

PATENTOVÝ SPIS

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

- (21) Číslo přihlášky: 1997-3257
(22) Přihlášeno: 11.04.1996
(30) Právo přednosti: 14.04.1995 DE 1995/19514112
25.05.1995 DE 1995/19519245
(40) Zveřejněno: 17.06.1998
(Věstník č. 6/1998)
(47) Uděleno: 27.04.2006
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: 14.06.2006
(Věstník č. 6/2006)
(86) PCT číslo: PCT/EP1996/001548
(87) PCT číslo zveřejnění: WO 1996/032386

(11) Číslo dokumentu:

296 778

(13) Druh dokumentu: B6

(51) Int. Cl.:

C07D 295/14 (2006.01)
C07D 211/58 (2006.01)
C07D 211/66 (2006.01)
C07D 471/10 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 211/62 (2006.01)
C07D 211/64 (2006.01)
C07D 211/26 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:

WO 9410146 A; WO 9401402 A; US 3 862 946 A; US 3 906 100 A; US 3 518 274 A.

(73) Majitel patentu:

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:

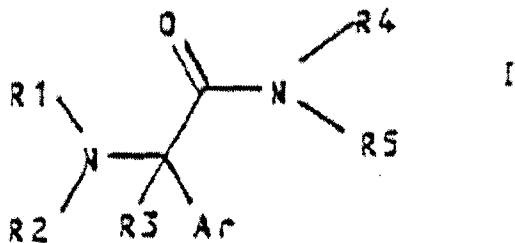
JUDr. Zdeňka Korejzová, Spálená 29, Praha 1, 11000

(54) Název 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 použít ve formě farmaceutických prostředků pro léčení chorob, zprostředkovaných působením neurokininu. Popsán je rovněž způsob výroby účinných látek.



CZ 296778 B6

Arylglycinamidové deriváty, způsob výroby a farmaceutický prostředek s jejich obsahem

Oblast techniky

5

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

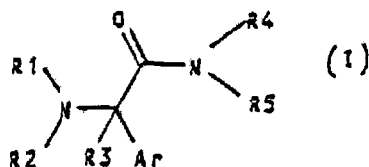
10 Dosavadní stav techniky

V mezinárodních patentových přihláškách WO 94/10146 a WO 94/01402 jsou popsány látky,
antagonizující neurokinin, tyto látky neobsahují arylglycinamidovou skupinu.

15 V dokumentech US 3862946 a US 3906100 se popisuje 4-fenyl-1-(2-fenylacet-N-benzyl-
amid)-piperidin jako meziprodukt pro přípravu fenylsubstituovaných N-(2-aminoethyl)-N-
benzylamidů.

20 Podstata vynálezu

Podstatu vynálezu tvoří arylglycinamidové deriváty obecného vzorce I

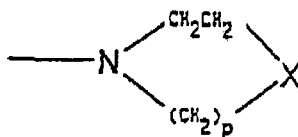


a jejich farmaceuticky přijatelné soli, v nichž

25

Ar znamená fenyl, popřípadě substituovaný až dvěma substituenty ze skupiny atom halogenu,
alkoxy skupina o 1 až 4 atomech uhlíku nebo skupina $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$ nebo Ar znamená naftyl,

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



30

kde

p znamená celé číslo 2,

X znamená $\text{N}(\text{CH}_2)_n\text{R}^6$ nebo CR^7R^8 , kde

n znamená celé číslo 0, 1 nebo 2,

35 R^6 znamená cykloalkyl o 3 až 7 atomech uhlíku nebo fenyl,

R^7 znamená pyrrolidyl, piperidiny, morfolyl nebo fenyl,

R^8 znamená atom vodíku nebo skupinu $-\text{CN}$,

R^3 znamená atom vodíku,

R^4 znamená alkylfenyl, substituovaný skupinou $-\text{CF}_3$ a

40 R^5 znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku nebo alkylfenyl s alkylovou částí o 1
až 4 atomech uhlíku.

Ze svrchu uvedených derivátů jsou výhodné zejména ty arylglycinamidové deriváty, 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.

5

Dále jsou výhodné také ty deriváty podle vynálezu, v nichž $n = 0$ a R^6 znamená cykloalkyl o 3 až 7 atomech uhlíku.

10

Výhodné jsou rovněž arylglycinamidové deriváty, v nichž R^6 znamená cyklobutyl nebo cyklohexyl.

Ze sloučeniny podle vynálezu jsou výhodné také ty deriváty, v nichž X znamená skupinu CR^7R^8 , kde R^7 a R^8 mají význam, ve vzorci I.

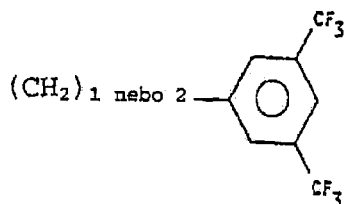
15

Velmi výhodné jsou také ty arylglycinamidové deriváty, v nichž R^7 znamená piperidinovou skupinu a R^8 znamená atom vodíku.

Zvláště výhodné jsou ty arylglycinamidové deriváty, v nichž Ar znamená fenyl, 3,4-dichlorfenyl, 3,4-dimethoxyfenyl nebo 3,4-methylenedioxyfenyl.

20

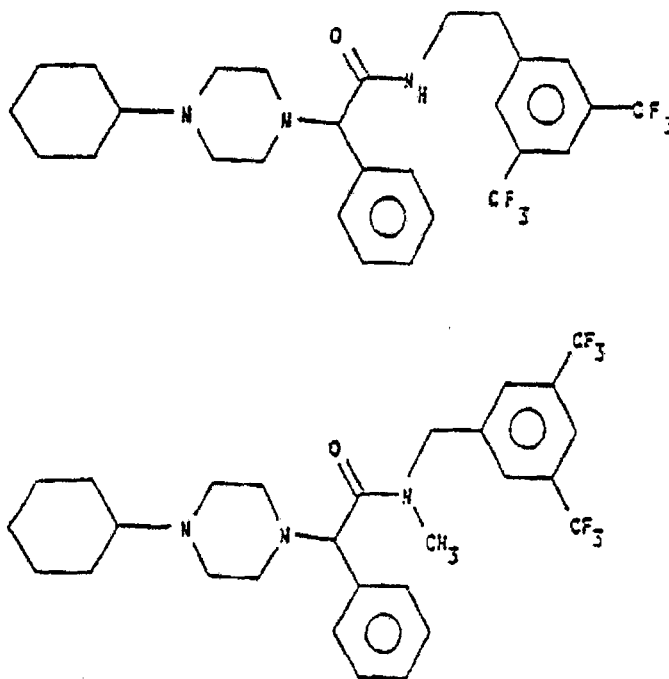
Další výhodnou skupinou jsou ty arylglycinamidové deriváty obecného vzorce I, v nichž R^4 znamená skupinu

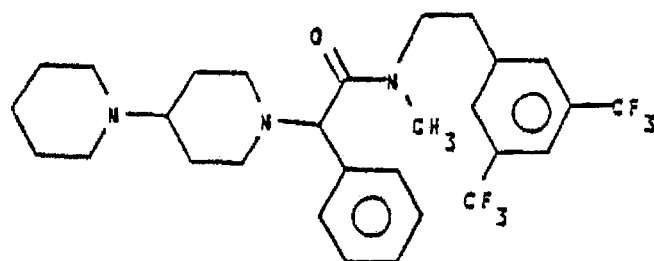
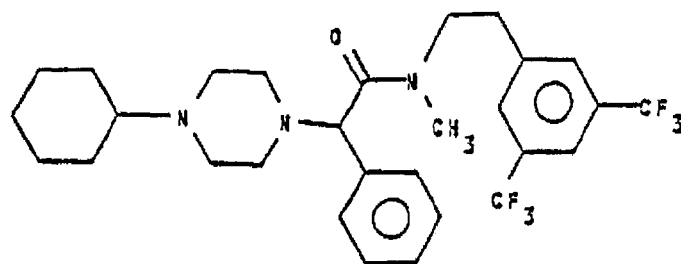


a R^5 znamená atom vodíku nebo methyl.

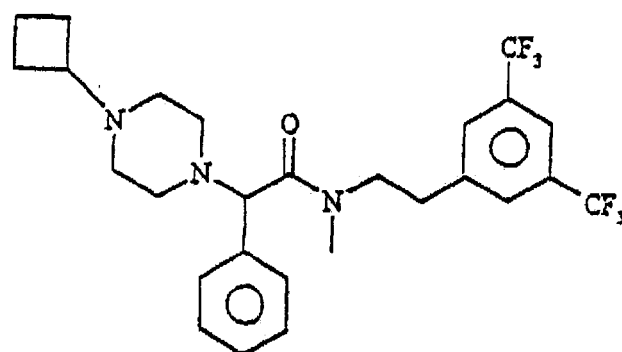
25

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 NK₁, to znamená receptory pro substanci P, afinita byla sledována na lidských buňkách lymfoblastomu IM-9 s klonovanými receptory NK₁, afinita byla sledována pomocí substance P, značené ¹²⁵I. Dále jsou uvedeny hodnoty K_i pro některé látky.

	Sloučenina z příkladu	K _i (nM)
10	3	1,4
	4	1,0
	5	1,3
	33	1,3
15	45	1,6
	46	1,4
	52	1,1
	53	2,3
	58	6,4
20	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
5	75	180
	76	7,0

10 Deriváty podle vynálezu jsou cennými antagonisty neurokininu (tachykininu), přičemž tyto látky mají jak antagonismus proti receptorům NK₁, tak antagonismus proti receptorům NK₂ a NK₃.

15 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, neurodermatitis, svědivé vyrážky a bolesti po pásovém oparu, která onemocnění žaludečního a střevního systému. Jako bolestivá onemocnění žaludku a dvanáctníku, Colitis ulcerosa, Crohnova nemoc, dráždivý tračník nebo 20 Hirschprungova nemoc, kloubní onemocnění jako rheumatoidní arthritida, 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 25 kinetosách, konečně je těmito deriváty možno léčit bolestivé stavy všeho druhu.

Deriváty podle vynálezu je možno zpracovat na farmaceutické prostředky, které rovněž tvoří 30 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, inhibicí, transdermálně, v případě potřeby i intorforézou a zejména perorálně.

35 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 alkoholu, jako ethanol, pronaldiol nebo glycerol, roztoky cukrů, jako glukózy nebo mannitu nebo také směsi různých rozpouštědel.

