

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2003 - 1386

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **23.10.2001**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **27.10.2000**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **2000/244117**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **18.02.2004**
(Věstník č. 2/2004)

(86) PCT číslo: **PCT/US2001/051096**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO2002/040466**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 401/12 A 61 K 31/4025

C 07 D 403/12 A 61 K 31/496

C 07 D 401/14 A 61 P 25/00

C 07 D 409/12

C 07 D 413/12

C 07 D 295/10

A 61 K 31/5377

A 61 K 31/4523

(71) Přihlašovatel:

ORTHO-MCNEIL PHARMACEUTICAL, INC.,
Raritan, NJ, US;

(72) Původce:

Coats Steven J., Quakertown, PA, US;
Kordik Cheryl P., Lansdale, PA, US;
Luo Chi, New Hope, PA, US;
Pan Kevin, Phoenixville, PA, US;
Parker Michael H., Chalfont, PA, US;
Reitz Allen B., Lansdale, PA, US;

(74) Zástupce:

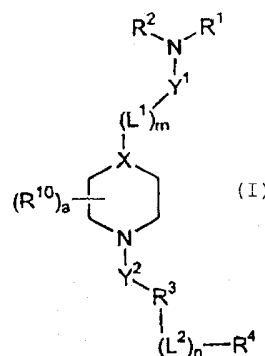
Čermák Karel jr., JUDr. Ph.D., Národní třída 32, Praha
1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Amidoalkylpiperidinové a
amidoalkylpiperazinové deriváty vhodné k léčbě
chorob nervového systému**

(57) Anotace:

Řešení se vztahuje na nové amidoalkylpiperidinové a
amidoalkylpiperazinové deriváty obecného vzorce I. Uvedené
sloučeniny jsou vhodné k léčbě chorob jako je deprese,
dementia, schizofrenie, bipolární choroby, úzkost, emesis,
akutní nebo neuropatická bolest, svědění, migréna a pohybové
poruchy.



Amidoalkylpiperidinové a amidoalkylpiperazinové deriváty
vhodné k léčení chorob nervového systému

Oblast techniky

Vynález se vztahuje na nové amidoalkylpiperidinové a amidoalkylpiperazinové deriváty, na farmaceutické kompozice je obsahující a na jejich použití při léčení chorob nervového systému jako je deprese, demence, úzkost, bipolární choroba, schizofrenie, emesis, migréna, svědění, akutní bolest, neuropatická bolest a poruchy pohybu.

Dosavadní stav techniky

Obvyklé farmakologické terapie pro léčení úzkosti zahrnují použití benzodiazepinů, modulátorů serotoninového receptoru, SSRI (selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu) a dalších prostředků. Žádný z uvedených léčivých prostředků není ideální z různých důvodů. Pro léčení úzkosti se nejčastěji předepisují benzodiazepiny; nabízejí vynikající účinnost a rychlý nástup účinku, ale mohou vyvolat kognitivní poruchy a interference s obvyklým denním režimem a mají významný potenciál pro vyvolání závislosti a zneužití. Modulátory serotoninového receptoru jako jsou azaperony, mají dobrou snášenlivost ale nejsou tak účinné jako benzodiazepiny. SSRI jsou účinné pro zmírnění symptomů deprese a úzkosti a mají dobrou snášenlivost, ale mají oddálený nástup účinku ve srovnání s benzodiazepiny.

Ideální prostředek pro léčení úzkosti by měl být prostředek který by léčil základní patofyziologii úzkosti. Takový prostředek by měl mít rychlý nástup účinku a účinně mírnit symptomy spojené s úzkostí a rovněž s panickou

poruchou. Takový ideální prostředek by měl být rovněž účinný při léčení specifických poruch spojených s úzkostí jako je posttraumatická stresová porucha nebo anxiózní neuróza. Uvedený prostředek by rovněž měl mít vynikající profil z hlediska vedlejších účinků, nízkého potenciálu k vyvolání závislosti a zneužívání léčiva a z hlediska interakcí léčiva.

Současně dostupné možnosti farmakologické léčby deprese které zahrnují použití modulátorů serotoninového receptoru, SSRI, tricyklických antidepresiv a inhibitorů monoaminoxidasy, se rovněž nepokládají za ideální. Mezi nejčastěji předepisované prostředky patří selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu, tricyklická antidepresiva a inhibitory monoaminoxidasy; uvedené prostředky nabízejí dobrou účinnost ale pomalý nástup účinku a významné vedlejší účinky. Modulátory serotoninového receptoru jako jsou azaperony mají dobrou snášenlivost, ale bylo zjištěno, že při léčbě mají jen mírný antidepresivní účinek. U SSRI bylo zjištěno, že i když mají dobrou snášenlivost a jsou účinné při mírnění symptomů deprese a úzkosti, jejich podávání často vede k významným vedlejším účinkům jako je sexuální dysfunkce a úbytek tělesné hmotnosti což často vede k nekomplianci pacienta a k přerušení léčby na základě jeho vůle. Na základě prvních klinických studií lze předpokládat, že antagonisté neurokin-1-receptoru mají relativně rychlý nástup účinku a poměrně nízkou tendenci k vyvolání vedlejších účinků.

Ideální prostředek pro léčení deprese by měl být prostředek který by léčil základní patofyziologii deprese. Takový prostředek by měl mít rychlý nástup účinku a účinně mírnit symptomy spojené s depresí. Uvedený prostředek by rovněž měl mít vynikající profil z hlediska vedlejších účinků, nízkého potenciálu k vyvolání závislosti a zneužívání léčiva a

z hlediska interakcí léčiva. Neměl by mít sedativní účinky, anticholinergní účinky, vliv na kardiovaskulární funkce, prokonvulzivní účinky a neměl by indukovat zvýšení tělesné hmotnosti nebo vyvolávat sexuální dysfunkci.

Účinnost chemických sloučenin pro léčení úzkosti a/nebo deprese je možné stanovit hodnocením in vivo. Zejména je možné účinnost chemické sloučeniny navržené pro léčení úzkosti a/nebo deprese stanovit v testu poruchy chování (třesení hlavou) indukovaném 1-[2,5-dimethoxy-4-jodfenyl]-2-aminopropanem (DOI), prostředku s vysokou agonistickou afinitou na 5-HT_{2A/2C} receptory (Willins D.L. a Meltzer H.Y., J.Pharmacol.Exp.Ther., (1997), 282, str. 699-706, na myších léčených zkoušenou chemickou sloučeninou ve srovnání s myši léčenými pouze vehikulem. Uvedené in vivo stanovení je zvláště výhodné, protože je senzitivní na léčiva která modulují buď přímo nebo nepřímo serotoninové účinné dráhy. Je popsáno (Sibille a sp., Mol.Pharmacol., (1997), 52, str.1056-1063), že antidepresivní prostředky působí snížení aktivity 5-HT_{2A} a 5-HT_{2C} receptorů a že uvedený antisenzitivní inhibiční účinek na myši je spojený s antidepresivními účinky. U sloučeniny které inhibují třesení hlavou je tedy možné předpokládat terapeutické použití při léčení psychiatrických chorob zahrnujících depresi, úzkost a schizofrenii.

Alternativní značně rozšířený in vivo test používaný pro stanovení účinnosti chemické sloučeniny pro léčení úzkosti a/nebo deprese je test s použitím zvýšeného plus-bludiště. (EPM). Počítačem opatřený systém pro celkové kvantitativní vyhodnocení EPM se pokládá za platný model hodnocení úzkosti vycházející z teoretických základů a z odezev známých anxiolytik. Test EPM má rovněž ekologickou hodnotu, protože měří spontánní odezvy chování na interakce s prostředím.

Postup podle EPM je založený na přirozené avězi hlodavců zkoumat otevřený a zvýšený prostor a rovněž na jejich vrozené tendenci pro thigmotaxi. Pokud se krysy umístí do zvýšeného plus-bludiště, obvykle mají sklon zůstat v uzavřených ramenech bludiště a vyhýbají se vstupu do otevřených ramen bludiště. Zvířata léčená typickými nebo atypickými anxiolytiky vykazují zvýšení času v % stráveného v otevřených ramenech bludiště (% času) a/nebo procentuální hodnoty vstupů do otevřených ramen (% vstupů). Proto je možné předpokládat, že sloučeniny které indukují zvýšení "% času" a/nebo "% vstupů" vzhledem k vehikulu budou vhodné k léčení psychiatrických chorob zahrnujících depresi a úzkost.

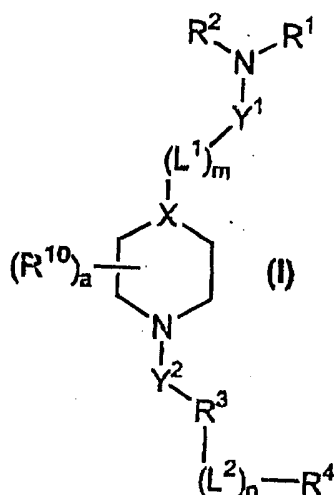
Shue a sp. popsali v U.S.patentu č.5,892,039 piperazinové deriváty které jsou jako antagonisté neurokininu vhodné pro léčení chronických chorob dýchacích cest jako je astma. Take a sp., popsali ve WO 00/35915 piperazinové deriváty vhodné pro léčení a prevenci tachykinem-zprostředkovaných chorob.

Himmelsbach a sp., popsali v EP 496378, v U.S.patentu č. 5,597,825, U.S.patentu č. 5,736,559 a v U.S.patentu č.5,922,763, bifenylové deriváty mající agregační-inhibiční účinky. Franckowiak a sp., v U.S.patentu č. 4,753,936 popsali sérii sloučenin 1,4-dihydropyridin-3-karboxylové kyseliny jako cirkulačně-aktivních sloučenin. Mase a sp., v EP 350154 uvádějí sérii pyridylthiazolidinkarboxamidových derivátů které mají anti-PAF účinnost, a jsou vhodné pro léčení astma, zánětu, trombózy, šoku a dalších chorob. Takasugi a sp., popsali v EP 377457 thiazolové sloučeniny které mají antitrombotický, vasodilatační, antialergický a protizánětlivý účinek a inhibiční účinek na účinnost 5-lipooxidasy.

Podstata vynálezu

Vynález se vztahuje na nové amidoalkylpiperidinové a amidoalkylpiperazinové deriváty, na farmaceutické kompozice je obsahující a na jejich použití při léčení chorob nervového systému jako je depresě, demence, úzkost, bipolární choroba, schizofrenie, emesis, migréna, svědění, akutní bolest, neuropatická bolest a pohybové poruchy.

Konkrétněji se předložený vynález vztahuje na sloučeniny obecného vzorce (I)



kde

a znamená celé číslo od 0 od 2;

R^{10} znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnují C_1 - C_6 alkyl, aryl, C_3 - C_8 cykloalkyl, aralkyl, heteroaryl, heteroaryl- C_1 - C_6 alkyl, heterocykloalkyl a heterocykloalkyl- C_1 - C_6 alkyl; kde uvedená arylová, cykloalkylová, aralkylová, heteroarylová nebo heterocykloalkylová skupina může být případně substituovaná jednou až čtyřmi substitučními

skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující halogen, hydroxy, C_1 - C_6 alkyl, halogenovaný- C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, halogenovaný- C_1 - C_6 alkoxy, nitro, kyan, amino, C_1 - C_4 alkylamino, di(C_1 - C_4 alkyl)amino, C_1 - C_6 alkylsulfonyl, C_1 - C_6 alkoxysulfonyl nebo halogenovaný C_1 - C_6 alkylsulfonyl;

X znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující CH, C(C_1 - C_6 alkyl) a N;

m znamená celé číslo od 0 do 1;

L^1 znamená skupinu ze skupiny zahrnující C_1 - C_6 alkyl;

Y^1 znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující C(O) a C(S);

R^1 a R^2 každý znamenají nezávisle na sobě skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující vodík, C_1 - C_6 alkyl, aryl, aralkyl, C_3 - C_8 cykloalkyl, C_3 - C_8 cykloalkyl- C_1 - C_6 alkyl, heteroaryl, heteroaryl- C_1 - C_6 alkyl, heterocykloalkyl a heterocykloalkyl- C_1 - C_6 alkyl; kde skupiny zahrnující aryl, aralkyl, cykloalkyl, heteroaryl nebo heterocykloalkyl mohou být případně substituované jednou nebo více substitučními skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující halogen, hydroxy, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, halogenovaný- C_1 - C_6 alkyl, halogenovaný- C_1 - C_6 alkoxy, nitro, kyan, amino, C_1 - C_4 alkylamino, di(C_1 - C_4 alkyl)amino, heteroaryl nebo heterocykloalkyl;

alternativně mohou R^1 a R^2 společně s atomem dusíku ke kterému jsou připojené tvořit pěti až šestičlennou monocyklickou kruhovou strukturu tvořící skupinu ze skupiny zahrnující pyrrolidinyl, piperidyl, piperazinyl, morfolinyl a thiomorfolinyl;

Y^2 znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující CH_2 , $C(O)$, $C(S)$ a SO_2 ;

R^3 znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující aryl, aralkyl, C_3 - C_8 cykloalkyl, heteroaryl, heterocykloalkyl, C_3 - C_8 cykloalkyl- C_1 - C_6 alkyl, a heterocykloalkyl- C_1 - C_6 alkyl; kde skupiny zahrnující aryl, aralkyl, cykloalkyl, heteroaryl nebo heterocykloalkyl mohou být případně substituované jednou nebo více substitučními skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující halogen, hydroxy, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, halogenovaný- C_1 - C_6 alkyl, halogenovaný- C_1 - C_6 alkoxy, nitro, kyan, amino, C_1 - C_4 alkylamino, di(C_1 - C_4 alkyl)amino nebo $-(L^2)_n-R^4$;

n znamená celé číslo 0 nebo 1;

L^2 znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující C_1 - C_8 alkyl, C_2 - C_8 alkenyl, C_2 - C_8 alkynyl, $C(O)$, $C(S)$ a $(A)_{0-1}-Q-(B)_{0-1}$;

kde A a B znamenají nezávisle na sobě skupiny zvolené ze skupiny zahrnující C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl;

Q znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující NR^5 , O a S;

R^5 znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující vodík, C_1 - C_6 alkyl, aryl, aralkyl, C_3 - C_8 cykloalkyl, heteroaryl, heterocykloalkyl, $C(O)$ - C_1 - C_6 alkyl, $C(O)$ -aryl, $C(O)$ -aralkyl, $C(O)$ -heteroaryl, $C(O)$ -heterocykloalkyl, SO_2 - C_1 - C_6 alkyl, SO_2 -aryl, SO_2 -aralkyl, SO_2 -heteroaryl, SO_2 -heterocykloalkyl a $-CHR^6R^7$;

kde skupiny zahrnující aryl, aralkyl, cykloalkyl, heteroaryl nebo heterocykloalkyl mohou být případně substituované jednou nebo více substitučními skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující halogen, hydroxy, C₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkoxy, halogenovaný-C₁-C₆alkyl, halogenovaný-C₁-C₆alkoxy, nitro, kyan, amino, C₁-C₄alkylamino nebo di(C₁-C₄alkyl)amino;

kde R⁶ a R⁷ nezávisle na sobě znamenají skupiny zvolené ze skupiny zahrnující vodík, C₁-C₆alkyl, aryl, aralkyl, C₃-C₈cykloalkyl, heteroaryl, heterocykloalkyl, C(O)-C₁-C₆alkyl, C(O)-aryl, C(O)-C₃-C₈cykloalkyl, C(O)-heteroaryl a C(O)-heterocykloalkyl, kde skupiny zahrnující aryl, aralkyl, cykloalkyl, heteroaryl nebo heterocykloalkyl mohou být případně substituované jednou nebo více substitučními skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující halogen, hydroxy, C₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkoxy, halogenovaný-C₁-C₆alkyl, halogenovaný-C₁-C₆alkoxy, nitro, kyan, amino, C₁-C₄alkylamino nebo di(C₁-C₄alkyl)amino;

R⁴ znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující aryl, aralkyl, C₃-C₈cykloalkyl, heteroaryl, heterocykloalkyl; kde skupiny zahrnující aryl, aralkyl, cykloalkyl, heteroaryl nebo heterocykloalkyl mohou být případně substituované jednou nebo více substitučními skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující halogen, hydroxy, C₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkoxy, halogenovaný-C₁-C₆alkyl, halogenovaný-C₁-C₆alkoxy, nitro, kyan, amino, C₁-C₄alkylamino nebo di(C₁-C₄alkyl)amino;

s výhradou že když a znamená 0; X' znamená CH; m znamená 1; L¹ znamená CH₂; R³ znamená fenylovou skupinu; n znamená 0; a R⁴ znamená fenylovou skupinu která může být případně substituovaná jednou substituční skupinou nezávisle zvolenou

ze skupiny zahrnující halogen, hydroxy, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, halogenovaný- C_1 - C_6 alkyl, halogenovaný- C_1 - C_6 alkoxy, nitro, kyan, amino, C_1 - C_4 alkylamino nebo di(C_1 - C_4 alkyl)amino a kde skupina R^4 je navázaná vzhledem ke skupině R^3 v poloze para (tj. v případě, kdy R^3 a R^4 společně tvoří bifenylovou nebo monosubstituovanou bifenylovou skupinu);

pak R^1 a R^2 každý znamenají nezávisle na sobě skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující vodík, C_2 - C_6 alkyl (neznamenají C_1 - C_6 alkyl), aryl, aralkyl, C_3 - C_8 cykloalkyl, C_3 - C_8 cykloalkyl- C_1 - C_6 alkyl, heteroaryl, heteroaryl- C_1 - C_6 alkyl, heterocykloalkyl a heterocykloalkyl- C_1 - C_6 alkyl; kde skupiny zahrnující aryl, aralkyl, cykloalkyl, heteroaryl nebo heterocykloalkyl mohou být případně substituované jednou nebo více substitučními skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující halogen, hydroxy, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, halogenovaný- C_1 - C_6 alkyl, halogenovaný- C_1 - C_6 alkoxy, nitro, kyan, amino, C_1 - C_4 alkylamino, di(C_1 - C_4 alkyl)amino, heteroaryl nebo heterocykloalkyl;

alternativně mohou R^1 a R^2 společně s atomem dusíku ke kterému jsou připojené tvořit pěti až šestičlennou monocyklickou kruhovou strukturu tvořící skupinu ze skupiny zahrnující pyrrolidiny, piperidyl, piperaziny, morfoliny a thiomorfoliny;

s další výhradou, že když a znamená 0; X znamená N; m znamená 1; L^1 znamená CH_2 ; Y^2 znamená C(O) nebo C(S); n znamená 1; L^2 znamená 0; R^4 znamená fenylovou skupinu která může být případně substituované jednou nebo více substitučními skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující halogen, hydroxy, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, halogenovaný- C_1 - C_6 alkyl, halogenovaný- C_1 - C_6 alkoxy, nitro, kyan, amino, C_1 - C_4 alkylamino

nebo di(C₁-C₄alkyl)amino; a každý z R¹ a R² znamená nezávisle na sobě skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující vodík a C₁-C₆alkyl;

pak R³ znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující aryl, aralkyl, C₃-C₈cykloalkyl, heteroaryl jiný než je thienopyridinyl, heterocykloalkyl, C₃-C₈cykloalkyl-C₁-C₆alkyl, a heterocykloalkyl-C₁-C₆alkyl; kde skupiny zahrnující aryl, aralkyl, cykloalkyl, heteroaryl nebo heterocykloalkyl mohou být případně substituované jednou nebo více substitučními skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující halogen, hydroxy, C₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkoxy, halogenovaný-C₁-C₆alkyl, halogenovaný-C₁-C₆alkoxy, nitro, kyan, amino, C₁-C₄alkylamino, di(C₁-C₄alkyl)amino nebo -(L²)_n-R⁴;

s další výhradou, že když a znamená 0; X znamená N; m znamená 1; L¹ znamená CH₂; Y² znamená C(O) nebo C(S); n znamená 0; R¹ a R² společně s atomem dusíku ke kterému jsou připojené tvoří pyrrolidinylovou skupinu; a R⁴ tvoří pyridylovou skupinu;

pak R³ znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující aryl, aralkyl, C₃-C₈cykloalkyl, heteroaryl, heterocykloalkyl jiný než je thiazolidinyl, C₃-C₈cykloalkyl-C₁-C₆alkyl, a heterocykloalkyl-C₁-C₆alkyl; kde skupiny zahrnující aryl, aralkyl, cykloalkyl, heteroaryl nebo heterocykloalkyl mohou být případně substituované jednou nebo více substitučními skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující halogen, hydroxy, C₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkoxy, halogenovaný-C₁-C₆alkyl, halogenovaný-C₁-C₆alkoxy, nitro, kyan, amino, C₁-C₄alkylamino, di(C₁-C₄alkyl)amino nebo -(L²)_n-R⁴;

s další výhradou, že když každý z R¹ a R² nezávisle na sobě znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující vodík a C₁-C₆alkyl nebo když R¹ a R² společně s atomem dusíku ke kterému

jsou připojené tvoří morfolinylovou nebo pyrrolidinylovou skupinu; a znamená 0; X znamená N; m znamená 1; L^1 znamená CH_2 ; Y^2 znamená C(O) nebo C(S); n znamená 0; a R^4 znamená fenylovou skupinu která je případně substituovaná jednou nebo více substitučními skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, halogenovaný- C_1 - C_6 alkyl, halogenovaný- C_1 - C_6 alkoxy nebo nitro;

pak R^3 znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující aryl, aralkyl, (neznamená C_3 - C_8 cykloalkyl), heteroaryl, heterocykloalkyl, C_3 - C_8 cykloalkyl- C_1 - C_6 alkyl, a heterocykloalkyl- C_1 - C_6 alkyl; kde skupiny zahrnující aryl, aralkyl, cykloalkyl, heteroaryl nebo heterocykloalkyl mohou být případně substituované jednou substituční skupinou (nikoliv jednou nebo více skupinami) zvolenou ze skupiny zahrnující halogen, hydroxy, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, halogenovaný- C_1 - C_6 alkyl, halogenovaný- C_1 - C_6 alkoxy, nitro, kyan, amino, C_1 - C_4 alkylamino, di(C_1 - C_4 alkyl)amino;

a jejich farmaceuticky přijatelné sole.

Vynález dále poskytuje farmaceutickou kompozici obsahující farmaceuticky přijatelný nosič a kteroukoli ze sloučenin podle vynálezu popsaných výše. Příkladem provedení vynálezu je farmaceutická kompozice připravená smísením kterékoli ze sloučenin popsaných výše s farmaceuticky přijatelným nosičem.

Vynález rovněž zahrnuje způsoby léčení chorob nervového systému subjektu který je potřebné léčit kde uvedené způsoby zahrnují podávání terapeuticky účinného množství kterékoli ze sloučenin nebo farmaceutických kompozic popsaných výše.

Vynález je možné dále znázornit tím, že zahrnuje způsob léčení stavu zvoleného ze skupiny zahrnující depresi, schizofrenii, bipolární chorobu, úzkost, emesis, akutní bolest, neuropatickou bolest, svědění, migrénu a pohybové poruchy u subjektu který je potřebné léčit, kde uvedený způsob zahrnuje podávání terapeuticky účinného množství kterékoli ze sloučenin nebo farmaceutických kompozic uvedených výše léčenému subjektu.

Příkladem provedení podle vynálezu je způsob léčení onemocnění nervového systému zvoleného ze skupiny zahrnující depresi a úzkost.

Dalším příkladem provedení podle vynálezu je použití kterékoli ze sloučenin popsaných v tomto popisu pro přípravu léčiva určeného k léčení: a) deprese, b) úzkosti, c) bipolární poruchy, d) schizofrenie, e) emesis, f) akutní bolesti, g) neuropatické bolesti, h) svědění, i) migrény, j) demence nebo k) pohybových poruch, subjektů vyžadujících potřebnou léčbu.

Podrobný popis vynálezu

Vynález poskytuje nové amidoalkylpiperidinové a amidoalkylpiperazinové deriváty vhodné pro léčení chorob nervového systému zahrnujících psychiatrická onemocnění jako jsou deprese bez úzkostných stavů nebo deprese spojené s úzkostnými stavy, úzkost zahrnující generalizovanou úzkost, příčinnou úzkost (fobii, situační úzkost), a rovněž léčení anxiózní složky panické poruchy a obsesivní-kompulzivní choroby, stresy, schizofrenická onemocnění a psychózy, nadužívání drog a abstinenční příznaky, bipolární chorobu, sexuální dysfunkce, poruchy přijímání potravy; neurologická onemocnění jako je nausea a emesis; prevenci a léčení akutních

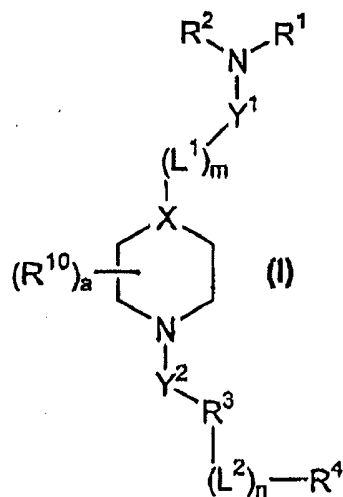
a pozdních faktorů indukujících emesis následkem chemoterapie a radioterapie, nauseu a zvracení indukované podáním léčiva, pooperační nauseu a zvracení, syndrom opakovaného zvracení, psychogenně podmíněné zvracení, kinetózy, spánkovou apnoe, poruchy hybnosti jako je Tourettův syndrom, kognitivní onemocnění, použití jako neuroprotektivní prostředek, cerebrovaskulární chorobu, neurodegenerativní onemocnění (např. Parkinsonovu nemoc, ALS), bolest, akutní bolest jako je například bolest pooperační, dentální, muskuloskeletární, bolest revmatického původu, neuropatická bolest, bolestivá periferní neuropatie, postherpetická neuralgie, chronická onkologicky a HIV podmíněná bolest, neurogenní bolest, bolest zánětlivého původu, migréna; gastrointestinální onemocnění zahrnující poruchy GI motility, zánětlivé onemocnění střev zahrnující jak ulcerózní kolitidu tak Crohnovu nemoc, akutní diareu (infekčního původu, vyvolanou medikací), chronickou diareu (při zánětlivých chorobách jako je např. ulcerózní kolitida, diarea spojená s HIV, gastroenteritida, enterokolitida po ozařování; abnormální motilita střev např. neurologického původu; diarea následkem podání léčiv nebo diarea vzniklá z neznámých příčin), syndrom dráždivého tračníku, fekální inkontinenci, akutní pankreatidu; urologická onemocnění jako je močová inkontinence, intersticiální cystitida; dermatologická onemocnění jak jsou kožní choroby zánětlivého/imunologického původu (např. dermatitis herpetiform, pemfigus), atopická dermatitida, svědění, urticaria a psoriasis.

Zejména se předložený vynález vztahuje na nové amidoalkylpiperidinové a amidoalkylpiperazinové deriváty vhodné k léčení deprese, demence, schizofrenie, bipolární choroby, úzkosti, emesis, akutní nebo neuropatické bolesti, svědění, migrény a poruch hybnosti.

Výhodně se předložený vynález vztahuje na nové amidoalkylpiperidinové a amidoalkylpiperazinové deriváty vhodné k léčení deprese nebo úzkosti.

Původně se předpokládalo, že účinek sloučenin podle vynálezu spočívá v modulaci neurokininového receptoru, specificky neurokinin-1-receptoru. Dalším hodnocením však bylo zjištěno, že přestože sloučeniny podle vynálezu mají určitou aktivitu modulátorů neurokinin-1-receptoru, jejich aktivita je širší a modulují i další receptory a/nebo biologické dráhy zahrnující modulaci neurokininu-2, neurokininu-3 a neutrální dráhu serotoninu. V současné době nebyl mechanismus (mechanismy) účinku sloučenin podle vynálezu zjištěný.

Sloučeniny podle vynálezu mají obecný vzorec (I):



kde a , R^{10} , X , m , L^1 , Y^1 , R^1 , R^2 , Y^2 , R^3 , n , L^2 a R^4 mají význam uvedený výše.

X výhodně znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující CH , C (methyl) a N . Ještě výhodněji X znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující CH a N .

L^1 výhodně znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující C_1 - C_4 alkyl, ještě výhodněji L^1 znamená CH_2 a CH_2CH_2 a nejvýhodněji L^1 znamená CH_2 .

Y^1 výhodně znamená $C(O)$. A Y^2 výhodně znamená $C(O)$. Ještě výhodněji Y^1 znamená $C(O)$ a Y^2 znamená $C(O)$.

Výhodně každý z R^1 a R^2 vzájemně nezávisle znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující vodík, C_1 - C_4 alkyl, aryl, aralkyl, C_3 - C_8 cykloalkyl- C_1 - C_4 alkyl, heteroaryl a heterocykloalkyl; kde skupiny zahrnující aryl, aralkyl nebo heteroaryl mohou být případně substituované jednou nebo dvěma substitučními skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující halogen, hydroxy, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 alkoxy, trifluormethyl, trifluormethoxy, C_1 - C_4 alkylamino, di(C_1 - C_4 alkyl)amino nebo heterocykloalkyl. Ještě výhodněji R^1 znamená vodík nebo methylovou skupinu a R^2 znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující C_1 - C_4 alkyl, aryl, aralkyl, C_3 - C_8 cykloalkyl- C_1 - C_4 alkyl a heteroaryl; kde aryllová nebo aralkylová skupina mohou být případně substituované jednou nebo dvěma substitučními skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující halogen, hydroxy, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 alkoxy, trifluormethyl, trifluormethoxy, di(C_1 - C_4 alkyl)amino nebo heterocykloalkyl. Nejvýhodněji R^1 znamená vodík a R^2 znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující $-CH_2$ -(3-trifluormethylfenyl), $-CH_2$ -cyklohexyl, $-CH_2$ -(3,5-dimethoxyfenyl), $-CH_2$ -(4-trifluormethylfenyl), $-CH_2$ -(3,5-difluormethylfenyl), 3-trifluormethoxyfenyl, $-CH_2$ -(4-dimethylaminofenyl), fenyl, benzyl, 2-fluorfenyl, 4-fluorfenyl, 2,4-difluorfenyl, 2,6-difluorfenyl, 4-hydroxyfenyl, 4-dimethylaminofenyl, 3-pyridyl, 4-morfolinofenyl, 4-piperidinylfenyl, methyl, isopropyl, 4-methoxyfenyl, 4-trifluormethylfenyl,

pyrimidin-2-yl, pyrimidin-4-yl, 2-pyridyl, 4-pyridyl, 4-pyridylmethyl, 5-chinolyl, 6-chinolyl a 8-chinolyl.

Alternativně mohou R^1 a R^2 společně s atomem dusíku ke kterému jsou připojené tvořit pěti až šestičlennou monocyklickou kruhovou strukturu tvořící skupinu ze skupiny zahrnující pyrrolidinyl, piperidyl a morfolinyl.

R^3 výhodně znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující aryl a heteroaryl; kde uvedený aryl nebo heteroaryl může být případně substituovaný jednou nebo dvěma substitučními skupinami vzájemně nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující C_1 - C_4 alkyl, trifluormethyl nebo $-(L^2)_n-R^4$. Ještě výhodněji R^3 znamená arylovou nebo heteroarylovou skupinu kde uvedená arylová nebo heteroarylová skupina může být případně substituovaná substituční skupinou zvolenou ze skupiny zahrnující C_1 - C_4 alkyl nebo trifluormethyl. Nejvýhodněji R^3 znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující fenyl, methylfenyl, trifluormethylfenyl, 4-oxazolyl a 3-(2-trifluormethylfuryl).

L^2 výhodně znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl a $(A)_{0-1}-Q-(B)_{0-1}$;

kde A a B každý nezávisle znamená C_1 - C_4 alkylovou skupinu;

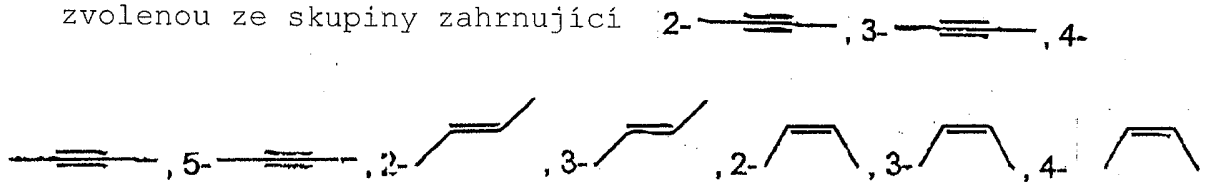
kde Q znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující NR^5 , O a S;

kde R^5 znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující vodík, C_1 - C_4 alkyl, $C(O)-C_1$ - C_6 alkyl, $C(O)$ -aryl, $C(O)$ -aralkyl, $C(O)$ -heteroaryl, $C(O)$ -heterocykloalkyl a $-CHR^6R^7$; kde skupiny

zahrnující aryl, aralkyl, cykloalkyl, heteroaryl nebo heterocykloalkyl mohou být případně substituované jednou nebo dvěma substitučními skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující halogen, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 alkoxy, trifluormethyl, trifluormethoxy, nitro, kyan, amino, C_1 - C_4 alkylamino nebo $di(C_1$ - C_4 alkyl)amino;

kde R^6 a R^7 nezávisle na sobě znamenají skupiny zvolené ze skupiny zahrnující vodík, C_1 - C_4 alkyl, aryl, aralkyl, C_3 - C_8 cykloalkyl, heteroaryl, heterocykloalkyl, $C(O)$ - C_1 - C_6 alkyl, $C(O)$ -aryl, $C(O)$ - C_3 - C_8 cykloalkyl, $C(O)$ -heteroaryl a $C(O)$ -heterocykloalkyl, kde skupiny zahrnující aryl, aralkyl, cykloalkyl, heteroaryl nebo heterocykloalkyl mohou být případně substituované jednou nebo dvěma substitučními skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující halogen, hydroxy, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 alkoxy, trifluormethyl, trifluormethoxy, nitro, kyan, amino, C_1 - C_4 alkylamino nebo $di(C_1$ - C_4 alkyl)amino.

L^2 ještě výhodněji znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující C_1 - C_4 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, NH - C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 alkyl- $N(C_1$ - C_4 alkyl)- C_1 - C_4 alkyl a C_1 - C_4 alkyl- $N(C(O)C_1$ - C_4 alkyl)- C_1 - C_4 alkyl. Další skupinu sloučenin podle vynálezu tvoří sloučeniny ve kterých L^2 znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující



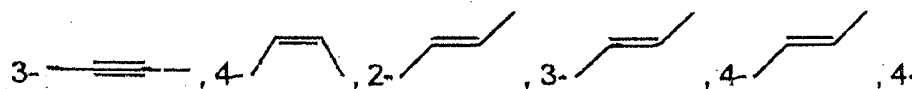
2- CH_2CH_2 , 3- CH_2CH_2 , 4- CH_2CH_2 , $NH-CH_2$, $CH_2-N(CH_3)-CH_2$, $CH_2-N(CH_3)-CH_2CH_2$, $CH_2-N(C(O)CH_3)-CH_2$ a $CH_2-N(C(O)CH_3)-CH_2CH_2$.

R^4 výhodně znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující aryl, heteroaryl a heterocykloalkyl; kde uvedená arylová

skupina může být případně substituovaná jednou až dvěma substitučními skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující hydroxy, halogén, C_1 -Calkyl, C_1 - C_4 alkoxy, trifluormethyl nebo amino. Ještě výhodněji, R^4 znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující fenyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 3-hydroxyfenyl, 2-methylfenyl, 3-aminofenyl, 3-thienyl, 3,5-di(trifluormethyl)fenyl, 4-methoxyfenyl, 4-chlorfenyl, 2-thienyl, 2-furyl, pyrrolidin-1-yl, imidazol-1-yl, benzimidazol-2-yl, naftyl a tetrahydrofuryl.

Ve skupině sloučenin podle vynálezu a znamená celé číslo zvolené mezi 0 a 1. Ve výhodném provedení vynálezu a znamená 0 takže R^{10} nemá žádný význam. Nicméně v podskupině sloučenin podle vynálezu a znamená 1. V tomto případě R^{10} výhodně znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující C_1 - C_4 alkyl a aralkyl; ještě výhodněji R^{10} znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující methyl a benzyl.

Další skupina sloučenin podle vynálezu zahrnuje sloučeniny obecného vzorce (I) ve kterých a znamená 0; X znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující CH a N; Y^1 znamená C(O); m znamená 1; L^1 znamená CH_2 ; R^1 znamená vodík; R^2 znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující fenyl, 4-hydroxyfenyl, 2-fluorfenyl, 4-fluorfenyl a 2,4-difluorfenyl; Y^2 znamená C(O); R^3 znamená fenylovou skupinu; n znamená 1; L^2 znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující



($CH_2-N(CH_3) \cdot CH_2CH_2$), 4-($CH_2-N(CH_3)-CH_2$) a 3-NH- CH_2 ; R^4 znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující 2-pyridyl, 4-pyridyl, pyrrolidin-4-yl, 2-furyl, 1-naftyl a 3,5-di(trifluormethyl)-fenyl; a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Pro použití v lékařství se solemi sloučenin podle vynálezu rozumí netoxické, "farmaceuticky přijatelné soli". Pro přípravu sloučenin podle vynálezu nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí však mohou být vhodné i další soli. Vhodné farmaceuticky přijatelné sloučenin podle vynálezu zahrnují adiční soli s kyselinami, které je možné připravit například smísením roztoku sloučeniny s roztokem farmaceuticky přijatelné kyseliny jako je například kyselina chlorovodíková, kyselina sírová, kyselina fumarová, kyselina maleinová, kyselina jantarová, kyselina octová, kyselina benzoová, kyselina citronová, kyselina vinná, kyselina uhličitá nebo kyselina fosforečná. Dále, v případech kdy sloučeniny podle vynálezu obsahují kyselou skupinu, vhodné farmaceuticky přijatelné soli mohou být ve formě solí alkalických kovů například sodných nebo draselných solí; solí kovů alkalických zemin jako jsou např. soli vápenaté nebo hořečnaté; a soli vzniklých s vhodnými organickými ligandy jako jsou např. kvarterní amoniové soli. Typické farmaceuticky přijatelné soli tedy zahrnují:

acetát, benzensulfonát, benzoát, hydrogenuhličitán, hydrogensíran, hydrogentartrát, boritan, bromid, edetan vápenatý, kamsylát, uhličitán, chlorid, klavunalát, citrát, dihydrochlorid, edetát, edisylát, estolát, esylát, fumarát, gluceptát, glukonát, glutamát, glykolyllarsanilát, hexylresorcinát, hydrabamin, hydrobromid, hydrochlorid, hydroxynaftoát, jodid, isothionát, laktát, laktobionát, laurát, malát, mandlan, mesylát, methylbromid, methylnitrát, methylsulfát, mukonát, napsylát, nitrát, N-methylglukaminamoniovou sůl, oleát, pamoát (embonát), palmitát, pantothenát, fosfát/difosfát, polygalakturonát,

salicylát, stearát, sulfát, subacetát, sukcinát, tanát, tartrát, teoklát, tosylát, trietojodid a valerát.

