PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

3257-97

(19)

ČESKÁ REPUBLIKA

ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **11. 04. 96**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **14.04.95, 25.05.95**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **95/19514112, 95/19519245**

(33) Země priority: **DE, DE**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **17. 06. 98**
(Věstník č. 6/98)

(86) PCT číslo: **PCT/EP96/01548**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 96/32386**

(13) Druh dokumentu: **A3**

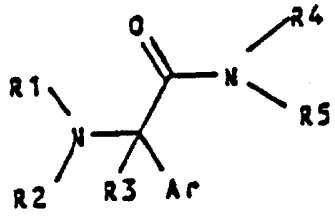
(51) Int. Cl.^{6}:

C 07 D 211/58
C 07 D 211/66
C 07 D 241/04
C 07 D 471/10
C 07 D 401/04
C 07 D 401/12
C 07 D 211/62
C 07 D 211/64
C 07 D 211/26
A 61 K 31/495
A 61 K 31/445

(71) Přihlášovatel:
BOEHRINGER INGELHEIM KG, Ingelheim am Rhein, DE;

(72) Původce:
Schnorrenberg Gerd, Gau Algesheim, DE;
Dollinger Horst, Ingelheim am Rhein, DE;
Esser Franz, Ingelheim am Rhein, DE;
Briem Hans, Budenheim, DE;
Jung Birgit, Bingen, DE;
Speck Georg, Ingelheim am Rhein, DE;

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



I

(54) Název přihlášky vynálezu:

Arylglycinamidové deriváty, způsob výroby a farmaceutický prostředek s jejich obsahem

(57) Anotace:

Arylglycinamidové deriváty obecného vzorce I, v němž jednotlivé symboly mají specifické významy je možno je použít ve formě farmaceutických prostředků, pro léčení chorob, zprostředkovaných působením neurokininu. Popsán je rovněž způsob výroby účinných látek.

CZ 3257-97 A3

3257-97
28.02.96

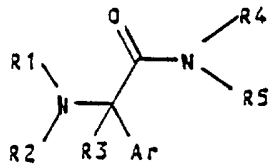
Arylglycinamidové deriváty, způsob výroby a farmaceutický prostředek s jejich obsahem

Oblast techniky

Vynález se týká nových arylglycinamidových derivátů, které jsou cennými antagonisty neurokininu, způsobu výroby těchto látek a také farmaceutického prostředku, který tyto látky obsahuje.

Podstata vynálezu

Podstatu vynálezu tvoří arylglycinamidové deriváty obecného vzorce I

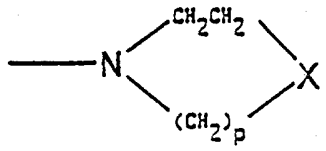


I

a jejich farmaceuticky přijatelných solí, v nichž

Ar znamená nesubstituovaný nebo 1 až 5x substituovaný fenyl, nebo nesubstituovaný nebo 1x nebo 2x substituovaný naftyl, (přičemž substituenty na fenylové a naftylové skupině mohou být nezávisle atomy halogenu, to znamená fluoru, chloru, bromu nebo jodu, hydroxyskupina, alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, O-alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, CF_3, OCF_3 nebo skupina NR^9R^{10}, v níž R^9 a R^{10} nezávisle znamenají atom vodíku, methyl nebo acetyl), nebo fenyl, substituovaný skupinou $-OCH_2O-$ nebo $-O(CH_2)_2O-$,

R^1 a R^2 tvoří spolu s atomem dusíku, na nějž jsou vázány, kruh obecného vzorce



kde

p znamená celé číslo 2 nebo 3,

X znamená atom kyslíku, $N(CH_2)_nR^6$ nebo CR^7R^8, kde

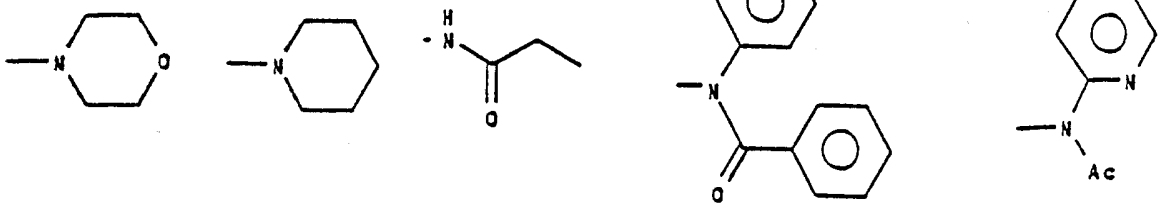
n znamená celé číslo 0, 1 nebo 2,

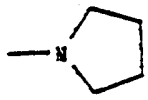
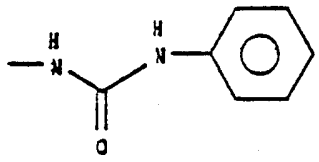
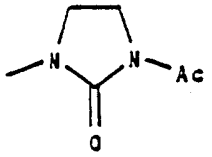
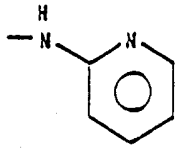
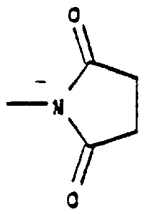
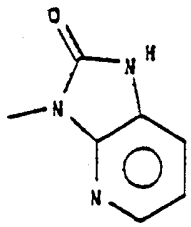
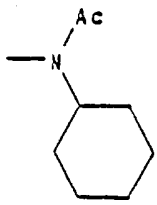
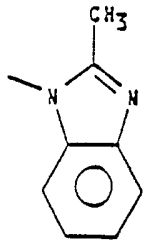
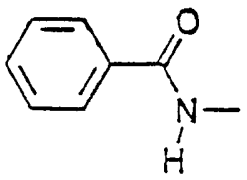
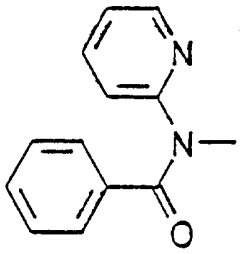
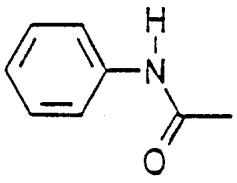
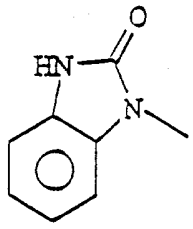
R^6 znamená cykloalkyl o 3 až 7 atomech uhlíku, fenyl nebo naftyl, přičemž fenyl může být jeden až třikrát substituován substituenty ze skupiny atom halogenu, to znamená fluoru, chloru, bromu nebo jodu, alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, O-alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, CF_3, OCF_3 nebo $NR^{15}R^{16}$, kde R^{15} a R^{16} nezávisle znamenají atom vodíku, methyl nebo acetyl,

R^7 a R^8 mohou znamenat

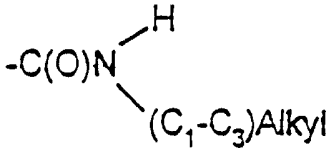
a) atomy vodíku v případě, že R^3 znamená nesubstituovaný nebo substituovaný fenyl,

b) R^7 znamená fenyl, popřípadě substituovaný 1 až 3 substituenty (ze skupiny atom halogenu, to znamená fluoru, chloru, bromu nebo jodu, alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, O-alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, CF_3 nebo OCF_3), piperidinyl, 1-methylpiperidinyl,



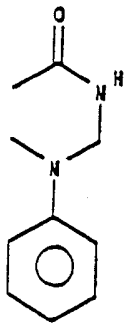











nebo


v případě, že
R^8 je H, $-CONH_2$, $-NHC(O)CH_3$, $-N(CH_3)C(O)CH_3$, CN,


nebo $-C(O)N((C_1-C_3)Alkyl)_2$,

nebo

c) R^7 a R^8 společně tvoří zbytek

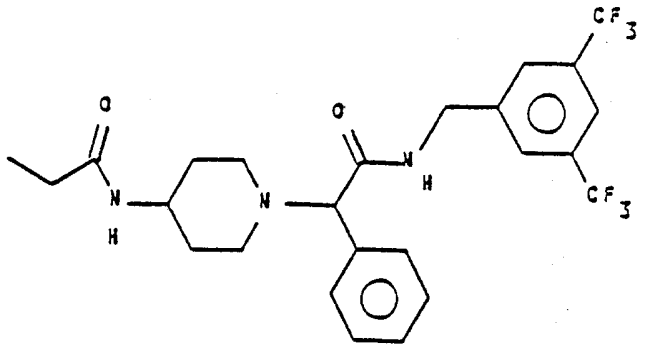


R^3 znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, nesubstituovaný nebo 1 až 3x substituovaný fenyl, kde substituenty se nezávisle volí ze skupiny atom halogenu, to znamená fluoru, chloru, bromu nebo jodu, alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, O-alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, CF_3, OCF_3 nebo $NR^{17}R^{18}$, kde R^{17} a R^{18} nezávisle znamenají atom vodíku, methyl nebo acetyl,

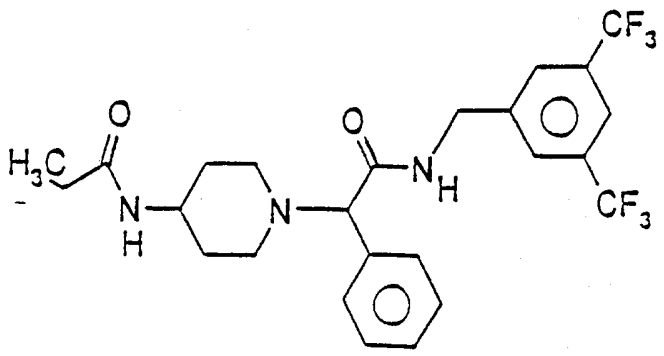
R^4 znamená fenylalkyl nebo naftylalkyl s alkylovou částí vždy o 1 až 4 atomech uhlíku, přičemž fenyl je popřípadě substituován 1 až 3 substituenty, které se nezávisle volí ze skupiny atom halogenu, to znamená fluoru, chloru, bromu nebo jodu, alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, O-alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, CF_3, OCF_3 nebo $NR^{19}R^{20}$, kde R^{19} a R^{20} nezávisle znamenají atom vodíku, methyl nebo acetyl a

R^5 znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, cykloalkyl o 3 až 6 atomech uhlíku, CH_2COOH, $-CH_2C(O)NH_2$, -OH nebo fenylalkyl s alkylovou částí o 1 až 4 atomech uhlíku.

Při znázornění vzorců jednotlivých sloučenin je použito jednoduššího způsobu, při němž jsou všechny substituenty CH_3 znázorněny formou vazby, takže například



znamená



V průběhu přihlášky a patentových nároků budou použity následující zkratky:

CDI karbonylimidazol
DCCI dicyklohexylkarbodiimid
HOBt 1-hydroxybenztriazol
THF tetrahydrofuran
DMF dimethylformamid
DMAP 4-dimethylaminopyridin
TBTU O-benztriazolyltetramethyluroniumtetrafluoroboritan.

Deriváty podle vynálezu jsou cennými antagonisty neurokininu (tachykininu) a vykazují antagonistické vlastnosti jak proti substanci P, tak proti neurokininu A a neurokininu B. Je proto možno je použít k prevenci a léčení chorob, zprostředkovaných neurokininy.

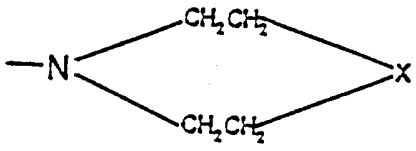
Deriváty obecného vzorce I mohou obsahovat skupiny kyselé povahy, převážně karboxylové skupiny a/nebo bazické skupiny, například aminoskupiny. Mohou tedy tvořit vnitřní soli, soli s farmaceuticky přijatelnými anorganickými kyselinami, jako jsou kyselina chlorovodíková, sírová, fosforečná nebo sulfonová nebo s organickými kyselinami,

jako jsou kyselina maleinová, fumarová, citronová, vinná nebo octová nebo také soli s farmaceuticky použitelnými bazemi, jde o hydroxidy nebo uhličitany alkalických kovů nebo kovů alkalických zemin, hydroxid zinečnatý nebo amonný nebo soli s organickými aminy, například s diethylaminem, triethylaminem, triethanolaminem a podobně.

Deriváty podle vynálezu mohou být získány jako racemáty nebo také jako čisté enanciomery, to znamená ve formě R nebo S.

Výhodné jsou zejména ty deriváty obecného vzorce I, v nichž

R^1 a R^2 tvoří s atomem dusíku, na nějž jsou vázány, 6-členný kruh obecného vzorce



kde X znamená skupinu $N(CH_2)_nR^6$ nebo CR^7R^8,

kde n, R^6, R^7 a R^8 mají svrchu uvedený význam.

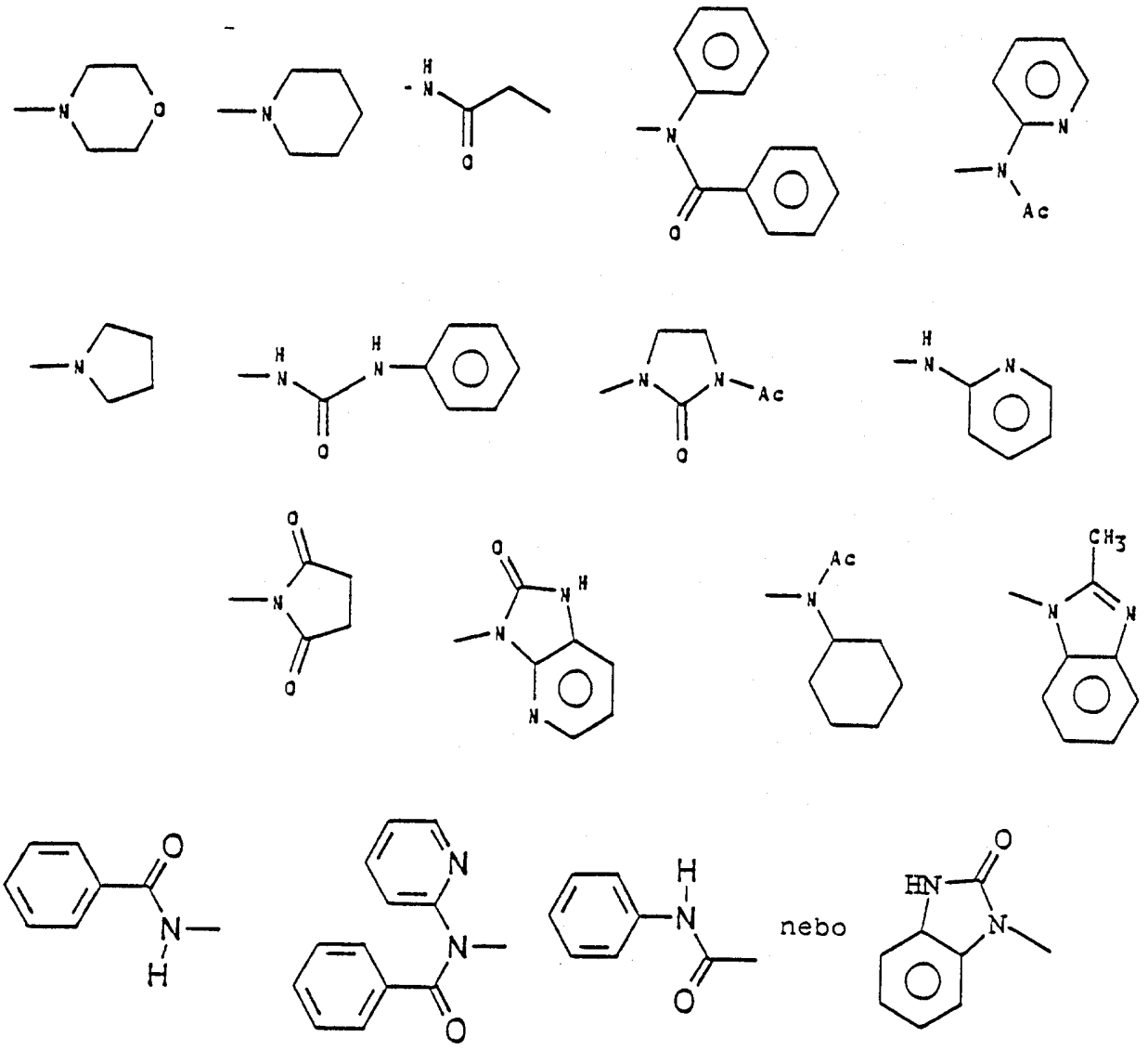
Výhodné jsou také ty sloučeniny obecného vzorce I, v nichž X znamená skupinu $N(CH_2)_nR^6$, kde n znamená celé číslo 0, 1 nebo 2 a R^6 znamená cykloalkyl o 3 až 7 atomech uhlíku nebo fenyl, zvláště výhodné jsou ty látky, v nichž n = 0 a R^6 znamená cykloalkyl o 3 až 7 atomech uhlíku a zejména ty látky, v nichž R^6 znamená cyklobutyl nebo cyklohexyl.

