W. Greene, a kol., citováno výše, v Kapitole 5.

Výraz "hydroxylová ochranná skupina", jak je zde používán, znamená substituenty hydroxylové skupiny, které se běžně používají pro blokování nebo ochranu karboxylové funkční skupiny během reakcí jiných funkčních skupin sloučeniny. Příklady takových hydroxylových ochranných skupin zahrnují methoxymethyl, benzyloxymethyl, methoxyethoxymethyl, 2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl, methylthiomethyl, 2,2-dichlor-1,1-difluorethyl, tetrahydropyranyl, fenacyl, cyklopropylmethyl, allyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, 2,6-dimethylbenzyl, o-nitrobenzyl, 4-pikolyl, dimethylsilyl, t-butyldimethylsilyl, levulinát, pivaloát, benzoát, dimethylsulfonát, dimethylfosfinyl, isobutyryl, adamantoát a tetrahydropyranyl. Další příklady těchto skupin mohou být nalezeny v T. W. Greene a P.G.M. Wuts, PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS, (1991) v Kapitole 3.

Výraz "odštěpitelná skupina", jak je zde používán, znamená



skupinu atomů, kterou je možno oddělit od atomu uhlíku působením nukleofilu v nukleofilní substituční reakci. Výraz "odštěpitelná skupina", jak je používán v tomto dokumentu, zahrnuje neomezujícím způsobem aktivující skupiny.

Výraz "aktivující skupina", jak je zde používán, znamená odštěpitelnou skupinu, u které, pokud je uvažována s karbonylovou ( $-C=O$ ) skupinou, ke které je vázána, je pravděpodobnější, že vstoupí do acylační reakce, než by tomu tak bylo pokud by tato skupina nebyla přítomna, jako je tomu u volné kyseliny. Takové aktivující skupiny jsou odborníkům v oboru dobře známy a mohou jimi být například sukcinimidoxy, ftalimidoxy, benzotriazolyloxy, benzensulfonyloxy, methansulfonyloxy, toluensulfonyloxy, azido nebo  $-O-CO-(C_4-C_7 \text{ alkyl})$ .

Jak bylo uvedeno výše, předložený vynález se také týká farmaceuticky přijatelných solí sloučenin definovaných obecným vzorcem I. Sloučenina podle předloženého vynálezu mohou obsahovat dostatečně kyselé funkční skupiny, dostatečně bázičné funkční skupiny nebo oba druhy takových skupin a v souladu s tím reagují s libovolnou z řady organických a anorganických bází a anorganických a organických kyselin pro vytvoření jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Výraz "farmaceuticky přijatelná sůl", jak je zde používán, znamená soli sloučenin výše uvedených obecných vzorců, které jsou v zásadě netoxické živým organismům. Typické farmaceuticky přijatelné soli zahrnují ty soli, které byly



připraveny reakcí sloučenin podle předloženého vynálezu s farmaceuticky přijatelnou anorganickou nebo organickou kyselinou nebo organickou nebo anorganickou bází. Takové soli jsou známy jako kyselé adiční soli a zásadité adiční soli.

Kyseliny běžně používané pro vytváření adičních solí kyselin jsou anorganické kyseliny jako je kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina jodovodíková, kyselina sírová, kyselina fosforečná a podobně a organické kyseliny jako jsou kyselina p-toluenesulfonová, kyselina methansulfonová, kyselina oxalová, kyselina p-bromfenylsulfonová, kyselina uhličitá, kyselina jantarová, kyselina citronová, kyselina benzoová, kyselina octová a podobně. Příklady takových farmaceuticky přijatelných solí jsou síran, pyrosíran, hydrogensulfát, siřičitan, hydrogensulfid, fosforečnan, monohydrogenfosforečnan, dihydrogenfosforečnan, metafosforečnan, pyrofosforečnan, bromid, jodid, octan, propionát, dekanóat, kaprylát, akrylát, mravenčan, hydrochlorid, dihydrochlorid, isobutyrylát, kaproát, heptanoát, propiolát, šťavelan, malonát, jantaran, suberát, sebakát, fumaran, maleinan, butin-1,4-dioát, hexin-1,6-dioát, benzoát, chlorbenzoát, methylbenzoát, hydroxybenzoát, methoxybenzoát, ftalát, xylenesulfonát, fenylacetát, fenylpropionát, fenylbutyrát, citronan, mléčnan,  $\gamma$ -hydroxybutyrát, glykolát, vínán, methansulfonát, propansulfonát, naftalen-1-sulfonát, naftalen-2-sulfonát, mandlan a podobně. Výhodné farmaceuticky přijatelné adiční soli kyselin jsou ty, které jsou vytvořeny s anorganickými kyselinami jako je kyselina chlorovodíková a kyselina



bromovodíková a ty, které jsou vytvořeny s organickými kyselinami jako je kyselina maleinová a kyselina methansulfonová.

Soli aminových skupin mohou také zahrnovat kvarterní amoniové soli, ve kterých dusík aminové skupiny nese vhodné organické skupiny jako je alkyl, alkenyl, alkinyl nebo aralkyl.

Adiční soli bází zahrnují soli odvozené od anorganických bází jako jsou amonium nebo hydroxidy alkalických kovů nebo kovů alkalických zemin, uhličitany, hydrogenuhličitany a podobně. Takové báze, použitelné pro přípravu solí podle předloženého vynálezu tedy zahrnují hydroxid sodný, hydroxid draselný, hydroxid amonný, uhličitan draselný, uhličitan sodný, hydrogenuhličitan sodný, hydrogenuhličitan draselný, hydroxid vápenatý, uhličitan vápenatý a podobně. Draselné a sodné soli jsou obzvláště výhodné.

Mělo by být vzato v úvahu, že povaha konkrétního iontu, vytvářejícího kteroukoli ze solí podle předloženého vynálezu obvykle není kritická, dokud sůl jako celek je farmakologicky přijatelná a dokud tento iont nepřispívá k nežádoucím vlastnostem soli jako celku.

Předložený vynález se dále týká farmaceuticky přijatelných solvátů sloučenin obecných vzorců I. Mnoho sloučenin obecného vzorce I může být kombinováno se rozpouštědly jako jsou voda, methanol, ethanol a acetonitril pro vytváření farmaceuticky přijatelných solvátů jako jsou odpovídající hydrát, methanolát, ethanolát a acetonitrilát.

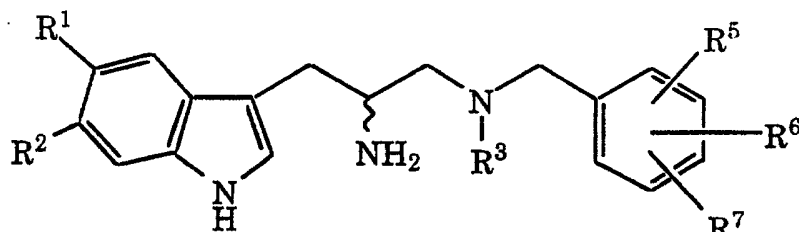


Předložený vynález se také týká farmaceuticky přijatelných prekurzorů sloučenin obecného vzorce I. Prekurzor je látka, která byla chemicky modifikována a může být biologicky neaktivní ve svém místě působení, ale která může být degradována nebo modifikována jedním nebo více enzymatickými nebo jinými in vivo procesy pro vytvoření původní biologicky aktivní formy. Tento prekurzor by měl mít odlišný farmakokinetický profil než má původní látka, dovolovat snadnější absorpci mukosálním epitelem, lepší vytváření solí nebo rozpustnost nebo zlepšenou systemickou stabilitu (například vzrůst poločasu setrvání v plasmě).

Takové chemické modifikace typicky zahrnují:

- 1) esterové nebo amidové deriváty, které mohou být štěpeny esterázami nebo lipázami;
  - 2) peptidy, které mohou být rozpoznávány specifickými nebo nespecifickými proteázami; nebo
  - 3) deriváty, které se akumulují v místě působení membránovou selekcí prekurzorové formy nebo modifikované prekurzorové formy;
- nebo libovolná kombinace bodů 1 až 3 uvedených výše. Obvyklé způsoby volby a přípravy vhodných prekurzorových derivátů jsou popsány například v H, Bundgaard, DESIGN OF PRODRUGS, (1985).

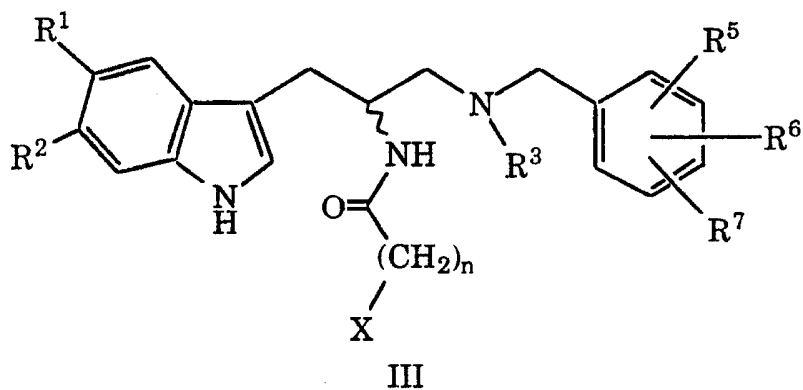
Sloučeniny obecného vzorce I se obecně připravují reakcí sloučeniny obecného vzorce II



II

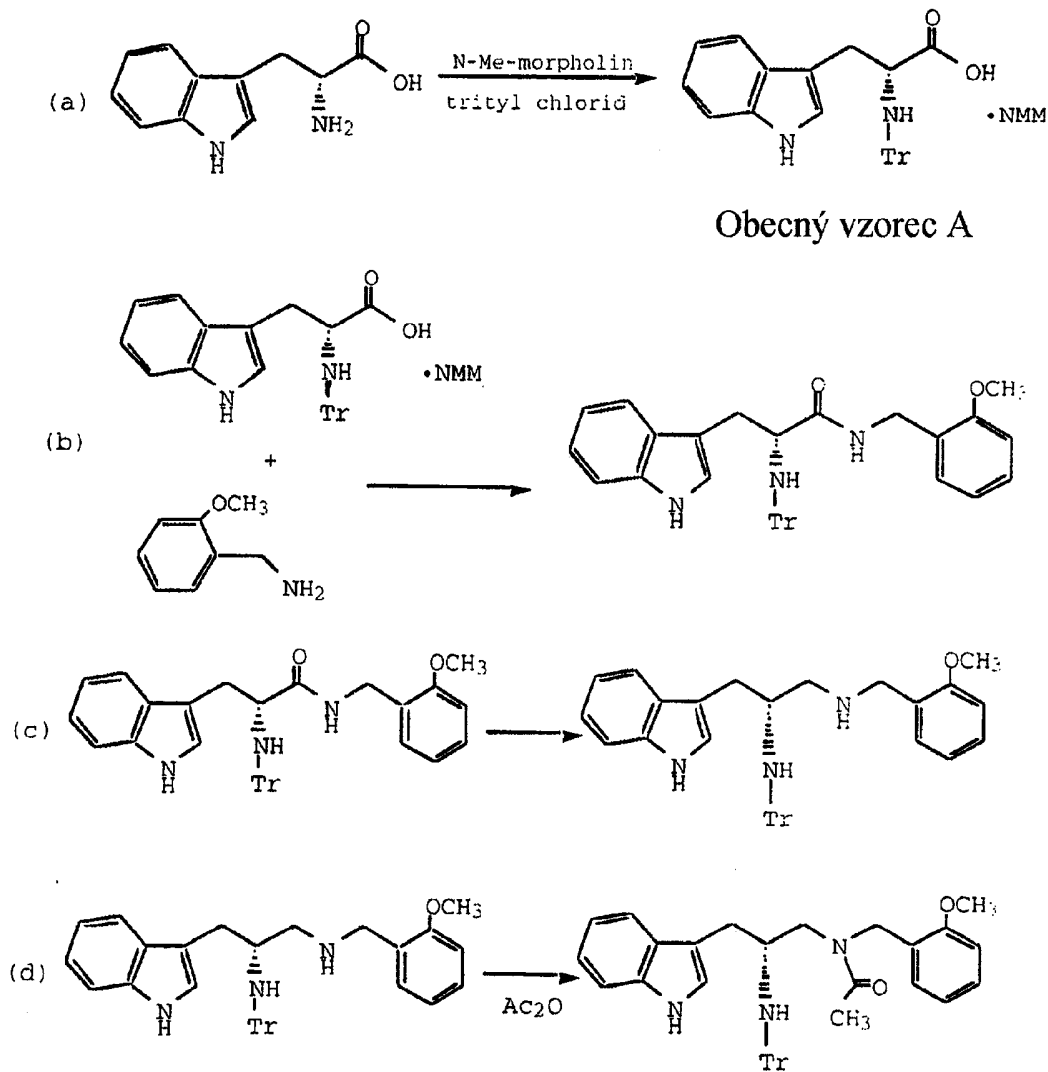
s vhodně substituovanou karboxylovou kyselinou, anhydridem karboxylové kyseliny nebo halogenidem karboxylové kyseliny v přítomnosti typických peptidových kopulačních reagentů jako je N,N'-karbonyldiimidazol (CDI), N,N'-dicyklohexylkarbodiimid (DCC) a hydrochlorid 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu (EDC). Byla popsána polymerově nesená forma EDC (Tetrahedron Letters. 34(48):7685 (1993)), která je velmi užitečná pro přípravu sloučenin podle předloženého vynálezu. Izolace produktů z těchto reakcí, ve kterých byl použit polymerově vázaný reagent, je velmi zjednodušená a vyžaduje pouze filtraci reakční směsi a potom koncentraci filtrátu za sníženého tlaku. Produkt z těchto reakcí může být čištěn chromatograficky nebo rekrystalizován ze vhodného rozpouštědla, pokud je to požadováno.

Jiný výhodný způsob přípravy sloučenin obecného vzorce I, ve kterém D představuje -O- je reakcí sloučeniny obecného vzorce III



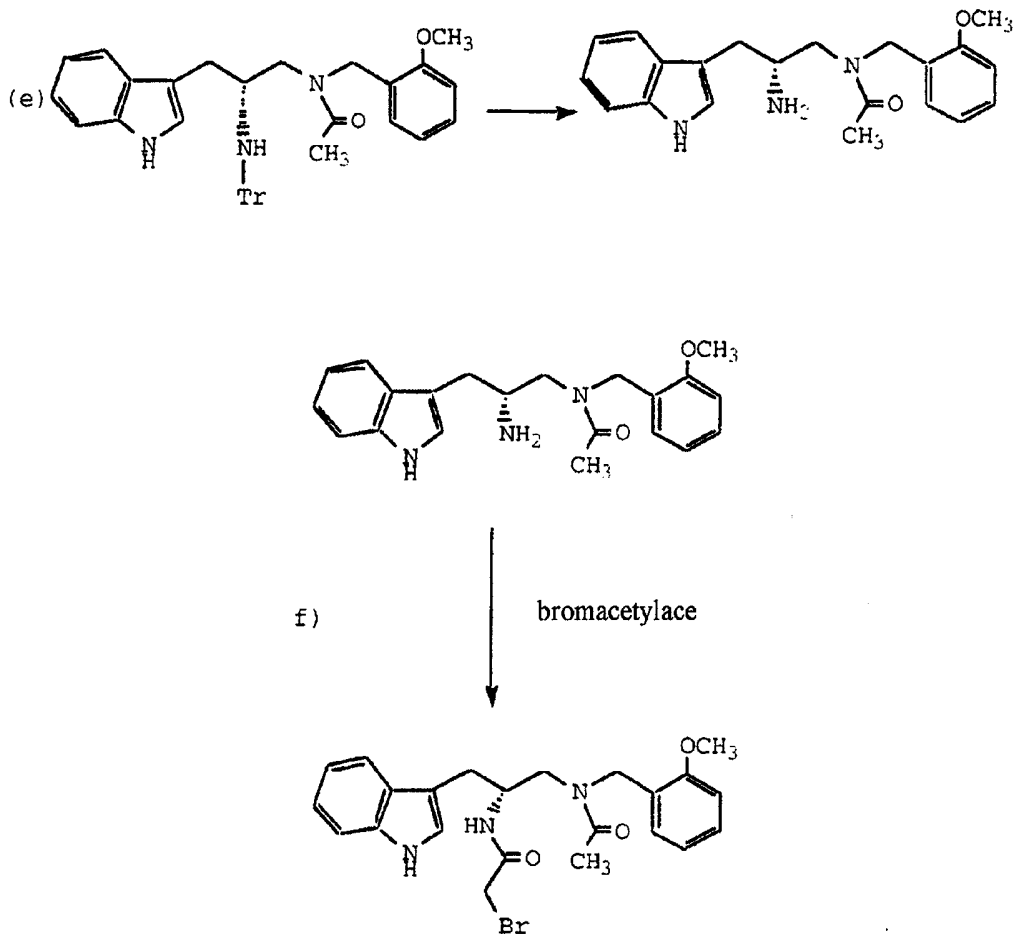
ve kterém X představuje odštěpitelnou skupinu, výhodně halogenovou skupinu, nejvýhodněji atom bromu, se vhodně substituovaném fenolem, naftolem a podobně. Nejvýhodnější způsob v současné době známý pro syntézu meziproductů obecných vzorců II a III je znázorněn ve Schématu I uvedeném dále. Mnoho kroků této syntézy je popsáno v PCT publikaci WO 95/14017, publikované 26. května 1995; publikované evropské patentové přihlášce 693,489, publikované 24. ledna 1996; a U.S. patentu 5,530,009, vydaném 25. června 1996, které jsou zde celé zahrnuty jako reference.

Schéma I

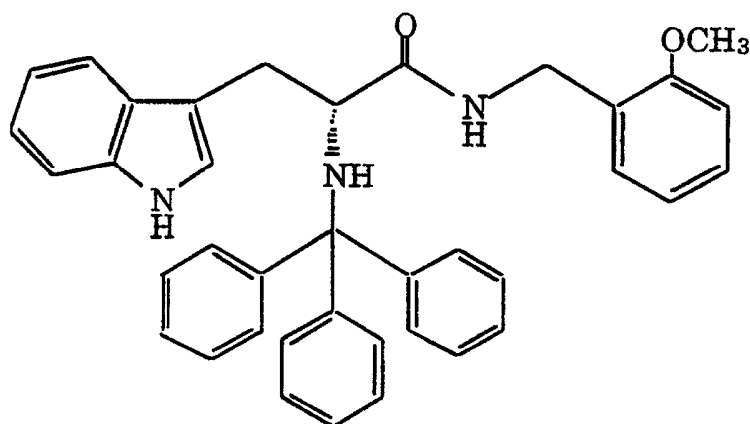


ve kterém "Tr" znamená tritylovou skupinu a "NMM" znamená N-methylmorfolin.

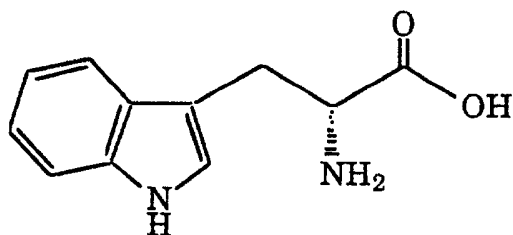
Schéma I (pokračování)



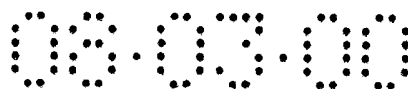
Jiný způsob přípravy meziproduktů obecných vzorců II a III, Kroky a) a b) může být proveden tak, jak je popsáno v U.S. patentové přihlášce 60/021,849, podané 16. července 1996. V tomto způsobu se sloučenina obecného vzorce



připraví reakcí sloučeniny obecného vzorce



s bis(trimethylsilyl)aminem v acetonitrilu, následovanou přidáním tritylchloridu, N-methylmorfolinu a 2-chlor-4,6-dimethoxy-1,3,5-triazinu, v přítomnosti acetonitrilu a potom přidáním 2-methoxybenzylaminu.



Faktor, který byl nakonec identifikován jako kritický pro kombinaci kroků byla desilylace sloučeniny obecného vzorce A v kroku (a), před vytvářením esteru přidáním 2-chlor-4,6-dimethoxy-1,3,5-triazinu (CDMT). V kroku (a) bylo desilylace dosaženo přidáním přebytku vody před izolací, což také rozpustí jakoukoli přítomnou sůl.

