

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

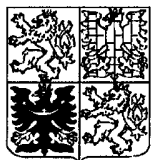
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2814-98

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **03. 03. 97**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **06.03.96**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **96/19608665**

(33) Země priority: **DE**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **13. 01. 99**
(Věstník č. 1/99)

(86) PCT číslo: **PCT/EP97/01038**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 97/32865**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 D 295/14
C 07 D 213/74
C 07 D 317/60

(71) Přihlášovatel:

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG,
Ingelheim am Rhein, DE;

(72) Původce:

Esser Franz, Ingelheim am Rhein, DE;
Schnorrenberg Gerd, Gau-Algesheim, DE;
Schromm Kurt, Ingelheim am Rhein, DE;
Dollinger Horst, Ingelheim am Rhein, DE;
Jung Birgit, Schwabenheim, DE;
Speck Georg, Ingelheim am Rhein, DE;

(74) Zástupce:

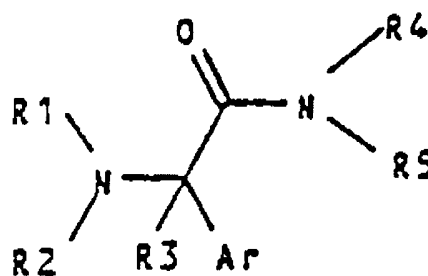
Korejzová Zdeňka JUDr., Břehová 1, Praha
1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Arylglycinamidové deriváty, způsob
výroby a farmaceutický prostředek

(57) Anotace:

Arylglycinamidové deriváty obecného vzorce I, v němž jednotlivé symboly mají význam, uvedený v hlavním nároku, jsou látky, které účinně antagonistují působení neurokininu a je proto možno je použít ve formě farmaceutického prostředku, který rovněž tvoří součást řešení, k léčení chorob při jejichž vzniku se účastní neurokinin. Popsány jsou rovněž způsoby výroby uvedených látek.



CZ 2814-98 A3

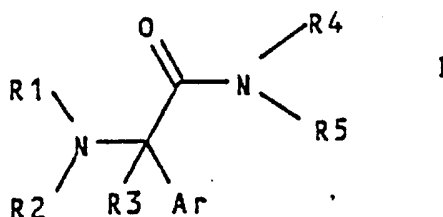
Arylglycinamidové deriváty, způsob výroby a farmaceutický prostředek

Oblast techniky

Vynález se týká arylglycinamidových derivátů, které jsou účinnými antagonisty neurokininu. Součástí podstaty vynálezu tvoří také způsob výroby těchto látek a farmaceutický prostředek, který tyto látky obsahuje.

Podstata vynálezu

Podstatu vynálezu tvoří arylglycinamidové deriváty obecného vzorce I



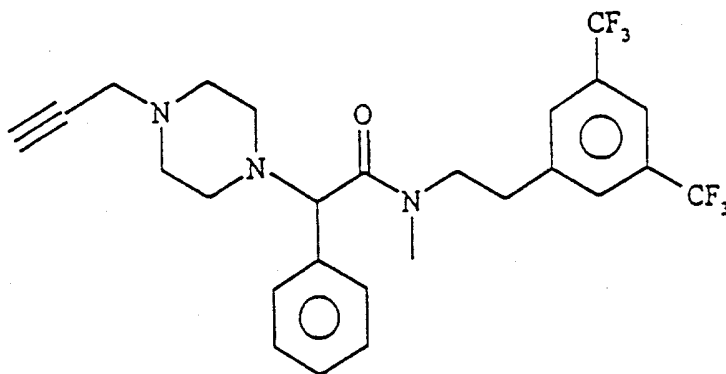
a jejich farmaceuticky přijatelné soli. Jde o skupinu nových derivátů, které jsou cennými antagonisty neurokininu (tachykininu) a je možno je použít ve formě farmaceutických prostředků k léčení chorob, při jejichž vzniku se účastní neurokinin.

Dále budou vysvětleny významy zkratk, používaných v průběhu popisu přihlášky i v patentových nárocích.

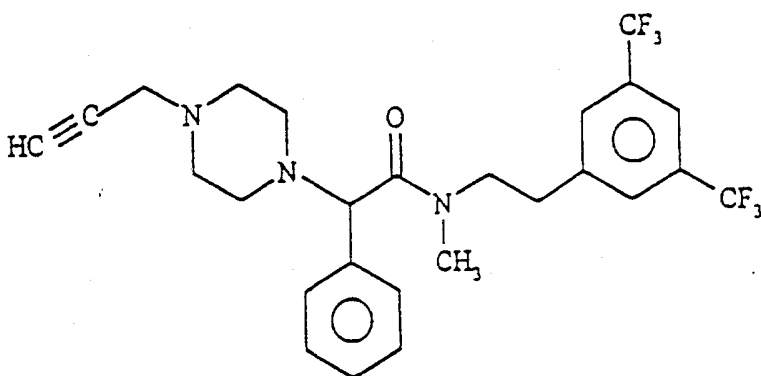
CDI = karbonyldiimidazol,
 DCCI = dicyklohexylkarbodiimid,
 HOBt = 1-hydroxybenztriazol,
 THF = tetrahydrofuran,

DMF = dimethylformamid
RT = teplota místnosti
DMAP = 4-dimethylaminopyridin
TBTU = O-benzotriazolyltetramethyluroniumtetrafluoroboritan.

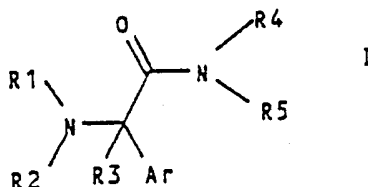
Pro znázornění vzorců bylo použito zjednodušeného znázornění. Znamená to zejména, že v uváděných sloučeninách jsou všechny substituenty CH_3 uváděny volnou vazbou a skupina CH je uváděna znakem \equiv , to znamená, že vzorec



znamená sloučeninu



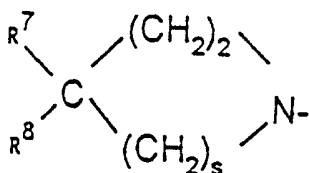
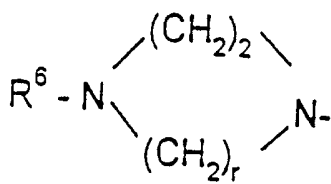
Vynález se tedy týká nových arylglycinamidových derivátů obecného vzorce I

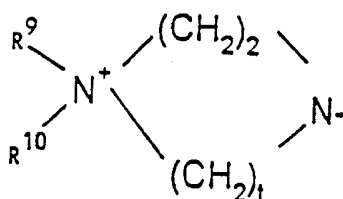


a jejich farmaceuticky přijatelných solí, v nichž

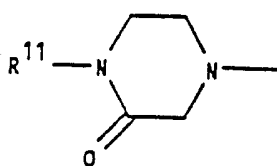
Ar znamená nesubstituovaný nebo jeden až pětkrát substituovaný fenyl nebo nesubstituovaný nebo 1 až 2x substituovaný naftyl, přičemž substituenty na fenylovém a naftylovém zbytku se nezávisle volí ze skupiny atom halogenu, to znamená F, Cl, Br, J, alkyl, O-alkyl vždy o 1 až 4 atomech uhlíku, CF_3 , OCF_3 nebo $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, kde R^{12} a R^{13} nezávisle znamenají atom vodíku, methyl nebo acetyl, nebo znamená Ar fenyl, substituovaný skupinou $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$ nebo $-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-$,

R^1 a R^2 tvoří spolu s atomem dusíku, na nějž jsou vázány, některý z následujících kruhů





nebo



kde r, s a t znamenají celé číslo 2 nebo 3,

R^6 znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 5 atomech uhlíku, alkenyl o 3 až 5 atomech uhlíku, propinyl, hydroxyalkyl o 2 až 4 atomech uhlíku, methoxyalkyl o 2 až 4 atomech uhlíku v alkylové části, dialkylaminoalkyl o 1 až 3 atomech uhlíku v každém alkylovém zbytku dialkylové části a 2 až 4 atomech uhlíku v alkylové části, aminoalkyl o 2 až 4 atomech uhlíku, aminoskupinu, dialkylaminoskupinu o 1 až 3 atomech uhlíku v každé alkylové části, monofluor- až perfluoralkyl o 1 až 2 atomech uhlíku v alkylové části, N-methylpiperidinylnyl, pyridyl, pyrimidinylnyl, pyrazinylnyl, pyridazinylnyl nebo skupinu $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, kde

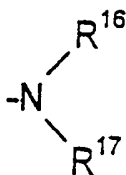
R^{14} znamená atom vodíku nebo alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku a

R^{15} znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, cykloalkyl o 3 až 6 atomech uhlíku, hydroxyalkyl o 2 až 4 atomech uhlíku, alkoxyalkyl o 2 až 3 atomech uhlíku v alkylové části, fenylalkyl o 1 až 4 atomech uhlíku v alkylové části, nebo

R^{14} a R^{15} tvoří s atomem dusíku, na něž jsou vázány, 1-pyrrolidinylový, piperidinový, morfolinový nebo 1-methylpiperazin-4-yllový kruh,

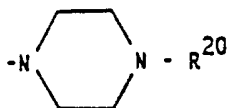
R^7 má dále uvedený význam a) až d)

- a) hydroxyskupina,
- b) 4-piperidinopiperidyl,
- c)



kde R^{16} a R^{17} nezávisle znamenají atom vodíku, alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, cykloalkyl o 3 až 6 atomech uhlíku, hydroxyalkyl o 2 až 4 atomech uhlíku, alkoxyalkyl o 1 až 3 atomech uhlíku v alkoxylové části a 2 až 4 atomech uhlíku v alkylové části, fenylalkyl o 1 až 4 atomech uhlíku nebo dialkylaminoalkyl o 1 až 3 atomech uhlíku v alkylových skupinách dialkylové části a 2 až 4 atomech uhlíku v alkylové části, nebo v případě, že R^{16} znamená atom vodíku nebo alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, znamená R^{17} také skupinu $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$, kde R^{18} a R^{19} mají význam, uvedený svrchu pro R^{14} a R^{15} ,

(d)



kde R^{20} znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, cykloalkyl o 4 až 6 atomech uhlíku nebo skupinu $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$, kde R^{21} a R^{22} mají význam, uvedený svrchu pro R^{14} a R^{15} ,

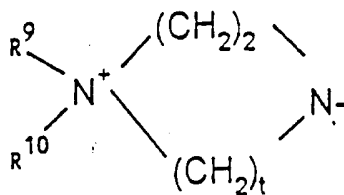
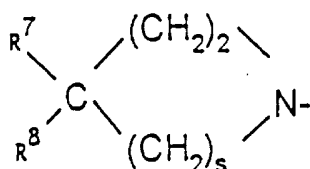
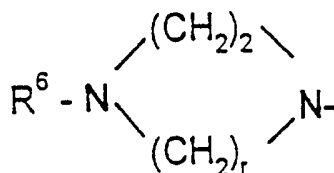
- R^8 znamená atom vodíku,
- R^9 a R^{10} nezávisle znamenají alkylové zbytky o 1 až 4 atomech uhlíku,
- R^{11} znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 5 atomech uhlíku, alkenyl o 3 až 5 atomech uhlíku, propinyl, hydroxyalkyl o 2 až 4 atomech uhlíku, methoxyalkyl o 2 až 3 atomech uhlíku v alkylové části, dialkylaminoalkyl o 1 až 3 atomech uhlíku v alkylových skupinách dialkylové části a 2 až 3 atomech uhlíku v alkylové části, aminoalkyl o 2 až 3 atomech uhlíku, aminoskupinu, dialkylaminoskupinu o 1 až 3 atomech uhlíku v každé alkylové části, monofluor- až perfluoralkyl o 1 až 2 atomech uhlíku, N-methylpiperidiny, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl nebo skupinu $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{23}\text{R}^{24}$, kde R^{23} a R^{24} mají význam, uvedený svrchu pro R^{14} a R^{15} ,
- R^3 znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, nesubstituovaný nebo 1 až 3x substituovaný fenyl, přičemž substituenty se nezávisle volí ze skupiny atom halogenu, to znamená F, Cl, Br, J, alkyl, O-alkyl vždy o 1 až 4 atomech uhlíku, CF_3 , OCF_3 nebo $\text{NR}^{25}\text{R}^{26}$, kde R^{25} a R^{26} nezávisle znamenají atom vodíku, methyl nebo acetyl,
- R^4 znamená fenylalkyl nebo naftylalkyl vždy o 1 až 4 atomech uhlíku v alkylové části, přičemž fenylový zbytek může být substituován 1 až 3 substituenty, které se nezávisle volí ze skupiny atom halogenu, to znamená F, Cl, Br, J, alkyl, O-alkyl vždy o 1 až 4 atomech uhlíku, CF_3 , OCF_3 nebo $\text{NR}^{27}\text{R}^{28}$, kde R^{27} a R^{28} nezávisle znamenají atom vodíku, methyl nebo acetyl a

R⁵ znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, cykloalkyl o 3 až 6 atomech uhlíku, CH₂COOH, CH₂C(O)NH₂, OH nebo fenylalkyl o 1 až 4 atomech uhlíku v alkylové části.

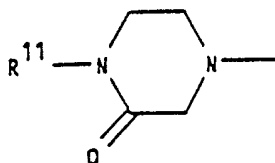
Výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce I, v nichž

Ar znamená nesubstituovaný nebo 1 nebo 2x substituovaný fenyl nebo nesubstituovaný naftyl nebo Ar znamená fenyl, substituovaný skupinou -O-CH₂-O- nebo -O-(CH₂)₂-O-,

R¹ a R² tvoří s atomem dusíku, na nějž jsou vázány, jeden z následujících kruhů



nebo



kde r znamená celé číslo 2 nebo 3 a

s a t znamená 2,

R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} a R^{11} mají svrchu uvedený význam,

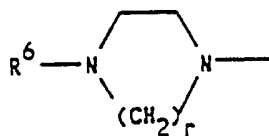
R^3 znamená atom vodíku nebo alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku,

R^4 znamená fenylalkyl nebo naftylalkyl vždy o 1 až 4 atomech uhlíku v alkylové části, přičemž fenyl je po případě substituován 1 nebo 2 substituenty, nezávisle zvolenými ze skupiny atom halogenu, to znamená F, Cl, Br, J, alkyl, O-alkyl vždy o 1 až 4 atomech uhlíku, CF_3 nebo OCF_3 a

R^5 znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, cykloalkyl o 3 až 6 atomech uhlíku, OH nebo alkyl-fenyl o 1 až 4 atomech uhlíku v alkylové části.

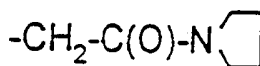
Výhodné jsou také ty látky obecného vzorce I, v nichž Ar znamená nesubstituovaný nebo 1 nebo 2x substituovaný fenyl nebo nesubstituovaný naftyl, přičemž substituenty na fenylovém kruhu se nezávisle volí ze skupiny atom halogenu, to znamená F, Cl, Br, J, methyl, methoxyskupina, CF_3 nebo OCF_3 nebo Ar znamená fenyl, substituovaný skupinou $-O-CH_2-O-$ nebo $-O-(CH_2)_2-O-$, velmi výhodné jsou ty látky, v nichž Ar znamená fenyl, naftyl, fenyl, substituovaný v poloze 3 a/nebo 4 methoxyskupinou nebo atomem halogenu nebo jde o fenyl, jehož polohy 2 a 3 nebo 3 a 4 jsou propojeny skupinou $-O-CH_2-O-$ zvláště výhodné jsou ty látky, v nichž Ar znamená fenylový zbytek, fenyl, substituovaný v polohách 3 a 4 methoxyskupinami nebo fenyl, jehož polohy 3 a 4 nebo 2 a 3 jsou propojeny skupinou $-O-CH_2-O-$.