Dále jsou výhodné také ty deriváty obecného vzorce I, v nichž

R^7 a R^8 mohou znamenat

a) atomy vodíku v případě, že R^3 znamená nesubstituovaný nebo substituovaný fenyl,

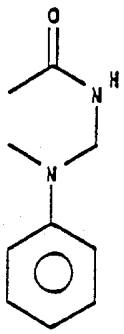
b) R^7 znamená fenyl, piperidinyl,



v případě, že

R^8 je atom vodíku, $-CONH_2$, $-NHC(O)CH_3$, $-N(CH_3)C(O)CH_3$ nebo CN, nebo

c) R^7 a R^8 společně tvoří zbytek

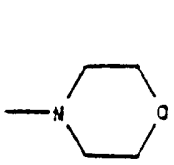


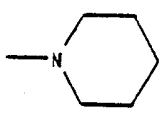
a zvláště ty látky, v nichž

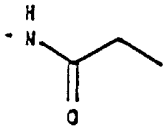
R^7 a R^8 znamenají

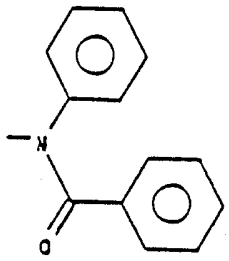
a) atomy vodíku v případě, že R^3 znamená nesubstituovaný nebo substituovaný fenyl,

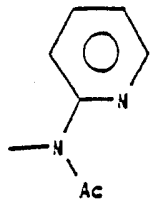
b) R^7 znamená fenyl,

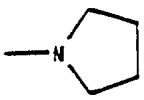


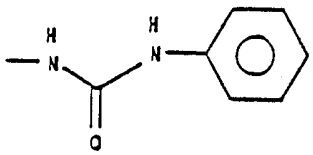


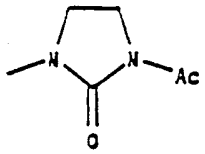


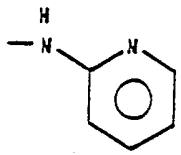


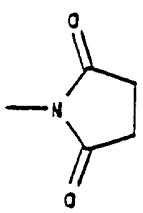


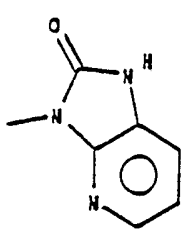


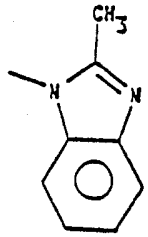


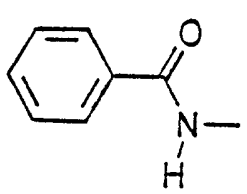
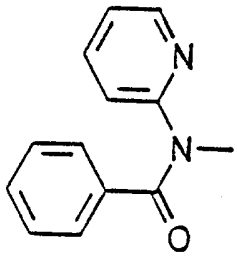
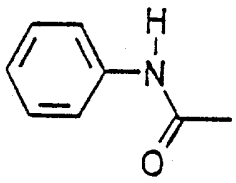




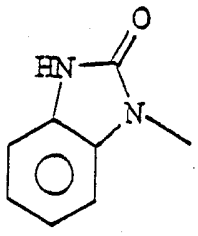






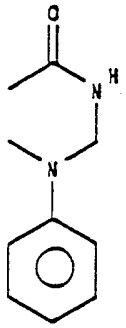




nebo



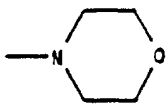
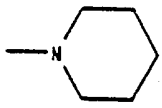
v případě, že R^8 znamená atom vodíku, $-CONH_2$ nebo CN, nebo

c) R^7 a R^8 společně tvoří zbytek

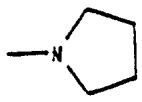


Výhodné jsou také ty látky, v nichž

R^7 znamená fenyl,

nebo



a R^8 znamená atom vodíku nebo skupinu CN,

a zvláště ty látky, v nichž R^7 znamená pyridinovou skupinu a R^8 znamená atom vodíku.

Ze svrchu uvedených derivátů jsou výhodné zejména ty látky, v nichž

Ar znamená nesubstituovaný nebo 1 nebo 2x substituovaný fenyl nebo nesubstituovaný naftyl (kde substituenty na fenylovém kruhu se nezávisle volí ze skupiny atom halogenu, to znamená fluoru, chloru, bromu nebo jodu, OH, methyl, methoxyskupina, CF_3, OCF_3 nebo dimethylaminoskupina) nebo znamená Ar fenyl, substituovaný skupinou $-OCH_2O-$, přičemž tato skupina je vázána na fenylový zbytek v polohách 2 a 3 nebo 3 a 4,

a zvláště ty látky, v nichž

Ar znamená nesubstituovaný nebo 1 nebo 2x substituovaný fenyl nebo nesubstituovaný naftyl (kde substituenty na fenylovém zbytku jsou nezávisle atom halogenu ze skupiny fluor, chlor nebo brom, methoxyskupina nebo CF_3) nebo znamená fenyl, substituovaný skupinou $-OCH_2O-$, přičemž tato skupina je vázána v polohách 2 a 3 nebo 3 a 4 fenylového zbytku.

Zvláště výhodné jsou ty látky, v nichž Ar znamená fenyl, 3,4-dichlorfenyl, 3,4-dimethoxyfenyl nebo 3,4-methylendioxyfenyl.

Z těchto látek jsou výhodné zejména ty látky, v nichž R^3 znamená fenyl nebo s výhodou atom vodíku.

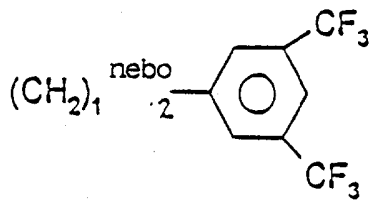
Dále jsou z těchto látek výhodné ty deriváty, v nichž

R^4 znamená fenylalkyl o 1 až 3 atomech uhlíku v alkylové části, přičemž fenylový zbytek je popřípadě substituován 1 nebo 2 substituenty, které se nezávisle volí ze skupiny atom halogenu, to znamená fluoru, chloru, bromu nebo jodu, methyl, methoxyskupina, CF_3 nebo OCF_3 a

R^5 znamená vodík, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, CH_2COOH, $-CH_2C(O)NH_2$ nebo fenethyl,

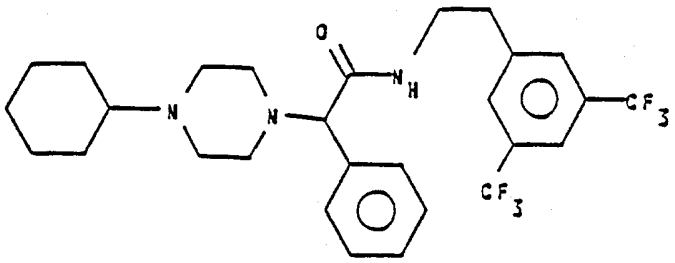
zvláště pak ty sloučeniny, v nichž

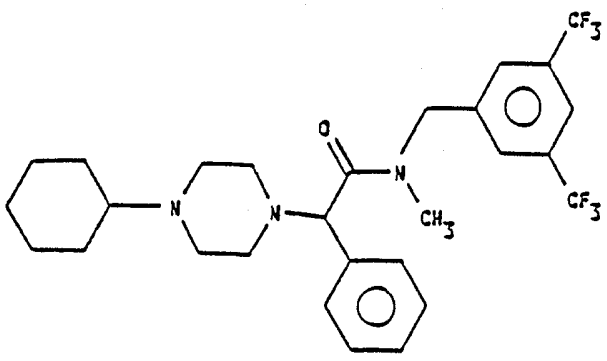
R^4 znamená skupinu

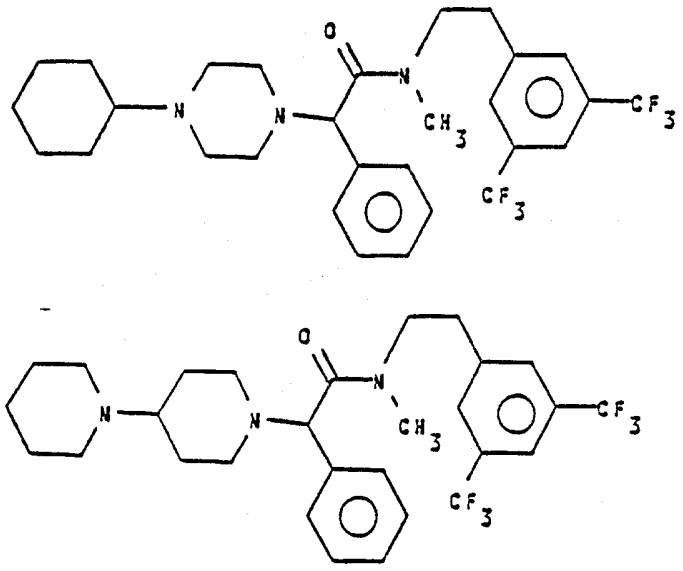


R^5 znamená vodík nebo methyl.

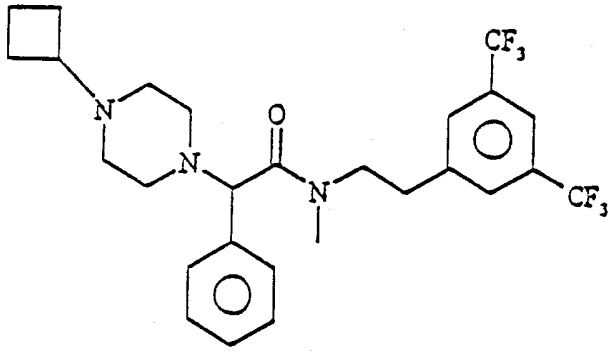
Zvláště výhodné jsou následující deriváty:







a



Svrchu uvedený naftylový zbytek zahrnuje 1-naftylový i 2-naftylový zbytek.

Dále budou uvedeny výsledky, které byly pro některé sloučeniny podle vynálezu získány při sledování afinity těchto látek na receptory. Šlo zejména o receptory NK_1, to znamená receptory pro substanti P, afinita byla sledována na lidských buňkách lymfoblastomu IM-9 s klonovanými receptory NK_1, afinita byla sledována pomocí substance P, značené ^{125}I. Dále jsou uvedeny hodnoty K_i pro některé látky.

Sloučenina z příkladu:	K_i (nM)
3	1,4
4	1,0
5	1,3
33	1,3
45	1,6
46	1,4
52	1,1
53	2,3
58	6,4
59	4,2
65	9,2
66	1,4
68	1,5
70	2,8
71	2,1
72	6,8
73	1,7
74	11,8
75	180
76	7,0

Deriváty podle vynálezu jsou cennými antagonisty neurokininu (tachykininu), přičemž tyto látky mají jak antagonismus proti receptorům NK_1, tak antagonismus proti receptorům NK_2 a NK_3.

Deriváty podle vynálezu tedy antagonizují jak substanci P, tak neurokininy A a B. Z tohoto důvodu je možno je použít při prevenci a léčení chorob, zprostředkovaných působením neurokininů. Jde zejména o zánětlivá a alergická onemocnění dýchacích cest, jako jsou astma, chronický zánět průdušek,

rozedma plic, rýma a kašel a o některá oční onemocnění, například zánět spojivek nebo duhovky, onemocnění pokožky, jako kožní záněty při kontaktním ekzému, kopřivka, lupenka, spáleniny po oslunění, bodnutí hmyzem, neurodermitis, svědivé vyrážky a bolesti po pásovém oparu, některá onemocnění žaludečního a střevního systému, jako bolestivá onemocnění žaludku a dvanáctníku, Colitis ulcerosa, Crohnova nemoc, dráždivý tračník nebo Hirschprungova nemoc, kloubní onemocnění jako rheumatoidní arthritis, reaktivní záněty kloubů a Reiterův syndrom, onemocnění centrálního nervového systému, jako demence, Alzheimerova choroba, schizofrenie a jiné psychosy, deprese, bolesti hlavy, například migréna nebo bolesti hlavy z napětí, epilepsie, dále nádorová onemocnění, kollagenosy, dysfunkce močových cest, hemeroidy, průjmy a zvracení, například po ozáření nebo po léčení cytostatiky a také při kinetosách, konečně je těmito deriváty možno léčit bolestivé stavy všeho druhu.

Deriváty podle vynálezu je možno zpracovat na farmaceutické prostředky, které rovněž tvoří součást podstaty vynálezu a jsou určeny převážně pro použití v lidském lékařství. Sloučeniny podle vynálezu je možno podávat nitrožilně, podkožně, nitrosvalově, intraperitoneálně, na nosní sliznici, inhalací, transdermálně, v případě potřeby i iontoforézou a zejména perorálně.

Pro parenterální podání je možno sloučeniny obecného vzorce I nebo jejich fyziologicky přijatelné soli zpracovat na roztoky, suspenze nebo emulze, popřípadě při použití pomocných látek, jako pomocných rozpouštědel, emulgátorů a podobně. Z rozpouštědel padají v úvahu voda, roztoky chloridu sodného a alkoholy, jako ethanol, pronaldiol nebo glycerol, roztoky cukrů, jako glukosy nebo mannitu nebo také směsi různých rozpouštědel.

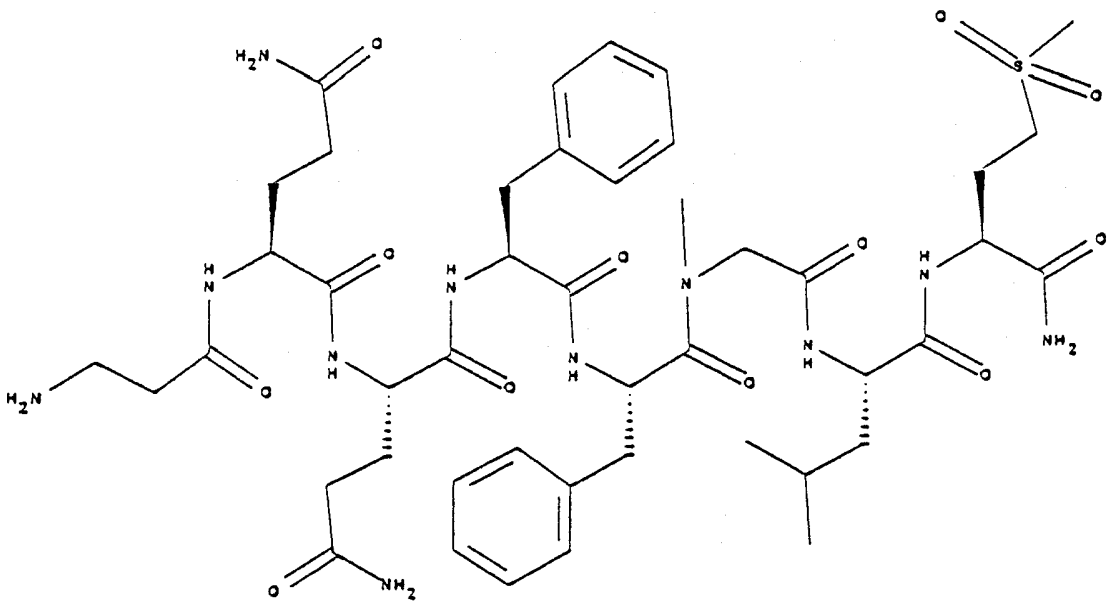
Mimoto je možno sloučeniny podle vynálezu zpracovat na implantáty, například spolu s polylaktidem, polyglykolidem nebo kyselinou polyhydroxymáselnou nebo na prostředky, určené pro aplikaci na nosní sliznici.

Perorální účinnost sloučeniny podle vynálezu je možno prokázat při použití následujícího standardního testu.

Inhibice snížení krevního tlaku působením NK_1 u anestetizovaných morčat

Morčata s hmotností 300 až 500 g se anestetizují pentobarbitalem v dávce 50 mg/kg i.p., intubují a zavede se mechanické dýchání v množství 10 ml na kg hmotnosti při frekvenci 60 dechů za minutu. Krevní tlak se měří přímo v krční tepně. Účinné látky se podávají do krční žíly.

Krátkodobý pokles krevního tlaku se vyvolá nitrožilním podáním agonisty NK_1, /betaAla^4,Dar^9,Met(O_2)^{11}/, SP(4-11)



V případě, že je zapotřebí udržet snížené hodnoty krevního tlaku, podávají se další dávky této látky vždy v intervalu 10 minut.

Antagonista neurokininu se podává intraduodenálně. Pak se měří inhibice poklesu krevního tlaku, která by jinak byla vyvolána podáváním svrchu uvedeného agonisty v uvedených intervalech.