Vynález rovněž zahrnuje proléčiva sloučenin podle vynálezu. Obecně uvedená proléčivá jsou funkcionalizované deriváty sloučenin podle vynálezu které snadno konvertují in vivo na požadované sloučeniny. Ve způsobech léčení podle vynálezu výraz "podávání" tedy zahrnuje léčení různých chorob specificky popsanými sloučeninami nebo sloučeninou, která nemusí být specificky popsána, ale které přechází in vivo po podání pacientovi na specificky popsanou sloučeninu. Obvyklé způsoby pro výběr a přípravu vhodných proléčiv jsou popsány například v "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

V případech, kdy sloučeniny podle vynálezu obsahují nejméně jedno centrum chiralit, tak mohou existovat v enantiomerních formách. Pokud sloučeniny podle vynálezu obsahují dvě nebo více center chiralit, mohou dále existovat jako diastereomery. Tuto skutečnost je nutné chápat rovněž tak, že všechny takové isomery a jejich směsi vynález zahrnuje. Kromě toho některé krystalické formy sloučenin podle vynálezu mohou tvořit polymorfní formy a jako takové je vynález rovněž zahrnuje. Navíc, některé sloučeniny mohou tvořit solváty s vodou (tj. hydráty) nebo s obvyklými organickými rozpouštědly, přičemž se rovněž rozumí, že uvedené solváty vynález rovněž zahrnuje.

Výraz "halogen" použitý v tomto popisu znamená chlor, brom, fluor a jod.

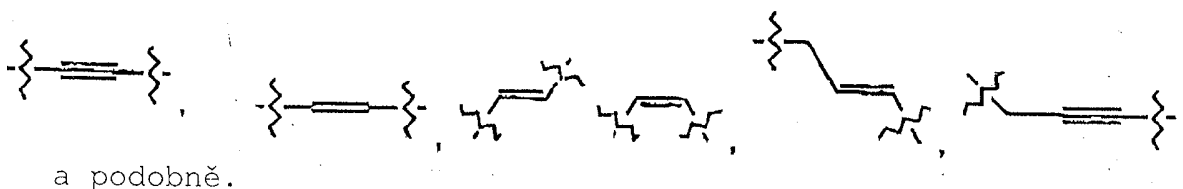
Výraz "alkyl" použitý v tomto popisu ať již samotný nebo jako součást substituční skupiny znamená přímý nebo rozvětvený

řetězec o jednom až deseti atomech uhlíku. Alkylové skupiny zahrnují například skupiny jako je methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sek-butyl, terc-butyl, pentyl a podobně. Pokud není uvedeno jinak, výraz "nižší" použitý ve spojení s výrazem "alkyl" znamená uhlovodíkové řetězce obsahující jeden až šest atomů uhlíku.

Výraz "alkenyl" použitý v tomto popisu ať již samotný nebo jako součást substituční skupiny znamená přímý nebo rozvětvený alkenový řetězec o dvou až deseti atomech uhlíku. Vhodné příklady alkenylových skupin zahrnují například skupiny jako je vinyl, 1-propenyl, 2-propenyl, 1-butenyl, 2-butenyl, 1-pentenyl, 2-pentenyl, 1-isobut-2-enyl a podobně.

Výraz "alkynyl" použitý v tomto popisu ať již samotný nebo jako součást substituční skupiny znamená přímý nebo rozvětvený alkynový řetězec o dvou až deseti atomech uhlíku. Vhodné příklady alkynylových skupin zahrnují například skupiny jako je 2-propynyl, 2-butylnyl, 1-butylnyl, 1-pentylnyl a podobně.

Výrazy "proximální alkenyl" a "proximální alkynyl" použité v tomto popisu ve spojení s L^2 znamenají alkenylový nebo alkynylový řetězec ve kterém je terminální atom uhlíku částečně nenasycený. Vhodné příklady uvedených skupin zahrnují



Výraz "alkoxy" použitý v tomto textu znamená, pokud není uvedeno jinak, kyslíkatý etherový radikál výše popsanych alkylových skupin s přímým nebo s rozvětveným řetězcem. Výše

úvedený výraz zahrnuje skupiny jako je například methoxy, ethoxy, propoxy, sek-butoxy, terc-butoxy, hexyloxy a podobně.

Výraz "cykloalkyl" použitý v tomto textu znamená, pokud není uvedeno jinak, nasycenou kruhovou strukturu obsahující tři až osm atomů uhlíku. Vhodné příklady výše uvedených skupin zahrnují cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl, cykloheptyl a cyklooktyl.

Výraz "aryl" použitý v tomto textu znamená, pokud není uvedeno jinak, karbocyklické aromatické skupiny jako je fenyl, naftyl a podobně.

Výraz "aralkyl" použitý v tomto textu znamená, pokud není uvedeno jinak, jakoukoli nižší alkylovou skupinu substituovanou arylovou skupinou jako je fenyl, naftyl a podobně. Výše uvedený výraz zahrnuje skupiny jako je například benzyl, fenylethyl, fenylpropyl, naftylmethyl a podobně.

Výraz "heteroaryl" použitý v tomto textu znamená, pokud není uvedeno jinak, každou pětičlennou nebo šestičlennou monocyklickou aromatickou kruhovou strukturu obsahující nejméně jeden heteroatom zvolený ze skupiny zahrnující O, N a S, případně obsahující jeden až tři další heteroatomy nezávisle zvolené ze skupiny zahrnující O, N a S; nebo devíti nebo desetičlennou bicyklickou aromatickou kruhovou strukturu obsahující nejméně jeden heteroatom zvolený ze skupiny zahrnující O, N a S, případně obsahující jeden až tři další heteroatomy nezávisle zvolené ze skupiny zahrnující O, N a S. Heteroarylová skupina může být připojena přes kterýkoli heteroatom nebo atom uhlíku tvořící kruh vedoucí ke vzniku stabilní struktury.

Příklady vhodných heteroarylových skupin zahrnují, ale nejsou omezené jen na ně, pyrrolyl, furyl, thienyl, oxazolyl, imidazolyl, purazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, triazolyl, thiadiazolyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyranyl, furazanyl, ondoliziny, indolyl, isoindolyl, indazolyl, isoxazolyl, benzofuryl, benzothienyl, benzimidazolyl, benzthiazolyl, purinyl, chinoliziny, chinolyl, isochinolyl, isothiazolyl, cinnoliny, ftalazinyl, chinazolinyl, chinoxaliny, naftyrididiny, pteridiny a podobně. Výhodné heteroarylové skupiny jsou pyridyl, thienyl, furyl, imidazolyl, indolyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyrimidinyl, chinolyl a benzimidazolyl.

Výraz "heterocykloalkyl" použitý v tomto textu znamená, pokud není uvedeno jinak, každou pětičlennou až sedmičlennou monocyklickou, nasycenou nebo částečně nenasycenou nebo částečně aromatickou kruhovou strukturu obsahující nejméně jeden heteroatom zvolený ze skupiny zahrnující O, N a S, případně obsahující jeden až tři další heteroatomy nezávisle zvolené ze skupiny zahrnující O, N a S; nebo devíti nebo desetičlennou nasycenou, částečně nenasycenou nebo částečně aromatickou bicyklickou kruhovou strukturu obsahující nejméně jeden heteroatom zvolený ze skupiny zahrnující O, N a S, případně obsahující jeden až tři další heteroatomy nezávisle zvolené ze skupiny zahrnující O, N a S. Heterocykloalkylová skupina může být připojena přes kterýkoli heteroatom nebo atom uhlíku tvořící kruh vedoucí ke vzniku stabilní struktury.

Příklady vhodných heterocykloalkylových skupin zahrnují, ale nejsou omezené jen na ně, pyrrolinyl, pyrrolidinyl, dioxalany, imidazolinyl, imidazolidinyl, pyrazolinyl, pyrazolidinyl, piperidyl, dioxany, morfolinyl, dithianyl, thiomorfolinyl, piperazinyl, trithianyl, indolinyl, chromenyl,

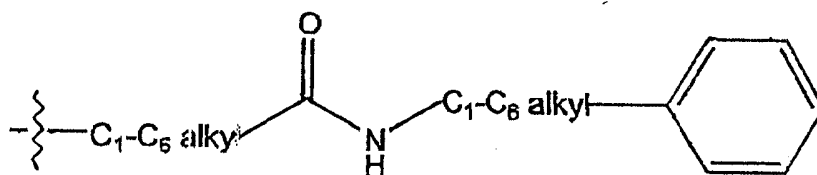
3,4-methylenedioxyfenyl, 2,3-dihydrobenzofuryl, isoxazolinyl, tetrahydrofuryl a podobně. Výhodné heterocykloalkylové skupiny zahrnují tetrahydrofuryl, pyrrolidinyl, piperidyl, piperazinyl, morfolinyl, pyrazolidinyl a isoxazolinyl.

Označení "*" použité v tomto textu označuje přítomnost stereogenního centra.

V případech kde konkrétní skupina je "substituovaná" (např. aryl, cykloalkyl, heteroaryl, heterocykloalkyl), může uvedená skupina obsahovat jeden nebo více substituentů, výhodně jeden až pět substituentů, ještě výhodněji jeden až tři substituenty, nejvýhodněji jeden až dva substituenty, nezávisle zvolené z daného seznamu substituentů.

Definice kteréhokoli ze substituentů nebo proměnných na konkrétním místě molekuly jsou nezávislé na jejich definicích na jiném místě molekuly. Předpokládá se že substituenty a typy substituentů sloučenin podle vynálezu lze volit pracovníky zkušenými v oboru tak, aby vedly k sloučeninám chemicky stabilním, snadno připravitelných způsoby známými v oboru stejně tak jako způsoby popsány v této přihlášce.

V souladu se standardním chemickým názvoslovím použitým v předložené přihlášce, popis daného postranního řetězce obsahuje nejprve terminální část a pak sousedící skupiny směrem k bodu připojení. Například substituční skupina "fenylC₁-C₆alkylaminokarbonylC₁-C₆alkyl" znamená skupinu vzorce



Výraz "subjekt" použitý v tomto popisu znamená živočicha, výhodně savce, nejvýhodněji člověka, který je cílem léčení, je zahrnutý do pozorování nebo pokusu.

Výraz "terapeuticky účinné množství" použitý v tomto popisu znamená množství účinné sloučeniny nebo léčivého prostředku které vyvolá biologickou nebo léčivou odezvu v systému tkání živočicha nebo člověka sledovaného vědeckým pracovníkem, veterinárním lékařem, lékařem nebo jiným klinickým pracovníkem, která zahrnuje zmírnění symptomů choroby nebo poruchy která je předmětem léčení.

Výraz "kompozice" použitý v tomto popisu zahrnuje produkt obsahující specifikované složky ve specifikovaných množstvích a rovněž každý produkt vyplývá přímo nebo nepřímo z kombinací uvedených specifikovaných složek ve specifikovaných množstvích.

Výraz "onemocnění nervového systému" použitý v tomto popisu znamená, pokud není uvedeno jinak závažné depresivní choroby s úzkostí nebo bez úzkosti, úzkosti, generalizovanou úzkost, anticipující úzkost při fobii (situační), anxiózní složku panické poruchy, anxiózní složku obsesivní-kompulzivní choroby, stres, schizofrenie, psychózy, zneužívání drog a abstinenční jevy, bipolární chorobu, sexuální dysfunkci, poruchy přijímání potravy; nauseu, emesis (zahrnující jak prevenci tak léčbu), emesis indukovanou chemoterapií a radioterapií, pozdní emesis indukovanou chemoterapií a radioterapií, nauseu a zvracení indukované léčivou, syndrom cyklického zvracení, zvracení psychogenního původu, kinetózy, spánkovou apnoe, Tourettův syndrom, kognitivní poruchy, neurodegenerativní choroby, Alzheimerovu chorobu, Parkinsonovu chorobu, amyotrofickou laterální sklerózu (ALS), bolest,

akutní bolest, postoperační bolest, dentální bolest, muskuloskeletární bolest, revmatologickou bolest, neuropatickou bolest, bolestivou periferní neuropatii, postherpetickou neuropatii, chronickou onkologickou bolest, neurogenní bolest, bolest zánětlivého původu, migrénu; poruchy GI motility, zánětlivé onemocnění střev, ulcerózní kolitidu, Crohnovu chorobu, akutní diareu (infekčního původu a indukovanou léčivý), chronickou diareu, gastroenteritis, radiační enterocolitis, abnormální motilitu střev, syndrom dráždivého tračníku, akutní pancreatitis; močovou inkontinenci, intersticiální cystitis; dermatitis herpetiform, pemfigus, atopickou dermatitidu, svědění, urticarii a psoriasis.

Výhodné choroby nervového systému zahrnují depresi, úzkost, bipolární chorobu, schizofrenii, emesis, migrénu, svědění, akutní bolest, neuropatickou bolest a pohybová onemocnění. Nejvýhodnější choroby nervového systému zahrnují depresi a úzkost.

Zkratky použité v popisu a zejména ve schématech a příkladech mají níže uvedené významy:

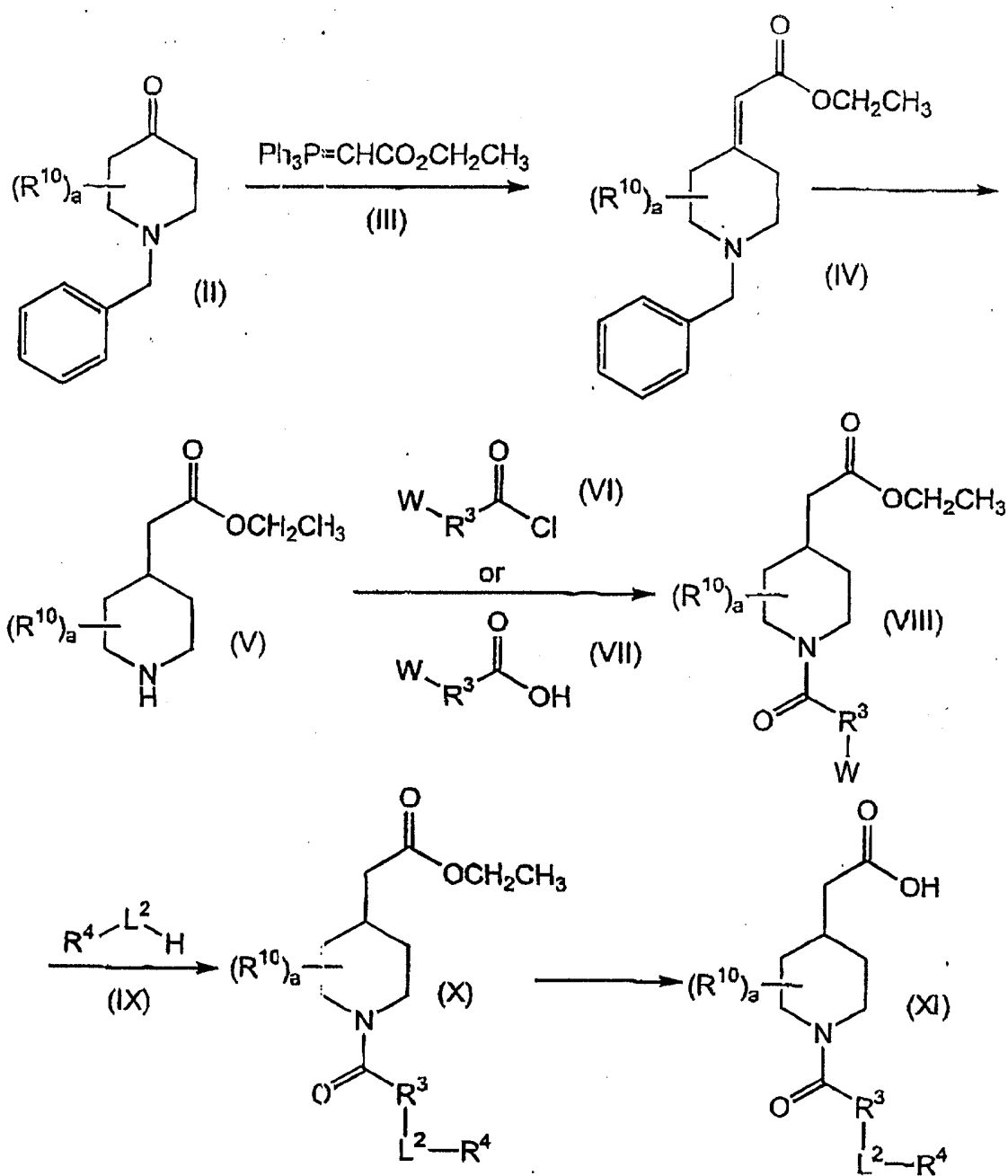
BOC nebo Boc	=	terc-butoxykarbonyl
BSA	=	hovězí sérový albumin
DCE	=	dichlorethan
DCM	=	dichlormethan
DEA	=	diethylamin
DIC	=	diisopropylkarbodiimid
DIPEA	=	diisopropylethylamin
DMAP	=	4-N,N-dimethylaminopyridin
DME	=	1,2-dimethoxyethan

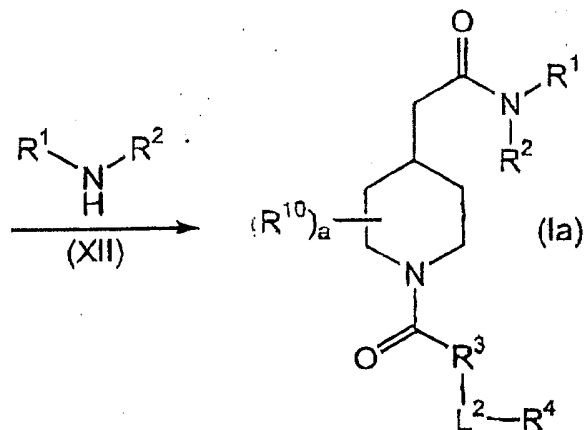
DMF	=	dimethylformamid
Et	=	ethyl
EtOAc	=	ethyl-acetát
EtOH	=	ethanol
Et ₂ O	=	diethylether
Fmoc	=	9H-fluoren-9-ylmethoxykarbonyl
FMPB	=	4-(4-formyl-3-methoxyfenoxy)butyryl AM pryskyřice
HEPES	=	4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazinethansulfonová kyselina
HATU	=	O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N*,N*-tetra- methyluroniumhexafluorofosfát
HOAT	=	1-hydroxy-7-azabenzotriazol
HOBT	=	1-hydroxybenzotriazol
Me	=	methyl
NaBH(OAc) ₃	=	triacetoxyhydroboritan sodný
NMP	=	N-methyl-2-pyrrolidinon
Ph	=	fenyl
RT nebo rt	=	teplota místnosti
TEA	=	triethylamin
TFA	=	kyselina trifluoroctová
THF	=	tetrahydrofuran
TMOF	=	trimethyl-orthoformiát

Sloučeniny podle vynálezu je možné připravit způsoby znázorněnými ve schématech 1 až 21.

Sloučeniny obecného vzorce (I) ve kterých X znamená CH, m znamená 1, L¹ znamená CH₂, Y¹ znamená C(O), Y² znamená C(O), n znamená 1 a L² znamená proximální alkenylovou nebo alkynylovou skupinu je možné připravit způsobem znázorněným na schématu 1.

Schéma 1





Specifičtější, vhodně substituovaná sloučenina obecného vzorce (II), což je sloučenina známá nebo sloučenina připravená známými způsoby, se podrobí reakci s Wittigovým činidlem jako je (karbethoxymethylen)trifenylfosforan (sloučenina (III)) v přítomnosti uhlovodíkové rozpouštědla jako je toluen, benzen, xylen a podobně, při zvýšené teplotě, výhodně přibližně při teplotě zpětného toku a připraví se tak sloučenina obecného vzorce (IV).

Pak se provede sejmutí chránicí skupiny a redukce sloučeniny vzorce (IV) zpracováním s plynným vodíkem při zvýšeném tlaku v rozmezí přetlaku asi 45-50 psig (310-345 kPa), v přítomnosti rozpouštědla jako je ethanol, methanol a podobně a v přítomnosti katalyzátoru jako je Pearlmanův katalyzátor nebo podobný, a získá se tak odpovídající sloučenina obecného vzorce (V).

Sloučenina vzorce (V) se potom nechá reagovat s vhodně substituovaným chloridem kyseliny obecného vzorce (VI) kde W znamená jod nebo brom, v přítomnosti organické baze jako je triethylamin, diisopropylethylamin a podobně, v halogenovaném rozpouštědle jako je dichlormethan, chloroform a podobně, při

teplotě od asi 0 °C do teploty místnosti, s výtěžkem odpovídající sloučeniny obecného vzorce (VIII).

Alternativně se sloučenina vzorce (V) nechá reagovat s vhodně substituovanou karboxylovou kyselinou obecného vzorce (VII) kde W znamená jod nebo brom, v přítomnosti kondenzačního prostředku jako je HATU, v přítomnosti kondenzačního aditiva jako je HOBT, v přítomnosti organické baze jako je TEA, DIPEA a podobně, v organickém rozpouštědle jako je DMF, dichlormethan, chloroform a podobně, a připraví se tak odpovídající sloučenina obecného vzorce (VIII).

Sloučenina vzorce (VIII) se pak nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce (IX) kde L² znamená proximální alkenylovou nebo proximální alkynylovou skupinu jako je



a podobně, v přítomnosti soli mědi jako je jodid měďný a podobně, v přítomnosti palladiového katalyzátoru jako je chlorid palladnatý, palladium-acetát a podobně, v přítomnosti organické baze jako je TEA, DEA a podobně, v organickém rozpouštědle jako je DMF a podobně, při zvýšené teplotě výhodně při teplotě v rozmezí asi 80-130 °C, v uzavřené zkumavce, a připraví se tak sloučenina obecného vzorce (X).

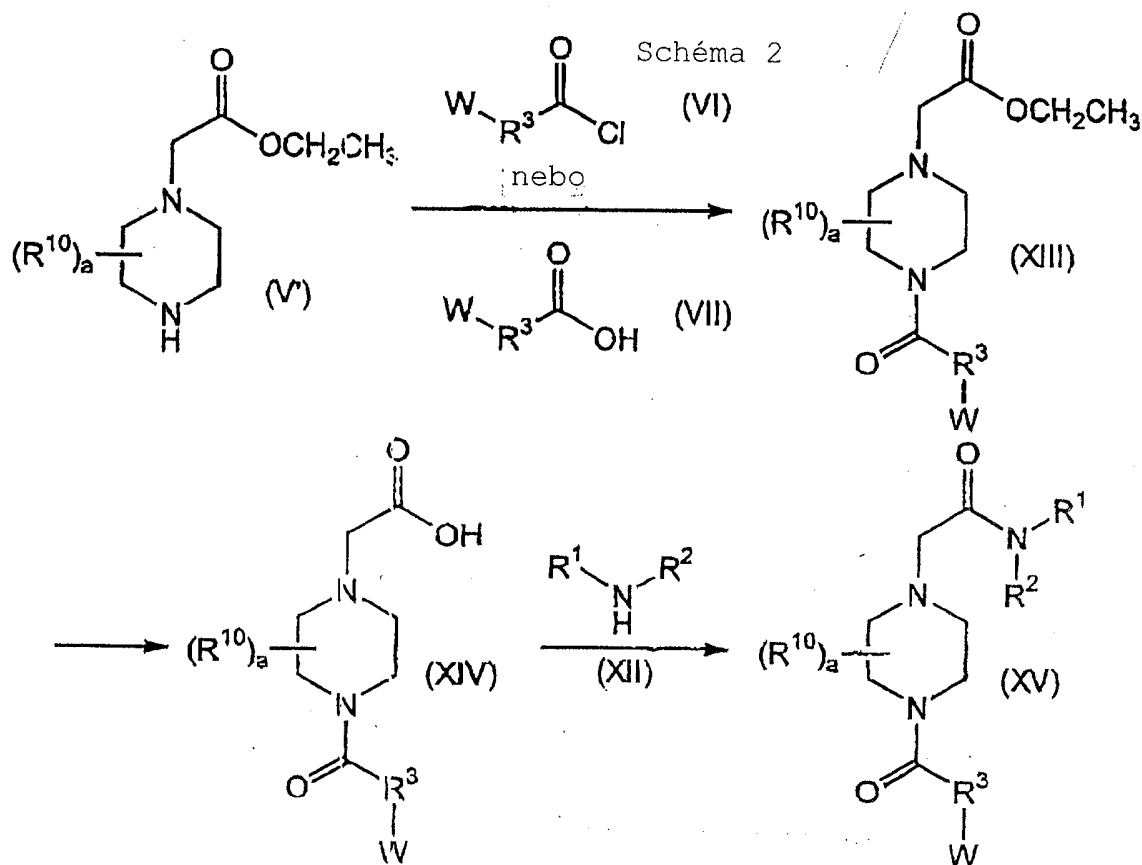
Sloučenina vzorce (X) se pak nechá reagovat s vodnou bazí jako je hydroxid lithný, hydroxid sodný, uhličitán draselný a podobně, v etherovém rozpouštědle jako je THF, dioxan a podobně, a získá se odpovídající sloučenina obecného vzorce (XI).

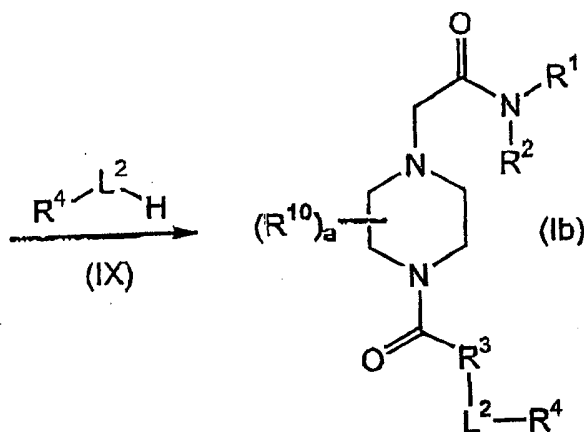
Sloučenina vzorce (XI) se pak kondenzuje s vhodně substituovaným aminem obecného vzorce (XII) v přítomnosti

kondenzačního prostředku jako je isobutylchlorformiát, HATU a podobně, v přítomnosti organické baze jako je TEA, DIPEA a podobně, v halogenovaném rozpouštědle jako je dichlormethan, chloroform a podobně, při teplotě od asi 0 °C do teploty místnosti a získá se tak odpovídající sloučenina obecného vzorce (Ia).

Jestliže sloučenina vzorce (XII) je sekundární amin, jako kondenzační prostředek se výhodně použije HATU. Jestliže sloučenina vzorce (XII) je cyklický sekundární amin (např. pyrrolidin, piperidin, morfolin a podobně), jako kondenzační prostředek se výhodně použije HATU a dále se reakce výhodně provede v přítomnosti kondenzačního aditiva jako je HOBT a podobně.

Sloučeniny obecného vzorce (I) ve kterých X znamená N, m znamená 1, L^1 znamená CH_2 , Y^1 znamená $C(O)$, Y^2 znamená $C(O)$, n znamená 1 a L^2 znamená proximální alkenylovou nebo alkynylovou skupinu je možné připravit způsobem znázorněným na schématu 2.





Specifičtěji, vhodně substituovaná známá sloučenina obecného vzorce (V') (dostupná u firmy Lancaster) se nechá reagovat s vhodně substituovaným chloridem kyseliny obecného vzorce (VI) kde W znamená jod nebo brom, v přítomnosti organické baze jako je TEA, DIPEA a podobně, v halogenovaném rozpouštědle jako je dichlormethan, chloroform a podobně, při teplotě od asi 0 °C do teploty místnosti, s výtěžkem odpovídající sloučeniny obecného vzorce (XIII).

Alternativně se vhodně substituovaná sloučenina vzorce (V) nechá reagovat s vhodně substituovanou karboxylovou kyselinou obecného vzorce (VII) kde W znamená jod nebo brom, v přítomnosti kondenzačního prostředku jako je HATU, v přítomnosti kondenzačního aditiva jako je HOBT, v přítomnosti organické baze jako je TEA, DIPEA a podobně, v organickém rozpouštědle jako je DMF, dichlormethan,

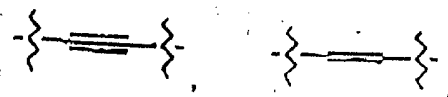
chloroform a podobně, a připraví se tak odpovídající sloučenina obecného vzorce (XIII).

Sloučenina vzorce (XIII) se pak nechá reagovat s vodnou bazí jako je hydroxid lithný, hydroxid sodný, uhličitán draselný a podobně, v etherovém rozpouštědle jako je THF, dioxan a podobně, a získá se tak odpovídající sloučenina obecného vzorce (XIV).

Sloučenina vzorce (XIV) se pak kondenzuje s vhodně substituovaným aminem obecného vzorce (XII) v přítomnosti kondenzačního prostředku jako je isobutylchlorformiát, HATU a podobně, v přítomnosti organické baze jako je TEA, DIPEA a podobně, v halogenovaném rozpouštědle jako je dichlormethan, chloroform a podobně, při teplotě od asi 0 °C do teploty místnosti a získá se tak odpovídající sloučenina obecného vzorce (XV).

Jestliže sloučenina vzorce (XII) je sekundární amin, jako kondenzační prostředek se výhodně použije HATU. Jestliže sloučenina vzorce (XII) je cyklický sekundární amin, jako kondenzační prostředek se výhodně použije HATU a dále se reakce výhodně provede v přítomnosti kondenzačního aditiva jako je HOBt a podobně.

Sloučenina vzorce (XV) se pak nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce (IX) kde L^2 znamená proximální alkenylovou nebo proximální alkynylovou skupinu jako je

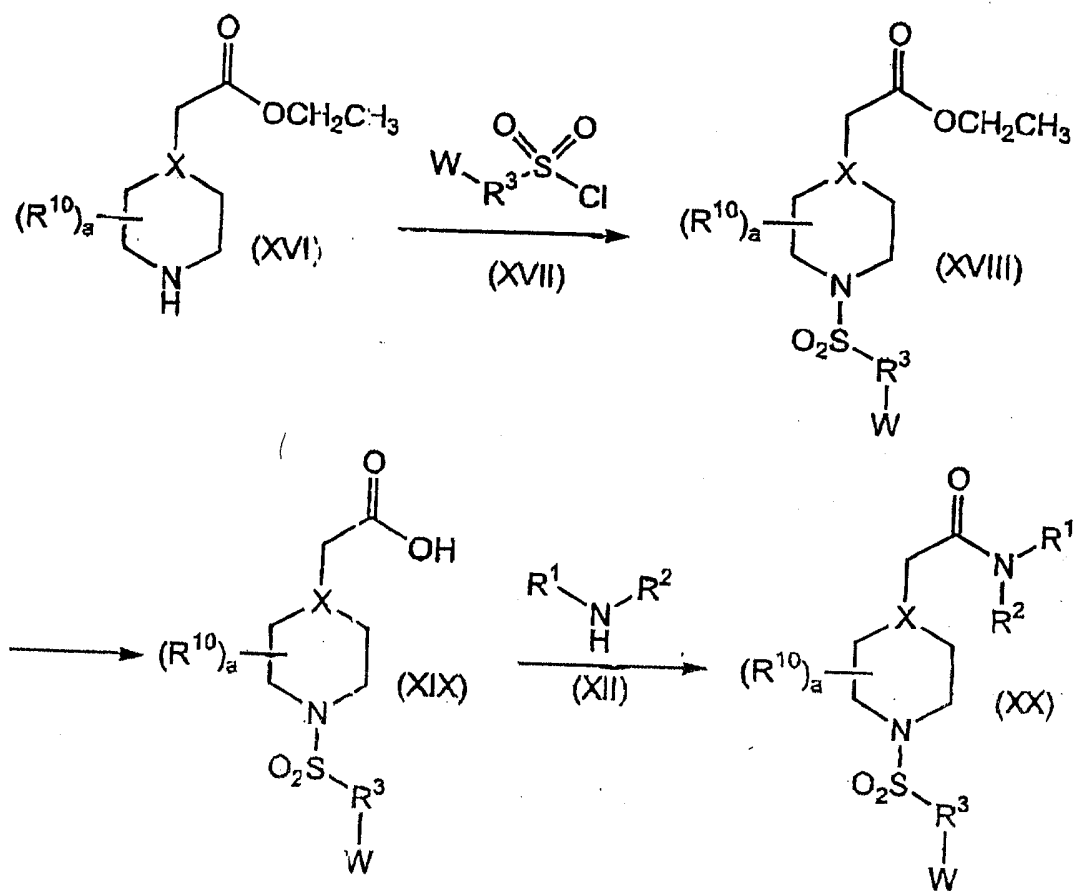


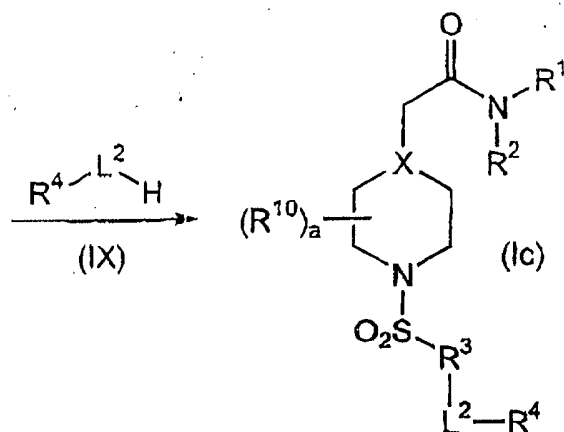
a podobně, v přítomnosti soli mědi jako je jodid mědný a podobně, v přítomnosti palladiového katalyzátoru jako je chlorid palladnatý, palladium-acetát, $\text{Pd(PPh}_3)_4$ a podobně, v přítomnosti organické baze jako je TEA,

DEA a podobně, v organickém rozpouštědle jako je DMF a podobně, při zvýšené teplotě výhodně při teplotě v rozmezí asi 80-130 °C, v uzavřené zkumavce, a připraví se tak odpovídající sloučenina obecného vzorce (Ib).

Sloučeniny obecného vzorce (I) ve kterých m znamená 1, L¹ znamená CH₂, Y¹ znamená C(O), Y² znamená SO₂, n znamená 1 a L² znamená proximální alkenylovou nebo alkynylovou skupinu je možné připravit způsobem znázorněným na schématu 3.

Schéma 3





Specifičtější, sloučenina obecného vzorce (XIV) která je známá nebo je možné ji připravit známými způsoby se nechá reagovat s vhodně substituovaným sulfonylchloridem obecného vzorce (XVII) kde W znamená jod nebo brom, v přítomnosti organické baze jako je TEA, DIPEA a podobně, v halogenovaném rozpouštědle jako je dichlormethan, chloroform a podobně, při teplotě od asi 0 °C do teploty místnosti, s výtěžkem odpovídající sloučeniny obecného vzorce (XVIII).

Sloučenina vzorce (XVIII) se pak nechá reagovat s vodnou bází jako je hydroxid lithný, hydroxid sodný, uhličitán draselný a podobně, v etherovém rozpouštědle jako je THF a podobně, a získá se tak odpovídající sloučenina obecného vzorce (XIX).

Sloučenina vzorce (XIX) se pak kondenzuje s vhodně substituovaným aminem obecného vzorce (XII) v přítomnosti kondenzačního prostředku jako je isobutylchlorformiát, HATU a podobně, v přítomnosti organické baze jako je TEA, DIPEA a podobně, v halogenovaném rozpouštědle jako je dichlormethan, chloroform a podobně, při teplotě od asi 0 °C do teploty místnosti a získá se tak odpovídající sloučenina obecného vzorce (XX).

Jestliže sloučenina vzorce (XII) je sekundární amin, jako kondenzační prostředek se výhodně použije HATU. Jestliže sloučenina vzorce (XII) je cyklický sekundární amin, jako kondenzační prostředek se výhodně použije HATU a dále se reakce výhodně provede v přítomnosti kondenzačního aditiva jako je HOBT a podobně.

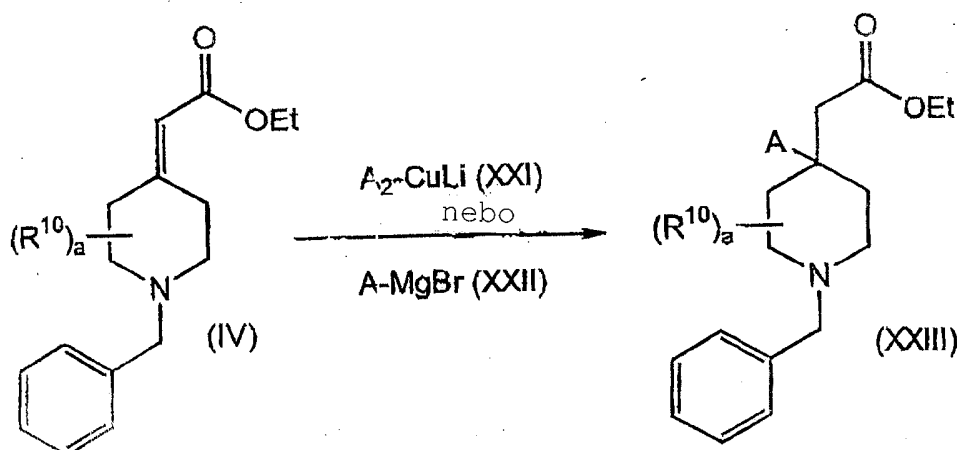
Sloučenina vzorce (XX) se pak nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce (IX) kde L^2 znamená proximální alkenylovou nebo proximální alkynylovou skupinu jako je

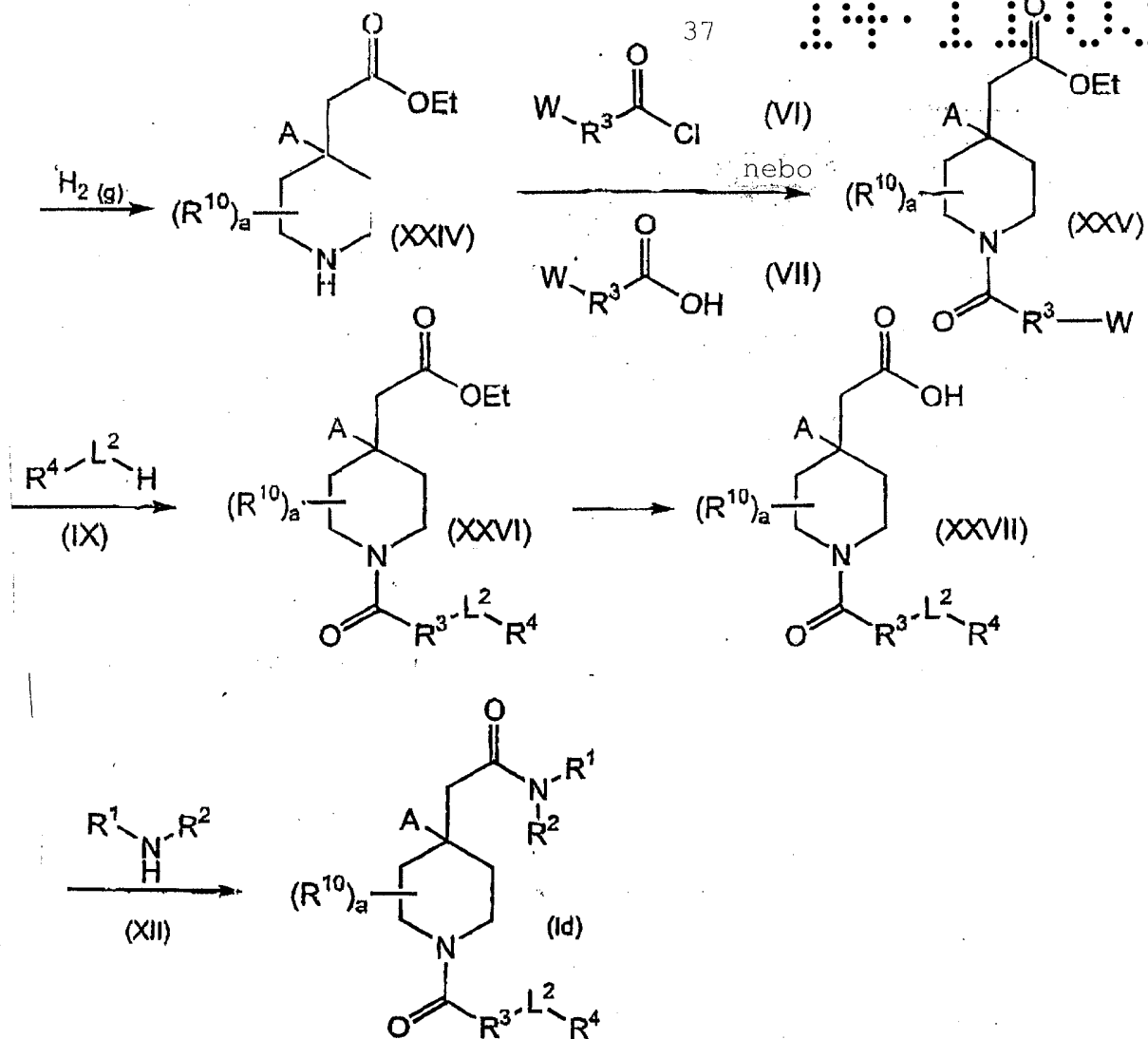


a podobně, v přítomnosti soli mědi jako je jodid mědný a podobně, v přítomnosti palladiového katalyzátoru jako je chlorid palladnatý, palladium-acetát, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ a podobně, v přítomnosti organické baze jako je TEA, DEA a podobně, v organickém rozpouštědle jako je DMF a podobně, při zvýšené teplotě výhodně při teplotě v rozmezí asi 80–130 °C, v uzavřené zkumavce, a připraví se tak odpovídající sloučenina obecného vzorce (Ic).