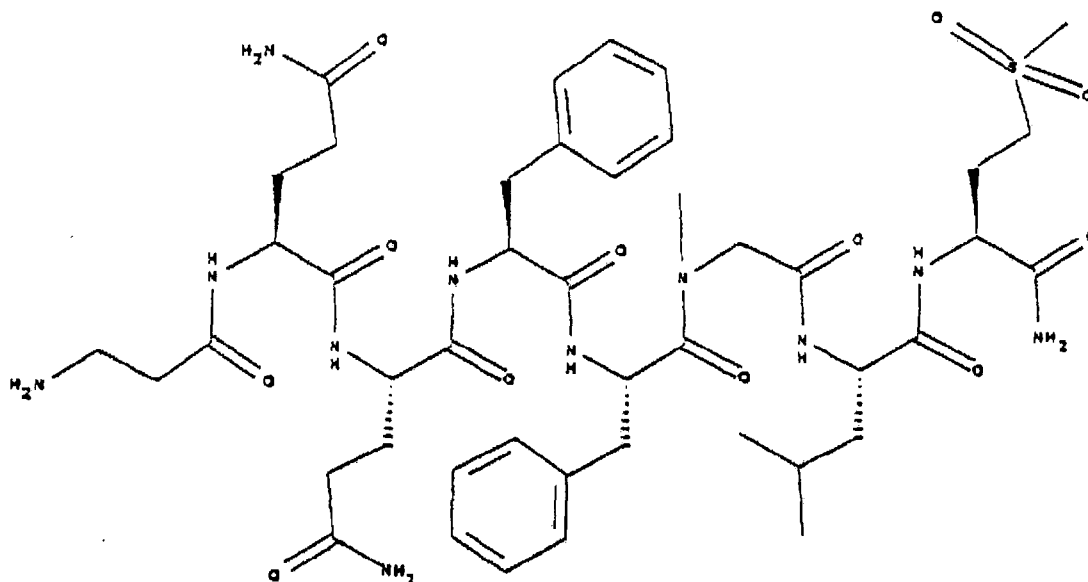
40 Mimoto je možno sloučeniny podle vynálezu zpracovat na implantáty, například spolu s poly-laktidem, polyglykolidem nebo kyselinou polyhydroxymáseľnou nebo na prostředky, určené pro aplikaci na nosní sliznici.

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

45 Inhibice snížení krevního tlaku působením NK₁ u anestezovaných morčat

Morčata s hmotností 300 až 500 g se anestezují pentabarbitalem 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.

50 Krátkodobý pokles krevního tlaku se vyvolá nitrožilním podáním agonisty NK₁, /betaAla⁴, Dar⁹, Met(O)₂¹¹, SP (4-11)



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

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

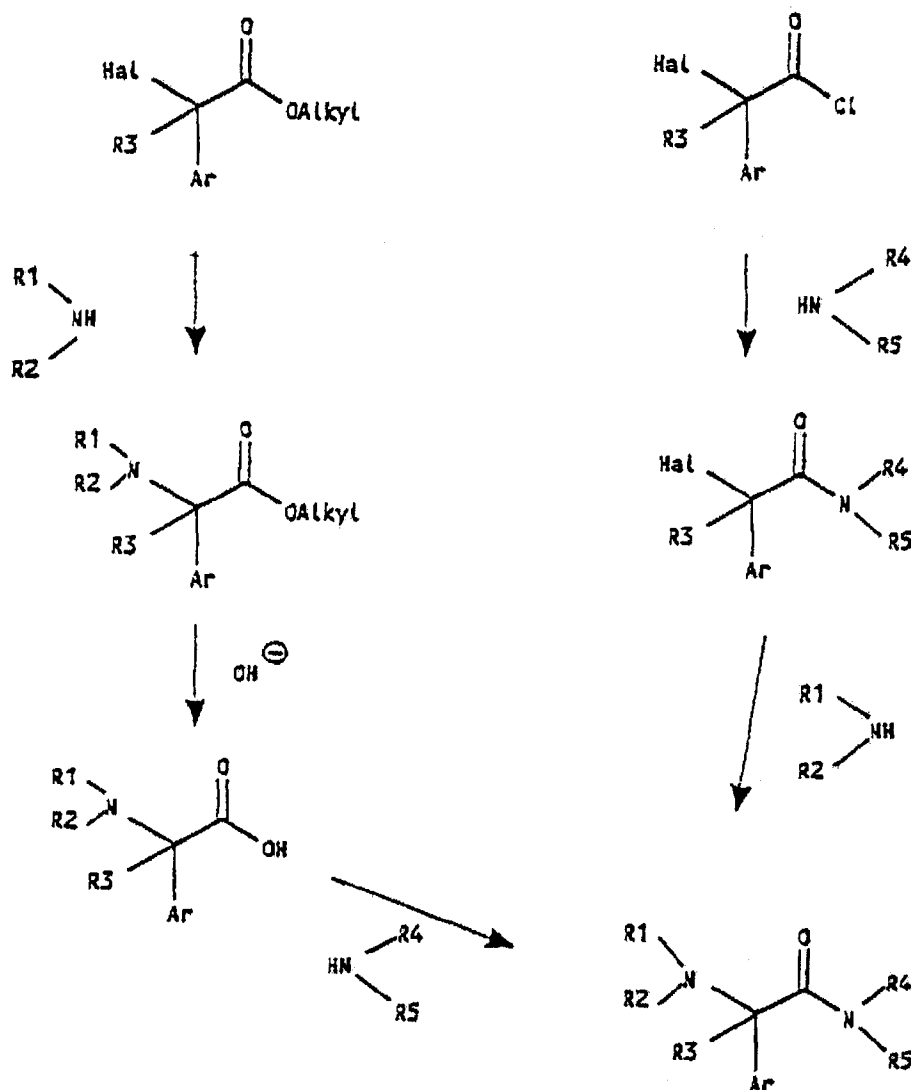
Pro sloučeninu z příkladu 5 byla zjištěna hodnota $ID_{50} = 1,4 \text{ mg/kg}$. Hodnota ID_{50} je dávka, která na 50 % inhibuje pokles krevního tlaku, vyvolaný agonistou NK_1 .

- 10 Sloučeniny podle vynálezu je možno připravit známými postupy různým způsobem. Dva z vhodných postupů jsou znázorněny v následujícím schématu.

Způsob A

- 15 Vazbu karboxylové kyseliny na amin vzorce HNR^5R^4 je možno uskutečnit různým způsobem, vhodné postupy jsou známy z chemie peptidů. Je možno použít vazebné 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
20 indiferentní rozpouštědla a jejich směsi. Vhodné teplotní rozmezí pro tuto reakci je -50 až $+120$ °C, s výhodou 0 až 40 °C.

Reakční schéma



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 indierentním 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 indierentním 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

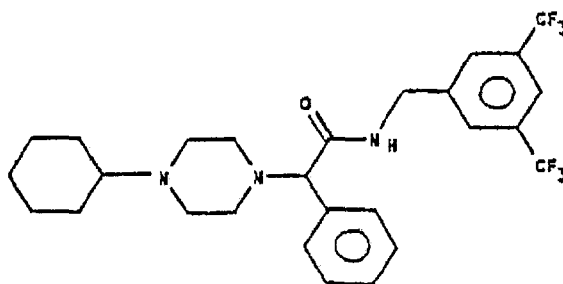
V tomto stupni se známým způsobem nechá reagovat získaný alfa-halogenarylacetamidový derivát s aminem vzorce $\text{R}^1\text{R}^2\text{NH}$ za odštěpení halogenovodíku. K zachycení odštěpeného (nebo také přebytečného) halogenovodíku je možno použít anorganickou bázi, jako uhličitan draselný nebo vápenatý nebo hydrogenuhličitan sodný nebo organickou bázi, jako triethylamin, Hünigovu bázi, pyridin nebo DMAP, nebo je možno použít svrchu uvedený amin v přebytku. Reakce se provádí v indierentním 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 , $NOCH_3$ nebo jiné silné báze. 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 podobně 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 sodného 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 izopropanolem a pevný podíl se odfiltruje. Filtrát se odpaří a odparek se znovu rozetře s izopropanolem, 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 %.

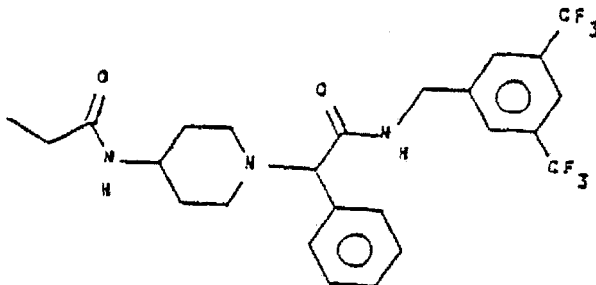
3. stupeň:

0,6 g produktu ze stupně, 0,48 g 3,5-bis-(trifluormethyl)benzylaminu a 0,32 g HOBt se uvede do suspenze v 60ml směsi THF a methylenchloridu v poměru 1:1 a pH se upraví na 8,5 přidáním přibližně 0,7 ml Hinigovy báze. 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, pak ještě jednou s nasyceným roztokem chloridu sodného, dvakrát s 10% roztokem hydrogenuhličitanu draselného-

ho 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 %.

5 FAB-MS: $(M+H)^+ = 528,2$.

Příklad 2



10 1. stupeň:

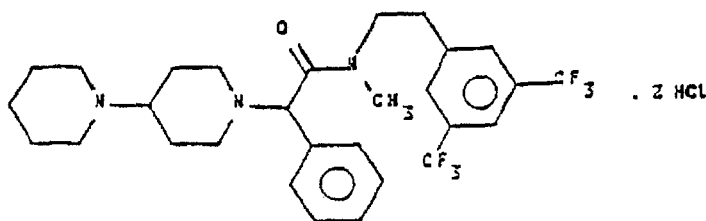
0,49 g 3,5-bis(trifluormethyl)benzylaminu se rozpustí v 30 ml bezvodého methylenchloridu, přidá se 0,3 ml triethylaminu, směs se zchladí na ledové lázni a pak se v průběhu 20 minut po kapkách přidá roztok 0,46 g chloridu kyseliny (R,S)-alfa-bromfenyloctové. Směs se nechá stát přes sobotu a neděli při 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 světleběžová pevná látka. Výtěžek je 43,5 %.

20 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 hydrogenuhlčitanu 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-bis-trifluormethylbenzyl)amid/piperidinu jako bílá pevná látka s teplotou tání 189 až 191 °C. Výtěžek je 64 %.

FAB-MS: $(M+H)^+ = 516,4$.

35 Příklad 33



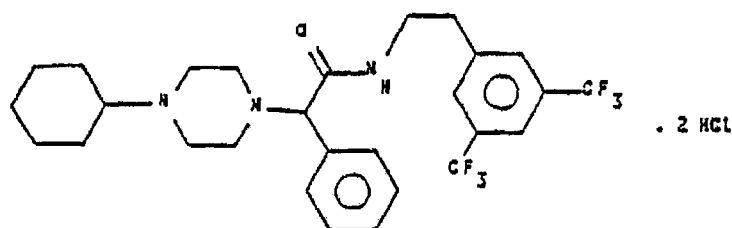
0,3 g sloučeniny z příkladu 25 se působením hydrogenuhlčitanu draselného převede na odpovídající bázi a usuší. Pak se báze rozpustí v 5 ml bezvodého THF, přidá se 34 mg NaH ve formě 60% disperze v oleji a směs se míchá 1,5 hodiny při teplotě místnosti. Pak se přidá 0,1 g methyljodidu a směs se míchá 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 báze 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.
 5 FAB-MS: $(M+H)^+ = 556,4$.