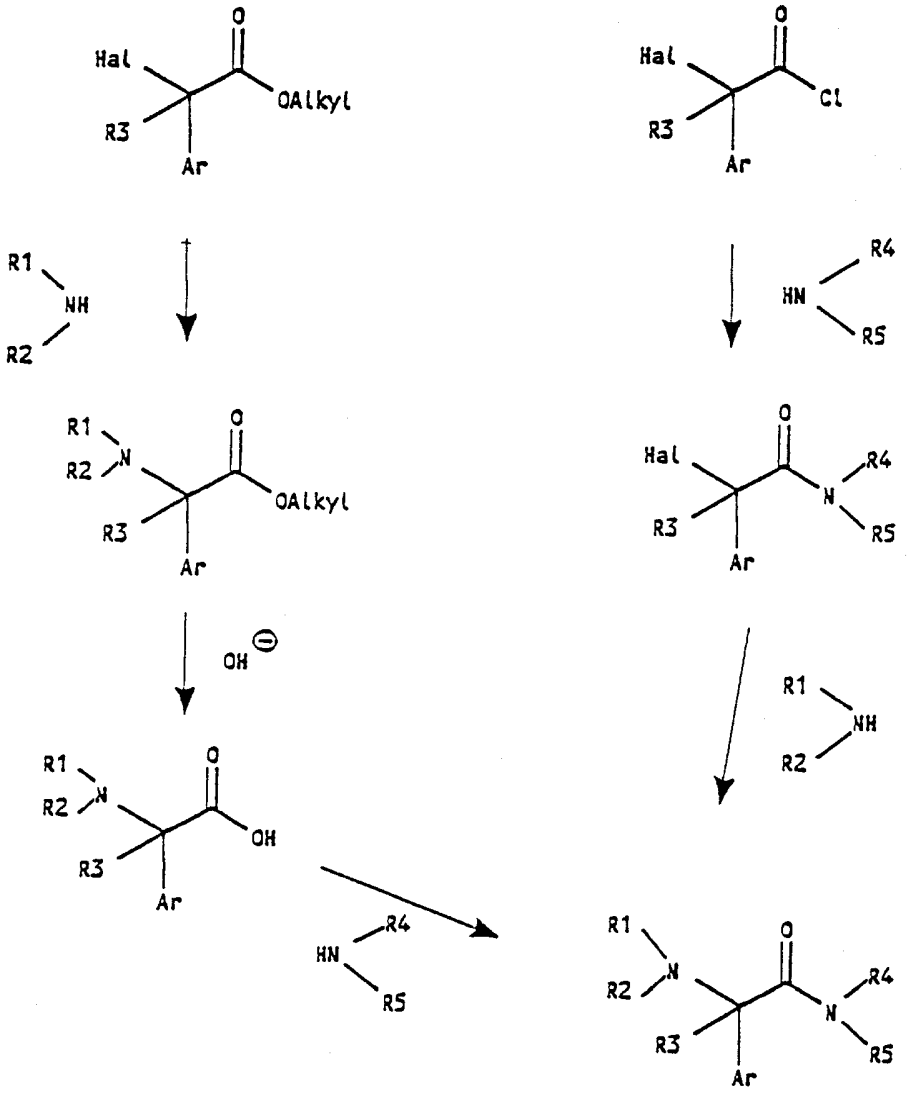
Pro sloučeninu z příkladu 5 byla zjištěna hodnota ID_{50} = 1,4 mg/kg. Hodnota ID_{50} je dávka, která na 50 % inhibuje pokles krevního tlaku, vyvolaný agonistou NK_1.

Sloučeniny podle vynálezu je možno připravit známými postupy různým způsobem. Dva z vhodných postupů hsou znázorněny v následujícím schematu.

Způsob A

Vazbu karboxylové kyseliny na amin vzorce HNR^5R^4 je možno uskutečnit různým způsobem, vhodné postupy jsou známé z chemie peptidů. Je možno použít vazné činidlo, například TBTU, DCCI/HOBt, CDI a podobně v ekvivalentním množství vzhledem k reakčním složkám. Vhodné rozpouštědlo je například DMF, THF, methylenchlorid, chloroform, acetonitril nebo jiná indiferentní rozpouštědla a jejich směsi. Vhodné teplotní rozmezí pro tuto reakci je -50 až +120 °C, s výhodou 0 až 40 °C.

Reakční schema



Karboxylovou kyselinu je také možno nejprve převést působením $SOCl_2$, SO_2Cl_2, PCl_3, PCl_5 nebo PBr_3 nebo směsí těchto látek známým způsobem na odpovídající halogenid, který se pak nechá reagovat v indiferentním rozpouštědle, například methylenchloridem, THF nebo dioxanem při teplotě -50 až 100, typicky 0 až 20 °C se svrchu uvedeným aminem.

Je také možno postupovat tak, že se karboxylová kyselina nejprve známým způsobem převede na alkylester, například methylester, který se pak nechá reagovat v indiferentním rozpouštědle, jako DMF, dioxanu nebo THF se svrchu uvedeným aminem. Reakční teplota se pohybuje v rozmezí 20 až 150, typicky 50 až 120 °C a je možno ji uskutečnit v tlakovém reaktoru.

Způsob B

V tomto stupni se známým způsobem nechá reagovat získaný alfa-halogenarylacetamidový derivát s aminem vzorce R^1R^2NH za odštěpení halogenovodíku. K zachycení odštěpeného (nebo také přebytečného) halogenovodíku je možno použít anorganickou bazi, jako uhličitan draselný nebo vápenatý nebo hydrogenuhličitan sodný nebo organickou bazi, jako triethylamin, Hünigovu bazi, pyridin nebo DMAP, nebo je možno použít svrchu uvedený amin v přebytku. Reakce se provádí v indeferentním rozpouštědle, jako DMF, THF nebo dioxan. Reakční teplota je v rozmezí 0 až 100, typicky 10 až 80 °C.

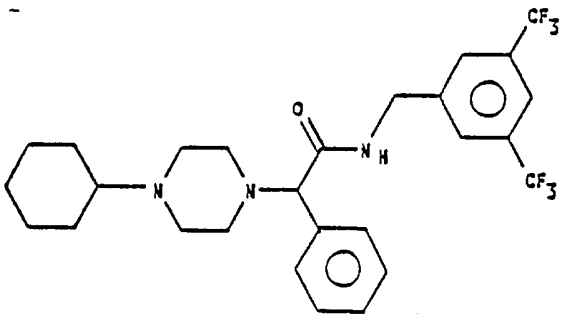
Způsob C

Sloučeniny podle vynálezu, v nichž R^5 má význam, odlišný od atomu vodíku, je možno připravit také tak, že se nejprve postupem A nebo B připraví odpovídající sloučenina, v níž R^5 znamená atom vodíku. Pak se uskuteční N-alkylace k zavedení alkylového nebo cykloalkylového zbytku nebo skupiny CH_2COOH. Sloučenina podle vynálezu, v níž R^5 znamená atom vodíku se podrobí deprotonaci působením ekvivalentního množství NaH, $NaNH_2$, KOH, $NaOCH_3$ nebo jiné silné baze. Postup se provádí v bezvodém indeferentním rozpouštědle, jako THF, dioxanu nebo diethyletheru. Pak se přidá příslušné alkylační činidlo ve formě odpovídajícího halogenidu, tosylátu nebo mesylátu. Reakce se provádí při teplotním rozmezí 50 až 100,

typicky v rozmezí 0 až 50 °C. Uvedený postup je podrobně popsán v příkladu 33.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1



1. stupeň:

2,2 g 1-cyklohexylpiperazinu se rozpustí ve 150 ml bezvodého DMF, přidají se 2 g uhličitanu draselného, směs se 20 minut míchá při teplotě místnosti a pak se zchladí na 5 °C. Pak se přidá 2,7 g methylesteru kyseliny (R,S)-alfa-bromfenyloctové a suspenze se míchá přes noc při teplotě místnosti. Vzniklá sraženina se odfiltruje a filtrát se odpaří. Odparek se rozpustí v ethylacetátu a roztok se extrahuje dvakrát 10% roztokem hydrogenuhličitanu draselného a pak ještě jednou nasyceným roztokem chloridu sodného. Pak se organická fáze vysuší síranem sodným, zfiltruje a odpaří, čímž se získá 3,7 g (R,S)-1-cyklohexyl-4-(methylester kyseliny 2-fenyloctové)-piperazinu ve formě žlutého oleje. Výtěžek je 100 %.

2. stupeň:

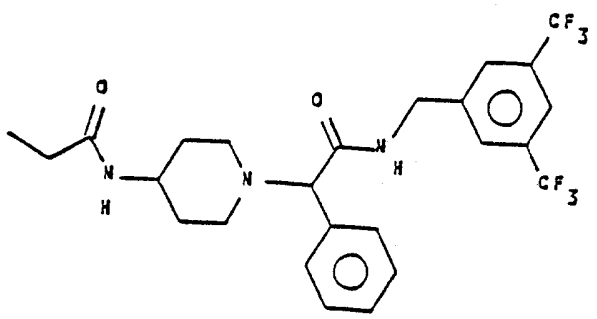
2,3 g produktu z prvního stupně se rozpustí v 10 ml methanolu, přidá se 14 ml 1N NaOH a vzniklá suspenze se míchá přes noc při teplotě místnosti. Čirý reakční roztok se

neutralizuje přidáním 14 ml 1N HCl, odpaří se do sucha, odparek se promyje isopropanolem a pevný podíl se odfiltruje. Filtrát se odpaří a odparek se znovu rozetře s isopropanolem, pevný podíl se odfiltruje a spojí se s prvním pevným podílem. Tímto způsobem se získá 1,6 g (R,S)-1-cyklohexyl--4-(2-fenyloctová kyselina)piperazinu ve formě bílé pevné látky, výtěžek je 75 %.

3. stupeň:

0,6 g produktu ze stupně 2, 0,48 g 3,5-bis-(trifluormethyl)benzylaminu a 0,32 g HOBt se uvede do suspenze v 60 ml směsi THF a methylenchloridu v poměru 1 : 1 a pH se upraví na 8,5 přidáním přibližně 0,7 ml Hünigovy baze. Pak se přidá ještě 0,77 g TBTU a směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Čirý reakční roztok se odpaří ve vakuu, odparek se rozpustí v methylenchloridu a roztok se dvakrát protřepe s 10% roztokem hydrogensíranu draselného, úak ještě jednou s nasyceným roztokem chloridu sodného, dvakrát s 10% roztokem hydrogenuhličitanu draselného a nakonec ještě jednou s nasyceným roztokem chloridu sodného. Organická fáze se vysuší síranem sodným, zfiltruje a odpaří, čímž dojde ke krystalizaci. Tímto způsobem se získá 0,685 g (R,S)-1-cyklohexylpiperazinyl-4-/2-fenyloctová kyselina-N-(3,5-bis-trifluorbenzyl)amidu/ ve formě žlutavé pevné látky s teplotou tání 124 až 129 °C. Výtěžek je 64 %.
FAB-MS: $(M+H)^+$ = 528,2.

Příklad 2



1. stupeň:

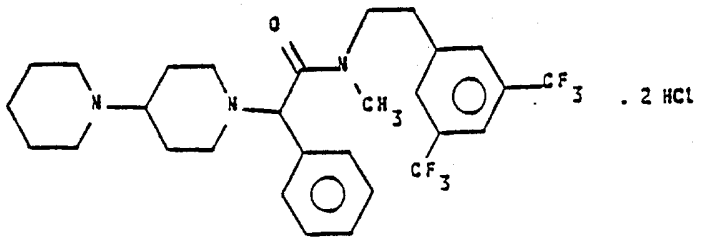
0,49 g 3,5-bis(trifluormethyl)benzylaminu se rozpustí v 30 ml bezvodého methylenchloridu, přidá se 0,3 ml triethylaminu, směs se zchladí na ledové lázni a pak se v průběhu 20 minut po kapkách přidá roztok 0,46 g chloridu kyseliny (R,S)-alfa-bromfenyloctové. Směs se nechá stát pře sobotu a neděli při teplotě místnosti, pak se rozpouštědlo odpaří, pevný odparek se rozetře s diethyletherem, materiál se zfiltruje za odsávání a filtrát se odpaří. Tímto způsobem se získá 0,6 g N-(bis-trifluormethylbenzyl)amidu kyseliny alfa-bromfenyloctové jako světlebéžová pevná látka. Výtěžek je 43,5 %.

2. stupeň:

0,21 g 4-propionylaminopiperidinhydrochloridu se rozpustí ve 30 ml bezvodého DMF, přidá se 0,33 g uhličitanu draselného a směs se míchá 30 minut při teplotě místnosti. Ke směsi se v průběhu 20 minut po kapkách přidá roztok 0,68 g produktu z předchozího stupně v 10 ml DMF a směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Vzniklá suspenze se zfiltruje, filtrát se odpaří, olejovitý zbytek se rozpustí v ethylacetátu a roztok se dvakrát extrahuje 10% roztokem hydrogenuhličitanu draselného a pak ještě jednou nasyceným roztokem chloridu sodného. Organická fáze se vysuší síranem sodným, filtrát se odpaří a získaný polotuhý zbytek se rozetře s diethyletherem, načež se materiál zfiltruje za odsávání. Tímto způsobem se získá 0,33 g (R,S)-4-propionylamino-1-/2-fenyloctová kyselina-N-(3,5-bistrifluormethylbenzyl)amid/piperidinu jako bílá pevná látka s teplotou tání 189 až 191 °C. Výtěžek je 64 %.
FAB-MS: $(M+H)^+$ = 516,4.

28.02.98

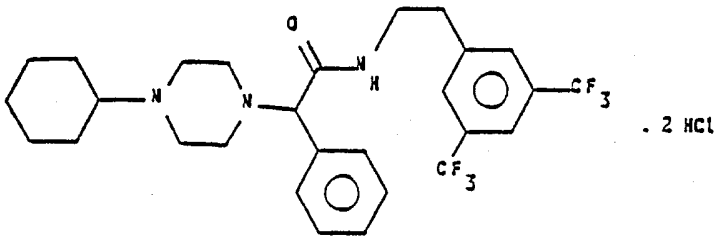
Příklad 33



0,3 g sloučeniny z příkladu 25 se působením hydrogenuhličitanu draselného převede na odpovídající bazi a usuší. Pak se baze rozpustí v 5 ml bezvodého THF, přidá se 34 mg NaH ve formě 60% disperze v oleji a směs se míchá 1,5 hodiny při teplotě místnosti. Pak se přidá 0,1 g methyljodidu a směs se míchá přes noc. K reakční směsi se přidají 2 ml směsi THF a vody v poměru 1 : 1, pak ještě 25 ml vody a pak se směs třikrát extrahuje etherem. Etherové extrakty se spojí, vysuší se síranem sodným a odpaří ve vakuu, čímž se získá 170 mg požadované sloučeniny ve formě volné baze jako olej. Tento olej se převede přidáním přebytku etherového roztoku kyseliny chlorovodíkové na dihydrochlorid ve formě žlutých krystalů s teplotou tání vyšší než 240 °C. Výtěžek je 113 mg, 36 % teoretického množství.
FAB-MS: $(M+H)^+$ = 556,4.

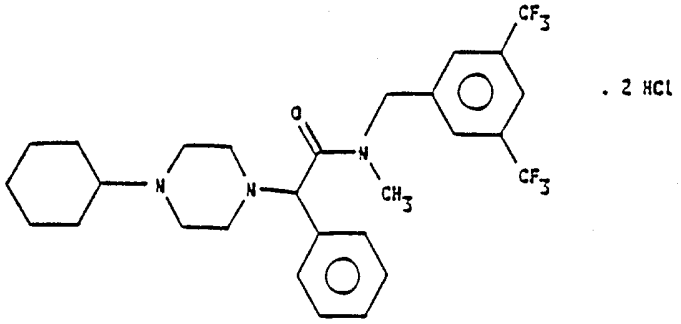
Analogickým způsobem jako v předchozím příkladu je možno připravit ještě také sloučeniny z následujících příkladů.

Příklad 3



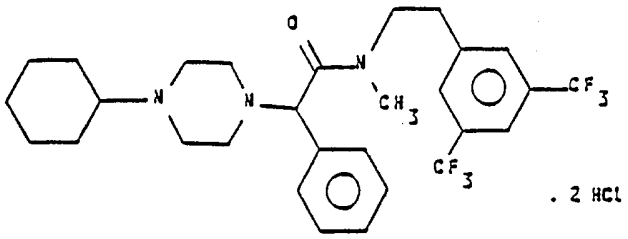
Teplota tání je 235 až 238 °C.
FAB-MS: $(M+H)^+$ = 542,2.

Příklad 4



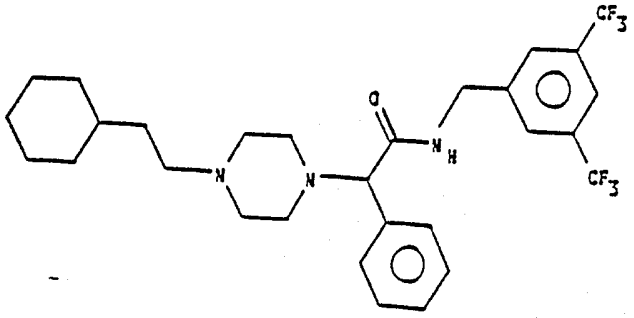
Teplota tání > 240 °C (rozklad).
FAB-MS: $(M+H^+$ = 542,3.