Ze svrchu uvedených látek jsou výhodné ty sloučeniny, v nichž v kruhu



r znamená 2 nebo 3 a

R⁶ znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 5 atomech uhlíku, alkenyl o 3 až 5 atomech uhlíku, propinyl, hydroxyalkyl o 2 až 4 atomech uhlíku, methoxyalkyl o 2 až 4 atomech uhlíku v alkylové části, dialkylaminoalkyl o 1 až 3 atomech uhlíku v alkylových skupinách dialkylové části a 2 až 4 atomech uhlíku v alkylové části, aminoalkyl o 2 až 4 atomech uhlíku, aminoskupinu, dialkylaminoskupinu o 1 až 3 atomech uhlíku v každé alkylové části, monofluor- až perfluoralkyl o 1 až 2 atomech uhlíku v alkylové části, N-methylpiperidinyl, pyridyl, pyrimidinyl nebo skupinu



a zvláště ty látky, v nichž

r znamená 3, a

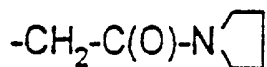
R⁶ znamená methyl,

a také ty sloučeniny, v nichž

R znamená 2 a

R⁶ znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, propenyl, propinyl, hydroxyalkyl o 2 až 3 atomech uhlíku, methoxyethyl, dialkylaminoalkyl o 1 až 2 atomech uhlíku v alkylových částech dialkylové skupiny a 2 až 3 atomech uhlíku v alkylové části, aminoethyl, aminoskupinu, dimethylaminoskupinu, CH₂CF₃,

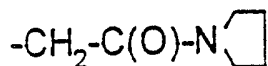
N-methylpiperidinylyl, pyridyl, pyrimidinylyl nebo skupinu



velmi výhodné jsou ty látky, v nichž

R znamená 2, a

R⁶ znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, allylyl, 2-propinylyl, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, N-methylpiperidinylyl, 2-pyrimidinylyl nebo skupinu



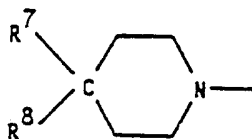
a zvláště ty látky, v nichž

r znamená 2 a

R⁶ znamená atom vodíku, methyl, C_3H_7 , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ nebo $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$.

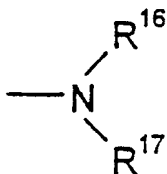
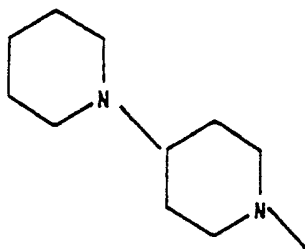
Ze svrchu definovaných látek jsou výhodné také ty sloučeniny, v nichž

R¹ a R² tvoří spolu s atomem dusíku, na nějž jsou vázány, kruh vzorce



kde R⁸ znamená atom vodíku a

R⁷ znamená OH,



kde R^{16} a R^{17} nezávisle znamenají atom vodíku, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, skupinu



$(CH_2)_n OH$ kde n znamená 2, 3 nebo 4,

$(CH_2)_2 OCH_3$

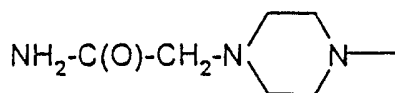
$-(CH_2)_n Ph$ kde n znamená 2 nebo 4,

$(CH_2)_2 N(CH_3)_2$

$-CH_2-C(O)-N$

CH_3-N

nebo



a zvláště ty látky, v nichž

R^{16} i R^{17} znamenají methyl nebo ethyl nebo

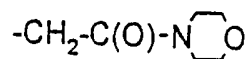
R^{16} znamená atom vodíku nebo methyl a

R^{17} znamená alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku,

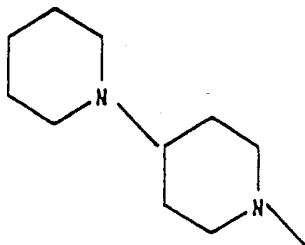


$(CH_2)_2OH$

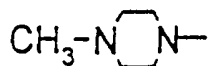
$(CH_2)_4OH$ nebo



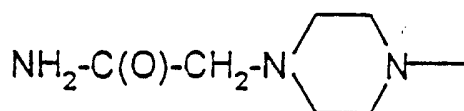
R^7 znamená skupinu



$N(CH_3)_2$

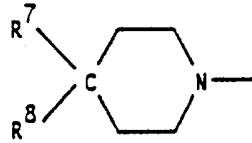


nebo



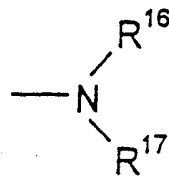
zvláště ty látky, v nichž

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



kde

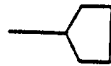
- a) R^8 znamená atom vodíku a
 R^7 znamená skupinu



kde R^{16} i R^{17} znamenají methyl, ethyl nebo CH_2CH_2OH
nebo

R^{16} znamená atom vodíku nebo methyl a

R^{17} znamená alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku,



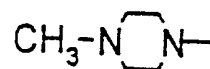
$(CH_2)_2OH$ nebo

$(CH_2)_4OH$

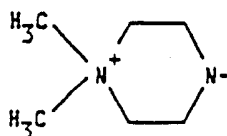
nebo

(b) R^8 znamená atom vodíku a

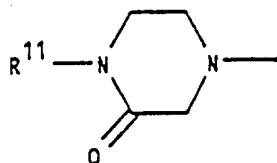
R^7 znamená



Ze svrchu uvedených látek jsou výhodné také ty sloučeniny, v nichž R^1 a R^2 tvoří s atomem dusíku, na něž jsou vázány, kruh vzorce



Dále jsou výhodné také ty sloučeniny, v nichž R^1 a R^2 tvoří s atomem dusíku, na něž jsou vázány, kruh vzorce



kde R^{11} znamená vodík nebo alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, a zvláště ty sloučeniny, v nichž R^{11} znamená $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$.

Výhodné jsou také ty deriváty, v nichž R^3 znamená atom vodíku a/nebo

R^4 znamená fenylalkyl o 1 až 4 atomech uhlíku v alkylové části, přičemž fenyl je popřípadě substituován 1 nebo 2 substituenty, nezávisle volenými ze skupiny atom halogenu, to znamená F, Cl, Br, J, alkyl, O-alkyl vždy o 1 až 4 atomech uhlíku, CF_3 nebo OCF_3 a/nebo

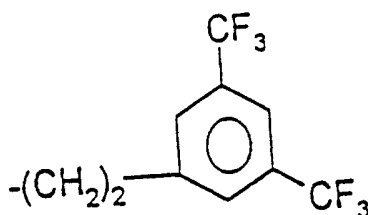
R^5 znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, cykloalkyl o 3 až 6 atomech uhlíku, hydroxyskupinu nebo fenylalkyl o 1 až 4 atomech uhlíku v alkylové části,

a zvláště ty sloučeniny, v nichž

R^4 znamená fenylalkyl o 2 až 4 atomech uhlíku v alkylové části, přičemž substituenty se nacházejí v poloze 3 a/nebo 5 fenylového kruhu, a/nebo

R^5 znamená atom vodíku, methyl, OH nebo fenethyl,
zvláště ty sloučeniny, v nichž

R^4 znamená skupinu



R^5 znamená methyl.

Sloučeniny obecného vzorce I mohou obsahovat skupiny kyselé povahy, zvláště karboxylové skupiny a/nebo skupiny alkalické povahy, jako aminoskupiny a mohou proto tvořit jak vnitřní soli, tak 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 a také soli s farmaceuticky přijatelnými bazemi, jako jsou hydroxidy nebo uhličitany alkalických kovů nebo kovů alkalických zemin, hydroxidů zinku, hydroxid amonný nebo organické aminy, jako diethylamin, triethylamin, triethanolamin a podobně.

Sloučeniny podle vynálezu se mohou vyskytovat jako racemáty nebo jako čisté enantiomery v (R)- nebo (S)-formě.

Pod pojmem naftyl se rozumí 1-naftyl i 2-naftyl.

Výsledky pokusů se sloučeninami podle vynálezu

Afinita pro NK_1 -receptor (receptor látky P) byla stanovena na lidské buněčné linii lymfoblastomu (IM-9) s klonovanými NK_1 -receptory, byl měřen příjem látky P, značená ^{125}I . Dále získané hodnoty K_i jsou mírou účinnosti jednotlivých sloučenin podle vynálezu.

Příklad	K_i /nM/
1	1,2
2	1,0
3	19
4	1,4
5	1,5
8	1,8
9	2,5
11	3,8
12	5,0
13	2,4
15	0,98
16	0,90
17	7,75
18	0,96
19	1,17
20	2,0
22	2,2
23	2,5
24	2,2
25	6,0
26	1,6
28	1,3
30	1,8
32	1,3
33	7,4
34	2,9
47	1,7
55	1,25
63	1,4
64	1,1
65	5,7
73	2,0
74	1,5
75	0,44
76	2,0

Sloučeniny podle vynálezu jsou cennými antagonisty neurokininu (tachykininu), přičemž mají účinnost jak proti neurokininu A, tak proti neurokininu B. Tyto látky je tedy možno využít k léčení a prevenci chorob, vyvolaných působením neurokininu.

Jde zejména o zánětlivá a alergická onemocnění dýchacích cest, jako jsou asthma, chronická bronchitis, hyperreaktivní stav dýchacích cest, rozedma, rýma, kašel, dále o oční onemocnění, jako jsou zánět spojivek a duhovky, o kožní onemocnění, jako jsou dermatitis při kontaktním ekzému, kopřivka, lupenka, spáleniny po oslunění, kousnutí hmyzem, citlivá a přecitlivělá pokožka, dále je možno těmito látkami léčit některá onemocnění zažívací soustavy, například žaludku a dvanáctníku, colitis ulcerosa, Crohnovu nemoc, dráždivý tračník a Hirschsprungovu nemoc, kloubní onemocnění, například reumatoidní arthrititis, reaktivní arthrititis a Reiterův syndrom, další možností je použití uvedených látek k léčení chorob centrálního nervového systému, jako jsou demence, Alzheimerova nemoc, schizofrenie a další psychozy, deprese, bolesti hlavy, například migréna nebo bolesti hlavy při stresu, epilepsie, Parkinsonova nemoc, mozková mrtvice, projevy herpes zoster a postherpetické bolesti, bolesti přinádorech, kolagenázy, disfunkce močových cest, hemeroidy a průjmy, vyvolané například ozářením nebo léčením cytostatiky spolu s nucením na zvracení, dále je možno uvedené látky použít při chorobách pohybového ústrojí a při bolestivých stavech nejrůznějšího původu.

Součástí podstaty vynálezu tvoří farmaceutický prostředek pro léčení svrchu uvedených chorob, který obsahuje svrchu uvedené účinné látky. Může jít o prostředek, určený pro nitrožilní, podkožní, nitrosvalové nebo intraperitoneální podání, pro podání do nosu, inhalací, transdermálně,

v případě potřeby jontoforézou nebo při použití známých podpůrných látek, vhodné je také perorální podání.

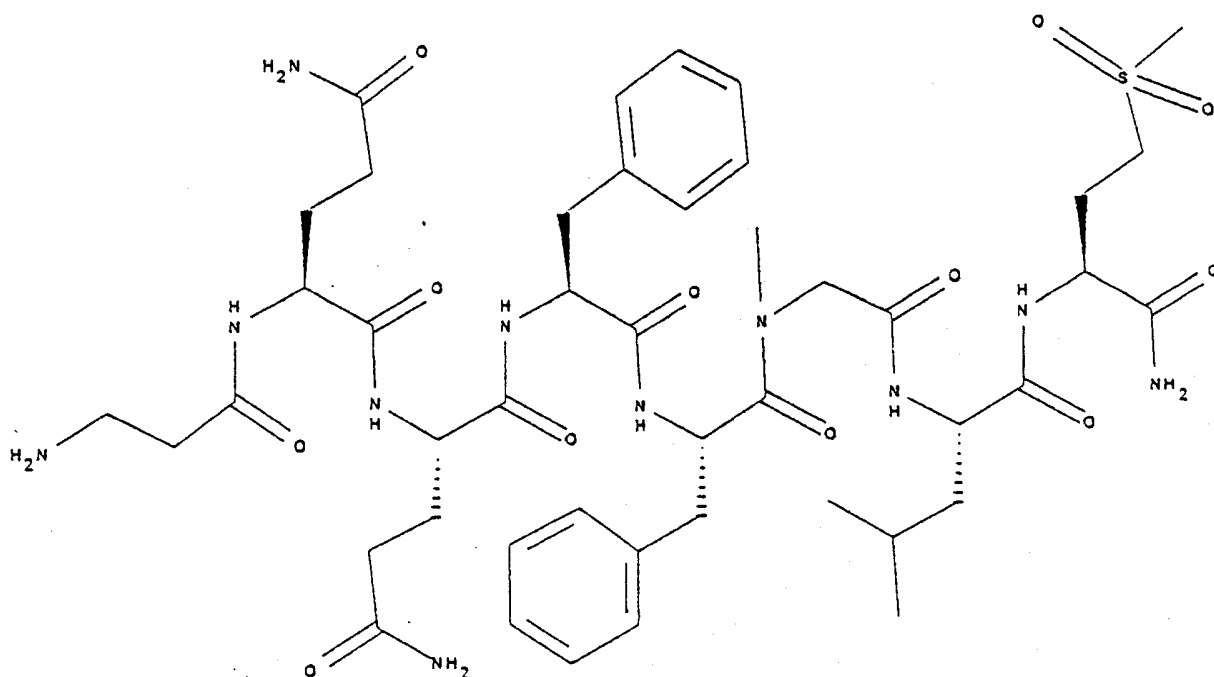
Při parenterálním podání jsou sloučeniny obecného vzorce I nebo jejich fyziologicky přijatelné soli zpracovávány při případném použití pomocných látek, například pomocných rozpouštědel nebo emulgátorů na roztoky, suspenze nebo emulze. Z rozpouštědel padá v úvahu například voda, fyziologický roztok chloridu sodného a také alkoholy, například ethanol, propandiol nebo glycerol, dále roztoky cukrů, například glukosy nebo mannitu, použít je možno také směs různých rozpouštědel.

Mimoto je uvedené látky možno podávat také ve formě implantátu, například z polylaktidu, polyglykolidu nebo kyseliny polyhydroxymáselné nebo je možno tyto látky zpracovávat na prostředky pro podání do nosu.

Účinnost sloučenin obecného vzorce I při perorálním podání je možno prokázat následující standardní zkouškou.

Morčata s hmotností 300 až 500 g se uspí podáním pento-barbitalu v dávce 50 mg/kg i.p., intubují se a zavede se mechanické dýchání. Užije se vždy 10 ml vzduchu/kg při frekvenci 60 dechů za minutu. Do krční tepny se zavede kanyla a zaznamenává se tepenný krevní tlak. Do krční žíly se zavede polyethylenová hadička pro nitrožilní aplikaci sloučenin.

Přechodný pokles krevního tlaku se měří v intervalech 10 minut, přičemž se nitrožilně podá agonista NK₁-receptorů, [βAla⁴, Sar⁹, Met(O₂)¹¹] SP(4-11)



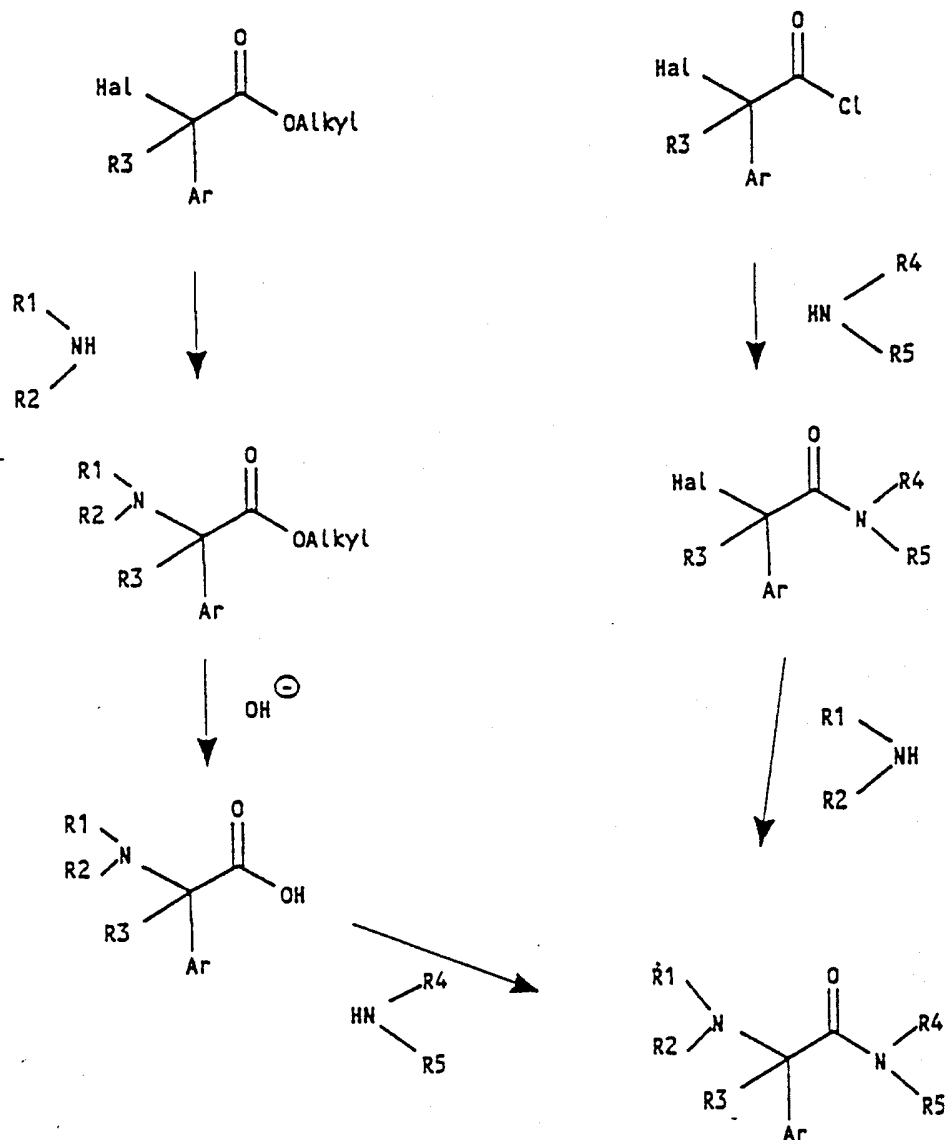
v dávce 0,2 mikromol/kg. Po stanovení výsledného krevního tlaku byla přiváděna zkoumaná látka do dvanáctníku a mimoto byl agonista NK_1 -receptorů podáván injekčně každých 10 minut.