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

10

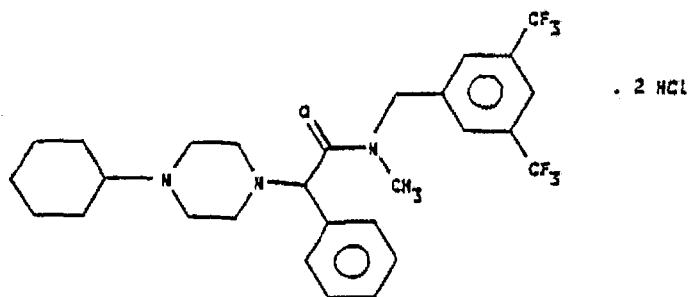
Příklad 3



Teplota tání je 235 až 238 °C.

15 FAB-MS: $(M+H)^+ = 542,2$.

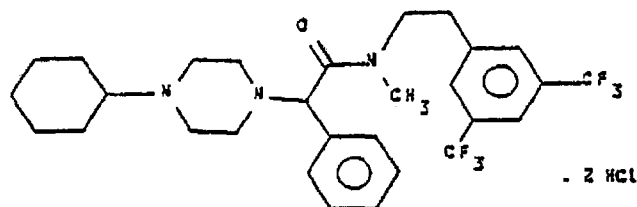
Příklad 4



20 Teplota tání > 240 °C (rozklad).

FAB-MS: $(M+H)^+ = 542,3$.

Příklad 5

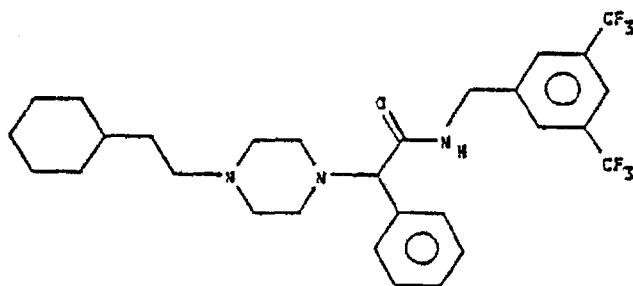


25

Teplota tání 158 až 164 °C.

FAB-MS: $(M+H)^+ = 556,4$.

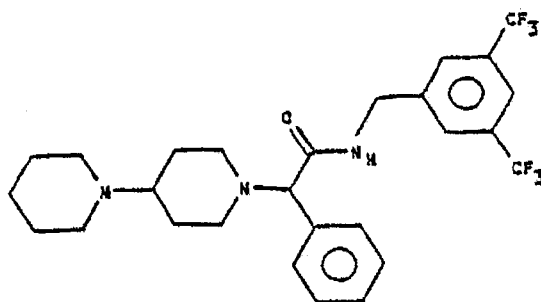
Příklad 6



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

5

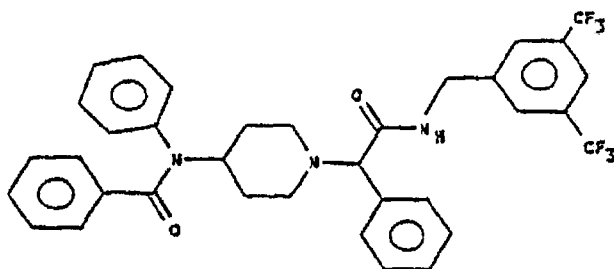
Příklad 7



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

10

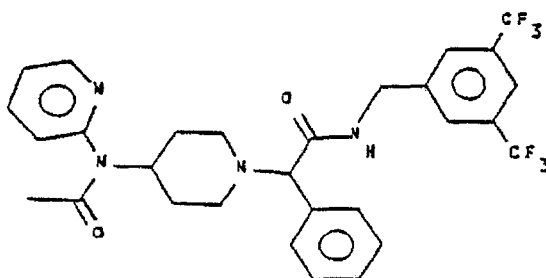
Příklad 8



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

15

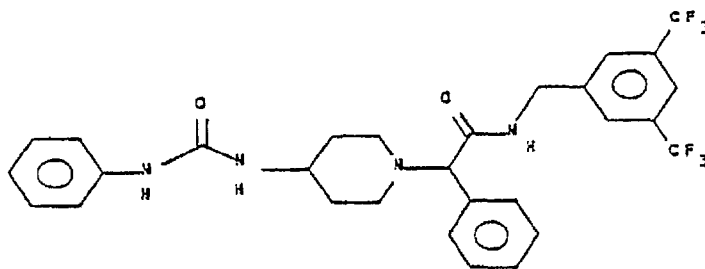
Příklad 9



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

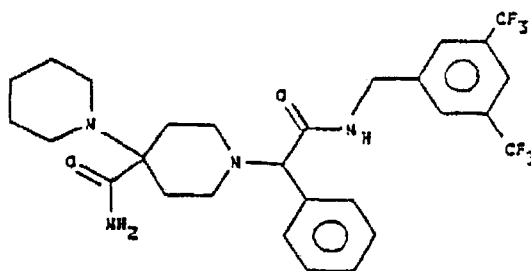
20

Příklad 10



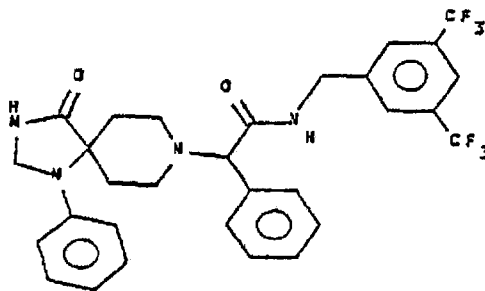
- 5 Teplota tání 218 až 223 °C
FAB-MS: (M+H)⁺ = 579,3.

Příklad 11



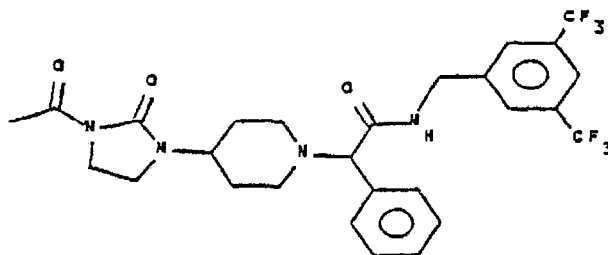
- 10 Teplota tání > 220 °C.
FAB-MS: (M+H)⁺ = 571,3.

15 Příklad 12



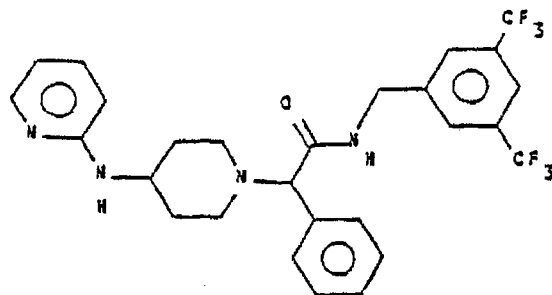
Teplota tání 205 až 210 °C.
FAB-MS: (M+H)⁺ = 591,3.

20 Příklad 13



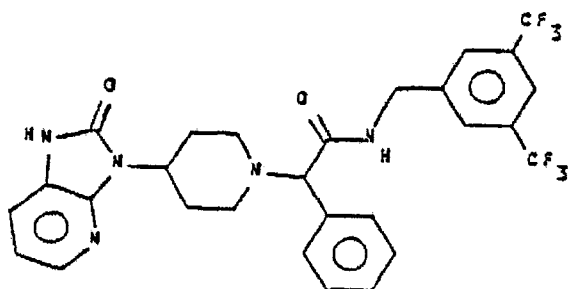
Teplota tání 87 až 95 °C.
FAB-MS: (M+H)⁺ = 571,2.