Příklad 5



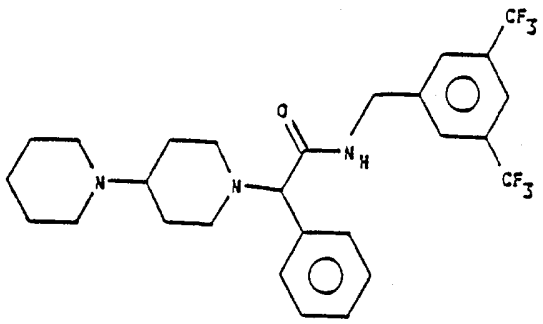
Teplota tání 158 až 164 °C.
FAB-MS: $(M+H)^+$ = 556,4.

Příklad 6



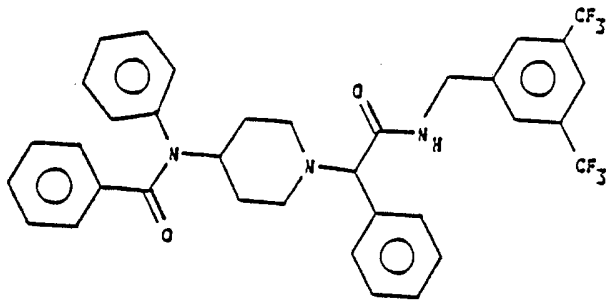
Teplota tání 97 až 99 °C.
FAB-MS: $(M+H)^+$ = 556,3.

Příklad 7



Teplota tání > 240 °C (rozklad).
FAB-MS: $(M+H)^+$ = 528,4.

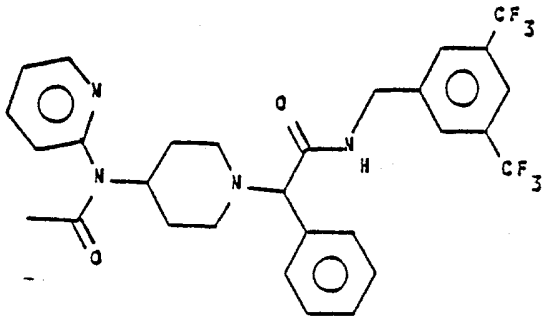
Příklad 8



Teplota tání 102 až 105 °C.
FAB-MS: $(M+H)^+$ = 640,3.

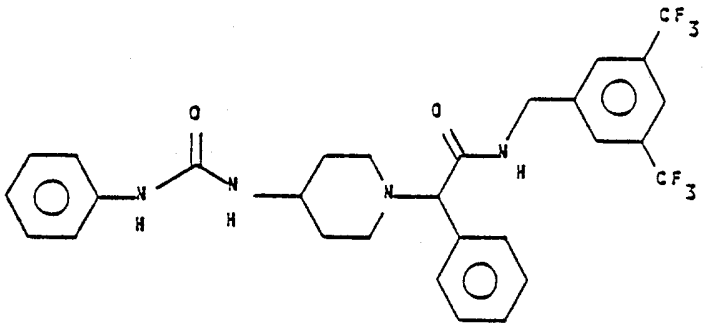
26.02.98

Příklad 9



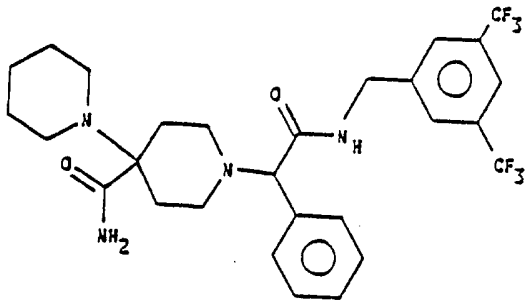
Teplota tání 141 až 149 °C.
FAB-MS: $(M+H)^+$ = 579,2.

Příklad 10



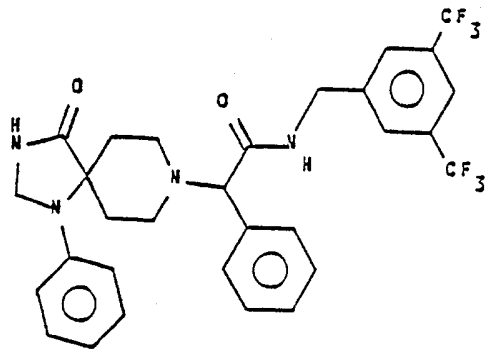
Teplota tání 218 až 223 °C.
FAB-MS: $(M+H)^+$ = 579,3.

Příklad 11



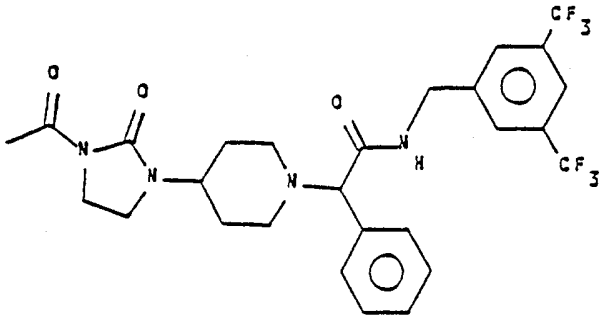
Teplota tání > 220 °C.
FAB-MS: $(M+H)^+$ = 571,3.

Příklad 12



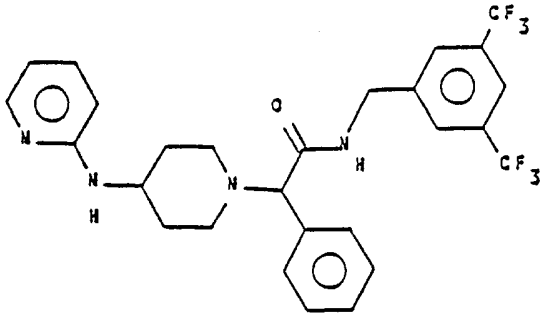
Teplota tání 205 až 210 °C.
FAB-MS: $(M+H)^+$ = 591,3.

Příklad 13



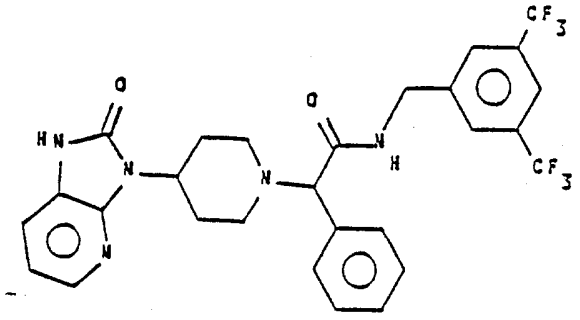
Teplota tání 87 až 95 °C.
FAB-MS: $(M+H)^+$ = 571,2.

Příklad 14



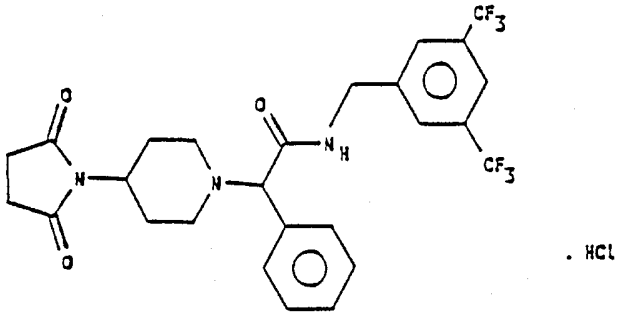
Teplota tání 164 až 166 °C.
FAB-MS: $(M+H)^+$ = 537,3.

Příklad 15



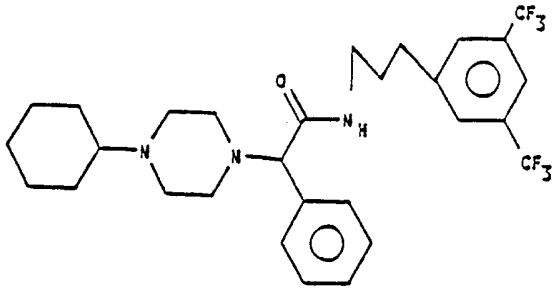
Teplota tání 208 až 210 °C.
FAB-MS: $(M+H)^+$ = 578,3.

Příklad 16



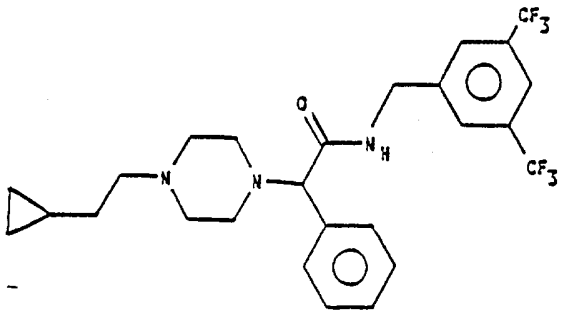
Teplota tání 110 až 115 °C.
FAB-MS: $(M+H)^+$ = 542,3.

Příklad 17



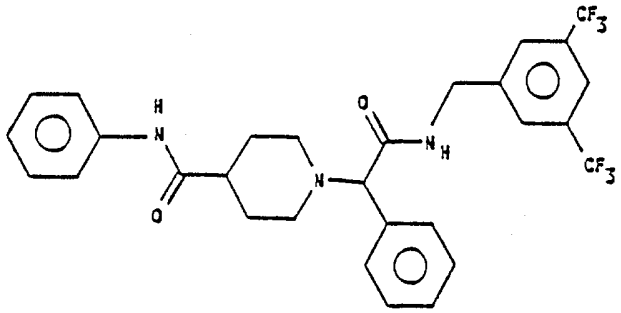
Teplota tání 118 až 123 °C.
FAB-MS: $(M+H)^+$ = 556,3.

Příklad 18



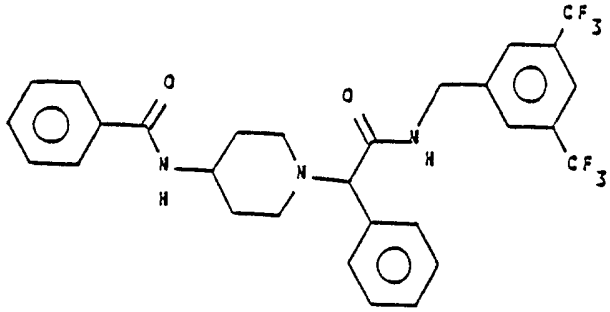
Teplota tání 134 až 136 °C.
FAB-MS: $(M+H)^+$ = 514,3.

Příklad 19



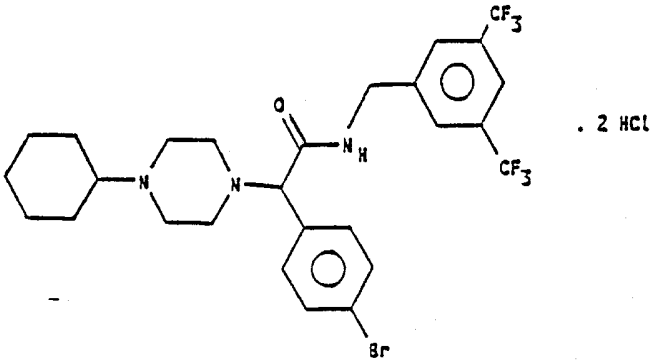
Teplota tání >240 °C, (rozklad).
FAB-MS: $(M+H)^+$ = 564.

Příklad 20



Teplota tání 180 až 185 °C.
FAB-MS: $(M+H)^+$ = 564,3.

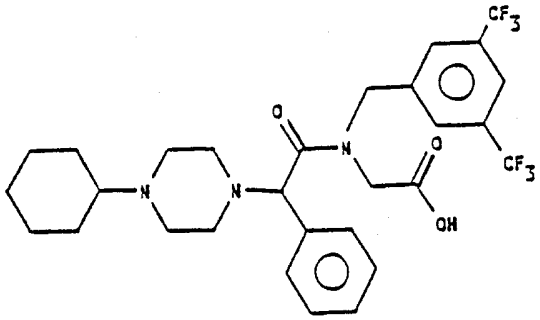
Příklad 21



. 2 HCl

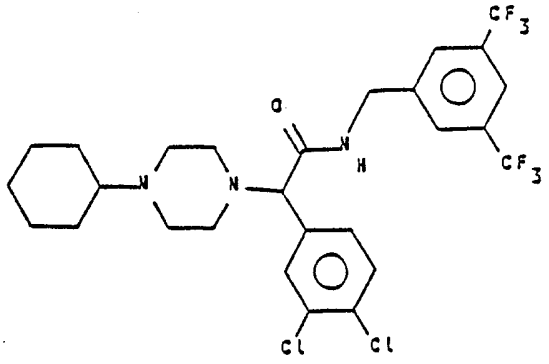
Teplota tání 228 až 232 °C.
FAB-MS: $(M+H)^+$ = 606/608.

Příklad 22



Teplota tání 70 až 73 °C.
FAB-MS: $(M+H)^+$ = 586.

Příklad 23

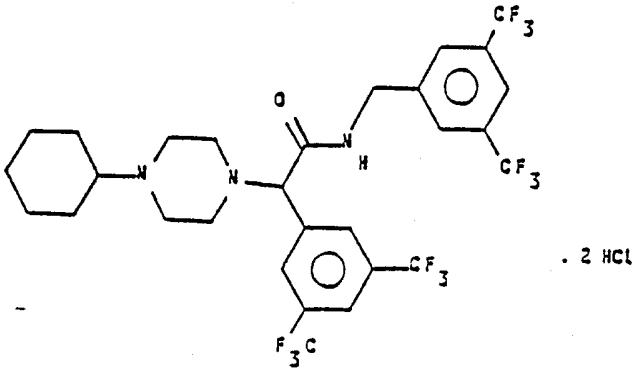


. 2 HCl

Teplota tání 248 až 254 °C.
FAB-MS: $(M+H)^+$ = 596/598/600.

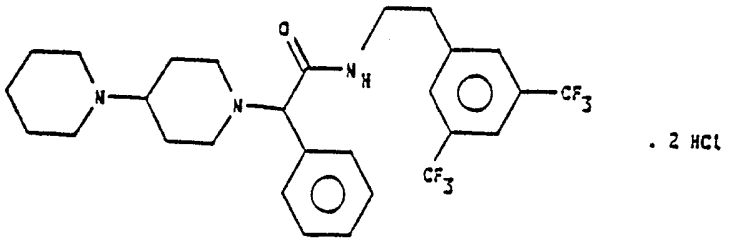
26.02.98

Příklad 24



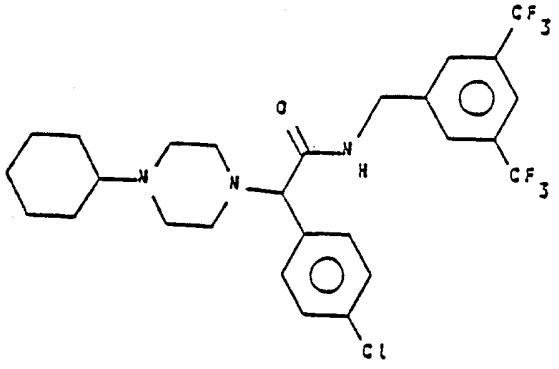
Teplota tání 210 °C.
FAB-MS: $(M+H)^+$ = 664,1.

Příklad 25



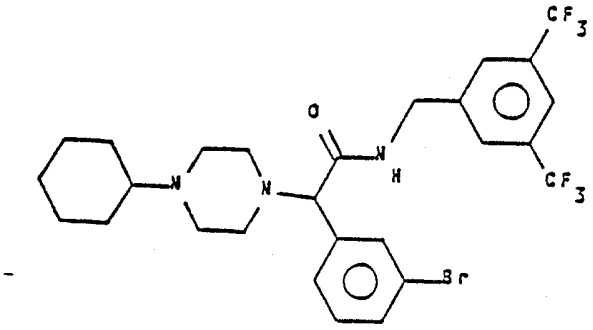
Teplota tání 192 až 199 °C.
FAB-MS: $(M+H)^+$ = 542,3.

Příklad 26



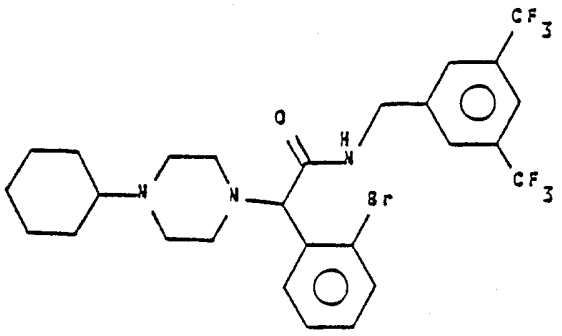
Teplota tání 112 až 118 °C.
FAB-MS: $(M+H)^+$ = 562/564.