V průběhu desilylace sloučeniny A v kombinovaném chemickém postupu se stane mimořádně významnou stechiometrie. Musí se uvážit přítomnost přebytku HMDS použitého v původní silylaci D-tryptofanu. Pouhé přidání stechiometrického množství methylalkoholu (nebo vody) vzhledem k D-tryptofanu nedovolí postup následné esterifikace. Musí být také přidán methylalkohol pro utlumení zbývajících nezreagovaného HMDS. Avšak přebytek methylalkoholu spotřebuje CDMT a zabrání úplné esterifikaci. Jakmile je desilylace sloučeniny obecného vzorce A a dekompozice přebytku HMDS dokončena, chemický postup kroku (b) probíhá očekávaným způsobem a dosáhne se požadovaného meziprojektu o vysoké kvalitě a s dobrým výtěžkem.

Ve výše uvedeném způsobu jsou aminové meziprojektu redukovány na aminy způsoby dobře známými odborníkům. Tyto redukce mohou být prováděny použitím hydridu lithnohlinitého stejně tak jako použitím mnoha dalších odlišných hydridů s obsahem hliníku. Obzvláště výhodný reagent používaný v této redukci je RED-AL<sup>®</sup>, což je obchodní název pro 3,4 M roztok bis(2-methoxyethoxy)aluminiumhydridu sodného v toluenu. Alternativně mohou být amidy redukovány katalytickou hydrogenací, ačkoliv při tom jsou obvykle nutné vysoké teploty a tlaky. Borohydrid sodný v kombinaci



s dalšími reagenty může být použit pro redukci amidu. Boranové komplexy, jako je komplex boranu a dimethylsulfidu, jsou obzvláště vhodné pro tyto redukční reakce.

Acylace sekundárního aminu může být provedena použitím kterékoli z velkého množství způsobů obvykle používaných odborníkem v organické chemii. Jedno takové reakční schéma je substituce použitím anhydridu jako je acetanhydrid. Další často používané reakční schéma pro acylaci sekundárního aminu používá karboxylovou kyselinu výhodně s aktivační činidlem. Amino-dealkoxylační typ reakce používá estery jako prostředek k acylaci aminu. Aktivované estery, které jsou známy tím, že poskytují zvýšenou selektivitu jsou velmi účinná acylační činidla. Jedním takovým výhodným aktivovaným esterem je p-nitrofenylester, jako například p-nitrofenylacetát.

Primární aminy mohou také být acylovány použitím amidů pro provádění postupu, který je v zásadě výměnná reakce. Tato reakce se obvykle provádí se solí aminu. Fluorid boritý obvykle ve formě komplexu a fluoridu boritého a diethyletheru, se často přidává do této reakce pro komplexaci s odštěpovaným amoniem.

Dodatečným krokem je jedna ze substitucí sekundárního aminu. U většiny sloučenin obecného vzorce I je touto substitucí alkylace, acylace nebo sulfonace. Tato substituce se obvykle provádí pomocí běžně známých prostředků. Typicky může být alkylace dosaženo použitím alkylhalogenidů a podobně stejně tak jako použitím dobře



známých redukčních alkylačních způsobů, použitím aldehydů nebo ketonů. Mnoho z acylačních reakčních protokolů diskutovaných výše účinně acyluje také sekundární aminy. Alkyl- a aryl-sulfonylchloridy mohou být použity pro sulfonaci sekundárního aminu.

V mnoha případech jedním z posledních kroků v syntéze sloučenin obecných vzorců II a III je odstranění aminové nebo karboxylové ochranné skupiny. Takové způsoby, které se mění v závislosti na typu ochranné skupiny stejně tak jako na relativní labilitě ostatních částí molekuly sloučeniny, jsou detailně popsány v mnoha standardních referenčních monografiích jako je například T.W. Greene, a kol., PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS (1991).

#### Příklady provedení vynálezu

Následující Příklady a Přípravy dále ilustrují sloučeniny podle předloženého vynálezu a způsoby jejich syntézy. Příklady nejsou zamýšleny jako omezení rozsahu předmětu předloženého vynálezu žádným způsobem a neměly by být takto chápány. Všechny experimenty byly prováděny pod kladným tlakem bezvodého dusíku nebo argonu. Všechna rozpouštědla a reagenty byly zakoupeny z komerčních zdrojů a byly používány tak, jak byly dodány, pokud není uvedeno jinak. Bezvodý tetrahydrofuran (THF) byl získán destilací ze sodíku nebo benzofenonketylu sodného před použitím.

Protonová nukleární magnetická resonanční spektra ( $^1\text{H}$  NMR) byla získána na spektrometru GE QE-300 při 300,15 MHz a na spektrometru Bruker AM-500 při 500 MHz nebo na spektrometru

Bruker AC-200P při 200 MHz.

(Pokud není uvedeno jinak, výraz "NMR" zde používaný znamená protonovou nukleární magnetickou resonanci). Hmotová spektroskopie s bombardováním volnými atomy (Free atom bombardment mass spectroscopy - FAB) byla prováděna na zařízení VG ZAB-2SE. Hmotová spektroskopie s desorpcí pole (Field desorption mass spectroscopy - FDMS) byla prováděna buď na zařízení VG 70SE nebo Varian MAT 731.

Optická rotace byla měřena polarimetrem Perkin-Elmer 241. Chromatografická separace na zařízení Waters Prep 500 LC byla obvykle prováděna použitím lineárního gradientu rozpouštědel, uvedených v textu, pokud není uvedeno jinak.

Reakce byly obecně monitorovány pro zjištění jejich ukončení použitím chromatografie na tenké vrstvě (thin layer chromatography - TLC). Chromatografie na tenké vrstvě byla prováděna použitím destiček E. Merck Kieselgel 60 F<sub>254</sub>, 5 cm x 10 cm, 0,25 mm tloušťka. Skvrny byly detekovány použitím kombinace UV a chemické detekce (destičky pokryté roztokem ceritého molybdenanu amonného [75 g molybdenanu amonného a 4 g síranu ceritého v 500 ml 10% vodné kyselině sírové] a potom zahřívány na horké desce). Preparativní centrifugální chromatografie na tenké vrstvě byla prováděna na chromatografu Harrison Model 7924A Chromatotron použitím centrifugy Analtech silica gel GF.

Kationtoměničová chromatografie byla prováděna pomocí iontoměničové pryskyřice Dowex<sup>®</sup> 50X8-100. Aniontoměničová chromatografie byla prováděna pomocí Bio-Rad AG<sup>®</sup> 1-X8

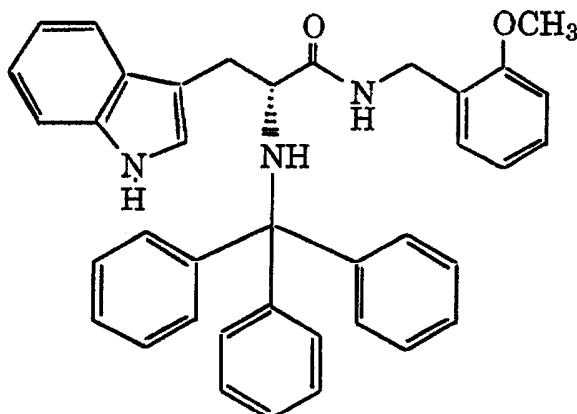
aniontoměničové pryskyřice (acetátová forma přeměněna na hydroxidovou formu). Mžiková chromatografie byla prováděna způsobem, který popsali Still a kol., Journal of Organic Chemistry, 43:2923 (1978).

Optické rotace jsou popisovány k D-linii sodíku (354 nm). Elementární analýzy na obsah uhlíku, vodíku, a dusíku byly prováděny na přístroji Control Equipment Corporation 440 Elemental Analyzer nebo byly prováděny v Universidad Complutense Analytical Centre (Facultad de Farmacia, Madrid, Španělsko). Teploty tání byly určovány v otevřených skleněných kapilárách na přístroji Thomas Hoover capillary melting point nebo a Büchi melting point a jsou nekorigovány.

Následující způsoby přinášejí ilustrativní protokoly pro přípravu sloučenin obecného vzorce I jak je znázorněno ve Schématech uvedených výše. V Přípravách a Příkladech uvedených dále výrazy "NMR", "IR", a "UV" znamenají, že protonová nukleární magnetická resonance, infračervená a ultrafialová spektroskopie byly konsistentní se strukturou požadovaného produkt z názvu.

Příprava 1

Příprava (R)-3-(1H-indol-3-yl)-N-(2-methoxybenzyl)-2-(N-trifenylmethylamino)propanamidu.



V 50 gallonovém, skleněném reaktoru byl L-tryptofan (4,50 kg, 22,0 mol) přidán do acetonitrilu (30 l, 6,7 obj.) při teplotě 20 °C. Tento reaktor byl odvětrán do scrubru obsahujícího vodu s cílem odstranit amonium vytvořené během silylační reakce a HCl vytvořený během tritylační a esterifikační reakce. Bis(trimethylsilyl)amin (HMDS, 5,81 l, 27,5 mol, 1,25 ekviv.) byl převeden vlastní vahou do L-tryptofanové suspenze v plastickém demižonu. Demižon byl promýván acetonitrilem (0,5 l). Suspenze byla zahřívána na teplotu 55 °C a míchána do ukončení reakce. Konec reakce byl definován jako okamžik, kdy suspenze úplně přešla do roztoku. V okamžiku ukončení byla reakční směs jasně žlutá a reakce trvala přibližně 2 hodiny.

Tritylchlorid (6,45 kg, 23,1 mol, 1,05 ekviv.) byl suspendován v acetonitrilu (30 l, 6,7 obj.) a přidán do reaktoru při teplotě 47 °C použitím vakua při 325 mm Hg.

N-methylmorpholin (5,38 l, 48,9 mol, 2,20 ekviv.) byl v tomto okamžiku také převeden do reaktoru. Reakční suspenze

byla zahřívána a udržována při teplotě 55 °C do ukončení reakce, určeného analýzou pomocí vysokovýkonné kapalinové chromatografie. Reakční doba byla přibližně 2,5 hodiny.

Reaktor byl izolován od scrubru a ochlazen na 35-40 °C. Methylalkohol (2,29 l, 56,5 mol, 2,55 ekviv.) byl vložen do reaktoru a směs byla ochlazená na 25 °C. 2-Chlor-4,6-dimethoxy-1,3,5-triazin (CDMT, 4,14 kg, 23,61 mol, 1,07 ekviv.) byl přidán do reaktoru s acetonitrilem (28 l, 6,2 obj.) při teplotě 25 °C. Reaktor byl znovu odvětrán do scrubru. Reakční suspenze byl míchána při teplotě okolí do ukončení reakce. Okamžik ukončení reakce byl určen analýzou pomocí vysokovýkonné kapalinové chromatografie. Reakční doba byla přibližně 2 hodiny. Po provedení reakce byl reaktor oddělen od scrubru.

Z plastického demižonu byl do reaktoru přiveden vlastní vahou 2-methoxybenzylamin (3,11 l, 23,8 mol, 1,08 ekviv.). Suspenze houstla s přidáváním 2-methoxybenzylaminu. Reakční suspenze byla zahřívána na teplotu 35 °C a míchána do ukončení reakce, které bylo určeno analýzou pomocí vysokovýkonné kapalinové chromatografie. Reakční doba byla 2,5 hodiny.

Voda (45 kg, 10 obj.) byla předem odvážena do oddělené 50 gallonové skleněné nádrže. Voda byla pod tlakem převedena do reakční suspenze během přibližně 45 minut. Výsledná žlutě zabarvená suspenze byla ochlazená na teplotu 0-5 °C v průběhu dvou hodin a míchána přes noc.

Meziprodukt z názvu byl izolován vertikální košovou

centrifugovou izolací použitím třímikronového polyethylenového izolačního sáčku s vícenásobnými vlákny. Rychlost během centrifugace byla obecně mezi 900-1050 ot./min, promývací rychlost byla 900-1500 ot./min, a základní rychlost byla 1500-2300 ot./min.

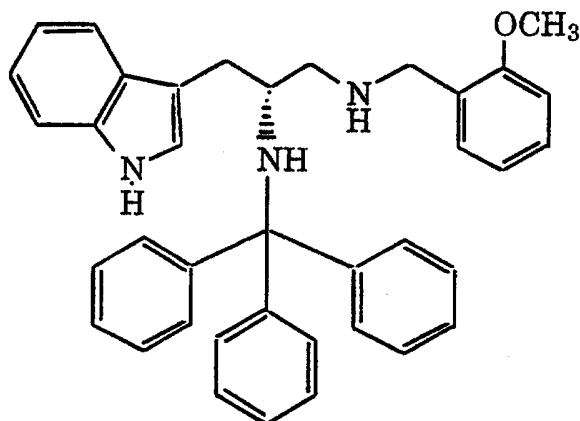
Meziprodukt z názvu byl potom sušen v rotační vakuové sušičce.

Výtěžek: 86,4% s čistotou isomeru 99,6 %.

## Příprava 2

### Redukce karbonylu

Příprava (R)-3-(1H-indol-3-yl)-  
1-[N-(2-methoxybenzyl)amino]-  
2-(N-trifenylmethylamino)propanu



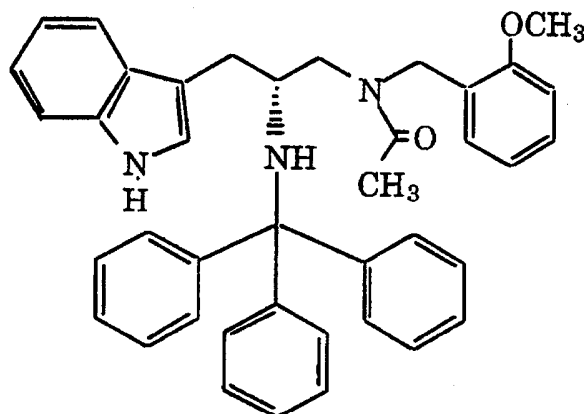
RED-AL<sup>®</sup>, [3,4 M roztok bis(2-methoxyethoxy)aluminiumhydridu sodného v toluenu] (535 ml, 1,819 mol), rozpuštěný

v bezvodém tetrahydrofuran (400 ml) byl pomalu přidán použitím nálevky do roztoku acylačního produktu zahříváného na teplotu zpětného toku, (R)-3-(1H-indol-3-yl)-N-(2-methoxybenzyl)-2-(N-trifenylmethylamino)propanamidu (228,6 g, 0,404 mol) vyrobeného postupem uvedeným výše, v bezvodém tetrahydrofuranu (1,0 l) pod dusíkovou atmosférou. Reakční směs se stala purpurovým roztokem. Reakce byla ukončena po alespoň 20 hodinách pomalým přidáním přebytku nasyceného roztoku Rochellovy soli (tetrahydrát vlnanu draselno-sodného). Organická vrstva byla izolována, promýván solankou (2x), sušena nad bezvodým síranem sodným, filtrována a koncentrována na olej v rotační odparce. Nebylo prováděno žádné další čištění a produkt byl přímo používán v následujícím kroku.

### Příprava 3

#### Acylace sekundárního aminu

Příprava (R)-3-(1H-indol-3-yl)-1-[N-(2-methoxybenzyl)-acetylamino]-2-(N-trifenylmethylamino)propan



Do míchaného roztoku (R)-3-(1H-indol-3-yl)-1-[N-(2-methoxybenzyl)amino]-2-(N-trifenylmethylamino)propanu (0,404 mol) v bezvodém tetrahydrofuranu (1,2 l) pod dusíkovou atmosférou při teplotě 0 °C byl přidán triethylamin (66,5 ml, 0,477 mol) a acetanhydrid (45,0 ml, 0,477 mol). Po uplynutí 4 hodin byla směs koncentrován v rotační odparce, znovu rozpuštěna v methylenchloridu a ethylacetátu, promývána vodou (2x) a solankou (2x), sušena nad bezvodým síranem sodným, filtrována a koncentrována na pevnou látku v rotační odparce. Výsledná pevná látka byla rozpuštěna v chloroformu a vložena na silikagel 60 (230-400 mesh) a vymývána 1:1 směsí ethylacetátu a hexanů. Produkt byl potom krystalizován ze směsi ethylacetát/hexany. Výsledný produkt (R)-3-(1H-indol-3-yl)-1-[N-(2-methoxybenzyl)acetylamino]-2-(N-trifenylmethylamino)propan byl krystalizován a izolován ve třech dávkách, které daly 208,97 gramů (87% výtěžek) analyticky čistého materiálu.

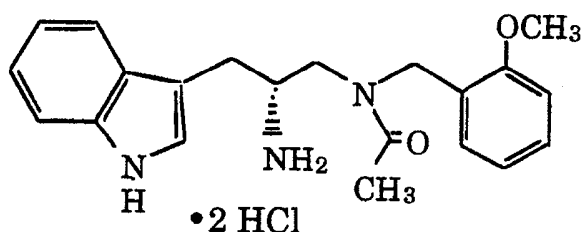
Analýza pro  $C_{40}H_{39}N_3O_2$ :

Teorie: C, 80,91; H, 6,62; N, 7,08.

Nalezeno: C, 81,00; H, 6,69; N, 6,94.

Příprava 4

Deprotekce



Příprava dihydrochloridu (R)-2-amino-3-(1H-indol-3-yl)-1-[N-(2-methoxybenzyl)acetyl]amino]propanu

Míchaný roztok (R)-3-(1H-indol-3-yl)-1-[N-(2-methoxybenzyl)acetyl]amino]-2-(N-trifenylmethylamino)propanu ve dvou objemech methylenchloridu byl ochlazen na teplotu mezi  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  a  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Bezvodý plynný chloridovodík byl přidán takovou rychlostí, aby teplota reakční směsi nepřekročila  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Reakční směs byla míchána po dobu 30 minut až jednu hodinu při teplotě  $0-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

Do této reakční směsi byly přidány dva objemy methyl-t-butyletheru a výsledný směs byla ponechána za míchání po 30 minut až jednu hodinu při teplotě  $0-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Výsledná krystalická pevná látka byla odebrána filtrací a potom promývána methyl-t-butyletherem. Reakční produkt byl sušen za vakua při teplotě  $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

(Výtěžek >98%)

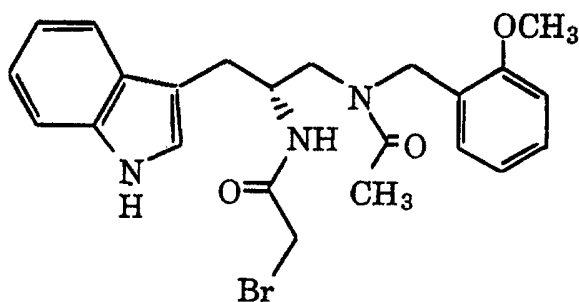
Analýza pro  $C_{21}H_{25}N_3O_2 \cdot 2 HCl$ :

Teorie: C, 59,44; H, 6,41; N, 9,90.

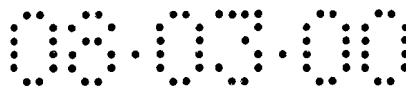
Nalezeno: C, 60,40; H, 6,60; N, 9,99.

### Příprava 5

Příprava (R)-2-[(2-brom)acetyl]amino-3-(1H-indol-3-yl)-1-[N-(2-methoxybenzyl)acetyl]amino]propanu



Do míchaného roztoku (R)-2-amino-3-(1H-indol-3-yl)-1-[N-(2-methoxybenzyl)acetyl]amino]propanu (7,51 g, 21,369 mmol) v bezvodém tetrahydrofuranu (100 ml) pod dusíkovou atmosférou při teplotě 0 °C byl přidán diisopropylethylamin (4,1 ml, 23,537 mmol) a bromacetyl bromid (2,05 ml, 23,530 mmol). Po uplynutí 2 hodin byl přidán ethylacetát a reakční směs byla promývána dvakrát vodou, 1,0 N kyselinou chlorovodíkovou (2x), nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (2x) a solankou. Organická vrstva byla sušena nad bezvodým síranem sodným, filtrována a koncentrována na snědou pěnu v rotační odparce. Tímto způsobem byl získán 2-[(2-brom)acetyl]amino-3-(1H-indol-3-yl)-1-[N-(2-methoxybenzyl)acetyl]amino]propan v kvantitativním



výtěžku. Žádné další čištění nebylo nutné.