Příklad 14



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

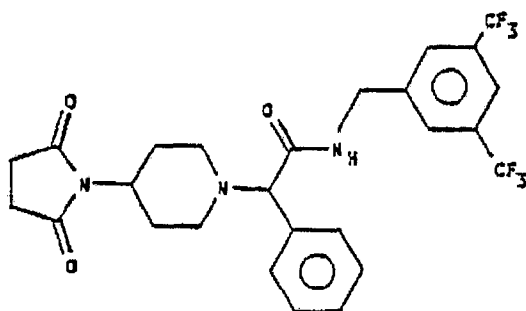
Příklad 15



10

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

15 Příklad 16

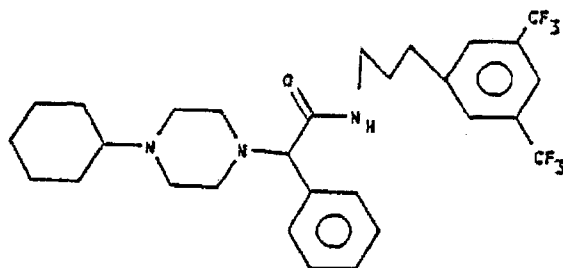


. HCl

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

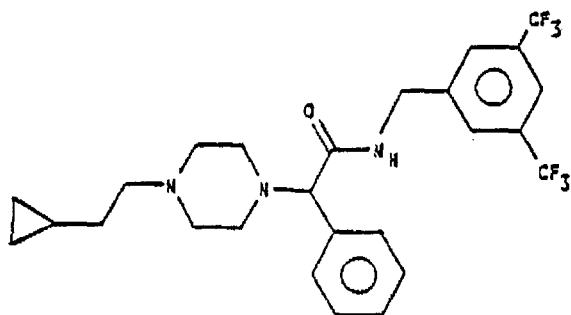
20

Příklad 17



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

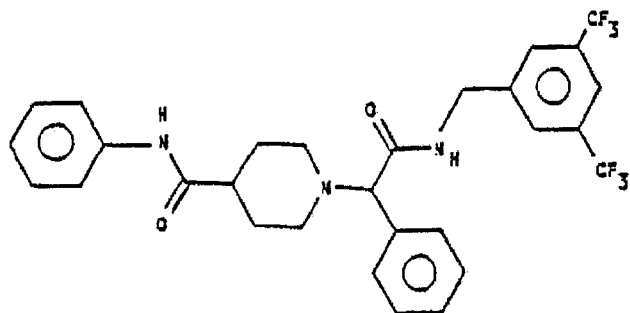
5 Příklad 18



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

10

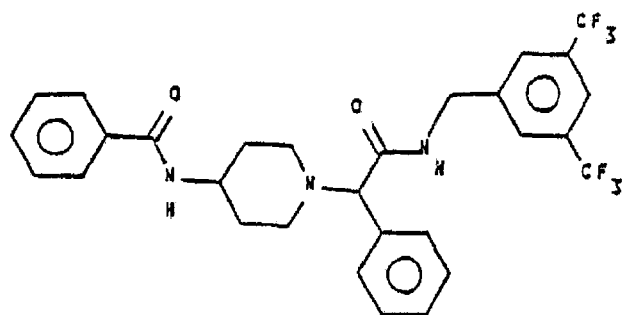
Příklad 19



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

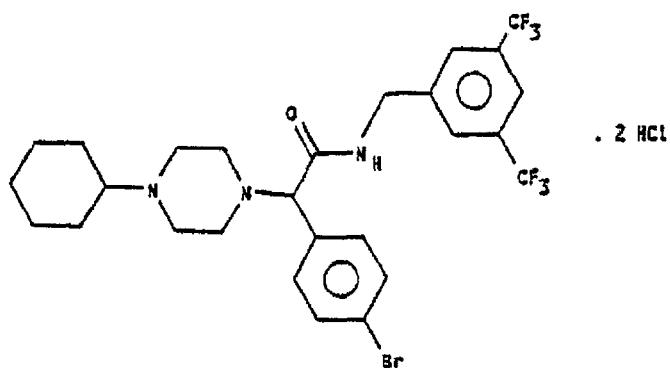
15

Příklad 20



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

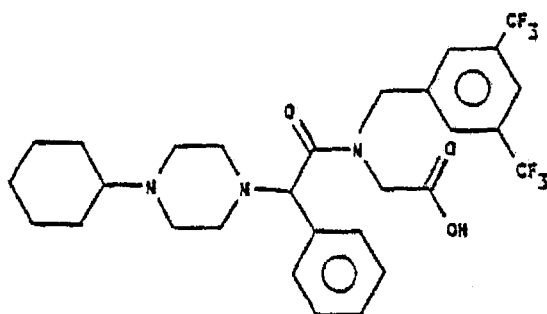
Příklad 21



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

5

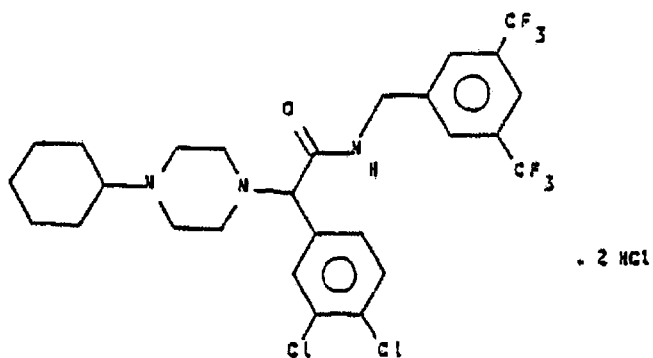
Příklad 22



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

10

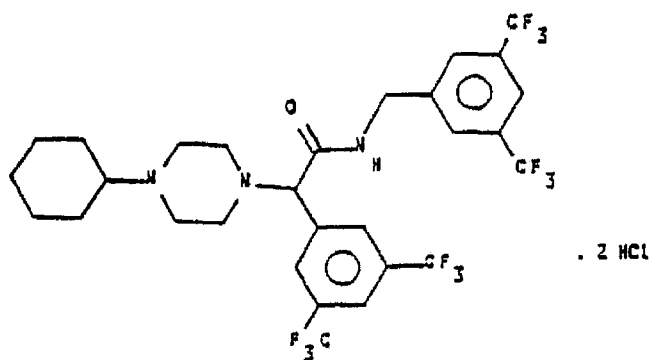
Příklad 23



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

15

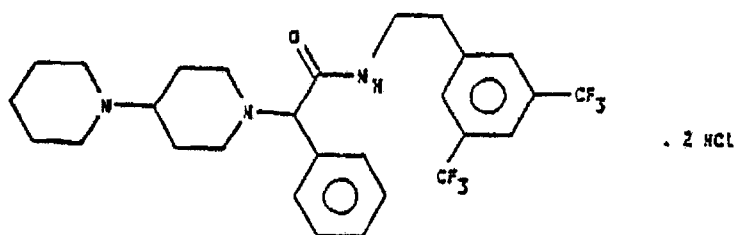
Příklad 24



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

5

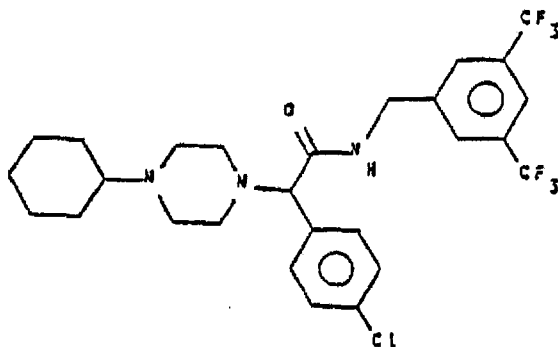
Příklad 25



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

10

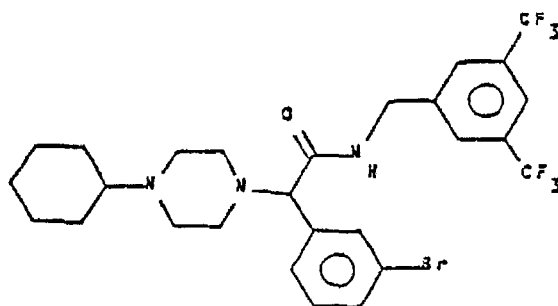
Příklad 26



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

15

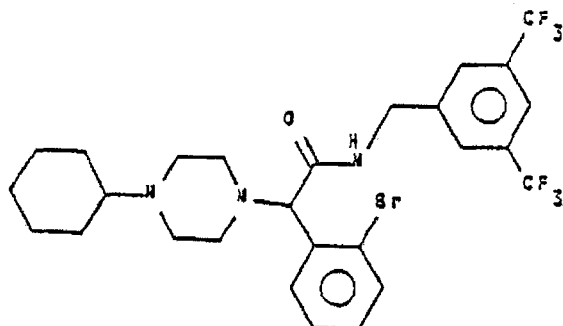
Příklad 27



20

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

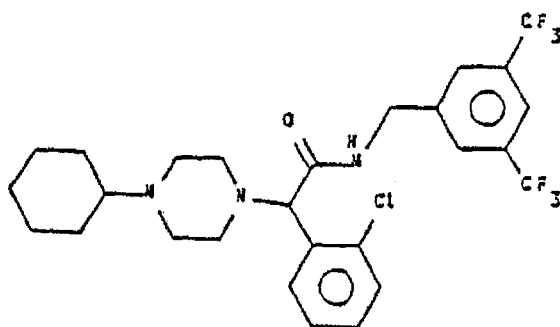
5 Příklad 28



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