Příklad 27



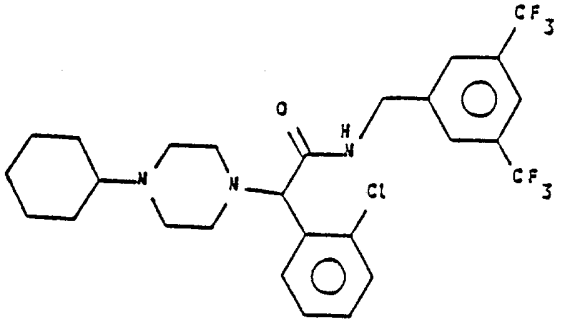
Teplota tání 124 až 127 °C.
FAB-MS: $(M+H)^+$ = 606/608.

Příklad 28



Teplota tání 118 až 120 °C.
FAB-MS: $(M+H)^+$ = 606/608.

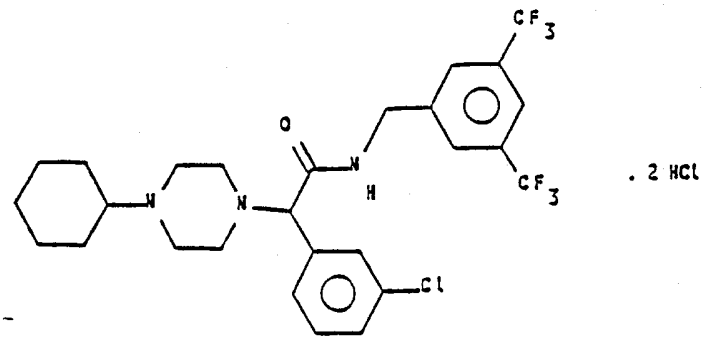
Příklad 29



Teplota tání 120 až 122 °C.
FAB-MS: $(M+H)^+$ = 562/564.

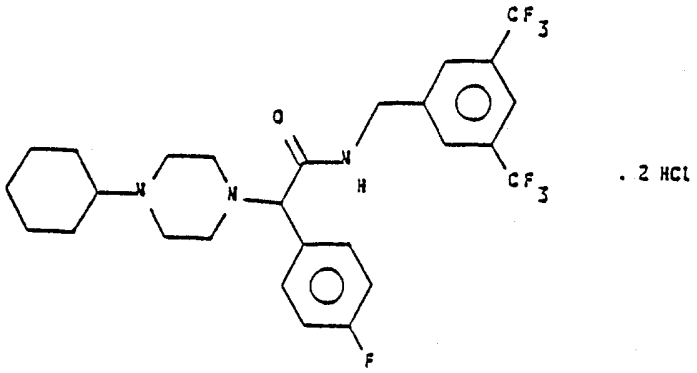
26.02.98

Příklad 30



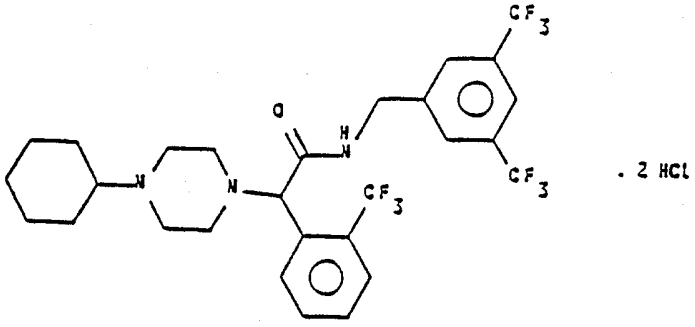
Teplota tání > 240 °C.
FAB-MS: $(M+H)^+$ = 562/564.

Příklad 31



Teplota tání > 240 °C.
FAB-MS: $(M+H)^+$ = 546,3.

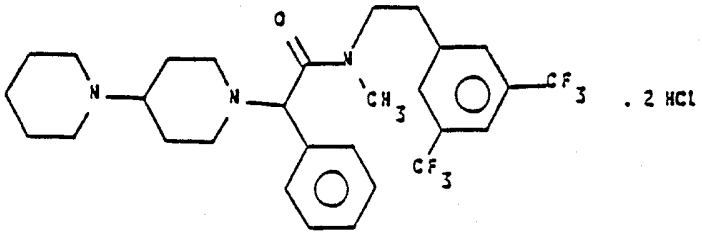
Příklad 32



Teplota tání 125 až 130 °C (rozklad).
FAB-MS: $(M+H)^+$ = 610,4.

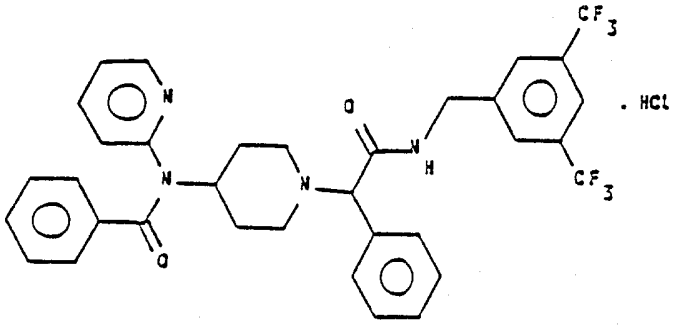
26.02.98

Příklad 33



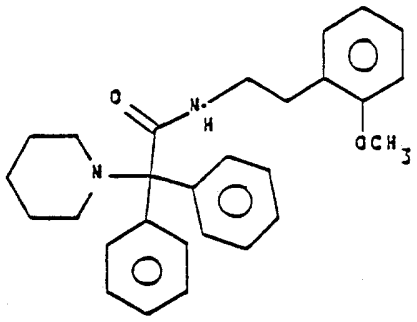
Teplota tání > 240 °C.
FAB-MS: $(M+H)^+$ = 556,4.

Příklad 34

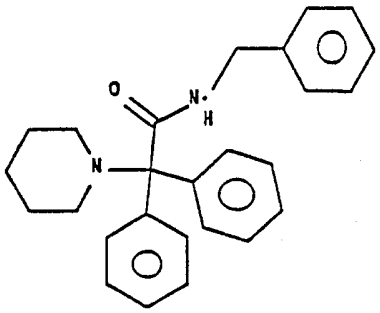


Teplota tání 145 až 151 °C.
FAB-MS: $(M+H)^+$ = 641,3.

Příklad 35

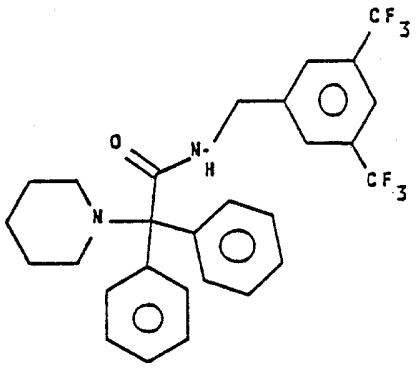


Příklad 36



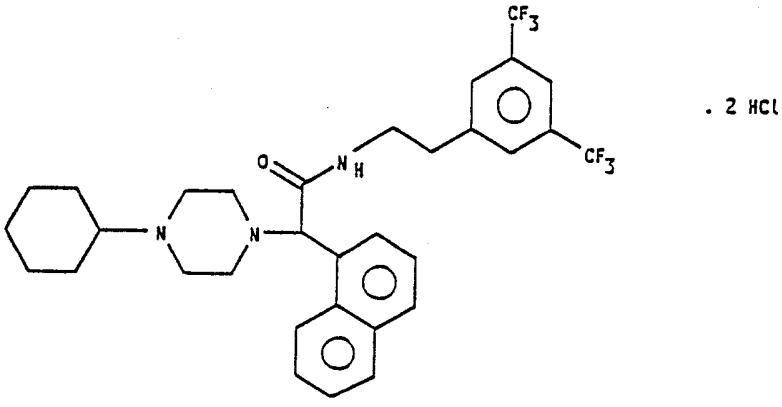
Teplota tání 175 až 176,5 °C.

Příklad 37



Teplota tání 157 až 158 °C.

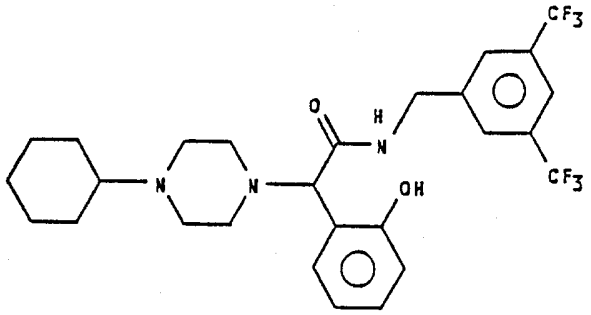
Příklad 38



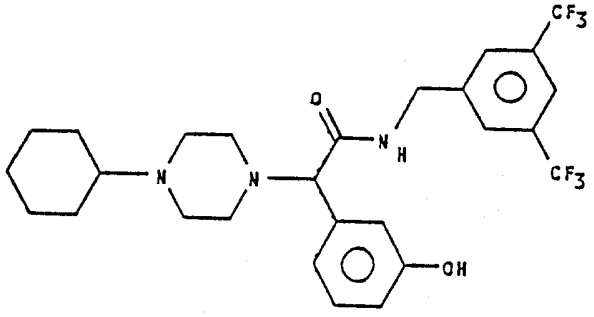
Teplota tání 155 až 172 °C.

FAB-MS: $(M+H)^+$ = 592,2.

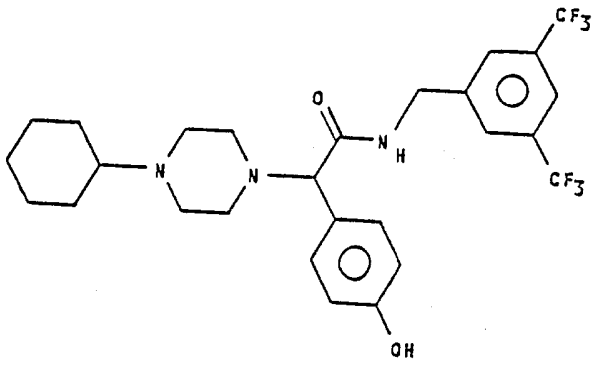
Příklad 39



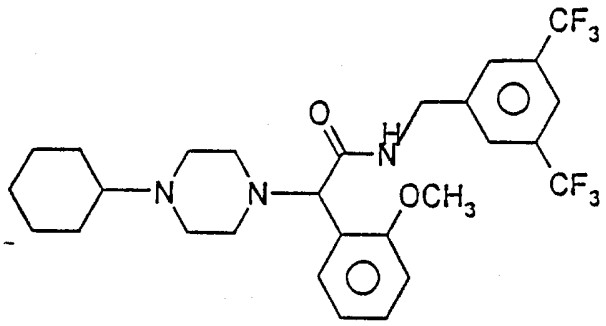
Příklad 40



Příklad 41

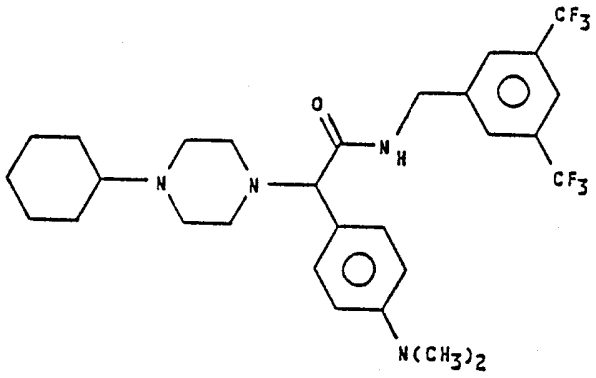


Příklad 42

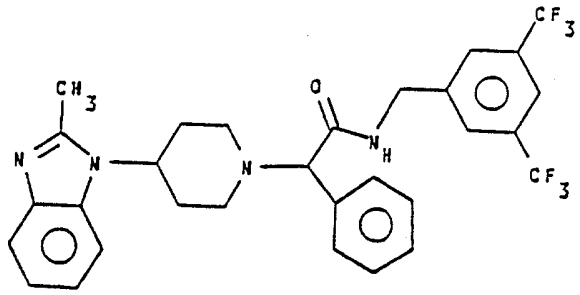


Teplota tání 142 až 150 °C.
FAB-MS: $(M+H)^+$ = 558,2.

Příklad 43

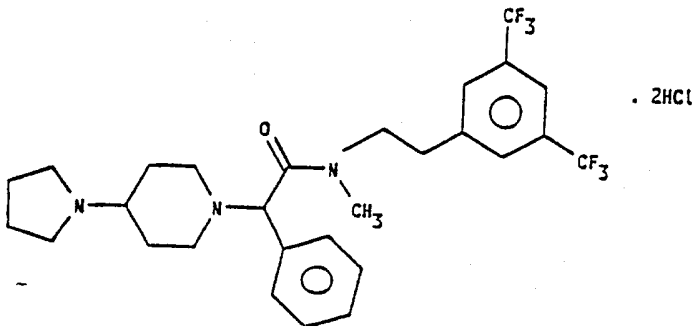


Příklad 44



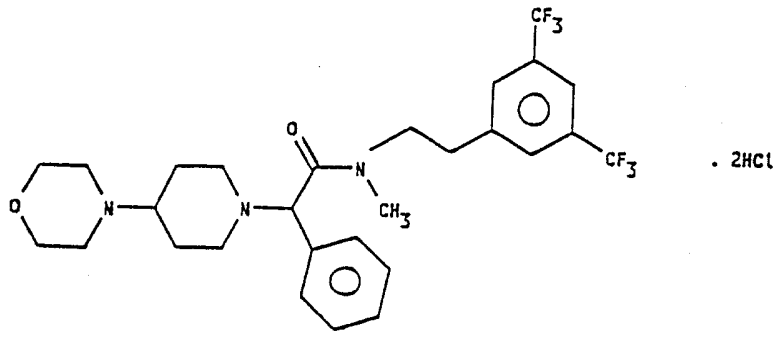
Teplota tání 107 až 111 °C.
FAB-MS: $(M+H)^+$ = 575,6.

Příklad 45



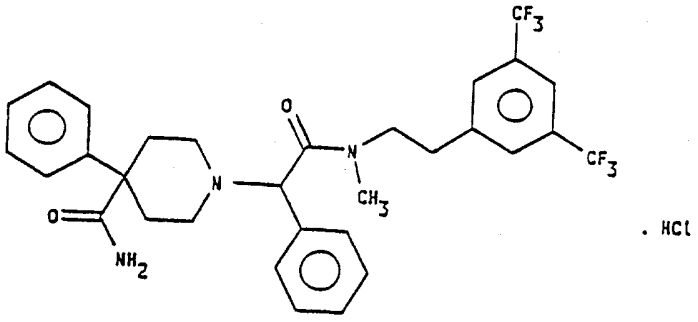
Teplota tání > 230 °C.

Příklad 46



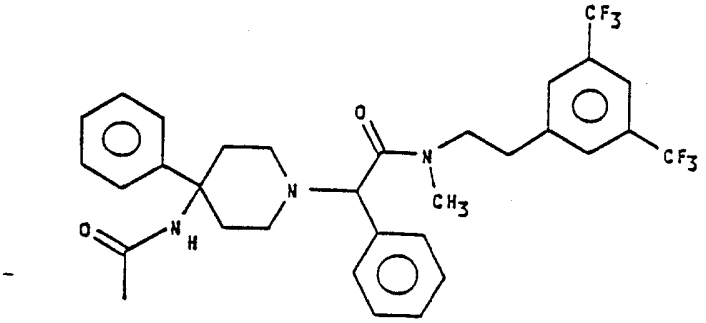
Teplota tání 230 °C.

Příklad 47

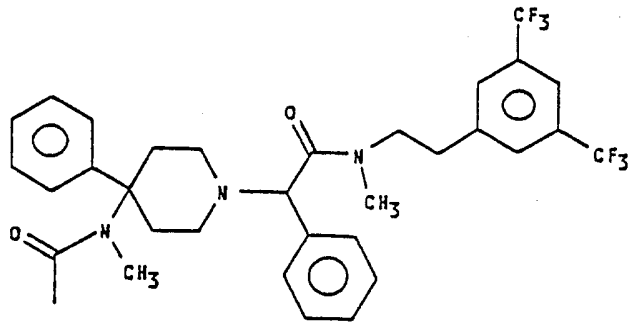


Teplota tání 127 až 137 °C.
FAB-MS: $(M+H)^+$ = 592.