Sloučeniny obecného vzorce (I) ve kterých X znamená $\text{C}(\text{C}_1\text{--}\text{C}_6\text{alkyl})$, m znamená 1, L^1 znamená CH_2 , Y^1 znamená $\text{C}(\text{O})$ a Y^2 znamená $\text{C}(\text{O})$, je možné připravit způsobem znázorněným na schématu 4.

Schéma 4





Podle výše uvedeného způsobu se sloučenina vzorce (IV) připravená způsobem popsáním ve schématu 1 podrobí 1,4-adiční reakci na konjugovaný systém s vhodně substituovaným dialkylolithiumkupriem obecného vzorce (XXI), kde A znamená C_1-C_6 alkyl jako je dimethylolithiumkuprium, diethylolithiumkuprium a podobně, v přítomnosti etherového rozpouštědla jako je THF, ethylether a podobně, případně v přítomnosti Lewisovy kyseliny jako je BF_3 a podobně a připraví se tak odpovídající sloučenina obecného vzorce (XXIII).

Alternativně je možné sloučeninu (IV) podrobit 1,4-adiční reakci na konjugovaný systém s použitím Grignardova činidla obecného vzorce (XXII) kde A znamená C_1-C_6 alkylovou skupinu,

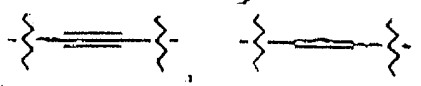
jako je methyilmagnesiumbromid, ethyilmagnesiumbromid a podobně, v přítomnosti mědného katalyzátoru jako je CuCl a podobně, v přítomnosti etherového rozpouštědla jako je diethylether, THF a podobně s výtěžkem odpovídající sloučeniny obecného vzorce (XXIII).

Pak se provede zpracováním s plynným vodíkem při zvýšeném tlaku v rozmezí přetlaku asi 45-50 psig ((310-345 kPa), v přítomnosti rozpouštědla jako je ethanol, methanol a podobně a v přítomnosti katalyzátoru jako je Pearlmanův katalyzátor nebo podobný deprotektace a redukce sloučeniny vzorce (XXIII), a získá se tak odpovídající sloučenina obecného vzorce (XXIV).

Sloučenina vzorce (XXIV) se potom nechá reagovat s vhodně substituovaným chloridem kyseliny obecného vzorce (VI) kde W znamená jod nebo brom, v přítomnosti organické baze jako je TEA, DIPEA a podobně, v halogenovaném rozpouštědle jako je dichlormethan, chloroform a podobně, při teplotě od asi 0 °C do teploty místnosti, s výtěžkem odpovídající sloučeniny obecného vzorce (XXV).

Alternativně se sloučenina vzorce (XXIV) nechá reagovat s vhodně substituovanou karboxylovou kyselinou obecného vzorce (VII) kde W znamená jod nebo brom, v přítomnosti kondenzačního prostředku jako je HATU, v přítomnosti kondenzačního aditiva jako je HOBT, v přítomnosti organické baze jako je TEA, DIPEA a podobně, v organickém rozpouštědle jako je DMF, dichlormethan, chloroform a podobně, a připraví se tak odpovídající sloučenina obecného vzorce (XXV).

Sloučenina vzorce (XXV) se pak nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce (IX) kde L² znamená proximální alkenylovou nebo proximální alkynylovou skupinu jako je



a podobně, v přítomnosti soli mědi jako je jodid mědný a podobně, v přítomnosti palladiového katalyzátoru jako je chlorid palladnatý, palladium-acetát, $\text{Pd(PPh}_3)_4$ a podobně, v přítomnosti organické baze jako je TEA, DEA a podobně, v organickém rozpouštědle jako je DMF a podobně, při zvýšené teplotě výhodně při teplotě v rozmezí asi 80-130 °C, v uzavřené zkumavce, a připraví se tak sloučenina obecného vzorce (XXVI).

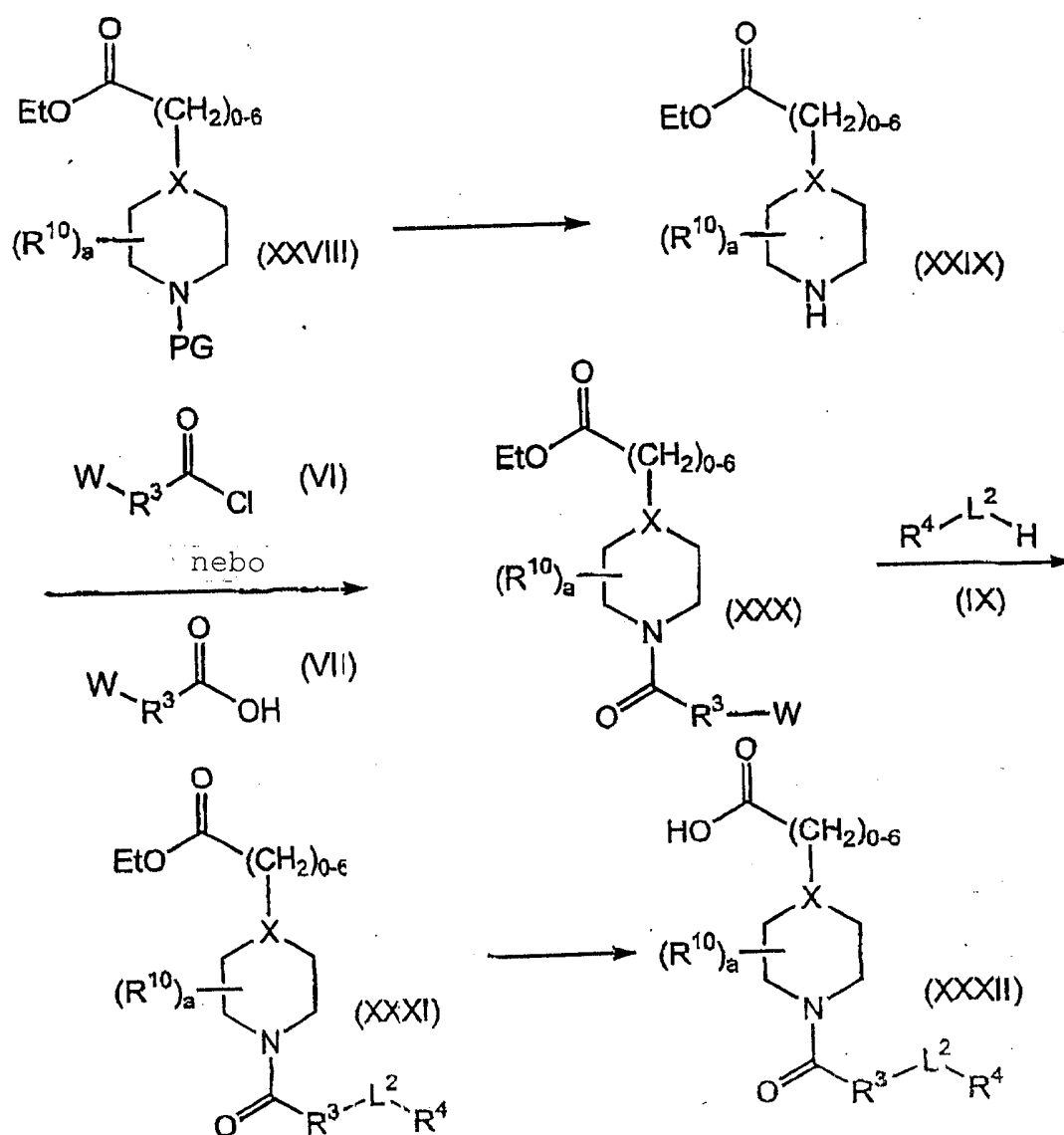
Sloučenina vzorce (XXVI) se pak nechá reagovat s vodnou bází jako je hydroxid lithný, hydroxid sodný, uhličitán draselný a podobně, v etherovém rozpouštědle jako je THF, dioxan a podobně, a získá se odpovídající sloučenina obecného vzorce (XXVII).

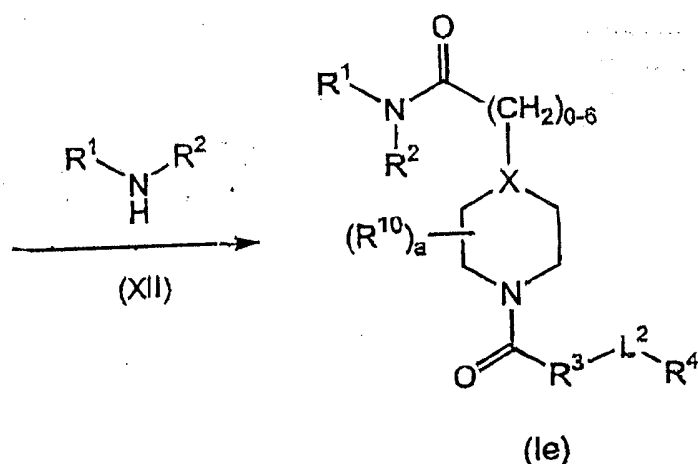
Sloučenina vzorce (XXVII) se pak kondenzuje s vhodně substituovaným aminem obecného vzorce (XII) v přítomnosti kondenzačního prostředku jako je isobutylchlorformiát, HATU a podobně, v přítomnosti organické baze jako je TEA, DIPEA a podobně, v halogenovaném rozpouštědle jako je dichlormethan, chloroform a podobně, při teplotě od asi 0 °C do teploty místnosti a získá se tak odpovídající sloučenina obecného vzorce (Id).

Jestliže sloučenina vzorce (XII) je sekundární amin, jako kondenzační prostředek se výhodně použije HATU. Jestliže sloučenina vzorce (XII) je cyklický sekundární amin, jako kondenzační prostředek se výhodně použije HATU a dále se reakce výhodně provede v přítomnosti kondenzačního aditiva jako je HOBt a podobně.

Sloučeniny obecného vzorce (I) ve kterých m znamená 1, L^1 znamená $(CH_2)_{0-6}$, Y^1 znamená $C(O)$ a Y^2 znamená $C(O)$, je možné připravit způsobem znázorněným na schématu 5.

Schéma 5





Podle výše uvedeného způsobu se ze sloučeniny obecného vzorce (XXVIII), což je sloučenina známá nebo sloučenina připravená známými způsoby, kde PG znamená chránicí skupinu jako je BOC, benzyl, Fmoc a podobně, sejme některým způsobem známým v oboru chránicí skupina (například je-li chránicí skupinou skupina labilní v kyselém prostředí, deprotektace se provede kyselinou jako je TFA, HCl a podobně; je-li chránicí skupinou benzylová skupina, deprotektace se provede plynným vodíkem při přetlaku asi 45-50 psig ((310-345 kPa), v přítomnosti rozpouštědla jako je ethanol, methanol a podobně a v přítomnosti katalyzátoru jako je Pearlmanův katalyzátor nebo podobný) a získá se tak odpovídající sloučenina obecného vzorce (XXIX).

Sloučenina vzorce (XXIX) se potom nechá reagovat s vhodně substituovaným chloridem kyseliny obecného vzorce (VI) kde W znamená jod nebo brom, v přítomnosti organické báze jako je TEA, DIPEA a podobně, v halogenovaném rozpouštědle jako je dichlormethan, chloroform a podobně, při teplotě od asi 0 °C do teploty místnosti, s výtěžkem odpovídající sloučeniny obecného vzorce (XXX).

Alternativně se sloučenina vzorce (XXIX) nechá reagovat s vhodně substituovanou karboxylovou kyselinou obecného vzorce

(VII) kde W znamená jod nebo brom, v přítomnosti kondenzačního prostředku jako je HATU, v přítomnosti kondenzačního aditiva jako je HOBT, v přítomnosti organické baze jako je TEA, DIPEA a podobně, v organickém rozpouštědle jako je DMF, dichlormethan, chloroform a podobně, a připraví se tak odpovídající sloučenina obecného vzorce (XXX).

Sloučenina vzorce (XXX) se pak nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce (IX) kde L^2 znamená proximální alkenylovou nebo proximální alkynylovou skupinu jako je



a podobně, v přítomnosti soli mědi jako je jodid mědný a podobně, v přítomnosti palladiového katalyzátoru jako je chlorid palladnatý, palladium-acetát, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ a podobně, v přítomnosti organické baze jako je TEA, DEA a podobně, v organickém rozpouštědle jako je DMF a podobně, při zvýšené teplotě výhodně při teplotě v rozmezí asi 80-130 °C, v uzavřené zkumavce, a připraví se tak sloučenina obecného vzorce (XXXI).

Sloučenina vzorce (XXVI) se pak nechá reagovat s vodnou bazí jako je hydroxid lithný, hydroxid sodný, uhličitán draselný a podobně, v etherovém rozpouštědle jako je THF, dioxan a podobně, a získá se odpovídající sloučenina obecného vzorce (XXXII).

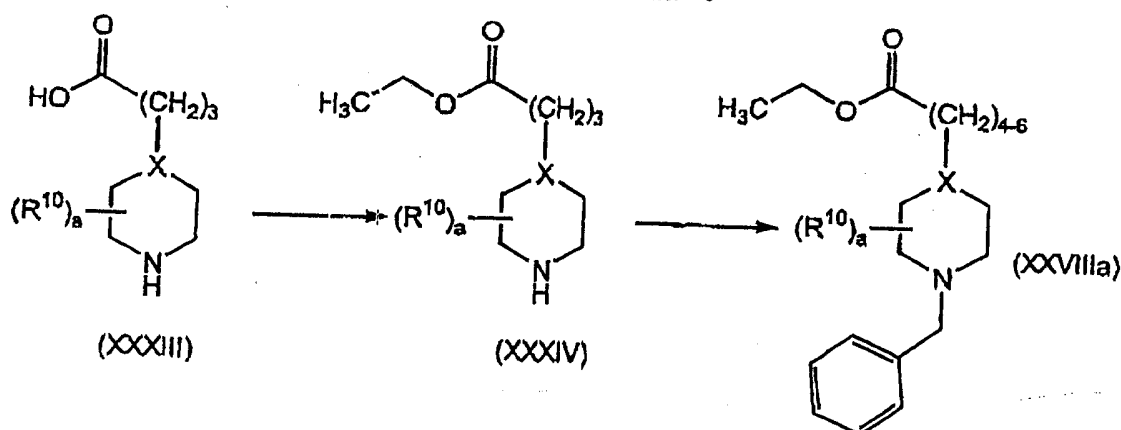
Sloučenina vzorce (XXXII) se pak kondenzuje s vhodně substituovaným aminem obecného vzorce (XII) v přítomnosti kondenzačního prostředku jako je isobutylchlorformiát, HATU a podobně, v přítomnosti organické baze jako je TEA, DIPEA a podobně, v halogenovaném rozpouštědle jako je dichlormethan, chloroform a podobně, při teplotě od asi 0 °C do teploty

místnosti a získá se tak odpovídající sloučenina obecného vzorce (Ie).

Jestliže sloučenina vzorce (XII) je sekundární amin, jako kondenzační prostředek se výhodně použije HATU. Jestliže sloučenina vzorce (XII) je cyklický sekundární amin, jako kondenzační prostředek se výhodně použije HATU a dále se reakce výhodně provede v přítomnosti kondenzačního aditiva jako je HOBT a podobně.

Sloučeniny obecného vzorce (XXVII), ve kterých L^1 znamená $(CH_2)_{4-6}$ a PG znamená benzylovou skupinu je možné připravit způsobem znázorněným ve schématu 6.

Schéma 6



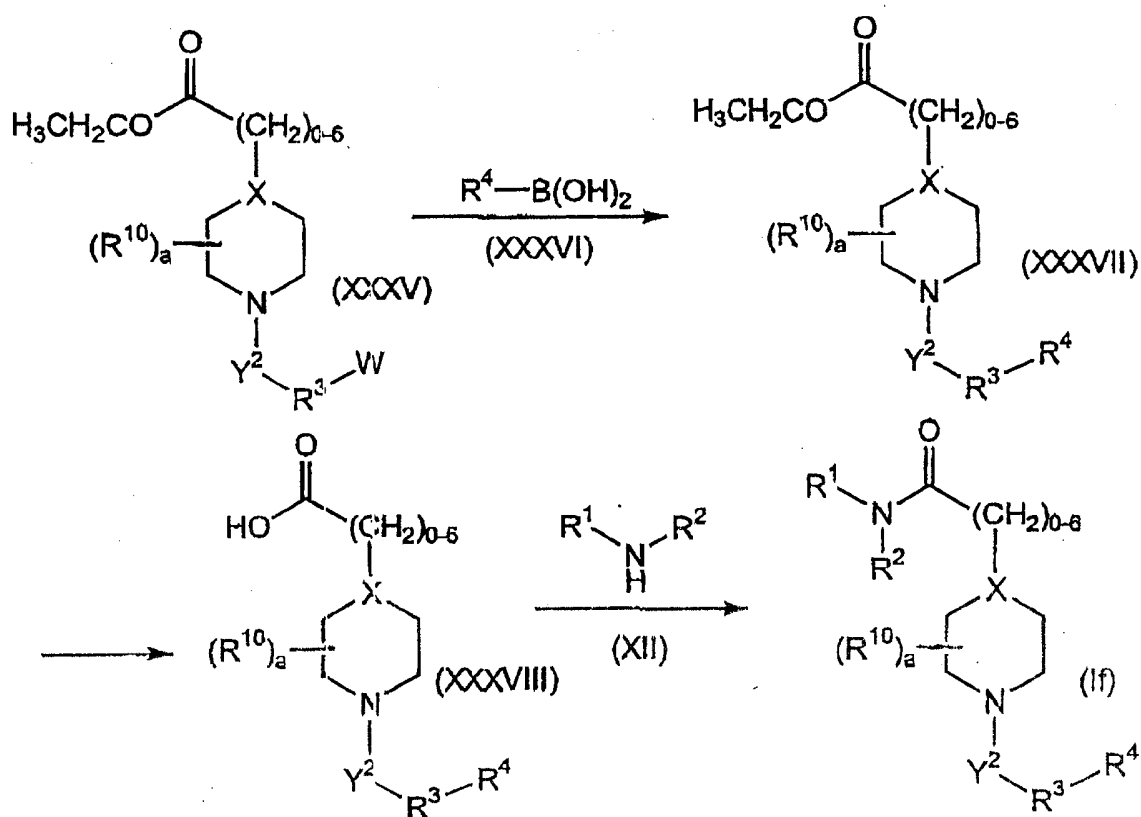
Podrobněji, sloučenina obecného vzorce (XXXIII), což je sloučenina známá, se nechá reagovat s alkoholem jako je methanol, ethanol a podobně v přítomnosti kyseliny jako je TFA, HCl a podobně a následně se na aminovou skupinu zavede chránící skupina reakcí s benzylohalogenidem v přítomnosti baze jako je TEA, pyridin a podobně, v organickém rozpouštědle jako je DMF, THF a podobně, s výtěžkem odpovídající sloučeniny obecného vzorce (XXXIV).

Sloučenina vzorce (XXXIV) se pak podrobí postupné

homologaci reakcí s Br_2CHLi a potom s butyllithiem, výhodně při teplotě v rozmezí od teploty místnosti do asi 100°C za výtěžku odpovídající sloučeniny obecného vzorce (XXVIIIa). U sloučenin obecného vzorce (XXVIIIa) ve kterých L znamená $(\text{CH}_2)_4$ se homologace provede jednou, u sloučenin obecného vzorce (XXVIIIa) ve kterých L znamená $(\text{CH}_2)_5$ se homologace provede dvakrát, a u sloučenin obecného vzorce (XXVIIIa) ve kterých L znamená $(\text{CH}_2)_6$ se homologace provede třikrát.

Sloučeniny obecného vzorce (I) ve kterých n znamená 0 (tj. neobsahuje L^2) a Y^2 znamená $\text{C}(\text{O})$ nebo SO_2 je možné připravit způsobem znázorněným ve schématu 7.

Schéma 7



Podrobněji, uvedený způsob zahrnuje reakci sloučeniny obecného vzorce (XXXV), což je sloučenina známá nebo sloučenina připravená známými způsoby, s vhodně substituovanou sloučeninou obecného vzorce (XXXVI) v přítomnosti palladiového katalyzátoru jako je tetrakis(trifenylfosfin)palladium (0), bis(trifenylfosfin)palladium(II)-chlorid, palladium-acetát a podobně, v přítomnosti baze jako uhličitan sodný, uhličitan cesný a podobně, v organickém alkoholu jako je ethanol, methanol a podobně, v organickém rozpouštědle jako je toluen, xylen a podobně, při teplotě v rozmezí okolo asi teploty zpětného toku, za výtěžku odpovídající sloučeniny obecného vzorce (XXXVII).

Sloučenina vzorce (XXXVII) se pak hydrolyzuje reakcí s vodným roztokem baze jako je LiOH, NaOH, K₂CO₃ a podobně, v etherovém rozpouštědle jako je THF, dioxan a podobně, za výtěžku odpovídající sloučeniny obecného vzorce (XXXVIII).

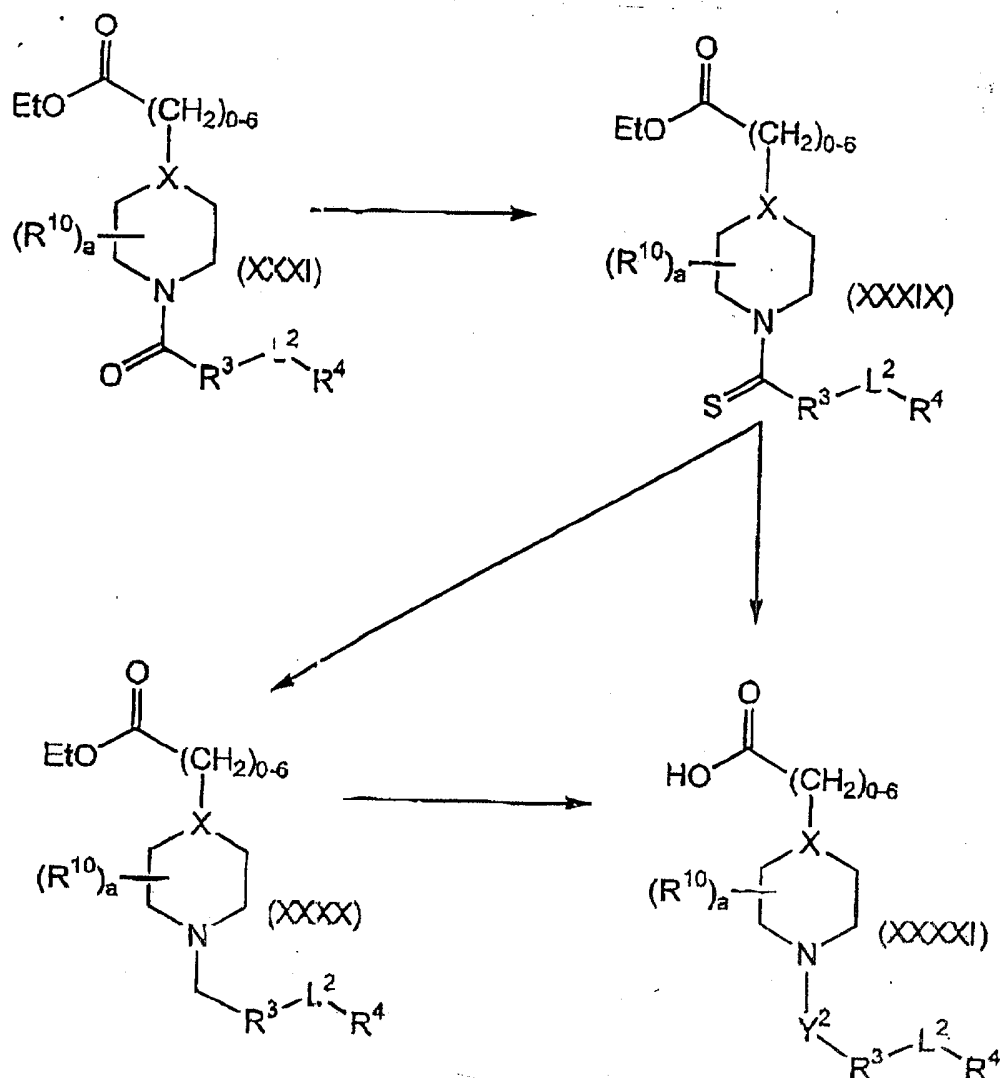
Sloučenina vzorce (XXXVIII) se pak kondenzuje s vhodně substituovaným aminem obecného vzorce (XII) v přítomnosti kondenzačního prostředku jako je isobutylchlorformiát, HATU a podobně, v přítomnosti organické baze jako je TEA, DIPEA a podobně, v halogenovaném rozpouštědle jako je dichlormethan, chloroform a podobně, při teplotě od asi 0 °C do teploty místnosti a získá se tak odpovídající sloučenina obecného vzorce (If).

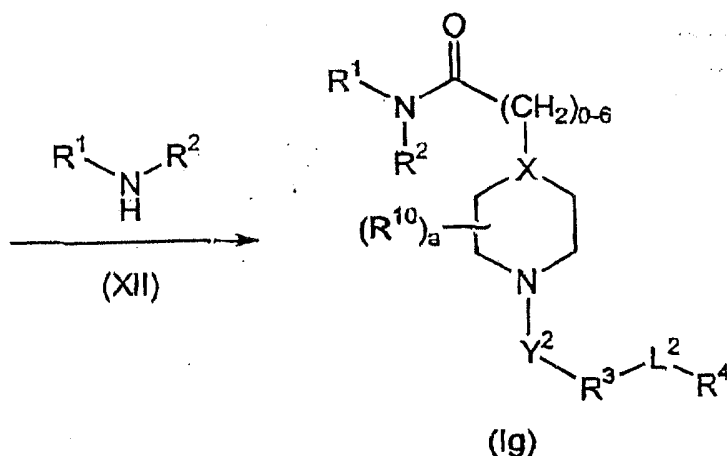
Jestliže sloučenina vzorce (XII) je sekundární amin, jako kondenzační prostředek se výhodně použije HATU. Jestliže sloučenina vzorce (XII) je cyklický sekundární amin, jako kondenzační prostředek se výhodně použije HATU a dále se

reakce výhodně provede v přítomnosti kondenzačního aditiva jako je HOBT a podobně.

Sloučeniny obecného vzorce (I) ve kterých Y^2 znamená CH_2 nebo $C(S)$ je možné připravit způsobem znázorněným ve schématu 8.

Schéma 8





Podle schématu 8 se reakcí sloučeniny vzorce (XXXI), připravené způsobem podle schématu 5, s Lawessonovým činidlem připraví odpovídající sloučenina obecného vzorce (XXXIX).

Sloučenina vzorce (XXXIX) se pak redukuje v přítomnosti niklového katalyzátoru jako je Raneyův nikl, borid niklu a podobně, v přítomnosti etherového rozpouštědla jako je THF, methanolu, ethanolu a podobně, s výtěžkem odpovídající sloučeniny obecného vzorce (XXXX).

Sloučenina vzorce (XXXX) se pak hydrolyzuje reakcí s vodným roztokem base jako je LiOH, NaOH, K_2CO_3 a podobně, v etherovém rozpouštědle jako je THF, dioxan a podobně, za výtěžku odpovídající sloučeniny obecného vzorce (XXXXI), kde Y^2 znamená CH_2 .

Alternativně se hydrolyzuje přímo sloučenina vzorce (XXXIX) reakcí s vodným roztokem base jako je LiOH, NaOH, K_2CO_3 a podobně, v etherovém rozpouštědle jako je THF, dioxan a podobně, za výtěžku odpovídající sloučeniny obecného vzorce (XXXXI), kde Y^2 znamená $C(S)$.

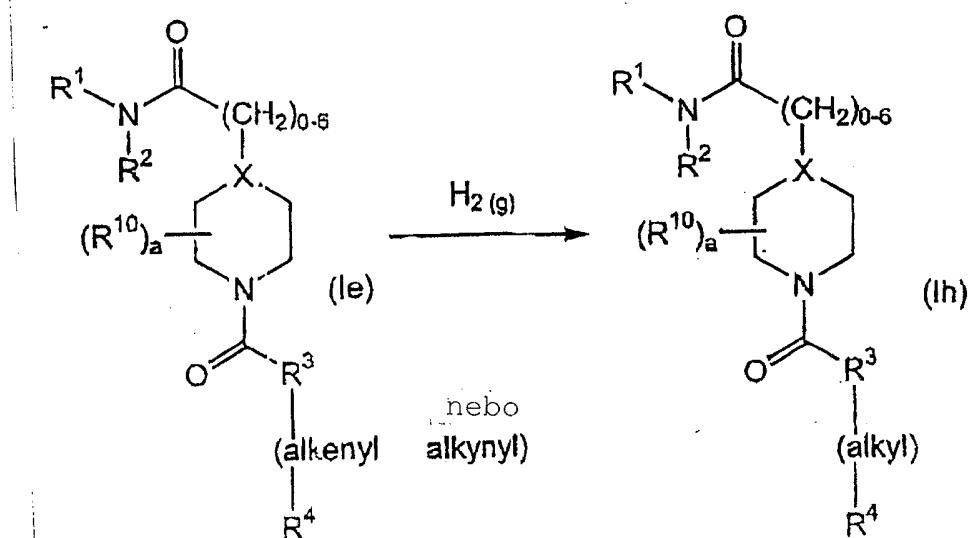
Sloučenina vzorce (XXXXI) se pak kondenzuje s vhodně substituovaným aminem obecného vzorce (XII) v přítomnosti

kondenzačního prostředku jako je isobutylchlorformiát, HATU a podobně, v přítomnosti organické baze jako je TEA, DIPEA a podobně, v halogenovaném rozpouštědle jako je dichlormethan, chloroform a podobně, při teplotě od asi 0 °C do teploty místnosti a získá se tak odpovídající sloučenina obecného vzorce (Ig).

Jestliže sloučenina vzorce (XII) je sekundární amin, jako kondenzační prostředek se výhodně použije HATU. Jestliže sloučenina vzorce (XII) je cyklický sekundární amin, jako kondenzační prostředek se výhodně použije HATU a dále se reakce výhodně provede v přítomnosti kondenzačního aditiva jako je HOBT a podobně.

Sloučeniny obecného vzorce (I) ve kterých L^2 znamená C_2 - C_8 alkylovou skupinu je možné připravit způsobem znázorněným ve schématu 9.

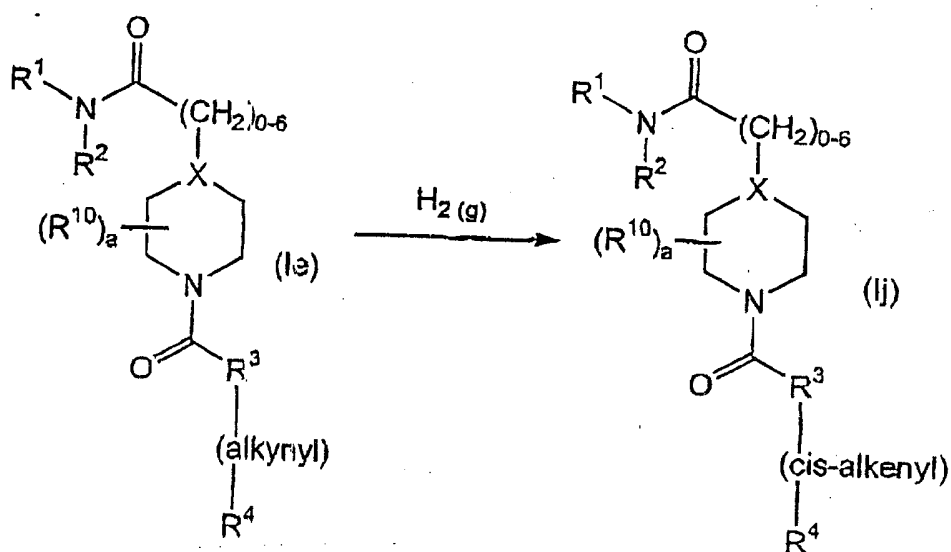
Schéma 9



Podrobněji se podle výše uvedeného schématu provede redukce sloučeniny vzorce (Ie) připravené způsobem podle schématu 5 ve které L^2 znamená C_2-C_8 alkenylovou nebo C_2-C_8 alkynylovou skupinu zpracováním s plynným vodíkem s použitím přetlaku v rozmezí asi 5 až 50 psig (tj. 34,5 až 344,7 kPa) v přítomnosti hydrogenačního katalyzátoru jako je palladium na uhlíku, hydroxid palladnatý, platina na uhlíku, tris(trifenylfosfin)rhodium(I)-chlorid (Wilkinsonův katalyzátor) a podobně, v přítomnosti alkoholu jako je methanol, ethanol a podobně, za výtěžku odpovídající sloučeniny obecného vzorce (Ih).

Sloučeniny obecného vzorce (I) ve kterých L^2 znamená cis- C_2-C_8 alkenylovou skupinu je možné připravit způsobem znázorněným ve schématu 10.

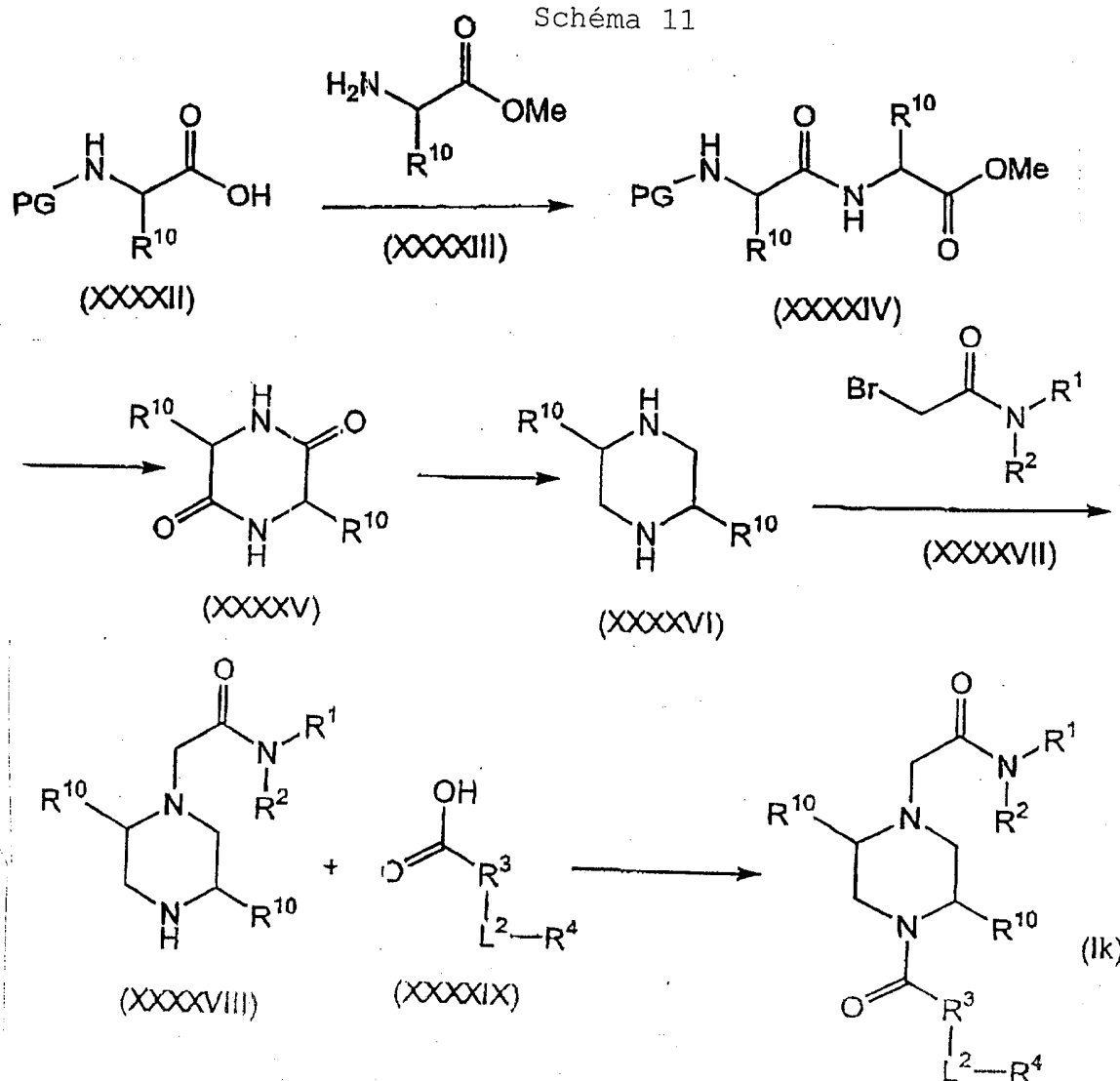
Schéma 10



Podrobněji se podle výše uvedeného schématu provede selektivní redukce sloučeniny vzorce (Ie) připravené způsobem podle schématu 5 ve které L^2 znamená C_2-C_8 alkynylovou skupinu hydrogenací (tj. zpracováním s plynným vodíkem s použitím přetlaku vodíku v rozmezí asi 2 až 50 psig (tj. 13,8 až 344,7 kPa)ů v přítomnosti Lindlarova katalyzátoru, v organickém rozpouštědle jako je ethyl-acetát, ethanol a podobně, za výtěžku odpovídající cis-alkenylové sloučeniny obecného vzorce (Ij).