10

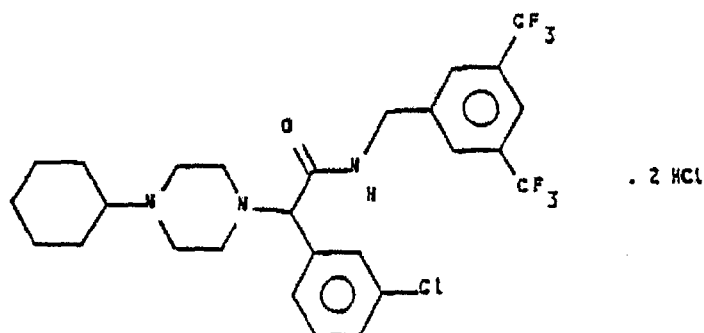
Příklad 29



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

15

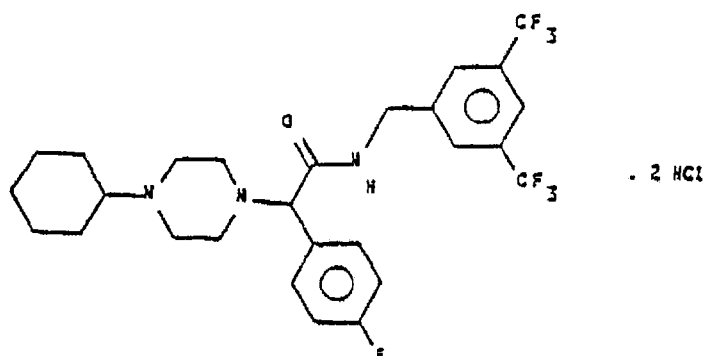
Příklad 30



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

20

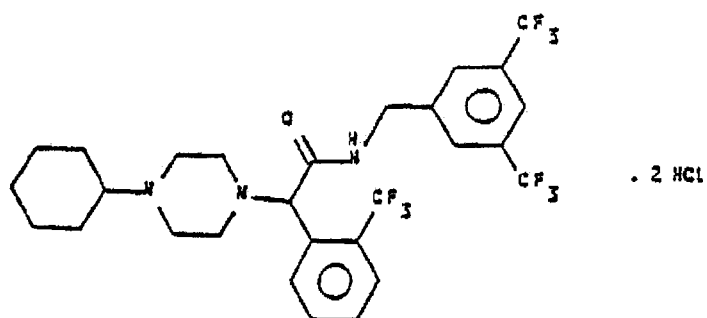
Příklad 31



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

5

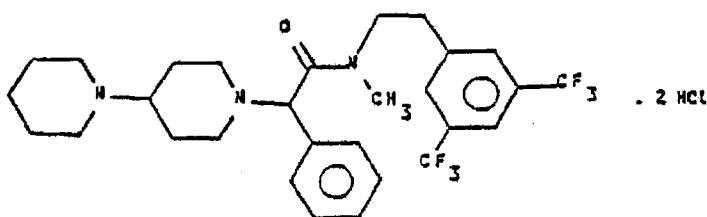
Příklad 32



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

10

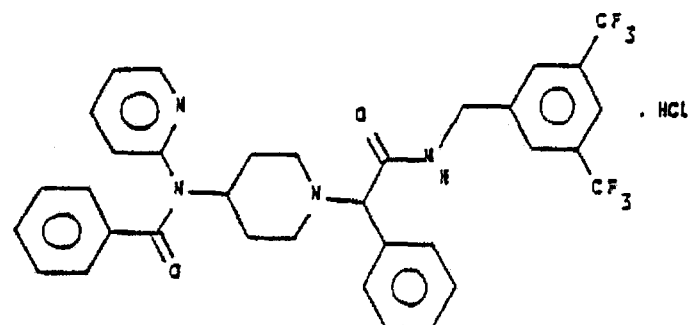
Příklad 33



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

15

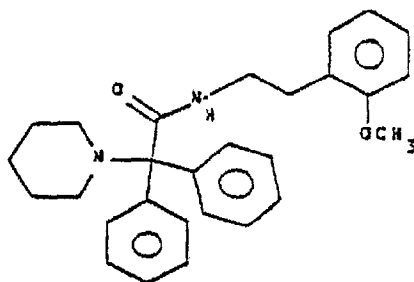
Příklad 34



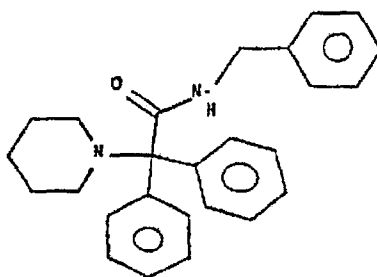
20

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

5 Příklad 35

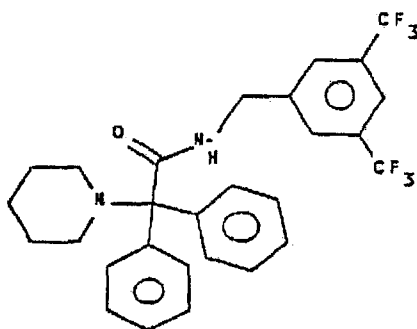


Příklad 36



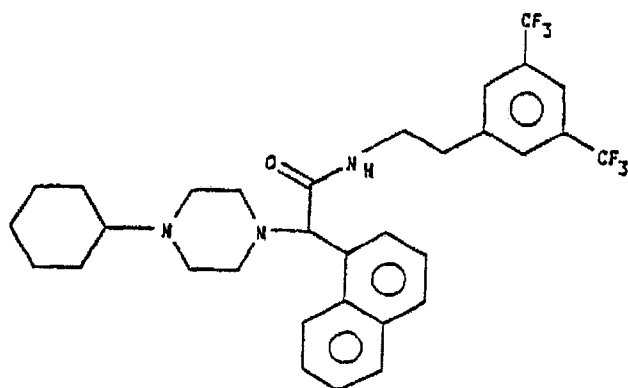
10 Teplota tání 175 až 176,5 °C.

Příklad 37



15 Teplota tání 157 až 158 °C.

Příklad 38

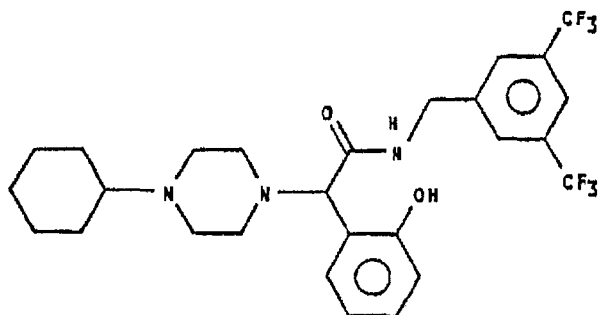


. 2 HCL

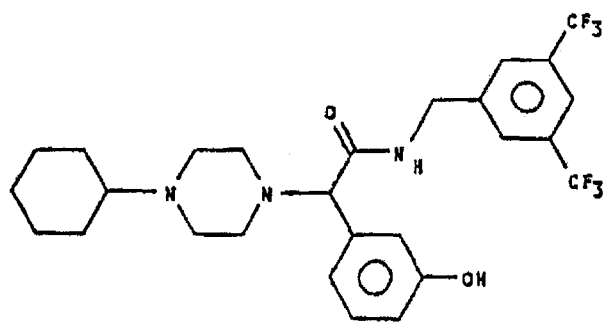
20

Teplota tání 155 až 172 C.
 FAB-MS: (M+H)⁺ = 592,2.

5 Příklad 39

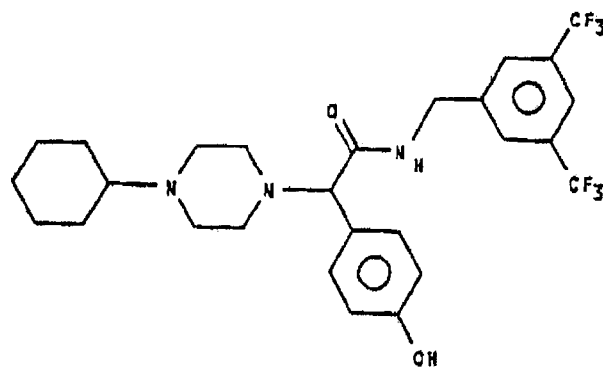


Příklad 40



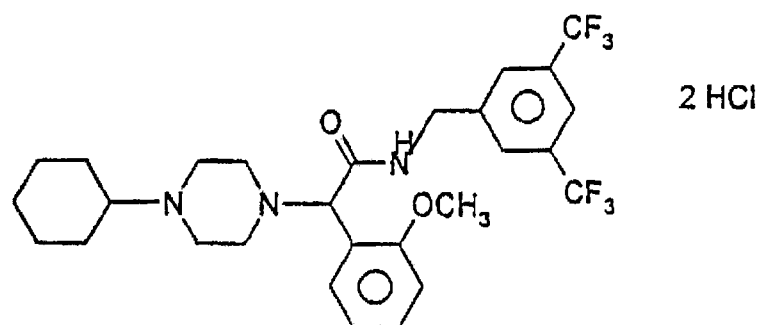
10

Příklad 41



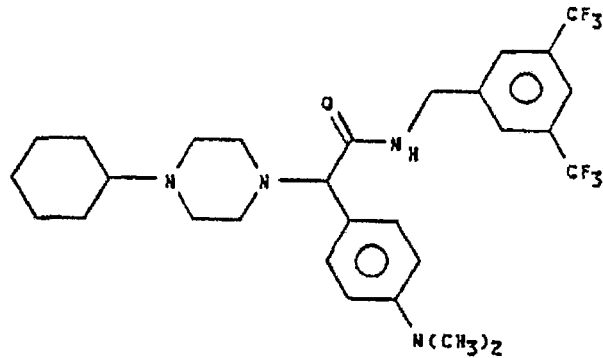
15

Příklad 42



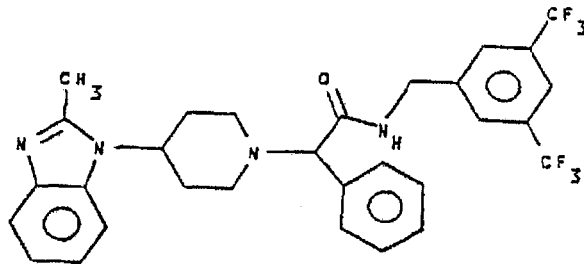
Teplota tání 142 až 150 °C.
 FAB-MS: (M+H)⁺ = 558,2.

Příklad 43



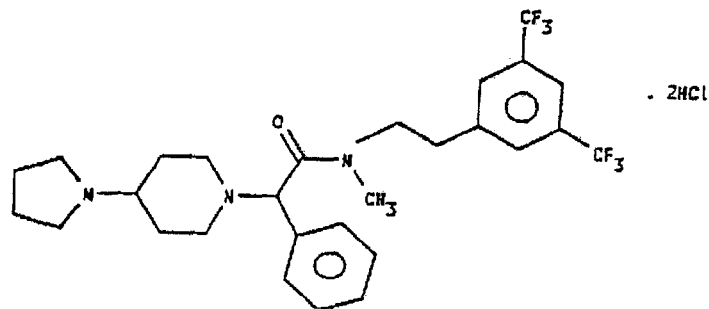
5

Příklad 44



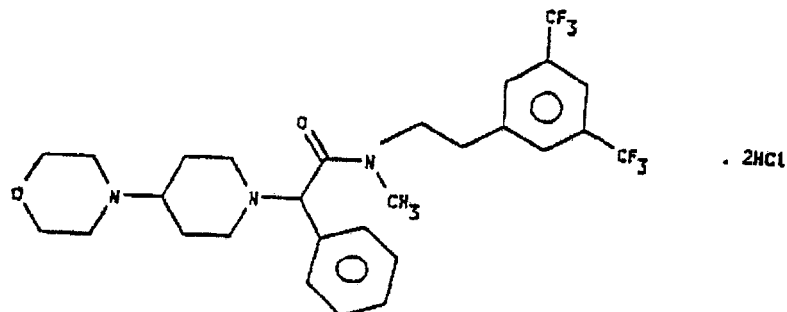
10 Teplota tání 107 až 111 °C.
 FAB-MS: (M+H)⁺ = 575,6.

Příklad 45



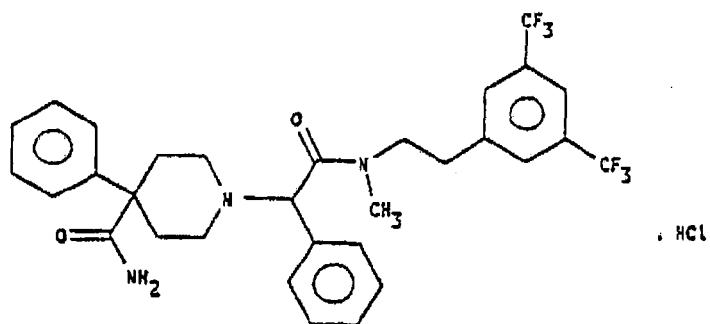
15 Teplota tání > 230 °C.

Příklad 46



Teplota tání 230 °C.