Výsledky byly vyjádřeny v procentech inhibice poklesu krevního tlaku, vyvolaného NK_1 -agonistou.

Sloučenina z příkladu 1 v dávce 1 mg/kg, podané do dvanáctníku, způsobovala inhibici poklesu krevního tlaku, vyvolaného NK_1 -agonistou o 80 %.

Sloučeniny podle vynálezu je možno připravit obecně známými postupy.

Uvedené látky je možno připravit různým způsobem. Oba nejvýhodnější postupy jsou shrnuty v následujícím schématu:



Postup A

Reakce karboxylové kyseliny s aminem vzorce $\text{HN}(\text{R}^5)\text{R}^4$ může probíhat různým způsobem. Běžné postupy jsou popsány v publikacích, týkajících se chemie peptidů. Při těchto postupech se užívá vazné činidlo, například TBTU, DCCl/HOBT , CDI a podobně v přibližně ekvivalentním množství, vztaženo na reakční složky. Vhodným rozpouštědlem může být například

DMF, THF, CH_2CO_2 , CHCO_3 , acetonitril nebo další inertní rozpouštědla nebo jejich směsi. Vhodné teplotní rozmezí pro reakci je -50 až $+120$ °C, s výhodou 0 až 40 °C.

Karboxylovou kyselinu je také možno nejprve převést působením SOCl_2 , SO_2Cl_2 , PCl_3 , PCl_5 , PBr_3 nebo směsi těchto látek známým způsobem na odpovídající halogenid, který se pak v inertním rozpouštědle, jako methylenchloridu, THF nebo dioxanu při teplotě -50 až $+100$ °C, typicky 0 až 20 °C nechá reagovat s aminem $\text{NH}(\text{R}^5)\text{R}^4$.

Další možnost spočívá v tom, že se karboxylová kyselina nejprve známým způsobem převede na alkylester, s výhodou methylester, který se pak nechá reagovat v inertním rozpouštědle, například DMF, dioxanu nebo THF se svrchu uvedeným aminem. Reakční teplota se pohybuje v rozmezí 20 až 150 , s výhodou 50 až 120 °C. Reakci je možno uskutečnit také při zvýšeném tlaku.

Postup B

Podle tohoto postupu se alfa-halogenacetamidový derivát, získaný známým způsobem nechá reagovat s aminem vzorce $\text{R}^1(\text{R}^2)\text{NH}$ za odštěpení halogenovodíku. K zachycení odštěpeného nebo přebytečného halogenovodíku je možno užít anorganické baze, jako uhličitan draselný, hydrogenuhličitan sodný nebo uhličitan vápenatý nebo organické baze, například triethylamin, Hünigovu bazi, pyridin nebo DMAP nebo se uvede amin vzorce $\text{R}^1(\text{R}^2)\text{NH}$ v přebytku. Jako rozpouštědlo se užije DMF, THF, dioxan nebo jiné inertní rozpouštědla. Teplotní rozmezí pro reakci je 0 až 100 , s výhodou 10 až 80 °C.

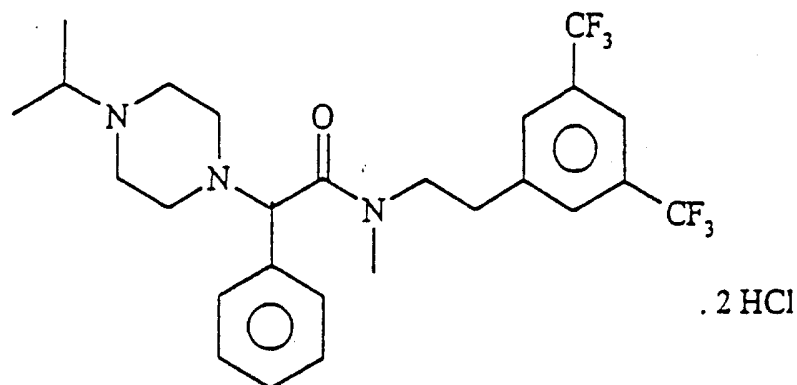
Postup C

Sloučeniny podle vynálezu, v nichž R^5 má význam, odlišný od atomu vodíku, je možno připravit také následujícím způsobem. Nejprve se syntetizuje například podle postupu A nebo B odpovídající sloučenina, v níž R^5 znamená atom vodíku. Pak se provádí N-alkylace k zavedení alkylové nebo cykloalkylové skupiny 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. K tomuto účelu se užije bezvodé inertní rozpouštědlo, například THF, dioxan nebo diethylether. Nakonec se přidá odpovídající alkylační činidlo ve formě halogenidu, tosylátu nebo mesylátu. Činidlo je nutno přidávat pomalu. Reakce se provádí při teplotě -50 až 100 °C, s výhodou v rozmezí 0 až 50 °C.

Praktické provedení vynálezu bude osvětleno následujícími příklady.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1



Teplota tání: 105 až 115 °C

FAB-MS: $(M+H)^+ = 516,3$.

1. Stupeň

0,71 g 1-isopropylpiperazinu se rozpustí v 55 ml bezvodého DMF, přidá se 0,64 g uhličitanu sodného, směs se míchá 20 minut při teplotě místnosti a pak se zchladí na 5 °C. Pak se přidá ještě 1,15 g methylesteru kyseliny (R,S)-alfa-brom-fenyloctové a suspenze se míchá přes noc při teplotě místnosti. Sraženina se odfiltruje a filtrát se odpaří. Odparek se rozpustí v ethylacetátu, roztok se extrahuje 2x 10% roztokem hydrogenuhličitanu draselného a jednou nasyceným roztokem chloridu sodného. Organická fáze se vysuší síranem sodným, zfiltruje a odpaří, čímž se získá 1,23 g (R,S)-1-isopropyl-4-(methylester kyseliny 2-fenyloctové)-piperazinu jako viskosního oleje, výtěžek je 89 %.

2. Stupeň

1,23 g produktu z prvního stupně se rozpustí ve směsi 10 ml methanolu a 10 ml THF, přidá se 10 ml 1N roztoku hydroxidu sodného a směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Čirý reakční roztok se pak neutralizuje přidáním 10 ml 1M HCl, odpaří do sucha, odparek se smísí s DMF a pevný podíl se odfiltruje za odsávání. Filtrát se odpaří, odparek se rozetře s etherem, pevný podíl se odfiltruje za odsávání a suší v exsikátoru. Tímto způsobem se získá 1,1 g (R,S)-1-isopropyl-4-(kyselina-2-fenyloctová)piperazinu ve formě bílé pevné látky, výtěžek je 92 %.

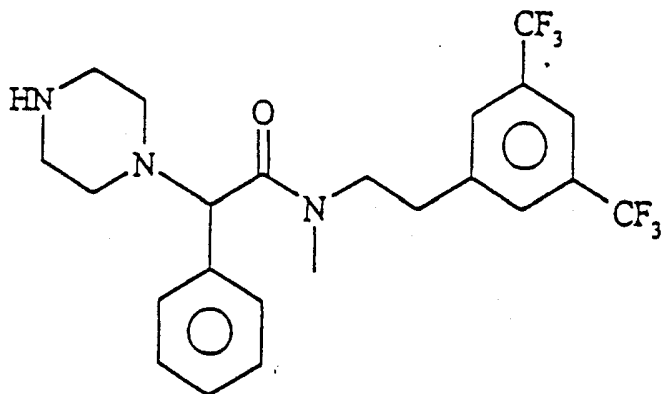
3. Stupeň

0,37 g produktu z 2. stupně a 0,42 g N-methyl-3,5-bis-(trifluormethyl)fenylethylaminu se rozpustí ve 14 ml DMF a pH se upraví na 8,5 přidáním 0,4 ml TEA. Pak se přidá ještě 0,48 g TBTU a směs se míchá přes noc při teplotě místnosti.

Čirý reakční roztok se odpaří ve vakuu, odparek se smísí s roztokem hydrogenuhličitanu sodného a pak se dvakrát extrahuje ethylacetátem. Organické fáze se spojí, zfiltrují a filtrát se odpaří. Odparek se chromatografuje na silikage-lu při použití směsi methylenchloridu a methanolu 9 : 1 jako elučního činidla. Získané frakce se odpaří, rozpustí v malém množství methanolu, okyselí etherovým roztokem HCl a znovu odpaří. Odparek se rozetře s etherem a suší v exsika-toru. Tímto způsobem se získá 0,58 g dihydrochloridu (R,S)-1-isopropyl-4-/kyselina-2-fenylctová-N-methyl-N-(3,5-bistrifluormethylfenylethyl)/amidu jako bílá pevná látka, výtěžek je 75 %.

Analogickým způsobem je možno připravit sloučeninu z následujících příkladů:

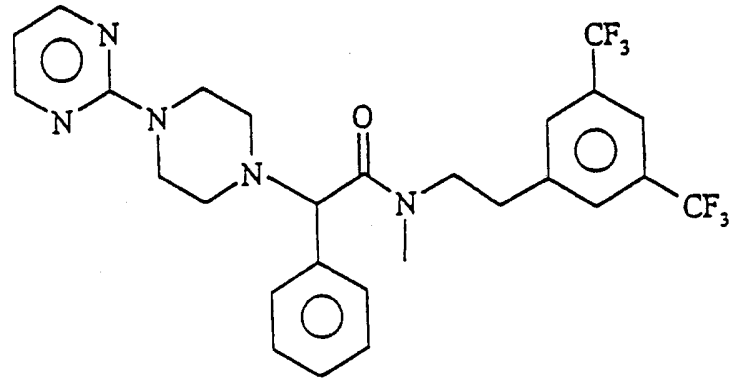
Příklad 2



Teplota tání: 141 až 146 °C

FAB-MS: (M+H)⁺ = 474,3

Příklad 3

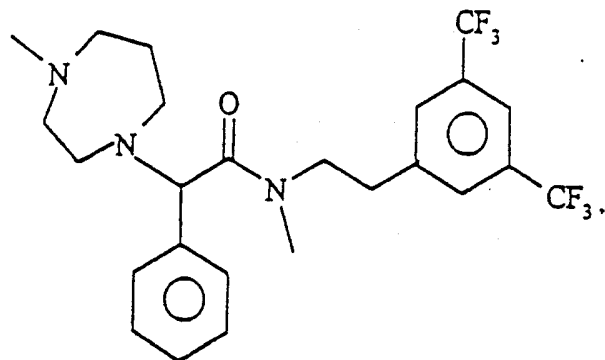


. 2 HCl

Teplota tání: 122 až 132 °C

FAB-MS: (M+H)⁺ = 552,4

Příklad 4

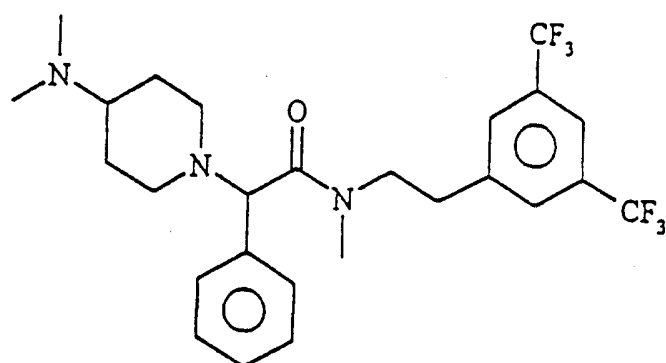


. 2 HCl

Teplota tání: 138 až 148 °C

FAB-MS: (M+H)⁺ = 502,3

Příklad 5

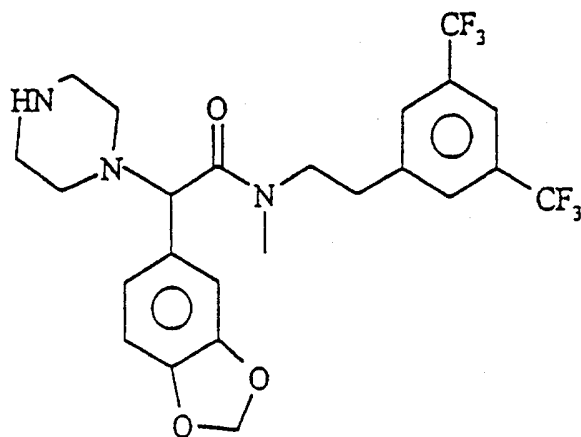


. 2 HCl

Teplota tání: 231 až 241 °C (rozklad)

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

Příklad 6

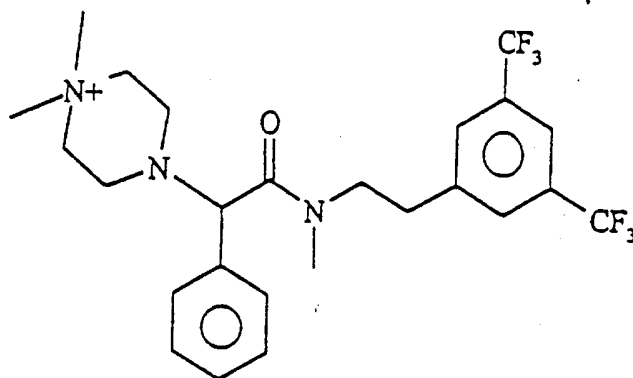


. 2 HCl

Teplota tání: 122 až 132 °C

FAB-MS: $(M+H)^+$ = 518,1

Příklad 7

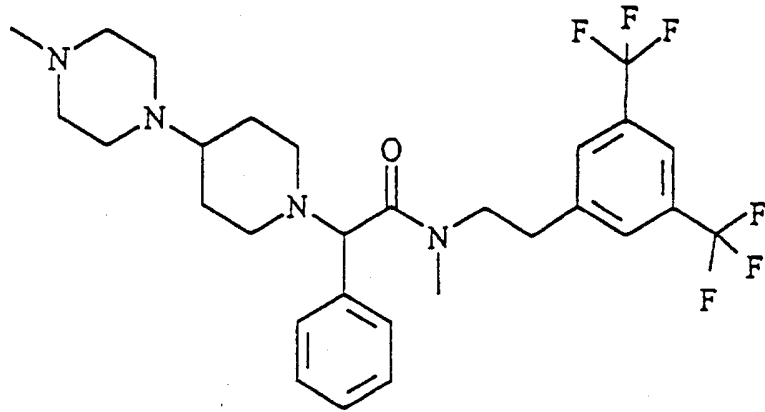


I - . HCl

Teplota tání: 168 až 174 °C (rozklad)