#### Příprava 6

#### Příprava polystyrenově vázané isokyanátové pryskyřice

Do míchané suspenze 50 gramů (61 mmol) aminomethylované polystyrenové pryskyřice (1,22 mmol/g) v 800 ml toluenu bylo přidáno 193 ml (366 mmol) 1,9 M fosgenu v toluenu. Po míchání reakční směsi po 10 minut bylo přidáno 67 ml (482 mmol) triethylaminu a reakční směs byla míchána po 18 hodin při teplotě okolí. Směs byla filtrována a získaná pevná látka byla promývána desetkrát dichlormethanem. Byla získána světle růžová pryskyřice smíchaná s bílou pevnou látkou. Tato pevná směs byla resuspendována v 700 ml dichlormethanu, míchána po 10 minut a potom filtrována a dobře promývána dichlormethanem. Výsledná pevná látka byla znovu suspendována, míchána a promývána dichlormethanem pro získání požadované pryskyřice.

IR(KBr):  $2252\text{ cm}^{-1}$  (charakteristický pík pro  $\text{-N=C=O}$ )

#### Obecná procedura I

Do suspenze tří ekvivalentů polymerově vázaného 1-piperidinu v 1 ml chloroformu byl rozpuštěn dihydrochlorid (R)-2-amino-3-(1H-indol-3-yl)-1-[N-(2-methoxybenzyl)acetylaminopropanu (10 mg, 0,024 mmol, 1 ekviv.). Do této směsi byla přidána vhodná karboxylová kyselina (0,036 mmol, 1,5 ekviv.) a polymerově vázaný hydrochlorid 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-propylkarbodiimidu (108 mg, 0,108 mmol, 4,5 ekviv.).



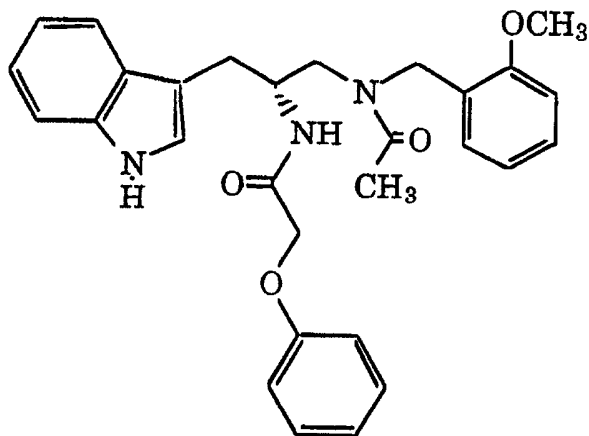
Výsledná směs byla třepána při teplotě okolí po přibližně 2-3 dny. Nezareagovaný dihydrochlorid (R)-2-amino-3-(1H-indol-3-yl)-1-[N-(2-methoxybenzyl)acetylamino]propanu byl odstraněn přidáním přebytku polystyrenově vázané isokyanátové pryskyřice a kolébán po čtyři hodiny. Reakční směsi byly filtrovány a filtráty byly koncentrovány.

#### Obecná procedura II

Do reakční nádoby byly v 0,7 ml bezvodého tetrahydrofuranu přimíchány terc.-butoxid draselný (19,38 mg, 0,158 mmol, 3 ekviv.) a vhodně substituovaný fenol nebo naftol (0,158 mmol, 3 ekviv.). Do této směsi byl přidán (R)-2-[(2-brom)acetyl]amino-3-(1H-indol-3-yl)-1-[N-(2-methoxybenzyl)acetylamino]propan (25 mg, 0,053 mmol, 1 ekviv.) a výsledná směs byla zahřívána po dvě hodiny při teplotě 80 °C. Rozpouštědla byla odstraněna ve vakuu a residuum bylo znovu rozpuštěno v methylenchloridu a jednou promýváno vodou. Organická frakce byla sušena nad síranem sodným. Rozpouštědla byla odstraněna ve vakuu.

#### Příklad 1

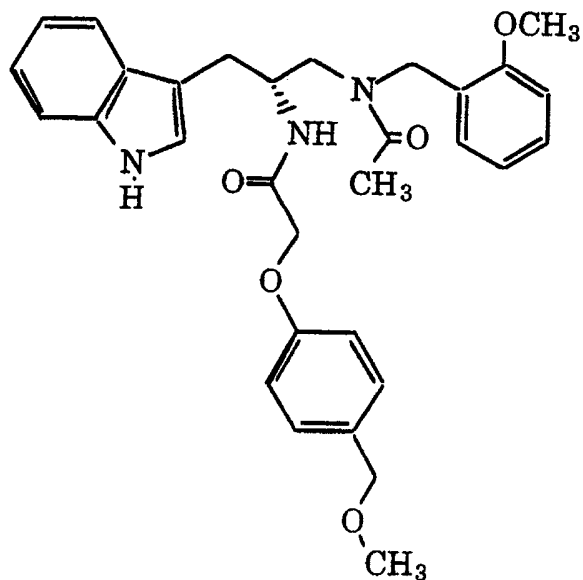
Příprava (R)-2-[(2-fenoxy)acetyl]amino-3-(1H-indol-3-yl)-1-[N-(2-methoxybenzyl)acetylamino]propan



NMR bylo v souladu s navrhovanou strukturou sloučeniny z názvu.

#### Příklad 2

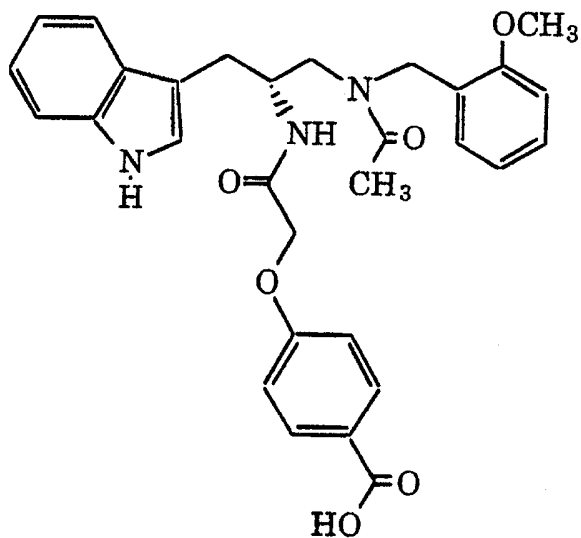
Příprava (R)-2-[[2-(4-methoxymethyl)phenoxy]acetyl]amino-3-(1H-indol-3-yl)-1-[N-(2-methoxybenzyl)acetyl]amino]propanu



NMR bylo v souladu s navrhovanou strukturou sloučeniny z názvu.

### Příklad 3

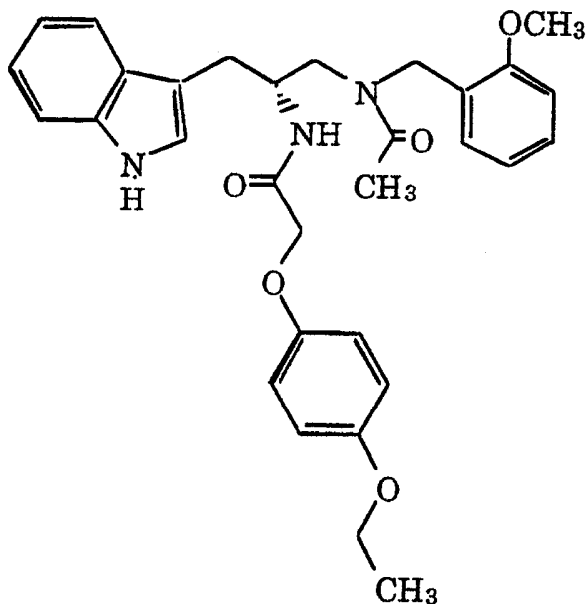
Příprava (R)-2-[[2-(4-karboxy) fenoxy]acetyl]amino-3-(1H-indol-3-yl)-1-[N-(2-ethoxybenzyl)acetyl]propanu



NMR bylo v souladu s navrhovanou strukturou sloučeniny z názvu.

#### Příklad 4

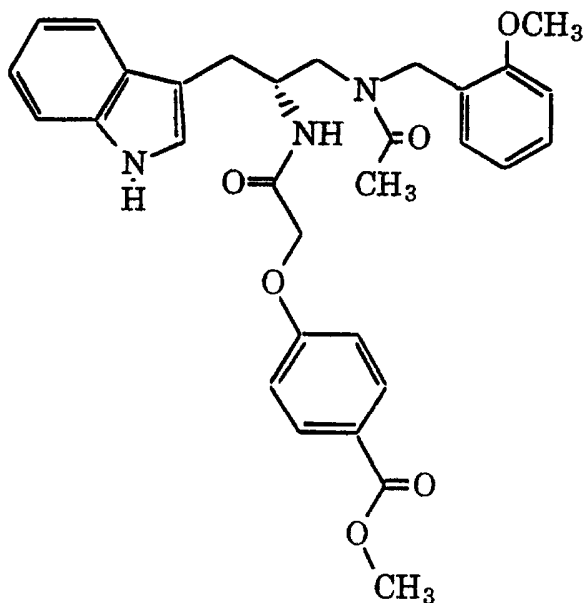
Příprava (R)-2-[[2-(4-ethoxy)phenoxy]acetyl]amino-3-(1H-indol-3-yl)-1-[N-(2-methoxybenzyl)acetyl]amino]propanu



NMR bylo v souladu s navrhovanou strukturou sloučeniny z názvu.

Příklad 5

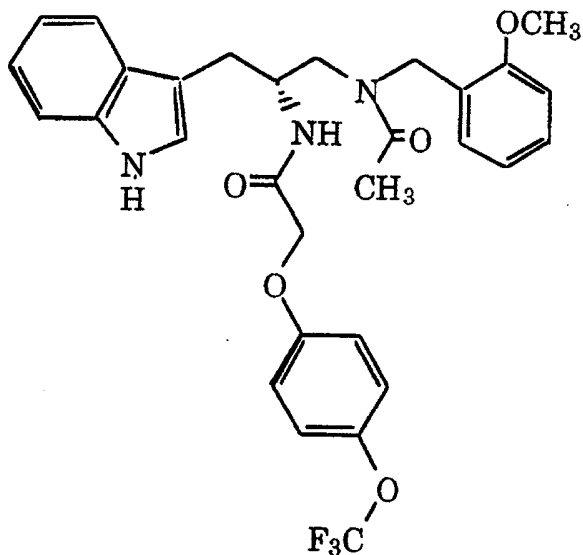
Příprava (R)-2-[[2-(4-methoxykarbonyl)fenoxyl]acetyl]amino-3-(1H-indol-3-yl)-1-[N-(2-methoxybenzyl)acetyl]amino]propanu



NMR bylo v souladu s navrhovanou strukturou sloučeniny z názvu.

Příklad 6

Příprava (R)-2-[[2-(4-trifluormethoxy) fenoxy]acetyl]amino-3-(1H-indol-3-yl)-1-[N-(2-methoxybenzyl)acetyl]propanu

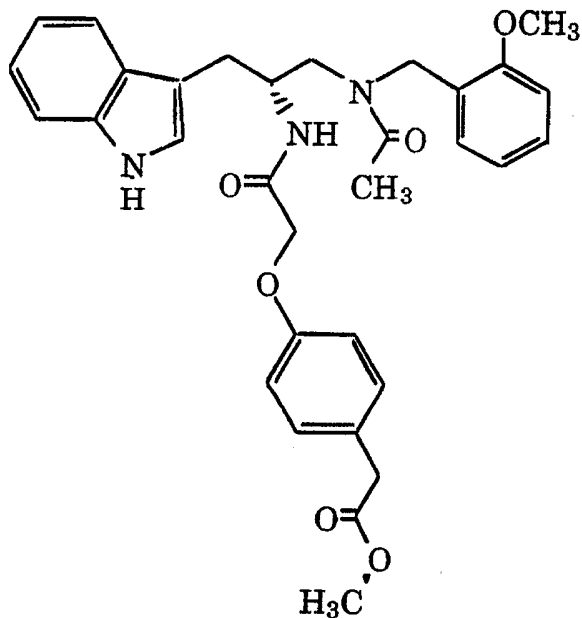


NMR bylo v souladu s navrhovanou strukturou sloučeniny z názvu.

Příklad 7

Příprava (R) -

2-[[2-[4-[[ (methoxy) karbonyl]methyl]]fenoxy]acetyl]-amino-3-(1H-indol-3-yl)-1-[N-(2-methoxybenzyl)acetyl]amino]propanu

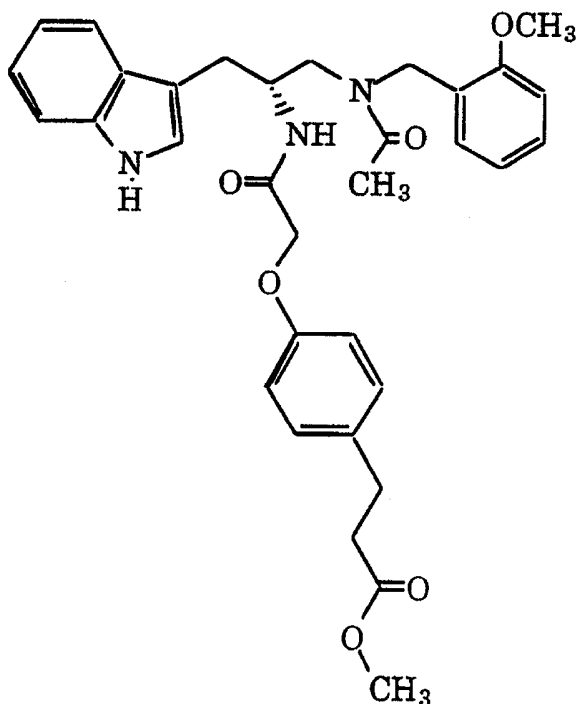


NMR bylo v souladu s navrhovanou strukturou sloučeniny z názvu.

Příklad 8

Příprava (R)-

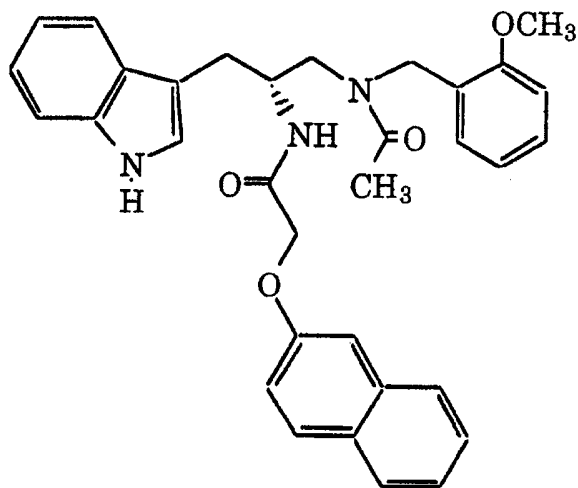
2-[[2-[4-[[ (methoxy) karbonyl]ethyl]]fenoxy]acetyl]-amino-3-(1H-indol-3-yl)-1-[N-(2-methoxybenzyl)acetyl]amino]propanu



NMR bylo v souladu s navrhovanou strukturou sloučeniny z názvu.

#### Příklad 9

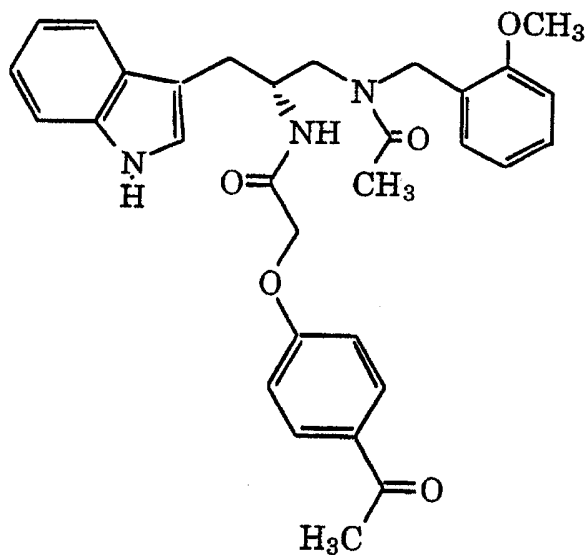
Příprava (R)-2-[2-(naft-2-yloxy)acetyl]amino-3-(1H-indol-3-yl)-1-[N-(2-methoxybenzyl)acetylamino]propanu



NMR bylo v souladu s navrhovanou strukturou sloučeniny z názvu.

#### Příklad 10

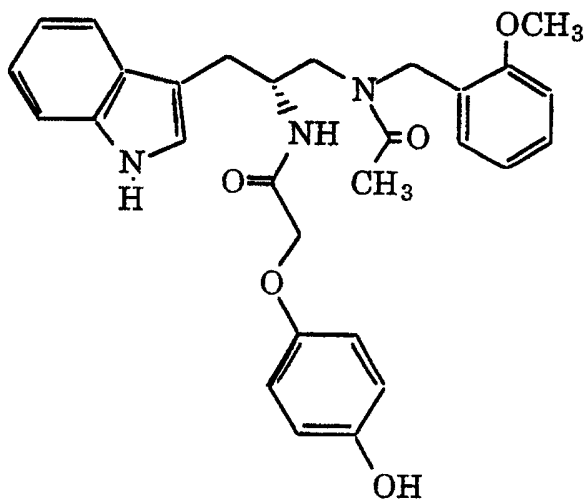
Příprava (R)-2-[2-(4-acetylfenoxy)acetyl]-amino-3-(1H-indol-3-yl)-1-[N-(2-methoxybenzyl)acetyl]amino]propanu



NMR bylo v souladu s navrhovanou strukturou sloučeniny z názvu.

#### Příklad 11

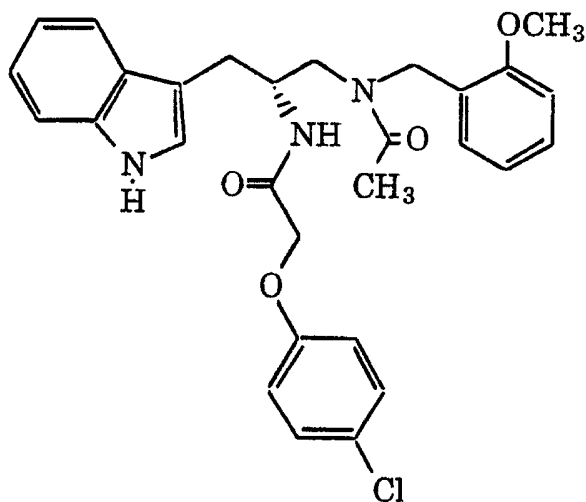
Příprava (R)-2-[2-(4-hydroxyphenoxy)acetyl]-amino-3-(1H-indol-3-yl)-1-[N-(2-methoxybenzyl)acetyl]propanu



NMR bylo v souladu s navrhovanou strukturou sloučeniny z názvu.

#### Příklad 12

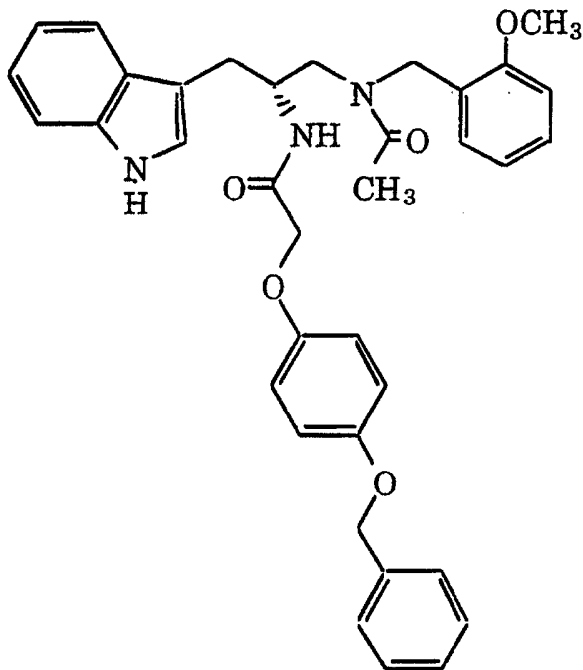
Příprava (R)-2-[2-(4-chlorfenoxy)acetyl]-amino-3-(1H-indol-3-yl)-1-[N-(2-methoxybenzyl)acetyl]amino]propanu



NMR bylo v souladu s navrhovanou strukturou sloučeniny z názvu.