Sloučeniny obecného vzorce (I) ve kterých X znamená N, m je 1, L^1 znamená CH_2 , Y^1 znamená $C(O)$ a Y^2 znamená $C(O)$ je možné alternativně připravit způsobem znázorněným ve schématu 11.

Schéma 11



Konkrétněji, podle výše uvedeného schématu aminokyselina obecného vzorce (XXXXII), kde PG znamená chránicí skupinu aminoskupiny jako je terc-butoxykarbonyl, benzyloxykarbonyl a podobně, reaguje s kondenzačním prostředkem jako je isobutylchlorformiát, HATU, benzotriazol-1-yloxytris(dimethyl-amino)fosfonium-hexafluorofosfát a podobně, v organickém rozpouštědle jako je dichlormethan, chloroform, tetrahydrofuran a podobně a dále se zpracuje s vhodně substituovanou aminokyselinou obecného vzorce (XXXXIII) jako methylester glycin, methylester alaninu, methylester fenylalaninu a podobně, kde skupina R^{10} jako substituent sloučeniny vzorce (XXXXII) a R^{10} jako substituent sloučeniny (XXXXIII) jsou zvolené nezávisle, a připraví se tak odpovídající sloučenina obecného vzorce (XXXXIV).

Chránicí skupina na sloučenině obecného vzorce (XXXXIV) se odstraní známými způsoby; například v případě kdy PG znamená BOC se uvedená sloučenina zpracuje s kyselinou jako je kyselina mravenčí, kyselina octová, kyselina trifluoroctová a podobně, zahříváním při zvýšené teplotě, výhodně při teplotě v rozmezí asi 95-110 °C, v organickém rozpouštědle jako je bytylalkohol, toluen a podobně čímž se připraví sloučenina obecného vzorce (XXXXV).

Sloučenina vzorce (XXXXV) se pak zpracuje s redukčním prostředkem jako je boran, hydrid lithno-hlinitý, tetrahydroboritan sodný a podobně, v organickém rozpouštědle jako je THF, diethylether a podobně, čímž se připraví odpovídající sloučenina obecného vzorce (XXXXVI).

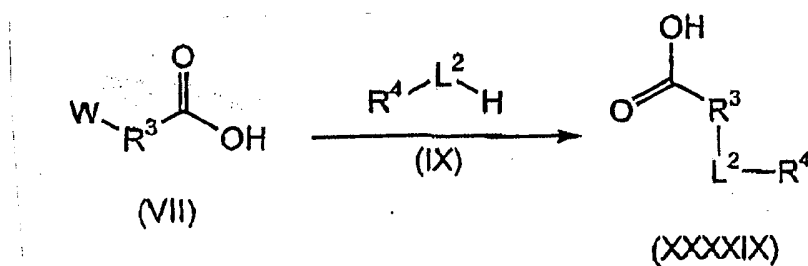
Sloučenina vzorce (XXXXVI) se pak podrobí reakci s vhodně substituovanou sloučeninou obecného vzorce (XXXVII).

v přítomnosti baze jako je terc-butoxid draselný, hydrid sodný a podobně v organickém rozpouštědle jako je THF, diethylether a podobně, čímž se připraví odpovídající sloučenina obecného vzorce (XXXXVIII).

Sloučenina vzorce (XXXXVIII) se pak nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce (XXXXIX) v přítomnosti kondenzačního prostředku jako je oxalylchlorid, benzotriazol-1-yl-oxytris(dimethylamino)fosfoniumhexafluorofosfát, HATU a podobně, v přítomnosti organické baze jako je TEA, DIPEA a podobně, v organickém rozpouštědle jako je dichlormethan, chloroform, THF a podobně, čímž se připraví odpovídající sloučenina obecného vzorce (Ik).

Sloučeniny obecného vzorce (XXXXIX) je možné připravit způsobem znázorněným ve schématu 12.

Schéma 12



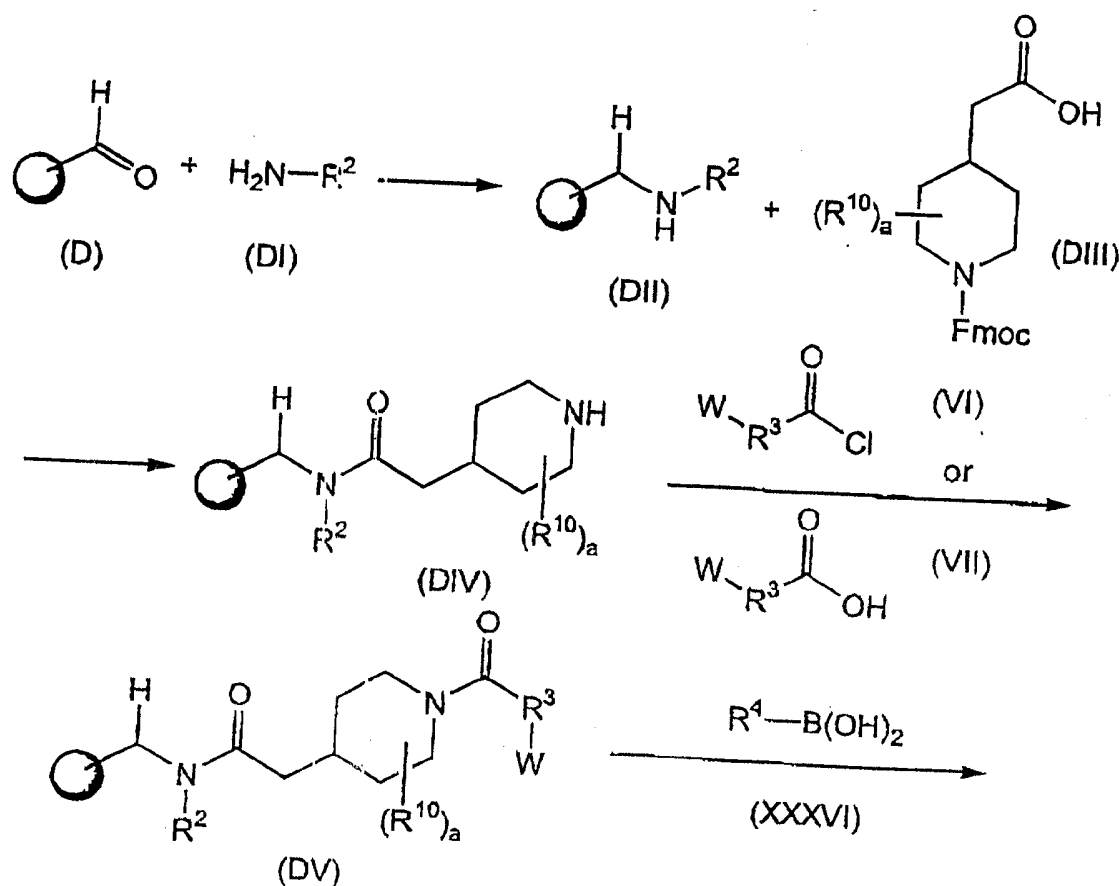
Podrobněji se podle výše uvedeného způsobu sloučenina obecného vzorce (VII) ve které W znamená jod, brom, triflát a podobně nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce (IX), ve které L^2 znamená proximální alkenovou nebo proximální alkenylovou skupinu jako je

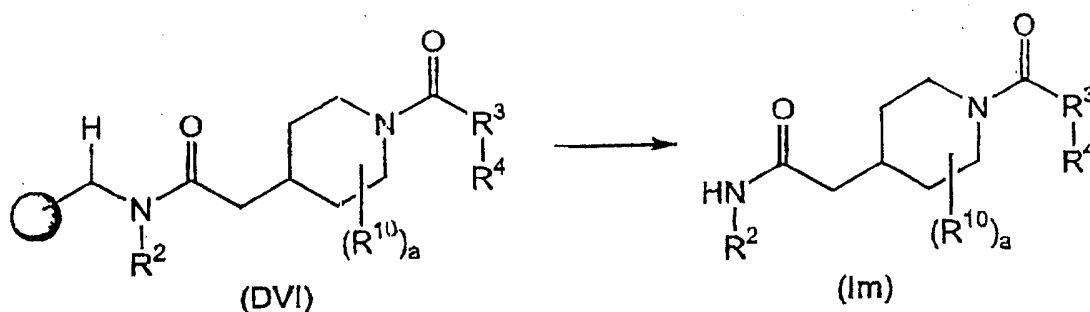


a podobně, v přítomnosti soli mědi jako je jodid mědný, chlorid mědný a podobně, v přítomnosti palladiového katalyzátoru jako je chlorid palladnatý, palladium-acetát, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ a podobně, v přítomnosti organické báze jako je TEA, DEA a podobně, v organickém rozpouštědle jako je DMF a podobně, při zvýšené teplotě výhodně při teplotě v rozmezí asi 80–130 °C, v uzavřené zkumavce, a připraví se tak sloučenina obecného vzorce (XXXXIX).

Sloučeniny obecného vzorce (I) ve kterých X znamená CH_2 , m je 1, L^1 znamená CH_2 , Y^1 znamená $\text{C}(\text{O})$, R^1 znamená H, Y^2 znamená $\text{C}(\text{O})$ a n je 0 (L^2 nemá žádný význam) je možné alternativně připravit způsobem znázorněným ve schématu 13.

Schéma 13





Specifičtěji se pryskyřice s navázanou aldehydovou skupinou obecného vzorce (D), což je sloučenina známá (například pryskyřice FMPB firmy Irori (substituce 1,02 mM/g)) nechá reagovat s primárním aminem obecného vzorce (DI) v organickém rozpouštědle jako je DMF, DCE, DCM a podobně, v přítomnosti kyseliny jako je HCl, TFA, kyselina octová a podobně, v přítomnosti kondenzačního činidla jako je trimethylorthoformiát, molekulová síta a podobně a připraví se tak sloučenina obecného vzorce (DII).

Sloučenina vzorce (DII) se pak nechá reagovat s Fmoc-(4-karboxymethyl)piperidinem obecného vzorce (DIII), což je sloučenina známá nebo sloučenina připravená známými způsoby, v přítomnosti kondenzačního prostředku jako je 2-chlor-1,3-dimethylimidazolium-chlorid, HATU a podobně, případně v přítomnosti kondenzačního aditiva jako je HOBT, HOAT a podobně, v přítomnosti organické baze jako je TEA, DIPEA a podobně, v rozpouštědle jako je DMF, dichlormethan, DCE a podobně s následnou deprotekcí 25% piperidinem v DMF, tetrabutylamonium-fluoridem v DMF a podobně, čímž se připraví odpovídající sloučenina obecného vzorce (DIV).

Sloučenina vzorce (DIV) se potom nechá reagovat s vhodně substituovaným chloridem kyseliny obecného vzorce (VI) kde W

znamená jod nebo brom, v přítomnosti organické baze jako je TEA, DIPEA a podobně, v halogenovaném rozpouštědle jako je dichlormethan, DCE a připraví se tak odpovídající sloučenina obecného vzorce (DV).

Alternativně se sloučenina vzorce (DIV) nechá reagovat s vhodně substituovanou karboxylovou kyselinou obecného vzorce (VII) kde W znamená jod nebo brom, v přítomnosti kondenzačního prostředku jako je HATU, 2-chlor-1,3-dimethylimidazolium-chlorid a případně v přítomnosti kondenzačního aditiva jako je HOBT, HOAT a podobně, a v přítomnosti organické baze jako je TEA, DIPEA, pyridin a podobně, v organickém rozpouštědle jako je DMF, dichlormethan, DCE a podobně, a připraví se tak odpovídající sloučenina obecného vzorce (DV).

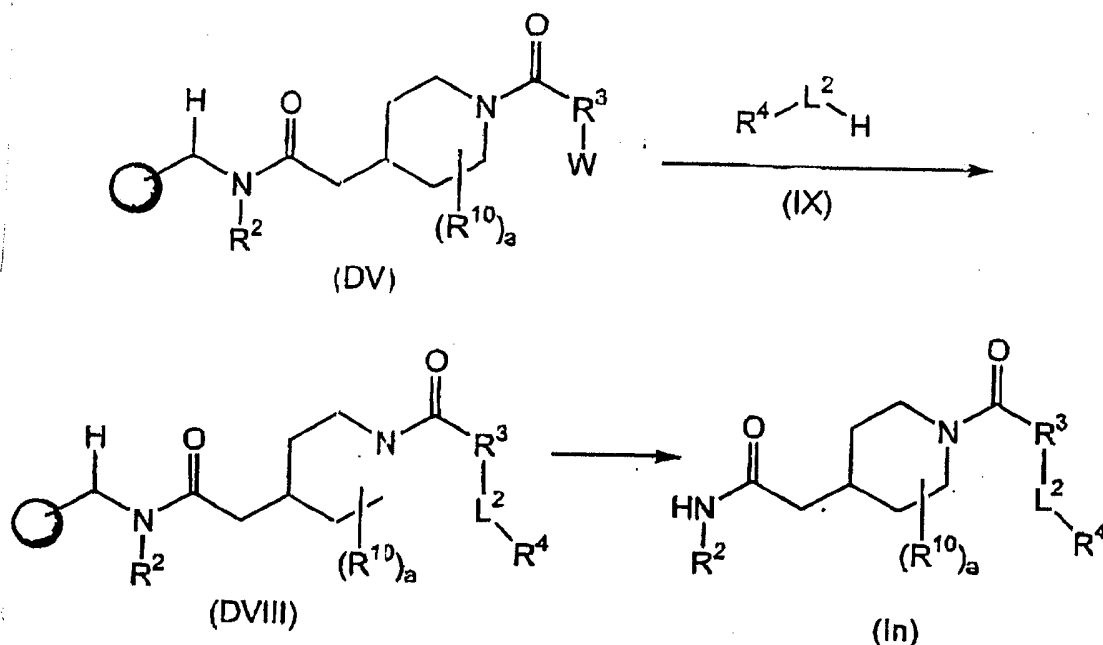
Sloučenina vzorce (DV) se pak nechá reagovat s vhodně substituovanou kyselinou boronovou (tj. substituovaným dihydroxyboranem) obecného vzorce (XXXVI) v přítomnosti palladiového katalyzátoru jako je palladium(II)-acetát, tetrakis(trifenylfosfin)palladium (0) a podobně, v přítomnosti baze jako je TEA, uhličitan draselný, uhličitan sodný a podobně, v rozpouštědle jako je DMF, při zvýšené teplotě výhodně při teplotě od asi 80 °C do asi 110 °C, čímž se připraví odpovídající sloučenina obecného vzorce (DVI).

Sloučenina vzorce (DVI) se pak odštěpí z pevného nosiče štěpícím prostředkem jakým je 25% kyselina trifluoroctová v dichlormethanu, DCE a podobně, kde štěpením při teplotě místnosti se získá odpovídající sloučenina obecného vzorce (Im).

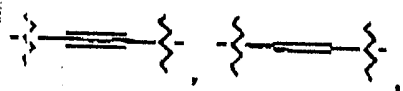
Sloučeniny obecného vzorce (I) ve kterých X znamená CH, m je 1, L¹ znamená CH₂, Y¹ znamená C(O), R¹ znamená H, Y² znamená

$C(O)$ a L^2 znamená C_2-C_8 alkenylovou nebo C_2-C_8 alkynylovou skupinu je možné připravit způsobem znázorněným ve schématu 14.

Schéma 14



Podle výše znázorněného schématu se sloučenina vzorce (DV) připravená způsobem popsáným ve schématu 1 nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce (IX) kde L^2 znamená proximální alkenylovou nebo proximální alkynylovou skupinu jako je



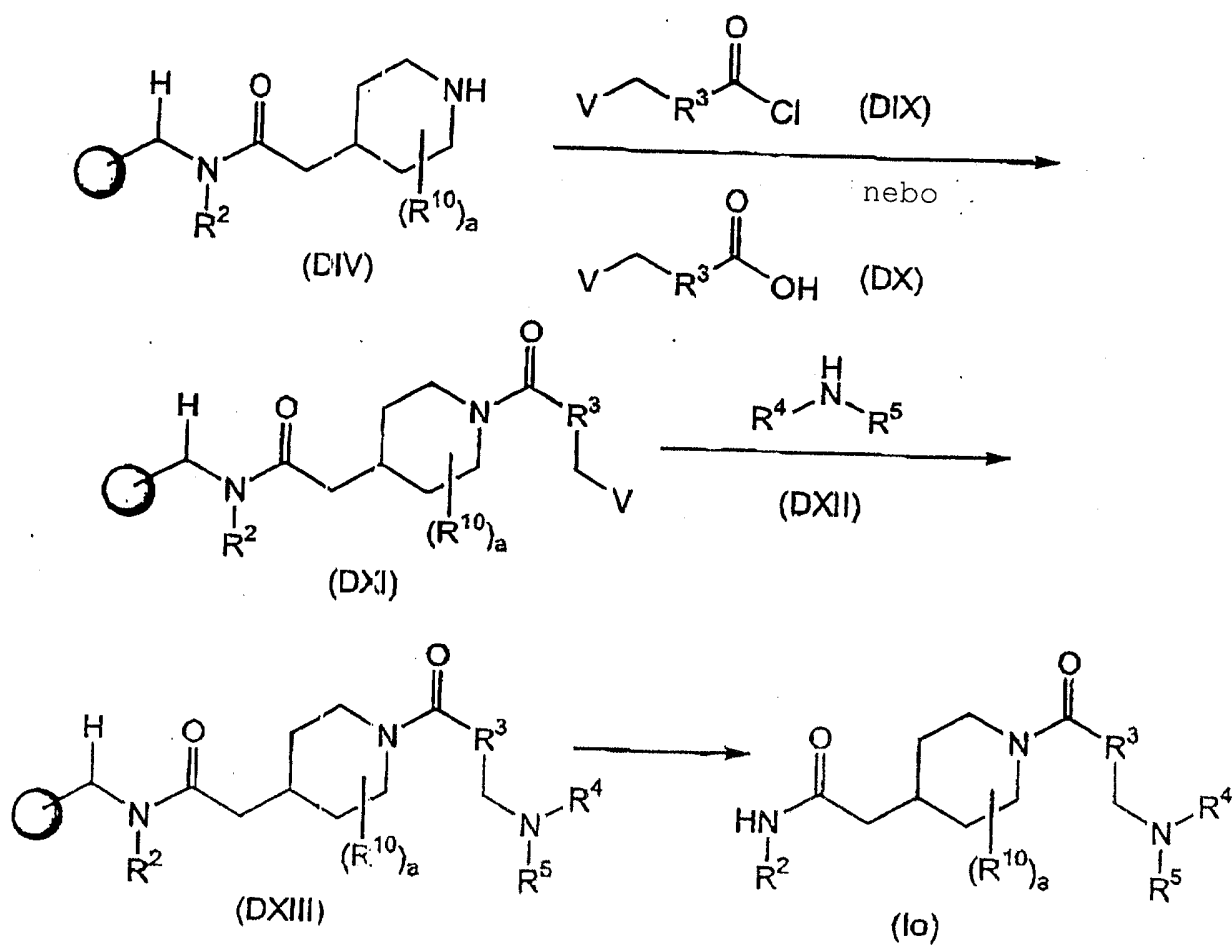
a podobně, v přítomnosti soli mědi jako je jodid mědný a podobně, v přítomnosti palladiového katalyzátoru jako je chlorid palladnatý, palladium(II)-acetát, tetrakis(trifenylfosfin)palladium (0) a podobně, v přítomnosti organické baze jako je TEA, DEA a podobně, v organickém rozpouštědle jako je DMF, toluen, dioxan a podobně, při zvýšené teplotě výhodně při teplotě v rozmezí asi 80-130 °C, čímž se připraví sloučenina obecného vzorce (DVIII).

Sloučenina vzorce (DVIII) se pak odštěpí z pevného nosiče štěpícím prostředkem jakým je 25% kyselina trifluoroctová

v dichlormethanu a podobně, kde štěpením při teplotě místnosti se získá odpovídající sloučenina obecného vzorce (In).

Sloučeniny obecného vzorce (I) ve kterých X znamená CH, m je 1, L¹ znamená CH₂, Y¹ znamená C(O), R¹ znamená H, n je 1, a L² znamená CH₂-NR⁵ a Y² znamená C(O) je možné připravit způsobem znázorněným ve schématu 15.

Schéma 15



Specifičtěji, sloučenina vzorce (DIV) připravená způsobem znázorněným ve schématu 13 se nechá reagovat s vhodně substituovaným chloridem kyseliny obecného vzorce (DIX) kde V znamená odštěpitelnou skupinu jako je jodid, bromid, O-tosyl a podobně v přítomnosti organické baze jako je TEA, DIPEA, uhličitan cesný a podobně, v halogenovaném rozpouštědle jako je dichlormethan, DMF, DCE a podobně, s výtěžkem odpovídající sloučeniny obecného vzorce (DXI).

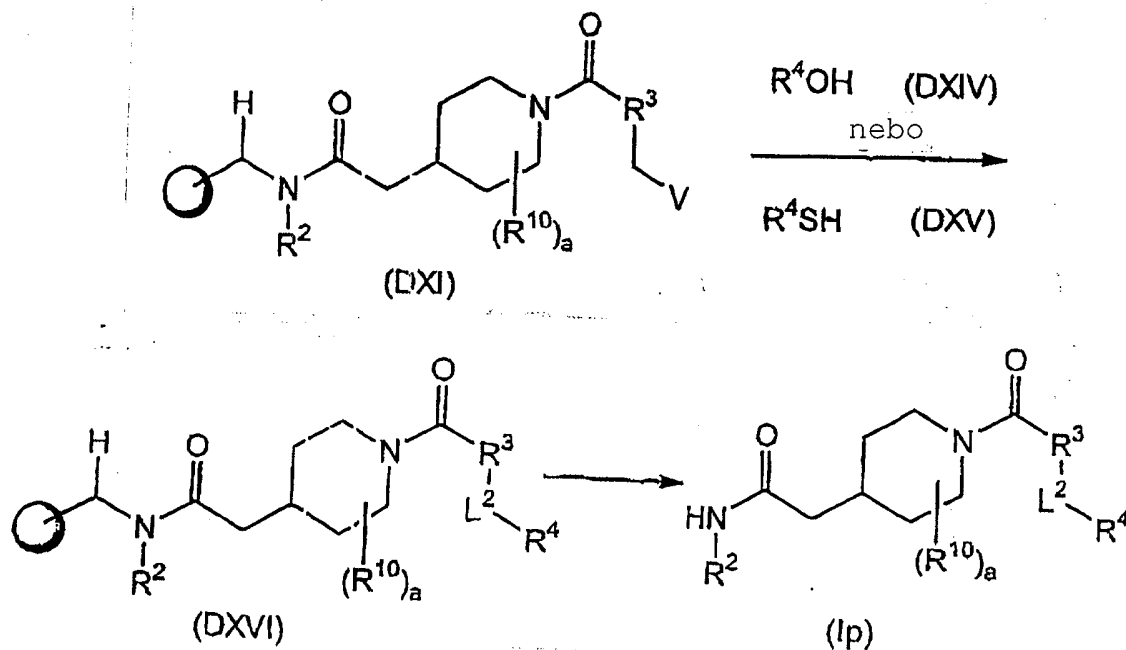
Alternativně se sloučenina vzorce (DIV) nechá reagovat s vhodně substituovanou karboxylovou kyselinou obecného vzorce (DX) kde V znamená odštěpitelnou skupinu jako je jodid, bromid, O-tosyl a podobně, v přítomnosti kondenzačního prostředku jako je HATU, 2-chlor-1,3-dimethylimidazolium-chlorid a podobně a případně v přítomnosti kondenzačního aditiva jako je HOBT, HOAT a podobně, a v přítomnosti organické baze jako je TEA, DIPEA, pyridin a podobně, v organickém rozpouštědle jako je DMF, dichlormethan, DCE a podobně, a připraví se tak odpovídající sloučenina obecného vzorce (DXI).

Sloučenina vzorce (DXI) se pak nechá reagovat s aminem obecného vzorce (DXII), kde R^5 má význam popsáný výše, v přítomnosti baze jako je uhličitan cesný, v rozpouštědle jako je DMF, DCM, DCE a podobně s výtěžkem odpovídající sloučeniny obecného vzorce (DXIII).

Sloučenina vzorce (DXIII) se pak odštěpí z pevného nosiče štěpícím prostředkem jakým je 25% kyselina trifluoroctová v dichlormethanu, DCE a podobně, kde štěpením se získá odpovídající sloučenina obecného vzorce (Io).

Sloučeniny obecného vzorce (I) ve kterých X znamená CH, m je 1, L^1 znamená CH_2 , Y^1 znamená $C(O)$, R^1 znamená H, n je 1, a L^2 znamená CH_2-O nebo CH_2-S a Y^2 znamená $C(O)$ je možné připravit způsobem znázorněným ve schématu 16.

Schéma 16

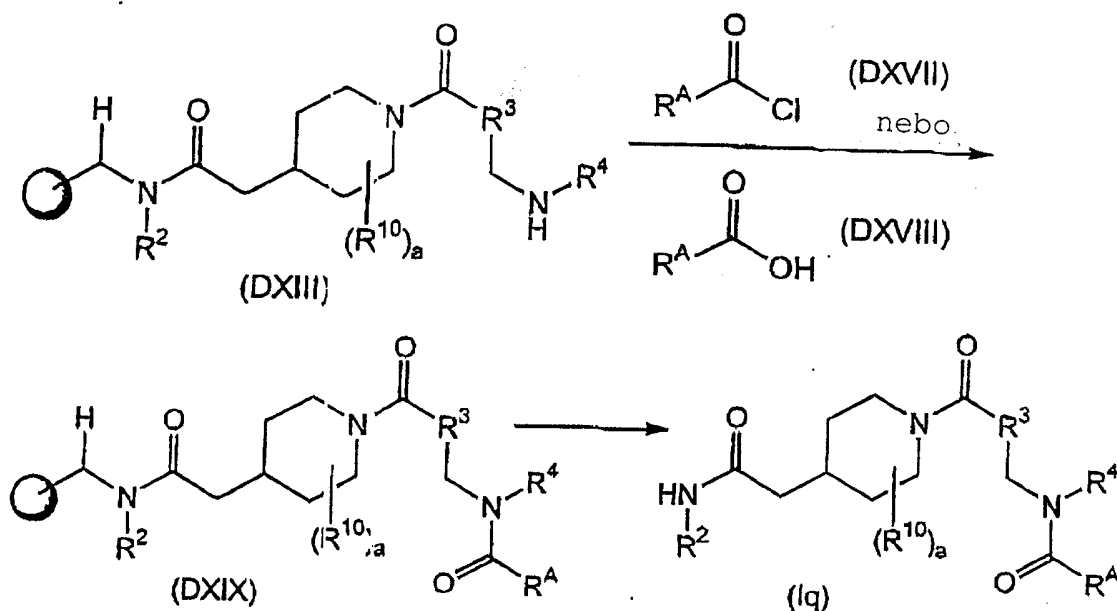


Podle schématu 16 se sloučenina vzorce (DXI) připravená způsobem podle schématu 15 se nechá reagovat se sloučeninou vzorce (DXIV) nebo sloučeninou vzorce (DXV), kde R^4 má význam uvedený výše, v přítomnosti baze jako je hydrid sodný, uhličitán cesný, terc-butoxid draselný a podobně, v rozpouštědle jako je DMF, DCM, N-methylmorfolin a podobně, s výtěžkem odpovídající sloučeniny obecného vzorce (DXVI).

Sloučenina vzorce (DXVI) se pak odštěpí z pevného nosiče štěpícím prostředkem jakým je 25% kyselina trifluoroctová v dichlormethanu, v dichlorethanu a podobně, kde štěpením se získá odpovídající sloučenina obecného vzorce (Ip).

Jestliže ve sloučenině obecného vzorce (DXIII) připravené způsobem podle schématu 15 R^5 znamená H, je případně možné aminovou část sloučeniny obecného vzorce (DXIII) dále substituovat a připravit tak sloučeninu obecného vzorce (I) ve které L^2 znamená CH_2-NR^5 , kde R^5 znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující $C(O)-C_1-C_6$ alkyl, $C(O)$ -aryl $C(O)$ -aralkyl, $C(O)$ -heteroaryl nebo $C(O)$ -heterocykloalkyl, způsobem znázorněným ve schématu 17.

Schéma 17



Specifičtěji popsáno, sloučenina vzorce (DXIII) připravená způsobem popsaným ve schématu 15 se nechá reagovat s vhodně substituovaným chloridem kyseliny obecného vzorce (DXVII), kde R^4 znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující C_1-C_6 alkyl, aryl, aralkyl, heteroaryl, a heterocykloalkyl kde skupiny ze skupiny zahrnující aryl, aralkyl, cykloalkyl, heteroaryl nebo heterocykloalkyl mohou být případně substituované jednou nebo dvěma substitučními skupinami zvolenými ze skupiny zahrnující halogen, hydroxy, C_1-C_6 alkyl,

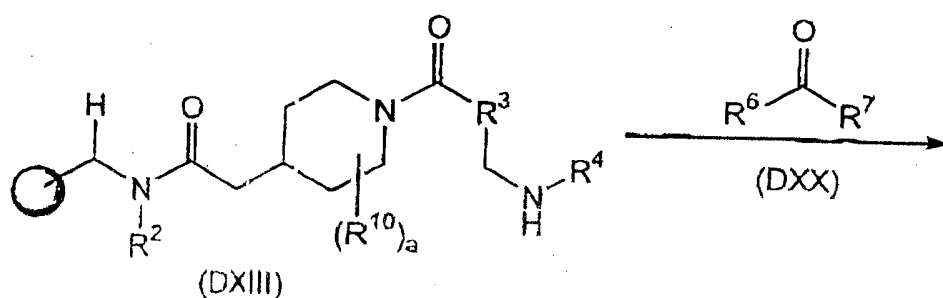
C₁-C₆alkoxy, halogenovaný C₁-C₆alkyl, halogenovaný C₁-C₆alkoxy, nitro, kyan, amino, C₁-C₄alkylamino nebo di(C₁-C₄alkyl)amino, v přítomnosti base jako je TEA, DIPEA, pyridin a podobně a v přítomnosti halogenovaného rozpouštědla jako je dichlormethan, dichlorethan a podobně, a připraví se tak odpovídající sloučenina obecného vzorce (DXIX).

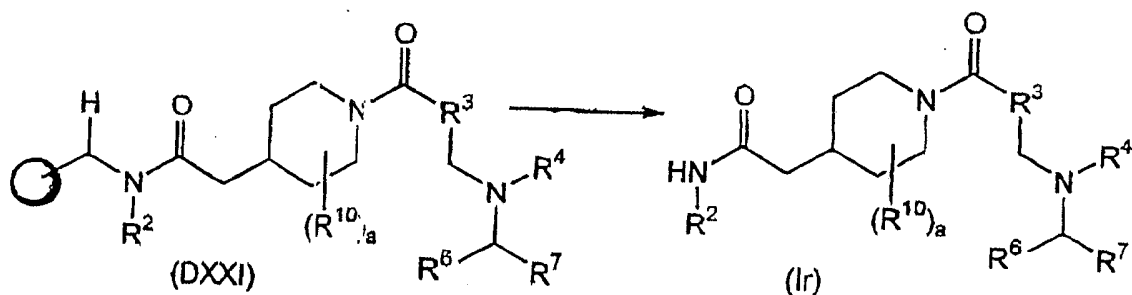
Alternativně se sloučenina vzorce (DXIII) nechá reagovat s vhodně substituovanou karboxylovou kyselinou obecného vzorce (DXVIII) kde R⁴ má význam uvedený výše, v přítomnosti kondenzačního prostředku jako je DIC, 2-chlor-1,3-dimethylimidazolium-chlorid, HOAT a podobně, případně v přítomnosti kondenzačních aditiv jako je HOBT, HOAT a podobně, a v přítomnosti organické base jako je TEA, DIPEA, pyridin a podobně, v organickém rozpouštědle jako je DMF, dichlormethan, dichlorethan a podobně, a připraví se tak odpovídající sloučenina obecného vzorce (DXIX).

Sloučenina vzorce (DXIX) se pak odštěpí z pevného nosiče štěpícím prostředkem jakým je 25% kyselina trifluoroctová v dichlormethanu, v dichlorethanu a podobně, kde štěpením se získá odpovídající sloučenina obecného vzorce (Iq).

Jestliže ve sloučenině obecného vzorce (DXIII) připravené způsobem podle schématu 15 R⁵ znamená H, je případně možné aminovou část sloučeniny obecného vzorce (DXIII) alternativním způsobem dále případně substituovat způsobem znázorněným ve schématu 18.

Schéma 18



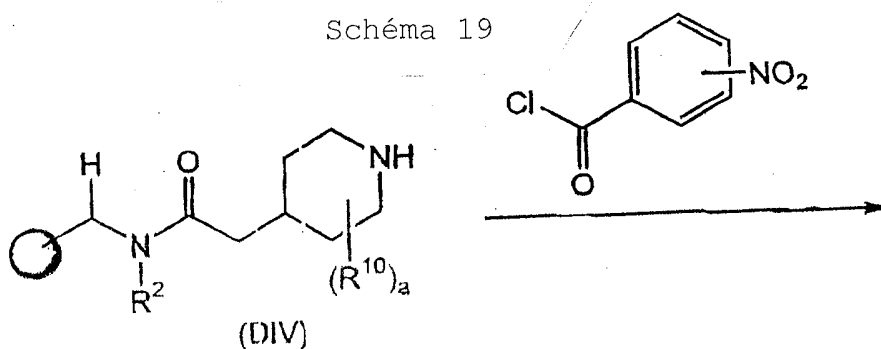


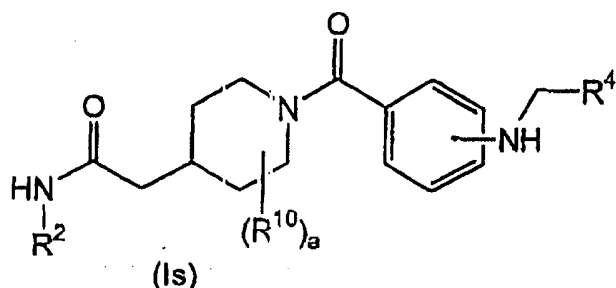
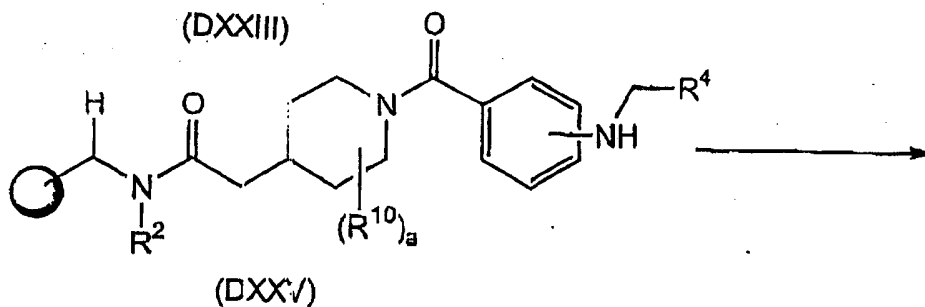
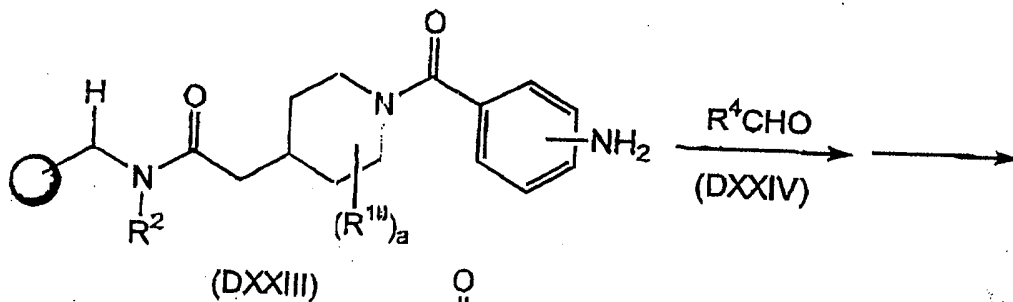
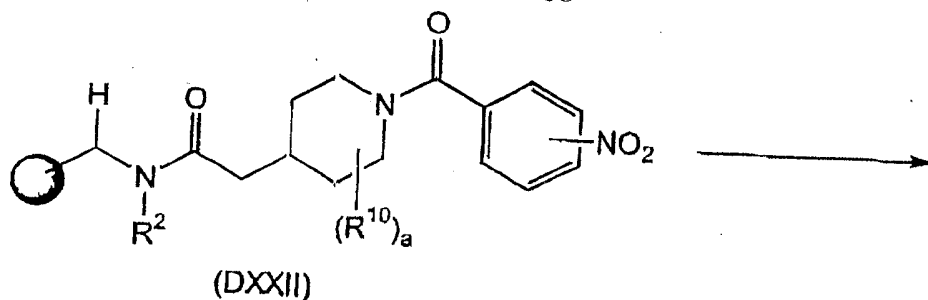
Podle způsobu popsaného ve schématu 18 se sloučenina vzorce (DXIII) připravená způsobem podle schématu 15 nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce (DXX), kde R^6 a R^7 mají výše uvedený význam, v rozpouštědle jako je DMF, DCM, DCE a podobně, v přítomnosti kyseliny jako je kyselina octová, TFA a podobně, v přítomnosti aditiva jako je TMOF, molekulová síta a podobně, a v přítomnosti redukčního prostředku jako je triacetoxyhydroboritan sodný, kyantrihydroboritan sodný a podobně, čímž se připraví odpovídající sloučenina obecného vzorce (DXXI).

Sloučenina vzorce (DXXI) se pak odštěpí z pevného nosiče štěpícím prostředkem jakým je 25% kyselina trifluorooctová v dichlormethanu, v dichlorethanu a podobně, kde štěpením se získá odpovídající sloučenina obecného vzorce (Ir).

Sloučeniny obecného vzorce (I) ve kterých X znamená CH, m je 1, L^1 znamená CH_2 , Y^1 znamená $C(O)$, Y^2 znamená $C(O)$, R^3 znamená fenylovou skupinu, n je 1 a L^2 znamená $NH-CH_2$, je možné připravit způsobem znázorněným ve schématu 19.

Schéma 19





Konkrétněji se způsobem podle schématu 19 sloučenina vzorce (DIV) připravená způsobem podle schématu 13 nechá reagovat s nitrobenzoylchloridem kde nitroskupina je v poloze 2-, 3-, nebo 4-, v množství ekvivalentním rozmezí asi 3 až asi 8 ekvivalentů, výhodně s asi 5 ekvivalenty, v přítomnosti organické baze jako je pyridin, TEA, DIPEA a podobně, kde uvedená base je obsažená v množství odpovídajícím rozmezí od asi 3 do asi 8 ekvivalentů, výhodně je v množství 6 ekvivalentů, v halogenovaném rozpouštědle jako je dichlormethan, chloroform a podobně, kde uvedeným způsobem se připraví sloučenina obecného vzorce (DXXII).