FAB-MS: M^+ = 502,3

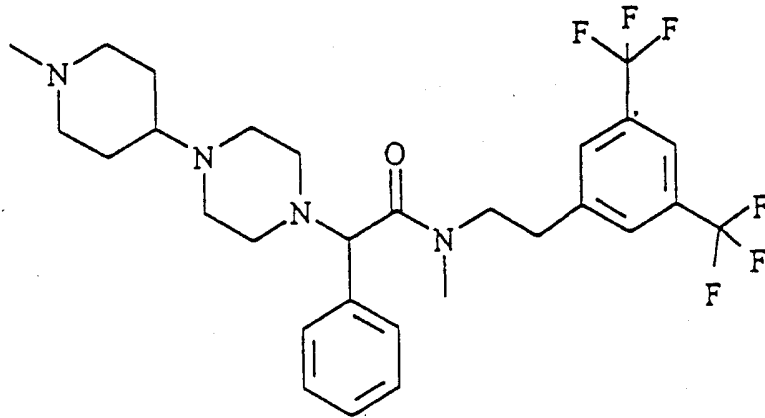
Příklad 8



.3 HCl

Teplota tání: > 240 °C

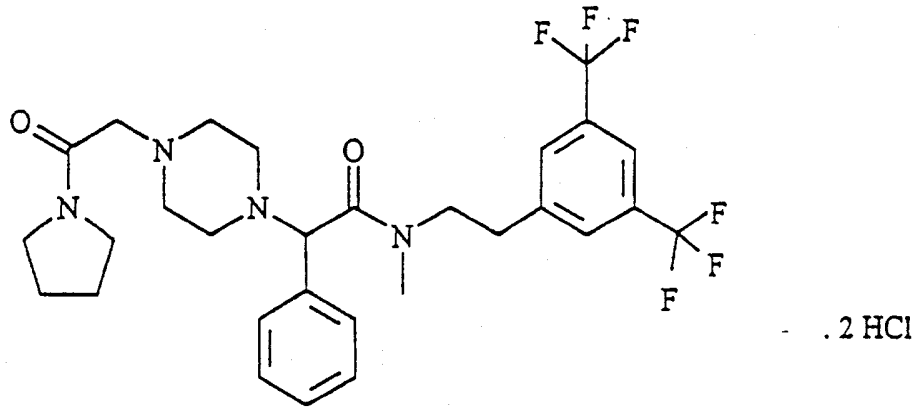
Příklad 9



.3 HCl

Teplota tání: > 230 °C

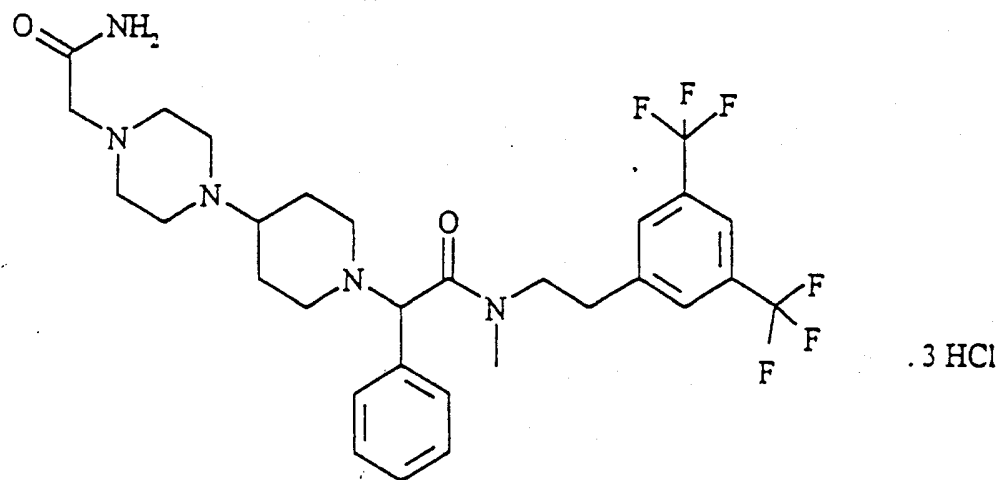
Příklad 11



Teplota varu: 130 až 160 °C

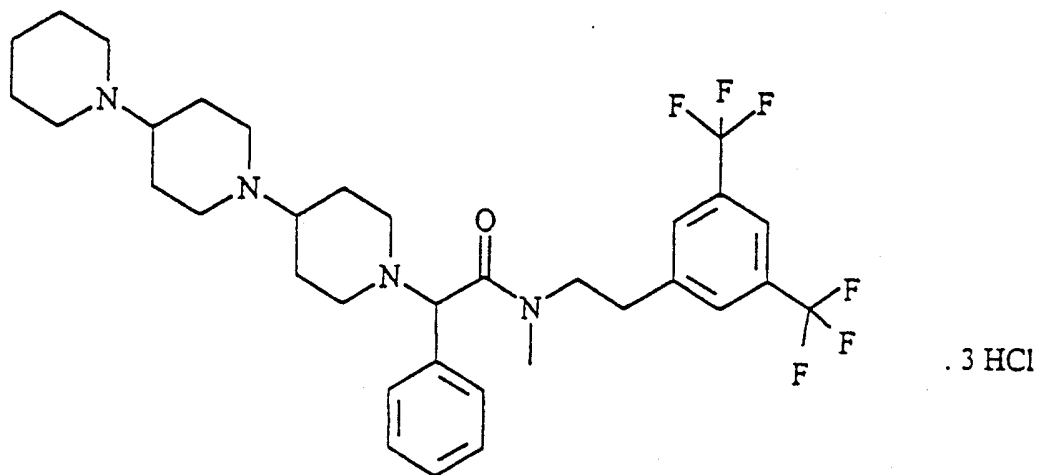
Teplota tání: 215 až 218 °C (rozklad)

Příklad 12



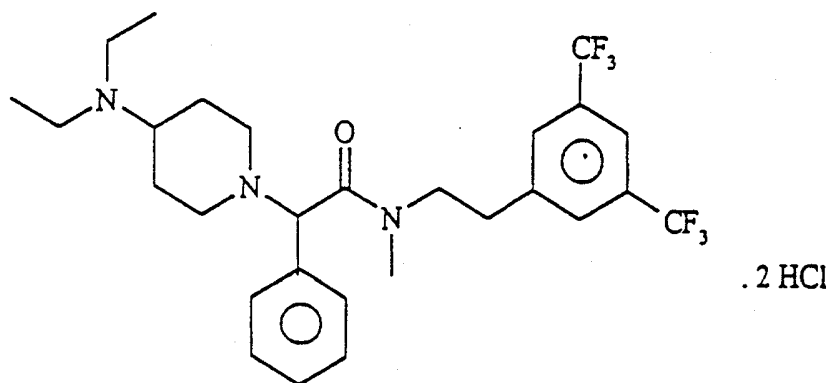
Teplota tání: > 230 °C

Příklad 13



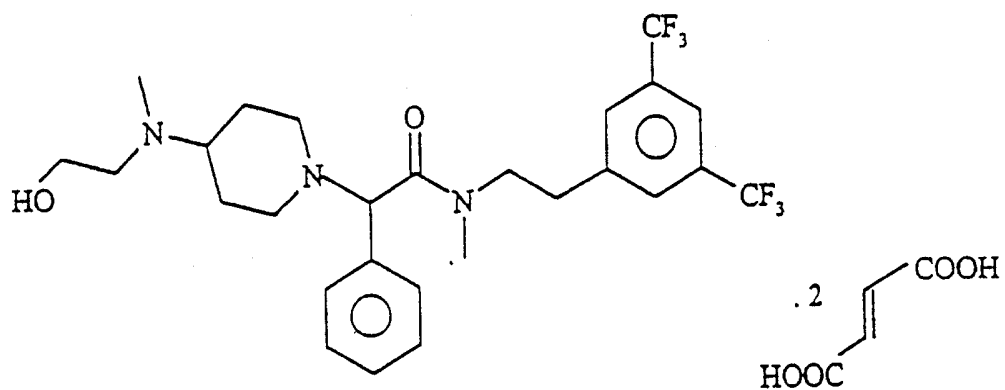
Teplota tání: 230 °C

Příklad 15



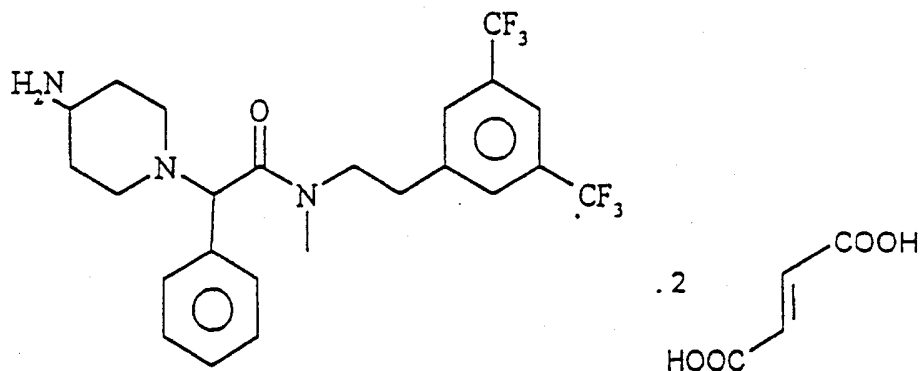
Teplota varu: ~120 až 143 °C

Příklad 16



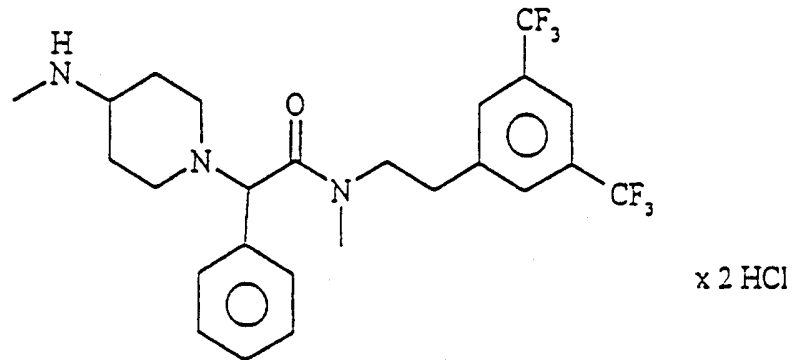
Teplota tání: 168 až 170 °C

Příklad 17



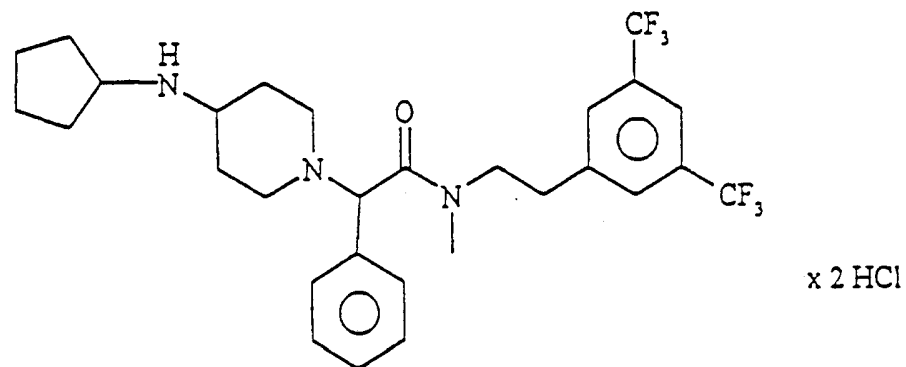
Teplota tání: 142 až 150 °C

Příklad 18



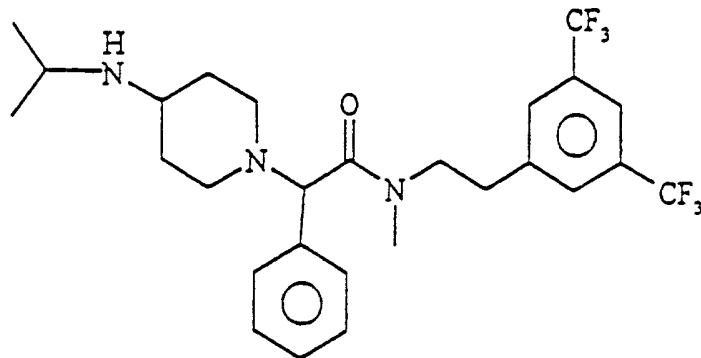
Teplota tání: > 230 °C

Příklad 19



Teplota tání: 202 až 204 °C

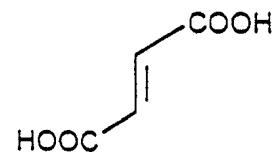
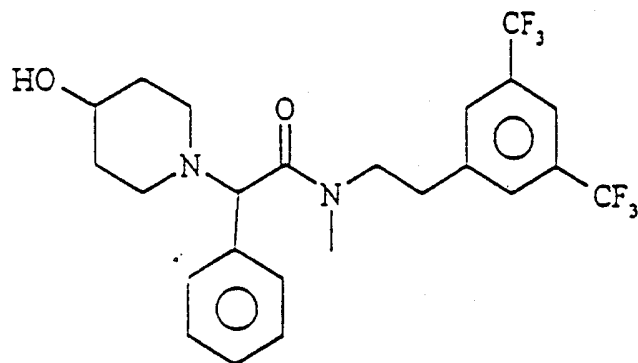
Příklad 20



.2 HCl

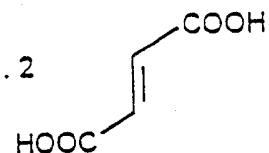
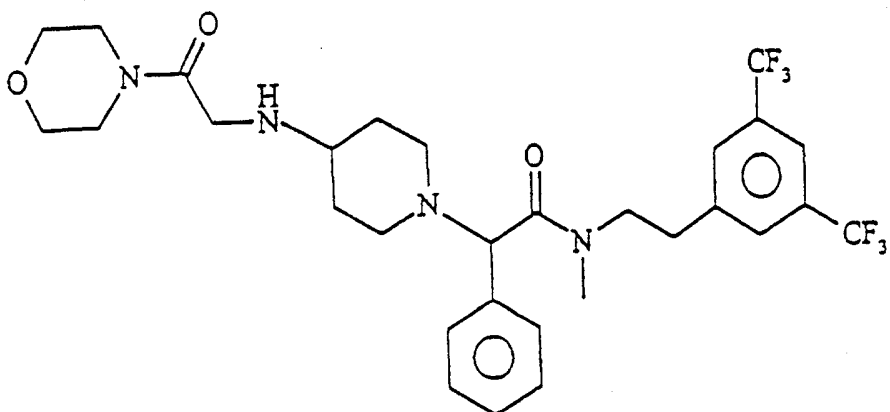
Teplota tání: 178 až 180 °C

Příklad 22



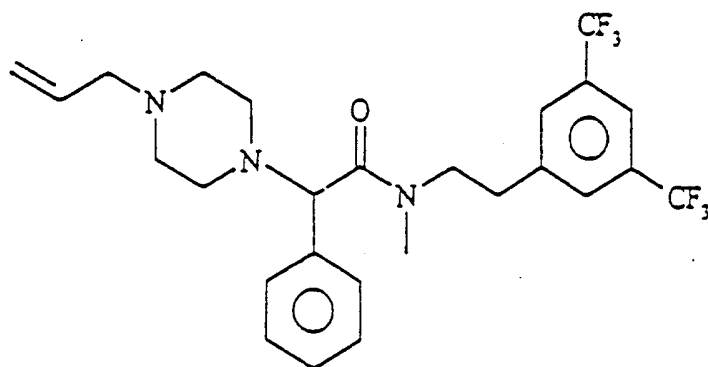
Teplota tání: 191 až 193 °C

Příklad 23



Teplota tání: 162 až 164 °C

Příklad 24

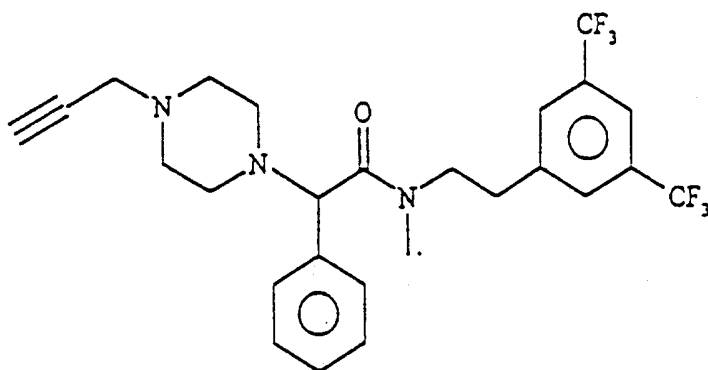


.2 HCl

Teplota tání: 220 až 224 °C (rozklad)