### Příklad 13

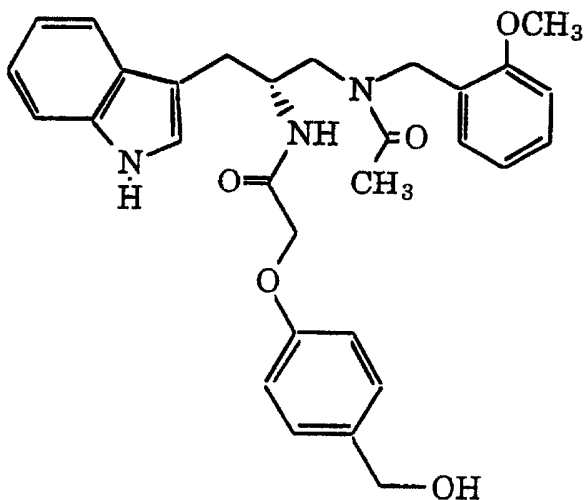
Příprava (R)-2-[2-[4-(benzyloxy)phenoxy]acetyl]-amino-3-(1H-indol-3-yl)-1-[N-(2-methoxybenzyl)acetyl]propanu



NMR bylo v souladu s navrhovanou strukturou sloučeniny z názvu.

Příklad 14

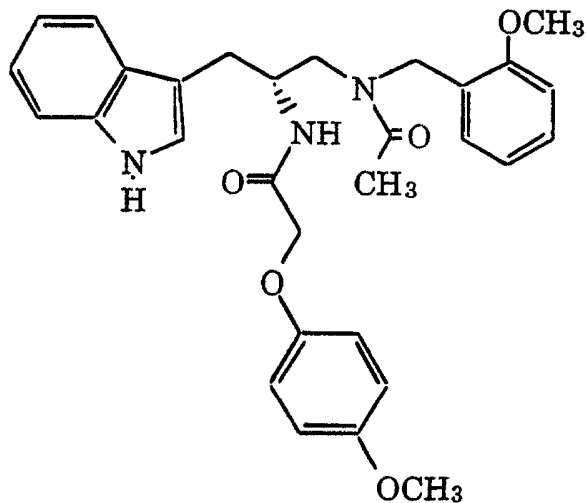
Příprava (R)-2-[2-(4-hydroxymethylfenoxy)acetyl]-amino-3-(1H-indol-3-yl)-1-[N-(2-methoxybenzyl)acetyl]propanu



NMR bylo v souladu s navrhovanou strukturou sloučeniny z názvu.

Příklad 15

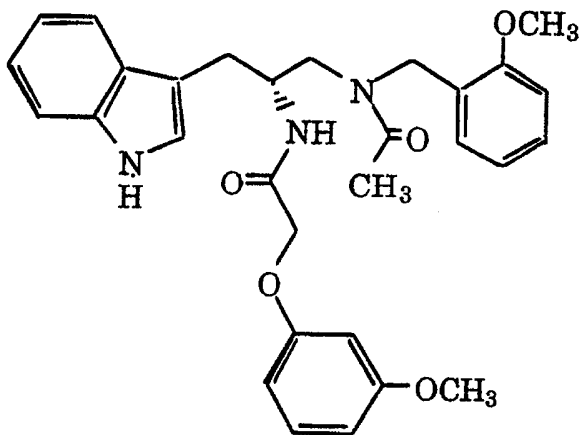
Příprava (R)-2-[2-(4-methoxyphenoxy)acetyl]-amino-3-(1H-indol-3-yl)-1-[N-(2-methoxybenzyl)acetyl]propanu



NMR bylo v souladu s navrhovanou strukturou sloučeniny z názvu.

#### Příklad 16

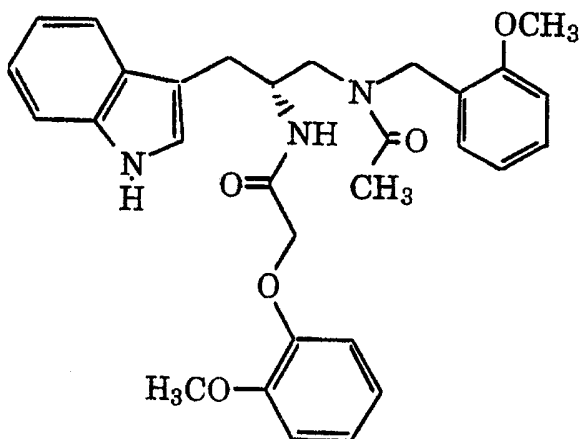
Příprava (R)-2-[2-(3-methoxyphenoxy)acetyl]-amino-3-(1H-indol-3-yl)-1-[N-(2-methoxybenzyl)acetyl]propanu



NMR bylo v souladu s navrhovanou strukturou sloučeniny z názvu.

Příklad 17

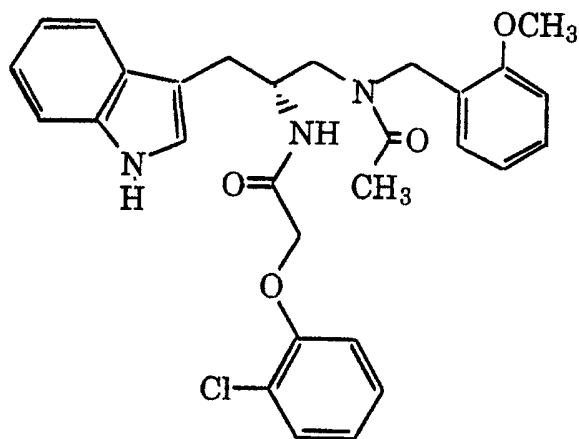
Příprava (R)-2-[2-(2-methoxyphenoxy)acetyl]-amino-3-(1H-indol-3-yl)-1-[N-(2-methoxybenzyl)acetyl]amino]propanu



NMR bylo v souladu s navrhovanou strukturou sloučeniny z názvu.

Příklad 18

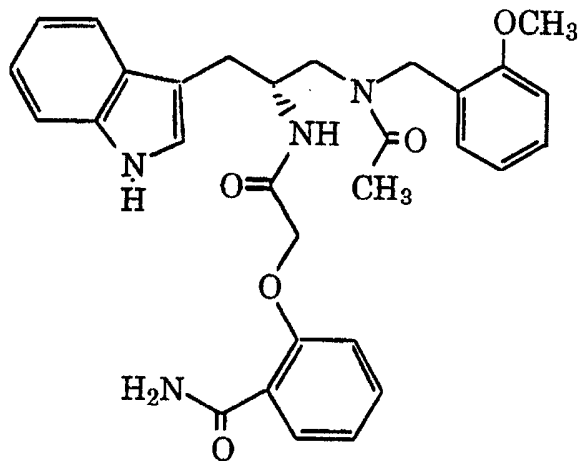
Příprava (R)-2-[2-(2-chlorfenoxy)acetyl]-amino-3-(1H-indol-3-yl)-1-[N-(2-methoxybenzyl)acetyl]amino]propanu



NMR bylo v souladu s navrhovanou strukturou sloučeniny z názvu.

Příklad 19

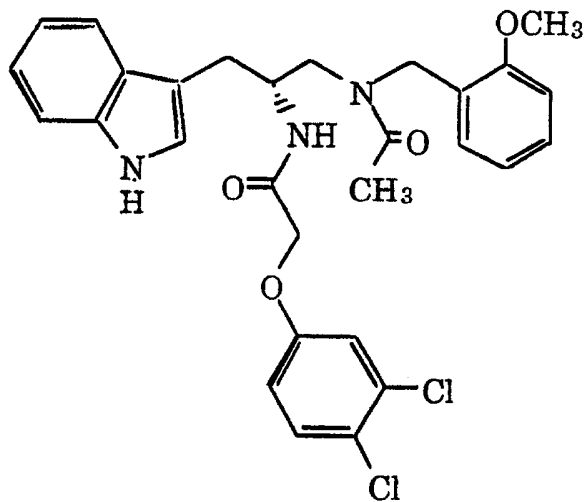
Příprava (R)-2-[2-(2-karbamoylfenoxy)acetyl]-amino-3-(1H-indol-3-yl)-1-[N-(2-methoxybenzyl)acetyl]amino]propanu



NMR bylo v souladu s navrhovanou strukturou sloučeniny z názvu.

#### Příklad 20

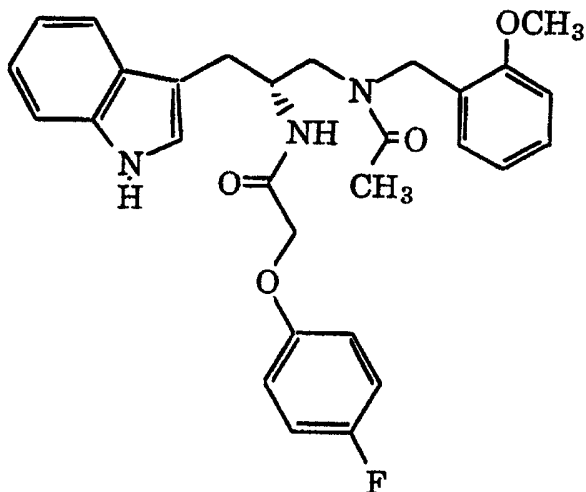
Příprava (R)-2-[2-(3,4-dichlorofenoxy)acetyl]-amino-3-(1H-indol-3-yl)-1-[N-(2-methoxybenzyl)acetyl]amino]propanu



NMR bylo v souladu s navrhovanou strukturou sloučeniny z názvu.

#### Příklad 21

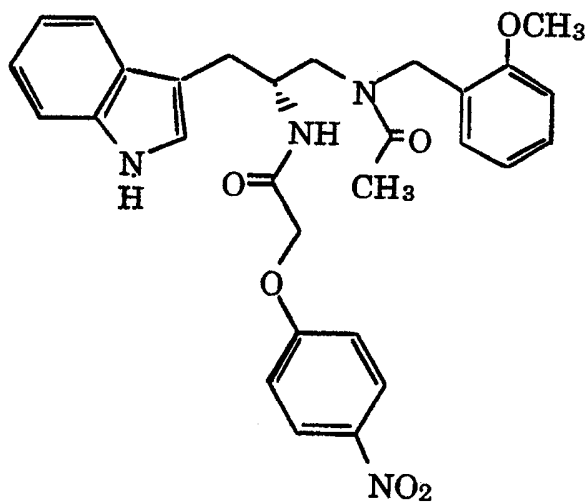
Příprava (R)-2-[2-(4-fluorfenoxy)acetyl]-amino-3-(1H-indol-3-yl)-1-[N-(2-methoxybenzyl)acetyl]propanu



NMR bylo v souladu s navrhovanou strukturou sloučeniny z názvu.

Příklad 22

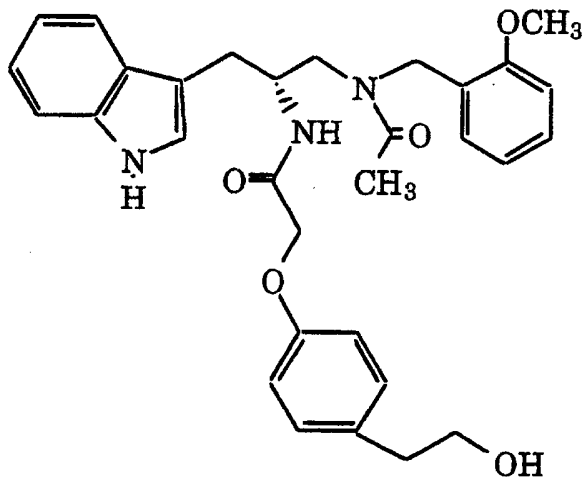
Příprava (R)-2-[2-(4-nitrofenoxy)acetyl]-amino-3-(1H-indol-3-yl)-1-[N-(2-methoxybenzyl)acetyl]propanu



NMR bylo v souladu s navrhovanou strukturou sloučeniny z názvu.

### Příklad 23

Příprava (R)-2-[2-[4-(2-hydroxyethyl) fenoxy]acetyl]-amino-3-(1H-indol-3-yl)-1-[N-(2-methoxybenzyl)acetyl]propanu

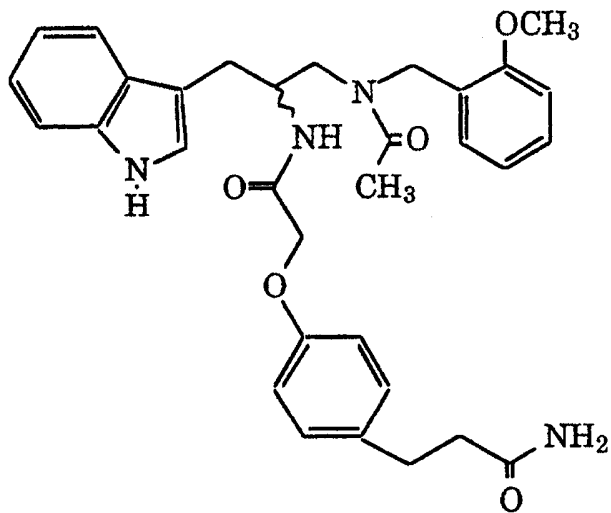


NMR bylo v souladu s navrhovanou strukturou sloučeniny z názvu.

#### Příklad 24

Příprava 2-[2-[4-(3-hydroxypropyl) fenoxy]acetyl]-amino-3-(1H-indol-3-yl)-1-[N-(2-methoxybenzyl)acetyl]propanu



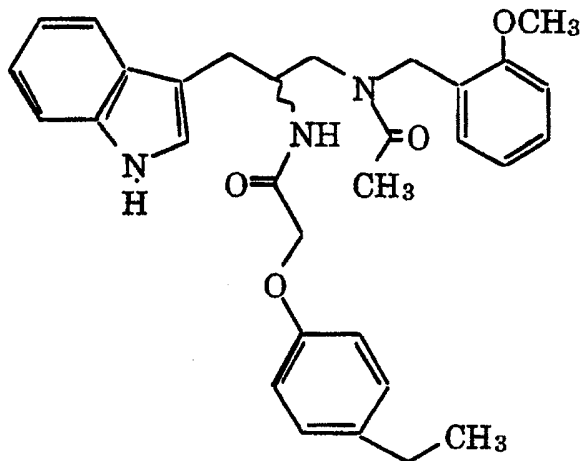


NMR bylo v souladu s navrhovanou strukturou sloučeniny z názvu.

#### Příklad 26

Příprava 2-[2-[4-(triazol-1-yl) fenoxy]acetyl]-amino-3-(1H-indol-3-yl)-1-[N-(2-methoxybenzyl)acetyl]amino]propanu

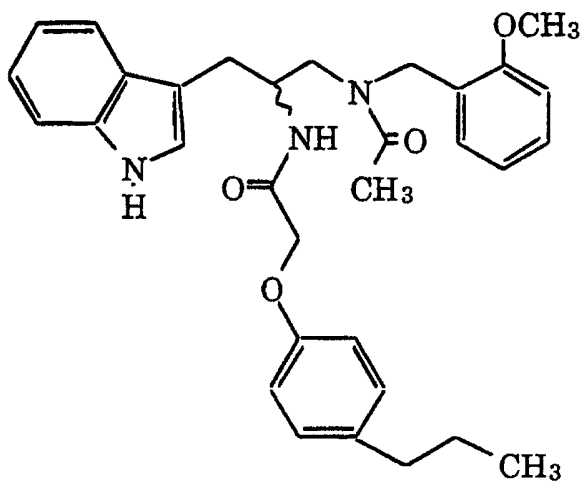




NMR bylo v souladu s navrhovanou strukturou sloučeniny z názvu.

#### Příklad 28

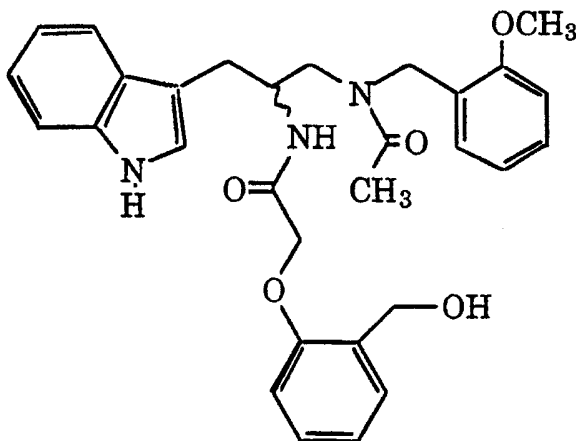
Příprava 2-[2-[4-(N-propyl)phenoxy]acetyl]-amino-3-(1H-indol-3-yl)-1-[N-(2-methoxybenzyl)acetyl]propanu



NMR bylo v souladu s navrhovanou strukturou sloučeniny z názvu.

Příklad 29

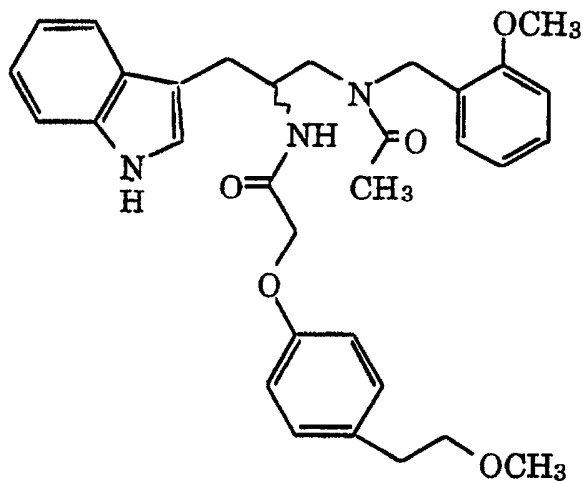
Příprava 2-[2-[2-(hydroxymethyl) fenoxyl]acetyl]-amino-3-(1H-indol-3-yl)-1-[N-(2-methoxybenzyl)acetylamino]propanu



NMR bylo v souladu s navrhovanou strukturou sloučeniny z názvu.

Příklad 30

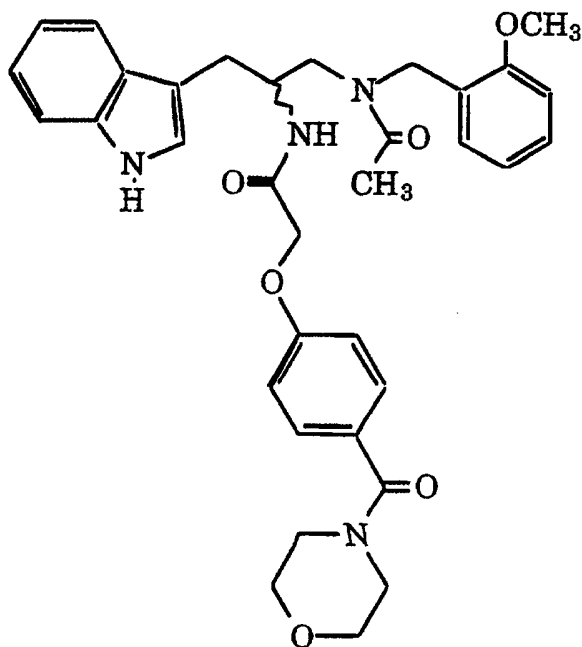
Příprava 2-[2-[4-(2-methoxyethyl) fenoxyl]acetyl]-amino-3-(1H-indol-3-yl)-1-[N-(2-methoxybenzyl)acetylamino]propanu



NMR bylo v souladu s navrhovanou strukturou sloučeniny z názvu.

### Příklad 31

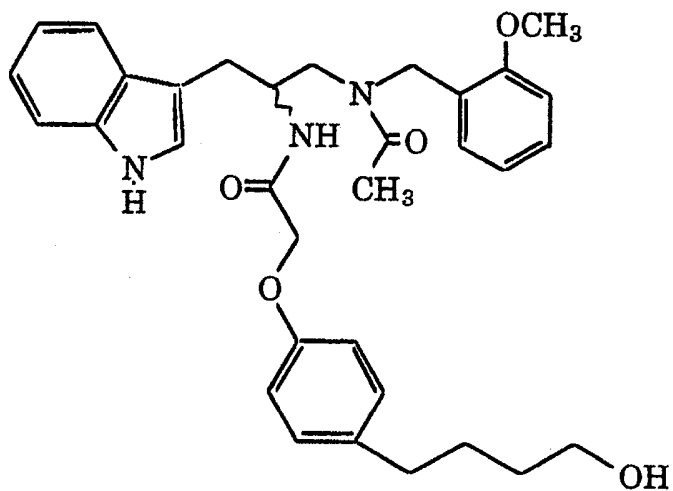
Příprava 2-[2-[4-[(morfolin-4-yl) karbonyl] fenoxy] acetyl]-  
amino-3- (1H-indol-3-yl)-  
1-[N-(2-methoxybenzyl) acetylamino]propanu



NMR bylo v souladu s navrhovanou strukturou sloučeniny z názvu.