Sloučenina vzorce (DXXII) se pak redukuje zpracováním s redukčním činidlem jako je chlorid cínatý, NaBH_4 , chlorid železitý a podobně, v organickém rozpouštědle jako je DMF, N-methylpyrrolidinon, za obsahu asi 1 % (obj.) vody, a získá se tak odpovídající sloučenina obecného vzorce (DXXIII).

Sloučenina vzorce (DXXIII) se pak nechá reagovat s vhodně substituovaným aldehydem obecného vzorce (DXXIV), kde uvedený aldehyd se použije v množství v rozmezí asi 5 až asi 15 ekvivalentů, výhodně se použije v množství 10 ekvivalentů, ve směsi rozpouštědel jako je DCE/TMOF, DCM/TMOF, DMF/TMOF a podobných; pak se reakční směs promyje organickým rozpouštědlem jakým je DCE, DMF a podobné, výhodně se použije DCE (k odstranění přebytku sloučeniny vzorce (DXXIV)); a pak se provede redukce redukčním prostředkem jako je $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ při použití množství odpovídajícím asi 3 až asi 8 ekvivalentům, výhodně se použije množství odpovídající asi 5 ekvivalentům, v organickém rozpouštědle jako je DCE, chloroform a podobně, čímž se připraví odpovídající sloučenina obecného vzorce (DXXV).

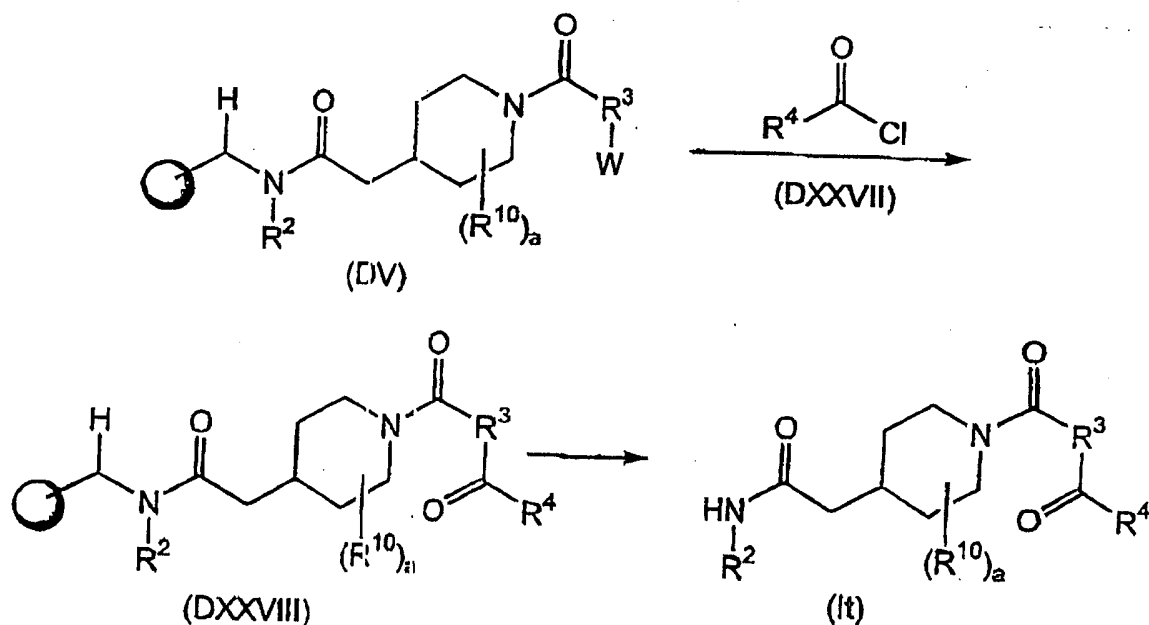
Sloučenina vzorce (DXXV) se pak odštěpí z pevného nosiče štěpícím prostředkem jakým je 50% kyselina trifluoroctová v DCM a podobně, kde štěpením se získá odpovídající sloučenina obecného vzorce (Is).

Případně je možné sloučeninu obecného vzorce (Is) podrobit další reakci s chloridem kyseliny, sloučeninou obecného vzorce $\text{R}^5\text{-C}(\text{O})\text{Cl}$, sloučeninou vzorce (DVII) jako je acetylchlorid, benzoylchlorid a podobně, v přítomnosti organické baze jako je TEA, DIPEA, pyridin a podobně, v halogenovaném rozpouštědle jako je dichlormethan,

dichlorethan a podobně, k další substituci terminální sekundární aminoskupiny.

Sloučeniny obecného vzorce (I) ve kterých m je 1, L^1 znamená CH_2 , Y^1 znamená $C(O)$, R^1 znamená vodík, Y^2 znamená $C(O)$, n je 1 a L^2 znamená $C(O)$ je možné připravit způsobem znázorněným ve schématu 20.

Schéma 20



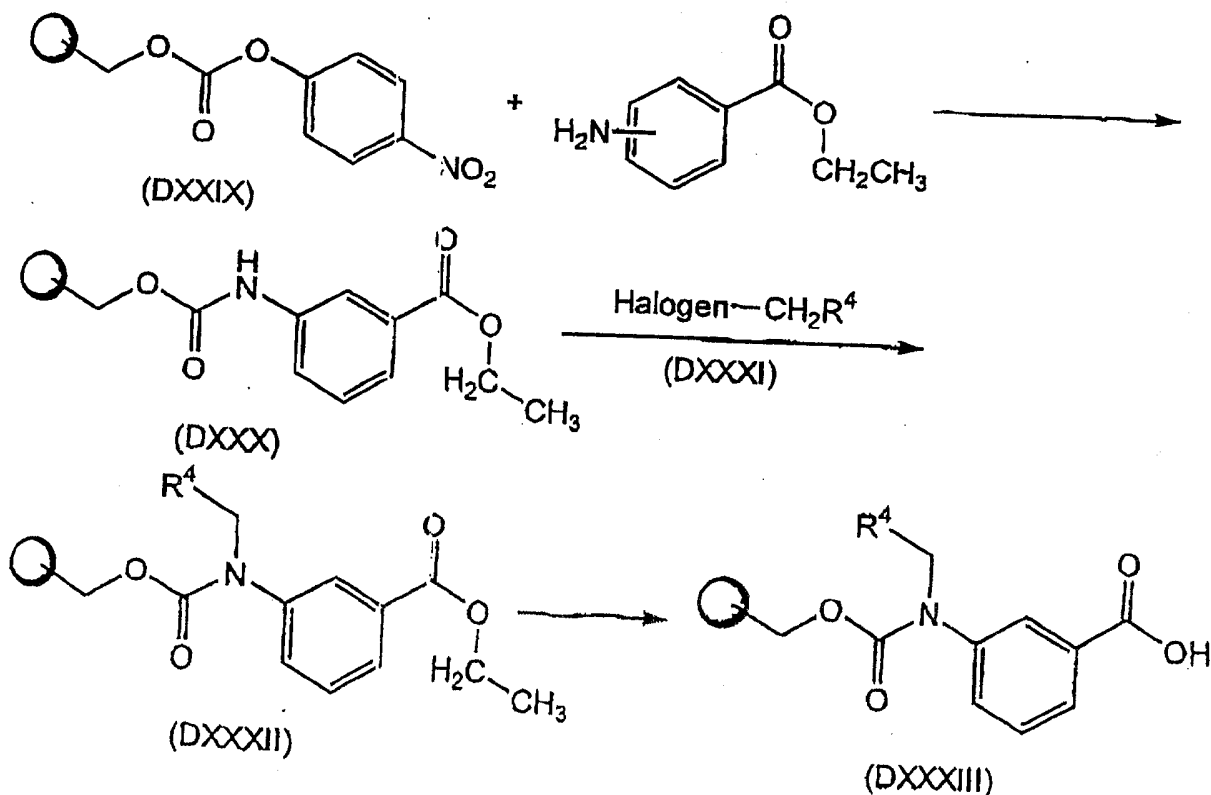
Konkrétněji se sloučenina obecného vzorce (DV) připravená způsobem popsaným ve schématu 13 nechá reagovat s kovovým hořčíkem ve formě jemného prášku, výhodně v přítomnosti aditiva jakým je chlorid zinečnatý, tetrakis(trifenylfosfin)-palladium (0) a podobně, výhodně se použije chlorid zinečnatý, v rozpouštědle jako je diethylether, THF a podobně, při teplotě dostatečné k iniciaci tvorby organohořečnatého halogenidu, a pak se provede reakce s vhodně substituovaným

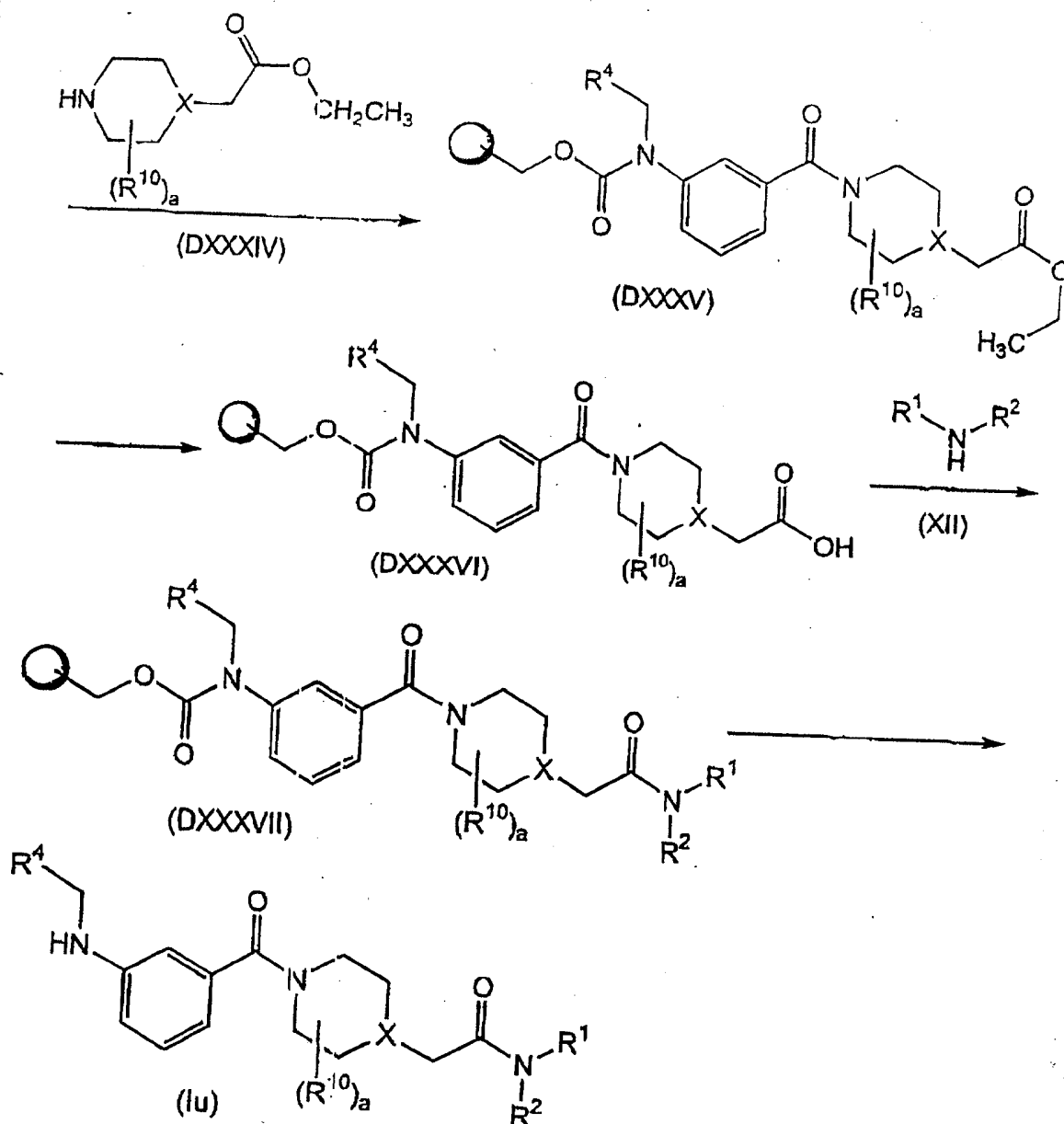
chloridem kyseliny obecného vzorce (DXXVII) a připraví se tak odpovídající sloučenina obecného vzorce (DXXVIII)

Sloučenina vzorce (DXXVIII) se pak odštěpí z pevného nosiče štěpícím prostředkem jakým je 25% kyselina trifluoroctová v dichlormethanu, DCE a podobně, kde štěpením při teplotě místnosti se získá odpovídající sloučenina obecného vzorce (It).

Sloučeniny obecného vzorce (I) ve kterých Y^1 znamená $C(O)$, m je 1, L^1 znamená CH_2 , Y^2 znamená $C(O)$, R^3 znamená fenylovou skupinu, n je 1 a L^2 znamená $NH-CH_2$, je možné připravit způsobem znázorněným ve schématu 21.

Schéma 21





Konkrétněji se podle výše uvedeného schématu nechá obchodně dostupná pryskyřice obecného vzorce (DXXIX) reagovat s vhodně substituovaným esterem kyseliny aminobenzoové (kde aminoskupina je v poloze 2-, 3- nebo 4-) kde ester kyseliny aminobenzoové se použije v množství v rozmezí asi 5 až asi 15 ekvivalentů, výhodně se použije v množství asi 10 ekvivalentů, v přítomnosti aditiva jako je HOBT, N,O-bis(trimethylsilyl)-acetamid s DMAP a podobně, kde katalyzátor se použije v množství v rozmezí asi 3 až asi 8 ekvivalentů, výhodně se použije v množství asi 5 ekvivalentů, v přítomnosti organické baze jako je DIPEA, TEA, pyridin a podobně, přičemž organická

baze se použije v množství v rozmezí asi 5 až asi 15 ekvivalentů, výhodně se použije v množství asi 10 ekvivalentů, ve směsi rozpoštědel jako je směs DCM/NMP, DCM/THF a podobně, výhodně ve směsi DCM/NMP o koncentracích 67 %/33 % (obj./obj.), kde uvedenými reakcemi se připraví odpovídající sloučenina obecného vzorce (DXXX).

Sloučenina vzorce (DXXX) se pak nechá reagovat se silnou bazí jako je NaH, terc-butylONa a podobně, výhodně s NaH, kde uvedená база se použije v množství v rozmezí asi 2 až asi 4 ekvivalentů, výhodně se použije v množství asi 3 ekvivalentů, reakce se provede v organickém rozpouštědle jako je DMF, NMP a podobně a následně se provede reakce s asi 5 až s asi 15 ekvivalenty sloučeniny obecného vzorce (DXXXI) ve které R^4 má význam uvedený výše, výhodně se reakce provede s asi 10 ekvivalenty výše uvedené sloučeniny, a připraví se tak odpovídající sloučenina obecného vzorce (DXXXII).

Sloučenina vzorce (DXXXII) se pak podrobí hydrolýze vodnou bazí jako je NaOH, uhličitán sodný a podobně, výhodný prostředek je NaOH, v přítomnosti organického rozpouštědla jako je DME, THF a podobně, výhodně DME, při teplotě v rozmezí asi 25-80 °C, výhodně při teplotě asi 55 °C, a připraví se tak sloučenina obecného vzorce (DXXXIII).

Sloučenina vzorce (DXXXIII) se pak kondenzuje s vhodně substituovanou sloučeninou obecného vzorce (DXXXIV) v přítomnosti kondenzačního prostředku jako je DIC, HATU/DIPEA a podobně, výhodně HATU/DIPEA, v organickém rozpouštědle jako je DMF, NMP a podobně, výhodně NMP, a připraví se tak odpovídající sloučenina obecného vzorce (DXXXV).

Sloučenina vzorce (DXXXV) se pak podrobí hydrolýze vodnou bazí jako je NaOH, uhličitán sodný a podobně, výhodný prostředek je NaOH, v přítomnosti organického rozpouštědla jako je DME, THF a podobně, výhodně DME, při teplotě v rozmezí asi 25-80 °C, výhodně při teplotě asi 55 °C, a připraví se tak sloučenina obecného vzorce (DXXXVI).

Sloučenina vzorce (DXXXVI) se pak nechá reagovat s vhodně substituovanou sloučeninou obecného vzorce (XII) ve které R^1 a R^2 mají význam popsany výše, v přítomnosti kondenzačního prostředku jako je DIC, HATU/DIPEA a podobně, výhodně HATU/DIPEA, v organickém rozpouštědle jako je DMF, NMP a podobně, výhodně NMP, a připraví se tak odpovídající sloučenina obecného vzorce (DXXXVII).

Sloučenina vzorce (DXXXVII) se pak odštěpí z pevného nosiče štěpícím prostředkem jakým je 50% kyselina trifluoroctová v dichlormethanu, kde štěpením se získá odpovídající sloučenina obecného vzorce (Iu).

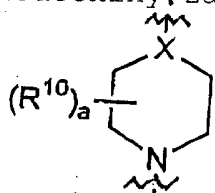
Sloučeniny obecného vzorce (I) ve kterých každý Y^1 a Y^2 znamená C(S) je možné připravit reakcí odpovídající sloučeniny obecného vzorce (I) ve které každý Y^1 a Y^2 znamená C(O) s Lawessonovým činidlem (2,4-bis(4-methoxyfenyl)-1,3-dithia-2,4-difosfetan-2,4-disulfid) v přítomnosti rozpouštědla jako je toluen, xylen a podobně.

Sloučeniny obecného vzorce (I) ve kterých jeden z Y^1 a Y^2 znamená C(S) je možné připravit reakcí vhodně substituovaného meziprojektu ve kterém jeden z Y^1 a Y^2 znamená C(O) s Lawessonovým činidlem v přítomnosti rozpouštědla jako je toluen, xylen a podobně a získá se tak odpovídající meziprojekt, ve kterém daný Y^1 nebo Y^2 znamená C(S) a pak se

uvedený meziprodukt dále zpracuje způsoby popsány výše k přípravě požadované sloučeniny obecného vzorce (I).

Pracovníkům zkušeným v oboru bude zřejmé, že sloučeniny obecného vzorce (I) ve kterých R^3 znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující substituovaný aryl, substituovaný aralkyl, substituovaný heteroaryl nebo substituovaný heterocykloalkyl a substituent na arylové, aralkylové, heteroarylové nebo heterocykloalkylové skupině je $-(L^2)_n-R^4$, je možné připravit kondenzací dibrom- nebo diiodbenzoylchloridu nebo dibrom- nebo diiodbenzoové kyseliny s vhodně substituovaným piperazinem nebo piperidinem jak je popsáno výše s následnou reakcí dibromovaného nebo diiodovaného produktu s nejméně 2 molárními ekvivalenty buď sloučeniny obecného vzorce (XXXVI) (tj. R^4 -dihydroxyboranem) jak je popsáno ve schématu 7 nebo se sloučeninou obecného vzorce (IX) (tj. sloučeninou vzorce R^4-L^2-H) jak je popsáno ve schématu 1.

Pracovníkům zkušeným v oboru bude zřejmé, že kondenzací složek sloučeniny zahrnujících $-(L^1)_m-Y^1-NR^1R^2$ a $-Y^2-R^3-(L_2)_n-R^4$ na část



je možné připravit velký počet různých

sloučenin způsobem, při kterém se selektivně kombinují stupně kondenzace s použitím požadovaných složek $-(L^1)_m-Y^1-NR^1R^2$ se stupni s použitím požadovaných složek $-Y^2-R^3-(L_2)_n-R^4$.

Vynález dále poskytuje způsob léčení chorob nervového systému subjektu kterého je potřebné léčit, který zahrnuje podávání některé ze sloučenin popsanych v této přihlášce v množství účinném k léčení uvedeného onemocnění. Danou sloučeninu je možné pacientovi podat každým vhodným způsobem podávání zahrnujícím, ale bez omezení jen na uvedené způsoby,

podání intravenózní, orální, subkutánní, intramuskulární, intradermální a parenterální. Množství sloučeniny které je účinné pro léčení choroby nervového systému je v mezích od 0,1 mg do 200 mg na jeden kg tělesné hmotnosti subjektu.

Vynález rovněž poskytuje farmaceutické kompozice obsahující jednu nebo více sloučenin podle vynálezu ve spojení s farmaceuticky přijatelným nosičem. Výhodně jsou uvedené kompozice v jednodávkových formách jako jsou tablety, pilulky, tobolky, prášky, granule, sterilní parenterální roztoky nebo suspenze, dávkované aerosoly nebo tekuté spreje, kapky, ampule, autoinjektory nebo čípky; pro orální, parenterální, intranasální, sublingvální nebo rektální podání, pro podání inhalací nebo insuflací. Alterativně může uvedená kompozice být ve formě vhodné pro podání jednou za týden nebo jednou za měsíc; například s použitím účinné složky ve formě nerozpustné soli jako je dekanoát je možné získat depotní přípravek pro intramuskulární injekční podání. Při přípravě tuhých kompozic jako jsou tablety, se hlavní účinná složka smísí s farmaceuticky přijatelným nosičem zahrnujícím například konvenční tabletovací přísady jako je kukuřičný škrob, laktosa, sacharosa, sorbitol, talek, kyselina stearová, magnesium-stearát, hydrogenfosforečnan vápenatý, nebo gummy, s dalšími farmaceuticky přijatelnými ředidly například s vodou, na tuhou předzpracovanou kompozici obsahující homogenní směs sloučeniny podle vynálezu nebo její farmaceuticky přijatelné soli. Pokud se uvádí u předzpracovaných kompozic že jsou homogenní, znamená to že účinná složka je v kompozici rovnoměrně dispergovaná aby kompozici bylo možné snadno dělit do forem obsahujících stejné množství účinné dávky jako jsou tablety, pilulky a tobolky. Připravená tuhá předzpracovaná kompozice se pak rozdělí do jednodávkových forem typů popsaných výše tak aby jednotka

jednodávkové formy obsahovala od 5 do asi 1000 mg účinné složky podle vynálezu. Tablety nebo pilulky připravené z nové kompozice podle vynálezu je možné převést potažením nebo jiným způsobem na lékovou formu mající výhodný prodloužený účinek. Tablety nebo pilulky mohou obsahovat například vnitřní složku dávky léčiva a vnější složku dávky léčiva, kde druhá složka je obsažená v potahu překrývajícím vnitřní složku. Uvedené dvě složky je možné oddělit enterosolventní vrstvou sloužící k zabránění rozpadu v žaludku a umožnění průchodu složky ve vnitřní vrstvě do duodena nebo k oddálení jejího uvolnění. Pro uvedené enterosolventní vrstvy nebo potahy je možné použít různé materiály zahrnujících více typů polymerních kyselin s prostředky jako je šelak, cetylalkohol a acetát celulosy.

Tekuté lékové formy, ve kterých je možné využít nové kompozice podle vynálezu pro orální nebo pro injekční podání zahrnují vodné roztoky, vhodným způsobem aromatizované sirupy, vodné nebo olejové suspenze, a aromatizované emulze nebo jedlé oleje jako je olej z bavlníkových semen, sezamový olej, kokosový olej nebo podzemnicový olej, rovněž jako tinktury a podobná farmaceutická vehikula. Vhodné dispergační nebo suspendační prostředky pro vodné suspenze zahrnují syntetické a přírodní gumy jako je tragant, arabská guma, alginát, dextran, sodná sůl karboxymethylcelulosy, polyvinylpyrrolidon nebo želatina.

V případech ve kterých způsoby přípravy podle vynálezu vedou k tvorbě směsi stereoisomerů, je uvedené stereoisomery možné separovat konvenčními způsoby jako je preparativní chromatografie. Uvedené sloučeniny je možné připravit v racemické formě nebo je možné připravit jednotlivé enantiomery buď enantiomerně specifickou syntézou nebo štěpením. Uvedené sloučeniny je možné například rozštěpit na

jejich enantiomerní složky standardními způsoby zahrnujícími tvorbu diastereomerních párů solí s opticky aktivní kyselinou jako je (-)-di-p-toluoyl-D-vinná kyselina a/nebo (+)-di-p-toluoyl-D-vinná kyselina s následnou frakční krystalizací a regenerací volné baze. Uvedené sloučeniny je možné rovněž rozštěpit přes přípravu diastereomerních esterů nebo amidů s následnou chromatografickou separací a odstraněním chirálního pomocného prostředku. Alternativně je možné uvedené sloučeniny rozštěpit na chirální HPLC koloně.

Během libovolného způsobu přípravy sloučenin podle vynálezu může být nezbytné a/nebo žádoucí chránit senzitivní nebo reaktivní skupiny sloučenin zahrnutých v daném způsobu přípravy. To je možné docílit pomocí konvenčních chránících skupin jako jsou skupiny popsané v práci "Protective Groups in Organic Chemistry", ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; a v práci "Protective Groups in Organic Synthesis", autorů T.W. Greene a P.G.M. Wuts, Wiley & Sons, 1991. Chránící skupiny je možné vhodně sejmut v následném stupni způsoby známými v oboru.

Způsoby léčení choroby nervového systému podle vynálezu je možné provést s použitím farmaceutické kompozice obsahující některou ze sloučenin popsanych v této přihlášce a farmaceuticky přijatelný nosič. Obsah účinné sloučeniny v uvedené farmaceutické kompozici může být v rozmezí asi 5 mg až 1000 mg, výhodně v rozmezí asi 10 mg až 500 mg a uvedenou kompozici je možné přizpůsobit do kterékoliv formy vhodné pro zvolený způsob podání. Uvedené nosiče zahrnují nezbytné a inertní farmaceutické přísady zahrnující, ale bez omezení pouze na uvedené prostředky, pojiva, suspenzační prostředky, kluzné prostředky, aromatizující přísady, sladidla, konzervační přísady, barviva a potahy. Kompozice vhodné pro

orální podání jsou ve formách zahrnujících tuhé lékové formy jako jsou pilulky, tablety, zapouzdřené formy, tobolky (v jednotlivých případech zahrnujících přípravky s okamžitým uvolněním, s časově určeným uvolněním a s řízeným uvolněním), granule a prášky, a tekuté formy jako jsou roztoky, sirupy, tinktury, emulze a suspenze. Formy vhodné pro parenterální podání zahrnují sterilní roztoky, emulze a suspenze.

Výhodně se sloučeniny podle vynálezu podávají v jedné denní dávce, nebo je možné celkovou denní dávku podat ve dvou, třech nebo čtyřech rozdělených dávkách v průběhu dne. Kromě toho je možné sloučeniny podle vynálezu podávat intranasálním topickým podáním s použitím vhodného vehikula pro intranasální podání, nebo pomocí transdermálních náplastí známých pracovníkům v oboru. Při použití transdermálního podávání se jedná samozřejmě spíše o kontinuální podávací režim než o okamžité nasazení dávky léčiva.

Například při přípravě tablet nebo tobolek pro orální podání je možné spojit účinnou sloučeninu s netoxickým inertním farmaceuticky přijatelným nosičem pro orální podání jako je ethanol, glycerol, voda a podobně. Navíc, je-li to žádoucí nebo nutné je možné do směsi včlenit vhodná pojiva, kluzné prostředky, prostředky podporující rozpadavost a barviva. Vhodná pojiva zahrnují, ale bez omezení jen na uvedené prostředky, škrob, želatinu, přírodní cukry jako je glukosa nebo beta-laktosa, kukuřičná sladidla, přírodní a syntetické gumy jako je arabská guma, tragant nebo natrium-oleát, natrium-stearát, magnesium-stearát, natrium-benzoát, natrium-acetát, chlorid sodný a podobně. Prostředky ovlivňující rozpadavost zahrnují, ale bez omezení jen na uvedené prostředky, škrob, methylcelulosu, agar, bentonit, xanthanovou gumu a podobně.

Tekuté formy mohou obsahovat vhodně aromatizované suspenzační nebo dispergační prostředky jako jsou syntetické nebo přírodní gummy jako je například tragant, arabská guma, methylcelulóza a podobně. Pro parenterální podání je potřebné, aby suspenze a roztoky byly sterilní. Pro intravenózní podání je žádoucí použití isotonických přípravků obvykle obsahujících vhodné konzervační prostředky.

Sloučeniny podle vynálezu je možné rovněž podávat ve formě lipozomových přípravků, zahrnujících malá unilamelární vezikula, velká unilamelární vezikula a multilamelární vezikula. Lipozomy je možné připravit z různých fosfolipidů jako je cholesterol, stearylamin nebo jako jsou fosfatidylcholin.

Sloučeniny podle vynálezu je možné podávat pomocí monoklonálních jako individuálních nosičů na které je sloučenina podle vynálezu navázaná. Sloučeniny podle vynálezu je možné rovněž spojovat s rozpustnými polymery jako cílenými nosiči léčiva. Uvedené polymery mohou zahrnovat polyvinylpyrrolidon, kopolymer pyranu, polyhydroxypropylmethakrylamidofenol, polyhydroxyethylaspartamidofenol nebo polyethylenoxidpolylysin substituovaný palmitoylovými zbytky. Kromě toho sloučeniny podle vynálezu je možné spojovat s biodegradovatelnými polymery jako jsou například kyselina polymléčná, poly-epsilon-kaprolakton, polyhydroxybutyrová kyselina, polyorthoestery, polyacetal, polydihydropyrany, polykyanakryláty a zesíťované nebo amfipatické blokové kopolymery hydrogelů a získat prostředky s řízeným uvolňováním léčiva.

Sloučeniny podle vynálezu je možné podávat ve formě kterékoli z výše uvedených kompozic a s režimy podávání v oboru obvyklými při léčbě chorob nervového systému.

Denní dávka uvedených produktů se může pohybovat v širokém rozmezí, pro dospělého člověka od 5 mg do 1000 mg denně. Pro orální podání k dosažení symptomatické léčby pacienta jsou uvedené kompozice výhodně ve formě tablet obsahujících 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 100, 250 a 500 účinné složky. Podávané účinné množství léčiva je obvykle v hodnotách denních dávek od asi 0,1 mg/kg do asi 200 mg/kg tělesné hmotnosti. Výhodně je podávané množství v rozmezí od asi 0,2 mg/kg do asi 100 mg/kg tělesné hmotnosti a den, a zejména od asi 0,5 mg/kg do asi 75 mg/kg tělesné hmotnosti a den. Sloučeniny podle vynálezu je možné podávat v denním režimu podávání jednou až čtyřikrát denně.

Pracovníci zkušení v oboru snadno stanoví optimální dávkování které se bude lišit v závislosti na konkrétní zvolené sloučenině, na způsobu podání, na obsahu účinné složky v přípravku a na stupni vývoje choroby. Dávkování bude rovněž záviset na faktorech spojených s konkrétním léčeným pacientem zahrnujících věk pacienta, hmotnost, dietu a dobu podávání.

K dalšímu pochopení vynálezu slouží níže uvedené příklady provedení vynálezu, které však žádným způsobem vynález který je dále vymezený připojenými patentovými nároky neomezuji.

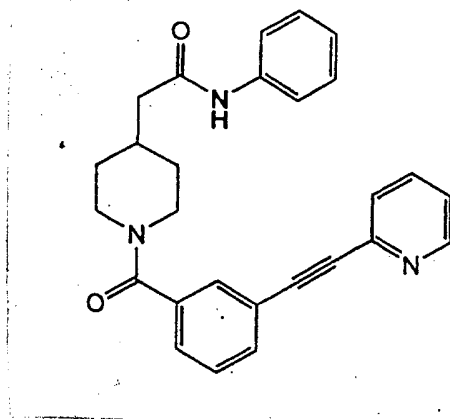
Pokud není uvedeno jinak ^1H NMR spektra byly změřena na spektrometru Bruker Avance 300 MHz NMR nebo na spektrometru Bruker AC-300 MHz NMR. Vypočtené molekulové hmotnosti představují průměr založený na relativním zastoupení isotopů a změřené molekulové hmotnosti byly stanovené na hmotnostním

spektrometru LC/MS Micromass Platform LC s ionizací elektrosprej.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

N-fenyl-1-[3-(pyridin-2-ylethynyl)benzoyl]-4-piperidin-acetamid (sloučenina 10)



Stupeň A:

K roztoku 1-benzylpiperidonu (25 g, 0,132 mol) v toluenu (300 ml) se při teplotě místnosti v atmosféře dusíkuse přidá (karbethoxymethylen)trifenylfosforan (48 g, 0,138 mol). Reakční směs se pak zahřeje na teplotu zpětného toku a pak se míchá při teplotě zpětného toku přes noc. Potom se reakční směs ochladí na teplotu místnosti a na rotační vakuové odparce se odstraní toluen. Přechištěním získaného surového oleje chromatografií na sloupci s použitím gradientové eluce mobilní fází obsahující 0 až 20 % EtOAc/hexany se získá produkt ve formě žlutého oleje.

Stupeň B:

K roztoku produktu připraveného ve stupni A (21 g, 0,081 mol) v EtOH (100 ml) v hydrogenační nádobce která byla před

vnesením roztoku propláchnutá dusíkem se přidá Pearlmanův katalyzátor (hydroxid palladnatý, 20 % hmotn. Pd (počítáno na vysušenou látku) na uhlíku) (2,1 g, 10 % hmotn.). Pak roztok hydrogenuje v třepačce podle Paara při přetlaku 50 psig (344,7 kPa) 15 h. Potom se suspenze zfiltruje přes Celit a a odstraněním EtOH na rotační vakuové třepačce se získá produkt ve formě bezbarvé tekutiny.

Stupeň C:

K roztoku produktu připraveného ve stupni B (16,3 g, 0,095 mol) v dichlormethanu (300 ml) se v atmosféře dusíku při teplotě 0 °C přidá triethylamin (27 ml, 0,2 mol) a 3-brombenzoylchlorid (13,9 ml, 0,1 mol). Pak se roztok nechá ohřát na teplotu místnosti a míchá se 2 h. Dichlormethan se odstraní za sníženého tlaku a zbytek se rozdělí mezi vodu (300 ml) a EtOAc (500 ml). Vrstvy se oddělí a organická vrstva se promyje solným roztokem (500 ml), vysuší se Na₂SO₄, zfiltruje se a zahustí se na rotační odparce. Přečištěním získaného surového oleje chromatografií na sloupci s použitím gradientové eluce mobilní fází obsahující 0 až 20 % EtOAc/hexany se získá produkt ve formě oranžového oleje.

Stupeň D:

Směs sloučeniny připravené ve stupni C (20 g, 0,056 mol), 2-ethynylpyridinu (7,6 g, 0,073 mol), CuI (2 g), bis-trifenylofosfinpalladium(II)-chloridu (2g, 5% mol.), triethylaminu (12) a DMF (50 ml) se zahřívá v uzavřené zkumavce 48h při 130 °C. Reakční směs se pak nechá vychladnout na teplotu místnosti a pak se rozdělí mezi vodu (200 ml) a EtOAc (200 ml). Roztok obsahující částice se zfiltruje přes Celit a vrstvy se oddělí. Vodná vrstva se extrahuje EtOAc (2x200 ml). Spojené organické

vrstvy se promyjí solným roztokem (4x100 ml), vysuší se Na_2SO_4 , zfiltrují se a zahustí se na rotační odparce. Přečištěním zbytku chromatografií na sloupci elucí mobilní fází obsahující EtOAc/hexany v poměru 1:1 se získá produkt ve formě tmavého oleje.

Stupeň E:

K roztoku sloučeniny připravené ve stupni D (8 g, 0,02 mol) v THF (200 ml) se přidá roztok LiOH (1,01 g, 0,04 mol) ve vodě (100 ml). Pak se reakční směs míchá přes noc při teplotě místnosti. Potom se roztok okyselí kyselinou citronovou (8 g, 0,04 mol) a extrahuje se EtOAc (2 x 200 ml). Organická vrstva se pak vysuší Na_2SO_4 , zfiltruje se a zahuštěním na rotační odparce se získá produkt ve formě tmavého oleje.

Stupeň F:

K roztoku sloučeniny připravené ve stupni E (6 g, 0,017 mol) v dichlormethanu (150 ml) se v atmosféře dusíku při teplotě místnosti přidá anilin (1,7 ml, 0,018 ml) a triethylamin (4,8 ml, 0,035 mol). Roztok se pak ochladí na 0 °C a pak se přidá isobutylchlorformiát (2,6 ml, 0,02 mol). Reakční směs se potom nechá ohřát na teplotu místnosti a míchá se 30 minut. Dichlormethan se pak odstraní zasníženého tlaku a ke zbytku se přidá EtOAc (300 ml). Organický roztok se promyje solným roztokem (300 ml), vysuší se Na_2SO_4 , zfiltruje se a zahustí se na rotační odparce. Přečištěním zbytku chromatografií na sloupci elucí mobilní fází obsahující EtOAc/hexany v poměru 1:1 se získá produkt ve formě hnědého oleje.

Stupeň G:

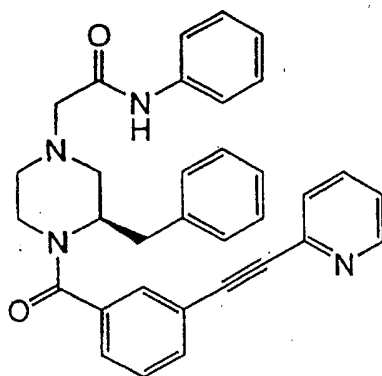
K surovému produktu připravenému ve stupni F se přidá EtOAc (100 ml) a HCl 1 mol/l v diethyletheru (15 ml, 0,15 mol). Těkavé složky se odstraní za sníženého tlaku a vysušením získané tuhé hmoty ve vakuu se získá titulní sloučenina ve formě HCl soli.

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 1,23-1,34 (m, 2H), 1,79 (d, $J=0,03$ Hz, 1H), 1,95 (d, $J=0,81$ MHz, 1H), 2,17-2,22 (m, 1H), 2,38 (t, $J=0,64$, 1,83 Hz, 2H), 2,95 (m, 1H), 3,21 (m, 1H), 3,69 (m, 1H), 4,65 (m, 1H), 7,10 (t, 1H, $J=2,24$, 3,39 Hz, 1H), 7,31 (t, $J=3,19$, 3,75 Hz, $J=3,19$, 2H), 7,55 (d, $J=1,29$ Hz, 2H), 7,62 (d, $J=0,16$ Hz, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,82-7,86 (m, 1H), 8,05 (m, 1H), 8,26 (d, $J=0,90$ Hz, 1H), 8,64 (t, $J=2,58$, 2,70 Hz, 2H), 8,87 (d, $J=0,1$ Hz, 1H).

MH^+ 424,25

Příklad 2

N-fenyl-3R-benzyl-4-[3-(pyridin-2-ylethynyl)benzoyl]-1-piperazinacetamid (sloučenina 203)



Stupeň A:

V suchém dichlormethanu (50 ml) se rozpustí N-(terc-butoxykarbonyl)-D-fenylalanin (2,00 g, 7,54 mmol). Potom se přidá triethylamin (1,91 g, 18,85 mmol) a isobutylchlorformiát (1,03 g, 7,54 mmol) a roztok se míchá 10 minut při teplotě místnosti. Pak se přidá hydrochloridová sůl methylesteru glycinu (1,14 g, 9,05 mmol) a směs se míchá přes noc. Reakční směs se pak vlije do dělicí nálevky a postupně se promyje vodnou kyselinou chlorovodíkovou (1,0 mol/l, 50 ml), nasyceným vodným hydrogenuhlíčitanem sodným a solným roztokem. Organická fáze se pak zahustí za sníženého tlaku na bezbarvý olej, který se rozpustí v kyselině mravenčí (100 ml). Roztok se míchá dvě hodiny při teplotě místnosti a pak se odpaří za sníženého tlaku na žlutý olej, který se rozpustí v roztoku 2-butylalkoholu (50 ml) a toluenu (50 ml). Směs se povaří v neuzavřené baňce přičemž objem rozpouštědla se zachovává občasným přidavkem 2-butylalkoholu. Pak se reakční směs ochladí a ponechá se přes noc při -20 °C. Vzniklá bílá sraženina se pak oddělí filtrací za sníženého tlaku a získá se tak diketopiperazinový produkt.