FAB-MS: (M+H)⁺ = 514,3

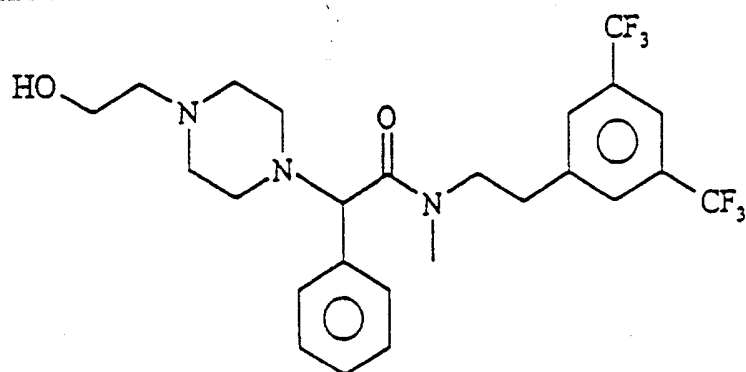
Příklad 25



Teplota tání: 102 až 117 °C

FAB-MS: (M+H)⁺ = 512,4

Příklad 26

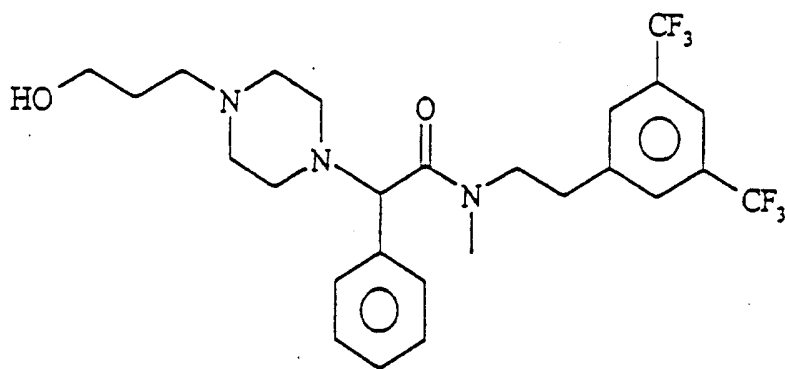


.2 HCl

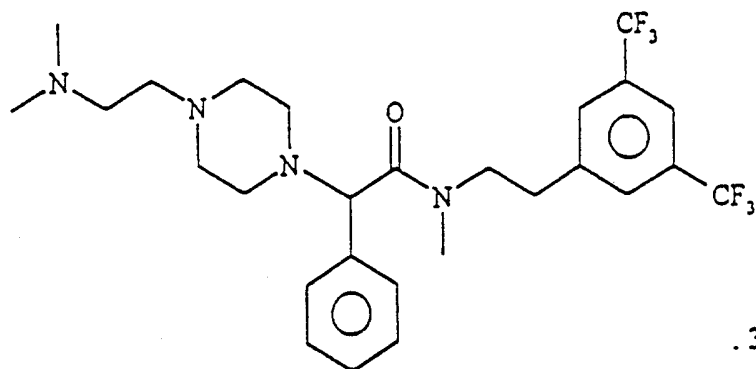
Teplota tání: 225 až 232 °C (rozklad)

FAB-MS: (M+H)⁺ = 518,3

Příklad 27



Příklad 28

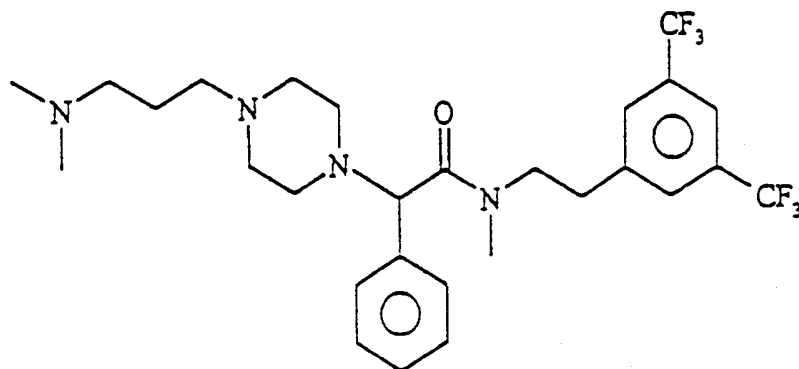


.3 HCl

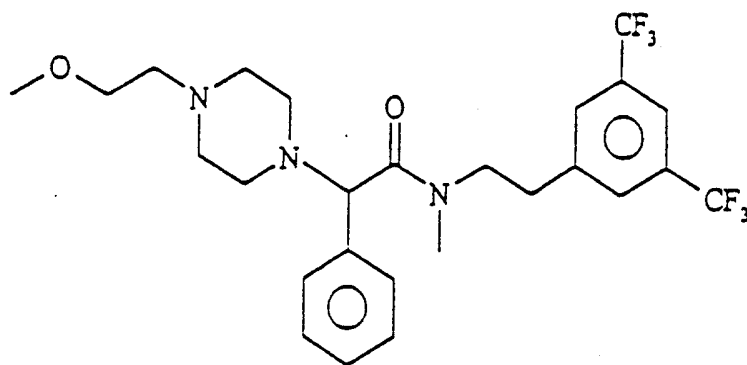
Teplota tání: 242 až 245 °C (rozklad)