### Příklad 32

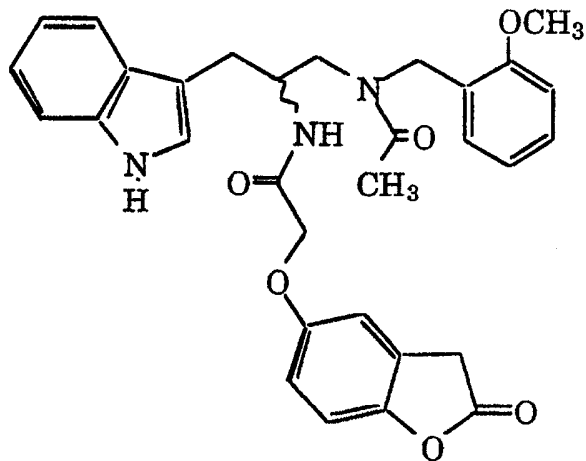
Příprava 2-[2-[4-(4-hydroxybutyl)phenoxy]acetyl]-amino-3-(1H-indol-3-yl)-1-[N-(2-methoxybenzyl)acetyl]propanu



NMR bylo v souladu s navrhovanou strukturou sloučeniny z názvu.

### Příklad 33

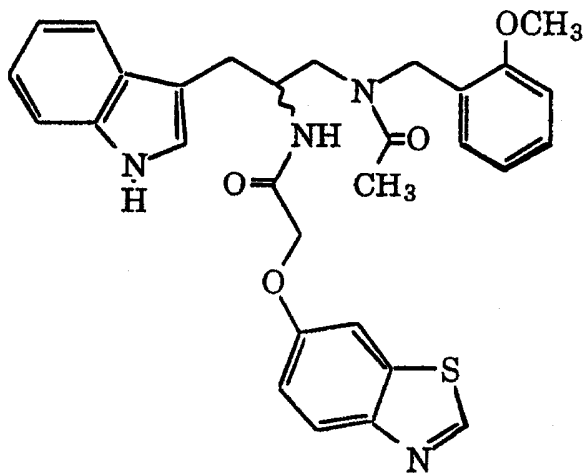
Příprava 2-[2-[2-(1H-indol-3-yl)oxy]acetyl]-amino-3-(1H-indol-3-yl)-1-[N-(2-methoxybenzyl)acetyl]propanu



NMR bylo v souladu s navrhovanou strukturou sloučeniny z názvu.

#### Příklad 34

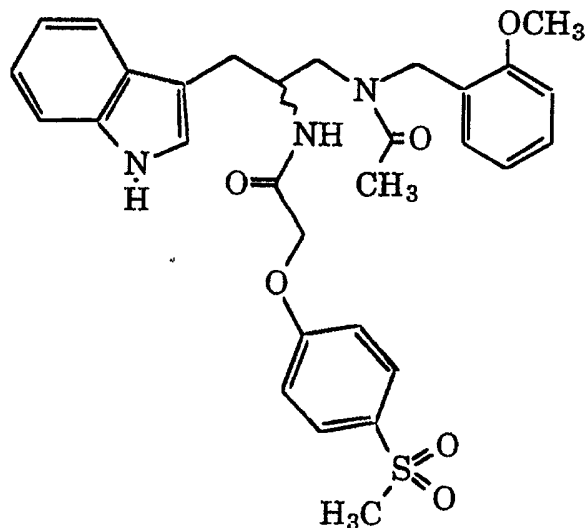
Příprava 2-[2-[benzothiazol-6-yl-oxy]acetyl]-amino-3-(1H-indol-3-yl)-1-[N-(2-methoxybenzyl)acetyl]propanu



NMR bylo v souladu s navrhovanou strukturou sloučeniny z názvu.

### Příklad 35

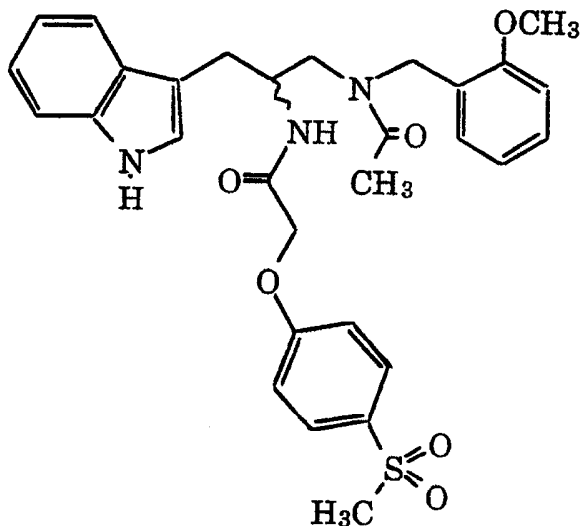
Příprava 2-[2-[4-(methanesulfonyl)phenoxy]acetyl]-amino-3-(1H-indol-3-yl)-1-[N-(2-methoxybenzyl)acetyl]propanu



NMR bylo v souladu s navrhovanou strukturou sloučeniny z názvu.

Příklad 35

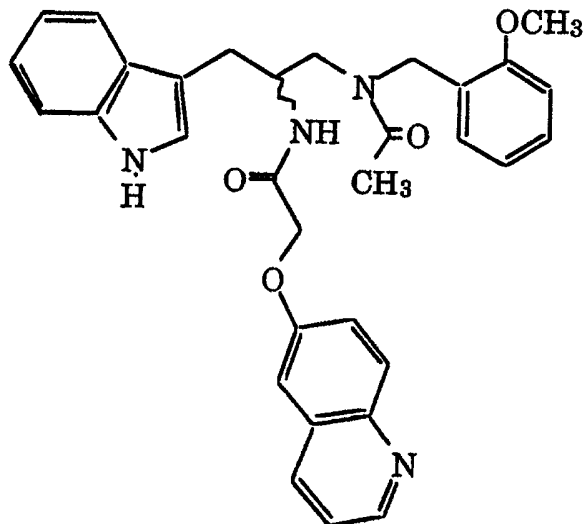
Příprava 2-[2-[4-(methylsulfonyl) fenoxy]acetyl]-amino-3-(1H-indol-3-yl)-1-[N-(2-methoxybenzyl)acetyl]propanu



NMR bylo v souladu s navrhovanou strukturou sloučeniny z názvu.

### Příklad 36

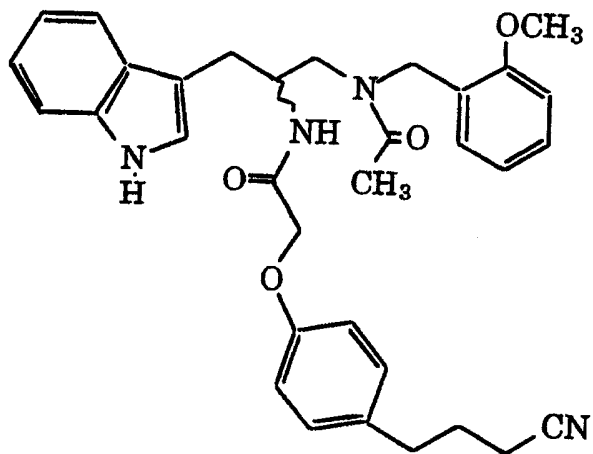
Příprava 2-[2-[chinolin-6-yl]acetyl]-amino-3-(1H-indol-3-yl)-1-[N-(2-methoxybenzyl)acetyl]propanu



NMR bylo v souladu s navrhovanou strukturou sloučeniny z názvu.

### Příklad 37

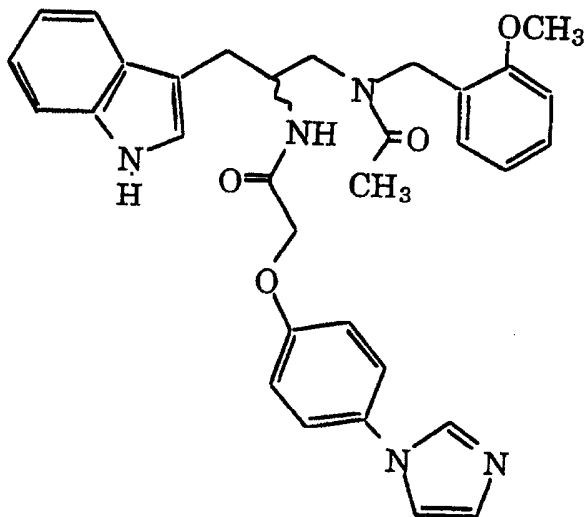
Příprava 2-[2-[4-(3-kyanopropyl) fenoxy] acetyl]-amino-3-(1H-indol-3-yl)-1-[N-(2-methoxybenzyl) acetyl]amino]propanu



NMR bylo v souladu s navrhovanou strukturou sloučeniny z názvu.

Příklad 38

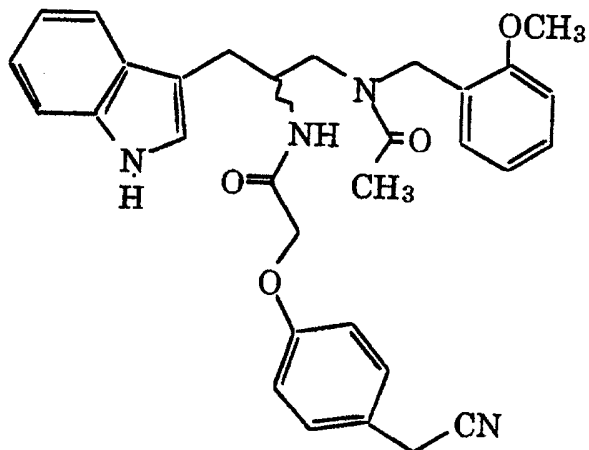
Příprava 2-[2-[4-(imidazol-1-yl) fenoxy]acetyl]-amino-3-(1H-indol-3-yl)-1-[N-(2-methoxybenzyl)acetyl]amino]propanu



NMR bylo v souladu s navrhovanou strukturou sloučeniny z názvu.

### Příklad 39

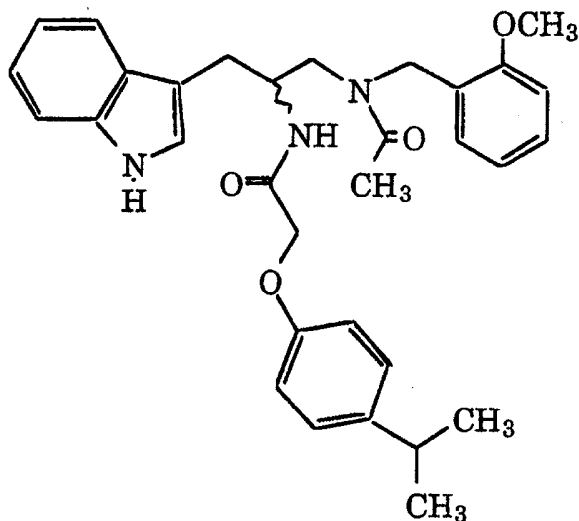
Příprava 2-[2-[4-(kyanomethyl) fenoxy]acetyl]-amino-3-(1H-indol-3-yl)-1-[N-(2-methoxybenzyl)acetyl]amino]propanu



NMR bylo v souladu s navrhovanou strukturou sloučeniny z názvu.

Příklad 40

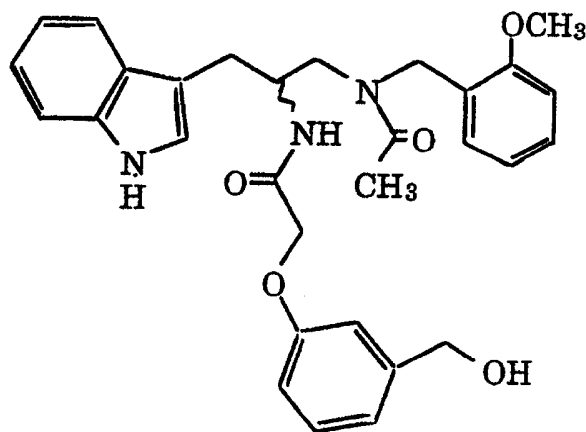
Příprava 2- [2-[4-(isopropyl) fenoxy] acetyl] -amino-3-(1H-indol-3-yl) -1-[N-(2-methoxybenzyl) acetyl]amino]propanu



NMR bylo v souladu s navrhovanou strukturou sloučeniny z názvu.

Příklad 41

Příprava 2-[2-[3-(hydroxymethyl)phenoxy]acetyl]-amino-3-(1H-indol-3-yl)-1-[N-(2-methoxybenzyl)acetyl]propanu

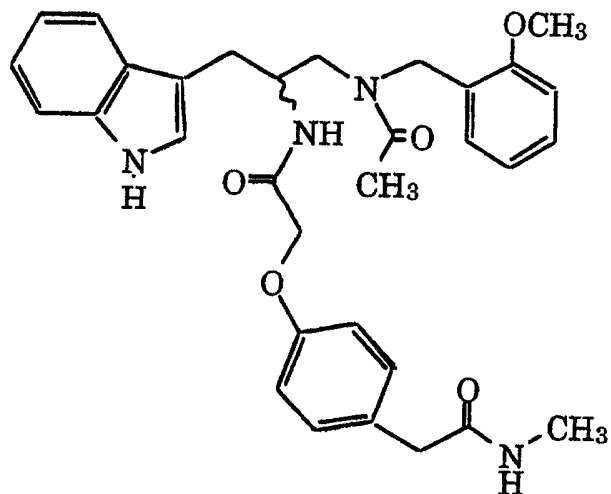


NMR bylo v souladu s navrhovanou strukturou sloučeniny z názvu.

Příklad 42

Příprava

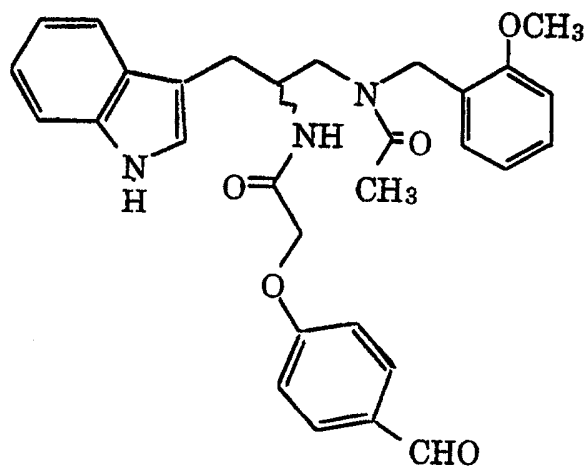
2-[2-[4-[[ (methylamino) karbonyl]methyl]fenoxy]acetyl]-  
amino-3-(1H-indol-3-yl)-  
1-[N-(2-methoxybenzyl)acetylamino]propanu



NMR bylo v souladu s navrhovanou strukturou sloučeniny z názvu.

Příklad 43

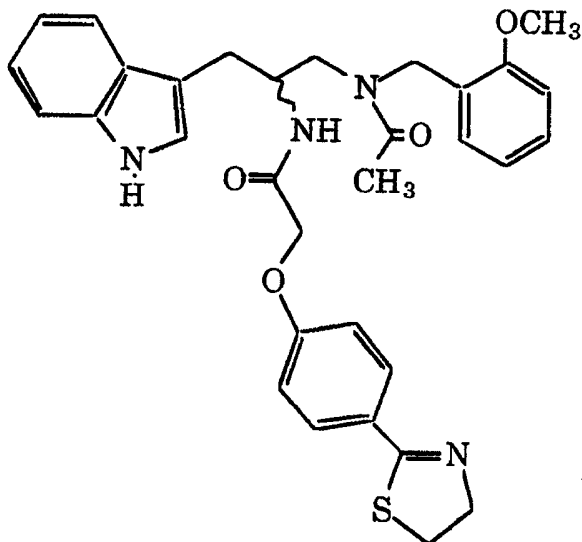
Příprava 2-[2-[4-(formyl) fenoxy]acetyl]-amino-3-(1H-indol-3-yl)-1-[N-(2-methoxybenzyl)acetyl]propanu



NMR bylo v souladu s navrhovanou strukturou sloučeniny z názvu.

Příklad 44

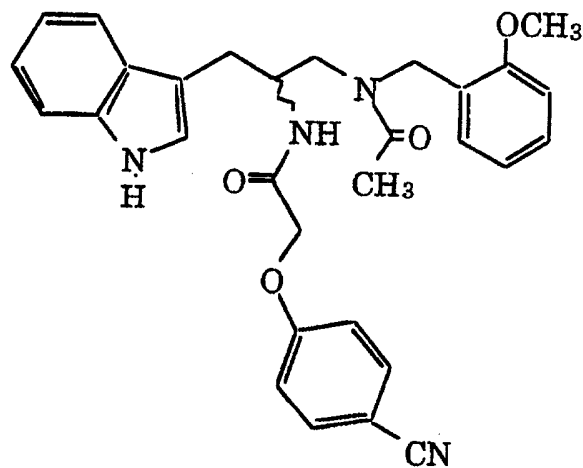
Příprava 2-[2-[4-(thiazolin-2-yl)phenoxy]acetyl]-amino-3-(1H-indol-3-yl)-1-[N-(2-methoxybenzyl)acetyl]propanu



NMR bylo v souladu s navrhovanou strukturou sloučeniny z názvu.

Příklad 45

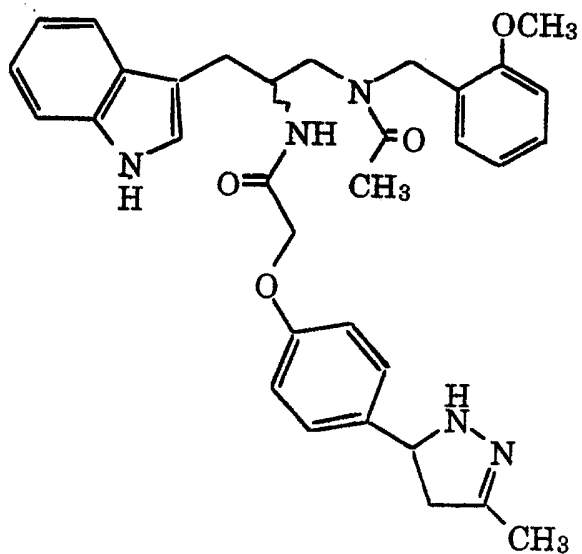
Příprava 2-[2-[4-(kyano) fenoxy]acetyl]-amino-3-(1H-indol-3-yl)-1- [N-(2-methoxybenzyl)acetyl]propanu



NMR bylo v souladu s navrhovanou strukturou sloučeniny z názvu.

Příklad 46

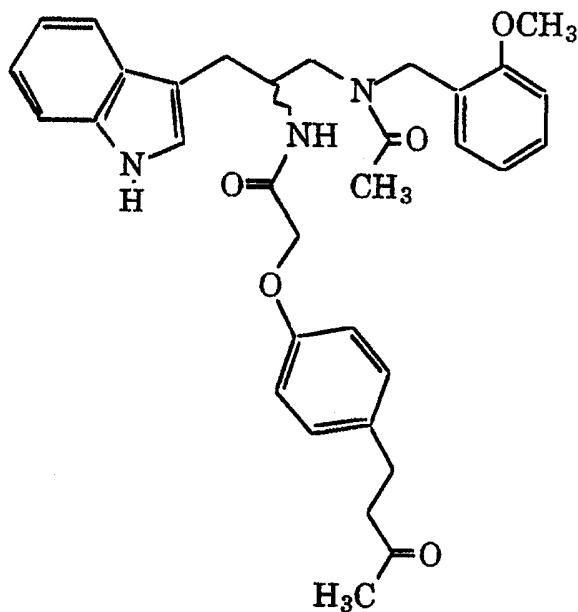
Příprava 2-[2-[4-(3-methyl-2-pyrazolin-5-yl)phenoxy]acetyl]-  
amino-3-(1H-indol-3-yl)-  
1-[N-(2-methoxybenzyl)acetyl]propanu



NMR bylo v souladu s navrhovanou strukturou sloučeniny z názvu.