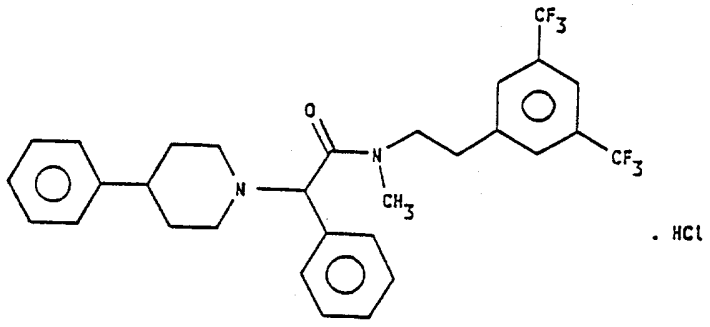
Příklad 48



Příklad 49



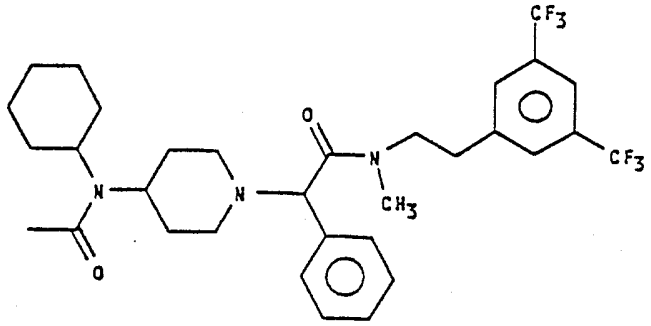
Příklad 50



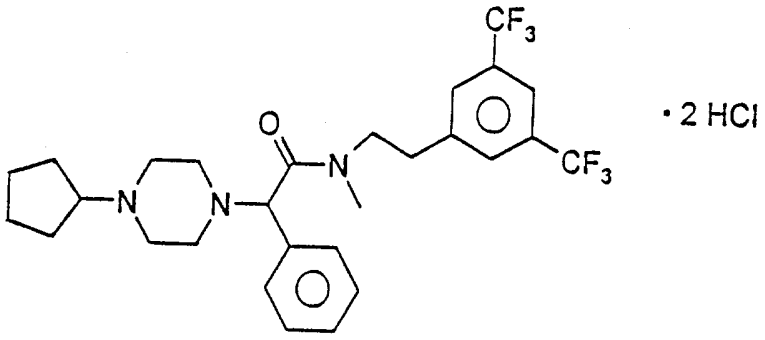
Teplota tání 106 až 110 °C.

FAB-MS: $(M+H)^+$ = 549,4.

Příklad 51

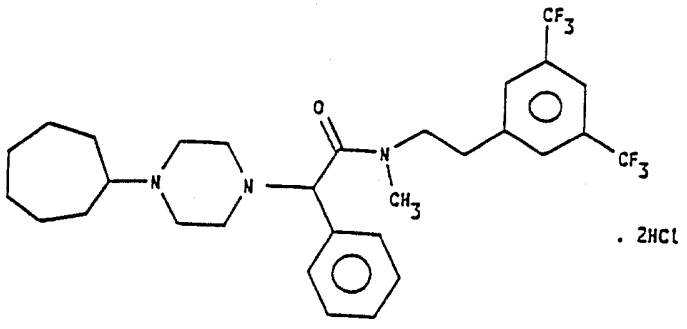


Příklad 52



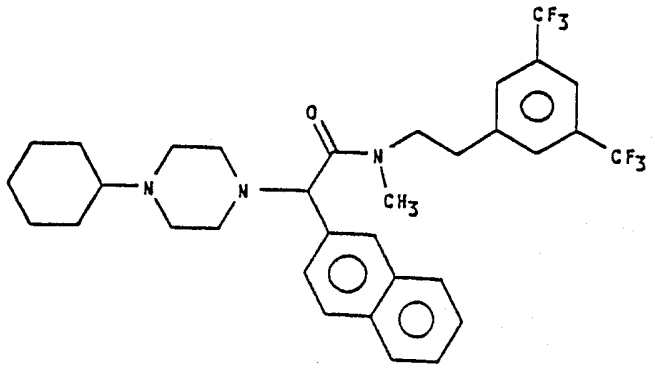
Teplota tání 133 až 143 °C.
FAB-MS: $(M+H)^+$ = 542,3.

Příklad 53

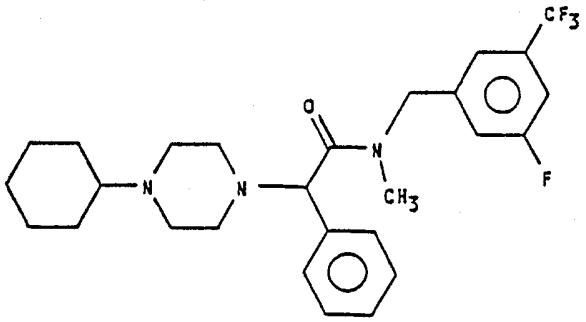


Teplota tání 110 až 120 °C
FAB-MS: $(M+H)^+$ = 570,4.

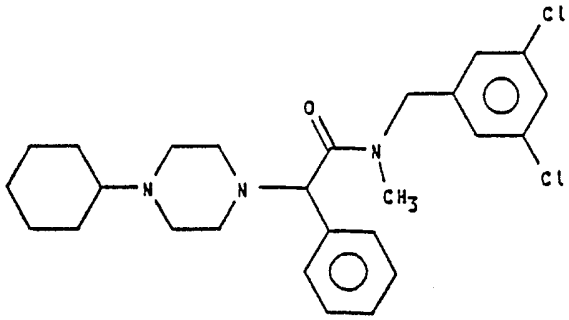
Příklad 54



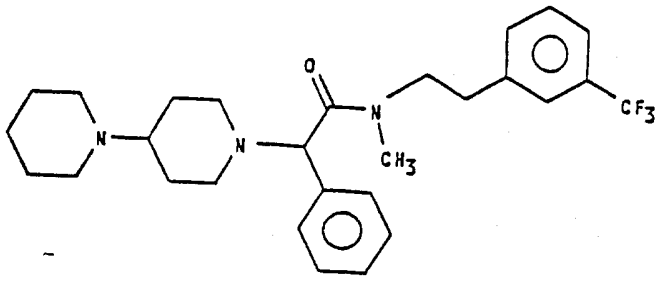
Příklad 55



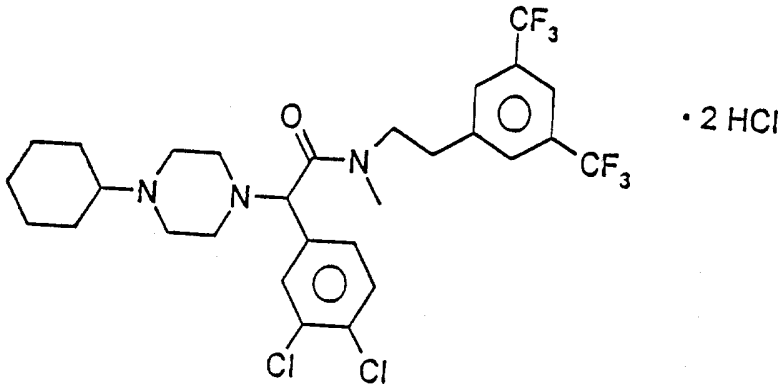
Příklad 56



Příklad 57

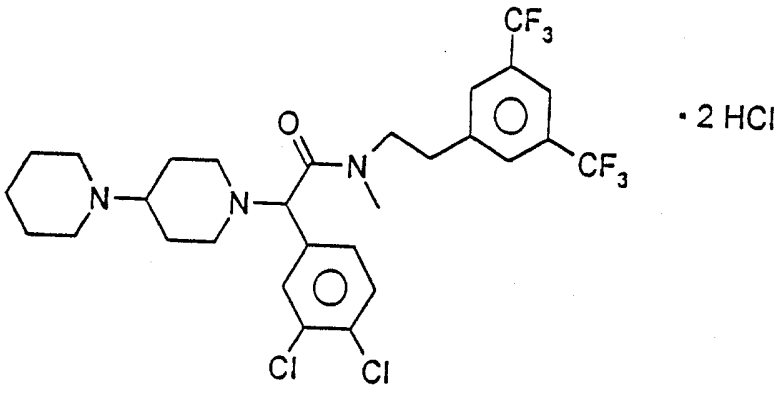


Příklad 58



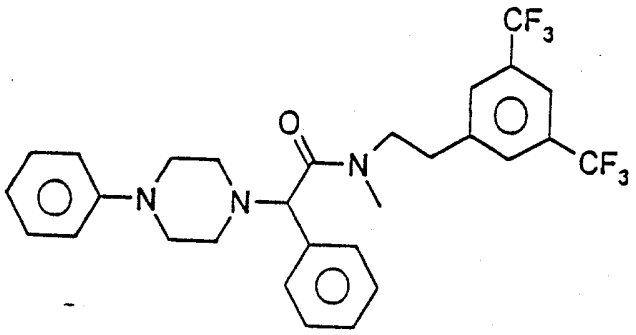
Teplota tání 212 až 216 °C (rozklad)
FAB-MS: $(M+H)^+$ = 624,3/626,3/628,3.

Příklad 59



Teplota tání 244 až 246 °C (rozklad)
FAB-MS: $(M+H)^+$ = 624,1/626,2/628

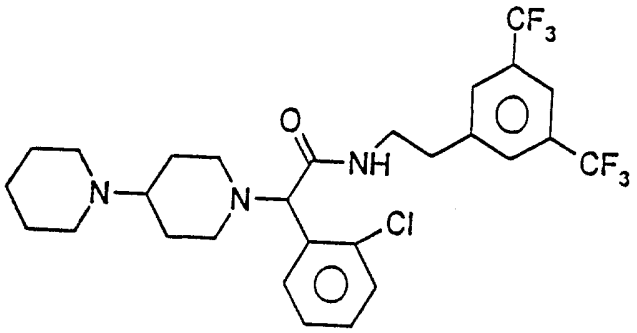
Příklad 60



· 2 HCl

Teplota tání 113 až 123 °C.
FAB-MS: $(M+H)^+$ = 550,3.

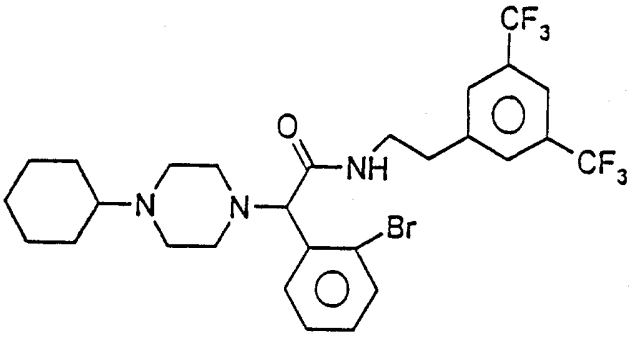
Příklad 61



· 2 HCl

Teplota tání 195 až 205 °C.

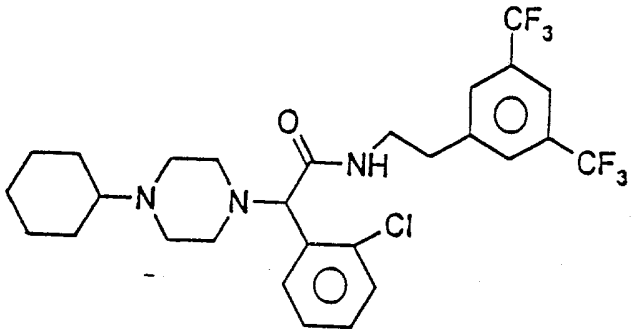
Příklad 62



· 2 HCl

Teplota tání 210 až 218 °C.
FAB-MS: $(M+H)^+$ = 620/622.

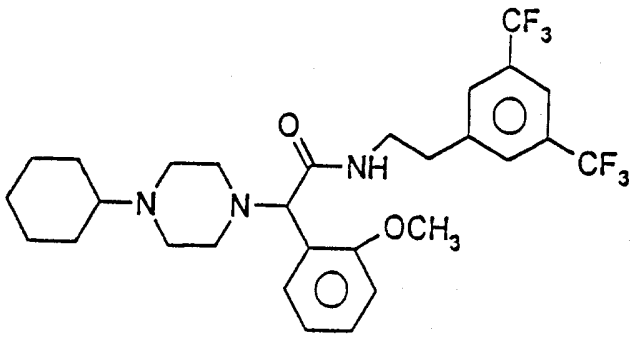
Příklad 63



· 2 HCl

Teplota tání 215 až 224 °C
FAB-MS: $(M+H)^+$ = 576/578.

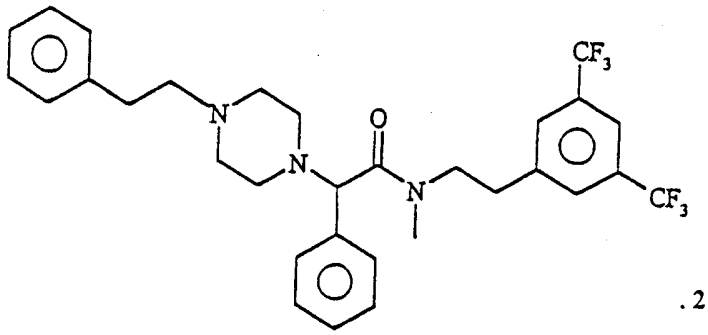
Příklad 64



· 2 HCl

Teplota tání 85 až 92 °C
FAB-MS: $(M+H)^+$ = 572,5.

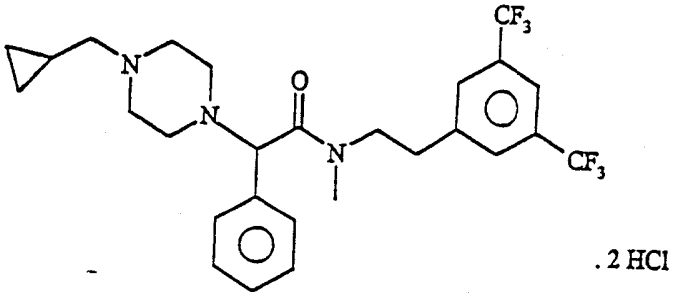
Příklad 65



. 2 HCl

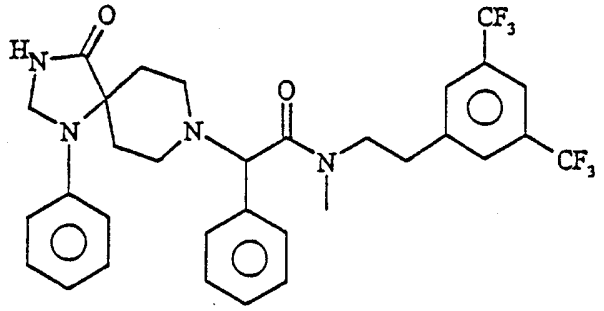
Teplota tání 148 až 156 °C
FAB-MS: $(M+H)^+$ = 578,4

Příklad 66



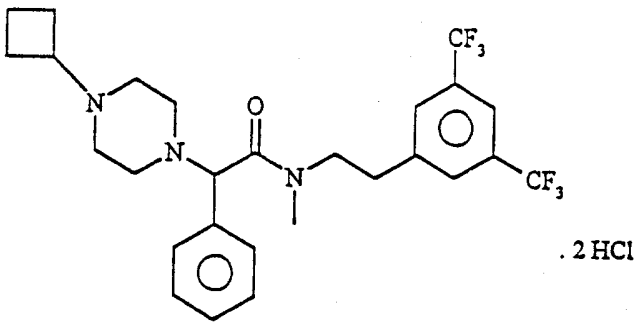
Teplota tání 113 až 117 °C (rozklad)
FAB-MS: $(M+H)^+$ = 528,5

Příklad 67



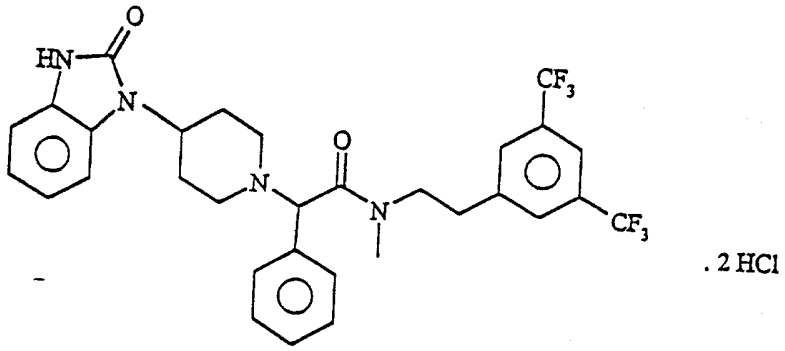
Teplota tání 265 až 268 °C (rozklad)
FAB-MS: $(M+H)^+$ = 619,3

Příklad 68



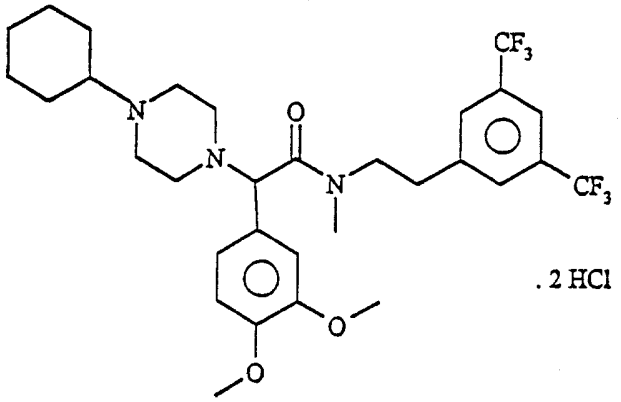
Teplota tání 236 až 238 °C (rozklad)
FAB-MS: $(M+H)^+$ = 528,3

Příklad 69



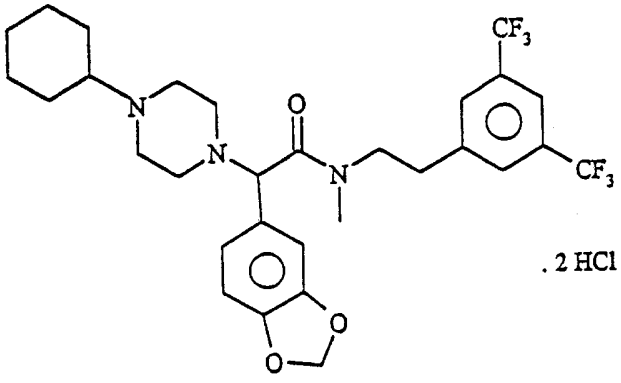
Teplota tání 177 až 187 °C
FAB-MS: $(M+H)^+$ = 605,3.