FAB-MS: (M+H)⁺ = 545,2

Příklad 29



Příklad 30

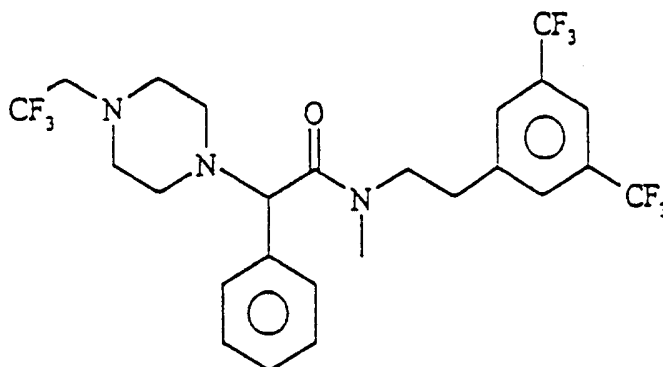


. 2 HCl

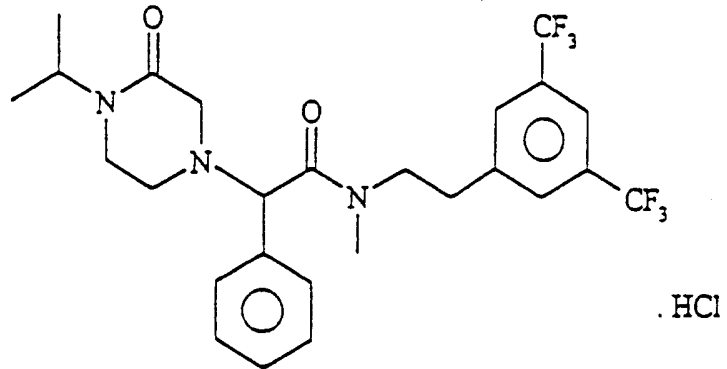
Teplota tání: 115 až 124 °C

FAB-MS: (M+H)⁺ = 532,3

Příklad 31



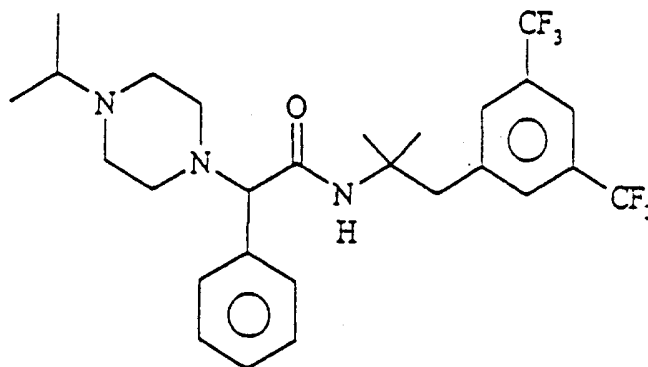
Příklad 32



Teplota tání: 107 až 112 °C

FAB-MS: $(M+H)^+ = 530,2$

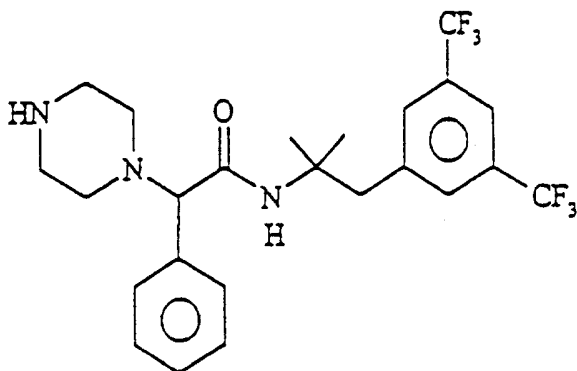
Příklad 33



Teplota tání: 133 až 144 °C

FAB-MS: $(M+H)^+ = 530,4$

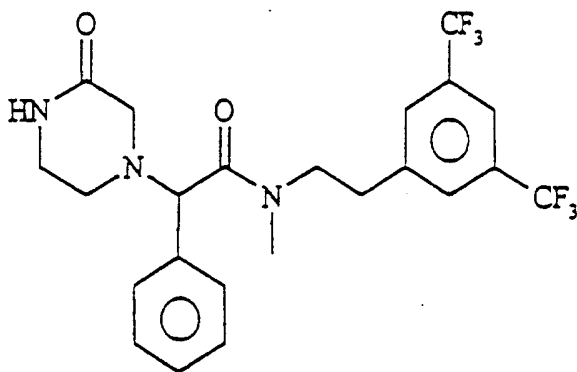
Příklad 34



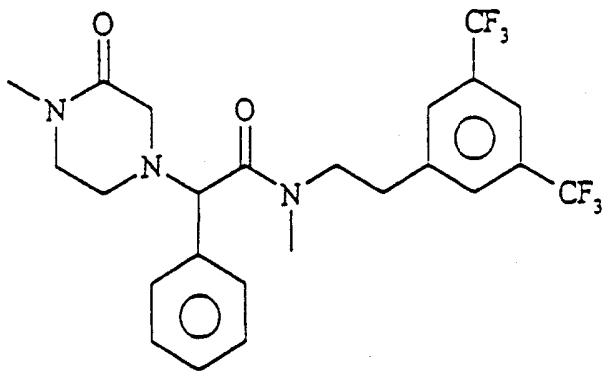
Teplota tání: 178 až 182 °C

FAB-MS: (M+H)⁺ = 488,3

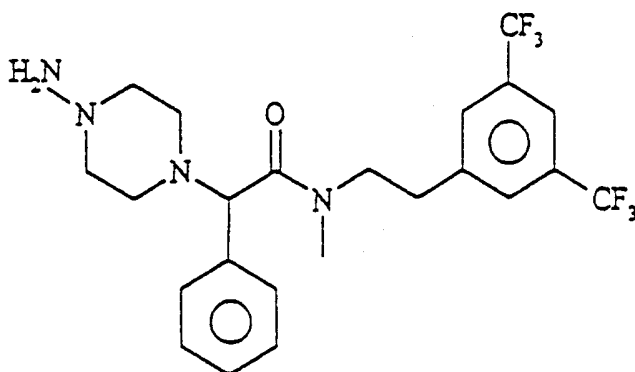
Příklad 35



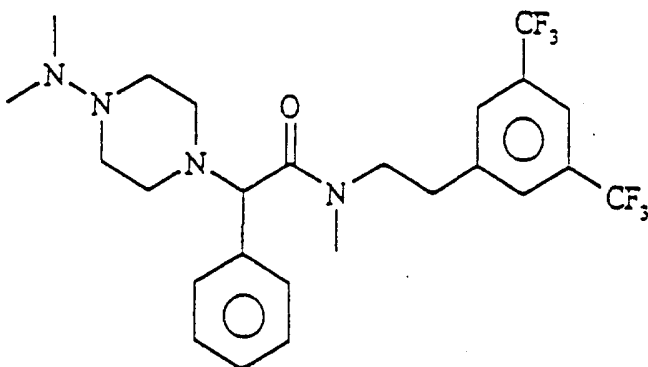
Příklad 36



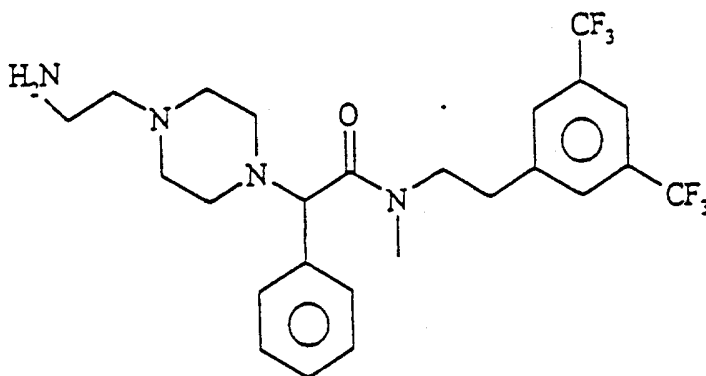
Příklad 37



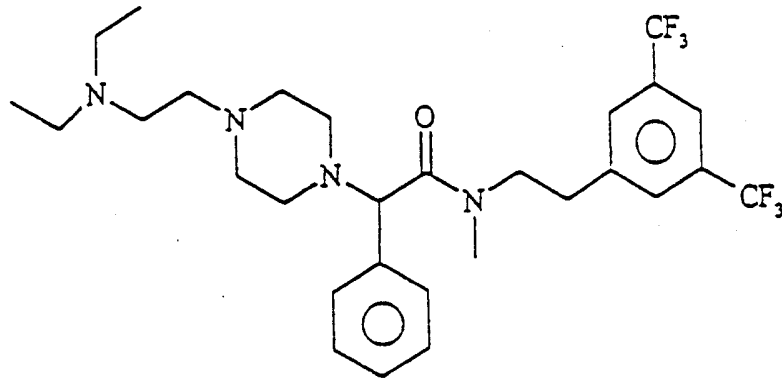
Příklad 38



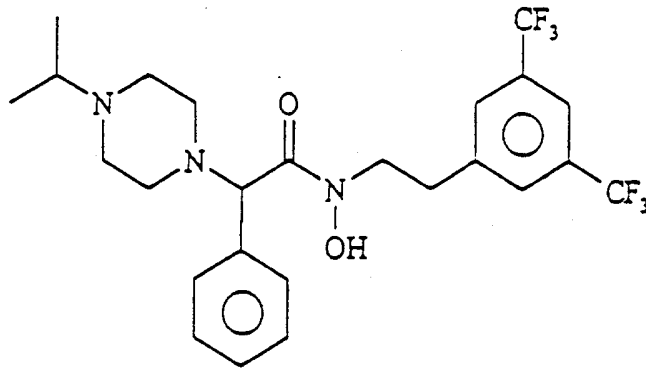
Příklad 39



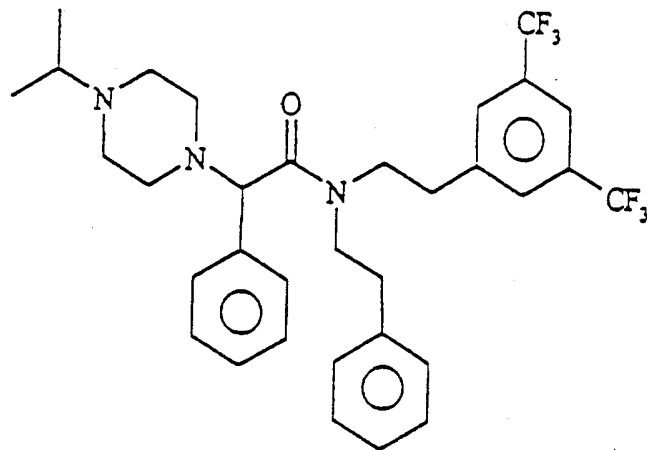
Příklad 40



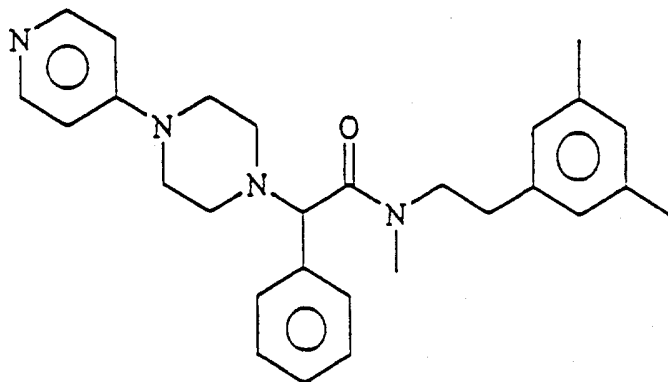
Příklad 41



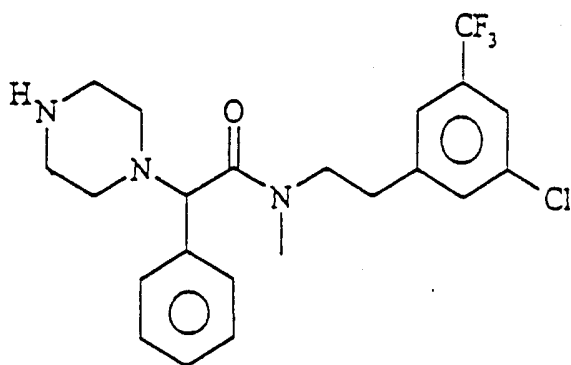
Příklad 42



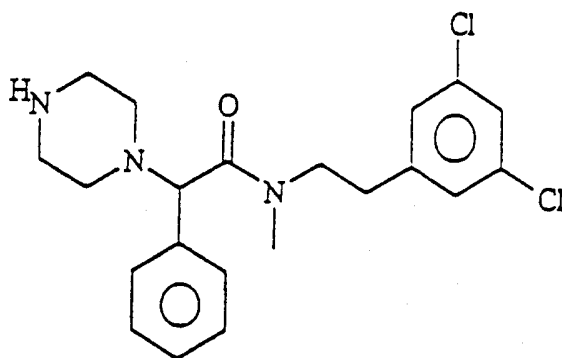
Příklad 43



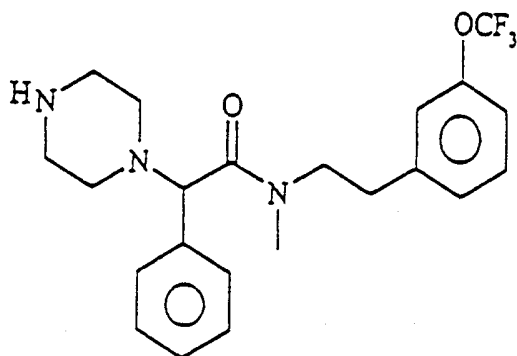
Příklad 44



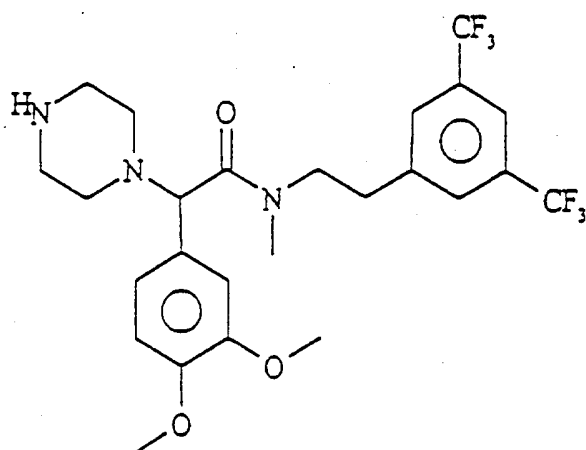
Příklad 45



Příklad 46



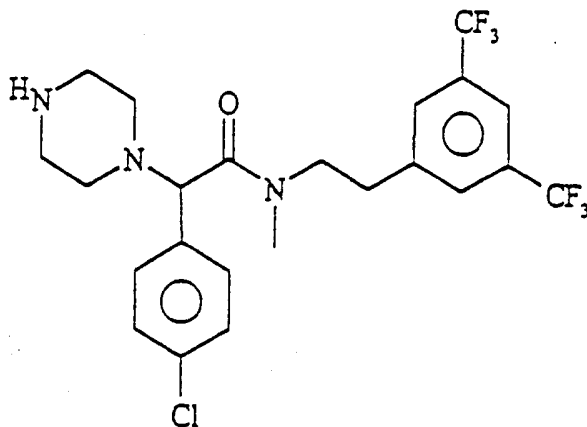
Příklad 47



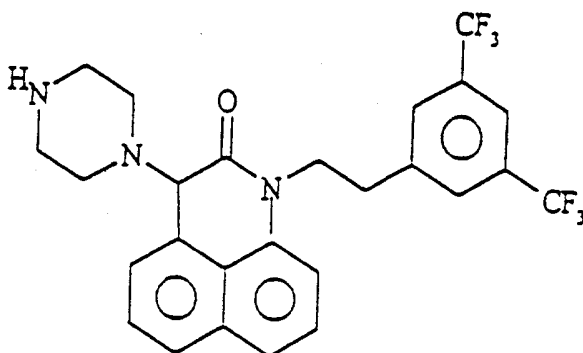
Teplota tání: 149 až 159 °C

FAB-MS: (M+H)⁺ = 534,3

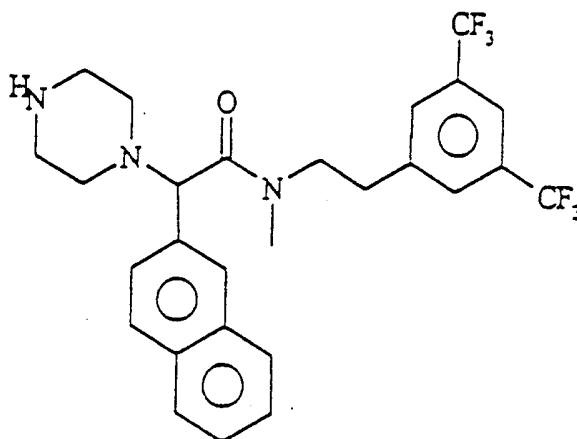
Příklad 48



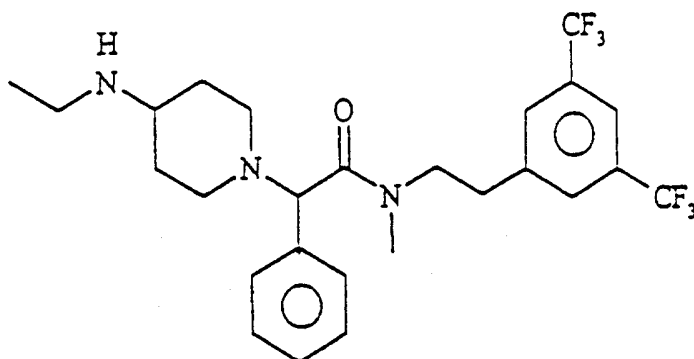
Příklad 49



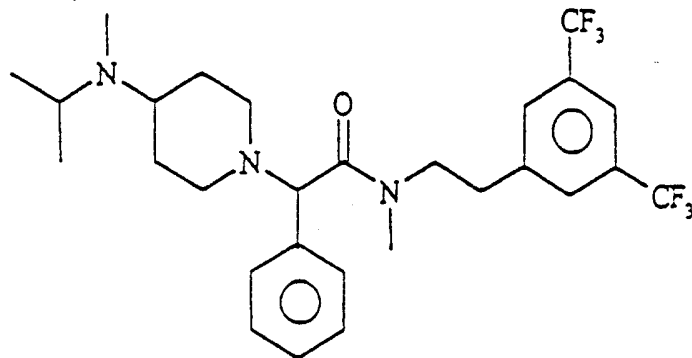
Příklad 50



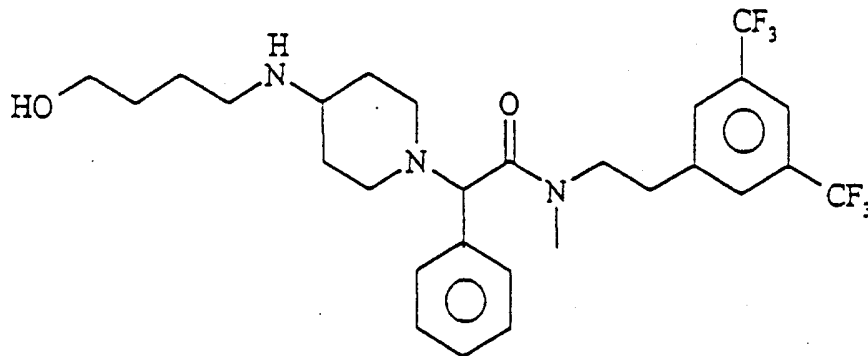
Příklad 51



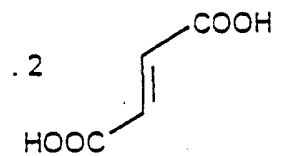
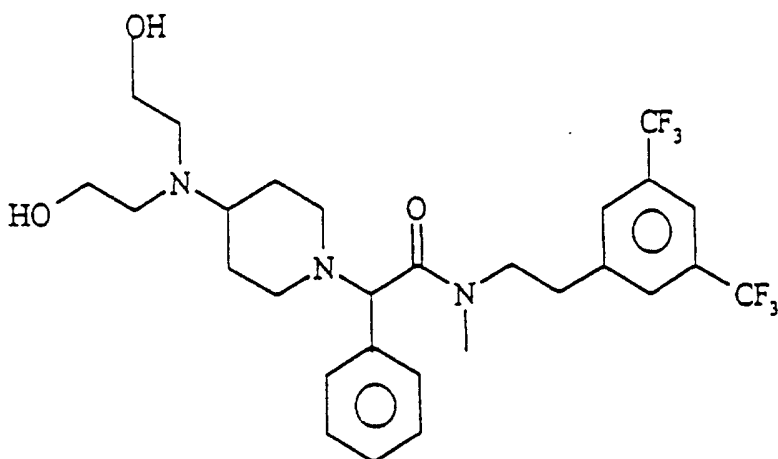
Příklad 53



Příklad 54

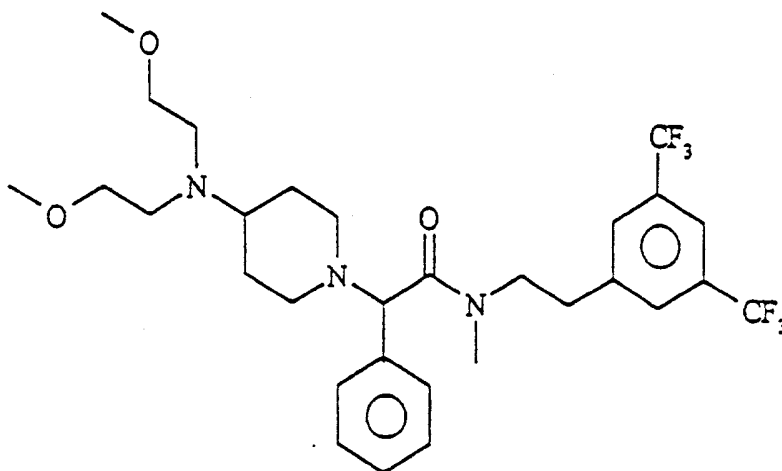


Příklad 55

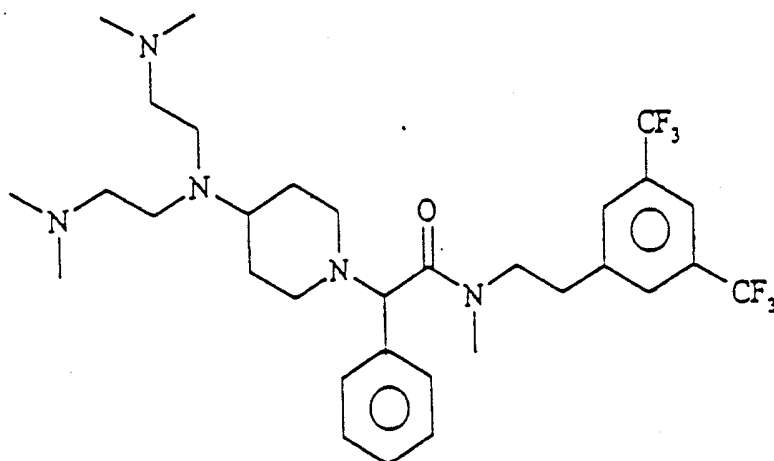


Teplota tání: 115 až 119 °C

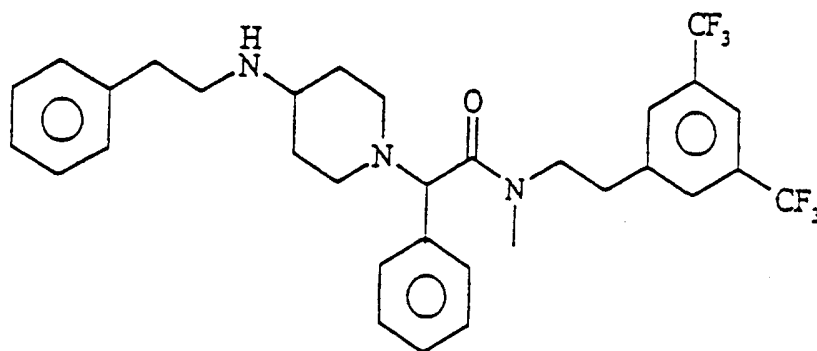
Příklad 56



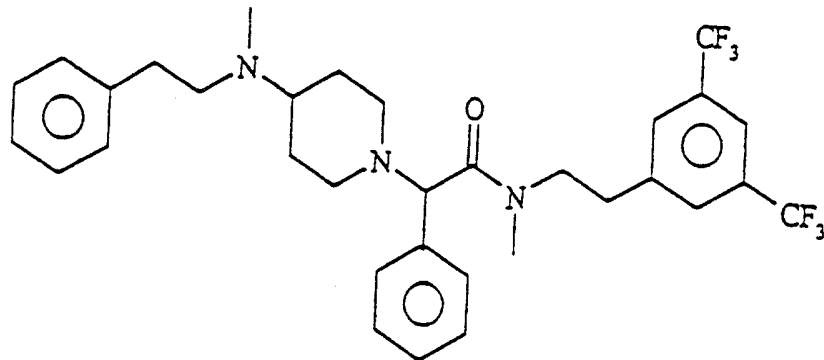
Příklad 57



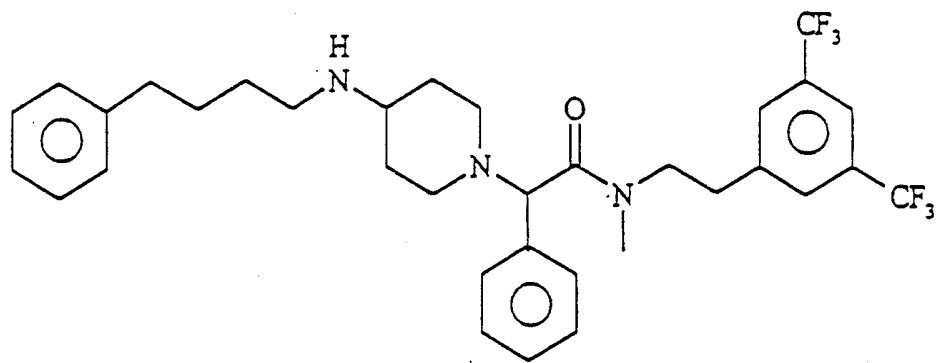
Příklad 58



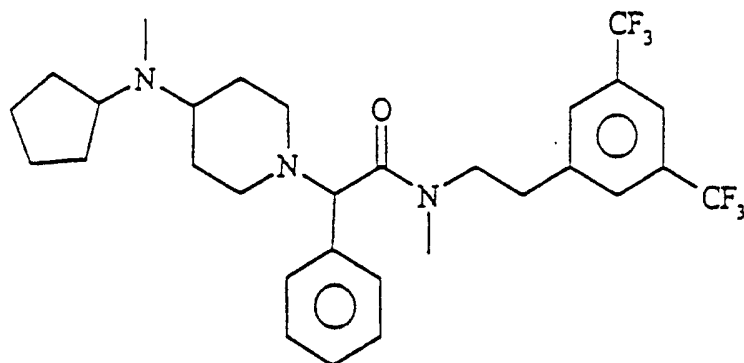
Příklad 59



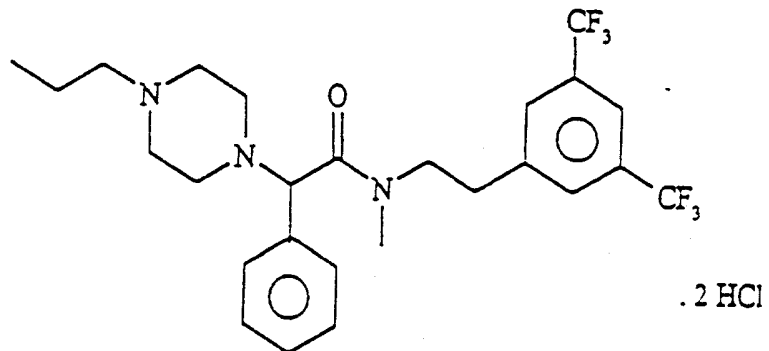
Příklad 60



Příklad 61



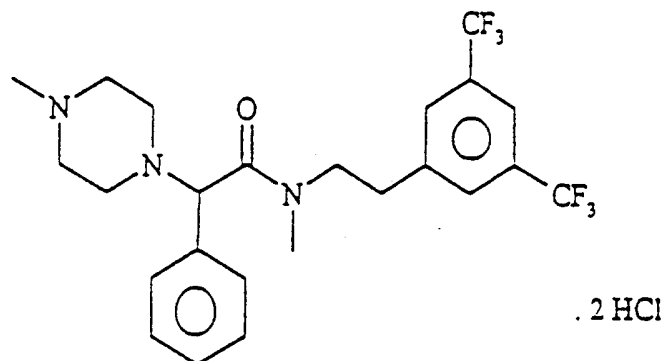
Příklad 63



Teplota tání: 218 až 228 °C (rozklad)