Příklad 47

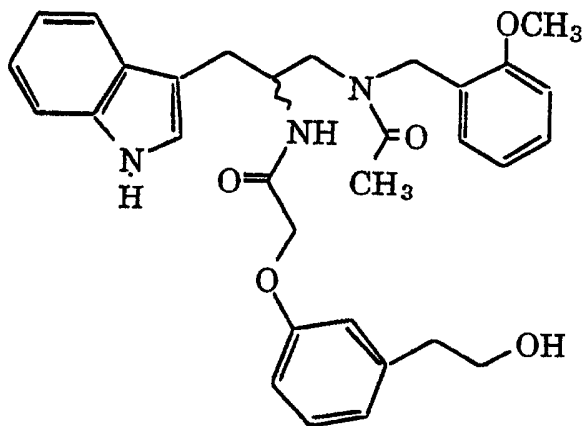
Příprava 2-[2-[4-[2-(acetyl)ethyl]fenoxy]acetyl]-amino-3-(1H-indol-3-yl)-1-[N-(2-methoxybenzyl)acetyl]propanu



NMR bylo v souladu s navrhovanou strukturou sloučeniny z názvu.

Příklad 48

Příprava 2-[2-[3-(2-hydroxyethyl)phenoxy]acetyl]-amino-3-(1H-indol-3-yl)-1-[N-(2-methoxybenzyl)acetyl]propanu

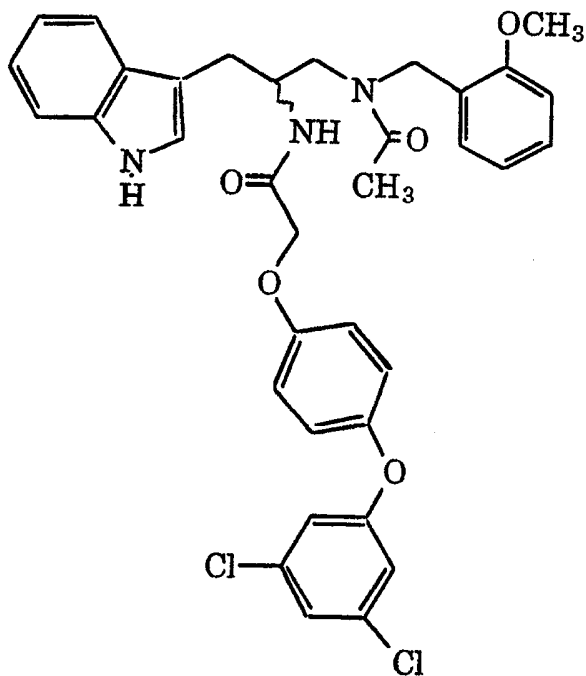


NMR bylo v souladu s navrhovanou strukturou sloučeniny z názvu.

Příklad 49

Příprava 2-[2- [4-  
[[ (butylamino) karbonyl] amino] fenoxy] acetyl]-amino-3- (1H-  
indol-3-yl) -1- [N- (2-methoxybenzyl) acetyl]amino]propanu

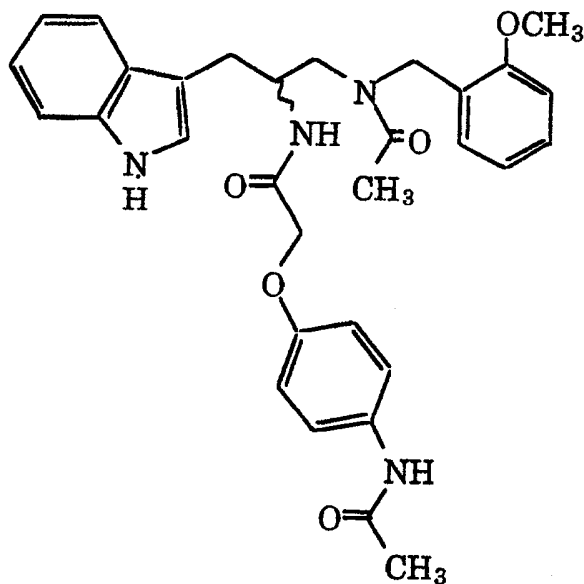




NMR bylo v souladu s navrhovanou strukturou sloučeniny z názvu.

Příklad 51

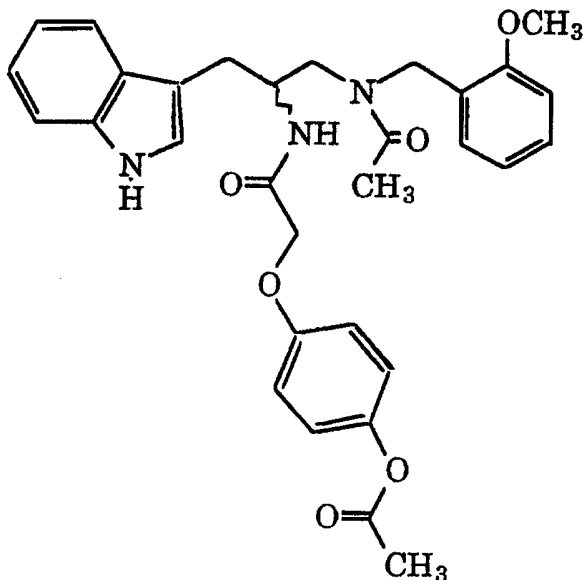
Příprava 2-[2-[4-(acetamido) fenoxy] acetyl]-amino-3-(1H-indol-3-yl)-1-[N-(2-methoxybenzyl) acetylamino]propanu



NMR bylo v souladu s navrhovanou strukturou sloučeniny z názvu.

Příklad 52

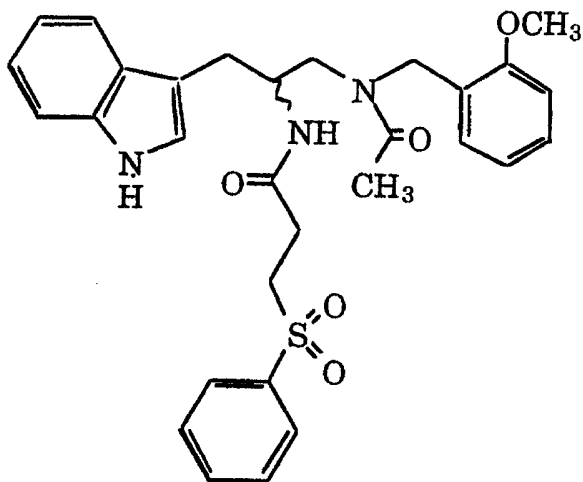
Příprava 2-[2-[4-(acetoxymethoxy)fenoxymethyl]acetyl]-amino-3-(1H-indol-3-yl)-1-[N-(2-methoxybenzyl)acetyl]propanu



NMR bylo v souladu s navrhovanou strukturou sloučeniny z názvu.

Příklad 53

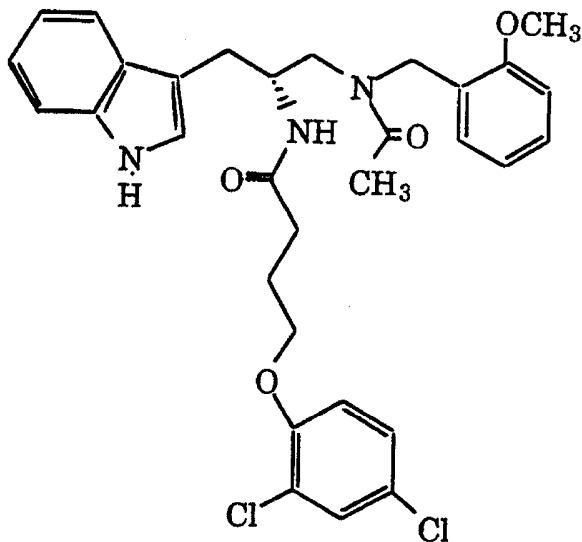
Příprava 2-[3-fenylsulfonyl]propanoyl]amino-3-(1H-indol-3-yl)-1-[N-(2-methoxybenzyl)acetylamino]propanu



NMR bylo v souladu s navrhovanou strukturou sloučeniny z názvu.

Příklad 54

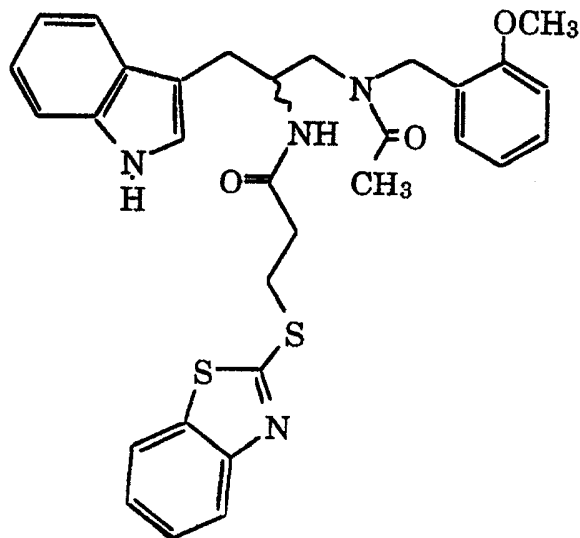
Příprava 2-[4-(2,4-dichlorofenoxy)butanoyl]amino-3-(1H-indol-3-yl)-1-[N-(2-methoxybenzyl)acetylamino]propanu



NMR bylo v souladu s navrhovanou strukturou sloučeniny z názvu.

Příklad 55

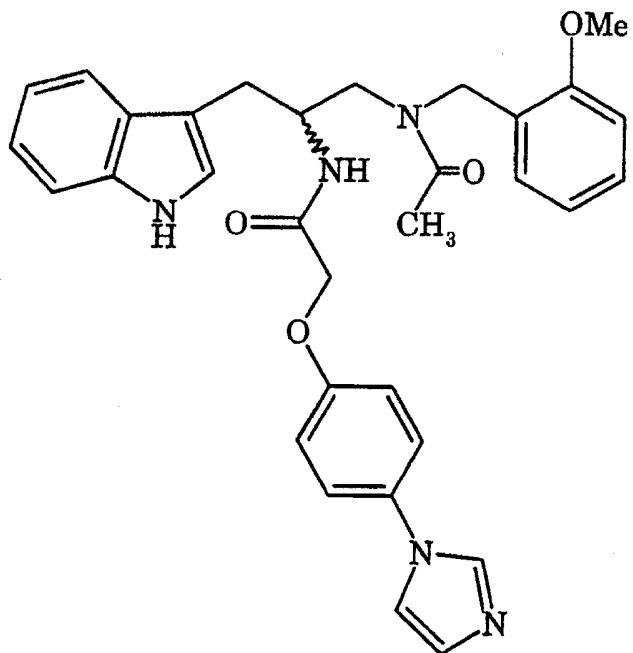
Příprava 2-[3-[benzothiazol-2-ylthio]propanoyl]-amino-3-(1H-indol-3-yl)-1-[N-(2-methoxybenzyl)acetyl]propanu



NMR bn<sup>n</sup>n n nnn<sup>n</sup>n<sup>n</sup>n n nnnn<sup>n</sup>nnnnnn n<sup>n</sup>nn<sup>n</sup>nnnnnn n<sup>n</sup>nn<sup>n</sup>n<sup>n</sup>n<sup>n</sup>n n  
názvu.

Příklad 56

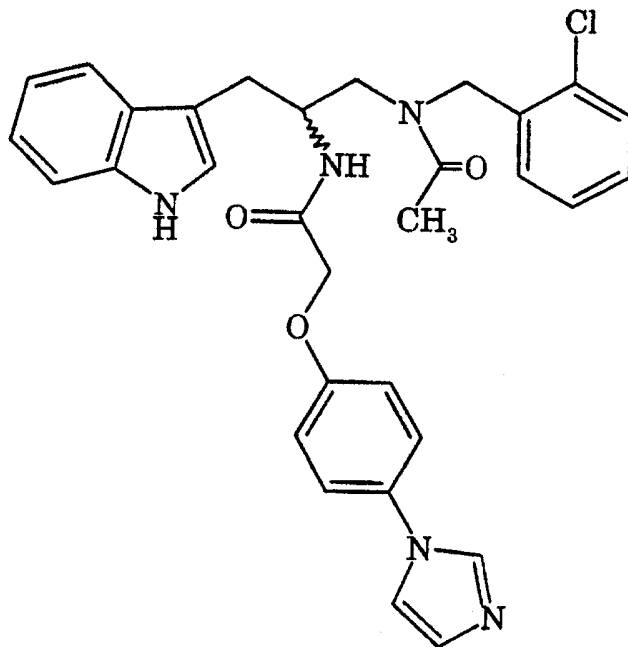
Příprava 2-[2-[4-(imidazol-1-yl) fenoxy]acetyl]-amino-3-(1H-indol-3-yl)-1-[N-(2-methoxybenzyl)acetyl]propanu



NMR bylo v souladu s navrhovanou strukturou sloučeniny z názvu.

#### Příklad 57

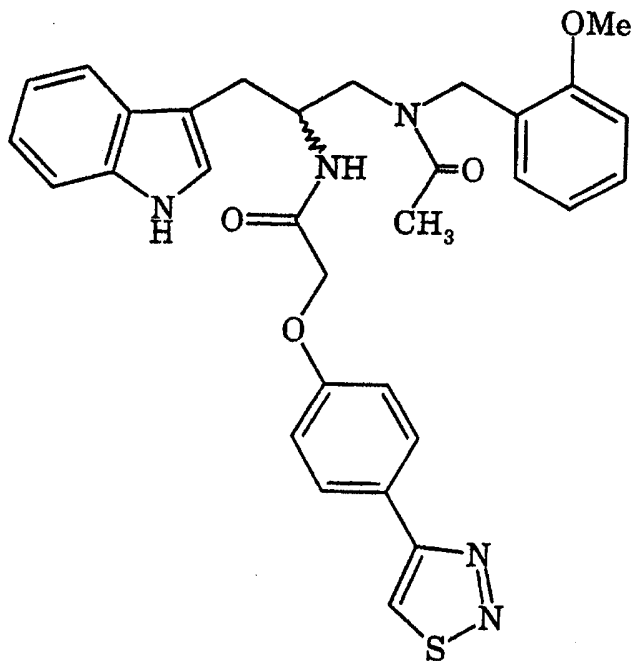
Příprava 2-[2-[4-(imidazol-1-yl)fenoxi]acetyl]-amino-3-(1H-indol-3-yl)-1-[N-(2-chlorbenzyl)acetylamino]propanu



NMR bylo v souladu s navrhovanou strukturou sloučeniny z názvu.

Příklad 57

Příprava 2-[2-[4-(1,2,3-thiadiazol-4-yl)phenoxy]acetyl]-amino-3-(1H-indol-3-yl)-1-[N-(2-methoxybenzyl)acetyl]amino]propanu

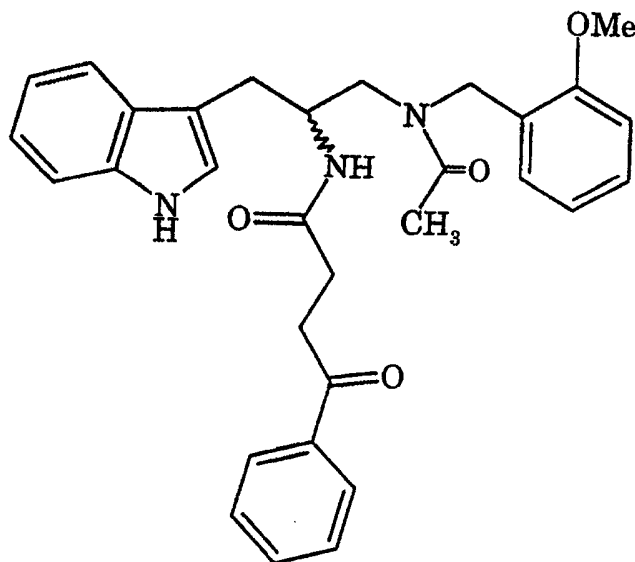


NMR bylo v souladu s navrhovanou strukturou sloučeniny z názvu.

MS-FD 569 (M+).

Příklad 58

Příprava 2-[3-benzoyl]ethanoyl]-amino-3-(1H-indol-3-yl)-  
1-[N-(2-methoxybenzyl)acetyl]propanu



NMR bylo v souladu s navrhovanou strukturou sloučeniny z názvu.

MS-FD 569 (M+).

Sloučeniny podle předloženého vynálezu mají tachykininovou receptorovou aktivitu. Biologická účinnost sloučenin, o kterých se předpokládá, že jsou účinné jako antagonisté receptorů tachykininu může být potvrzena použitím úvodního třídícího testu, který rychle a přesně měří vazbu testované sloučeniny ke známým receptorovým místům NK-1 a NK-2. Testy použitelné pro hodnocení antagonistů receptorů tachykininu jsou v oboru dobře známy. Viz např., J. Jukic, a kol., Life Sciences, 49:1463-1469 (1991); N. Kucharczyk a kol., Journal of Medicinal Chemistry, 36:1654-1661 (1993); N. Rouissia kol., Biochemical and Biophysical Research Communications, 176:894-901 (1991).

#### NK-1 receptorové vazebné testy

Radioreceptorové vazebné testy byly prováděny použitím obměny dříve publikovaných protokolů. D.G. Payan a kol., *Journal of Immunology*, 133:3260-3265 (1984). V tomto testu byl alikvot IM9 buněk ( $1 \times 10^6$  buněk na zkumavku v RPMI 1604 médiu doplněných 10% fetálním telecím sérem) inkubován s 20 pM  $^{125}\text{I}$ -označenou substancí P v přítomnosti zvyšujících se koncentrací kompetitoru po dobu 45 minut při teplotě 4 °C.

Buněčná linie IM9 je dobře charakterizovaná buněčná linie, která je snadno přístupná veřejnosti. Viz například *Annals of the New York Academy of Science*. 190: 221-234 (1972); *Nature (London)*. 251:443-444 (1974); *Proceedings of the National Academy of Sciences (USA)* 71:84-88 (1974). Tyto buňky byly rutinně kultivovány v RPMI 1640 doplněným 50 µg/ml gentamicinsulfátu a 10% fetálního telecího séra. Reakce byla ukončena filtrací přes systém s filtrem ze skleněných vláken použitím filtrů předem navlhčených po 20 minut v 0,1% polyethyleniminu. Specifická vazba označené substance P byla určována v přítomnosti 20 nM neoznačeného ligandu.

Mnoho ze sloučenin použitých ve způsobech podle předloženého vynálezu jsou také účinní antagonisté Receptor NK-2u.

Vazebný test receptoru NK-2

Buňky CHO-hNK-2R, buněčná linie odvozená od CHO, transformovaná lidským receptorem NK-2, exprimující přibližně 400,000 takových receptorů na jednu buňku, byly pěstovány v 75 cm<sup>2</sup> baňkách nebo válečkových lahvích v minimálním esenciálním médiu (alfa modifikace) s 10% fetálním hovězím séru. Genová sekvence lidského receptoru NK-2 je popsána v N.P. Gerard, a kol., Journal of Biological Chemistry. 265:20455-20462 (1990).

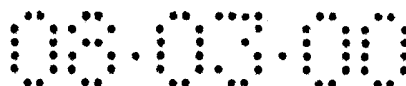
Pro přípravu membrán bylo 30 konfluentních kultur z válečkových láhví rozpuštěno promýváním každé válečkové láhve 10 ml Dulbeccovým fosforečnanově pufovaným fyziologickým roztokem (PBS) bez vápníku a hořčíku, následovaným přidáním 10 ml enzymu prostého buněčného disociačního roztoku (založený na PBS, od Specialty Media, Inc.). Po uplynutí dalších 15 minut byly disociované buňky shromážděny a centrifugovány při 1,000 ot./min po 10 minut v klinické centrifuze. Membrány byly připraveny homogenizací buněčných peletů v 300 ml 50 mM Tris pufru, pH 7,4, používající homogenizátor Tekmar<sup>®</sup> po 10-15 sekund, následovaný centrifugací při 12,000 ot./min (20,000 x g) po dobu 30 minut použitím přístroje Beckman JA-14. Pelety byly jednou promývány použitím výše uvedené procedury a konečné pelety byly resuspendovány v 100-120 ml 50 mM Tris pufru, pH 7,4, a 4 ml alikvoty byly uchovávány zmrazené na -70 °C. Proteinová koncentrace tohoto přípravku byla 2 mg/ml.

Pro receptorové vazebné testy byl jeden 4 ml alikvot CHO-hNK-2R membránového preparátu suspendován v 40 ml testovacího pufru obsahujícího 50 mM Tris, pH 7,4, 3 mM chloridu hořečnatého, 0,02% hovězího sérového albuminu

(BSA) a 4  $\mu\text{g/ml}$  chymostatinu. Na jeden vzorek byl použit objem 200  $\mu\text{l}$  homogenátu (40  $\mu\text{g}$  proteinu). Radioaktivní ligand byl [ $^{125}\text{I}$ ]jodohistidyl-neurokinin A (New England Nuclear, NEX-252), 2200 Ci/mmol. Ligand byl připraven v testovém pufru s 20 nCi per 100  $\mu\text{l}$ ; konečná koncentrace v testu byla 20 pM. Nespecifická vazba byla určena použitím 1  $\mu\text{M}$  eledoisinu. Deset koncentrací eledolsinu od 0,1 do 1000 nM bylo použito pro vytvoření standard křivky závislosti odezvy na koncentraci.

Všechny vzorky a standardy byly přidány pro inkubaci v 10  $\mu\text{l}$  dimethylsulfoxidu (DMSO) pro třídění (jednoduchá dávka) nebo v 5  $\mu\text{l}$  DMSO pro určování  $\text{IC}_{50}$ . Pořadí adicí pro inkubaci bylo 190 nebo 195  $\mu\text{l}$  testového pufru, 200  $\mu\text{l}$  homogenátu, 10 nebo 5  $\mu\text{l}$  vzorku v DMSO, 100  $\mu\text{l}$  radioaktivního ligandu. Vzorky byly inkubovány po 1 hodinu při teplotě okolí a potom filtrován ve sběrači buněk přes filtry, které byly předem namočený po dvě hodiny v 50 mM Tris pufru, pH 7,7, obsahujícím 0,5% BSA. Filtr byl promýván třikrát přibližně 3 ml studeného 50 mM Tris pufru, pH 7,7. Filtrové kroužky byly potom vloženy do 12 x 75 mm polystyrenových trubic a odečítány v počítači gama.

Zvířecí a lidské klinické modely demonstrující účinnost způsobů podle předloženého vynález jsou dobře známy odborníkům v oboru. Například následující experiment jasně dokazuje inhibiční účinek sloučenin podle předloženého vynálezu ve zvířecím modelu, použitelném pro předvídaní v migrénové léčbě.



## Neurogenní plasmová extravasace ve vrstvě dura indukovaná elektrickou stimulací

Krasy Harlan Sprague-Dawley (225-325 g) nebo morčata z Charles River Laboratories (225-325 g) byly podrobeny anestezii pomocí pentobarbitalu sodného (65 mg/kg respektive 45 mg/kg, intraperitoneálně) a umístěny do stereotaxického rámu (David Kopf Instruments) s incisním nožem nastaveným na -3,5 mm pro krasy nebo -4,0 mm pro morčata. Po provedení mediálně sagitální incise skalpu byly lebky vyvrtány dva páry bilaterálních otvorů (6 mm posteriorálně, 2,0 a 4,0 mm laterálně u krasy; 4 mm posteriorálně a 3,2 a 5,2 mm laterálně u morčat, všechny souřadnice vztaženy k bregma). Děrami v obou hemisférách byly zavedeny páry stimulačních elektrod z nerezové oceli (Rhodes Medical Systems, Inc.) do hloubky 9 mm (krasy) nebo 10,5 mm (morčata) z dura.

Byla odkryta femorální céva a intravenózně byla injektována dávka testované sloučeniny (1 ml/kg). Přibližně 7 minut později byla intravenózně injektována dávka 50 mg/kg Evansovy modře, fluorescenčního barviva. Evansova modř komplexuje s proteiny v krvi a funguje jako značkovací proteinové extravasace. Přesně 10 minut po injekci testované sloučeniny byl levý trigeminální ganglion stimulován po dobu 3 minut s intenzitou proudu 1,0 mA (5 Hz, trvání 4 msec) používající potenciostat/galvanostat.

Patnáct minut po stimulaci byla zvířata zabita a zbavena krve pomocí 20 ml fyziologického roztoku. Horní část lebky byla odebrána pro usnadnění odebrání durální membrány.

Vzorky membrány byly odebrány z obou hemisfér, propláchnuty vodou a rozetřeny na sklíčka pro mikroskop. Po usušení byly tkáně zakryty 70% roztokem glycerol/voda.

Fluorescenční mikroskop (Zeiss), vybavený mřížkovým monochromátorem a spektrofotometrem byl použit pro měření množství Evansovy modři v každém vzorku. Byla použita excitační vlnová délka přibližně 535 nm a byla určována emisní intenzita na vlnové délce 600 nm. Mikroskop byl vybaven motorizovaným suportem a připojen k osobnímu počítači. To umožnilo provádět počítačem řízené pohyby suportu a provádění fluorescenčních měření v 25 bodech (krok 500  $\mu$ m) na každém durálním vzorku. Střední hodnota a standardní odchylka měření byly určeny počítačem.

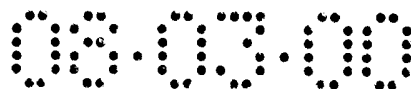
Durální extravazace indukovaná elektrickou stimulací trigeminálního ganglia měla ipsilaterální účinek (t.j. docházelo k ní pouze na té straně dura, kde došlo ke stimulaci trigeminálního ganglia. To umožnilo, aby druhá, nestimulovaná, polovina dura byla použita jako kontrolní. Byl vypočten poměr velikosti extravazace v dura na stimulované straně ve srovnání s nestimulovanou stranou dura. Kontrolní vzorky představované fyziologickým roztokem daly poměr přibližně 2,0 u krys a 1,8 u morčat. Ve srovnání s tím sloučenina, která účinně zabraňuje extravazaci v dura na stimulované straně by měla mít poměr přibližně 1,0. Byla určena křivka závislosti odezvy na dávce a byla aproximována dávka, která inhibuje extravazaci o 50 % ( $ID_{50}$ ).

Sloučeniny připravené způsoby podle předloženého vynálezu

jsou použitelné jako sloučeniny vážící receptory tachykininu. Jako takové mohou být používány jako antagonisté nebo agonisté různých tachykininů. Tyto sloučeniny proto jsou použitelné při léčení nebo prevenci stavů spojených s přebytkem nebo nedostatkem tachykininů. Výraz "fyziologická porucha spojená s přebytkem nebo nedostatkem tachykininů" zahrnuje ty poruchy, které souvisejí s neodpovídající stimulací tachykininových receptorů, bez ohledu na skutečné množství tachykininu přítomného v uvažovaném místě.

Tyto fyziologické poruchy mohou zahrnovat poruchy centrálního nervového systému jako je úzkost, deprese, psychóza, a schizofrenie; neurodegenerativní poruchy jako je demence, v to počítaje senilní demenci Alzheimerova typu, Alzheimerovu nemoc, demenci související s AIDS a Downův syndrom; demyelinující onemocnění jako je roztroušená skleróza a amyotrofni laterální skleróza a další neuropatologické poruchy jako je periferní neuropatie, jako jsou diabetické a chemoterapií indukované neuropatie a post-herpetické a další neuralgie; akutní a chronické obstrukční onemocnění dýchacích cest jako jsou respirační distres syndrom dospělých osob, bronchopneumonie, bronchospasmus, chronická bronchitida, kašel a astma; zánětlivá onemocnění jako je zánětlivé střevní onemocnění, psoriáza, fibrositida, osteoartritida a revmatická artritida; poruchy svalově skeletálního systému jako jsou osteoporóza; alergie jako je ekzém a rhinitida; hypersenzitivní poruchy; oční onemocnění jako je konjunktivitida, vernální konjunktivitida a podobně; kožní onemocnění jako je kontaktní dermatitida, atopická

dermatitida, urtikarie a další ekzematické dermatitidy; poruchy projevující se zneužíváním látek jako je alkoholismus; se stresem související somatické poruchy; reflexní sympatetická dystrofie jako je syndrom rameno/ruka; dystymické poruchy; nepříznivé imunologické reakce jako je odmítání transplentované tkáně a poruchy vztahující se ke zvýšení nebo supresi imunity jako jsou systemický lupus erythematodes; gastrointestinální poruchy nebo onemocnění související s neuronální kontrolou viscerálních orgánů jako je vředová kolitida, Crohnovo onemocnění a syndrom střevního podráždění; poruchy funkce močového měchýře jako hyper-reflexe detrusoru (vypuzovače) močového měchýře a inkontinence; ateroskleróza; fibrotické a colagenové onemocnění jako jsou skleroderma a eosinofilní fascioliáza; iritativní symptomy benigní hypertrofie prostaty; poruchy krevního oběhu způsobené vazodilací a vasospastickými onemocněními jako je angina, migréna a Reynauova nemoc; emesis; a bolest nebo nocicepce, například taková, kterou je možno přičíst nebo souvisí s kterýmkoli z výše uvedených stavů, obzvláště přenos bolesti u migrény. Sloučeniny obecného vzorce I mohou být například výhodně použity pro léčbu poruch centrálního nervového systému jako je úzkost, psychóza, a schizofrenie; neurodegenerativních poruchy jako je Alzheimerova nemoc a Downův syndrom; respiračních onemocnění jako je bronchospasmus a astma; zánětlivých onemocnění jako je zánětlivé střevní onemocnění, osteoartritida a revmatická artritida; nepříznivých imunologických poruch jako je odmítání transplentované tkáně; gastrointestinálních poruch nebo onemocnění jako jsou poruchy související s neuronální kontrolou viscerálních orgánů jako je vředová kolitida,



Crohnovo onemocnění a syndrom střevního podráždění; inkontinence; poruchy krevního oběhu způsobené vazodilací; a bolesti nebo nocicepce, například takové, kterou je možno přičíst nebo souvisí s kterýmkoli z výše uvedených stavů nebo přenosem bolesti u migrény.

Výsledky několika experimentů dokazují, že mnoho sloučenin obecného vzorce I jsou selektivní antagonisté receptorů tachykininu. Tyto sloučeniny preferenčně váží jeden podtyp receptorů tachykininu ve srovnání s ostatními receptory. Takové sloučeniny jsou obzvláště výhodné.

Například NK-1 antagonisté jsou mimořádně výhodní při léčbě bolesti, obzvláště chronické bolesti, jako je neuropatická bolest, pooperační bolest a migrény, bolest související s arthritidou, bolest související s rakovinou, chronická bolest spodní části zad, klustrové bolesti hlavy, herpes neuralgia, fantomová bolest končetiny, centrální bolest, zubní bolest, bolest spojená se slunečním úžehem, neuropatická bolest, bolest při resistenci na opioidní látky, viscerální bolest, chirurgická bolest, bolest při kostním poranění, bolest před porodem a při porodu, bolest způsobená popáleninami, post partum bolest, bolest při angině a bolest související s genitourinálním traktem, v to počítaje cystitidu.

Kromě léčení bolesti jsou NK-1 antagonisté obzvláště výhodní při léčení a prevenci urinální inkontinence; iritativních symptomů benigní hypertrofie prostaty; poruchách motility gastrointestinálního traktu, jako je syndrom střevního podráždění; akutní a chronické obstrukční

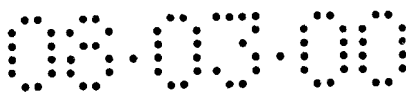


onemocnění dýchacích cest, jako je bronchospasmus, bronchopneumonie, astma a respirační distres syndrom dospělých osob; ateroskleróza; zánětlivé stavy jako je zánětlivé střevní onemocnění, vředová kolitida, Crohnova nemoc, revmatická artritida, osteoartritida, neurogenní záněty, alergie, rhinitida, kašel, dermatitis, urtikarie, psoriáza, konjunktivitida, podrážděním indukovaná mióza; odmítání transplantované tkáně; plasmová extravazace způsobená cytokinovou chemoterapií a podobně; trauma páteře; mrtvice; cerebrální mrtvice (ischemie); Alzheimerova nemoc ; Parkinsonova nemoc; roztroušená skleróza; amyotrofní laterální skleróza; schizofrenie; úzkost; a deprese.

NK-2 antagonisté jsou obzvláště výhodní při léčení urinální inkontinence, bronchospasmu, astmatu, respiračního distres syndromu dospělých osob, poruch motility gastrointestinálního traktu jako je syndrom střevního podráždění a bolesti.

Kromě in vitro vazebných testů popsaných výše bylo mnoho sloučenin připravených způsobem podle předloženého vynálezu také testováno ve in vivo modelových systémech stavů spojených s přebytkem tachykininů. Ze sloučenin testovaných in vivo mnoho vykazovalo účinek proti uvedeným stavům.

I když je možné podávat sloučenina používané ve způsobech podle předloženého vynálezu přímo, sloučenin jsou obvykle podávány ve formě farmaceutických kompozic obsahujících farmaceuticky přijatelný excipient a alespoň jednu účinnou složku. Tyto kompozice mohou být podávány množstvím řadou



cest, v to počítaje cestu orální, rektální, transdermální, subkutánní, intravenózní, intramuskulární a intranasální. Mnoho sloučenin použitých ve způsobech podle předloženého vynálezu je účinných jak jako injektovatelné kompozice, tak jako orální kompozice. Takové kompozice se připravují způsobem dobře známým odborníkům ve farmakologii a obsahují alespoň jednu účinnou sloučeninu. Viz například REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, (16th vydání. 1980).

Při vytváření kompozic podle předloženého vynálezu se aktivní složka obvykle mísí s excipientem, zředuje se excipientem nebo je obklopena takovým nosičem, který může být ve formě kapsle, sáčku, papírového nebo jiného obalu. Pokud excipient slouží jako ředidlo, může jím být pevná látka, polotuhá látka nebo kapalný materiál, který slouží jako vehikulum, nosič nebo médium pro aktivní složku. Kompozice tedy mohou být ve formě tablet, pilulek, prášků, pastilek, sáčků, oplatek, elixírů, suspenzí, emulzí, roztoků, sirupů, aerosolů (jako pevná látka nebo v kapalném médiu), mastí, obsahujících například až 10% hmotnostních účinné sloučeniny, měkkých a tvrdých želatinových kapslí, čípků, sterilních injektovatelných roztoků a sterilních balených prášků.

Při vytváření přípravku může být nutné rozemlít účinnou sloučeninu, aby bylo dosaženo vhodné velikosti částic před její kombinací s dalšími složkami. Pokud je účinná sloučenina v zásadě nerozpustná, je obvykle rozemleta na částice o velikosti, která odpovídá velikosti síta 200 mesh. Pokud je účinná sloučenina v zásadě rozpustná vodou, velikost částic se normálně upravuje tak, aby bylo dosaženo

v zásadě stejnoměrné distribuce v přípravku, například na velikost, odpovídající velikosti síta 40 mesh.

Některé příklady vhodných excipientů zahrnují laktózu, dextrózu, sacharózu, sorbitol, mannitol, škroby, arabskou gumu, fosforečnan vápenatý, algináty, tragant, želatinu, křemičitan vápenatý, mikrokrytalickou celulózu, polyvinylpyrrolidon, celulózu, vodu, sirup a methylcelulózu. Přípravky mohou dodatečně zahrnovat: lubrifikační činidla jako je talek, stearan hořečnatý a minerální olej; smáčedla; emulsifikační a suspenzní činidla; konzervační činidla jako je methyl- a propylhydroxybenzoát; sladidla; a ochucovadla. Kompozice podle předloženého vynálezu mohou být formulovány tak, aby poskytovaly okamžité, trvalé nebo zpožděné uvolňování aktivní složky po podání pacientovi použitím procedur dobře známých odborníkům.

Kompozice jsou výhodně připravovány jako jednotková dávková forma a každá dávka obsahuje od asi 0,05 do asi 100 mg, obvykleji od asi 1,0 do asi 30 mg, účinné složky. Výraz „jednotková dávková forma“ se vztahuje k fyzikálně diskrétní jednotce, vodné jako jednotková dávka pro člověka nebo pro další savce a každá jednotka obsahuje předem dané množství účinného materiálu, určeného tak, aby produkoval požadovaný terapeutický účinek, ve spojení s vhodným farmaceutickým excipientem.

Aktivní sloučeniny jsou obecně účinné v širokém rozmezí dávek. Například denní dávky normálně spadají do rozmezí od asi 0,01 do asi 30 mg/kg tělesné hmotnosti. Při léčení

dospělého člověka je rozmezí od asi 0,1 do asi 15 mg/kg/den, v jednoduché nebo rozdělené dávce, obzvláště výhodné. Je však zřejmé, že množství sloučeniny, která bude skutečně podávána, bude určeno lékařem v závislosti na relevantních okolnostech, které zahrnují stav, který má být léčen, zvolenou cestu podávání, konkrétní sloučeninu nebo sloučeniny, které budou podávány, věk, hmotnost a odezvu individuálního pacienta a úpornost a závažnost pacientových symptomů a proto výše uvedené dávky nemají za cíl žádným způsobem omezit rozsah předmětu předloženého vynálezu jakýmkoli způsobem. V některých případech dávky pod spodní mezí výše uvedeného rozsahu mohou být vhodnější, zatímco v jiných případech mohou být použity ještě větší dávky, aniž by došlo ke škodlivým vedlejším účinkům, za předpokladu, že takové vysoké dávky jsou rozděleny do menších dávek, podávaných několikrát denně.

Příklad přípravku 1

Byly připraveny tvrdé želatinové kapsle obsahující následující složky:

| Složka            | Množství<br>(mg/kapsle) |
|-------------------|-------------------------|
| Účinná složka     | 30,0                    |
| Škrob             | 305,0                   |
| Stearan hořečnatý | 5,0                     |

Výše uvedené složky se smíchají a plní do tvrdých želatinových kapslí v množství 340 mg.

#### Příklad přípravku 2

Tablety byly připraveny použitím následujících složek:

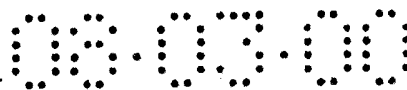
| Složka                     | Množství<br>(mg/tabletu) |
|----------------------------|--------------------------|
| Účinná složka              | 25,0                     |
| Celulóza, mikrokrystalická | 200,0                    |
| Koloidální oxid křemičitý  | 10,0                     |
| Kyselina stearová          | 5,0                      |

Komponenty se smíchají a lisují do formy tablet o hmotnosti 240 mg.

#### Příklad přípravku 3

Byl připraven suchý práškový inhalační přípravek obsahující následující složky:

| Složka        | Hmotnost % |
|---------------|------------|
| Účinná složka | 5          |
| Laktóza       | 95         |



Účinná směs se smíchá s laktózou a směs se vloží do přípravku pro inhalaci suchého prášku.

Příklad přípravku 4

Tablety, každá obsahující 30 mg účinné složky, se připraví následujícím způsobem:

| Složka   | Množství<br>(mg/tabletu) |
|--|--------------------------|
| Účinná složka                                    | 30,0 mg                  |
| Škrob  | 45,0 mg                  |
| Mikrokrystalická celulóza                        | 35,0 mg                  |
| Polyvinylpyrrolidon<br>(jako 10% roztok ve vodě) | 4,0 mg                   |
| Sodný karboxymethyl škrob                        | 4,5 mg                   |
| Stearan hořečnatý                                | 0,5 mg                   |
| Talek  | 1,0 mg                   |
| Celkově  | 120,0 mg                 |

Účinná složka, škrob a celulóza jsou se prosívají přes síto s velikostí ok No. 20 mesh U.S. sieve a důkladně se

promísí. Roztok polyvinylpyrrolidonu se smíchá s výsledným práškem, který se protlačuje přes síto s velikostí ok No. 16 mesh U.S. sieve. Takto vytvořené granule se suší při teplotě 50-60 °C a prosívají přes síto s velikostí ok No. 16 mesh U.S. sieve. Sodný karboxymethyl škrob, stearan hořečnatý a talek, předem prosáté přes síto s velikostí ok No. 30 mesh U.S. sieve, se potom přidají ke granulím, které se po míchání lisují na tablety v tabletovacím stroji, čímž se vytvoří tablety, z nichž každá váží 120 mg.