Příklad 70



Teplota tání 123 až 133 °C (rozklad)
FAB-MS: $(M+H)^+$ = 616,3

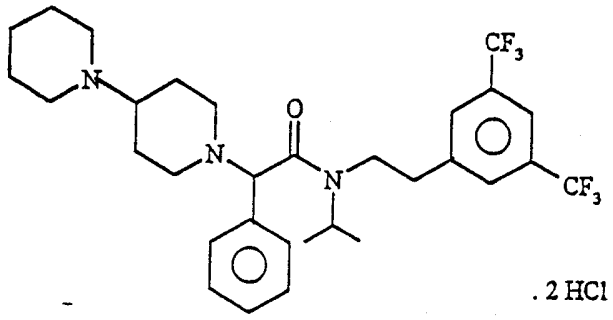
Příklad 71



Teplota tání 87 až 97 °C
FAB-MS: $(M+H)^+$ = 600,2

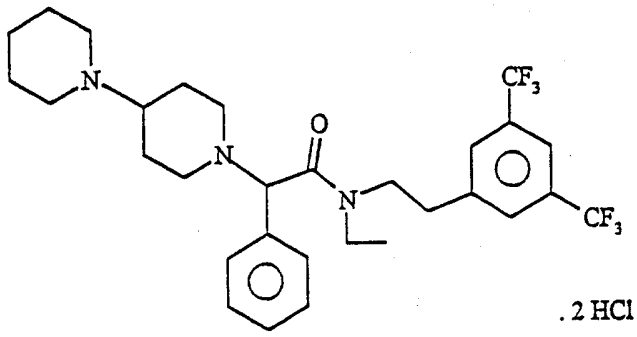
26.02.98

Příklad 72



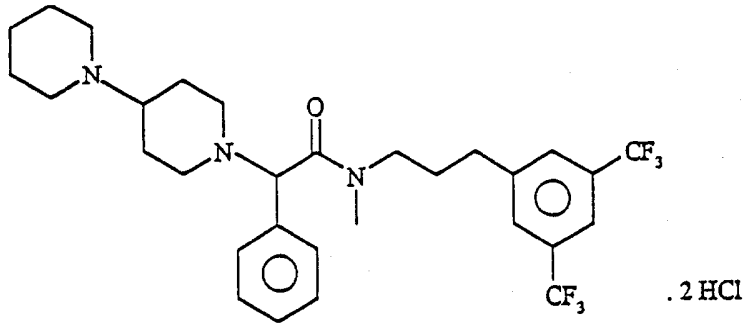
Teplota tání > 230 °C

Příklad 73



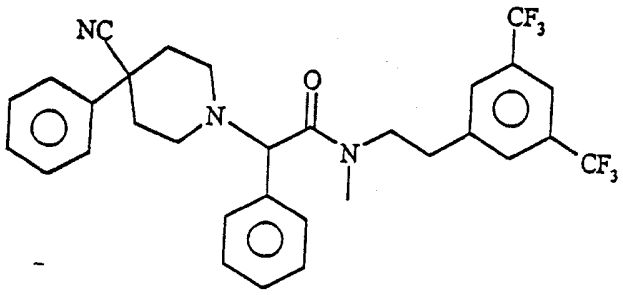
Teplota tání > 230 °C

Příklad 74



Teplota tání > 230 °C

Příklad 75

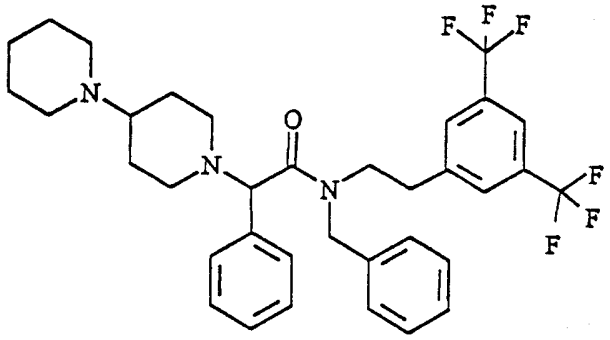


.HCl

Teplota tání 91 až 98 °C

FAB-MS: $(M+H)^+$ = 574,4

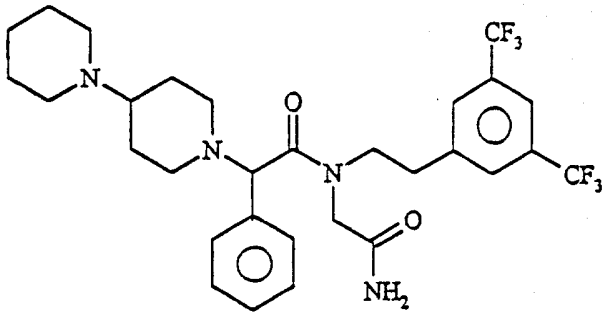
Příklad 76



.2 HCl

Teplota tání 234 až 236 °C

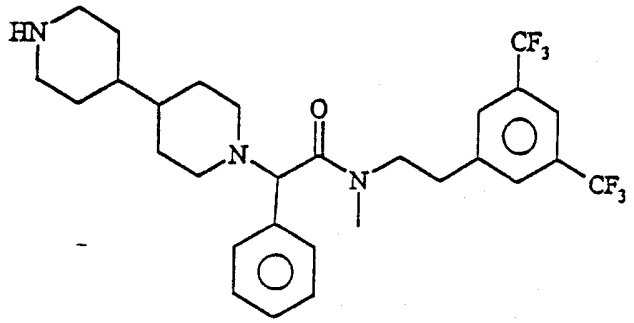
Příklad 77



.2 HCl

Teplota tání 195 až 198 °C

Příklad 78



Farmaceutické prostředky

Injekční roztok

200 mg	účinná látka^{x}	
1,2 mg	dihydrogenfosforečnan draselný	pufry
0,2 mg	dihydrogenfosforečnan sodný.$2H_2O$	pufry
94 mg	chloridu sodného nebo	k zajištění isotonicity
520 mg	glukosy	k zajištění isotonicity
4 mg	albuminu	ochrana proti proteáze
q.s.	hydroxid sodný nebo	do pH 6
q.s.	kyselina chlorovodíková	do pH 6
do 10 ml	voda pro injekční podání	

Injekční roztok

200 mg	účinná látka^{x}
94 mg	chloridu sodného nebo
520 mg	glukosy
4 mg	albuminu

q.s. hydroxid sodný nebo } do pH 9
q.s. kyselina chlorovodíková }

do 10 ml voda pro injekční podání

Lyofilizát

200 mg účinné látky[x]

520 mg mannitu (k zajištění isotonicity a objemu)

4 mg albuminu.

Roztok 1 pro lyofilizát

10 ml vody pro injekční podání

Roztok 2 pro lyofilizát

20 mg polysorbitanu (Polysorbat[R]80 = Tween[R]80 jako povrchově aktivní látky)

10 ml vody pro injekční podání.

[x] účinná látka: sloučenina podle vynálezu, například podle příkladu 1 až 78.

Dávka pro člověka s hmotností 67 kg: 1 až 500 mg.

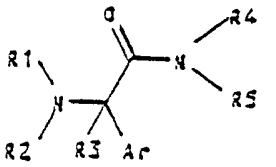
Zastupuje:

JUDr. ZDEŇKA KOREJZOVA
ADVOKÁTKA

3257-97
26.02.98

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Arylglycinamidové deriváty obecného vzorce I

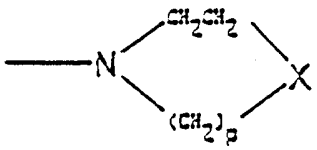


I

a jejich farmaceuticky přijatelných solí, v nichž

Ar znamená nesubstituovaný nebo 1 až 5x substituovaný fenyl, nebo nesubstituovaný nebo 1x nebo 2x substituovaný naftyl, (přičemž substituenty na fenylové a naftylové skupině mohou být nezávisle atomy halogenu, to znamená fluoru, chloru, bromu nebo jodu, hydroxyskupina, alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, O-alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, CF_3, OCF_3 nebo skupina NR^9R^{10}, v níž R^9 a R^{10} nezávisle znamenají atom vodíku, methyl nebo acetyl), nebo fenyl, substituovaný skupinou $-OCH_2O-$ nebo $-O(CH_2)_2O-$,

R^1 a R^2 tvoří spolu s atomem dusíku, na nějž jsou vázány, kruh obecného vzorce



kde -

p znamená celé číslo 2 nebo 3,

X znamená atom kyslíku, $N(CH_2)_nR^6$ nebo CR^7R^8, kde

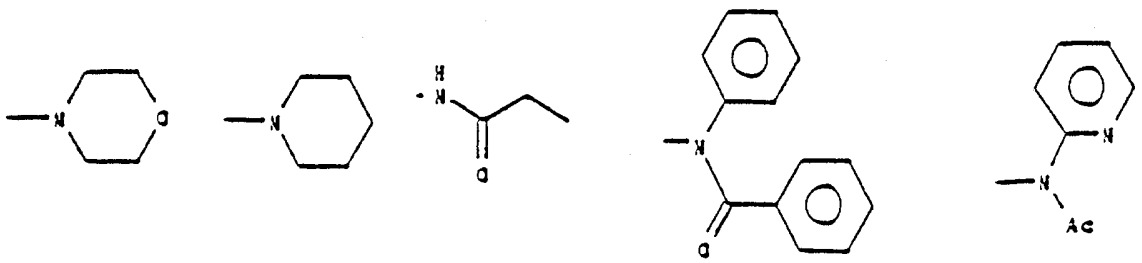
n znamená celé číslo 0, 1 nebo 2,

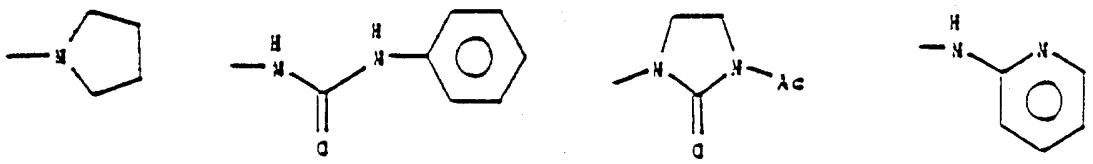
R^6 znamená cykloalkyl o 3 až 7 atomech uhlíku, fenyl nebo naftyl, přičemž fenyl může být jeden až třikrát substituován substituenty ze skupiny atom halogenu, to znamená fluoru, chloru, bromu nebo jodu, alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, O-alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, CF_3, OCF_3 nebo $NR^{15}R^{16}$, kde R^{15} a R^{16} nezávisle znamenají atom vodíku, methyl nebo acetyl,

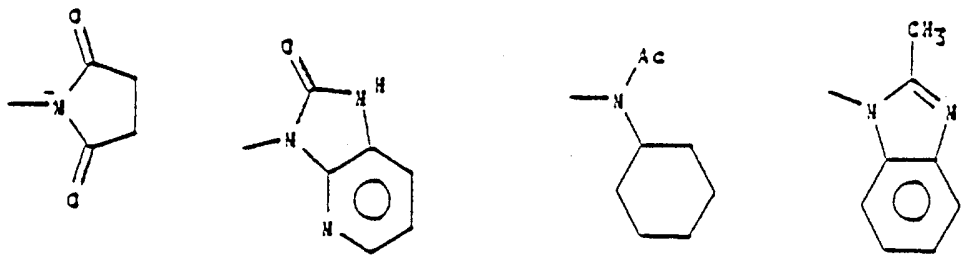
R^7 a R^8 mohou znamenat

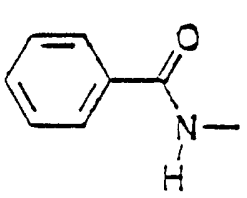
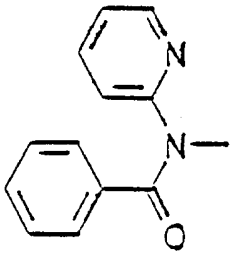
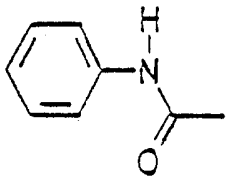
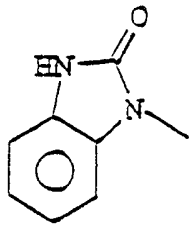
a) atomy vodíku v případě, že R^3 znamená nesubstituovaný nebo substituovaný fenyl,

b) R^7 znamená fenyl, popřípadě substituovaný 1 až 3 substituenty (ze skupiny atom halogenu, to znamená fluoru, chloru, bromu nebo jodu, alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, O-alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, CF_3 nebo OCF_3), piperidinyl, 1-methylpiperidinyl,

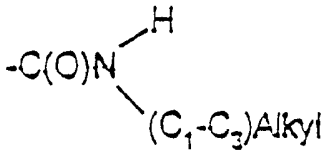






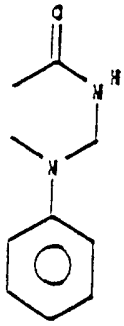



nebo


v případě, že
R^8 je H, $-CONH_2$, $-NHC(O)CH_3$, $-N(CH_3)C(O)CH_3$, CN,


nebo
$-C(O)N((C_1-C_3)Alkyl)_2$,

nebo

c) R^7 a R^8 společně tvoří zbytek



R^3 znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, nesubstituovaný nebo 1 až 3x substituovaný fenyl, kde substituenty se nezávisle volí ze skupiny atom halogenu, to znamená fluoru, chloru, bromu nebo jodu, alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, O-alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, CF_3, OCF_3 nebo $NR^{17}R^{18}$, kde R^{17} a R^{18} nezávisle znamenají atom vodíku, methyl nebo acetyl,

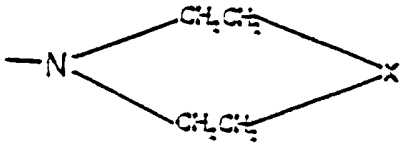
R^4 znamená fenylalkyl nebo naftylalkyl s alkylovou částí vždy o 1 až 4 atomech uhlíku, přičemž fenyl je popřípadě substituován 1 až 3 substituenty, které se nezá-

visle volí ze skupiny atom halogenu, to znamená fluoru, chloru, bromu nebo jodu, alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, O-alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, CF_3, OCF_3 nebo $NR^{19}R^{20}$, kde R^{19} a R^{20} nezávisle znamenají atom vodíku, methyl nebo acetyl a

R^5 znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, cykloalkyl o 3 až 6 atomech uhlíku, CH_2COOH, $-CH_2C(O)NH_2$, -OH nebo fenylalkyl s alkylovou částí o 1 až 4 atomech uhlíku.

2. Arylglycinamidové deriváty obecného vzorce I podle nároku 1, v nichž

R^1 a R^2 tvoří s atomem dusíku, na nějž jsou vázány, 6-členný kruh obecného vzorce



kde X znamená skupinu $N(CH_2)_nR^6$ nebo CR^7R^8,
kde n, R^6, R^7 a R^8 mají svrchu uvedený význam.

Výhodné jsou také ty sloučeniny obecného vzorce I, v nichž X znamená skupinu $N(CH_2)_nR^6$, kde n znamená celé číslo 0, 1 nebo 2 a R^6 znamená cykloalkyl o 3 až 7 atomech uhlíku nebo fenyl, zvláště výhodné jsou ty látky, v nichž n = 0 a R^6 znamená cykloalkyl o 3 až 7 atomech uhlíku a zejména ty látky, v nichž R^6 znamená cyklobutyl nebo cyklohexyl.