Stupeň B:

(Provede se způsobem popsáním v práci autorů Jung a sp., v J.Org.Chem., 1985, 50, 4909-4913)

Diketopiperazinový produkt připravený ve stupni A (0,640 g, 3,13 mmol) se přidá k míchanému roztoku boran-THF (1,0 mol/l v THF, 31,3 ml, 31,3 mmol). Reakční směs se míchá 4 dny při teplotě místnosti a pak se reakce přeruší pomalým přidavkem vodného hydroxidu sodného (1,0 mol/l). Potom se roztok extrahuje dichlormethanem, vysuší se, zahustí se za sníženého tlaku a chromatografií (oxid křemičitý,

methanol:dichlormethan 10:90) se získá
(R)-2-benzylpiperazinový produkt.

Stupeň C:

Sloučenina připravená ve stupni B (0,354 g, 2,01 mmol) se rozpustí v suchém THF (10 ml). Pak se přidá terc-butoxid draselný (1,0 mol/l v THF, 2,21 ml, 2,21 mmol) a roztok se míchá jednu hodinu při teplotě místnosti. Potom se k roztoku přidá 2-brom-N-fenylacetamid (0,516 g, 2,41 mmol). Za asi 5 hodin se reakční směs zředí diethyletherem vodou. Roztok se potom extrahuje diethyletherem. Spojené organické podíly se vysuší, zahustí se a chromatografií (oxid křemičitý, dichlormethan:methanol 95:5) se získá produkt ve formě špinavě bílé tuhé hmoty.

Stupeň D:

K roztoku triethylaminu (4 ml) a DMF (4 ml) se přidá kyselina 3-jodobenzoová (1,48 g, 5,97 mmol) a 2-ethynylpyridin (0,923 g, 8,95 mmol). Roztokem se pak 10 minut probublává plynný N₂. Pak se přidá bistrifenylofosfinpalladium(II)-chlorid a jodid měďný. Pak se roztok zahřívá při asi 150 °C pod zpětným chladičem přes noc. Pak se reakční směs ochladí, zahustí se za sníženého tlaku na asi 1 ml, zředí se ethylacetátem (100 ml) a promyje se solným roztokem. Organický roztok se pak extrahuje vodným roztokem hydroxidu sodného (1 mol/l, 100 ml). Spojené alkalické extrakty se zneutralizují koncentrovanou kyselinou sírovou a pak se extrahuje dichlormethanem. organické extrakty se vysuší a zahuštěním se ve formě hnědého prášku získá potřebný produkt.

Stupeň E:

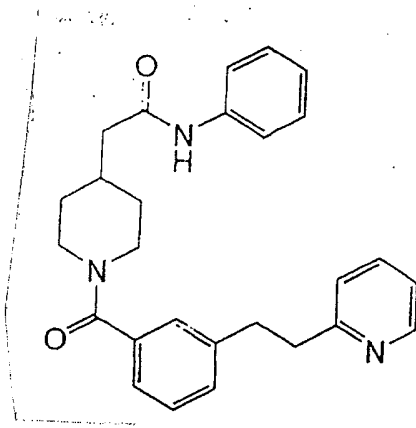
K roztoku sloučeniny připravené ve stupni D (0,015 g, 0,066 mmol) v dichlormethanu (1 ml) se přidá triethylamin (0,008 g, 0,083 mmol) a oxalylchlorid (2,0 mol/l v dichlormethanu, 0,033 ml, 0,066 mmol). Získaný tmavý roztok se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti a pak se přidá sloučenina připravená ve stupni C (0,017 g, 0,055 mmol). Reakční směs se pak míchá při teplotě místnosti přes noc. Pak se reakční směs převede na preparativní TLC vrstvu k přečištění (methanol:dichlormethan 5:95). Přečištěný produkt se rozpustí v diethyletheru s přidavkem kyseliny chlorovodíkové (roztok 1 mol/l v diethyletheru, 0,1 ml). Směs se pak zahustí do sucha a ve formě bílého prášku se získá požadovaný produkt ve formě hydrochloridové soli.

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 2,9-3,1 (m, 1H), 3,3-4,0 (m, 8H), 4,2-4,4 (m, 2H), 7,0-7,9 (m, 14H), 8,00 (d, $J=5,9$ Hz, 1H), 8,22 (m, 1H), 8,56 (m, 1H), 8,86 (br s, 1H).

MH^+ 515,37.

Příklad 3

N-fenyl-1-[3-[2-(pyridin-2-yl)ethyl]benzoyl]-4-piperidin-acetamid (sloučenina 72)



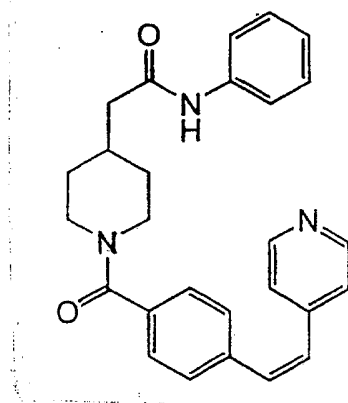
K roztoku sloučeniny připravené způsobem popsáním v příkladu 1 (0,5 g, 1,2 mmol) v ethanolu (20 ml) se přidá v atmosféře N₂ Pd/na uhlíku (10%) (0,1 g). Získaná směs se hydrogenuje při přetlaku 20 psig (137,9 kPa) 2 hodiny v třepačce podle Paara. Pak se směs zfiltruje přes Celit a filtrát se zahustí na rotační odparce a získá se redukováný produkt ve formě oleje. Získaný olej se zpracuje směsí HCl 1 mol/l/ether (1,2 ml) a získá se krystalická HCl sůl produktu.

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 1,29-1,69 (m, 2H), 1,73-1,86 (m, 2H), 2,1-2,3 (m, 1H), 2,36 (m, 2H), 2,88-2,91 (m, 1H), 3,10-3,21 (m, 2H), 3,30-3,43 (m, 3H), 3,60-3,64 (m, 1H), 4,59-4,63 (m, 1H), 7,07 (t, J=7,43 Hz, 1H), 7,26-7,41 (m, 6H), 7,55 (d, 2H, J=8,33 Hz, 2H), 7,88-7,96 (m, 2H), 8,51 (t, J=6,75 MHz, 1H), 8,74 (d, J=5,45 MHz, 1H).

MH⁺ 428,33

Příklad 4

N-fenyl-1-[4-[(Z)-2-(pyridin-4-yl)ethenyl]benzoyl]-4-piperidinacetamid (sloučenina 73)



Stupeň A:

K ledem chlazenému roztoku piperidinu (12 g, 0,07 mol) v dichlormethanu (100 ml) se přidá TEA (19 ml) a 4-jodacetylchlorid (20 g, 0,077 mol). Získaná směs se míchá 30 minut při teplotě místnosti. Pak se směs zfiltruje a filtrát se zahustí na rotační odparce. Přечиštěním chromatografií na sloupci oxidu křemičitého s použitím ethyl-acetátu/hexanu 20/80 se získá ve formě oleje potřebný produkt.

Stupeň B:

Jodbenzolylpiperidin (6 g, 0,015 mol) připravený ve stupni A, 4-ethynylpyridin (2,0 g, 0,02 mol), CuI (0,3 g, 5 % hmotn.) a bistrifenyfosfinpalladium-dichlorid (0,54 g, 5 % mol.) se vnese do zkumavky obsahující TEA/DMF (5/5 ml) a uzavře se. Získaná směs se míchá 3,5 h při 110 °C. Pak se směs rozdělí mezi ethyl-acetát (300 ml) a vodu (100 ml). Ethyl-acetátová vrstva se oddělí, promyje se solným roztokem, vysuší se Na₂SO₄, zfiltruje se a zahustí se na rotační odparce. Přечиštěním zbytku chromatografií na sloupci oxidu křemičitého s použitím ethyl-acetátu jako mobilní fáze se získá ve formě oranžového oleje požadovaný produkt.

Stupeň C:

K roztoku piperidinu (0,8 g, 2,1 mmol) ze stupně B v ethanolu (20 ml) se přidá Lindlarův katalyzátor (0,16 g). Získaná směs se hydrogenuje v třepačce podle Paara 24 hodin při tlaku 3 psi (20,7 kPa). Směs se zfiltruje přes Celit za pomoci sníženého tlaku a filtrát se zahustí na rotační odparce na směs obsahující požadovaný cis-alkenový produkt,

alkynový výchozí materiál a plně redukovaný alkylový produkt. Získaná směs se použije v dalším stupni bez dalšího čištění.

Stupeň D:

K roztoku směsi připravené ve stupni C (0,68 g, 0,018 mol) v THF/H₂O se přidá LiOH (0,086 g, 0,0036 mol) a získaný roztok se míchá přes noc při teplotě místnosti. Pak se přidá kyselina citronová (0,7 g) a směs se míchá dalších 30 minut. Pak se roztok extrahuje ethyl-acetátem (100 ml). Ethyl-acetátová vrstva se oddělí, vysuší se MgSO₄, zfiltruje se a zahuštěním na rotační odparce se získá ve formě žluté tuhé hmoty požadovaný produkt.

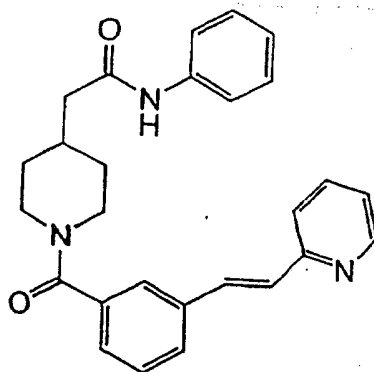
Stupeň E:

K roztoku produktu připraveného ve stupni D (0,1 g, 0,28 mmol) v CH₂Cl₂/TEA (4 ml/0,08 ml) se přidá isobutyl-chlorformiát (0,04 ml, 0,31 mmol) a potom anilin (0,03 g, 0,31 mmol). Získaná směs se míchá 15 minut při teplotě místnosti. Surová směs se ihned vnese na TLC vrstvu pro preparaci a přečištěním se získá cis-alkenový produkt.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1,18-1,36 (m, 2H), 1,69-1,94 (m, 2H), 2,10-2,15 (m, 1H), 2,28-2,37 (m, 2H), 2,80-2,94 (m, 1H), 3,06-3,17 (m, 1H), 3,62-3,71 (m, 1H), 4,53-4,61 (m, 1H), 6,90 (d, J=11,76 Hz, 1H), 7,08 (d, J=11,76 Hz, 1H), 7,28-7,61 (m, 9H), 7,81 (d, J=5,4 Hz, 2H), 8,62 (d, J=5,80 Hz, 2H).

MH⁺ 426,27.

N-fenyl-1-[3-[(E)-2-(pyridin-2-yl)ethenyl]benzoyl]-4-piperidinacetamid (sloučenina 74)



Stupeň A:

K roztoku jodbenzoylpiperidinu (3,0 g, 7,5 mmol) v DMF (50 ml) se při teplotě místnosti přidá TEA (50 ml), bis(acetato)bis(trifenylfosfin)Pd(II) (0,25 g, 4 % mol.) a 4 vinylpyridin (1,57 ml, 15 mmol). Získaný roztok se pak zahřívá v uzavřené zkumavce 48 hodin při teplotě 100 °C. Pak se roztok ochladí na teplotu místnosti a vlije se do 100 ml vody. Získaný roztok se extrahuje ethyl-acetátem (200 ml). Ethyl-acetátová vrstva se oddělí, promyje se solným roztokem (2x100 ml), vysuší se síranem sodným, zfiltruje se a zahustí se na rotační odparce. Získaný surový olej se přečistí chromatografií na sloupci s použitím ethyl-acetátu jako mobilní fáze s výtěžkem požadovaného produktu ve formě oranžového oleje.

Stupeň B:

K roztoku alkenylpiperidinu připraveného ve stupni A (1,1 g, 2,9 mmol) v THF (30 ml) a vodě (20 ml) se přidá LiOH (0,14 g, 5,8 mmol) a získaný roztok se míchá přes noc při teplotě místnosti. Pak se přidá kyselina citronová (1,4 g) a směs se míchá dalších 10 minut. Pak se roztok extrahuje ethyl-acetátem

(100 ml). Ethyl-acetátová vrstva se oddělí, vysuší se síranem sodným a zahuštěním se získá ve formě žluté tuhé hmoty požadovaný produkt.

Stupeň C:

K roztoku produktu připraveného ve stupni B (0,1 g, 0,28 mmol) v $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{TEA}$ (4 ml/0,08 ml) se přidá isobutyl-chlorformiát (0,04 ml, 0,31 mmol) a potom anilin (0,03 g, 0,31 mmol). Získaná směs se míchá 15 minut při teplotě místnosti. Surová směs se ihned vnese na TLC vrstvu pro preparaci a přečištěním se získá produkt, který se převede zpracováním s HCl 1 mol/l v Et_2O na HCl sůl získaného produktu.

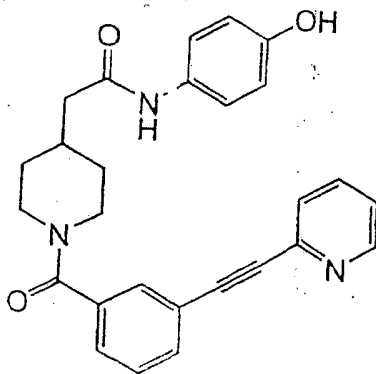
Výtěžek: 0,07 g (58 %)

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 1,20-1,35 (m, 2H), 1,71-1,93 (m, 2H), 2,11-2,18 (m, 1H), 2,28-2,37 (m, 2H), 2,86-2,98 (m, 1H), 3,10-3,21 (m, 1H), 3,65-3,77 (m, 1H), 4,60-4,69 (m, 1H), 7,07 (t, $J=7,4$ Hz, 1H), 7,39 (t, $J=7,6$ Hz, 2H), 7,44 (d, $J=16,3$ Hz, 1H), 7,50-7,58 (m, 5H), 7,76 (s, 1H), 7,80-7,90 (m, 2H), 7,99 (d, $J=16,3$ Hz, 1H).

MH^+ 426,30.

Příklad 6

N-(4-hydroxyfenyl)-1-[3-(pyridin-2-ylethynyl)benzoyl]-4-piperidinacetamid (sloučenina 75)



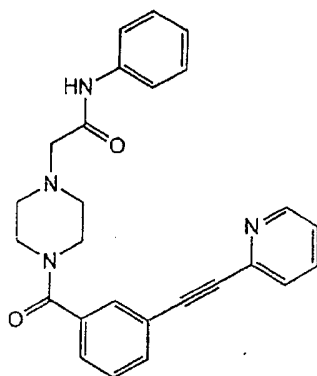
K roztoku N-fenyl-1-[3-(pyridin-2-ylethynyl)benzoyl]-4-piperidinacetamidu (0,3 g, 0,86 mmol), připraveného způsobem popsáným v příkladu 1, v $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{TEA}$ (4 ml/0,24 ml) se přidá isobutyl-chlorformiát (0,12 ml, 0,9 mmol) a potom 4-aminofenol (0,1 g, 0,9 mmol). Získaná směs se míchá 15 minut při teplotě místnosti. Přechištěním surové směsi preparativní TLC se získá produkt který se převede zpracováním s HCl 1 mol/l v Et_2O na HCl sůl získaného produktu.

^1H NMR (300 MHz, DMSO): δ 1,14-1,25 (m, 2H), 1,60-1,79 (m, 2H), 2,00-2,08 (m, 1H), 2,19-2,23 (m, 2H), 2,77-2,86 (m, 1H), 3,01-3,11 (m, 1H), 3,49-3,80 (m, 1H), 4,38-4,50 (m, 1H), 6,66 (d, $J=8,82$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J=8,82$ Hz, 2H), 7,44-7,60 (m, 5H), 7,68 (d, $J=7,61$ Hz, 2H), 7,88 (m, 2H), 8,62 (d, $J=4,68$ Hz, 1H), 9,14 (s, 1H, OH), 9,63 (s, 1H, NH).

MH^+ 440,34.

Příklad 7

N-fenyl-4-[3-(pyridin-2-ylethynyl)benzoyl]-1-piperazinacetamid (sloučenina 106)



Stupeň A:

K roztoku kyseliny 3-jodobenzoové (7,86 g, 29,5 mmol) v DMF (100 ml) se při teplotě místnosti přidá 1-(ethoxy-karbonyl)methylpiperazin (5,08 g, 29,5 mmol), N,N-diisopropylethylamin (DIPEA) (10,3 ml, 59,0 mmol) a o-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-hexafluorofosfát (HATU) (13,46 g, 35,4 mmol). Získaný roztok se míchá 2 dny při teplotě místnosti a pak se k roztoku přidá voda (100 ml). Potom se roztok extrahuje ethyl-acetátem (3x100 ml). Organické vrstvy se pak spojí, promyjí se vodou a vysuší se MgSO_4 . Získaný roztok se pak zfiltruje a těkavé složky se odstraní za sníženého tlaku. Zbytek se přečistí rychlou chromatografií na silikagelu o velikosti částic 230-400 mesh, s použitím mobilní fáze ethyl-acetát/hexan v poměru 4:1 a získá se tak požadovaný produkt ve formě bezbarvého oleje.

Stupeň B:

K míchanému roztoku sloučeniny připravené ve stupni A (8,24 g, 20,5 mmol) v methanolu (15 ml) se při teplotě místnosti přidá roztok KOH (1,72 g, 30,6 mmol) ve vodě (20 ml). Směs se míchá 1,5 hodiny při teplotě místnosti a pak se po kapkách přidá vodná koncentrovaná HCl (5 ml). Pak se rozpouštědlo odpaří na rotační odparce a zbytek se rozpustí v methanolu. Bílá sraženina se odstraní filtrací. Filtrát se zahustí do sucha na rotační odparce a získá se tak surový produkt ve formě bílé tuhé HCl soli, která se použije dále bez dalšího čištění.

Stupeň C: (sloučenina č.102)

K roztoku produktu připraveného ve stupni B se při teplotě místnosti přidá anilin (2,29 g, 24,6 mmol),

N,N-diisopropylethylamin (21 ml, 123 mmol) v DMF (50 ml), 2-(1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-hexafluorofosfát (HBTU) (9,32 g, 24,6 mmol). Získaný roztok se míchá přes noc při teplotě místnosti a pak se k roztoku přidá voda (50 ml). Potom se k roztoku přidává po kapkách vodný roztok NaOH (3 mol/l) až do dosažení mírně alkalické hodnoty roztoku. Pak se roztok extrahuje ethyl-acetátem (3x50 ml). Spojené organické vrstvy se promyjí vodou (50 ml) a vysuší se MgSO_4 . Roztok se potom zahustí a zbytek se přečistí rychlou chromatografií na silikagelu o velikosti částic 230-400 mesh, s použitím mobilní fáze ethyl-acetát/hexan v poměru 4:1 a získá se tak požadovaný produkt ve formě bezbarvého oleje.

Stupeň D:

K míchanému roztoku sloučeniny připravené ve stupni C (1,24 g, 2,76 mmol) ve směsi DMF (4,0 ml) a triethylaminu (4,0 ml) se při teplotě místnosti přidá 2-ethynylpyridin (0,57 g, 5,53 mmol) a jodid měďný (0,052 g, 0,27 mmol). Pak se směs odplyní intenzivním probubláním argonem po 10 minut. Potom se přidá dichlorbis(trifenylfosfin)palladium (II) (0,29 g, 0,41 mmol). Roztok se pak zahřívá při teplotě 118 °C a za tlaku ve zkumavce 18 hodin. Směs se pak nechá vychladnout na teplotu místnosti a těkavé látky se odstraní v rotační odparce. Přečištěním zbytku chromatografií na sloupci silikagelu s použitím mobilní fáze ethyl-acetát/hexany (90/10) se získá ve formě mírně zbarveného oleje produkt, který se převede na HCl sůl zpracováním s HCl v ethyl-acetátu.

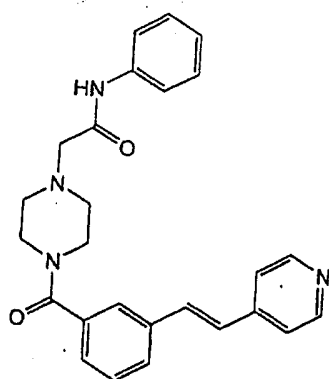
^1H NMR (300 MHz, CD_3OD), δ 2,41 (široký, 8H), 3,10 (s, 2H), 5,96 (dd, $J=7,8$ Hz, 1H), 6,15 (dd, $J=8,8$ Hz, 2H), 6,33-6,55 (m, 4H), 6,70 (d, $J=7$ Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,85 (dd,

$J=6,7$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J=8$ Hz, 2H), 7,42 (dd, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J=5$ Hz, 1H).

MH^+ 425,32.

Příklad 8

N-fenyl-4-[3-[(E)-2-(pyridin-4-yl)ethenyl]benzoyl]-1-piperazinacetamid (sloučenina 111)



K roztoku sloučeniny připravené ve stupni C podle příkladu 7 (0,51 g, 1,13 mmol) ve směsi DMF (2,0 ml) a triethylaminu (2,0 ml) se při teplotě místnosti přidá 4-ethylenpyridin (0,23 ml, 2,26 mmol). Pak se roztok odplyní probubláním argonem po 10 minut. Potom se přidá bis(acetato)-bis(trifenylfosfin)palladium(II) (0,017 g, 0,023 mmol). Pak se roztok zahřívá při 100 °C v tlakové zkumavce po 24 h. Po odstranění rozpouštědel v rotační odparce se přečištěním zbytku chromatografií na sloupci silikagelu s použitím ethylacetátu získá ve formě bezbarvého oleje požadovaný produkt, který se převede na jeho HCl sůl zpracováním s HCl v ethylacetátu.

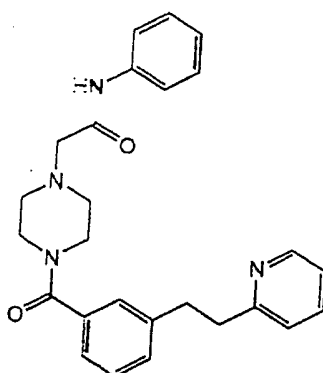
1H NMR (300 MHz, CD_3OD), δ 3,59 (široký, 8H), 4,27 (s, 2H), (dd, $J=8,9$ Hz, 1H), 7,13 (dd, $J=8,9$ Hz, 1H), 7,33 (dd,

$J=7,9$ Hz, 2H), 7,56-7,64 (m, 5H), 7,90-8,03 (m, 3H), 8,26 (d, $J=7$ Hz, 2H), 8,75 (d, $J=7$ Hz, 2H).

MH^+ 427,26.

Příklad 9

N-fenyl-4-[3-[2-(pyridin-2-yl)ethyl]benzoyl]-1-piperazinacetamid (sloučenina 125)



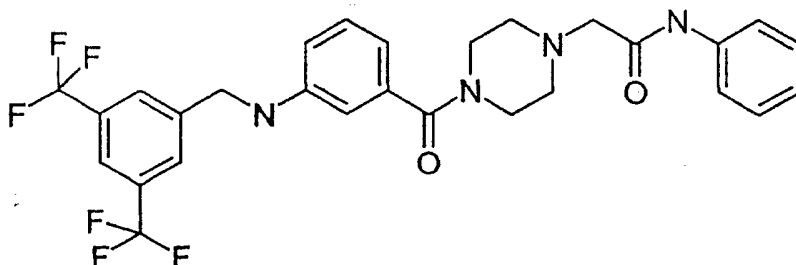
K roztoku sloučeniny připravené způsobem popsaným v příkladu 8 (0,093 g, 0,22 mmol) v ethanolu (40 ml) se přidá palladium na uhlíku (10%, 0,093 g). Získaná směs se hydrogenuje přes noc vodíkem o tlaku 50 psi (344,7 kPa). Roztok se pak zfiltruje přes Celit a filtrát se zahustí na rotační odparce. Přечиštěním zbytku preparativní HPLC se získá požadovaný produkt jako trifluoroacetátová sůl ve formě bílého tuhého produktu.

1H NMR (300 MHz, CD_3OD), δ 3,38 (široký m, 8H, 3,88 (široký, 4H), 4,13 (s, 2H), 7,13 (dd, $J=7,7$ Hz, 1H), 7,30-7,44 (m, 6H), 7,58 (d, $J=8$ Hz, 2H), 7,83-7,90 (m, 2H), 8,44 (dd, $J=8,8$ Hz, 2H), 8,70 (d, $J=6$ Hz, 1H).

MH^+ 429,26

Příklad 10

4-[3-[[[3,5-bis(trifluormethyl)fenyl]methyl]amino]benzoyl]-
-N-fenyl-1-piperazinacetamid (sloučenina 501)



Stupeň A:

Wangova p-nitrofenylkarbonátová pryskyřice (10 g, 6,67 mmol) se nechá nabobtnat ve směsi rozpouštědel obsahující DCM (40 ml) a NMP (20 ml). K suspenzi se pak přidá ethylester kyseliny 3-aminobenzoové (11,05 g, 66,9 mmol), DIPEA (11,65 ml, 66,9 mmol) a HOBT (5,15 g, 33,6 mmol). Směs se pak protřepává 16 hodin při teplotě místnosti. Pak se rozpouštědla od pryskyřice odfiltrují a pryskyřice se promyje střídavě třikrát DCM a methanolem. Pryskyřice se pak suší 6 hodin za sníženého tlaku.

Stupeň B:

Karbamátová pryskyřice ze stupně A se nechá nabobtnat v NMP (60 ml). K suspenzi se přidá NaH (884 mg, 22,11 mmol). Směs se třepe 3 hodiny při teplotě místnosti a pak se k reakční směsi přidá 3,5-bis(trifluormethyl)benzylbromid (6,75 ml, 36,85 mmol). Pak se směs třepe 16 hodin při teplotě místnosti. Rozpouštědla se odstraní filtrací a pryskyřice se promyje třikrát NMP a pak třikrát střídavě DCM a methanolem. Pryskyřice se pak suší 6 hodin za sníženého tlaku.

Stupeň C:

Alkylovaná pryskyřice připravená ve stupni B se suspenduje ve směsi rozpouštědel obsahujících vodný roztok NaOH 1,0 mol/l (40 ml) a DME (40 ml). Suspenze se protřepává 16 hodin při 55 °C. Rozpouštědla se odstraní filtrací a pryskyřice se promyje třikrát vodou a pak třikrát střídavě DCM a methanolem. Pryskyřice se pak suší 6 hodin za sníženého tlaku.

Stupeň D:

Pryskyřice s navázanou kyselinou benzoovou ze stupně C (1,0 g, 0,54 mmol) se nechá nabobtnat v NMP (10 ml). K suspenzi se přidá DIC (0,254 ml, 1,62 mmol), HOBT (248 mg, 1,62 mmol) a 1-(ethoxykarbonylmethyl)piperazin (279 mg, 1,62 mmol). Směs se protřepává 16 hodin při teplotě místnosti. Rozpouštědla se odstraní filtrací a pryskyřice se promyje třikrát NMP a pak třikrát střídavě DCM a methanolem. Pryskyřice se pak suší 6 hodin za sníženého tlaku.

Stupeň E:

Pryskyřice substituovaná ethylesterem kyseliny octové ze stupně D se suspenduje ve směsi rozpouštědel obsahujících vodný roztok NaOH 1,0 mol/l (5 ml) a DME (5 ml). Suspenze se protřepává 16 hodin při 55 °C. Rozpouštědla se odstraní filtrací a pryskyřice se promyje třikrát vodou a pak třikrát střídavě DCM a methanolem. Pryskyřice se pak suší 6 hodin za sníženého tlaku.

Stupeň F:

Pryskyřice substituovaná kyselinou octovou ze stupně E se rozdělí do čtyř podílů z nichž každý obsahuje 0,135 mmol pryskyřice. Jeden z dílů se nechá nabobtnat v NMP (2 ml). K suspenzi se přidá anilin (0,0615 ml, 0,675 mmol), HATU (1,03 g, 0,675 mmol) a DIPEA (0,47 ml, 0,675 mmol). Směs se pak protřepává 16 hodin při teplotě místnosti. Rozpouštědla se odstraní filtrací a pryskyřice se promyje třikrát NMP a pak třikrát střídavě DCM a methanolem. Pryskyřice se pak suší 6 hodin za sníženého tlaku.

Stupeň G:

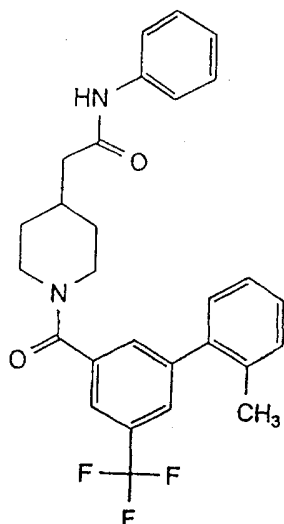
Pryskyřice zpracovaná ve stupni F se pak podrobí zpracování štěpícím roztokem TFA:DCM 50:50 s následným odpařením štěpící roztoku kde uvedeným zpracováním se produkt odštěpí od pryskyřice. Pak se produkt přečistí semipreparativní HPLC na koloně s reverzní fází 20x100 mm J'sphere H-80 YMC s použitím gradientové eluce mobilní fází voda:acetonitril:TFA 90:10:0,1 až voda:acetonitril:TFA 10:90:0,1. Produkt se pak rychle vysuší ve výkonné vakuové sušárně a analyzuje se ES+/MS/HPLC na reverzní fazi.

MH⁺ 565,3

Způsobem obdobným jako je způsob popsáný výše byla připravená sloučenina 505 (RWJ-406275-279) s tím rozdílem, že ve stupni D byl použitý 1-(ethoxykarbonylmethyl)piperidin a ve stupni F byla proveden vhodný výběr a substituce vhodně substituovanými aminy.

Příklad 11

1-[[2'-methyl-5-(trifluormethyl)[1,1'-bifenyl]-3-yl]karbonyl]-N-fenyl-4-piperidinacetamid (sloučenina 312)



Stupeň 1:

Pryskyřice FMPB (120 mg, 0,12 mmol) (získaná u firmy Irori) se vnese do polypropylenové zkumavky objemu 3 ml a promyje se DMF (2x1 ml). Pak se pryskyřice suspenduje v DMF (0,5 ml) a přidá se trimethyl-orthoformiát (0,5 ml), anilin (0,056 ml, 0,61 mmol), kyselina octová (20 μ l) triacetoxyhydroboritan sodný (129 mg, 0,61 mmol). Získaná kaše se míchá 18 h při teplotě místnosti. Pak se pryskyřice odfiltruje a promyje se DCM (2x1 ml), methanolem ((2x1 ml), vodou (2x1 ml), methanolem (2x1 ml), DCM (1 ml), methanolem (1 ml), DCM (1 ml), methanolem (1 ml), DCM (4x1 ml).

Stupeň 2:

Pryskyřice zpracovaná ve stupni 1 se suspenduje v DCM (1,2 ml) a přidá se Fmoc-(4-karboxymethyl)piperidin (90 mg, 0,25 mmol) (získaný u firmy Neosystem) a DIPEA (0,13 ml, 0,73 mmol). Získaná kaše se míchá 1 minutu. Pak se přidá v jedné dávce 2-chlor-1,3-dimethylimidazolium-chlorid. Potom se roztok protřepává 18 h při teplotě místnosti. Pak se pryskyřice odfiltruje a promyje se DCM (2x1 ml) methanolem (1 ml), DCM (1 ml), methanolem (1 ml), DCM (1 ml), methanolem (1 ml), DCM (4x1 ml). Fmoc chránicí skupina se pak odstraní 25% piperidinem v DMF (2x1ml) vždy zpracováním po 30 minut. Pak se

pryskyřice odfiltruje a promyje se DCM (2x1 ml), methanolem (1 ml), DCM (1 ml), methanolem (1 ml), DCM (1 ml), methanolem (1 ml), DCM (4x1 ml).

Stupeň 3:

Pryskyřice zpracovaná ve stupni 2 se suspenduje v DCM (1,2 ml). Pak se přidá 3-brom-5-trifluormethylbenzoová kyselina (66 mg, 0,25 mmol) a DIPEA (0,13 ml, 0,73 mmol). Získaná směs se míchá 1 minutu. Potom se najednou přidá 2-chlor-1,3-dimethylimidazolium-chlorid (62 mg, 0,37 mmol). Roztok se pak protřepává 18 h při teplotě místnosti. Pryskyřice se pak odfiltruje a promyje se DCM (2x1 ml), methanolem (1 ml), DCM (1 ml), methanolem (1 ml), DCM (1 ml), methanolem (1 ml), DCM (2x1 ml) a DMF (2x1 ml).

Stupeň 4:

Pryskyřice zpracovaná ve stupni 3 se vnese do skleněného reaktoru a suspenduje se v DMF (1 ml). Pak se roztokem probublává 5 minut dusík. K probublávanému roztoku se přidá kyselina "o-tolylboronová" (tj. o-tolyl(dihydroxy)boran) (166 mg, 1,2 mmol), uhličitán draselný (203 mg, 1,5 mmol) ve vodě (200 µl), a tetrakis(trifenylfosfin)palladium(0) (15 mg, 0,012 mmol). Získaná kaše se pak míchá v uzavřené zkumavce 18 hodin při zahřívání na teplotu 80 °C.

Pak ze produkt z pryskyřice odštěpí pomocí roztoku TFA:DCM v poměru 50:50. Štěpící roztok se pak odpaří a produkt se přečistí semipreparativní HPLC na koloně s reverzní fází 20x100 mm J'sphere H-80 YMC s použitím gradientové eluce mobilní fází voda:TFA 100:0,1 až voda:acetonitril:TFA

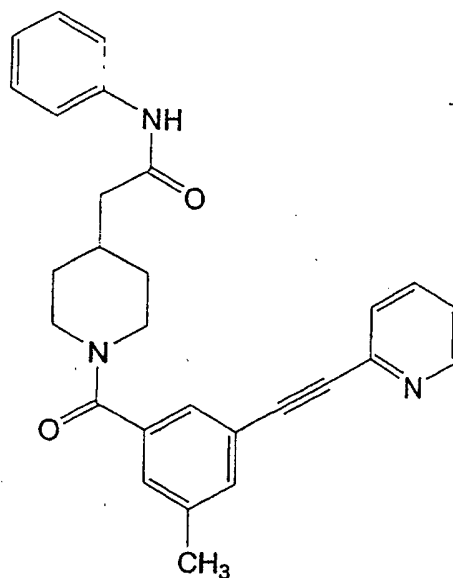
5:95:0,1. Odpařením mobilní fáze se pak ve formě bílého tuhého produktu získá požadovaný produkt.

MS detekované jako $[M^{+1}]$: 481,2.

Způsobem obdobným výše popsanému způsobu byla připravená sloučenina 316 s tím, že ve stupni 4 byl provedený výběr vhodných reagenčních prostředků.

Příklad 12

1-[3-methyl-5-(pyridin-2-ylethynyl)benzoyl]-N-fenyl-4-pyridinacetamid (sloučenina 304)



Pryskyřice připravená ve výše uvedeném stupni 2 podle příkaldu 11 se vnese do skleněného reaktoru a suspenduje se v DCM (1,2 ml). Pak se přidá 3-brom-5-methylbenzoová kyselina (54 mg, 0,25 mmol) a DIPEA (0,13 ml, 0,73 mmol). Získaná směs se míchá 1 minutu. Potom se najednou přidá 2-chlor-1,3-dimethylimidazolium-chlorid (62 mg, 0,37 mmol). Roztok se pak protřepává 18 h při teplotě místnosti. Pryskyřice se pak odfiltruje a promyje se DCM (2x1 ml), methanolem (1 ml), DCM (1 ml), methanolem (1 ml), DCM (1 ml), methanolem (1 ml), DCM (2x1 ml) a DMF (2x1 ml).

Pak se pryskyřice suspenduje v DMF (1 ml). Potom se roztokem probublává 5 minut dusík. K probublávanému roztoku se přidá kyselina 2-ethynylpyridin (124 mg, 1,2 mmol), triethylamin (50 μ l), tri-*o*-tolylfosfin (20 mg), jodid měďný (2,3 mg), a palladium(II)-acetát (20 mg). Získaná kaše se pak míchá v uzavřené zkumavce 18 hodin při zahřívání na teplotu 80 °C.

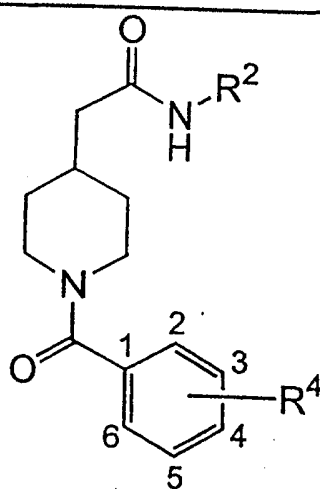
Pak ze produkt z pryskyřice odštěpí pomocí roztoku TFA:DCM v poměru 50:50. Štěpící roztok se pak odpaří a produkt se přečistí semipreparativní HPLC na koloně s reverzní fází 20x100 mm J'sphere H-80 YMC s použitím gradientové eluce mobilní fází voda:TFA 100:0,1 až voda:acetonitril:TFA 5:95:0,1. Odpařením mobilní fáze se pak ve formě bílého tuhého produktu získá požadovaný produkt.

MS detekované jako $[M^{+1}]$: 438,3.

Způsobem obdobným způsobu popsanému výše byla s příslušně vhodnou volbou reagenčních prostředků připravená sloučenina 306.

Způsoby popsanými výše byly připravené konkrétní sloučeniny podle vynálezu jejichž seznam je uvedený v níže uvedených tabulkách 1-10.