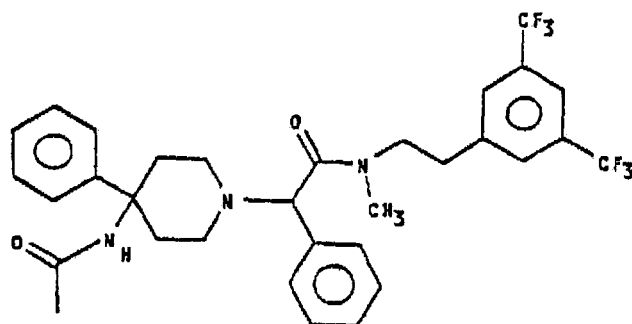
Příklad 47



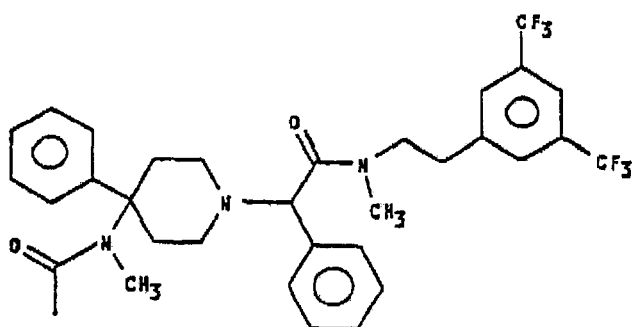
5

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

10 Příklad 48

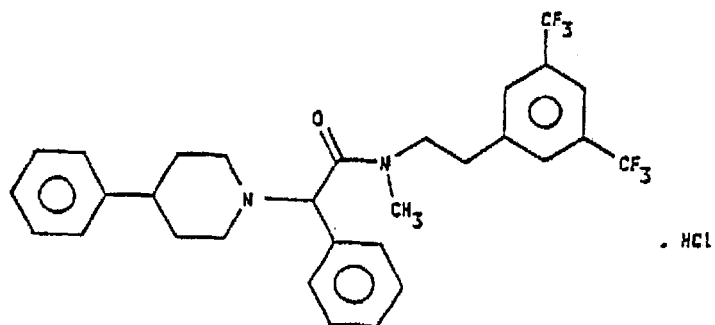


Příklad 49



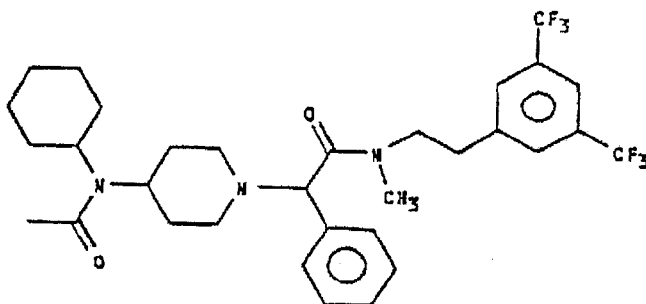
15

Příklad 50



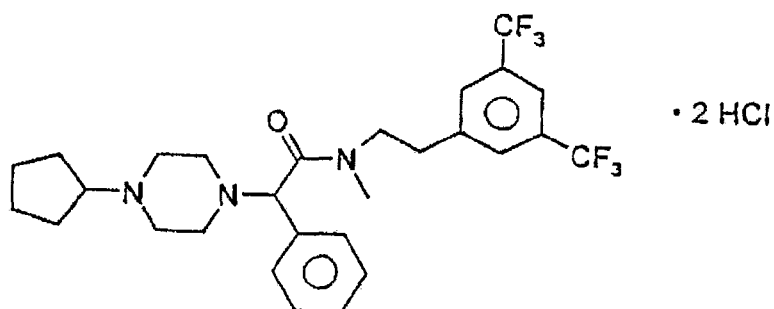
Teplota tání 106 až 110 °C.
FAB-MS: (M+H)⁺ = 549,4.

Příklad 51



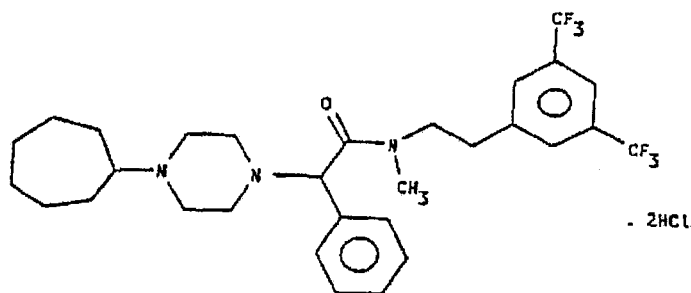
5

Příklad 52



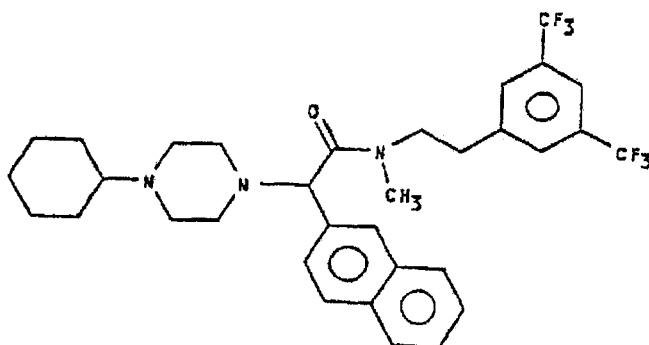
10 Teplota tání 133 až 143 °C.
FAB-MS: (M+H)⁺ = 542,3.

Příklad 53

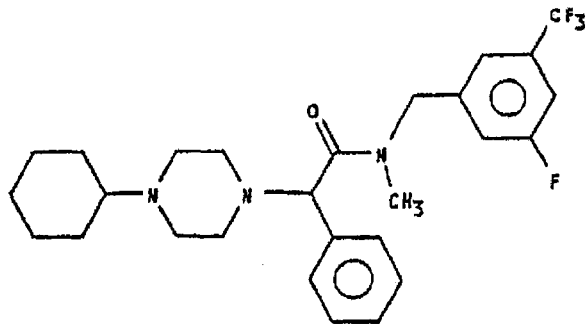


15 Teplota tání 110 až 120 °C.
FAB-MS: (M+H)⁺ = 570,4.

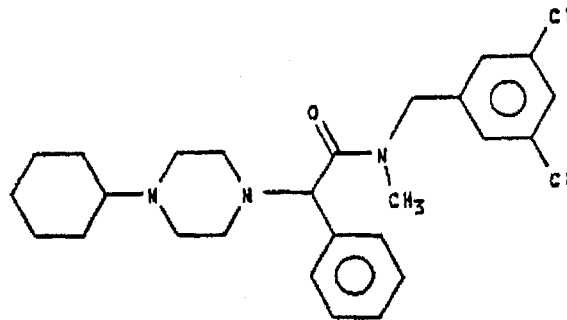
Příklad 54



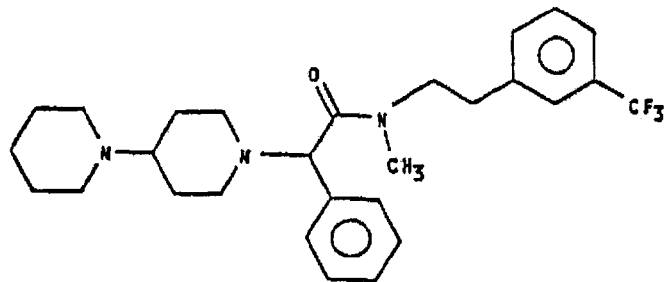
Příklad 55



5 Příklad 56

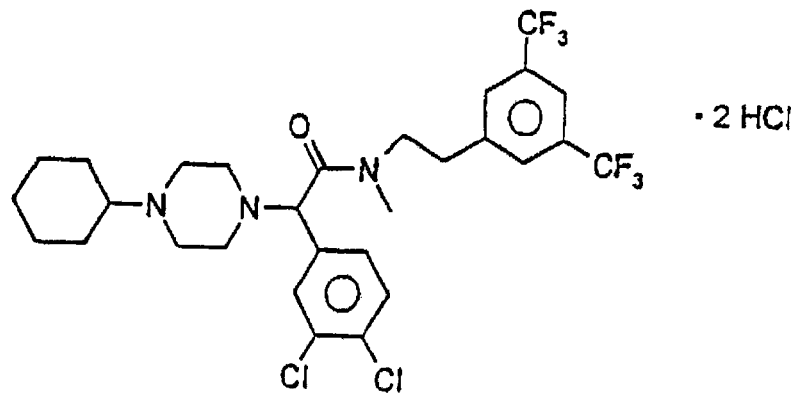


Příklad 57



10

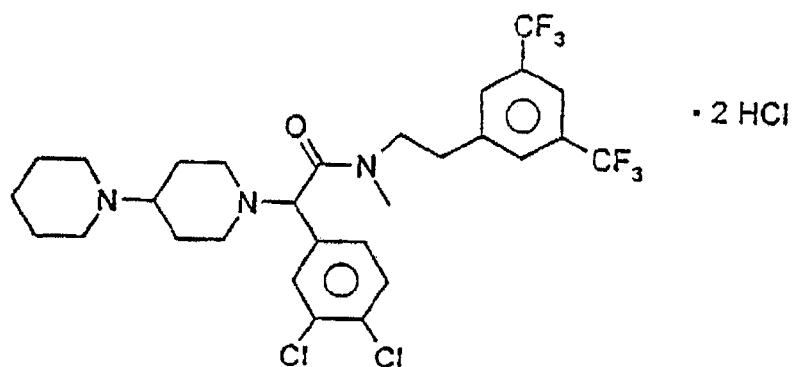
Příklad 58



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

15

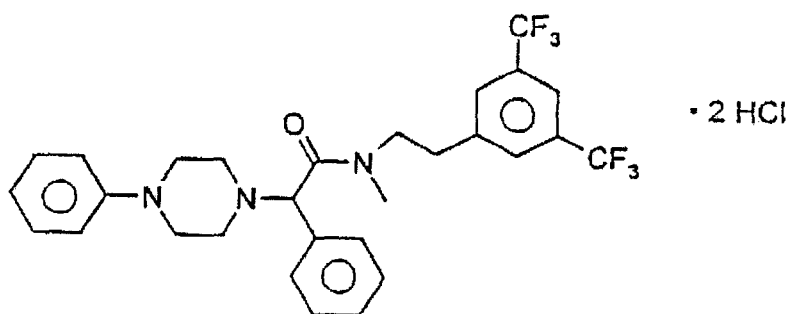
Příklad 59



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

5

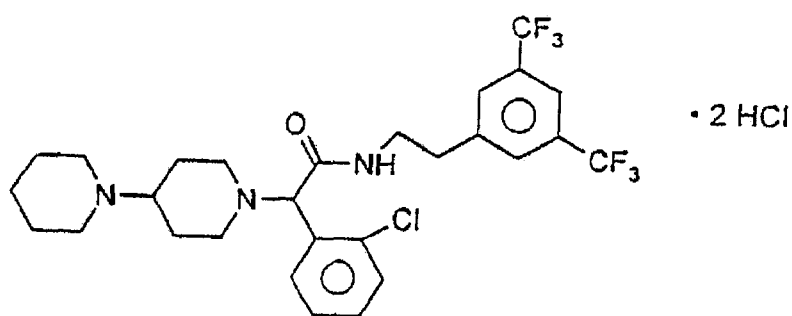
Příklad 60



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

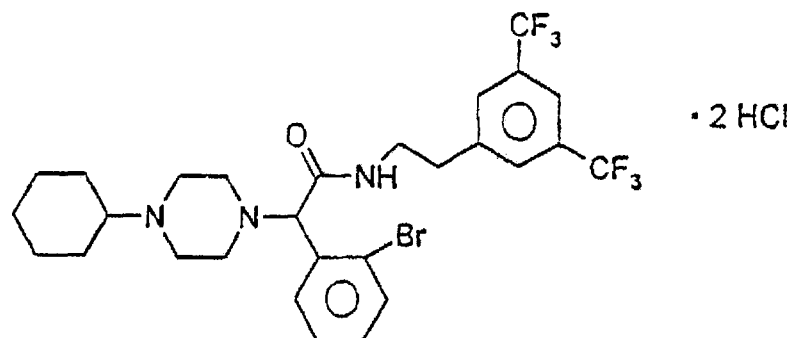
10

Příklad 61



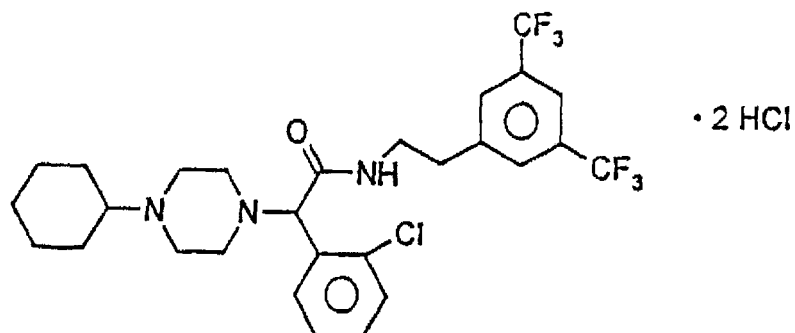
Teplota tání 195 až 205 °C.