3. Arylglycinamidové deriváty obecného vzorce I podle nároku 2, v nichž X znamená skupinu $N(CH_2)_nR^6$, v níž n = 0, 1 nebo 2 a R^6 znamená cykloalkyl o 3 až 7 atomech uhlíku nebo fenyl.

4. Arylglycinamidové deriváty obecného vzorce I podle nároku 3, v nichž n = 0 a R^6 znamená cykloalkyl o 3 až 7 atomech uhlíku.

5. Arylglycinamidové deriváty obecného vzorce I podle nároku 4, v nichž R^6 znamená cyklobutyl nebo cyklohexyl.

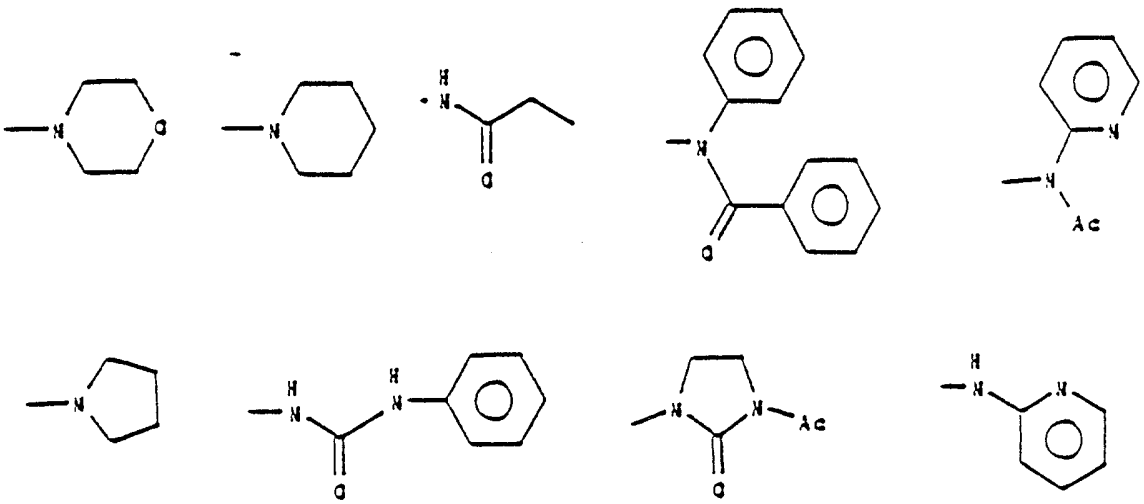
6. Arylglycinamidové deriváty obecného vzorce I podle nároku 2, v nichž

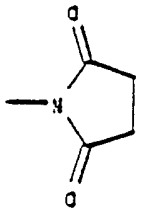
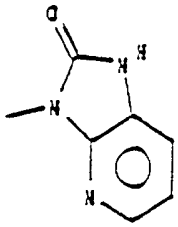
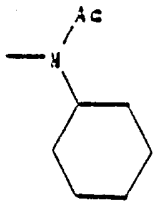
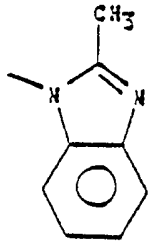
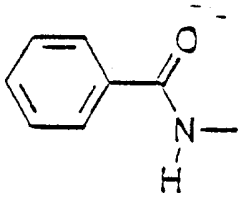
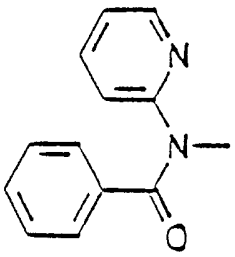
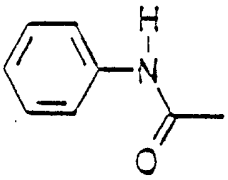
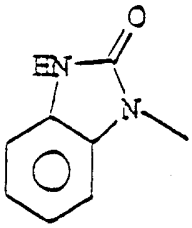
X znamená skupinu CR^7R^8, kde

R^7 a R^8 mohou znamenat

a) atomy vodíku v případě, že R^3 znamená nesubstituovaný nebo substituovaný fenyl,

b) R^7 znamená fenyl, piperidinyl,

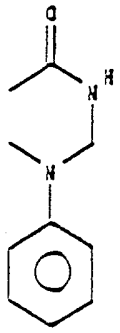









nebo


v případě, že

R^8 je atom vodíku, $-CONH_2$, $-NHC(O)CH_3$, $-N(CH_3)C(O)CH_3$ nebo CN, nebo

c) R^7 a R^8 společně tvoří zbytek

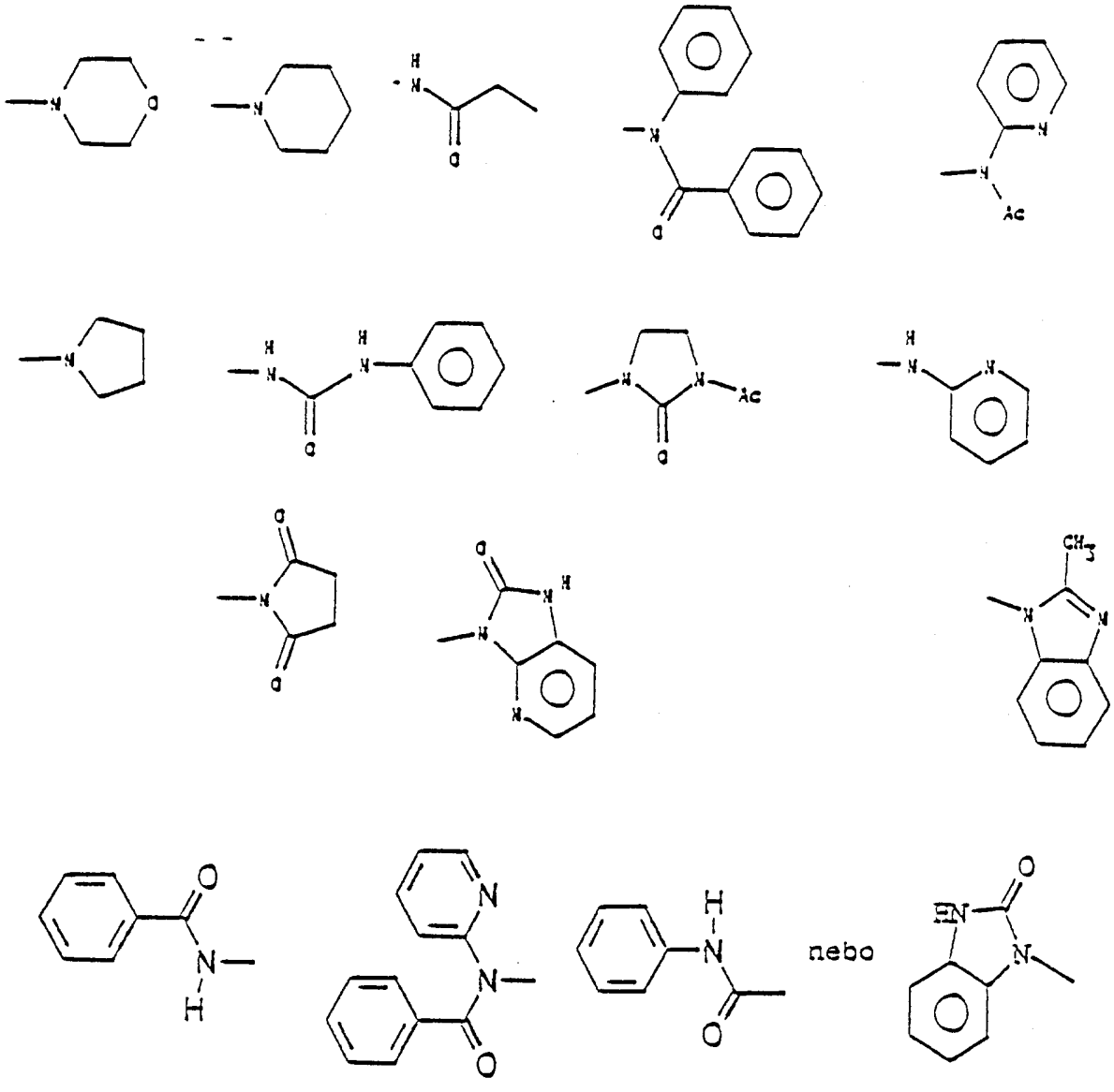


7. Arylglycinamidové deriváty obecného vzorce I podle nároku 6, v nichž

R^7 a R^8 znamenají

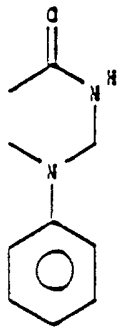
a) atomy vodíku v případě, že R^3 znamená nesubstituovaný nebo substituovaný fenyl,

b) R^7 znamená fenyl,



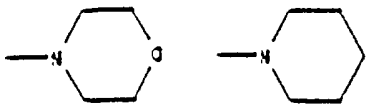
v případě, že R^8 znamená atom vodíku, $-CONH_2$ nebo CN, nebo

c) R^7 a R^8 společně tvoří zbytek

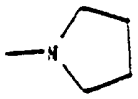


8. Arylglycinamidové deriváty obecného vzorce I podle nároku 7, v nichž

R^7 znamená fenyl,



nebo



a R^8 znamená atom vodíku nebo skupinu CN,

9. Arylglycinamidové deriváty obecného vzorce I podle nároku 8, v nichž R^7 znamená pyridinovou skupinu a R^8 znamená atom vodíku.

26.02.98

10. Arylglycinamidové deriváty obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 9, v nichž

Ar znamená nesubstituovaný nebo 1 nebo 2x substituovaný fenyl nebo nesubstituovaný naftyl (kde substituenty na fenylovém kruhu se nezávisle volí ze skupiny atom halogenu, to znamená fluoru, chloru, bromu nebo jodu, OH, methyl, methoxyskupina, CF_3, OCF_3 nebo dimethylaminoskupina) nebo znamená Ar fenyl, substituovaný skupinou $-OCH_2O-$, přičemž tato skupina je vázána na fenylový zbytek v polohách 2 a 3 nebo 3 a 4,

11. Arylglycinamidové deriváty obecného vzorce I podle nároku 10, v nichž

Ar znamená nesubstituovaný nebo 1 nebo 2x substituovaný fenyl nebo nesubstituovaný naftyl (kde substituenty na fenylovém zbytku jsou nezávisle atom halogenu ze skupiny fluor, chlor nebo brom, methoxyskupina nebo CF_3) nebo znamená fenyl, substituovaný skupinou $-OCH_2O-$, přičemž tato skupina je vázána v polohách 2 a 3 nebo 3 a 4 fenylového zbytku.

12. Arylglycinamidové deriváty obecného vzorce I podle nároku 11, v nichž Ar znamená fenyl, 3,4-dichlorfenyl, 3,4-dimethoxyfenyl nebo 3,4-methylendioxyfenyl.

13. Arylglycinamidové deriváty obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 12, v nichž R^3 znamená atom vodíku.

14. Arylglycinamidové deriváty obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 12, v nichž R^3 znamená fenyl.

26.02.98

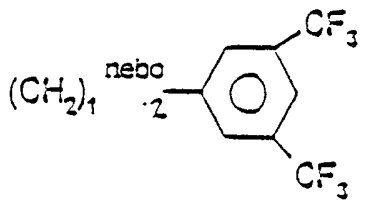
15. Arylglycinamidové deriváty obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 14, v nichž

R^4 znamená fenylalkyl o 1 až 3 atomech uhlíku v alkylové části, přičemž fenylový zbytek je popřípadě substituován 1 nebo 2 substituenty, které se nezávisle volí ze skupiny atom halogenu, to znamená fluoru, chloru, bromu nebo jodu, methyl, methoxyskupina, CF_3 nebo OCF_3 a

R^5 znamená vodík, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, CH_2COOH, $-CH_2C(O)NH_2$ nebo fenethyl,

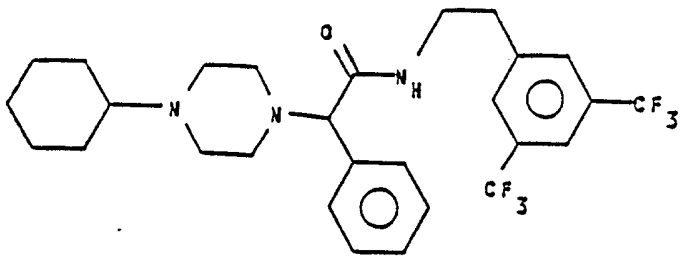
16. Arylglycinamidové deriváty obecného vzorce I podle nároku 15, v nichž

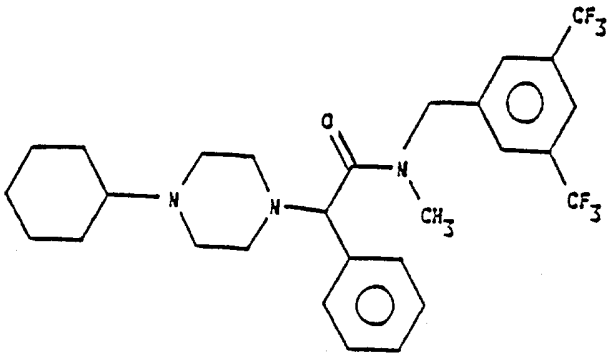
R^4 znamená skupinu

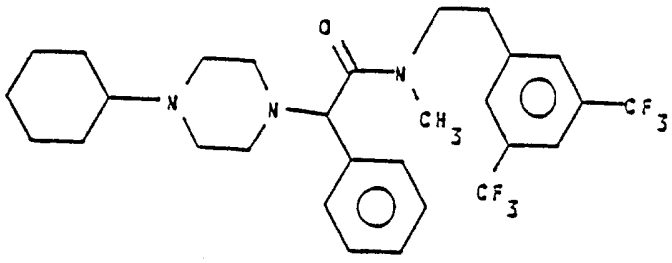


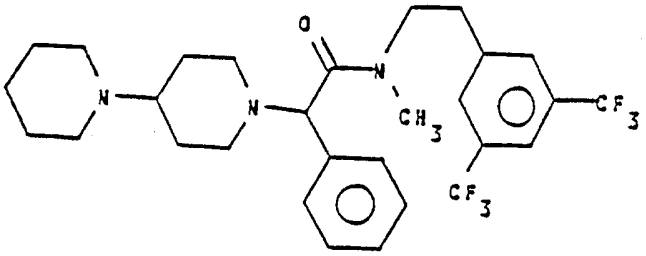
R^5 znamená vodík nebo methyl.

17. Arylglycinamidové deriváty obecného vzorce I podle nároku 1 ze skupiny

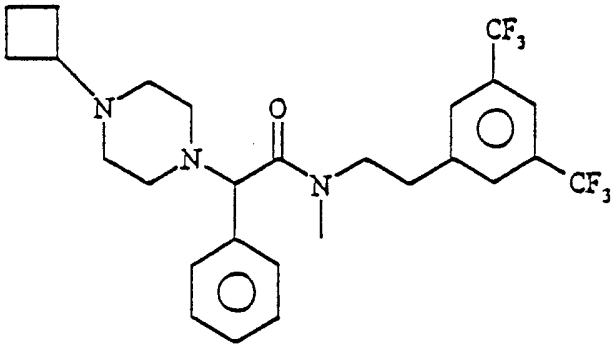








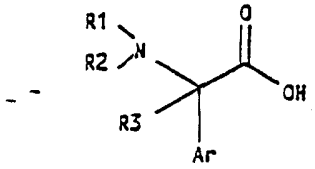
nebo



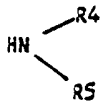
26.02.98

18. Způsob výroby arylglycinamidových derivátů obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 17, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se

a) nechá reagovat kyselina obecného vzorce

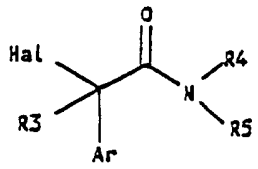


nebo halogenid nebo alkylester této kyseliny s aminem obecného vzorce

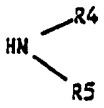


nebo se

b) nechá reagovat alfa-halogenarylacetamid obecného vzorce



s aminem obecného vzorce



nebo se

c) alkyluje arylglycinamidový derivát obecného vzorce I, v němž R^5 znamená atom vodíku,

a získaná výsledná látka se izoluje ve volné formě nebo ve formě své farmaceuticky přijatelné soli.

19. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m , že jako svou účinnou složku obsahuje arylglycinamidový derivát obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 17.

20. Použití arylglycinamidových derivátů obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 17 pro výrobu farmaceutických prostředků pro léčení a prevenci chorob, zprostředkovaných působením neurokininu.

21. Arylglycinamidové deriváty obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 17 pro použití k léčení a prevenci chorob, zprostředkovaných působením neurokininu.

Zastupuje:

JUDr. ZDEŇKA KOREJZOVÁ
ADVOKÁTKA