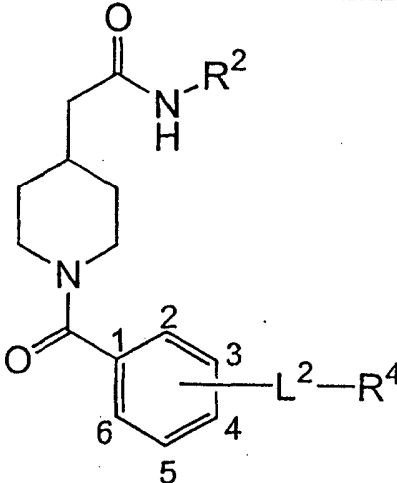
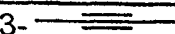
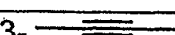
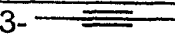
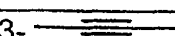
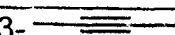
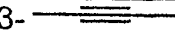
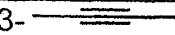
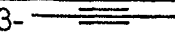
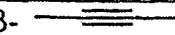
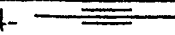
Tabulka 1

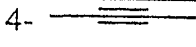
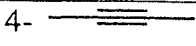
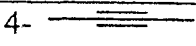
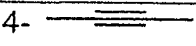
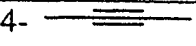
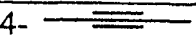
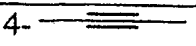
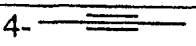
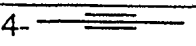
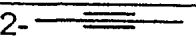
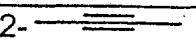
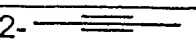
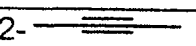
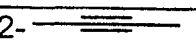
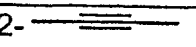


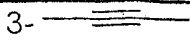
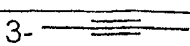
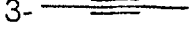
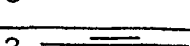
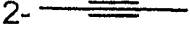
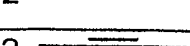
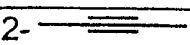
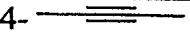
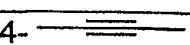
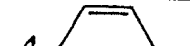
č. slouč.	R ²	R ⁴	mol. hmotn. (vypočtená)	mol. hmotn. (změřená)
1	-CH ₂ -(3-trifluormethylfenyl)	3-fenyl	480.53	481.23
2	-CH ₂ -cyklohexyl	3-fenyl	418.58	419.31
3	-CH ₂ -(3,5-dimethoxyfenyl)	3-fenyl	472.58	473.25
4	-CH ₂ -(4-trifluormethylfenyl)	3-fenyl	480.53	481.21
5	-CH ₂ -(3,5-ditřifluormethylfenyl)	3-fenyl	548.52	549.25
6	3-trifluormethoxyfenyl	3-fenyl	482.50	483.20

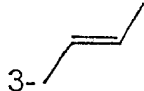
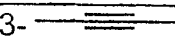
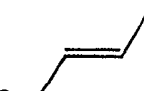
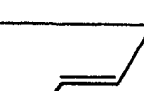
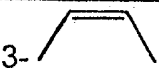
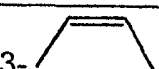
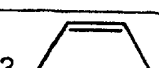
7	-CH ₂ -(4-dimethyl aminofenyl)	3-Phenyl	455.60	456.28
8	fenyl	3-Phenyl	398.50	399.23

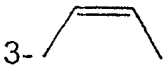
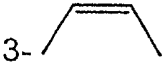
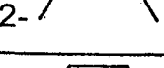
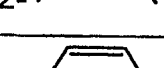
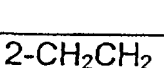
Tabulka 2

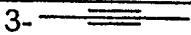
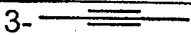
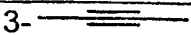
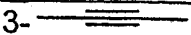
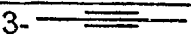
					
č.	R ²	L ²	R ⁴	mol. hmotn. (vypočtená)	mol. hmotn. (změřená)
9	fenyl	3- 	3-fenyl	422.52	423.00
10	fenyl	3- 	2-Pyridyl	423.51	424.38
11	-CH ₂ -(4-dimethyl aminofenyl)	3- 	fenyl	479.62	480.24
12	-CH ₂ -(4-trifluor methylfenyl)	3- 	fenyl	504.55	505.41
13	Benzyl	3- 	fenyl	436.55	437.40
14	4-fluorfenyl	3- 	2-Pyridyl	441.50	442.25
15	2,4- difluorfenyl	3- 	2-Pyridyl	459.49	460.22
16	2-fluorfenyl	3- 	2-Pyridyl	441.50	442.24
17	2,6- difluorfenyl	3- 	2-Pyridyl	459.49	460.23
18	fenyl	4- 	3-Pyridyl	423.51	424.25

19	4-fluor fenyl	4- 	3-Pyridyl	441.50	442.26
20	2-fluor fenyl	4- 	3-Pyridyl	441.50	442.23
21	2,4-difluor fenyl	4- 	3-Pyridyl	459.49	460.25
22	2,6-difluor fenyl	4- 	3-Pyridyl	459.49	460.21
23	fenyl	4- 	2-Pyridyl	423.51	424.25
24	4-fluor fenyl	4- 	2-Pyridyl	441.50	442.23
25	2-fluor fenyl	4- 	2-Pyridyl	441.50	442.31
26	2,4-difluor fenyl	4- 	2-Pyridyl	459.49	460.25
27	2,6-difluor fenyl	4- 	2-Pyridyl	459.49	460.24
28	fenyl	2- 	2-Pyridyl	423.51	424.30
29	4-fluor fenyl	2- 	2-Pyridyl	441.50	442.27
30	2-fluor fenyl	2- 	2-Pyridyl	441.50	442.25
31	2,4-difluor fenyl	2- 	2-Pyridyl	459.49	460.24
32	2,6-difluor fenyl	2- 	2-Pyridyl	459.49	460.21
33	2,4-difluor fenyl	2- 	4-Pyridyl	459.49	460.29
34	2-fluor fenyl	2- 	4-Pyridyl	441.50	442.31
35	4-fluor fenyl	2- 	4-Pyridyl	441.50	442.23
36	fenyl	2- 	4-Pyridyl	423.51	424.30
37	fenyl	3- 	3-Pyridyl	423.51	424.27
38	2-fluor fenyl	3- 	3-Pyridyl	441.50	442.25
39	4-fluor fenyl	3- 	3-Pyridyl	441.50	442.18
40	2,4-difluor fenyl	3- 	3-Pyridyl	459.49	460.26

41	2,6-difluor fenyl	3- 	3-Pyridyl	459.49	460.23
42	fenyl	3- 	4-Pyridyl	423.51	424.30
43	2-fluor fenyl	3- 	4-Pyridyl	441.50	442.29
44	4-fluor fenyl	3- 	4-Pyridyl	441.50	442.27
45	2,4-difluor fenyl	3- 	4-Pyridyl	459.49	460.28
46	2,6-difluor fenyl	3- 	4-Pyridyl	459.49	460.27
57	fenyl	2- 	3-pyridyl	423.51	424.28
58	2-fluor fenyl	2- 	3-Pyridyl	441.50	442.26
59	4-fluor fenyl	2- 	3-Pyridyl	441.50	442.26
60	2,4-difluor fenyl	2- 	3-Pyridyl	459.49	460.24
61	fenyl	3-CH ₂ -CH ₂ -	4-Pyridyl	427.54	428.29
62	4-fluor fenyl	3-CH ₂ -CH ₂ -	4-Pyridyl	445.53	446.29
63	fenyl	4- 	4-Pyridyl	423.51	424.24
64	2-fluor fenyl	4- 	4-Pyridyl	441.50	442.24
65	4-fluor fenyl	4- 	4-Pyridyl	441.50	442.25
66	2,6-difluor fenyl	4- 	4-Pyridyl	459.49	460.25
67	fenyl	4-CH ₂ -CH ₂ -	4-Pyridyl	427.54	428.30
68	2-fluor fenyl	4-CH ₂ -CH ₂ -	4-Pyridyl	445.53	446.28
69	4-fluor fenyl	4-CH ₂ -CH ₂ -	4-Pyridyl	445.53	446.29
70	2,4-difluor fenyl	4-CH ₂ -CH ₂ -	4-Pyridyl	463.52	464.27
71	2,6-difluor fenyl	4-CH ₂ -CH ₂ -	4-Pyridyl	463.52	464.26
72	fenyl	3-CH ₂ -CH ₂ -	2-Pyridyl	427.54	428.33
73	fenyl	4- 	4-Pyridyl	425.53	426.27

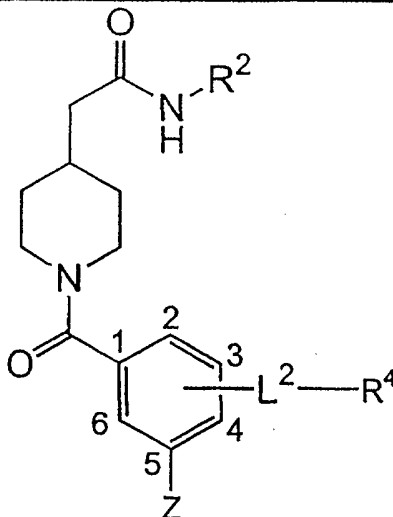
74	phenyl		2-Pyridyl	425.53	426.30
75	4-hydroxyphenyl		2-Pyridyl	439.51	440.34
76	2-fluorophenyl		4-pyridyl	443.52	
77	4-fluorophenyl		4-pyridyl	443.52	
78	2,4-difluorophenyl		4-pyridyl	431.51	
79	2-fluorophenyl		2-pyridyl	443.52	
80	phenyl	4-(CH ₂ -N(CH ₃)- (CH ₂ CH ₂)-	1-pyrrolidinyl	462.63	
81	phenyl	4-(CH ₂ -N(CH ₃)- CH ₂)-	2-furyl	445.56	
82	phenyl	4-(CH ₂ -N(CH ₃)- CH ₂)-	1-naphthyl	505.66	
83	phenyl	4-(CH ₂ - N(C(O)CH ₃)- CH ₂)-	2-pyridyl	484.60	
401	4-hydroxyphenyl		2-pyridyl	441.53	
402	phenyl		2-pyridyl	425.53	
403	2-fluorophenyl		2-pyridyl	443.52	
404	4-fluorophenyl		2-pyridyl	443.52	

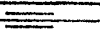
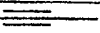
405	2,6-difluor- phenyl	3- 	2-pyridyl	461.51	
406	4-hydroxyphenyl	3- 	2-pyridyl	441.53	
407	4-methoxy- phenyl	3- 	2-pyridyl	455.56	
409	phenyl	2- 	2-pyridyl	425.53	
410	2-fluorphenyl	2- 	2-pyridyl	443.52	
411	2,6-difluor- phenyl	2- 	2-pyridyl	461.51	
412	4-hydroxyphenyl	2- 	2-pyridyl	441.53	
413	4-methoxy- phenyl	2- 	2-pyridyl	455.56	
414	phenyl	2-CH ₂ CH ₂	2-pyridyl	427.55	
415	2-fluorphenyl	2-CH ₂ CH ₂	2-pyridyl	445.54	
416	4-fluorphenyl	2-CH ₂ CH ₂	2-pyridyl	445.54	
417	2,4-difluor- phenyl	2-CH ₂ CH ₂	2-pyridyl	463.53	
418	4-hydroxyphenyl	2-CH ₂ CH ₂	2-pyridyl	443.54	
419	4-methoxyphenyl	2-CH ₂ CH ₂	2-pyridyl	457.57	
429	2-fluorphenyl	3-CH ₂ CH ₂	2-pyridyl	445.54	
430	4-fluorphenyl	3-CH ₂ CH ₂	2-pyridyl	445.54	
431	2,4-difluor- phenyl	3-CH ₂ CH ₂	2-pyridyl	463.53	
432	2,6-difluor- phenyl	3-CH ₂ CH ₂	2-pyridyl	463.53	
433	4-hydroxyphenyl	3-CH ₂ CH ₂	2-pyridyl	443.54	
434	4-methoxy- phenyl	3-CH ₂ CH ₂	2-pyridyl	457.57	

435	4-dimethyl-aminophenyl	3-CH ₂ CH ₂	2-pyridyl	470.61	
436	4-trifluoromethylphenyl	3-CH ₂ CH ₂	2-pyridyl	495.53	
437	phenyl	3-CH ₂ CH ₂	2-pyridyl	427.55	
438	2-fluorophenyl	4-CH ₂ CH ₂	2-pyridyl	445.54	
439	4-fluorophenyl	4-CH ₂ CH ₂	2-pyridyl	445.54	
440	2,4-difluorophenyl	4-CH ₂ CH ₂	2-pyridyl	463.53	
441	2,6-difluorophenyl	4-CH ₂ CH ₂	2-pyridyl	463.53	
442	4-hydroxyphenyl	4-CH ₂ CH ₂	2-pyridyl	443.54	
443	4-methoxyphenyl	4-CH ₂ CH ₂	2-pyridyl	457.57	
444	4-dimethylaminophenyl	4-CH ₂ CH ₂	2-pyridyl	470.61	
445	4-trifluoromethylphenyl	4-CH ₂ CH ₂	2-pyridyl	495.54	
457	3-pyridyl	3- 	2-pyridyl	424.50	
458	4-pyridyl	3- 	2-pyridyl	424.50	
460	4-pyrimidinyl	3- 	2-pyridyl	425.49	
461	2-pyridyl	3- 	2-pyridyl	424.50	
462	2-pyrimidinyl	3- 	2-pyridyl	425.49	
463	phenyl	4-CH ₂ -N(CH ₃)-CH ₂ CH ₂	1-pyrrolidinyl	462.63	
464	phenyl	4-CH ₂ -N(CH ₃)-CH ₂	2-furyl	445.56	
465	phenyl	4-CH ₂ -N(CH ₃)-CH ₂	1-naphthyl	505.66	
466	phenyl	4-CH ₂ -N(CH ₃)-CH ₂	2-thienyl	461.63	

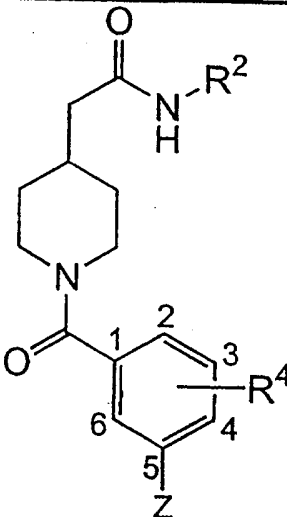
467	fenyl	4-CH ₂ -N(CH ₃)-CH ₂	2-pyridyl	456.59	
468	fenyl	4-CH ₂ -N(CH ₃)-CH ₂	2-benzimi-dazolyl	495.62	
469	fenyl	4-CH ₂ -N(CH ₃)-CH ₂	2R-tetrahydrofuryl	449.59	
470	fenyl	4-CH ₂ -N(CH ₃)-CH ₂ CH ₂	1-imidazolyl	459.59	
471	fenyl	4-CH ₂ -N(C(O)CH ₃)-CH ₂ CH ₂	1-pyrrolidinyl	490.64	
472	fenyl	4-CH ₂ -N(C(O)-CH ₃)-CH ₂	2-furyl	473.57	
473	fenyl	4-CH ₂ -N(C(O)-CH ₃)-CH ₂	1-naftyl	533.67	
474	fenyl	4-CH ₂ -N(C(O)-CH ₃)-CH ₂	2-thienyl	489.64	
475	fenyl	4-CH ₂ -N(C(O)-CH ₃)-CH ₂	2-pyridyl	484.60	
476	fenyl	4-CH ₂ -N(C(O)-CH ₃)-CH ₂	2-benzimi-dazolyl	523.63	
477	fenyl	4-CH ₂ -N(C(O)-CH ₃)-CH ₂	2R-tetrahydrofuryl	477.60	
478	fenyl	4-CH ₂ -N(C(O)-CH ₃)-CH ₂ CH ₂	1-imidazolyl	487.60	

Tabulka 3

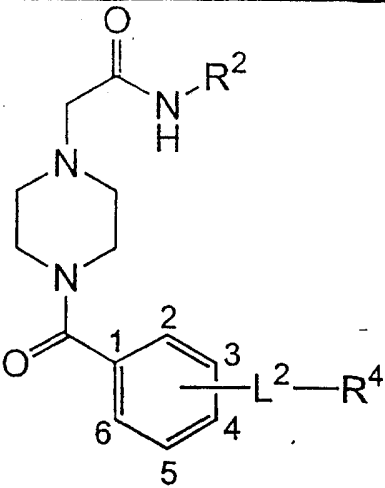
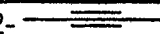
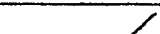
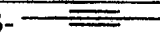
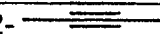
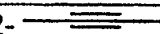
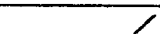
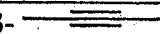
						
č.	R ²	L ²	R ⁴	Z	mol.hmotn. (vypočtená)	mol.hmotn. (vypočtená)
301	fenyl	3- 	fenyl	-CF ₃	490.2	491.2
302	fenyl	3- 	fenyl	-CH ₃	436.2	437.3
303	fenyl	3- 	2-Pyridyl	-CF ₃	491.2	492.2
304	fenyl	3- 	2-Pyridyl	-CH ₃	437.2	438.3
305	fenyl	3- 	3-Pyridyl	-CF ₃	491.2	492.3
306	fenyl	3- 	3-Pyridyl	-CH ₃	437.2	438.3
307	fenyl	3- 	4-Pyridyl	-CF ₃	493.3	494.2
308	fenyl	3- 	2-Pyridyl	-CF ₃	493.2	494.2
309	fenyl	3- 	2-Pyridyl	-CH ₃	439.2	440.3
310	fenyl	3- 	3-Hydroxy- fenyl	-CF ₃	506.2	507.2
311	fenyl	3- 	3-Hydroxy- fenyl	-CH ₃	452.2	453.3

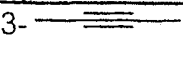
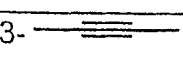
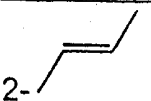
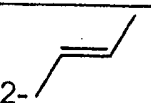
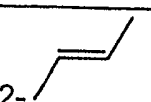
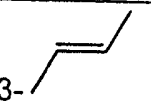
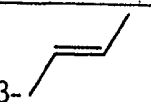
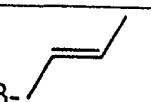
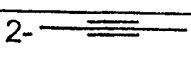
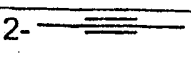
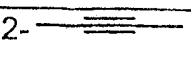
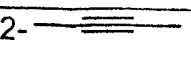
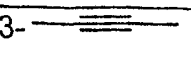
479	2,4-difluor-fenyl	3- 	2-pyridyl	CH ₃	473.52	
480	2,4-difluor-fenyl	3- 	2-pyridyl	CF ₃	527.49	

Tabulka 4

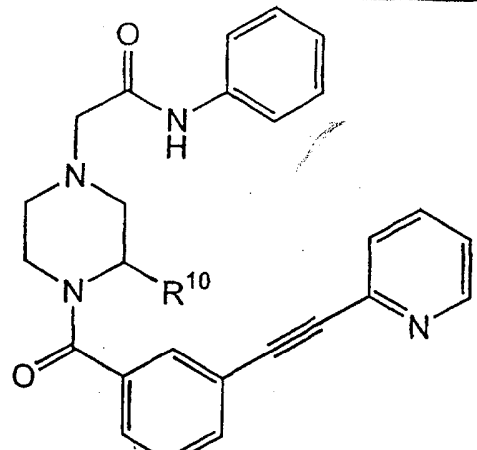
					
č.	R ²	R ⁴	Z	mol.hmotn. (vypočtená)	mol.hmotn. (změřená)
312	fenyl	3-(2-methylfenyl)	-CF ₃	480.2	481.2
313	fenyl	3-(2-methylfenyl)	-CH ₃	426.2	427.3
314	fenyl	3-fenyl	-CF ₃	466.2	467.2
315	fenyl	3-fenyl	-CH ₃	412.2	413.3
316	fenyl	3-(3-amino)fenyl	-CF ₃	481.2	482.2
317	fenyl	3-(3-amino)fenyl	-CH ₃	427.2	428.3
318	fenyl	3-(3-pyridyl)	-CF ₃	467.2	468.3
319	fenyl	3-(3-pyridyl)	-CH ₃	413.2	414.3
320	fenyl	3-(3-thienyl)	-CF ₃	472.1	473.2
321	fenyl	3-(3-thienyl)	-CH ₃	418.2	419.2

Tabulka 5

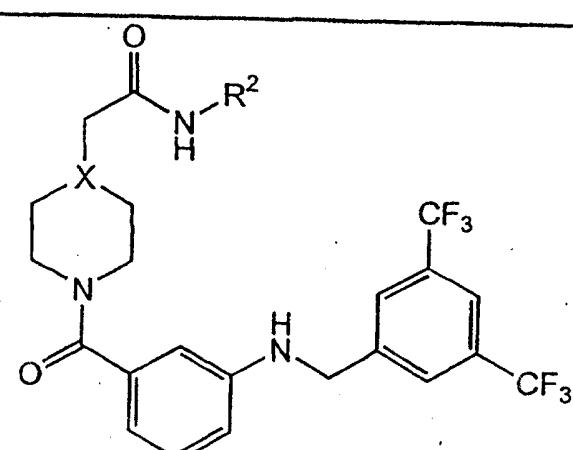
					
č.	R ²	L ²	R ⁴	mol. hmotn. (vypočtená)	mol. hmotn. (změřená)
103	fenyl	2- 	2-Pyridyl	424.50	425.23
104	fenyl	2- 	2-Pyridyl	426.52	427.25
105	fenyl	3- 	2-Pyridyl	426.52	427.25
106	fenyl	3- 	2-Pyridyl	424.50	425.25
107	fenyl	2- 	3-Pyridyl	424.50	425.26
108	fenyl	2- 	4-Pyridyl	424.50	425.24
109	fenyl	2- 	4-Pyridyl	424.50	425.32
110	fenyl	3- 	3-Pyridyl	426.52	427.26
111	fenyl	3- 	4-Pyridyl	426.52	427.26
112	fenyl	3-CH ₂ -CH ₂ -	2-Pyridyl	428.53	429.27
113	fenyl	3- 	fenyl	423.51	424.23
114	4-fluor- fenyl	3- 	2-Pyridyl	442.49	443.26
115	2,4-difluor- fenyl	3- 	2-Pyridyl	460.48	461.23

116	2-fluor - phenyl	3- 	2-Pyridyl	442.49	443.25
117	2,4-difluor - phenyl	3- 	2-Pyridyl	460.48	461.24
118	2-fluor - phenyl	2- 	2-Pyridyl	444.51	445.63
119	2,4-difluor - phenyl	2- 	2-Pyridyl	462.50	463.34
120	4-fluor - phenyl	2- 	2-Pyridyl	444.51	445.34
121	2-fluor - phenyl	3- 	2-Pyridyl	444.51	445.35
122	4-fluor - phenyl	3- 	2-Pyridyl	444.51	445.34
123	2,4-difluor - phenyl	3- 	2-Pyridyl	462.50	463.33
124	2,6-difluor - phenyl	3- 	2-Pyridyl	462.48	463.24
125	phenyl	3-CH ₂ -CH ₂ -	2-Pyridyl	428.53	429.28
126	4-fluor - phenyl	2- 	2-Pyridyl	442.49	443.3
127	2,4-difluor - phenyl	2- 	2-Pyridyl	460.48	461.29
128	2-fluor - phenyl	2- 	2-Pyridyl	442.49	443.3
129	2,6-difluor - phenyl	2- 	2-Pyridyl	460.48	461.28
137	CH(CH ₃) ₂	3- 	2-Pyridyl	390.48	
138	1-pyrrolidinyl	3- 	2-Pyridyl	402.50	

Tabulka 6

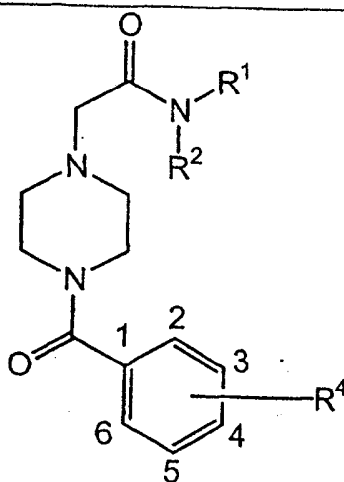
			
č.	R ¹⁰	mol. hmotn. (vypočtená)	mol. hmotn. (změřená)
201	(R)-methyl	438.21	439.30
202	(S)-benzyl	514.24	515.37
203	(R)-benzyl	514.24	515.37

Tabulka 7

				
č.	X	R ²	mol. hmotn. (vypočtená)	mol. hmotn. (změřená)
501	N	fenyl	564.53	565.3
502	N	3-pyridyl	565.52	566.3
503	N	4-(dimethylamino)fenyl	607.60	608.4
504	N	4-morfolinylfenyl	649.63	650.3

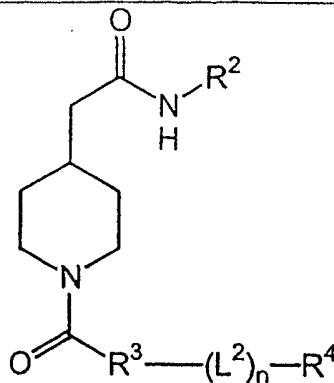
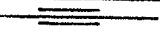
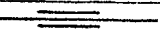
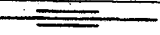
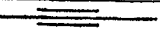
505	CH	fenyl	563.55	564.4
506	CH	3-pyridyl	564.54	565.4
507	CH	4-(dimethylamino)fenyl	606.62	607.3
508	CH	4-morfolinylfenyl	648.65	649.3
509	CH	4-piperidinylfenyl	646.68	647.3

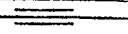
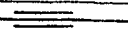
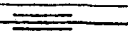
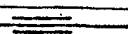
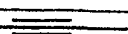
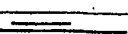
Tabulka 8



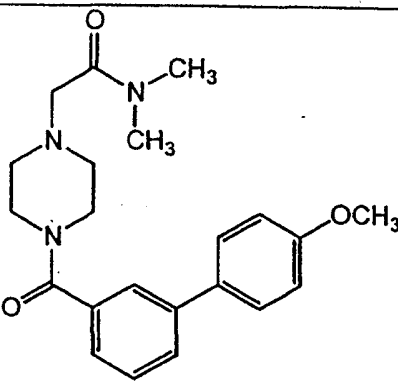
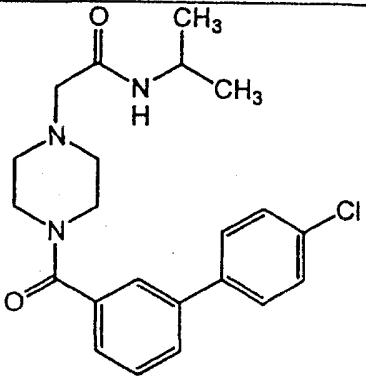
č.	$R^1 + R^2$ (s N)	R^4	mol. hmotn. (vypočtená)
130	1-pyrrolidiny	3-(4-methoxyfenyl)	407.51
131	1-pyrrolidiny	3-(4-chlorfenyl))	411.93
132	1-piperidiny	3-(4-methoxyfenyl)	421.54
134	1-morfoliny	3-(4-methoxyfenyl)	423.51
135	1-pyrrolidiny	3-(4-chlorfenyl))	413.95
136	1-pyrrolidiny	3-(4-methoxyfenyl)	407.51

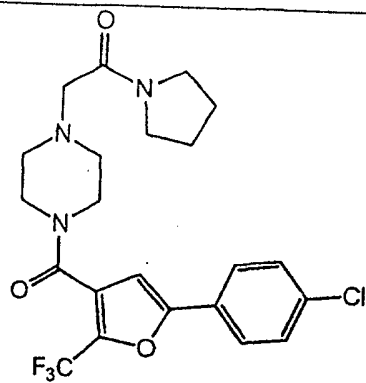
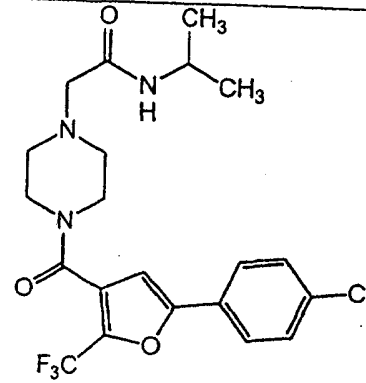
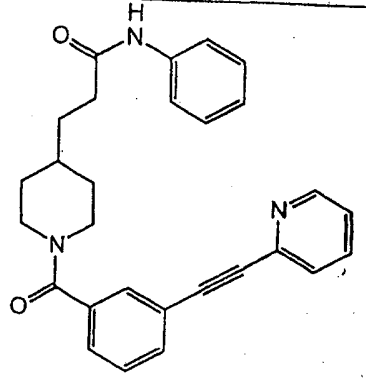
Tabulka 9

						
č.	R ²	R ³	n	(L ²) _n	R ⁴	mol.hmotn. (vypočtená)
421	fenyl	4-oxazolyl	0	nepřítomný	5-fenyl	389.45
422	2-fluor - fenyl	4-oxazolyl	0	nepřítomný	5-fenyl	407.44
423	2,4-difluor - fenyl	4-oxazolyl	0	nepřítomný	5-fenyl	425.43
424	4-fluor - fenyl	4-oxazolyl	0	nepřítomný	5-fenyl	407.44
425	4-hydroxy - fenyl	4-oxazolyl	0	nepřítomný	5-fenyl	405.45
426	4-methoxy - fenyl	4-oxazolyl	0	nepřítomný	5-fenyl	419.48
427	4-dimethyl - amino fenyl	4-oxazolyl	0	nepřítomný	5-fenyl	432.52
428	4-trifluor - methyl fenyl	4-oxazolyl	0	nepřítomný	5-fenyl	457.45
446	fenyl	4-oxazolyl	1	5- 	fenyl	413.48
447	2-fluor - fenyl	4-oxazolyl	1	5- 	fenyl	431.47
448	4-fluor - fenyl	4-oxazolyl	1	5- 	fenyl	431.47
449	2,4-difluor	4-oxazolyl	1	5- 	fenyl	449.46

	fenyl					
450	2-pyridyl	4-oxazolyl	1	5- 	fenyl	414.46
451	4-pyridyl	4-oxazolyl	1	5- 	fenyl	414.46
452	5-chinolyl	4-oxazolyl	1	5- 	fenyl	464.52
453	6-chinolyl	4-oxazolyl	1	5- 	fenyl	464.52
454	8-chinolyl	4-oxazolyl	1	5- 	fenyl	464.52
455	4-pyridyl-methyl	4-oxazolyl	1	5- 	fenyl	428.49
456	4-trifluoromethylfenyl	4-oxazolyl	1	5- 	fenyl	481.72

Tabulka 10

č.	strukturní vzorec	mol. hmotn. (vypočtená)
133		381.47
139		399.91

408	 <chem>Clc1ccc(cc1)-c2oc(cc2C(F)(F)F)C(=O)N3CCN(CC3CC(=O)N4CCCC4)CC</chem>	469.89
420	 <chem>CC(C)NCC(=O)N3CCN(CC3CC(=O)N4CCCC4)CC</chem>	457.88
459	 <chem>Clc1ccc(cc1)-c2oc(cc2C(F)(F)F)C(=O)N3CCN(CC3CC(=O)N4CCCC4)CC</chem>	437.54

Příklad 13

In vivo model třesení hlavou po podání DOI

Samci myši CD-1 nebo NIH-Swiss se nechají přes noc hladovět. Pak se myším orálním nebo intraperitoneálním (i.p.) podáním podá buď vehikulum jako kontrolní prostředek nebo hodnocená sloučenina v dávkách až do 40 mg/kg při orálním podání a až do 100 mg/kg při i.p. podání. Čas podání se označí t_0 . V každém z několika zvolených časových intervalů po čase t_0 (asi 45 min, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h a 24 h po podání) se odděleným skupinám myši intraperitoneálně podá 1-(2,5-dimethoxy-4-jodfenyl)-2-aminopropan (DOI) známý agonista serotoninového receptoru typu 2A. Po podání DOI ve výše uvedených časových intervalech se myši 15 minut sledují a zjišťuje se počet potřesů hlavou indukovaných agonistou serotoninu a to jak u kontrolní skupiny tak u skupiny s podanou sloučeninou. (V každém z časových intervalů byly testované dddělené skupiny myši). Zjistí se čas s maximální aktivitou, tj. čas ve kterém byla zjištěná nejvyšší redukce počtů potřesů hlavou indukovaných DOI u myši s podanou testovanou sloučeninou ve srovnání s počtem potřesů hlavou u myši kontrolní skupiny ve stejném časovém intervalu.

Statisticky významné snížení počtu potřesů hlavou indukovaných podáním DOI u myši s podanou testovanou sloučeninou ve srovnání počtem potřesů hlavou myši kontrolní skupiny indikuje modulaci serotoninem zprostředkované neurotransmise a tím rovněž aktivitu sloučeniny.

Výše popsaným způsobem byla stanovená in vivo biologická aktivita vybraných sloučenin podle vynálezu uvedených v tabulce 11. Sloučeniny označené (*) byly hodnocené na

samcích myší jak CD-1 tak NIH Swiss, všechny ostatní sloučeniny byly hodnocené pouze na myších NIH Swiss.

Tabulka 11

č. sloučeniny	hodnocení počtu potřesů hlavou	
	i.p.podání	orální podání
10*	aktivní	aktivní
11		inaktivní
13*	inaktivní	
15	aktivní	aktivní
73	aktivní	aktivní
75	aktivní	aktivní
76		aktivní
77	aktivní	aktivní
78	aktivní	aktivní
79	aktivní	aktivní
80	aktivní	aktivní
81		aktivní
82	aktivní	aktivní
83	inaktivní	
104	aktivní	aktivní
106	aktivní	aktivní
130	inaktivní	
501		inaktivní
502	aktivní	inaktivní

Příklad 14

Odstranění třesení hlavou indukovaném senktidem u myší

In vivo stanovení založené na zjištění stupně odstranění třesení hlavou u myší indukovaném senktidem bylo v literatuře

popsané autory Sarau H.M., a sp., v J.Pharmacol.Exp. Therapeutics (2000), 295, str.373-381.

Stručně popsané, myši NIH-Swiss o hmotnosti 18-21 g ponechané přes noc bez krmiva se ošetří testovanou sloučeninou nebo vehikulem podaných v různých koncentracích orálně (sondou). Čtyřicetpět (45) minut po podání se injekčním subkutánním (s.c.) podáním zvířatům aplikuje senktid v dávce 5 mg/kg. Ihned po podání senktidu se zvířata náhodně umístí do komůrek pro pozorování ve kterých se fixují a po dobu deseti (10) minut se zaznamenává počet potřesů hlavou. Snížení počtu potřesů hlavou indukovaných senktidem u zvířat ošetřených testovanou sloučeninou ve srovnání s počtem potřesů hlavou zvířat kontrolní skupiny ošetřených vehikulem (snížení se stanoví Mann-Whitney t-testem (jednocestným)) indikuje anxiolytickou aktivitu sloučeniny.

Uvedeným testem stanovení stupně odstranění třesení hlavou u myši indukovaném senktidem byly hodnocené reprezentativní sloučeniny podle vynálezu s výsledky uvedenými v tabulce 12.

Tabulka 12

č. sloučeniny	test třesení hlavou indukovaném senktidem
10	aktivní
15	aktivní

Aktivní = statisticky významné (Mann-Whitney t-test (jednocestný)) snížení potřásání hlavou vyvolané senktidem (5 mg/kg) u zvířat ošetřených testovanou sloučeninou v dávce 10 mg/kg p.o.

Příklad 15

In vivo stanovení - kombinace testu SMA a testu EPM

Zvířata:

Použijí se samci laboratorních krys Long-Evans Hooded o hmotnosti 180 až 200 g dostupní u Charles River Inc. (Portage MI). Krysy se ustávají ve skupinách po čtyřech v místnosti o teplotě 21 až 23 °C s automatickým cyklem světlo /tma 12/12 h. Zvířata mají podle libosti dostatek obchodně dostupného krmiva pro hlodavce a vodu. Při zařazení do pokusu mají zvířata hmotnost 220 až 350 g.

Stanovení se zahájí podáním sloučeniny nebo vehikula zvířatům v čase nula. Padesát minut po podání se zvířata hodnotí testem SMA (spontánní lokomoční aktivita) který probíhá 10 minut. Ihned po hodnocení SMA se zvířata přemístí a hodnotí se testem EPM (zvýšené plus-bludiště) který rovněž probíhá 10 minut. Testované sloučeniny se suspendují ve vodném vehikulu (MC) obsahujícím 0,5 % methylcelulosy a podají se p.o.

Test spontánní lokomoční aktivity (SMA):

Zkušební zařízení obsahuje kóji z plastické hmoty (délka 40,6 cm; šířka 30,5 cm; výška 30,5 cm) a rám v jehož středu je uvedená kóje umístěná. Ve stěnách rámu jsou umístěné fotobuňky (8 paprsků ve směru ze předu do zadu a 8 paprsků z jedné boční strany na stranu druhou) pro sledování horizontálního pohybu. Uvedené fotobuňky jsou vzájemně umístěné v pravých úhlech a vysílají horizontální paprsky infračerveného světla 5 cm od sebe a 2 cm nad podlahou k měření horizontální aktivity a 5 cm od sebe a 14 cm nad podlahou k měření vertikální aktivity.

Zvířata se rozdělí do skupin ($N=8$ až 12). Hodnocená sloučenina nebo vehikulum se podají orálně sondou v dávce ekvivalentní 5 ml/kg . Za 50 minut po podání se každé zvíře umístí do oddělené kóje z plastické hmoty a 10 minut se sleduje spontánní poznávací aktivita zvířat. Horizontální a vertikální pohyby zvířat se zjišťují počtem přerušení paprsků světla (přerušení paprsků v horizontálním a vertikálním směru. Soubor dat a předběžná analýza výsledků se provede automaticky. Sedativní účinek se hodnotí podle léčivem indukovaného snížení spontánní horizontální nebo vertikální motorické aktivity.

Analýza výsledků (SMA):

Za sloučeninu se sedativními účinky se pokládá sloučenina s jejímž použitím v testu na laboratorních krysách se získají hodnoty horizontální aktivity (HA) nebo vertikálních pohybů (VM, vzpínání) získané počtem přerušení paprsků které jsou významně nižší než u zvířat ošetřených vehikulem. Získané hodnoty HA byly analyzované jednosměrnou disperzní analýzou ke zjištění, zda hodnoty získané u skupin zvířat ošetřených léčivem a skupin zvířat ošetřených vehikulem, tj. zvířat kterým byla podaná určitá dávka hodnocené sloučeniny nebo vehikula se statisticky významně liší. Ke zjištění snížení ($p < 0,05$, 1-cestný způsob) průměrného počtu HA přerušení nebo VM přerušení u skupin zahrnujících zvířata ošetřená hodnoceným léčivem ve srovnání se skupinami zahrnujícími zvířata současně ošetřená vehikulem byl použitý Dunettův vícenásobný srovnávací test. Jestliže při pravděpodobnosti menší než 5% ($p < 0,05$, jednocestně) lze předpokládat snížení počtu HA a/nebo VM přerušení u skupiny léčené hodnocenou sloučeninou ve srovnání se skupinou současně léčenou vehikulem, pak se daná dávka testované sloučeniny pokládá za dávku sloučeniny mající sedativní účinnost. V případech, ve kterých rozložení hodnot

neodpovídá normálnímu Gaussovu rozložení, použije se Mann-Whitneyův T-test.

Test ve zvýšeném plus-bludišti (EPM):

K hodnocení úzkosti je v oboru široce používaný test na zvířatech ve zvýšeném plus-bludišti. Zcela kvantitativně počítačem řízený test EPM je validovaný model úzkosti vycházející z teoretických základů a farmakologických odezev. Uvedený test EPM má rovněž ekologickou platnost, protože se v něm sleduje spontánní chování v odezvě na interakce s prostředím.

Výše uvedený test je založený na přirozené averzi hlodavců zkoumat otevřená a vysoká místa a rovněž na jejich vrozenému sklonu k thigmotaxi. Pokud se pokusné krysy umístí do zvýšeného plus bludiště, normálně mají sklon zůstat v uzavřených ramenech bludiště a vyhýbají se vstupu do otevřených ramen. Zvířata ošetřená typickými nebo atypickými anxiolytiky vykazují vyšší dobu pobytu v procentech (% doby pobytu) a/nebo počtu vstupů v procentech (% vstupů) do otevřených ramen.