15 Příklad 62



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

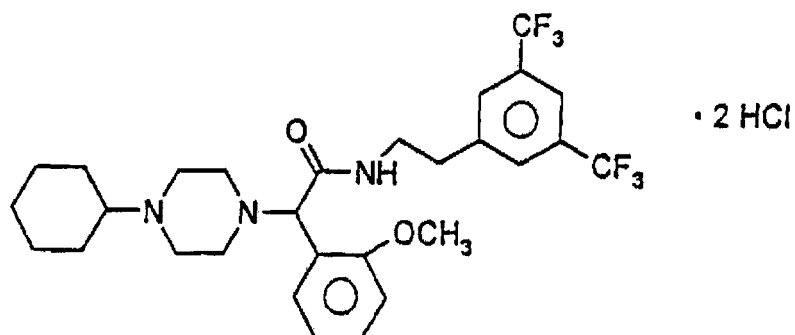
5 Příklad 63



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

10

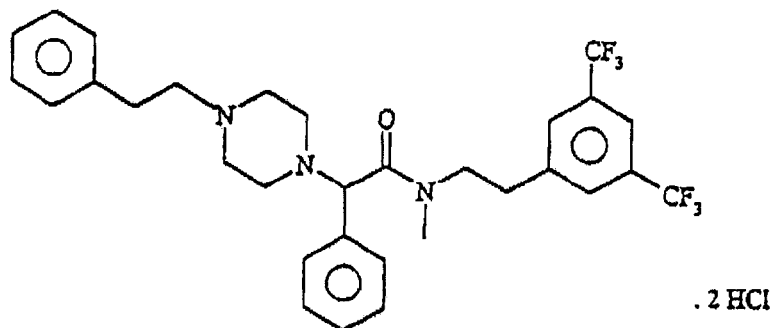
Příklad 64



Teplota tání 84 až 92 °C
FAB-MS: (M+H)⁺ = 572,5.

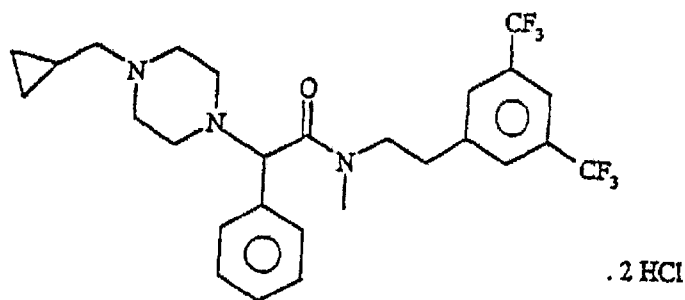
15

Příklad 65



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

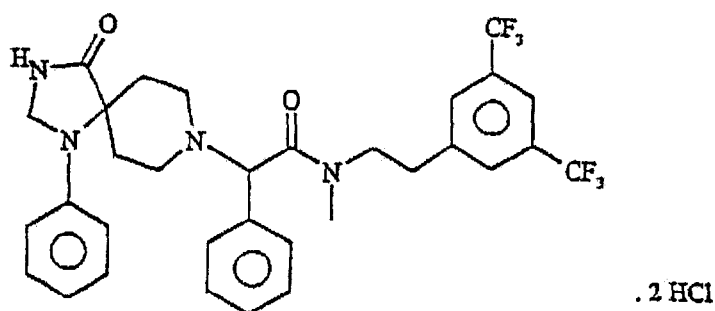
Příklad 66



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

5

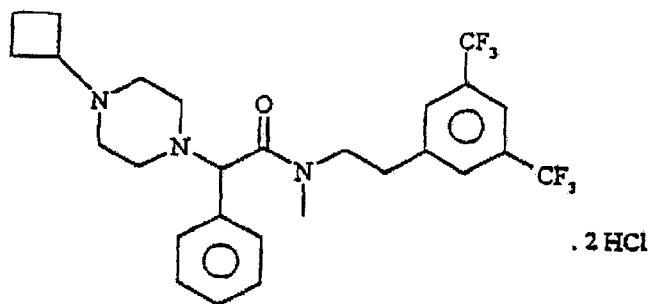
Příklad 67



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

10

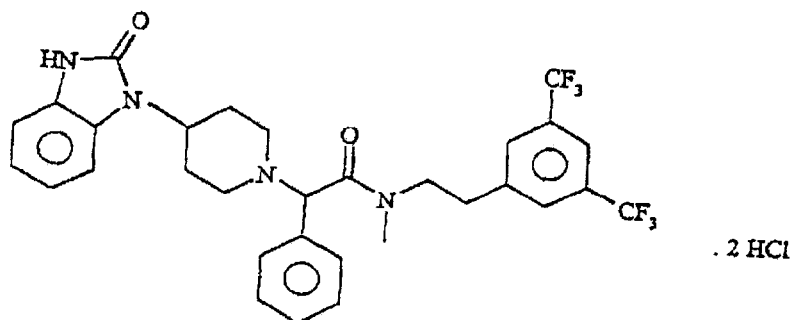
Příklad 68



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

15

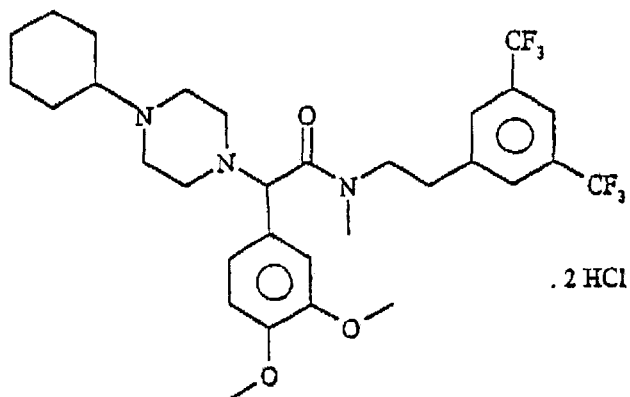
Příklad 69



20

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

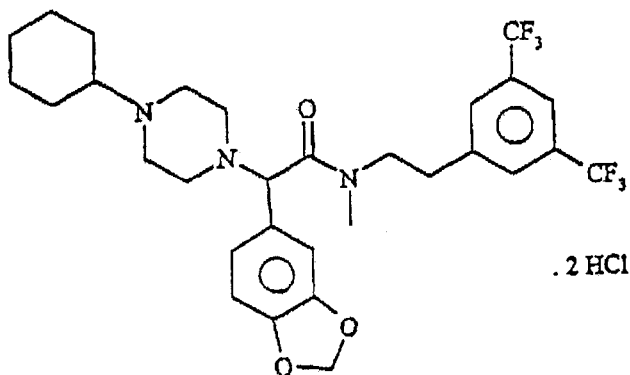
5 Příklad 70



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

10

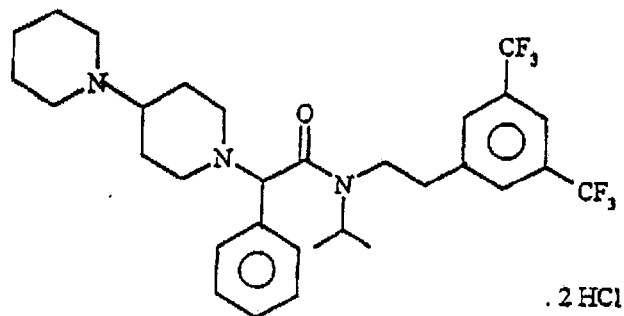
Příklad 71



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

15

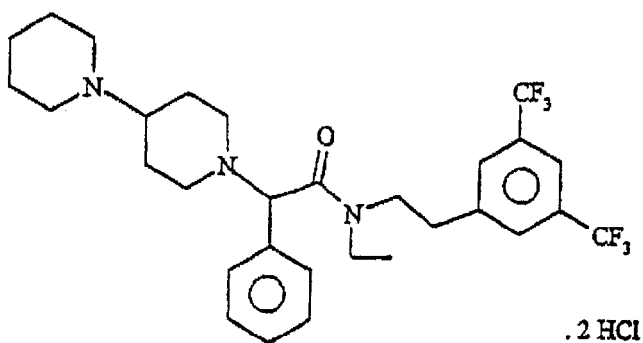
Příklad 72



Teplota tání > 230 °C.

20

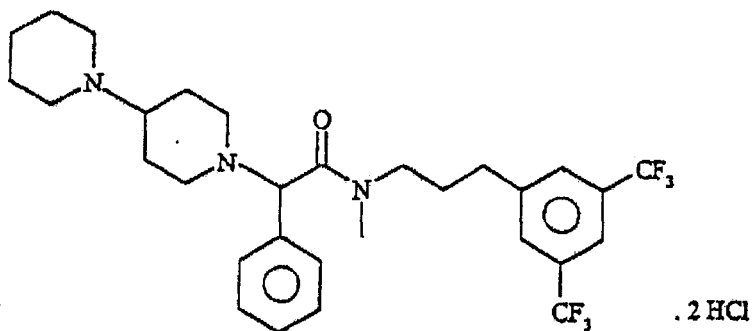
Příklad 73



Teplota tání > 230 °C

5

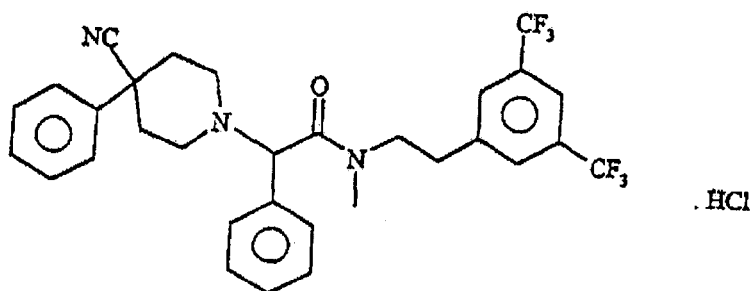
Příklad 74



Teplota tání > 230 °C

10

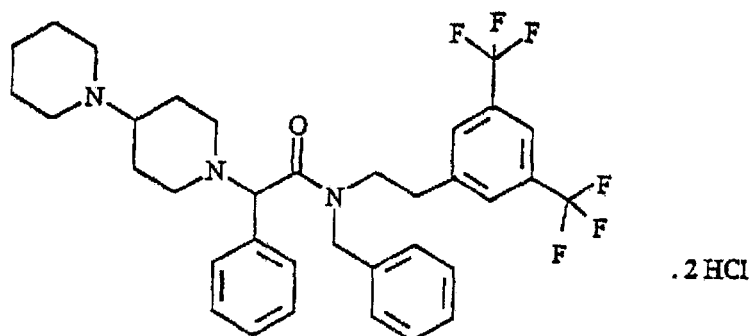
Příklad 75



Teplota tání 91 až 98 °C.
 FAB-MS: (M+H)⁺ = 574,4

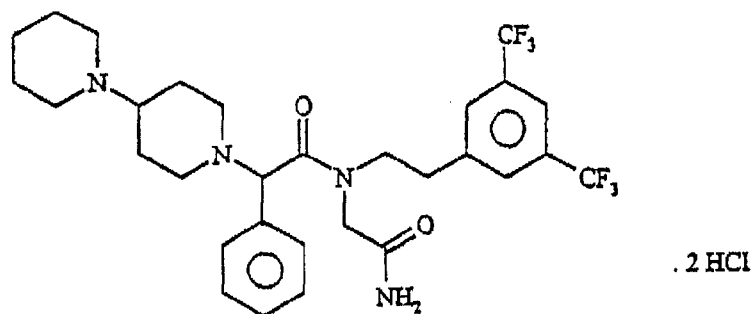
15

Příklad 76



Teplota tání 234 až 236 °C

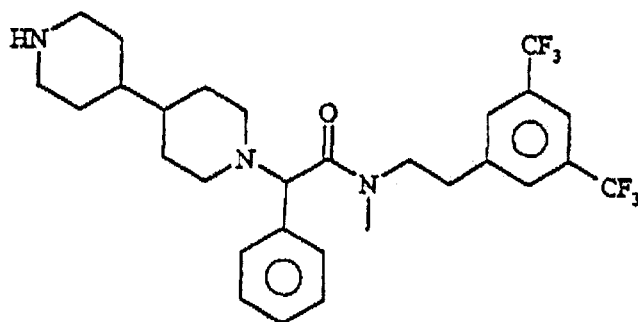
Příklad 77



5

Teplota tání 195 až 198 °C

Příklad 78



10

Farmaceutické prostředky

15 Injekční roztok

200 mg účinná látka^x

1,2 mg	dihydrogenfosforečnan draselný	} pufry
0,2 mg	dihydrogenfosforečnan sodný. 2H ₂ O	

94 mg	chloridu sodného nebo	} k zajištění izotonicity
520 mg	glukózy	

4 mg albuminu ochrana proti proteáze

q.s.	hydroxid sodný nebo	} do pH 6
q.s.	kyselina chlorovodíková	

30

do 10 ml voda pro injekční podání

Injekční roztok

200 mg účinná látka^x

94 mg chloridu sodného nebo

5 520 mg glukózy

4 mg albuminu

q.s. hydroxid sodný nebo }
}q.s. kyselina chlorovodíková }
}

do pH 9

10 do 10 ml voda pro injekční podání

Lyofilizát

200 mg účinné látky^x

520 mg mannitu (k zajištění izotonicity a objemu)

15 4 mg albuminu.

Roztok 1 pro lyofilizát

10 ml vody pro injekční podání

20 Roztok 2 pro lyofilizát

20 mg polysorbitanu (Polysorbat^R80 = Tween^R80 jako povrchově aktivní látky)

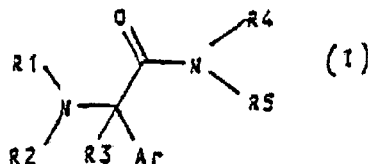
10 ml voda pro injekční podání.

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

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

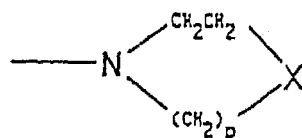
30 PATENTOVÉ NÁROKY

1. Arylglycinamidové deriváty obecného vzorce I



35 a jejich farmaceuticky přijatelné soli, v nichž

Ar znamená fenyl, popřípadě substituovaný až dvěma substituenty ze skupiny atom halogenu, alkoxykupina o 1 až 4 atomech uhlíku nebo skupina -O-CH₂-O- nebo Ar znamená naftyl,40 R¹ a R² tvoří spolu s atomem dusíku, na něž jsou vázány, kruh obecného vzorce



kde

- p znamená celé číslo 2,
 X znamená $N(CH_2)_nR^6$ nebo CR^7R^8 , kde
 5 n znamená celé číslo 0, 1 nebo 2,
 R^6 znamená cykloalkyl o 3 až 7 atomech uhlíku nebo fenyl,
 R^7 znamená pyrrolidyl, piperidiny, morfolyl nebo fenyl,
 R^8 znamená atom vodíku nebo skupinu $-CN$,
 R^3 znamená atom vodíku,
 10 R^4 znamená alkylfenyl, substituovaný skupinou $-CF_3$ a
 R^5 znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku nebo alkylfenyl s alkylovou částí o 1 až 4 atomech uhlíku.

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

3. Arylglycinamidové deriváty obecného vzorce I podle nároku 2, v nichž $n = 0$ a R^6 znamená cykloalkyl o 3 až 7 atomech uhlíku.

20 4. Arylglycinamidové deriváty obecného vzorce I podle nároku 3, v nichž R^6 znamená cyklobutyl nebo cyklohexyl.

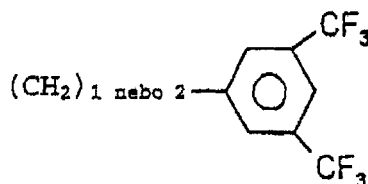
5. Arylglycinamidové deriváty obecného vzorce I podle nároku 1, v nichž X znamená skupinu CR^7R^8 , kde R^7 a R^8 mají význam, uvedený v nároku 1.

25 6. Arylglycinamidové deriváty obecného vzorce I podle nároku 5, v nichž R^7 znamená piperidinylovou skupinu a R^8 znamená atom vodíku.

7. Arylglycinamidové deriváty obecného vzorce I podle nároku 6, v nichž Ar znamená fenyl, 3,4-dichlorfenyl, 3,4-dimethoxyfenyl nebo 3,4-methylenedioxyfenyl.

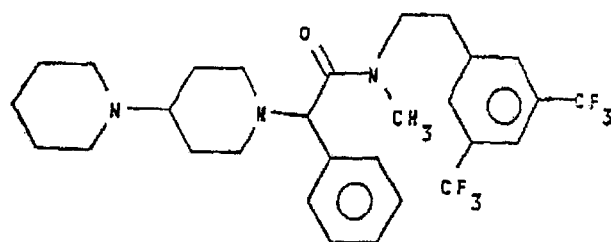
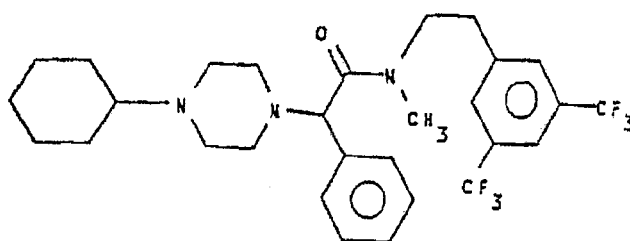
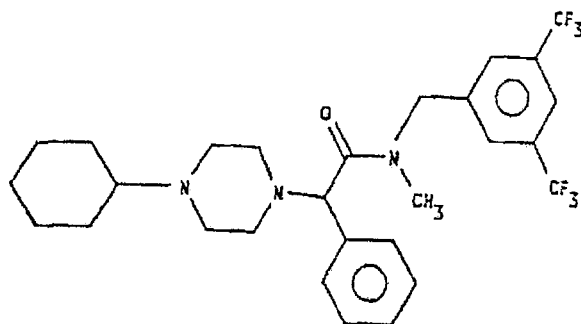
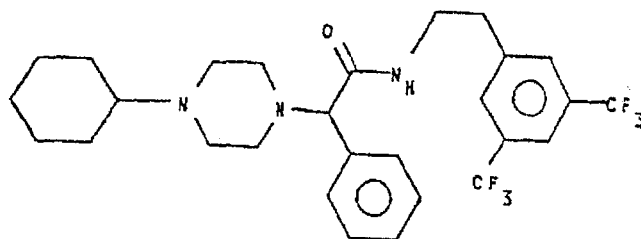
8. Arylglycinamidové deriváty obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 6, v nichž

R^4 znamená skupinu

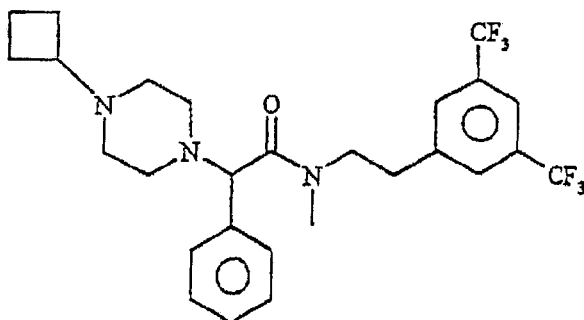


35 R^5 znamená atom vodíku nebo methyl.

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

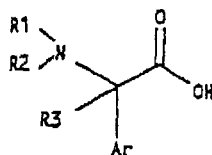


nebo



5 10. Způsob výroby arylglycinamidových derivátů obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 9, vyznačující se tím, že se

a) nechá reagovat kyselina obecného vzorce

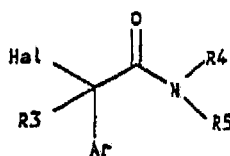


kde jednotlivé symboly mají význam, uvedený v nároku 1, nebo halogenid nebo alkylester této kyseliny s aminem obecného vzorce



5 kde jednotlivé symboly mají význam, uvedený v nároku 1, nebo se

b) nechá reagovat alfa-halogenarylacetamid obecného vzorce



10 kde jednotlivé symboly mají význam, uvedený v nároku 1 a Hal znamená atom halogenu,
s aminem obecného vzorce



kde jednotlivé symboly mají význam, uvedený v nároku 1, nebo se

15 c) alkyluje arylglycinamidový derivát obecného vzorce I, v němž R⁵ znamená atom vodíku,
a získaný produkt se izoluje ve volné formě nebo ve formě své farmaceuticky přijatelné soli.

20 **11.** Farmaceutický prostředek, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že jako účinnou složku obsahuje arylglycinamidový derivát obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 9.

25 **12.** Použití arylglycinamidových derivátů obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 9 pro výrobu farmaceutického prostředku pro léčení a prevenci chorob, zprostředkovaných působením neurokininu.

30 **13.** Arylglycinamidový derivát obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 9 pro použití k léčení a prevenci chorob, zprostředkovaných působením neurokininu.

Konec dokumentu