#### Příklad přípravku 5

Kapsle, každá obsahující 40 mg léku se vyrobí následujícím způsobem:

| Složka            | Množství<br>(mg/kapsle) |
|-------------------|-------------------------|
| Účinná složka     | 40,0 mg                 |
| Škrob             | 109,0 mg                |
| Stearan hořečnatý | 1,0 mg                  |
| Celkově           | 150,0 mg                |

Účinná složka, celulóza, škrob a stearan hořečnatý se smíchají, prosívají přes síto s velikostí ok No. 20 mesh U.S. sieve a plní do tvrdých želatinových kapslí v množství 150 mg.

Příklad přípravku 6

Čípky, každý obsahující 25 mg účinné složky se vyrobí následujícím způsobem:

| Složka                                    | Množství |
|---|----------|
| Účinná složka                             | 25 mg    |
| Nasycený glyceridy<br>mastných kyselin do | 2,000 mg |

Účinná složka se prosívá přes síto s velikostí ok No. 60 mesh U.S. sieve a suspenduje v nasycených glyceridech mastných kyselin předem rozpuštěných použitím minimálního množství tepla. Směs se potom vlije do forem o nominální kapacitě 2,0 g a ponechají ochladnout.

Příklad přípravku 7

Suspensions, každá obsahující 50 mg léku na dávku 5,0 ml byly vyrobeny následujícím způsobem:

| Složka                                 | Množství |
|--|----------|
| Účinná složka                          | 50,0 mg  |
| Xanthanová guma                        | 4,0 mg   |
| Sodná karboxymethyl celulóza<br>(11%), |          |

|                                 |         |
|---------------------------------|---------|
| mikrokryсталická celulóza (89%) | 50,0 mg |
| Sacharóza                       | 1,75 g  |
| Benzoát sodný                   | 10,0 mg |
| Ochucovadlo a barvivo           | q.v.    |
| Čistá voda do                   | 5,0 ml  |

Léčivo, sacharóza a xanthanová guma se smíchají, prosívají přes síto s velikostí ok No. 10 mesh U.S. sieve a potom smíchají s předem připraveným roztokem mikrokryсталické celulózy a sodné karboxymethyl celulózy ve vodě. Benzoát sodný, ochucovadlo a barvivo se zředí částí vody a za míchání přidají. Potom se přidá dostatečné množství vody pro dosažení požadovaného objemu.

#### Příklad přípravku 8

Kapsle, každá obsahující 15 mg léku, se vyrobí následujícím způsobem:

| Složka            | Množství<br>(mg/kapsle) |
|-------------------|-------------------------|
| Účinná složka     | 15,0 mg                 |
| Škrob             | 407,0 mg                |
| Stearan hořečnatý | 3,0 mg                  |

Celkem 425,0 mg

Účinná složka, celulóza, škrob a stearan hořečnatý se smíchají, prosívají přes síto s velikostí ok No. 20 mesh U.S. sieve a plní do tvrdých želatinových kapslí v množství 425 mg.

Příklad přípravku 9

Intravenózní přípravek může být připraven následujícím způsobem:

| Složka                         | Množství |
|--------------------------------|----------|
| Účinná složka                  | 250,0 mg |
| Isotonický fyziologický roztok | 1000 ml  |

Příklad přípravku 10

Topický přípravek může být připraven následujícím způsobem:

| Složka             | Množství |
|--------------------|----------|
| Účinná složka      | 1-10 g   |
| Emulsifikační vosk | 30 g     |
| Tekutý parafín     | 20 g     |

Bílý měkký parafín do 100 g

Bílý měkký parafín se zahřívá do roztátí. Tekutý parafín a emulsifikační vosk se přidají a míchají do rozpuštění. Účinná složka se přidán a míchání pokračuje do dosažení disperse. Potom se směs ochladí do ztuhnutí.

Příklad přípravku 11

Sublingvální nebo bukální tablety, každá obsahující 10 mg účinné složky, mohou být připraveny následujícím způsobem:

| Složka              | Množství<br>na tabletu |
|---------------------|------------------------|
| Účinná složka       | 10,0 mg                |
| Glycerol            | 210,5 mg               |
| Voda                | 143,0 mg               |
| Citronan sodný      | 4,5 mg                 |
| Polyvinylalkohol    | 26,5 mg                |
| Polyvinylpyrrolidon | 15,5 mg                |
| Celkově             | 410,0 mg               |

Glycerol, voda, citronan sodný, polyvinylalkohol a polyvinylpyrrolidon se smíchají dohromady neustálým

mícháním za udržování teploty na přibližně 90 °C. Když polymery vstoupí do roztoku, roztok se ochladí na přibližně 50-55 °C a pomalu se přimíchá léčivo. Homogenní směs se vlije do forem vyrobených z inertního materiálu pro vytvoření difuzní matrice obsahující účinnou látku, která má tloušťku přibližně 2-4 mm. Difuzní matrice se nařeže na jednotlivé tablety, které mají vhodnou velikost.

Další výhodné přípravky používají ve způsobu podle předloženého vynálezu transdermální podávací přípravky ("náplasti"). Takové transdermální náplasti mohou být použity pro získání nepřetržitého nebo přerušovaného podávání sloučenin podle předloženého vynálezu v řízených množstvích. Konstrukce a použití transdermálních náplastí pro podávání farmaceutických činidel je dobře známá v oboru. Viz mezi jiným U.S. Patent 5,023,252, vydaný 11. června 1991, který je zde zahrnut jako reference. Takové náplasti mohou být konstruovány pro nepřetržité podávání, pulzní podávání nebo podávání při potřebě pro farmaceutická činidla.

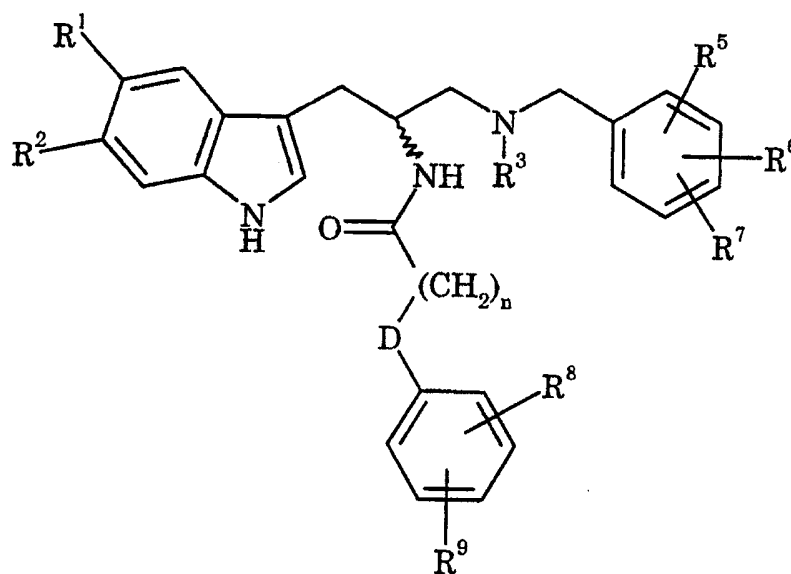
Často je žádoucí nebo nutné podávat farmaceutické kompozice do mozku, buď přímo nebo nepřímo. Přímé techniky obvykle zahrnují umístění katetru pro podávání látky do hostitelova ventrikulárního systému pro překonání hematoencefalickou bariéru. Jeden takový implantovatelný podávací systém, používaný pro transport biologických faktorů do specifických anatomických oblastí těla, je popsán v U.S. Patentu č. 5,011,472, vydaném 30. dubna 1991, který je zde zahrnut jako reference.

Nepřímé techniky, které jsou obecně výhodné, obvykle zahrnují vytváření kompozic pro vytvoření látkové latenciace přeměnou hydrofilních látek na látky rozpustné v lipidech nebo jejich prekurzory. Latenciace je obvykle dosaženo blokováním hydroxy, karbonylových, síranových a primárních aminových skupin přítomných v molekule pro její přeměnu na látku, která je více rozpustná v lipidech a přístupná pro transport přes hematoencefalickou bariéru. Alternativně může být dodávání hydrofilních látek zesíleno intra-arteriální infúzí hypertonických roztoků, které mohou přechodně otevřít hematoencefalickou bariéru.

Typ přípravku, který je použit pro podávání sloučenin používaných ve způsobech podle předloženého vynálezu může být diktován konkrétní použitou sloučeninou, typem farmakokinetického profilu požadovaného od cesty podávání a sloučeninou nebo sloučeninami a stavem pacienta.

P A T E N T O V É   N Á R O K Y

1. Sloučenina obecného vzorce



ve kterém:

R<sup>1</sup> a R<sup>2</sup> představují nezávisle na sobě atom vodíku, atom halogenu, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, hydroxy nebo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy;

R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> a R<sup>7</sup> představují atom vodíku, atom halogenu, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy, trifluormethyl nebo hydroxy;

R<sup>3</sup> představuje atom vodíku, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> alkanoyl, glycyl nebo

dimethylglycyl;

n je rovno 1-6;

D představuje  $-S(O)_m-$ ,  $-NH-$ ,  $-C(O)-$  nebo  $-O-$ ,

m je rovno 0, 1 nebo 2;

$R^8$  a  $R^9$  představují nezávisle na sobě atom vodíku, hydroxy,  $C_1-C_6$  alkyl,  $C_1-C_6$  alkoxy,  $C_1-C_6$  alkylthio,  $C_1-C_6$  alkoxy( $C_1-C_6$  alkylenyl)-,  $C_2-C_7$  alkoxykarbonyl,  $C_2-C_7$  alkoxykarbonyl( $C_1-C_6$  alkylenyl)-, trifluormethoxy, trichlormethoxy,  $C_1-C_6$  alkylthio,  $C_1-C_6$  alkylamino, di( $C_1-C_6$  alkyl)amino, formyl, kyano, atom halogenu, trifluormethyl,  $R^{10}R^{11}N(C_1-C_6$  alkylenyl)-, pyrrolyl, triazolyl, imidazolyl, tetrazolyl, thiazolyl, thiazoliny, thiadiazolyl, thiadiazoliny, piperidyl, pyrrolidyl, morfoliny, morfolinokarbonyl, hexamethyleniminy, methylsulfonyl, methylsulfinyl, fenoxo, benzyloxy, karboxy, karbamoyl nebo  $C_2-C_7$  alkylkarbamoyl( $C_1-C_6$  alkylenyl)-,

$R^{10}$  a  $R^{11}$  představují nezávisle na sobě atom vodíku nebo  $C_1-C_6$  alkyl,

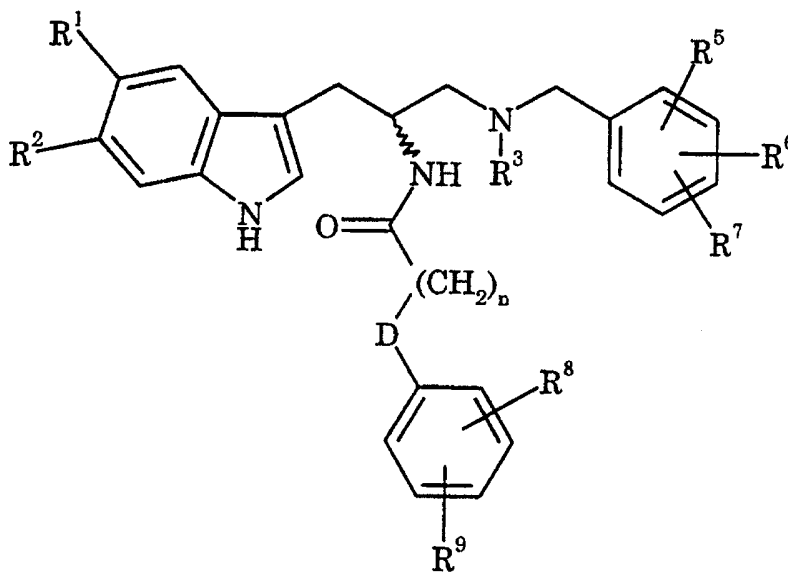
příčemž uvedené skupiny  $C_1-C_6$  alkyl nebo  $C_1-C_6$  alkoxy jsou popřípadě substituovány jedním, dvěma nebo třemi skupinami zvolenými ze souboru, zahrnujícího hydroxy, atom halogenu, kyano, amino, nitro, karboxy, karbamoyl, a thiol;

nebo  $R^8$  a  $R^9$  spolu s benzo kruhem, ke kterému jsou připojeny, vytvářejí naftylovou, dihydronaftylovou,

tetrahydronaftylovou, chinolinylovou, isochinolinylovou, 2-kumaranonylovou, 3-kumaranonylovou, benzothiazolylovou, benzimidazolylovou, indolylovou, benzothiénylovou, benzofurylovou, 2,3-dihydrobenzofurylovou, indolinylovou nebo 2,3-dihydrobenzothiénylovou skupinu, která může být připojena k D v libovolné poloze bicyklické skupiny;

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl nebo solvát.

2. Způsob léčení stavů spojených s přebytkem tachykininů, **vyznačující se tím**, že zahrnuje podávání savci, který má její potřebu, účinného množství sloučeniny obecného vzorce



ve kterém:

$R^1$  a  $R^2$  představují nezávisle na sobě atom vodíku, atom

halogenu, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, hydroxy nebo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy;

R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> a R<sup>7</sup> představují atom vodíku, atom halogenu, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy, trifluormethyl nebo hydroxy;

R<sup>3</sup> představuje atom vodíku, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> alkanoyl, glycyll nebo dimethylglycyl;

n je rovno 1-6;

D představuje -S(O)<sub>m</sub>-, -NH-, -C(O)- nebo -O-,

m je rovno 0, 1 nebo 2;

R<sup>8</sup> a R<sup>9</sup> představují nezávisle na sobě atom vodíku, hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkylthio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkylenyl)-, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> alkoxykarbonyl, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> alkoxykarbonyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkylenyl)-, trifluormethoxy, trichlormethoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkylthio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkylamino, di(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl)amino, formyl, kyano, atom halogenu, trifluormethyl, R<sup>10</sup>R<sup>11</sup>N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkylenyl)-, pyrrolyl, triazolyl, imidazolyl, tetrazolyl, thiazolyl, thiazolinyl, thiadiazolyl, thiadiazolinyl, piperidyl, pyrrolidyl, morfolinyl, morfolinokarbonyl, hexamethyleniminyll, methylsulfonyl, methylsulfinyl, fenoxyl, benzyloxy, karboxyl, karbamoyl nebo C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> alkylkarbamoyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkylenyl)-,

R<sup>10</sup> a R<sup>11</sup> představují nezávisle na sobě atom vodíku nebo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl,

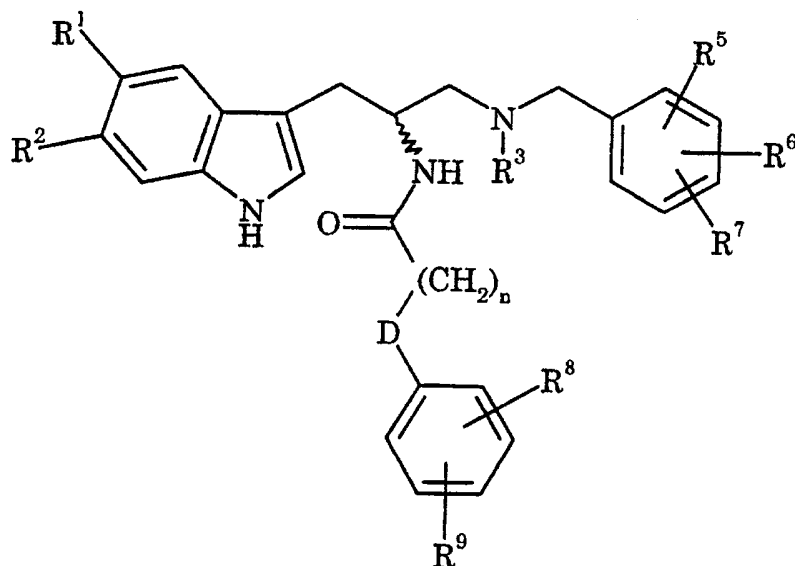
přičemž uvedené skupiny C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl nebo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy jsou

popřípadě substituovány jedním, dvěma nebo třemi skupinami zvolenými ze souboru, zahrnujícího hydroxy, atom halogenu, kyano, amino, nitro, karboxy, karbamoyl, a thiol;

nebo  $R^8$  a  $R^9$  spolu s benzo kruhem, ke kterému jsou připojeny, vytvářejí naftylovou, dihydronaftylovou, tetrahydronaftylovou, chinolinylovou, isochinolinylovou, 2-kumaranonylovou, 3-kumaranonylovou, benzothiazolylovou, benzimidazolylovou, indolylovou, benzothienylovou, benzofurylovou, 2,3-dihydrobenzofurylovou, indolinylovou nebo 2,3- dihydrobenzothienylovou skupinu, která může být připojena k D v libovolné poloze bicyklické skupiny;

nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo solvátu.

3. Farmaceutický přípravek, obsahující sloučeninu obecného vzorce



ve kterém:

$R^1$  a  $R^2$  představují nezávisle na sobě atom vodíku, atom halogenu,  $C_1$ - $C_6$  alkyl, hydroxy nebo  $C_1$ - $C_6$  alkoxy;

$R^5$ ,  $R^6$  a  $R^7$  představují atom vodíku, atom halogenu,  $C_1$ - $C_6$  alkyl,  $C_1$ - $C_6$  alkoxy, trifluormethyl nebo hydroxy;

$R^3$  představuje atom vodíku,  $C_2$ - $C_7$  alkanoyl, glycyl nebo dimethylglycyl;

$n$  je rovno 1-6;

$D$  představuje  $-S(O)_m-$ ,  $-NH-$ ,  $-C(O)-$  nebo  $-O-$ ,

$m$  je rovno 0, 1 nebo 2;

$R^8$  a  $R^9$  představují nezávisle na sobě atom vodíku, hydroxy,  $C_1-C_6$  alkyl,  $C_1-C_6$  alkoxy,  $C_1-C_6$  alkylthio,  $C_1-C_6$  alkoxy( $C_1-C_6$  alkylenyl)-,  $C_2-C_7$  alkoxykarbonyl,  $C_2-C_7$  alkoxykarbonyl( $C_1-C_6$  alkylenyl)-, trifluormethoxy, trichlormethoxy,  $C_1-C_6$  alkylthio,  $C_1-C_6$  alkylamino, di( $C_1-C_6$  alkyl)amino, formyl, kyano, atom halogenu, trifluormethyl,  $R^{10}R^{11}N(C_1-C_6$  alkylenyl)-, pyrrolyl, triazolyl, imidazolyl, tetrazolyl, thiazolyl, thiazoliny, thiadiazolyl, thiadiazoliny, piperidyl, pyrrolidyl, morfoliny, morfolinokarbonyl, hexamethyleniminy, methylsulfonyl, methylsulfinyl, fenoxo, benzyloxy, karboxy, karbamoyl nebo  $C_2-C_7$  alkylkarbamoyl( $C_1-C_6$  alkylenyl)-,

$R^{10}$  a  $R^{11}$  představují nezávisle na sobě atom vodíku nebo  $C_1-C_6$  alkyl,

příčemž uvedené skupiny  $C_1-C_6$  alkyl nebo  $C_1-C_6$  alkoxy jsou popřípadě substituovány jedním, dvěma nebo třemi skupinami zvolenými ze souboru, zahrnujícího hydroxy, atom halogenu, kyano, amino, nitro, karboxy, karbamoyl, a thiol;

nebo  $R^8$  a  $R^9$  spolu s benzo kruhem, ke kterému jsou připojeny, vytvářejí naftylovou, dihydronaftylovou, tetrahydronaftylovou, chinolinylovou, isochinolinylovou, 2-kumaranonylovou, 3-kumaranonylovou, benzothiazolylovou, benzimidazolylovou, indolylovou, benzothienylovou, benzofurylovou, 2,3-dihydrobenzofurylovou, indolinylovou nebo 2,3-dihydrobenzothienylovou skupinu, která může být připojena k D v libovolné poloze bicyklické skupiny;

nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl nebo solvát v kombinaci s jedním nebo více farmaceuticky přijatelnými nosiči, ředidly nebo excipienty.

Zastupuje:

Dr. Otakar Švorčík