Použité zkušební zařízení tvoří bludiště z černé plastické hmoty mající dvě otevřená ramena a dvě ramena se 40 cm vysokými stěnami (uzavřená ramena) stejné délky (50 cm) vycházející ze středu v pravých úhlech způsobem, že ramena stejného typu jsou proti sobě. Každé plus-bludiště se umístí asi 60 cm nad podlahu. Vstup do každého ramena a středu bludiště kříží paprsky infračervených fotobuněk ke zjištění aktivity zvířete při prozkoumávání bludiště. Krysy se rozdělí do skupin (N = 8 až 12) a podá se jim orální sondou v dávkovém objemu ekvivalentním 5 ml/kg testovaná sloučenina nebo

vehikulum. Jednu hodinu po podání se zvířata umístí do otevřeného ramena plus bludiště přiléhajícímu ke středu plus-bludiště. Test trvající 10 minut se zahájí v okamžiku kdy krysa vleze do středu zařízení. Hodnoty se zaznamenávají automaticky.

Analýza dat (EPM):

Anxiolytická aktivita testované sloučeniny se vyhodnotí s použitím dvou parametrů: a) procentuálního podílu času vztaženého na celkovou dobu testu který zvíře stráví v některém ze dvou otevřených ramen zkušebního zařízení, který se vypočítá podle níže uvedeného vzorce:

$$\% \text{ pobytu v otevřených ramenech} = \frac{\text{(čas strávený v otevřených ramenech)}}{\text{(doba trvání testu)}} \times 100$$

a b) počtu vstupů do otevřených ramen vztaženého na celkový počet vstupů do všech ramen a do středu bludiště (% vstupů do otevřených ramen), který se vypočítá podle níže uvedeného vzorce:

$$\% \text{ vstupů do otevřených ramen} = \frac{\text{(počet vstupů do otevřených ramen)}}{\text{(celkový počet vstupů do otevřených ramen, uzavřených ramen, středu)}} \times 100$$

Testovaná sloučenina se považuje u zvířat za aktivní jestliže hodnoty % pobytu v otevřených ramenech nebo % vstupů do otevřených ramen jsou významně vyšší než u zvířat kterým bylo podané vehikulum. Získané hodnoty se analyzují na statisticky významný rozdíl mezi skupinami ošetřenými léčivem.

a skupinami ošetřenými vehikulem jednocestným Mann-Whitneyovým T-testem. Jestliže při pravděpodobnosti menší než 5 % ($p < 0,05$) lze předpokládat u skupiny ošetřené léčivem zvýšení % pobytu v otevřených ramenech a/nebo % vstupů do otevřených ramen ve srovnání se skupinou léčenou vehikulem, pak se daná dávka testované sloučeniny pokládá za účinnou.

Součástí automatického získání dat je v rámci tohoto testu i celkový počet vstupů do všech ramen a středu EPM. Tato informace (celkový počet vstupů) slouží jako samostatné stanovení spontánní motorické aktivity v EPM. Sloučeniny vykazující sedativní účinnost snižují celkový počet vstupů ve zvýšeném plus-bludišti.

Testovaná sloučenina se považuje u krys za sedativně účinnou jestliže počet vstupů zvířat ošetřených uvedenou sloučeninou je významně nižší než u zvířat kterým bylo podané vehikulum. Získané hodnoty se analyzují na statisticky významný rozdíl mezi skupinami ošetřenými léčivem a skupinami ošetřenými vehikulem jednocestným Mann-Whitneyovým T-testem. Jestliže při pravděpodobnosti menší než 5 % ($p < 0,05$) lze předpokládat u skupiny ošetřené léčivem snížení celkového počtu vstupů ve srovnání se skupinou léčenou vehikulem, pak se daná dávka testované sloučeniny pokládá za dávku sedativně účinnou.

Reprezentativní sloučeniny podle vynálezu byly hodnocené testem spontánní lokomoční aktivity (SMA) a testem ve zvýšeném plus-bludišti (EPM) způsoby popsány výše jejichž výsledky jsou uvedené níže v tabulce 13.

Tabulka 13

č. slouč.	% zvýšení doby pobytu v otevřených ramenech	% zvýšení počtu vstupů do otevřených ramen	SMA horizontální aktivita	SMA vertikální aktivita (pohyby)
10	aktivní	aktivní	zvýšená	zvýšená
15	aktivní	aktivní	zvýšená	zvýšená
75	aktivní	aktivní	zvýšená	zvýšená

Aktivní = statisticky významné (Mann-Whitneyův test $p < 0,05$) zvýšení doby strávené v otevřených ramenech nebo počtu vstupů do otevřených ramen při p.o. dávce 10 mg/kg.

Zvýšená = statisticky významné (Mann-Whitneyův test $p < 0,05$) zvýšení horizontální aktivity a vertikálních pohybů indikující že sloučenina nemá sedativní účinky nebo že nezhoršuje motoriku zvířat v p.o. dávce 10 mg/kg.

Příklad 16

In vivo antiemetický test

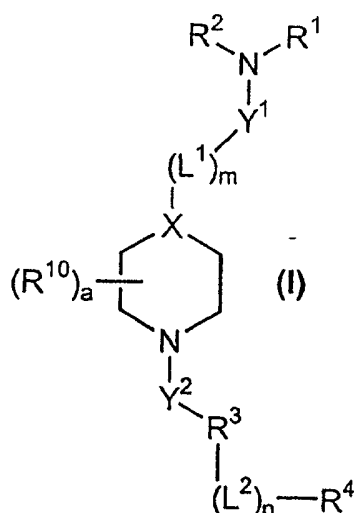
Účinnost testovaných sloučeniny inhibovat emesis byla zjišťovaná na rejscích způsobem popsáným v práci Darmani N.A., Serotonin 5-HT₃ receptor antagonists prevent cisplatin-induced emesis in *Cryptosporidium parvum*: a new experimental model of emesis. *J. Neural. Transm.*, **1998**, 105, 1143-1154.

V in vivo testu uvedeném výše bylo prokázáno, že sloučenina č.10 je účinná proti emesis indukované cisplatinou, tj. z výsledků testu vyplývá statisticky významné snížení cisplatinou indukovaného zvracení rejšků při subkutánním podání výše uvedené sloučeniny v dávce 20 mg/kg.

Zatímco v předcházejícím popisu vynálezu jsou uvedené hlavní základy předloženého vynálezu s příklady sloužícími pro další znázornění vynálezu, je nutné si uvědomit, že v praktickém provedení vynálezu vynález zahrnuje všechny obvyklé variace, přizpůsobení a/nebo modifikace které budou v rámci připojených patentových nároků a jejich ekvivalentů.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sloučenina obecného vzorce (I)



kde

a znamená celé číslo od 0 od 2;

R^{10} znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnují C_1 - C_6 alkyl, aryl, C_3 - C_8 cykloalkyl, aralkyl, heteroaryl, heteroaryl- C_1 - C_6 alkyl, heterocykloalkyl a heterocykloalkyl- C_1 - C_6 alkyl; kde uvedená arylová, cykloalkylová, aralkylová, heteroarylová nebo heterocykloalkylová skupina může být případně substituovaná jednou až čtyřmi substitučními skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující halogen, hydroxy, C_1 - C_6 alkyl, halogenovaný- C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, halogenovaný- C_1 - C_6 alkoxy, nitro, kyan, amino, C_1 - C_4 alkylamino, di(C_1 - C_4 alkyl)amino, C_1 - C_6 alkylsulfonyl, C_1 - C_6 alkoxysulfonyl nebo halogenovaný C_1 - C_6 alkylsulfonyl;

X znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující CH , $C(C_1$ - C_6 alkyl) a N ;

m znamená celé číslo od 0 do 1;

L¹ znamená skupinu ze skupiny zahrnující C₁-C₆alkyl;

Y¹ znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující C(O) a C(S);

R¹ a R² znamenají nezávisle na sobě skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující vodík, C₁-C₆alkyl, aryl, aralkyl, C₃-C₈cykloalkyl, C₃-C₈cykloalkyl-C₁-C₆alkyl, heteroaryl, heteroaryl-C₁-C₆alkyl, heterocykloalkyl a heterocykloalkyl-C₁-C₆alkyl; kde skupiny zahrnující aryl, aralkyl, cykloalkyl, heteroaryl nebo heterocykloalkyl mohou být případně substituované jednou nebo více substitučními skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující halogen, hydroxy, C₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkoxy, halogenovaný-C₁-C₆alkyl, halogenovaný-C₁-C₆alkoxy, nitro, kyan, amino, C₁-C₄alkylamino, di(C₁-C₄alkyl)amino, heteroaryl nebo heterocykloalkyl;

alternativně mohou R¹ a R² společně s atomem dusíku ke kterému jsou připojené tvořit pěti až šestičlennou monocyklickou kruhovou strukturu tvořící skupinu ze skupiny zahrnující pyrrolidinyl, piperidyl, piperazinyl, morfolinyl a thiomorfolinyl;

Y² znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující CH₂, C(O), C(S) a SO₂;

R³ znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující aryl, aralkyl, C₃-C₈cykloalkyl, heteroaryl, heterocykloalkyl, C₃-C₈cykloalkyl-C₁-C₆alkyl, a heterocykloalkyl-C₁-C₆alkyl; kde skupiny zahrnující aryl, aralkyl, cykloalkyl, heteroaryl nebo heterocykloalkyl mohou být případně substituované jednou nebo

více substitučními skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující halogen, hydroxy, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, halogenovaný- C_1 - C_6 alkyl, halogenovaný- C_1 - C_6 alkoxy, nitro, kyan, amino, C_1 - C_4 alkylamino, $di(C_1-C_4alkyl)amino$ nebo $-(L^2)_n-R^4$;

n znamená celé číslo 0 nebo 1;

L^2 znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující C_1 - C_8 alkyl, C_2 - C_8 alkenyl, C_2 - C_8 alkynyl, $C(O)$, $C(S)$ a $(A)_{0-1}-Q-(B)_{0-1}$;

kde A a B znamenají nezávisle na sobě skupiny zvolené ze skupiny zahrnující C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl;

Q znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující NR^5 , O a S;

R^5 znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující vodík, C_1 - C_6 alkyl, aryl, aralkyl, C_3 - C_8 cykloalkyl, heteroaryl, heterocykloalkyl, $C(O)$ - C_1 - C_6 alkyl, $C(O)$ -aryl, $C(O)$ -aralkyl, $C(O)$ -heteroaryl, $C(O)$ -heterocykloalkyl, SO_2 - C_1 - C_6 alkyl, SO_2 -aryl, SO_2 -aralkyl, SO_2 -heteroaryl, SO_2 -heterocykloalkyl a $-CHR^6R^7$;

kde skupiny zahrnující aryl, aralkyl, cykloalkyl, heteroaryl nebo heterocykloalkyl mohou být případně substituované jednou nebo více substitučními skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující halogen, hydroxy, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, halogenovaný- C_1 - C_6 alkyl, halogenovaný- C_1 - C_6 alkoxy, nitro, kyan, amino, C_1 - C_4 alkylamino nebo $di(C_1-C_4alkyl)amino$;

kde R^6 a R^7 nezávisle na sobě znamenají skupiny zvolené ze skupiny zahrnující vodík, C_1 - C_6 alkyl, aryl, aralkyl, C_3 - C_8 cykloalkyl, heteroaryl, heterocykloalkyl, $C(O)$ - C_1 - C_6 alkyl, $C(O)$ -aryl, $C(O)$ - C_3 - C_8 cykloalkyl, $C(O)$ -heteroaryl a $C(O)$ -heterocykloalkyl; kde skupiny zahrnující aryl, aralkyl, cykloalkyl, heteroaryl nebo heterocykloalkyl mohou být případně substituované jednou nebo více substitučními skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující halogen, hydroxy, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, halogenovaný- C_1 - C_6 alkyl, halogenovaný- C_1 - C_6 alkoxy, nitro, kyan, amino, C_1 - C_4 alkylamino nebo $di(C_1$ - C_4 alkyl)amino;

R^4 znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující aryl, aralkyl, C_3 - C_8 cykloalkyl, heteroaryl, heterocykloalkyl; kde skupiny zahrnující aryl, aralkyl, cykloalkyl, heteroaryl nebo heterocykloalkyl mohou být případně substituované jednou nebo více substitučními skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující halogen, hydroxy, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, halogenovaný- C_1 - C_6 alkyl, halogenovaný- C_1 - C_6 alkoxy, nitro, kyan, amino, C_1 - C_4 alkylamino nebo $di(C_1$ - C_4 alkyl)amino;

s výhradou že když a znamená 0; X znamená CH; m znamená 1; L^1 znamená CH_2 ; R^3 znamená fenylovou skupinu; n znamená 0; a R^4 znamená fenylovou skupinu která může být případně substituovaná jednou substituční skupinou nezávisle zvolenou ze skupiny zahrnující halogen, hydroxy, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, halogenovaný- C_1 - C_6 alkyl, halogenovaný- C_1 - C_6 alkoxy, nitro, kyan, amino, C_1 - C_4 alkylamino nebo $di(C_1$ - C_4 alkyl)amino a kde skupina R^4 je navázaná vzhledem ke skupině R^3 v poloze para;

pak R^1 a R^2 každý znamenají nezávisle na sobě skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující vodík, C_2 - C_6 alkyl, aryl, aralkyl, C_3 - C_8 cykloalkyl, C_3 - C_8 cykloalkyl- C_1 - C_6 alkyl,

heteroaryl, heteroaryl- C_1 - C_6 alkyl, heterocykloalkyl a heterocykloalkyl- C_1 - C_6 alkyl; kde skupiny zahrnující aryl, aralkyl, cykloalkyl, heteroaryl nebo heterocykloalkyl mohou být případně substituované jednou nebo více substitučními skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující halogen, hydroxy, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, halogenovaný- C_1 - C_6 alkyl, halogenovaný- C_1 - C_6 alkoxy, nitro, kyan, amino, C_1 - C_4 alkylamino, di(C_1 - C_4 alkyl)amino, heteroaryl nebo heterocykloalkyl;

alternativně mohou R^1 a R^2 společně s atomem dusíku ke kterému jsou připojené tvořit pěti až šestičlennou monocyklickou kruhovou strukturu tvořící skupinu ze skupiny zahrnující pyrrolidinyl, piperidyl, piperazinyl, morfolinyl a thiomorfolinyl;

s další výhradou, že když a znamená 0; X znamená N; m znamená 1; L^1 znamená CH_2 ; Y^2 znamená C(O) nebo C(S); n znamená 1; L^2 znamená O; R^4 znamená fenylovou skupinu která může být případně substituované jednou nebo více substitučními skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující halogen, hydroxy, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, halogenovaný- C_1 - C_6 alkyl, halogenovaný- C_1 - C_6 alkoxy, nitro, kyan, amino, C_1 - C_4 alkylamino nebo di(C_1 - C_4 alkyl)amino; a každý z R^1 a R^2 znamená nezávisle na sobě skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující vodík a C_1 - C_6 alkyl;

pak R^3 znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující aryl, aralkyl, C_3 - C_8 cykloalkyl, heteroaryl jiný než je thienopyridinyl, heterocykloalkyl, C_3 - C_8 cykloalkyl- C_1 - C_6 alkyl, a heterocykloalkyl- C_1 - C_6 alkyl; kde skupiny zahrnující aryl, aralkyl, cykloalkyl, heteroaryl nebo heterocykloalkyl mohou být případně substituované jednou nebo více substitučními skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující halogen, hydroxy, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy,

halogenovaný- C_1 - C_6 alkyl, halogenovaný- C_1 - C_6 alkoxy, nitro, kyan, amino, C_1 - C_4 alkylamino, di(C_1 - C_4 alkyl)amino nebo $-(L^2)_n-R^4$;

s další výhradou, že když a znamená 0; X znamená N; m znamená 1; L^1 znamená CH_2 ; Y^2 znamená C(O) nebo C(S); n znamená 0; R^1 a R^2 společně s atomem dusíku ke kterému jsou připojené tvoří pyrrolidinylovou skupinu; a R^4 znamená pyridylovou skupinu;

pak R^3 znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující aryl, aralkyl, C_3 - C_8 cykloalkyl, heteroaryl, heterocykloalkyl jiný než je thiazolidinyl; C_3 - C_8 cykloalkyl- C_1 - C_6 alkyl, a heterocykloalkyl- C_1 - C_6 alkyl; kde skupiny zahrnující aryl, aralkyl, cykloalkyl, heteroaryl nebo heterocykloalkyl mohou být případně substituované jednou nebo více substitučními skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující halogen, hydroxy, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, halogenovaný- C_1 - C_6 alkyl, halogenovaný- C_1 - C_6 alkoxy, nitro, kyan, amino, C_1 - C_4 alkylamino, di(C_1 - C_4 alkyl)amino nebo $-(L^2)_n-R^4$;

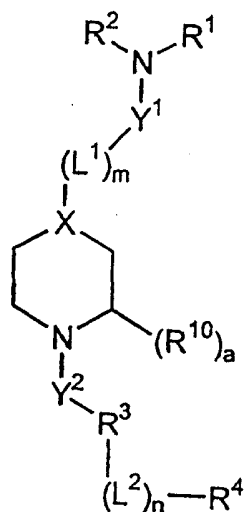
s další výhradou, že když každý z R^1 a R^2 nezávisle na sobě znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující vodík a C_1 - C_6 alkyl nebo když R^1 a R^2 společně s atomem dusíku ke kterému jsou připojené tvoří morfolinylovou nebo pyrrolidinylovou skupinu; a znamená 0; X znamená N; m znamená 1; L^1 znamená CH_2 ; Y^2 znamená C(O) nebo C(S); n znamená 0; a R^4 znamená fenylovou skupinu která je případně substituovaná jednou nebo více substitučními skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, halogenovaný- C_1 - C_6 alkyl, halogenovaný- C_1 - C_6 alkoxy nebo nitro;

pak R^3 znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující aryl, aralkyl, heteroaryl, heterocykloalkyl, C_3 - C_8 cykloalkyl-

C₁-C₆alkyl, a heterocykloalkyl-C₁-C₆alkyl; kde skupiny zahrnující aryl, aralkyl, cykloalkyl, heteroaryl nebo heterocykloalkyl mohou být případně substituované jednou substituční skupinou zvolenou ze skupiny zahrnující halogen, hydroxy, C₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkoxy, halogenovaný-C₁-C₆alkyl, halogenovaný-C₁-C₆alkoxy, nitro, kyan, amino, C₁-C₄alkylamino, di(C₁-C₄alkyl)amino;

a její farmaceuticky přijatelné sole.

2. Sloučenina podle nároku 1 obecného vzorce



kde

a znamená celé číslo od 0 od 1;

R¹⁰ znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující C₁-C₄alkyl a aralkyl;

X znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující CH, C(methyl) a N;

m znamená celé číslo od 0 do 1;

L¹ znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující

C_1 - C_4 alkyl;

Y^1 znamená $C(O)$;

R^1 a R^2 každý nezávisle na sobě znamenají skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující vodík, C_1 - C_4 alkyl, aryl, aralkyl, C_3 - C_8 cykloalkyl- C_1 - C_4 alkyl, heteroaryl a heterocykloalkyl; kde skupiny zahrnující aryl, aralkyl nebo heteroaryl mohou být případně substituované jednou nebo dvěma substitučními skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující halogen, hydroxy, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 alkoxy, trifluormethyl, trifluormethoxy, C_1 - C_4 alkylamino, di(C_1 - C_4 alkyl)amino nebo heterocykloalkyl;

alternativně mohou R^1 a R^2 společně s atomem dusíku ke kterému jsou připojené tvořit pěti až šestičlennou monocyklickou kruhovou strukturu tvořící skupinu ze skupiny zahrnující pyrrolidinyl, piperidyl, piperazinyl, morfolinyl a thiomorfolinyl;

Y^2 znamená $C(O)$;

R^3 znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující aryl a heteroaryl; kde skupiny zahrnující aryl a heteroaryl mohou být případně substituované jednou nebo dvěma substitučními skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující C_1 - C_4 alkyl, trifluormethyl nebo $-(L^2)_n-R^4$;

n znamená celé číslo 0 nebo 1;

L^2 znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl a $(A)_{0-1}-Q-(B)_{0-1}$;

kde A a B znamenají nezávisle na sobě skupiny zvolené ze skupiny zahrnující C₁-C₄alkyl;

Q znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující NR⁵, O a S;

R⁵ znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující vodík, C₁-C₄alkyl, C(O)-C₁-C₆alkyl, C(O)-aryl, C(O)-aralkyl, C(O)-heteroaryl, C(O)-heterocykloalkyl a -CHR⁶R⁷;

kde skupiny zahrnující aryl, aralkyl, cykloalkyl, heteroaryl nebo heterocykloalkyl mohou být případně substituované jednou nebo dvěma substitučními skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující halogen, C₁-C₄alkyl, C₁-C₄alkoxy, trifluormethyl, trifluormethoxy, nitro, kyan, amino, C₁-C₄alkylamino nebo di(C₁-C₄alkyl)amino;

kde každý z R⁶ a R⁷ nezávisle na sobě znamenají skupiny zvolené ze skupiny zahrnující vodík, C₁-C₄alkyl, aryl, aralkyl, C₃-C₈cykloalkyl, heteroaryl, heterocykloalkyl, C(O)-C₁-C₆alkyl, C(O)-aryl, C(O)-C₃-C₈cykloalkyl, C(O)-heteroaryl a C(O)-heterocykloalkyl; kde skupiny zahrnující aryl, aralkyl, cykloalkyl, heteroaryl nebo heterocykloalkyl mohou být případně substituované jednou nebo dvěma substitučními skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující halogen, hydroxy, C₁-C₄alkyl, C₁-C₄alkoxy, trifluormethyl, trifluormethoxy, nitro, kyan, amino, C₁-C₄alkylamino nebo di(C₁-C₄alkyl)amino;

R⁴ znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující aryl, heteroaryl a heterocykloalkyl; kde arylová skupina může být případně substituované jednou nebo dvěma substitučními

skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující halogen, hydroxy, C₁-C₄alkyl, C₁-C₄alkoxy, trifluormethyl nebo amino;

s výhradou že když a znamená 0; X znamená CH; m znamená 1; L¹ znamená CH₂; R³ znamená fenylovou skupinu; n znamená 0; a R⁴ znamená fenylovou skupinu která může být případně substituovaná jednou substituční skupinou zvolenou ze skupiny zahrnující halogen, hydroxy, C₁-C₄alkyl, C₁-C₄alkoxy, trifluormethyl nebo amino, a kde skupina R⁴ je navázaná vzhledem ke skupině R³ v poloze para;

pak R¹ a R² každý znamenají nezávisle na sobě skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující vodík, C₂-C₄alkyl, aryl, aralkyl, C₃-C₈cykloalkyl-C₁-C₄alkyl, heteroaryl a heterocykloalkyl; kde skupiny zahrnující aryl, aralkyl nebo heteroaryl mohou být případně substituované jednou nebo dvěma substitučními skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující halogen, hydroxy, C₁-C₄alkyl, C₁-C₄alkoxy, trifluormethyl, trifluormethoxy, C₁-C₄alkylamino, di(C₁-C₄alkyl)amino nebo heterocykloalkyl;

alternativně mohou R¹ a R² společně s atomem dusíku ke kterému jsou připojené tvořit pěti až šestičlennou monocyklickou kruhovou strukturu tvořící skupinu ze skupiny zahrnující pyrrolidinyl, piperidyl, piperazinyl, morfolinyl a thiomorfolinyl;

s další výhradou, že když a znamená 0; X znamená N; m znamená 1; L¹ znamená CH₂; Y² znamená C(O) ; n znamená 1; L² znamená 0; R⁴ znamená fenylovou skupinu která může být případně substituované jednou nebo dvěma substitučními skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující halogen, hydroxy, C₁-C₄alkyl, C₁-C₄alkoxy, trifluormethyl nebo amino; a každý z R¹

a R^2 znamená nezávisle na sobě skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující vodík a C_1 - C_4 alkyl;

pak R^3 znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující aryl a heteroaryl jiný než je thienopyridinyl; kde skupiny zahrnující aryl a heteroaryl mohou být případně substituované jednou nebo dvěma substitučními skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující C_1 - C_4 alkyl, trifluormethyl nebo $-(L^2)_n-R^4$;

s další výhradou, že když každý z R^1 a R^2 nezávisle na sobě znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující vodík a C_1 - C_4 alkyl nebo když R^1 a R^2 společně s atomem dusíku ke kterému jsou připojené tvoří morfolinylovou nebo pyrrolidinylovou skupinu; a znamená 0; X znamená N; m znamená 1; L^1 znamená CH_2 ; Y^2 znamená $C(O)$; n znamená 0; a R^4 znamená fenylovou skupinu která je případně substituovaná jednou nebo dvěma substitučními skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 alkoxy nebo trifluormethyl;

pak R^3 znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující aryl a heteroaryl; kde arylová nebo heteroarylová skupina mohou být případně substituované jednou substituční skupinou zvolenou ze skupiny zahrnující C_1 - C_4 alkyl nebo trifluormethyl;

a její farmaceuticky přijatelné sole.

3. Sloučenina podle nároku 2, kde

X znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující CH a N;

m je 1;

R^1 znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující vodík a C_1 - C_4 alkyl;

R^2 znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující vodík, C_1 - C_4 alkyl, aryl, aralkyl, C_3 - C_8 cykloalkyl- C_1 - C_4 alkyl a heteroaryl; kde skupiny zahrnující aryl a aralkyl mohou být případně substituované jednou nebo dvěma substitučními skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující halogen, hydroxy, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 alkoxy, trifluormethyl, trifluormethoxy, di(C_1 - C_4 alkyl)amino nebo heterocykloalkyl;

alternativně mohou R^1 a R^2 společně s atomem dusíku ke kterému jsou připojené tvořit pěti až šestičlennou monocyklickou kruhovou strukturu tvořící skupinu ze skupiny zahrnující pyrrolidinyl, piperidyl a morfolinyl;

R^3 znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující aryl a heteroaryl; kde skupiny zahrnující aryl a heteroaryl mohou být případně substituované substituční skupinou zvolenou ze skupiny zahrnující C_1 - C_4 alkyl a trifluormethyl;

L^2 znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující C_1 - C_4 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, NH - C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 alkyl- $N(C_1$ - C_4 alkyl)- C_1 - C_4 alkyl a C_1 - C_4 alkyl- $N(C(O)C_1$ - C_4 alkyl)- C_1 - C_4 alkyl;

s výhradou že když a znamená 0; X znamená CH ; L^1 znamená CH_2 ; R^3 znamená fenylovou skupinu; n znamená 0; a R^4 znamená fenylovou skupinu která může být případně substituovaná jednou substituční skupinou zvolenou ze skupiny zahrnující halogen, hydroxy, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 alkoxy, trifluormethyl nebo amino, a kde skupina R^4 je navázaná vzhledem ke skupině R^3 v poloze

para;

pak R^1 znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující vodík a C_2 - C_4 alkyl;

R^2 znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující C_2 - C_4 alkyl, aryl, aralkyl, C_3 - C_8 cykloalkyl- C_1 - C_4 alkyl a heteroaryl; kde skupiny zahrnující aryl a aralkyl mohou být případně substituované jednou nebo dvěma substitučními skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující halogen, hydroxy, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 alkoxy, trifluormethyl, trifluormethoxy, di(C_1 - C_4 alkyl)amino nebo heterocykloalkyl;

alternativně mohou R^1 a R^2 společně s atomem dusíku ke kterému jsou připojené tvořit pěti až šestičlennou monocyklickou kruhovou strukturu tvořící skupinu ze skupiny zahrnující pyrrolidiny, piperidyl a morfolinyl;

a její farmaceuticky přijatelné sole.

4. Sloučenina podle nároku 3, kde

R^{10} znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující methyl a benzyl;

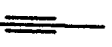
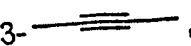
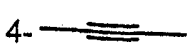
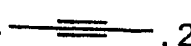
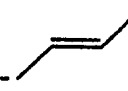
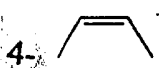
L^1 znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující CH_2 a CH_2CH_2 ;

R^2 znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující $-CH_2$ -(3-trifluormethylfenyl), $-CH_2$ -cyklohexyl, $-CH_2$ -(3,5-dimethoxyfenyl), $-CH_2$ -(4-trifluormethylfenyl), $-CH_2$ -(3,5-difluormethylfenyl), 3-trifluormethoxyfenyl, $-CH_2$ -(4-dimethylaminofenyl), fenyl, benzyl, 2-fluorfenyl,

4-fluorfenyl, 2,4-difluorfenyl, 2,6-difluorfenyl, 4-hydroxyfenyl, 4-dimethylaminofenyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 4-pyridylmethyl, 4-morfolinylfenyl, 4-piperidinylfenyl, methyl, isopropyl, 4-methoxyfenyl, 4-trifluormethylfenyl, pyrimidin-2-yl, pyrimidin-4-yl, 5-chinolyl, 6-chinolyl a 8-chinolyl;

alternativně mohou R^1 a R^2 společně s atomem dusíku ke kterému jsou připojené tvořit pěti až šestičlennou monocyklickou kruhovou strukturu tvořící skupinu ze skupiny zahrnující pyrrolidinyl, piperidyl a morfolinyl;

R^3 znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující fenyl, methylfenyl, trifluormethylfenyl, 4-oxazolyl a 3-(2-trifluormethylfuryl);

L^2 znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující 2-, 3-, 4-, 5-, 2-, 3-, 2-, 3-, 4-, 2-CH₂CH₂, 3-CH₂CH₂, 4-CH₂CH₂, NH-CH₂, CH₂-N(CH₃)-CH₂, CH₂-N(CH₃)-CH₂CH₂, CH₂-N(C(O)CH₃)-CH₂ a CH₂-N(C(O)CH₃)-CH₂CH₂;

R^4 znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující fenyl, 1-naftyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 3-hydroxyfenyl, 2-methylfenyl, 3-aminofenyl, 4-methoxyfenyl, 4-chlorfenyl, 2-thienyl, 3-thienyl, 3,5-di(trifluormethyl)fenyl, imidazol-1-yl, benzimidazol-2-yl, pyrrolidin-1-yl, 2-furyl a 2-tetrahydrofuryl;

s výhradou že když a znamená 0; X znamená CH; L^1 znamená CH₂; R^3 znamená fenylovou skupinu; n znamená 0; a R^4 znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující fenyl, 4-chlorfenyl,

3-hydroxyfenyl, 2-methylfenyl, 4-methoxyfenyl nebo 3-aminofenyl; a kde skupina R^4 je navázaná vzhledem ke skupině R^3 v poloze para;

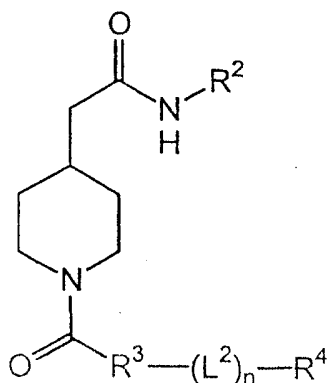
pak R^1 znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující vodík a C_2 - C_4 alkyl;

R^2 znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující $-CH_2$ -(3-trifluormethyl), $-CH_2$ -cyklohexyl, $-CH_2$ -(3,5-dimethoxyfenyl), $-CH_2$ -(4-trifluormethylfenyl), $-CH_2$ -(3,5-ditrifluormethylfenyl), 3-trifluormethoxyfenyl, $-CH_2$ -(4-dimethylaminofenyl), fenyl, benzyl, 2-fluorfenyl, 4-fluorfenyl, 2,4-difluorfenyl, 2,6-difluorfenyl, 4-hydroxyfenyl, 4-dimethylaminofenyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 4-pyridylmethyl, 4-morfolinylfenyl, 4-piperidylfenyl, isopropyl, 4-methoxyfenyl, 4-trifluormethylfenyl, pyrimidin-2-yl, pyrimidin-4-yl, 5-chinolyl, 6-chinolyl a 8-chinolyl;

alternativně mohou R^1 a R^2 společně s atomem dusíku ke kterému jsou připojené tvořit pěti až šestičlennou monocyklickou kruhovou strukturu tvořící skupinu ze skupiny zahrnující pyrrolidinyl, piperidyl a morfolinyl;

a její farmaceuticky přijatelné sole.

5. Sloučenina podle nároku 4 obecného vzorce



L^2 znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující

2-, 3-,

4-, 5-, 2-, 3-,

4-, 2-,

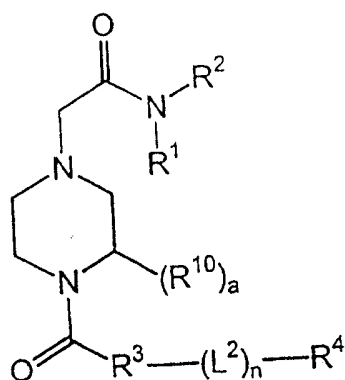
3-, 2-CH₂CH₂, 3-CH₂CH₂, 4-CH₂CH₂, NH-CH₂, 4-(CH₂-N(CH₃)-CH₂),

4-(CH₂-N(CH₃)-CH₂CH₂), 4-(CH₂-N(C(O)CH₃)-CH₂) a

4-(CH₂-N(C(O)CH₃)-CH₂);

a její farmaceuticky přijatelné sole.

6. Sloučenina podle nároku 4 obecného vzorce



kde:

R^1 znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující vodík a methyl;

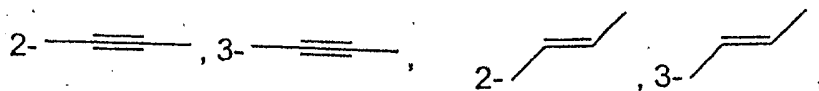
R^2 znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující isopropyl, fenyl, 2-fluorfenyl, 4-fluorfenyl, 2,4-difluorfenyl, 2,6-difluorfenyl, 3-pyridyl, pyrrolidin-1-yl, 4-dimethylaminofenyl a 4-morfolinylfenyl;

alternativně mohou R^1 a R^2 společně s atomem dusíku ke kterému jsou připojené tvořit pěti až šestičlennou monocyklickou kruhovou strukturu tvořící skupinu ze skupiny zahrnující pyrrolidin-1-yl, 1-piperidyl a morfolin-1-yl;

R^3 znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující fenyl a 3-(2-trifluormethylfuryl);

n znamená celé číslo od 0 do 1;

L^2 znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující



3-CH₂-CH₂ a NH-CH₂;

R^4 znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující fenyl, 4-methoxyfenyl, 4-chlorfenyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl a 3,5-di(trifluormethyl)fenyl;

a její farmaceuticky přijatelné sole.

7. Sloučenina podle nároku 4 zvolená ze skupiny sloučenin zahrnujících:

N-fenyl-1-[3-(2-pyridinylethynyl)benzoyl]-4-piperidinacetamid;

N-(2,4-difluorfenyl)-1-[3-(2-pyridinylethynyl)benzoyl]-4-piperidinacetamid;

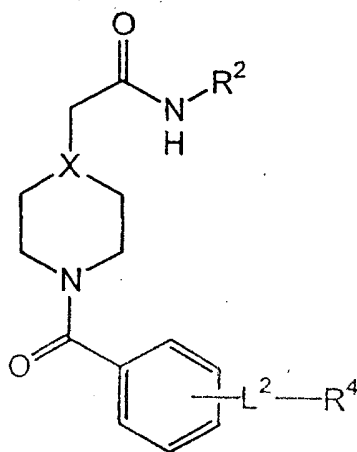
N-fenyl-4-[2-[(E)-2-(2-pyridinyl)ethenyl]benzoyl]-1-piperazinacetamid;

N-fenyl-4-[3-(2-pyridinylethynyl)benzoyl]-1-piperazinacetamid;

N-(4-hydroxyfenyl)-1-[3-(2-pyridinylethynyl)benzoyl]-4-piperidinacetamid;

a její farmaceuticky přijatelné sole.

8. Sloučenina podle nároku 4 obecného vzorce

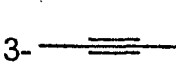
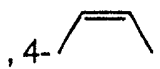
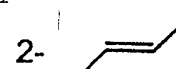


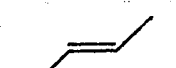
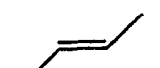
kde

X znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující CH a N;

R² znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující fenyl, 4-hydroxyfenyl, 2-fluorfenyl, 4-fluorfenyl a 2,4-difluorfenyl;

L² znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující

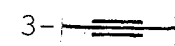
3-, 4-, 2-,

3-, 4-, 4-(CH₂-N(CH₃)-CH₂CH₂),

4-(CH₂-N(CH₃)-CH₂) a 3-NH-CH₂;

R⁴ znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující 2-pyridyl, 4-pyridyl, pyrrolidin-4-yl, 2-furyl, 1-naftyl a 3,5-di(trifluormethyl)fenyl;

a její farmaceuticky přijatelné sole.

9. Sloučenina podle nároku 8, kde X znamená CH; R² znamená fenylovou skupinu; L² znamená 3-; R⁴ znamená 2-pyridylovou skupinu, a její farmaceuticky přijatelné sole.

10. Farmaceutická kompozice v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje farmaceuticky přijatelný nosič a sloučeninu podle nároku 1.

11. Farmaceutická kompozice v y z n a č u j í c í s e t í m , že se připraví smísením sloučeniny podle nároku 1 a farmaceuticky přijatelného nosiče.

12. Způsob přípravy farmaceutické kompozice
v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje smísení sloučeniny
podle nároku 1 a farmaceuticky přijetelného nosiče.
13. Způsob léčení choroby nervového systému subjektu kterého
je potřebné léčit v y z n a č u j í c í s e t í m , že
zahrnuje podávání terapeuticky účinného množství sloučeniny
podle nároku 1 léčenému subjektu.
14. Způsob podle nároku 10 v y z n a č u j í c í s e t í m ,
že uvedená choroba nervového systému je choroba ze skupiny
zahrnující depresi, demenci, schizofrenii, bipolární choroby,
úzkost, emesis, akutní bolest, neuropatickou bolest, svědění,
migrénu a pohybové poruchy.
15. Způsob léčení choroby nervového systému subjektu kterého
je potřebné léčit v y z n a č u j í c í s e t í m , že
zahrnuje podávání terapeuticky účinného množství kompozice
podle nároku 10 léčenému subjektu.
16. Způsob léčení choroby nervového systému zvolené ze skupiny
zahrnující depresi a úzkost subjektu kterého je potřebné
léčit, v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje
podávání terapeuticky účinného množství sloučeniny podle
nároku 1 léčenému subjektu.
17. Způsob léčení choroby nervového systému zvolené ze skupiny
zahrnující depresi a úzkost subjektu kterého je potřebné
léčit, v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje
podávání terapeuticky účinného množství farmaceutické
kompozice podle nároku 10 léčenému subjektu.

18. Způsob léčení choroby nervového systému ze skupiny zahrnující depresi a úzkost subjektu kterého je potřebné léčit, v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje podávání terapeuticky účinného množství sloučeniny podle nároku 9 léčenému subjektu.