FAB-MS: $(M+H)^+ = 516,3$

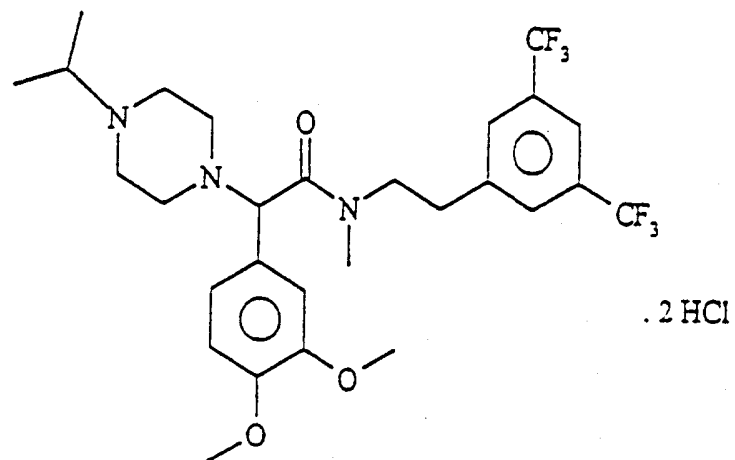
Příklad 64



Teplota tání: 92 až 96 °C

FAB-MS: $(M+H)^+ = 488,2$

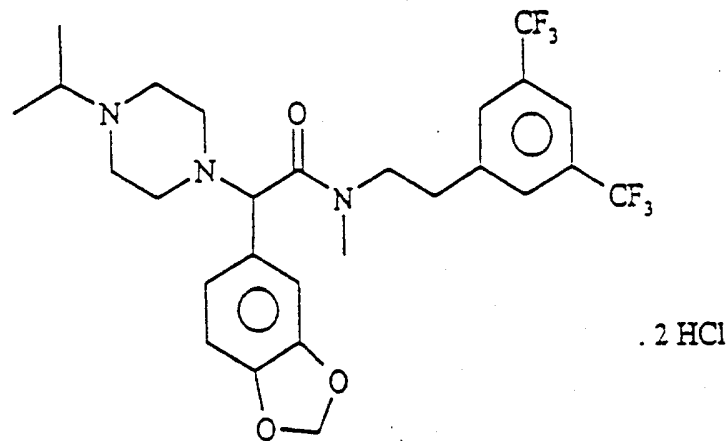
Příklad 65



Teplota tání: 132 až 142 °C

FAB-MS: $(M+H)^+ = 576,5$

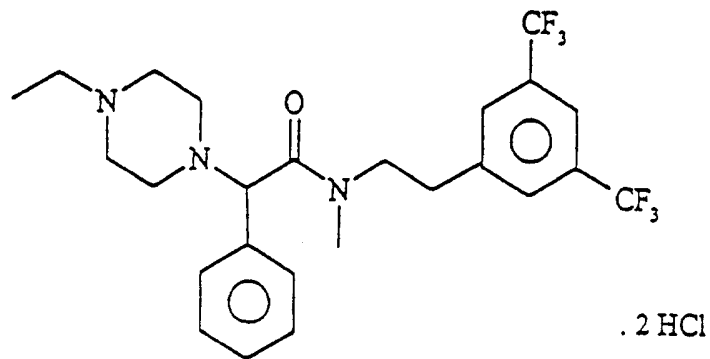
Příklad 66



Teplota tání: 131 až 141 °C

FAB-MS: $(M+H)^+ = 560,1$

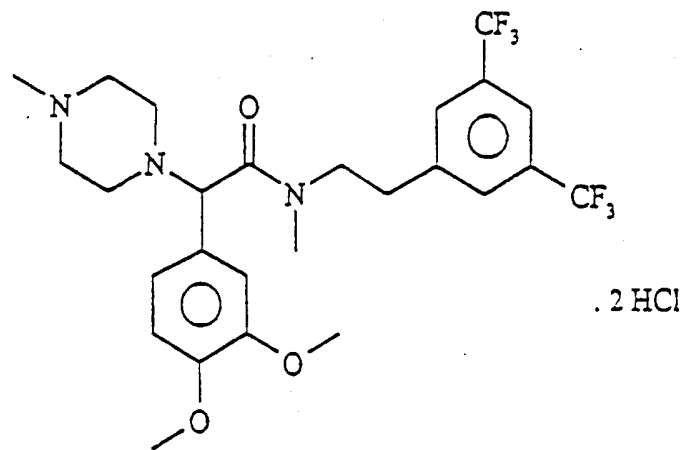
Příklad 67



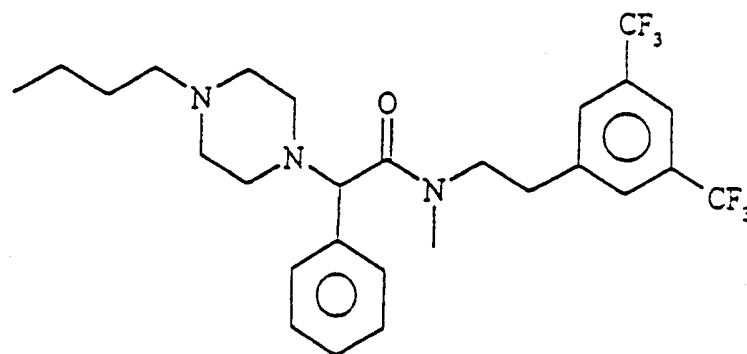
Teplota tání: 228 až 231 °C (rozklad)

FAB-MS: $(M+H)^+ = 502,3$

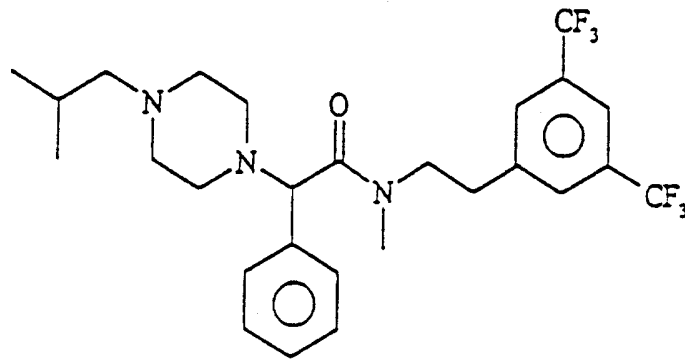
Příklad 68



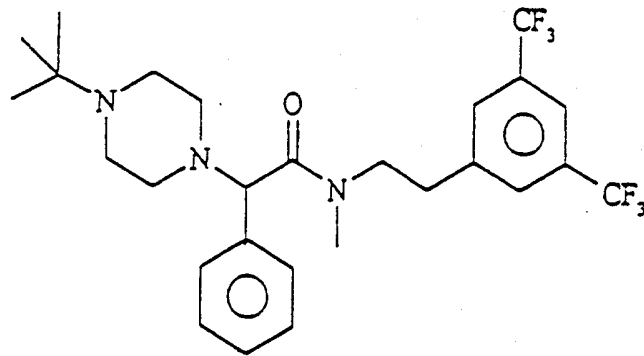
Příklad 69



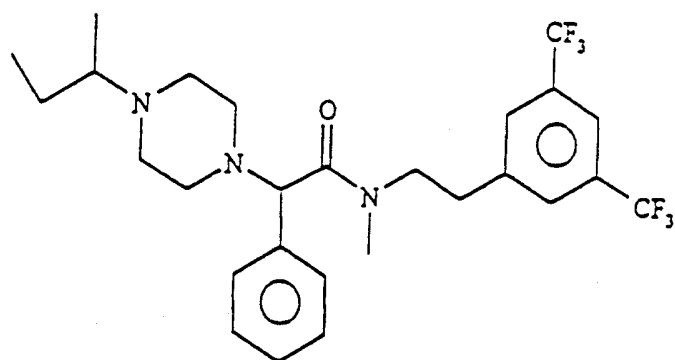
Příklad 69



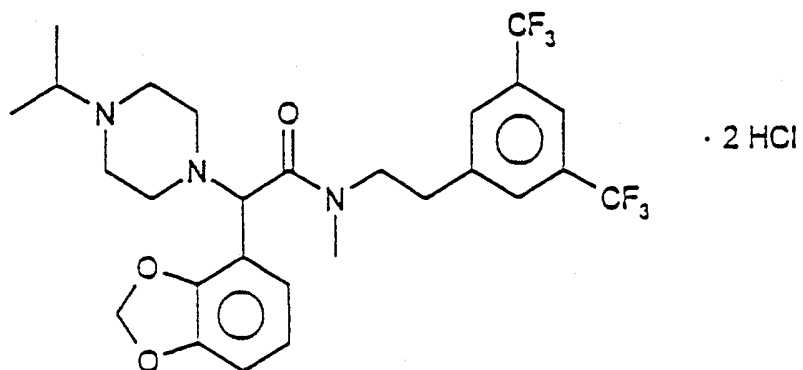
Příklad 71



Příklad 72



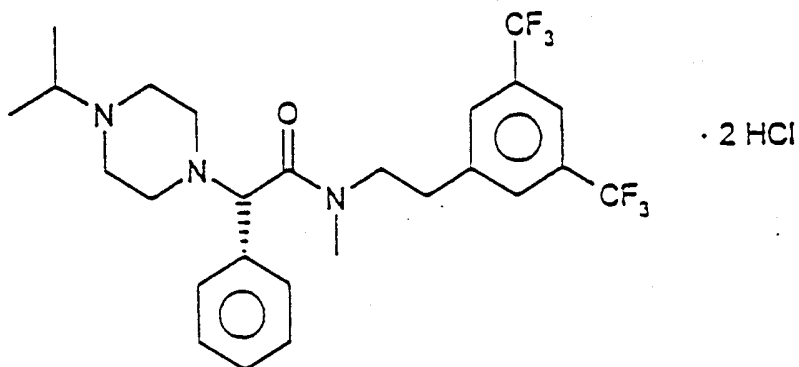
Příklad 73



Teplota tání: 108 až 118 °C

FAB-MS: $(M+H)^+ = 560,4$

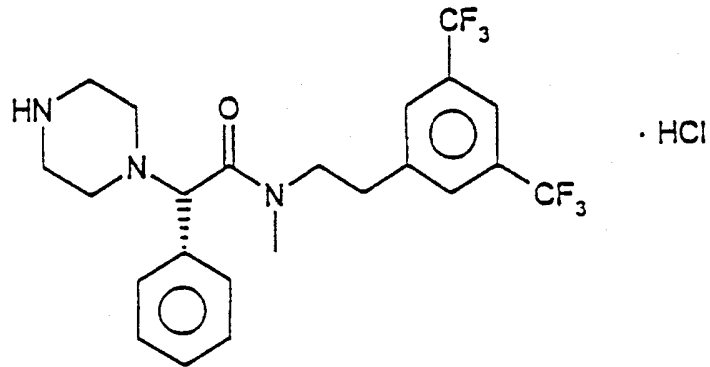
Příklad 74



Teplota tání: 138 až 148 °C

$[\alpha]_D^{20} = +45,5^\circ$ (MeOH)

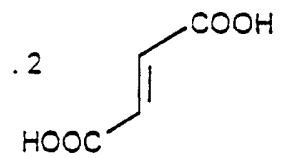
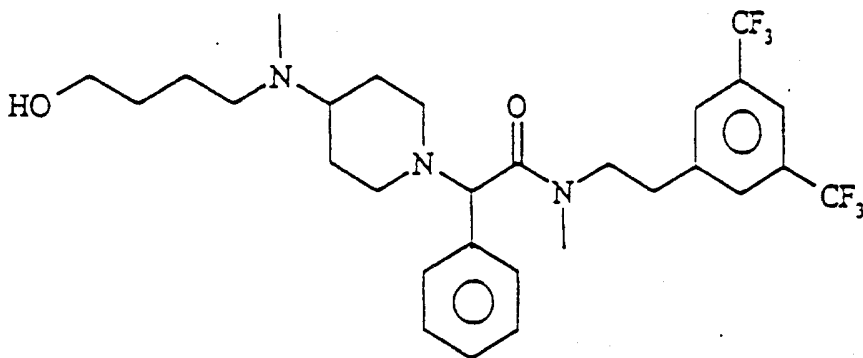
Příklad 75



Teplota tání: 166 až 176 °C

$[\alpha]_D^{20} = +19,0^\circ$ (DMSO)

Příklad 76



Teplota tání: 132 až 134 °C.

Ze svrchu uvedených látek jsou výhodné zejména sloučeniny z příkladů 1 a 8.

Ve svrchu uvedených vzorcích nejsou uváděny skupiny CH_3 , jak již bylo vysvětleno svrchu.

Sloučenina z příkladu 1, například obsahuje ve významu symbolu R^5 methylovou skupinu.

Farmaceutické prostředky

Injekční roztok:

200 mg	účinná látka*	
1,2 mg	dihydrogenfosfát draselný, KH_2PO_4	
0,2 mg	hydrogenfosforečnan sodný, $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	pufr
94 mg	chlorid sodný	pro isotonii
nebo		
520 mg	glukosa	
4 mg	albumin	ochrana proti proteáze
	hydroxid sodný	
	kyselina chlorovodíková	do pH 6
do 10 ml	voda pro injekční podání	

Injekční roztok:

200 mg	účinná látka*	
94 mg	chlorid sodný	
nebo		
520 mg	glukosa	
4 mg	albumin	
	chlorid sodný	
	kyselina chlorovodíková	do pH 9
do 10 ml	voda pro injekční podání	

Lyofilizát:

200 mg	účinná látka*
520 mg	mannit pro isotonii a ke zvětšení objemu
4 mg	albumin

Rozpouštědlo 1 pro lyofilizát

10 ml	voda pro injekční podání
-------	--------------------------

Rozpouštědlo 2 pro lyofilizát

20 mg	Polysorbat ^R 80 = Tween ^R 80 povrchově aktivní látka
10 ml	voda pro injekční podání

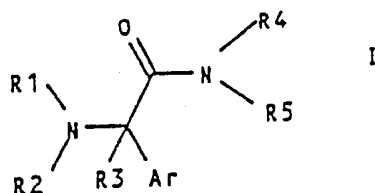
* účinná látka je sloučenina podle vynálezu, například některá ze sloučenin z příkladů 1 až 76.

Dávka pro člověka s hmotností 67 kg se bude pohybovat v rozmezí 1 až 500 mg.

Zastupuje:

P A T E N T O V É N Á R O K Y

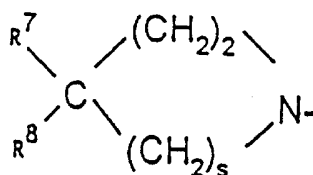
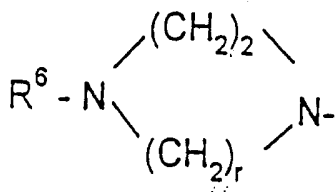
1. Arylglycinamidové deriváty obecného vzorce I

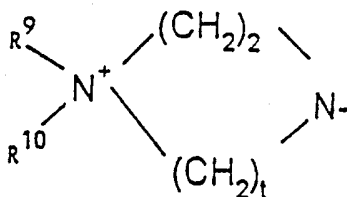


a jejich farmaceuticky přijatelných solí, v nichž

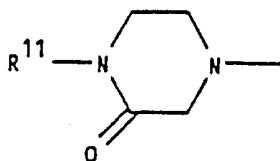
Ar znamená nesubstituovaný nebo jeden až pětkrát substituovaný fenyl nebo nesubstituovaný nebo 1 až 2x substituovaný naftyl, přičemž substituenty na fenylovém a naftylovém zbytku se nezávisle volí ze skupiny atom halogenu, to znamená F, Cl, Br, J, alkyl, O-alkyl vždy o 1 až 4 atomech uhlíku, CF_3 , OCF_3 nebo $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, kde R^{12} a R^{13} nezávisle znamenají atom vodíku, methyl nebo acetyl, nebo znamená Ar fenyl; substituovaný skupinou $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$ nebo $-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-$,

R^1 a R^2 tvoří spolu s atomem dusíku, na nějž jsou vázány, některý z následujících kruhů





nebo



kde r, s a t znamenají celé číslo 2 nebo 3,

R^6 znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 5 atomech uhlíku, alkenyl o 3 až 5 atomech uhlíku, propinyl, hydroxyalkyl o 2 až 4 atomech uhlíku, methoxyalkyl o 2 až 4 atomech uhlíku v alkylové části, dialkylaminoalkyl o 1 až 3 atomech uhlíku v každém alkylovém zbytku dialkylové části a 2 až 4 atomech uhlíku v alkylové části, aminoalkyl o 2 až 4 atomech uhlíku, aminoskupinu, dialkylaminoskupinu o 1 až 3 atomech uhlíku v každé alkylové části, monofluor- až perfluoralkyl o 1 až 2 atomech uhlíku v alkylové části, N-methylpiperidinylnyl, pyridyl, pyrimidinylnyl, pyrazinylnyl, pyridazinylnyl nebo skupinu $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, kde

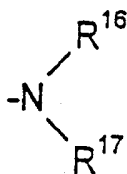
R^{14} znamená atom vodíku nebo alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku a

R^{15} znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, cykloalkyl o 3 až 6 atomech uhlíku, hydroxyalkyl o 2 až 4 atomech uhlíku, alkoxyalkyl o 2 až 3 atomech uhlíku v alkylové části, fenylalkyl o 1 až 4 atomech uhlíku v alkylové části, nebo

R^{14} a R^{15} tvoří s atomem dusíku, na něž jsou vázány, 1-pyrrolidinylový, piperidinový, morfolinový nebo 1-methylpiperazin-4-ylový kruh,

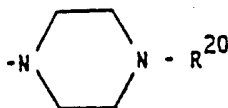
R^7 má dále uvedený význam a) až d)

- a) hydroxyskupina,
b) 4-piperidinopiperidyl,
c)



kde R^{16} a R^{17} nezávisle znamenají atom vodíku, alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, cykloalkyl o 3 až 6 atomech uhlíku, hydroxyalkyl o 2 až 4 atomech uhlíku, alkoxyalkyl o 1 až 3 atomech uhlíku v alkoxylové části a 2 až 4 atomech uhlíku v alkylové části, fenylalkyl o 1 až 4 atomech uhlíku nebo dialkylaminoalkyl o 1 až 3 atomech uhlíku v alkylových skupinách dialkylové části a 2 až 4 atomech uhlíku v alkylové části, nebo v případě, že R^{16} znamená atom vodíku nebo alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, znamená R^{17} také skupinu $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$, kde R^{18} a R^{19} mají význam, uvedený svrchu pro R^{14} a R^{15} ,

(d)



kde R^{20} znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, cykloalkyl o 4 až 6 atomech uhlíku nebo skupinu $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$, kde R^{21} a R^{22} mají význam, uvedený svrchu pro R^{14} a R^{15} ,

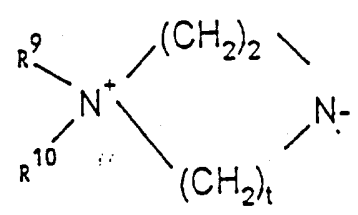
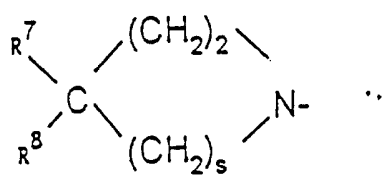
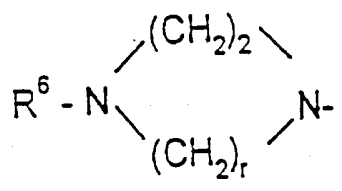
- R^8 znamená atom vodíku,
- R^9 a R^{10} nezávisle znamenají alkylové zbytky o 1 až 4 atomech uhlíku,
- R^{11} znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 5 atomech uhlíku, alkenyl o 3 až 5 atomech uhlíku, propinyl, hydroxyalkyl o 2 až 4 atomech uhlíku, methoxyalkyl o 2 až 3 atomech uhlíku v alkylové části, dialkylaminoalkyl o 1 až 3 atomech uhlíku v alkylových skupinách dialkylové části a 2 až 3 atomech uhlíku v alkylové části, aminoalkyl o 2 až 3 atomech uhlíku, aminoskupinu, dialkylaminoskupinu o 1 až 3 atomech uhlíku v každé alkylové části, monofluor- až perfluoralkyl o 1 až 2 atomech uhlíku, N-methylpiperidinyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl nebo skupinu $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{23}\text{R}^{24}$, kde R^{23} a R^{24} mají význam, uvedený svrchu pro R^{14} a R^{15} ,
- R^3 znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, nesubstituovaný nebo 1 až 3x substituovaný fenyl, přičemž substituenty se nezávisle volí ze skupiny atom halogenu, to znamená F, Cl, Br, J, alkyl, O-alkyl vždy o 1 až 4 atomech uhlíku, CF_3 , OCF_3 nebo $\text{NR}^{25}\text{R}^{26}$, kde R^{25} a R^{26} nezávisle znamenají atom vodíku, methyl nebo acetyl,
- R^4 znamená fenylalkyl nebo naftylalkyl vždy o 1 až 4 atomech uhlíku v alkylové části, přičemž fenylový zbytek může být substituován 1 až 3 substituenty, které se nezávisle volí ze skupiny atom halogenu, to znamená F, Cl, Br, J, alkyl, O-alkyl vždy o 1 až 4 atomech uhlíku, CF_3 , OCF_3 nebo $\text{NR}^{27}\text{R}^{28}$, kde R^{27} a R^{28} 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 o 1 až 4 atomech uhlíku v alkylové části.

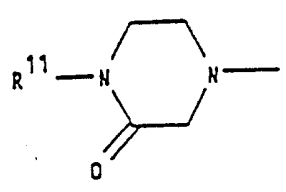
2. Arylglycinamidové deriváty obecného vzorce I podle nároku 1, v nichž

Ar znamená nesubstituovaný nebo 1 nebo 2x substituovaný fenyl nebo nesubstituovaný naftyl nebo Ar znamená fenyl, substituovaný skupinou $-O-CH_2-O-$ nebo $-O-(CH_2)_2-O-$,

R^1 a R^2 tvoří s atomem dusíku, na něž jsou vázány, jeden z následujících kruhů



nebo



kde r znamená celé číslo 2 nebo 3 a

s a t znamená 2,

R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} a R^{11} mají svrchu uvedený význam,

R^3 znamená atom vodíku nebo alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku,

R^4 znamená fenylalkyl nebo naftylalkyl vždy o 1 až 4 atomech uhlíku v alkylové části, přičemž fenyl je popřípadě substituován 1 nebo 2 substituenty, nezávisle zvolenými ze skupiny atom halogenu, to znamená F, Cl, Br, J, alkyl, O-alkyl vždy o 1 až 4 atomech uhlíku, CF_3 nebo OCF_3 a

R^5 znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, cykloalkyl o 3 až 6 atomech uhlíku, OH nebo alkyl-fenyl o 1 až 4 atomech uhlíku v alkylové části.

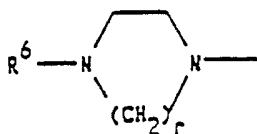
3. Arylglucosaminidové deriváty obecného vzorce I podle nároku 1 nebo 2, v nichž Ar znamená nesubstituovaný nebo 1 nebo 2x substituovaný fenyl nebo nesubstituovaný naftyl, přičemž substituenty na fenylovém kruhu se nezávisle volí ze skupiny atom halogenu, to znamená F, Cl, Br, I, methyl, methoxyskupina, CF_3 nebo OCF_3 nebo Ar znamená fenyl, substituovaný skupinou $-O-CH_2-O-$ nebo $-O-(CH_2)_2-O-$.

4. Arylglucosaminidové deriváty obecného vzorce I podle nároku 3, v nichž Ar znamená fenyl, naftyl, fenyl, substituovaný v poloze 3 a/nebo 4 methoxyskupinou nebo atomem halogenu nebo jde o fenyl, jehož polohy 2 a 3 nebo 3 a 4 jsou propojeny skupinou $-O-CH_2-O-$.

5. Arylglucosaminidové deriváty obecného vzorce I podle nároku 4, v nichž Ar znamená fenylový zbytek, popřípadě

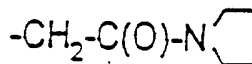
substituovaný v polohách 3 a 4 methoxyskupinami nebo fenyl, jehož polohy 3 a 4 nebo 2 a 3 jsou propojeny skupinou $-O-CH_2-O-$.

6. Arylglycinamidové deriváty obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 5, v nichž v kruhu



r znamená 2 nebo 3 a

R^6 znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 5 atomech uhlíku, alkenyl o 3 až 5 atomech uhlíku, propinyl, hydroxyalkyl o 2 až 4 atomech uhlíku, methoxyalkyl o 2 až 4 atomech uhlíku v alkylové části, dialkylaminoalkyl o 1 až 3 atomech uhlíku v alkylových skupinách dialkylové části a 2 až 4 atomech uhlíku v alkylové části, aminoalkyl o 2 až 4 atomech uhlíku, aminoskupinu, dialkylaminoskupinu o 1 až 3 atomech uhlíku v každé alkylové části, monofluor- až perfluoralkyl o 1 až 2 atomech uhlíku v alkylové části, N-methylpiperidinyl, pyridyl, pyrimidinyl nebo skupinu

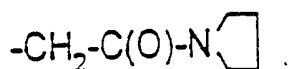


7. Arylglycinamidové deriváty obecného vzorce I podle nároku 6, v nichž r znamená 3 a R^6 znamená methyl.

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

R znamená 2 a

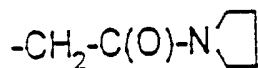
R⁶ znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, propenyl, propinyl, hydroxyalkyl o 2 až 3 atomech uhlíku, methoxyethyl, dialkylaminoalkyl o 1 až 2 atomech uhlíku v alkylových částech dialkylové skupiny a 2 až 3 atomech uhlíku v alkylové části, aminoethyl, aminoskupinu, dimethylaminoskupinu, CH₂CF₃, N-methylpiperidinyl, pyridyl, pyrimidinyl nebo skupinu



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

R znamená 2, a

R⁶ znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, allyl, 2-propinyl, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂-CH₂N(CH₃)₂, N-methylpiperidinyl, 2-pyrimidinyl nebo skupinu



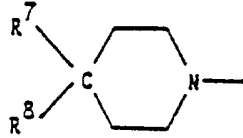
10. Arylglycinamidové deriváty obecného vzorce I podle nároku 9, v nichž

r znamená 2 a

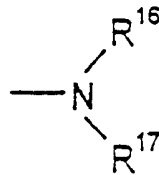
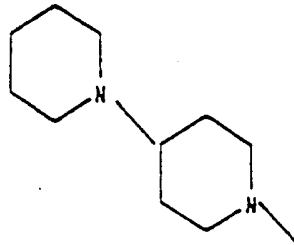
R⁶ znamená atom vodíku, methyl, C₃H₇, CH(CH₃)₂, CH₂CH₂OH, CH₂CH₂OCH₃ nebo CH₂CH₂N(CH₃)₂.

11. Arylglycinamidové deriváty obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 5, v nichž

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



kde R^8 znamená atom vodíku a
 R^7 znamená OH,



kde R^{16} a R^{17} nezávisle znamenají atom vodíku, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, skupinu



$(CH_2)_n OH$ kde n znamená 2, 3 nebo 4,

$(CH_2)_2 OCH_3$

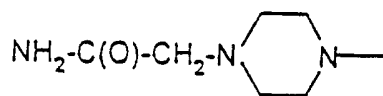
$-(CH_2)_n Ph$ kde n znamená 2 nebo 4,

$(CH_2)_2 N(CH_3)_2$

$-CH_2-C(O)-N$ O

CH_3-N $N-$

nebo



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

R^{16} i R^{17} znamenají methyl nebo ethyl nebo

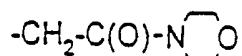
R^{16} znamená atom vodíku nebo methyl a

R^{17} znamená alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku,



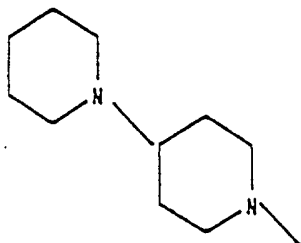
$(\text{CH}_2)_2\text{OH}$

$(\text{CH}_2)_4\text{OH}$ nebo

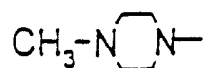


13. Arylglycinamidové deriváty obecného vzorce I podle nároku 11, v nichž

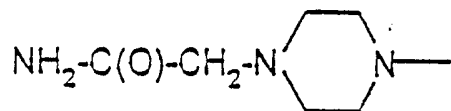
R^7 znamená skupinu



$\text{N}(\text{CH}_3)_2$

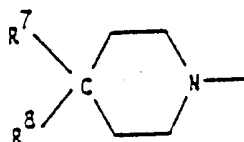


nebo



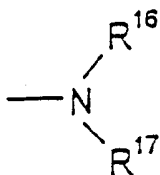
14. Arylglucinamidové deriváty obecného vzorce I podle nároku 11, v nichž

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



kde

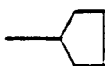
- a) R^8 znamená atom vodíku a
 R^7 znamená skupinu

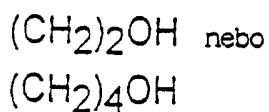


kde R^{16} i R^{17} znamenají methyl, ethyl nebo $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ nebo

R^{16} znamená atom vodíku nebo methyl a

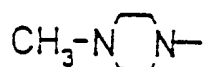
R^{17} znamená alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku,



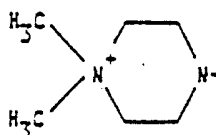


nebo

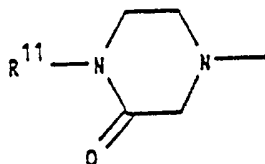
(b) R^8 znamená atom vodíku a
 R^7 znamená



15. Arylglycinamidové deriváty obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 5, v nichž R^1 a R^2 tvoří s atomem dusíku, na nějž jsou vázány, kruh vzorce



16. Arylglycinamidové deriváty obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 5, v nichž R^1 a R^2 tvoří s atomem dusíku, na nějž jsou vázány, kruh vzorce



kde R^{11} znamená vodík nebo alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku,

17. Arylglycinamidové deriváty obecného vzorce I podle nároku 16, v nichž R^{11} znamená $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$.

18. Arylglycinamidové deriváty obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 17, v nichž R^3 je methyl.

19. Arylglycinamidové deriváty obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 18, v nichž

R^4 znamená fenylalkyl o 1 až 4 atomech uhlíku v alkylové části, přičemž fenyl je popřípadě substituován 1 nebo 2 substituenty, nezávisle volenými ze skupiny atom halogenu, to znamená F, Cl, Br, J, alkyl, O-alkyl vždy o 1 až 4 atomech uhlíku; CF_3 nebo OCF_3 a/nebo

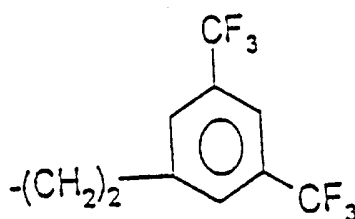
R^5 znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, cykloalkyl o 3 až 6 atomech uhlíku, hydroxyskupinu nebo fenylalkyl o 1 až 4 atomech uhlíku v alkylové části,

20. Arylglycinamidové deriváty obecného vzorce I podle nároku 19, v nichž

R^4 znamená fenylalkyl o 2 až 4 atomech uhlíku v alkylové části, přičemž substituenty se nacházejí v poloze 3 a/nebo 5 fenylového kruhu, a/nebo

R^5 znamená atom vodíku, methyl, OH nebo fenethyl,

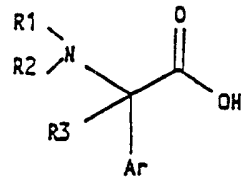
21. Arylglycinamidové deriváty obecného vzorce I podle nároku 20, v nichž R^4 znamená skupinu



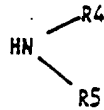
R^5 znamená methyl.

22. Způsob výroby arylglycinamidových derivátů obecného vzorce I podle nároků 1 až 21, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se

a) nechá reagovat kyselina obecného vzorce

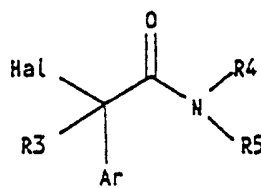


nebo její halogenid nebo alkylester,
s aminem obecného vzorce

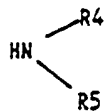


nebo se

b) nechá reagovat alfa-halogenarylacetamid obecného vzorce



s aminem obecného vzorce



nebo se

c) N-alkyluje sloučenina obecného vzorce I, v níž R^5 znamená atom vodíku,

a takto získaný produkt se izoluje ve volné formě nebo ve formě své farmaceuticky přijatelné soli.

23. 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 21, spolu s farmaceuticky přijatelnými nosiči a pomocnými látkami.

24. Použití arylglycinamidových derivátů obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 22, pro výrobu farmaceutických prostředků pro léčení a prevenci chorob, při jejichž vzniku se účastní neurokinin.

25. Arylglycinamidové deriváty obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 22 pro použití k léčení a prevenci chorob, při jejichž vzniku se účastní neurokinin.

Zastupuje: