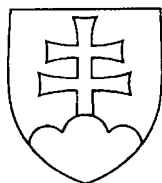


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA

- (22) Dátum podania prihlášky: **17. 5. 2002**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **01/06691**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **21. 5. 2001**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **FR**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **8. 6. 2004**
Vestník ÚPV SR č.: **6/2004**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/FR02/01663**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO02/094821**

(11), (21) Číslo dokumentu:

1419-2003

(13) Druh dokumentu: **A3**

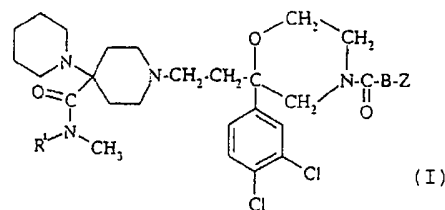
(51) Int. Cl. 7 :

**C07D413/06,
A61K 31/5377,
A61P 11/00,
A61P 25/00**

- (71) Prihlasovateľ: **SANOFI-SYNTHELABO, Paris, FR;**
(72) Pôvodca: **Emondsalt Xavier, Combaillaux, FR;
Proietto Vincenzo, Saint-Georges-D'Orques, FR;**
(74) Zástupca: **Čechvalová Dagmar, Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Deriváty piperidínkarboxamidu, spôsob ich prípravy a farmaceutický prostriedok, ktorý ich obsahuje**

- (57) Anotácia:
Sú opísané zlúčeniny všeobecného vzorca (I) aj ich adičné soli s minerálnymi alebo organickými kyselinami, ich solváty a/alebo ich hydráty, ktoré vykazujú silnú afinitu ako proti ľudským receptorom NK₂ pre neurokinín A a proti ľudským receptorom NK₃ pre neurokinín B, tak proti antagonistom uvedených receptorov. Tiež je opísaný spôsob ich prípravy, farmaceutické prostriedky, ktoré ich obsahujú, a ich použitie pri príprave liekov.



Deriváty piperidínkarboxamidu, spôsob ich prípravy a farmaceutické prostriedky, ktoré ich obsahujú

Oblasť techniky

Vynález sa týka nových derivátov piperidínkarboxamidu, spôsobu ich prípravy a farmaceutických prostriedkov, ktoré ich obsahujú ako účinnú zložku.

Doterajší stav techniky

Vynález sa týka najmä nových derivátov piperidínkarboxamidu na terapeutické použitie u patologických stavov, v ktorých hrá úlohu tachykinínový systém, ako sú napríklad (bez toho aby bol výpočet obmedzujúci): bolesť (L. Urban a kol., TINS, 1994, 17, 432-438; L. Seguin a kol., Pain, 1995, 61, 325-343; S.H. Buck, 1994, The Tachykinin Receptors, Humana Press, Totowa, New Jersey), alergie a zápal (S.H. Buck, 1994, The Tachykinin Receptors, Humana Press, Totowa, New Jersey), gastrointestinálne poruchy (P. Holzer a U. Holzer-Petsche, Pharmacol. Ther., 1997, 73, 173-217 a 219-263), respiračné poruchy (J. Mizrahi a kol., Pharmacology, 1982, 25, 39-50; C. Advenier a kol., Eur. Respir. J., 1997, 10, 1892-1906; C. Advenier a X. Emond-Alt, Pulmonary Pharmacol., 1996, 9, 329-333), urologické poruchy (S.H. Buck, 1994, The Tachykinin Receptors, Humana Press, Totowa, New Jersey; C.A. Maggi, Progress in Neurobiology, 1995, 45, 1-98), neurologické poruchy, neuropsychiatrické poruchy (C.A. Maggi a kol., J. Autonomic Pharmacol., 1993, 13, 23-93; M. Otsuka a K. Yoshioka, Physiol. Rev., 1993, 73, 229-308).

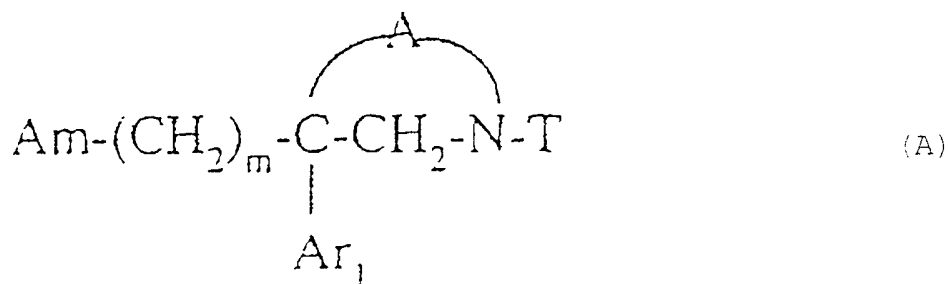
V posledných rokoch sa objavilo mnoho prác, ktoré študujú tachykiníny a ich receptory. Tachykiníny sú rozmiestnené ako v centrálnom nervovom systéme tak v periférnom nervovom systéme. Známe receptory tachykinínu sa delia na tri typy: NK₁, NK₂ a NK₃. Látka P (SP) je endogénnym ligandom pre receptory NK₁, neurokinín

A (NKA) je ligandom pre receptory NK₂ a neurokinín B (NKB) pre receptory NK₃.

Receptory NK₁, NK₂ a NK₃ sa preukázali u rôznych druhov.

C.A. Maggi a kol., (J. Autonomic Pharmacol., 1993, 13, 23-93) a D. Regoli a kol. (Pharmacol. Rev., 1994, 46, 551-599) súhrnne pojednávajú o receptoroch tachykinínu a ich antagonistoch a opisujú farmakologické štúdie a aplikácie v humánnej medicíne.

Viacere patenty alebo patentové prihlášky opisujú zlúčeniny, ktoré sú aktívne proti receptorom tachykinínu. Tak napríklad medzinárodná prihláška WO 96/23787 sa týka zlúčenín všeobecného vzorca A



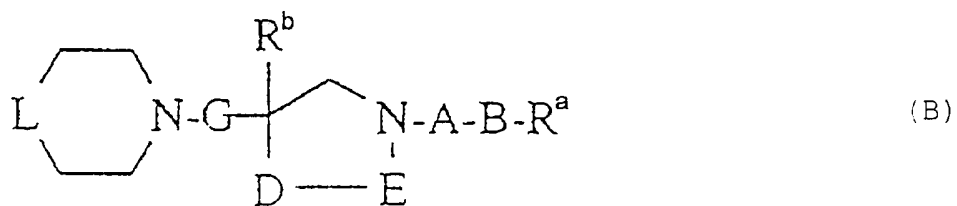
kde

A môže byť dvojitá skupina -O-CH₂-CH₂- a Am, m, Ar₁ a T môžu mať rôzne významy.

V prihláške WO 96/23787 je v príklade 65 zvlášť opísaný 1-[2-[4-benzoyl-2-(3,4-dichlórfenyl)morfolin-2-yl]etyl]-4-(piperidin-1-yl)piperidín-4-karboxamid (zlúčenina α).

Táto zlúčenina vykazuje vysokú afinitu k ľudským receptorom NK₂, avšak nižšiu afinitu k ľudským receptorom NK₃.

Patentová prihláška EP-A-0 776 893 sa týka zlúčenín všeobecného vzorca B



kde

D-E môže byť dvojitá skupina $-O-CH_2-CH_2-$, a

L, G, E, A, B, R^a a R^b majú rôzne významy.

Patentový spis WO 00/34274 sa týka derivátov cyklohexylpiperidínu, ktoré sú antagonistami ako receptorov NK_1 pre látku P tak receptorov NK_2 pre neurokinín A.

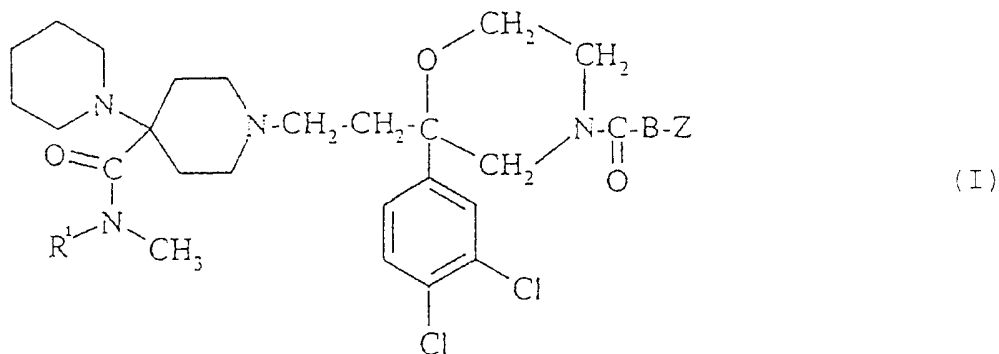
Teraz sa našli nové zlúčeniny, ktoré vykazujú veľmi vysokú afinitu k ľudským receptorom NK_2 pre neurokinín A aj k ľudským receptorom NK_3 pre neurokinín B, a ktoré sú antagonistami uvedených receptorov.

Ďalej zlúčeniny podľa predloženého vynálezu vykazujú dobrú biologickú dostupnosť pri orálnej aplikácii.

Tieto zlúčeniny sa môžu použiť pri príprave liečiv, vhodných na terapiu akéhokoľvek patologického stavu, ktorého sa zúčastní buď neurokinín A a/alebo receptory NK_2 , alebo neurokinín B a/alebo receptory NK_3 , alebo spoločne neurokinín A a neurokinín B a/alebo receptory NK_2 a NK_3 , zvlášť na terapiu patologických stavov respiračného, gastrointestinálneho, močového, imunitného, kardiovaskulárneho a centrálného nervového systému, práve tak ako na terapiu bolesti, migrény, zápalov, nevoľnosti a zvracania, a kožných ochorení.

Podstata vynálezu

Podľa jedného z aspektov vynálezu sa predložený vynález týka zlúčenín všeobecného vzorca I



kde

R^1 je atóm vodíka alebo metylová skupina;

B je priama väzba alebo skupina $-CH_2-$;

Z je fenylová skupina, 2,3-dichlórfenylová skupina alebo 2,6-dichlórfenylová skupina;

práve tak ako ich soli s anorganickými alebo organickými kyselinami, ich solvátov a/alebo ich hydrátov.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa vynálezu zahŕňajú ako opticky čisté izoméry, tak aj ich zmesi v akýchkoľvek pomeroch.

Je teda možné pripraviť soli zlúčenín všeobecného vzorca I. Tieto soli zahŕňajú soli s anorganickými alebo organickými kyselinami, ktoré umožňujú patričnú separáciu alebo kryštalizáciu zlúčenín všeobecného vzorca I, ako je kyselina pikrová alebo kyselina šťaveľová alebo opticky aktívne kyseliny, napríklad kyselina mandľová alebo gáforsulfónová, aj také soli s kyselinami, ktoré tvoria farmaceuticky prijateľné soli ako hydrochlorid, hydrobromid, sulfát, hydrogénsulfát, dihydrogénfosfát, metánsulfonát, metylsulfát, oxalát, maleát, fumarát, sukcinát, naftalén-2-sulfonát, glukonát, citrát, izotionát, benzénsulfonát, *para*-toluénsulfonát, acetát.

Výrazom atóm halogénu sa rozumie atóm chlóru, atóm brómu, atóm fluóru alebo atóm jódu.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa predloženého vynálezu sú preferované vo forme opticky čistých izomérov.

Preferované sú nasledujúce zlúčeniny:

N,N-dimetyl-1-[2-[4-benzoyl-2-(3,4-dichlórfenyl)morfolin-2-yl]etyl]-4-(piperidin-1-yl)piperidín-4-karboxamid, pravotočivý izomér;

N-metyl-1-[2-[4-benzoyl-2-(3,4-dichlórfenyl)morfolin-2-yl]etyl]-4-(piperidin-1-yl)piperidín-4-karboxamid, pravotočivý izomér;

N,N-dimetyl-1-[2-[4-(2,3-dichlórbenzoyl)-2-(3,4-dichlórfenyl)morfolin-2-yl]etyl]-4-(piperidin-1-yl)piperidín-4-karboxamid, ľavotočivý izomér;

N,N-dimetyl-1-[2-[4-(2,6-dichlórfenyl)acetyl]-2-(3,4-dichlórfenyl)morfolin-2-yl]etyl]-4-(piperidin-1-yl)piperidín-4-karboxamid, pravotočivý izomér;

N,N-dimetyl-1-[2-[4-[2-(2,3-dichlórfenyl)acetyl]-2-(3,4-dichlórfenyl)morfolin-2-yl]etyl]-4-(piperidin-1-yl)piperidín-4-karboxamid, pravotočivý izomér;

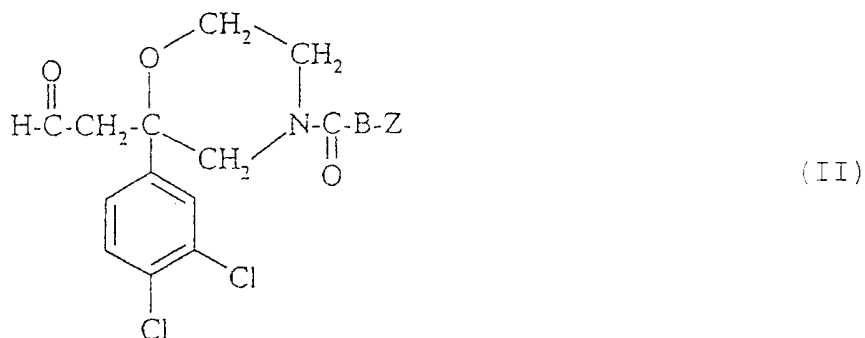
N-metyl-1-[2-[4-[2-(2,3-dichlórfenyl)acetyl]-2-(3,4-dichlórfenyl)morfolin-2-yl]etyl]-4-(piperidin-1-yl)piperidín-4-karboxamid, pravotočivý izomér;

práve tak ako ich soli s anorganickými alebo organickými kyselinami, ich solváty a/alebo ich hydráty.

Zvlášť preferovaný je N,N-dimetyl-1-[2-[4-benzoyl-2-(3,4-dichlórfenyl)morfolin-2-yl]etyl]-4-(piperidin-1-yl)piperidín-4-karboxamid, pravotočivý izomér;

práve tak ako jeho soli s anorganickými alebo organickými kyselinami, jeho solváty a/alebo jeho hydráty.

Podľa iného aspektu sa predložený vynález týka spôsobu prípravy zlúčenín všeobecného vzorca I, ich solí, ich solvátov a/alebo ich hydrátov, vyznačujúceho sa tým, že zlúčenina všeobecného vzorca II



kde

B a Z sú definované ako je uvedené pre zlúčeninu všeobecného vzorca I,

sa podrobila reakcii so zlúčeninou všeobecného vzorca III



kde

R¹ je definované ako je uvedené pre zlúčeninu všeobecného vzorca I,

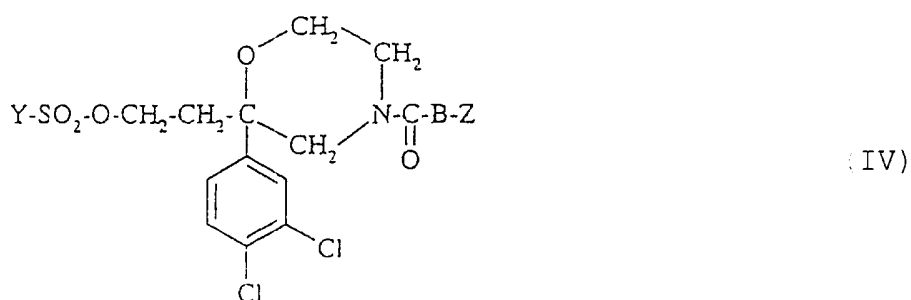
za prítomnosti kyseliny, v rozpúšťadle, a potom sa vzniknutá intermediárna imíniová soľ redukuje pôsobením redukčného činidla.

Zlúčenina všeobecného vzorca I sa prípadne prevedie na niektorú z ich solí s anorganickými alebo organickými kyselinami.

Reakcia sa uskutočňuje za prítomnosti kyseliny ako je kyselina octová, a v rozpúšťadle ako je metanol alebo dichlórmetán,

pri teplote v rozsahu laboratórnej teploty a teploty varu rozpúšťadla, a vzniká tým *in situ* intermediárny imín, ktorý sa chemicky redukuje za použitia napríklad kyanoborohydridu sodného alebo triacetoxyborohydridu sodného, alebo katalyticky za použitia vodíka a katalyzátora ako je paládium na uhlí alebo Raneyho® nikel.

Podľa jedného variantu spôsobu prípravy, zlúčenina všeobecného vzorca IV

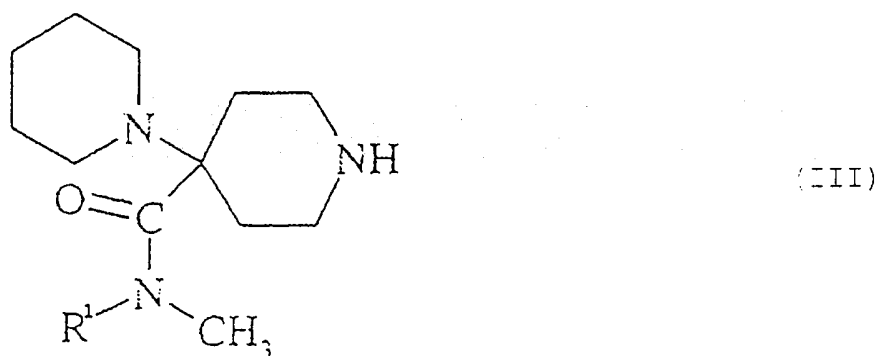


kde

B a Z sú definované ako je uvedené pre zlúčeninu všeobecného vzorca I, a

Y je metylová skupina, fenylová skupina, tolylová skupina alebo trifluórmetylová skupina,

sa podrobila reakcii so zlúčeninou všeobecného vzorca III



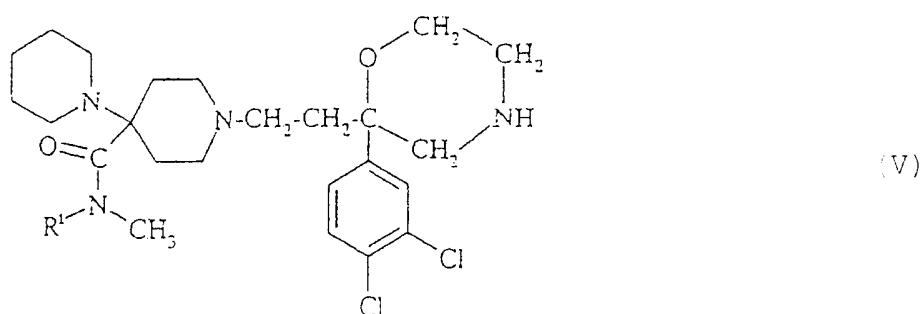
kde

R¹ je definované ako je uvedené pre zlúčeninu všeobecného vzorca I.

Zlúčenina všeobecného vzorca I sa prípadne prevedie na niektorú z jej solí s anorganickými alebo organickými kyselinami.

Reakcia sa uskutočňuje v inertnom rozpúšťadle ako je N,N-dimetylformamid, acetonitril, metylénchlorid, toluén alebo izopropanol, za prítomnosti zásady alebo bez nej. Ak sa použije zásada, je zvolená z organických zásad ako je trietylamín, N,N-diizopropyletylamín alebo N-metylmorfolín, alebo je zvolená z uhličitanov alebo hydrogenuhličitanov alkalických kovov ako je uhličitan draselný, uhličitan sodný alebo hydrogenuhličitan sodný. Ak sa zásada nepoužije, reakcia sa uskutočňuje prebytkom zlúčeniny všeobecného vzorca III a v prítomnosti jodidu alkalického kovu ako je jodid draselný alebo jodid sodný. Reakcia sa uskutočňuje pri teplote v rozsahu laboratórnej teploty a 100°C.

Podľa iného variantu spôsobu prípravy, zlúčenina všeobecného vzorca V



kde

R^1 je definované ako je uvedené pre zlúčeninu všeobecného vzorca I,

sa podrobí reakcii s funkčným derivátom kyseliny všeobecného vzorca VI



kde

B a Z sú definované ako pre zlúčeninu všeobecného vzorca I.

Zlúčenina všeobecného vzorca I sa prípadne prevedie na niektorú z jej solí s anorganickými alebo organickými kyselinami.

Ako funkčný derivát kyseliny VI sa použije samotná kyselina alebo alternatívne niektorý z funkčných derivátov, ktoré reagujú s amínmi, napríklad anhydrid, zmesový anhydrid, chlorid kyseliny alebo aktivovaný ester, ako napríklad *para*-nitrofenylester.

Ak sa použije samotná kyselina všeobecného vzorca VI, uskutočňuje sa reakcia za prítomnosti kondenzačného činidla, používaného v chémii peptidov, ako je 1,3-dicyklohexylkarbodiimín alebo benzotriazol-1-yloxy-tris(dimetylamino)fosfóniumhexafluór-fosfát, za prítomnosti zásady ako je trietylamín alebo N,N-diizopropyletylamín, v inertnom rozpúšťadle ako je dichlórmetán alebo N,N-dimetylformamid, pri teplote v rozsahu 0°C a laboratórnou teplotou.

Ak sa použije chlorid kyseliny, uskutočňuje sa reakcia v inertnom rozpúšťadle ako je dichlórmetán alebo benzén, v prítomnosti zásady ako je trietylamín alebo N-metylmorfolín a pri teplote v rozsahu -60°C a laboratórnou teplotou.

Takto získané zlúčeniny všeobecného vzorca I sa môžu následne oddeliť z reakčnej zmesi a vyčistiť za použitia obvyklých postupov, napríklad kryštalizáciou alebo chromatografiou.

Takto získané zlúčeniny všeobecného vzorca I sa izolujú vo forme voľnej zásady alebo vo forme soli, a to za použitia obvyklých postupov.

Ak sa zlúčeniny všeobecného vzorca I získajú vo forme voľnej zásady, prevedú sa na soľ pôsobením danej kyseliny v organickom rozpúšťadle. Na voľnú zásadu, rozpustenú napríklad v éteri ako je dietyléter, alebo v alkohole ako je 2-propanol, alebo v acetóne, dichlórmetáne, etylacetáte alebo acetonitrile, sa pôsobí roztokom zvolenej kyseliny v jednom zo skôr uvedených rozpúšťadiel, čím sa získa príslušná soľ, ktorá sa izoluje za použitia

obvyklých postupov.

Tak sa pripraví napríklad hydrochlorid, hydrobromid, sulfát, trifluóracetát, hydrogénsulfát, dihydrogénsulfát, metánsulfonát, oxalát, maleát, sukcinát, fumarát, naftalén-2-sulfonát, benzén-sulfonát, para-toluénsulfonát, glukonát, citrát alebo acetát.

Po skončení reakcie sa zlúčeniny všeobecného vzorca I môžu izolovať vo forme niektorej z ich solí, napríklad hydrochloridu alebo oxalátu; v tomto prípade, ak je to potrebné, sa voľná zásada môže pripraviť neutralizáciou uvedenej soli pôsobením anorganickkej alebo organickej zásady ako je hydroxid sodný alebo trietylamín, alebo pôsobením uhličitanu alebo hydrogenuhličitanu alkalického kovu ako je uhličitan alebo hydrogenuhličitan sodný alebo draselný.

Zlúčeniny všeobecného vzorca II sa pripravujú pomocou známych postupov, ako sú postupy opísané v spise WO 96/23787.

Tak napríklad zlúčenina všeobecného vzorca II sa pripraví podľa ďalej uvedenej schémy 1, kde E je atóm vodíka alebo O-ochranná skupina.

Ak E je ochranná skupina, je táto skupina zvolená z obvyklých O-ochranných skupín, ktoré sú odborníkovi veľmi dobre známe, a je to napríklad tetrahydropyran-2-yllová skupina, benzoylová skupina alebo (C₁-C₄)alkylkarbonylová skupina.

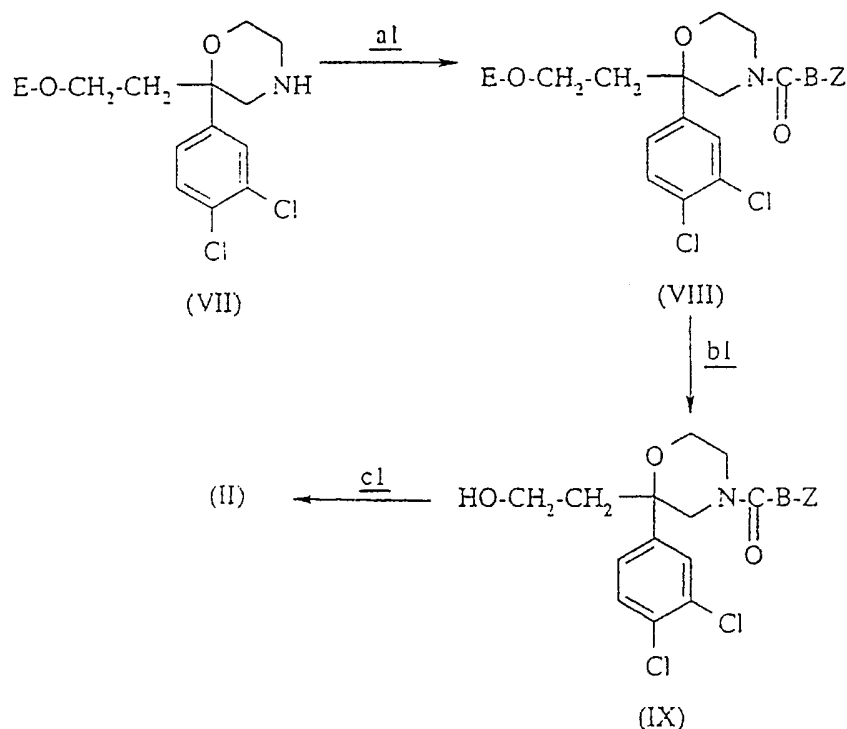


Schéma 1

V kroku a1 v schéme 1 sa zlúčenina všeobecného vzorca VII podrobí reakcii s funkčným derivátom kyseliny všeobecného vzorca VI, a to podľa postupov opísaných skôr, čím sa získa zlúčenina všeobecného vzorca VIII.

Takto získaná zlúčenina všeobecného vzorca VIII sa prípadne zbaví ochranných skupín v stupni b1 za použitia odborníkovi známych metód. Tak napríklad, keď E je tetrahydropyran-2-yllová skupina, táto skupina sa odstráni kyslou hydrolyzou za použitia kyseliny chlorovodíkovej v rozpúšťadle ako je éter, metanol alebo zmes týchto rozpúšťadiel, alebo za použitia pyridinium-p-toluénsulfonátu v rozpúšťadle ako je metanol, alebo alternatívne za použitia živice Amberlyst®, v rozpúšťadle ako je metanol. Reakcia sa uskutočňuje pri teplote v rozsahu laboratórnej teploty a teploty varu rozpúšťadla. Ak E je benzoylová skupina alebo (C₁-C₄)alkylkarbonylová skupina, odstránenie ochrannej skupiny sa uskutoční hydrolyzou v alkalickom prostredí za použitia napríklad hydroxidu alkalického kovu ako je hydroxid sodný, hydroxid draselný alebo hydroxid lítny, v inertnom rozpúšťadle ako je vo-

da, metanol, etanol, dioxán alebo zmes týchto rozpúšťadiel, pri teplote v rozsahu 0°C a teplotou varu rozpúšťadla.

V kroku c1 sa alkohol všeobecného vzorca IX oxiduje, aby sa získal aldehyd všeobecného vzorca II. Oxidačná reakcia sa uskutočňuje za použitia napríklad oxalylchloridu, dimetylsulfoxidu a trietylamínu, v rozpúšťadle ako je dichlórmetán a pri teplote v rozsahu -78°C a laboratórnou teplotou.

Zlúčeniny všeobecného vzorca III sú známe a pripravujú sa za použitia známych postupov. Tak napríklad zlúčenina všeobecného vzorca III sa pripraví podľa ďalej uvedenej schémy 2.

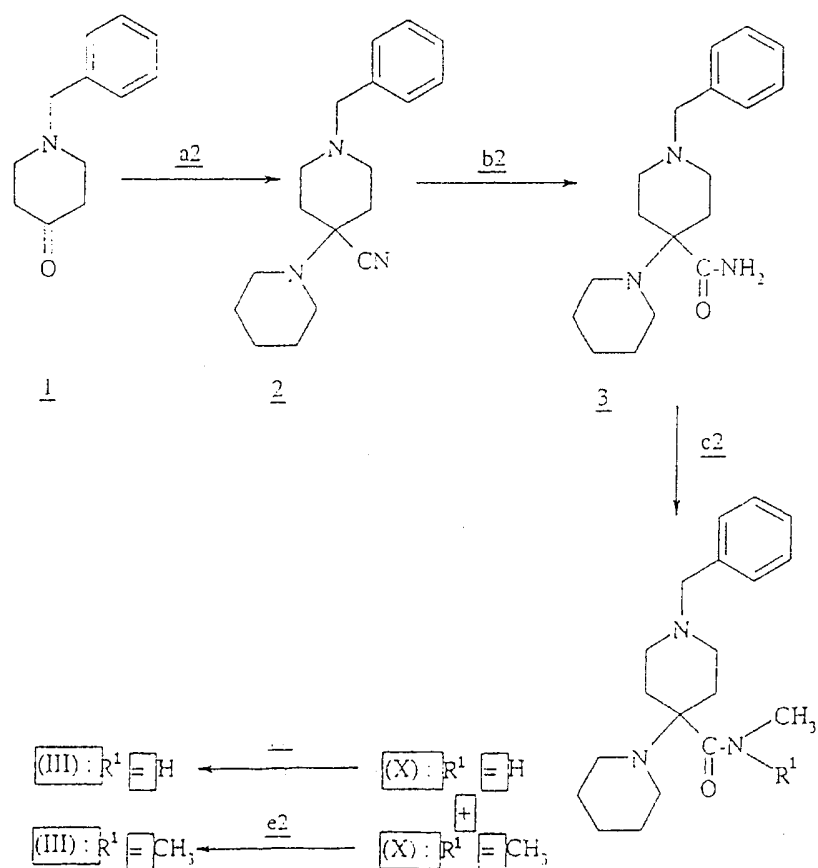


Schéma 2

Stupne a2 a b2 v schéme 2 sa uskutočnia podľa postupov opísaných v stupňoch A a B v príprave 2,16 v spise WO 96/23787.

V stupni c2 sa zlúčenina 3 podrobí reakcii s metylhalogenidom, zvlášť s metyljodidom, v prítomnosti silnej zásady ako je

hydrid sodný, v rozpúšťadle ako je tetrahydrofurán a pri teplote v rozsahu laboratórnej teploty a teploty varu rozpúšťadla, čím sa získa zmes zlúčeniny všeobecného vzorca X, kde $R^1 = H$ a zlúčeniny všeobecného vzorca X, kde $R^1 = CH_3$, a táto zmes sa rozdelí za použitia obvyklých metód ako je chromatografia.

Zlúčeniny všeobecného vzorca X sa zbavia ochranných skupín v stupňoch d2 alebo e2 za použitia známych metód, čím sa získajú požadované zlúčeniny všeobecného vzorca III.

Zlúčeniny všeobecného vzorca IV sa pripraví za použitia známych metód ako sú metódy opísané v spise WO 96/23787. Tak napríklad zlúčenina všeobecného vzorca IX sa podrobí reakcii so zlúčeninou všeobecného vzorca XI



kde

Y je metylová skupina, fenylová skupina, tolylová skupina alebo trifluórmetylová skupina.

Reakcia sa uskutočňuje za prítomnosti zásady ako je trietyl-amin, pyridín, N,N-diizopropylamin alebo N-metylmorfolín, v rozpúšťadle ako je dichlórmetán alebo toluén a pri teplote v rozsahu $-20^\circ C$ a teplotou varu rozpúšťadla.

Zlúčeniny všeobecného vzorca V sa pripraví podľa schémy 3, uvedenej ďalej, v ktorej E je atóm vodíka alebo O-ochranná skupina a Pr je N-ochranná skupina.

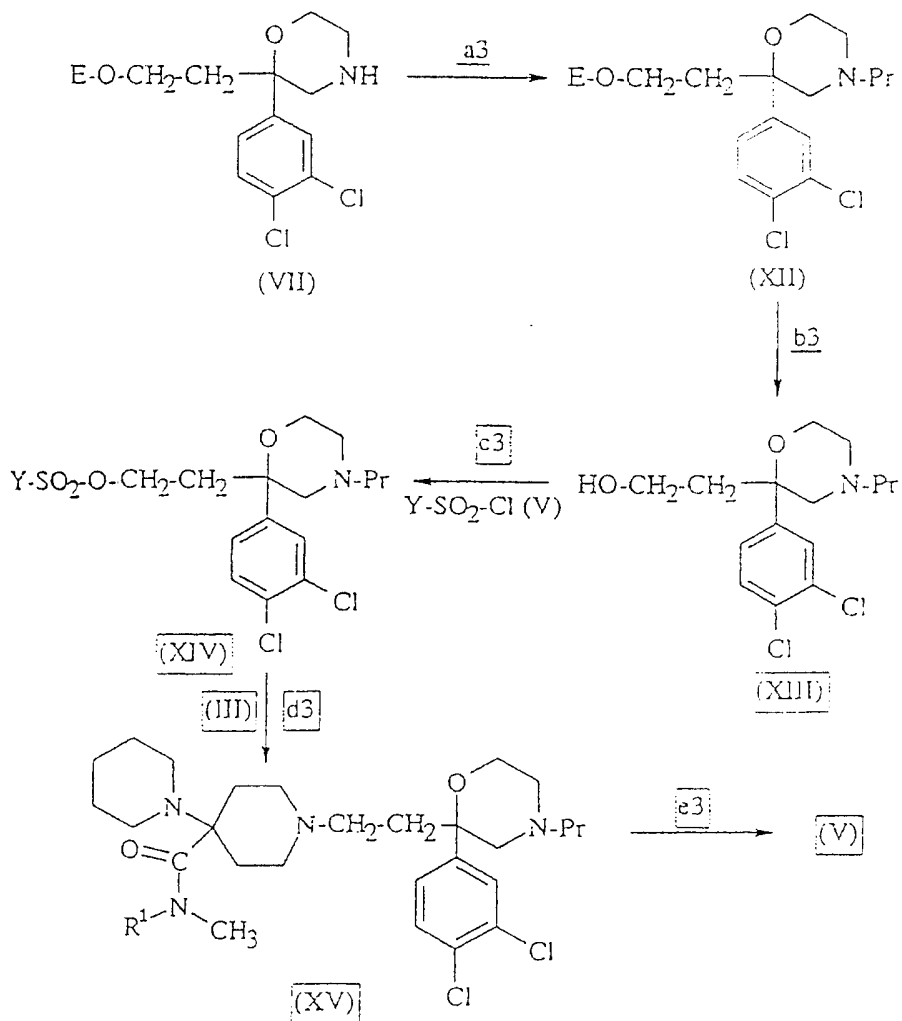


Schéma 3

Ak Pr je N-ochranná skupina, je zvolená z obvyklých N-ochranných skupín, ktoré sú odborníkovi v odbore dobre známe, ako sú napríklad *tert*-butoxykarbonylová skupina, benzyloxykarbonylová skupina alebo tritylová skupina.

Zlúčeniny všeobecného vzorca VI sú komerčne dostupné alebo je ich možné pripraviť známymi metódami. Tak napríklad kyselina 2-(2,3-dichlórfenyl)octová sa pripraví podľa ďalej uvedenej schémy 4, podľa postupov opísaných v príprave 1.1 v príkladoch uskutočnenia.

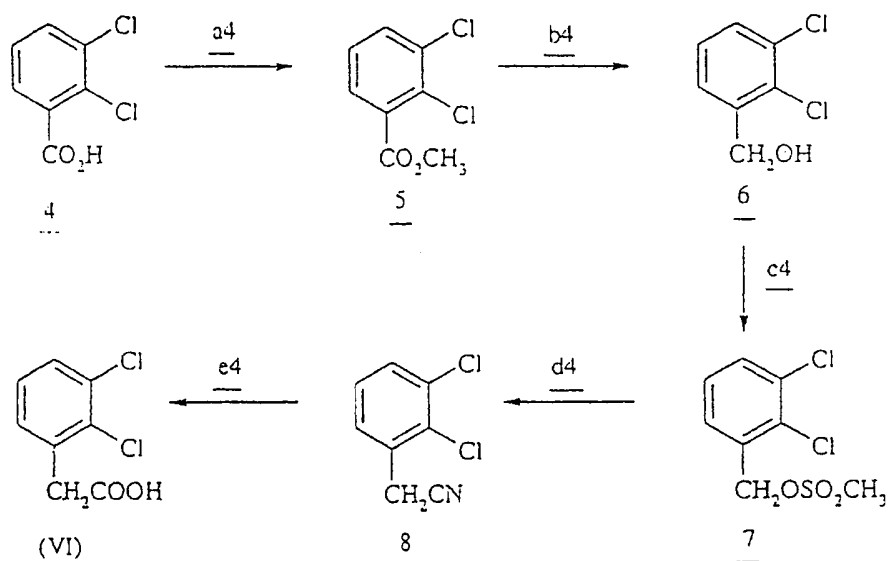


Schéma 4

Zlúčeniny všeobecného vzorca VII sú známe a je ich možné pripraviť známymi postupmi ako sú postupy opísané v spisoch WO 96/23787, WO 01/04105, WO 00/58292 alebo Tetrahedron: Asymmetry, 1988, 9, 3251-3262.

V priebehu ktoréhokolvek zo stupňov pri príprave zlúčenín všeobecného vzorca I alebo medziproduktov všeobecného vzorca II, III, IV, V alebo VI môže byť potrebné a/alebo žiaduce chrániť reaktívne alebo citlivé funkčné skupiny, ako sú aminové skupiny, hydroxylové skupiny alebo karboxylové skupiny, prítomné v ktoréhokolvek z použitých zlúčenín. Toto chránenie sa môže uskutočniť za použitia obvyklých ochranných skupín, opísaných v literatúre (Protective Groups in Organic Chemistry, J.F.W. McOmie, ed., Plenum Press, 1973; Protective Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene a P.G.M. Wutts, ed., John Wiley and Sons, 1991; alebo Protecting Groups, Kocienski P.J., 1994, Georg Thieme Verlag). Odštiepenie ochranných skupín sa môže uskutočniť vo vhodnom neskoršom stupni za použitia odborníkovi známych metód, bez toho aby bol tým zasiahnutý zvyšok molekuly.

Optické štiepenie racemických zmesí zlúčenín všeobecného vzorca I umožňuje izolovať enantioméry.

Je však výhodnejšie uskutočniť štiepenie racemických zmesí zlúčenín všeobecného vzorca VII ($E = H$) alebo alternatívne medziproduktu vhodného na prípravu zlúčeniny všeobecného vzorca VII metódami na prípravu zlúčenín všeobecného vzorca VII, opísanými v skôr uvedených publikáciách.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I zahŕňajú tiež také zlúčeniny, v ktorých jeden alebo niekoľko atómov vodíka alebo atómov uhlíka je nahradených ich rádioaktívnymi izotopmi, napríklad trítium alebo uhlíkom ^{14}C . Také značené zlúčeniny sú užitočné vo výskume, metabolických alebo farmakokinetických štúdiách alebo pri biochemických pokusoch ako receptorové ligandy.

Zlúčeniny podľa vynálezu sa podrobili biochemickým testom.

Afinita zlúčenín proti receptorom tachykinínu sa vyhodnocuje *in vitro* niekoľkými biochemickými testami za použitia radioligandov:

- 1) Väzba [^{125}I]BH-SP (látka P značená jódom-125 za použitia Boltonovho-Hunterovho činidla) k receptorom NK_1 ľudských lymfoblastických buniek (D.G. Payan a kol., J. Immunol., 1984, 133, 3260-3265);
- 2) Väzba [^{125}I]His-NKA ku klonovaným ľudským receptorom NK_2 , exprimovaným bunkami CHO (Y. Takeda a kol., J. Neurochem., 1992, 59, 740-745);
- 3) Väzba [^{125}I]His[MePhe⁷]NKB ku klonovaným ľudským receptorom NK_3 , exprimovaným bunkami CHO (Buell a kol., FEBS Letters, 1992, 299, 90-95).

Testy sa uskutočňujú ako opísali X. Emonds-Alt a kol., (Eur. J. Pharmacol. 1993, 250, 403-413; Life Sci., 1995, 56, PL 27-32).

Zlúčeniny podľa vynálezu slabo inhibujú väzbu látky P k receptorom NK_1 ľudských lymfoblastických buniek IM9. Inhibičná konštanta K_i pre receptory ľudských lymfoblastických buniek je

väčšia ako hodnota 8×10^{-9} M, alebo je jej rovná.

Zlúčeniny podľa vynálezu silne inhibujú väzbu [125 I]His-NKA ku klonovaným ľudským receptorom NK₂. Inhibičná konštanta K_i je menšia alebo rovná hodnote 5×10^{-10} M. Tak pre zlúčeninu z príkladu 1 sa K_i rovná 4×10^{-11} M.

Zlúčeniny podľa vynálezu silne inhibujú väzbu [125 I]His-[MePhe⁷]NKB ku klonovaným ľudským receptorom NK₃: inhibičná konštanta K_i je menšia alebo rovná hodnote 7×10^{-10} M. Tak pre zlúčeninu z príkladu 1 sa K_i rovná 4×10^{-11} M.

Doteraz známa zlúčenina α inhibuje väzbu [125 I]His-NKA ku klonovaným ľudským receptorom NK₂, pričom K_i je rovná 4×10^{-11} M, a tiež inhibuje väzbu [125 I]His[MePhe⁷]NKB ku klonovaným ľudským receptorom NK₃, pričom K_i je 2×10^{-9} M.

Zlúčeniny podľa predloženého vynálezu sa tiež vyhodnotili *in vivo* na zvieracích modeloch.

U tarbíkov sa otáčavé chovanie vyvolá intrastriatálnym podaním špecifického agonistu receptora NK₂, [Nle¹⁰]NKA(4-10); pozorovalo sa, že unilaterálna aplikácia [Nle¹⁰]NKA(4-10) do striata tarbíka vedie k silným kontralaterálnym rotáciám, ktoré sú inhibované zlúčeninami podľa vynálezu, podanými buď intraperitoneálne alebo orálne. Tento test sa uskutočňuje podľa M. Boncelet a kol., (Neurosci. Lett., 1993, 149, 40-42). V tomto teste sú zlúčeniny podľa vynálezu účinné v dávkach v rozsahu od 0,1 mg do 30 mg na kg. Tak napríklad pre zlúčeninu z príkladu 1 je dávka, ktorá spôsobí 50% účinok (ED₅₀), 2,9 mg na kg pri intraperitoneálnom podaní a ED₅₀ 6,5 mg na kg pri orálnom podaní.

U tarbíkov sa otáčavé chovanie vyvolá intrastriatálnym podaním špecifického agonistu receptora NK₃, senktidu; pozorovalo sa, že unilaterálna aplikácia senktidu do striata tarbíka vedie k silným kontralaterálnym rotáciám, ktoré sú inhibované zlúčeninami podľa vynálezu, podanými buď intraperitoneálne alebo orálne.

ne. Tento test sa uskutočňuje ako opísali X. Emonds-Alt a kol., (Life Sci., 1995, 56, PL27-PL32). V tomto teste sú zlúčeniny podľa vynálezu účinné v dávkach v rozsahu od 0,1 mg do 30 mg na kg. Tak napríklad pre zlúčeninu z príkladu 1 je ED₅₀ 2,8 mg na kg pri intraperitoneálnom podaní a 4,3 mg na kg pri orálnom podaní.

U potkanov aplikácia agonistami receptorov NK₂ v septe vyvoláva zvýšené uvoľňovanie acetylcholínu v hippocampe (test sa uskutočňuje podľa R. Steinberga a kol., Eur. J. Neurosci., 1998, 10, 2337-2345). Podobne ako u morčiat, lokálna aplikácia agonistami receptorov NK₃ do septa, vyvoláva zvýšené uvoľňovanie acetylcholínu v hippocampe (test sa uskutočňuje, ako opísal N. Marco a kol., Neuropeptides, 1998, 32, 481-488). Zlúčeniny podľa vynálezu blokujú tento vzostup v uvoľňovaní acetylcholínu, či už je spôsobený agonistom receptorov NK₂ alebo agonistom receptorov NK₃. Tak napríklad zlúčenina z príkladu 1 pri intraperitoneálnom podaní blokuje toto zvýšené uvoľňovanie acetylcholínu, spôsobené agonistom receptorov NK₂ u potkanov, alebo agonistom receptorov NK₃ u morčiat, v dávkach 0,1 až 0,3 mg/kg, respektíve 0,3 až 1 mg/kg.

U potkanov vynútený stres spôsobuje zvýšenie tkaninovej hladiny kyseliny 3,4-dihydroxyfenyloctovej (DCPAC) v prefrontálnej kôre (test sa uskutočňuje, ako opísal B.A. Morrow a kol., Eur. J. Pharmacol., 1993, 238, 255-262). Toto zvýšenie je blokované špecifickým antagonistom receptorov NK₂ ako je saredutant (X. Emonds-Alt a kol., Life Sci., 1992, 50, PL101-PL106) a je teda sprostredkované aktiváciou receptorov NK₂ endogénnym neurokinínom A. Pozorovalo sa, že zlúčenina z príkladu 1, podaná intraperitoneálne v dávke 1 mg/kg, toto zvýšenie celkom blokuje.

U morčiat intraperitoneálne podanie haloperidolu v dávke 1 mg/kg spôsobí zvýšenie počtu dopaminergných neurónov, ktoré sú spontánne aktívne ("population response") v oblasti A10 (VTA, "ventral tegmental area") mozgu, merané elektrofyzicologicky. Tento vzrast je sprostredkovaný aktiváciou receptorov NK₃ endo-

génnym neurokinínom B (C. Gueudet a kol., Synapse, 1999, 33, 71-79). Pozorovalo sa, že intraperitoneálne podanie zlúčeniny z príkladu 1 v dávke 0,1 až 1 mg/kg tento vzrast blokuje.

Všetky tieto farmakologické výsledky ukazujú, že zlúčeniny podľa vynálezu, zvlášť zlúčenina z príkladu 1, sú zmesoví antagonisti receptorov NK₂ a receptorov NK₃, blokujúci farmakologické účinky spôsobené neurokinínom A alebo neurokinínom B, či už sú aplikované exogénne alebo je ich endogénne uvoľňovanie vyprovokované. Ďalej tieto výsledky ukazujú, že zlúčeniny podľa vynálezu dobre prechádzajú hematoencefalickou bariérou.

Zlúčeniny podľa predloženého vynálezu sú hlavne aktívne zložky farmaceutických kompozícií, ktorých toxicita je kompatibilná s ich použitím ako liečiv.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I sa môžu užívať v denných dávkach 0,01 až 100 mg na kilogram hmotnosti liečeného cicavca, zvlášť v denných dávkach 0,1 až 50 mg/kg hmotnosti. U ľudských pacientov sa denná dávka výhodne pohybuje od 0,1 do 4000 mg na deň, najmä od 0,5 do 1000 mg na deň, v závislosti od veku liečeného jedinca alebo od toho, či liečba je profylaktického alebo terapeutického typu.

Na použitie ako liečiva sa zlúčeniny všeobecného vzorca I obvykle podávajú vo forme dávkových jednotiek. Tieto dávkové jednotky sú výhodne formulované vo farmaceutických kompozíciách, v ktorých je aktívna zložka zmiešaná s jedným alebo viacerými farmaceutickými excipientami.

Predložený vynález sa tak podľa ďalšieho z aspektov týka farmaceutických kompozícií, ktoré ako aktívnu zložku obsahujú zlúčeninu všeobecného vzorca I alebo niektorú z ich farmaceuticky prijateľných solí, solvátov a/alebo hydrátov.

Vo farmaceutických kompozíciách podľa predloženého vynálezu na orálnu, sublingválnu, inhalačnú, subkutánnu, intramuskulárnu,

intravenóznou, transdermálnu, lokálnu alebo rektálnu aplikáciu, sa aktívne zložky môžu podávať zvieratám aj ľuďom v jednotkových dávkových formách, v zmesi s obvyklými farmaceutickými nosičmi. Vhodné jednotkové formy na podanie zahŕňajú formy na orálne podávanie ako sú tablety, želatínové kapsuly, prášky, granuly a orálne roztoky alebo suspenzie, formy na sublingválne a bukálné podanie, aerosoly, formy na topickú aplikáciu, implantáty, formy na subkutánnu, intramuskulárnu, intravenóznou, intranazálnu alebo intraokulárnu aplikáciu, a formy na rektálnu aplikáciu.

Ak sa pripravuje tuhá kompozícia vo forme tabliet alebo želatínových kapsúl, pridá sa k aktívnej zložke, v mikronizovanom alebo inom stave, zmes farmaceutických excipientov, ktorá môže byť zložená z riedidiel ako je napríklad laktóza, mikrokryštalická celulóza, škrob, dikalciumfosfát, zo spojív, ako je napríklad polyvinylpyrolidón, hydroxypropylmetylcelulóza, z kypridiel ako je napríklad zosietený polyvinylpyrolidón, zosietená karboxymetylcelulóza, z klzných činidiel ako je silika, mastenec, z mazadiel ako je stearát horečnatý, kyselina stearová, tri-behenát glycerínu alebo stearylfumarát sodný.

K formulácii sa môžu pridať aj zmáčadlá alebo povrchovo aktívne látky ako je laurylsulfát sodný, polysorbát 80 alebo poloxamér 188.

Tablety sa môžu pripravovať rôznymi spôsobmi ako je priame lisovanie, granulácia za sucha, granulácia za vlhka alebo z taveniny.

Tablety môžu byť nepotahované alebo potahované cukrom (napríklad sacharózou) alebo rôznymi polymérmi alebo inými vhodnými materiálmi.

Tablety môžu mať okamžitý, oneskorený alebo predĺžený účinok v dôsledku prípravy polymérnych matric alebo v dôsledku použitia špeciálnych polymérov pri potahovaní.

Želatínové kapsuly môžu byť mäkké alebo tvrdé, potáhané alebo inak upravené tak, aby sa dosiahol okamžitý, oneskorený alebo predĺžený účinok (napríklad u enterickej formy).

Tieto kapsuly nemusia obsahovať len tuhé formulácie, uvedené skôr u tabliet, ale môžu obsahovať aj kvapaliny alebo polotuhé náplne.

Prostriedok vo forme sirupu alebo nápoja môže obsahovať aktívnu zložku spolu so sladidlom, najmä nekalorickým, s metylparabénom a propylparabénom ako antiseptikom, aj s chuťovo zvýrazňujúcou látkou a vhodným farbivom.

Prášky alebo granuly, dispergovateľné vo vode, môžu obsahovať aktívnu zložku v zmesi s dispergantami, zmáčadlami alebo suspendujúcimi činidlami ako sú polyvinylpyrolidón, práve tak ako so sladidlami alebo látkami, upravujúcimi chuť.

Na rektálnu aplikáciu sú užívané čapíky, pripravené so spojivami, ktoré sa topia pri teplote konečníka, napríklad s kakaovým maslom alebo s polyetylénglykolmi.

Na parenterálnu, intranazálnu alebo intraokulárnu aplikáciu sa používajú vodné suspenzie, izotonické solné roztoky alebo sterilné a injektabilné roztoky, ktoré obsahujú farmakologicky kompatibilné dispergenty a/alebo solubilizátory, napríklad propylénglykol.

Aby sa pripravil vodný roztok, ktorý je možné podať intravenózne, je možné použiť pomocné rozpúšťadlo ako je napríklad alkohol ako etanol, alebo glykol ako je polyetylénglykol alebo propylénglykol, a hydrofilnú povrchovo aktívnu látku ako je polysorbát 80 alebo poloxamér 188. Na prípravu olejového roztoku, ktorý je možné aplikovať intramuskulárnou injekciou, je možné solubilizovať aktívnu zložku triglyceridom alebo esterom glycerínu.

Na lokálnu aplikáciu sa môžu použiť krémy, masti, gély, očné

kvapky a spreje.

Na transdermálnu aplikáciu sa môžu použiť náplaste v multi-laminovanej forme alebo so zásobníkom, v ktorom aktívna zložka môže byť v alkoholickom roztoku, alebo sa môžu použiť spreje.

Na aplikáciu inhaláciou sa používa aerosol, ktorý obsahuje napríklad sorbitantrioléat alebo kyselinu olejovú, práve tak ako trichlórfluórmétán, dichlórfluórmétán, dichlórtetrafluóretán, náhražky freónu, alebo akýkoľvek iný prijateľný hnací plyn; tiež je možné použiť systém, obsahujúci aktívnu zložku samotnú alebo v kombinácii s excipientom, vo forme prášku.

Aktívna zložka môže byť tiež vo forme komplexu s cyklodextrínom, napríklad s α , β , γ -cyklodextrínom alebo 2-hydroxypropyl- β -cyklodextrínom.

Aktívna zložka môže byť tiež formulovaná vo forme mikrokapsúl alebo mikrogulôčok, prípadne s jedným alebo s niekoľkými nosičmi alebo pomocnými látkami.

Ako formy s predĺženým uvoľňovaním, ktoré sú vhodné v prípadoch chronickej terapie, sa môžu použiť implantáty. Tieto sa dajú pripraviť vo forme olejovej suspenzie alebo vo forme suspenzie mikrogulôčok v izotonickom médiu.

V každej dávkovej jednotke je aktívna zložka všeobecného vzorca I prítomná v množstvách, ktoré sú vhodné pre zamýšľanú dennú dávku. Všeobecne každá dávková jednotka sa vhodne nastaví podľa dávkovania a zamýšľaného typu aplikácie, napríklad vo forme tabliet, želatínových kapsúl a podobne, sáčikov, ampúl, sirupov a podobne, alebo kvapiek, a to tak, že dávková jednotka obsahuje od 0,1 do 1000 mg aktívnej zložky, výhodne od 0,5 do 250 mg, pri podaní raz až štyrikrát denne.

Aj keď tieto dávkovania reprezentujú príklady obvyklých situácií, môžu existovať prípady, kedy sú vhodné vyššie alebo nižšie

šie dávky a vynález sa týka aj takýchto dávkovaní. Podľa bežnej praxe, vhodné dávkovanie pre každého pacienta určuje lekár podľa spôsobu aplikácie, veku pacienta, jeho hmotnosti a jeho reakcie.

Podľa jedného z aspektov vynálezu sa predložený vynález týka použitia zlúčenín všeobecného vzorca I, alebo niektorej z ich farmaceuticky prijateľných solí, solvátov a/alebo hydrátov, na prípravu liekov určených na terapiu akéhokoľvek patologického stavu, pri ktorom sa zúčastní buď neurokinín A a/alebo receptory NK₂, alebo neurokinín B a/alebo receptory NK₃, alebo spolu neurokinín A a neurokinín B a/alebo receptory NK₂ a NK₃.

Podľa iného z aspektov sa predložený vynález týka použitia zlúčenín všeobecného vzorca I alebo niektorej z ich farmaceuticky prijateľných solí, solvátov a/alebo hydrátov na prípravu liekov určených na terapiu patologických stavov respiračného, gastrointestinálneho, močového, imunitného a kardiovaskulárneho systému aj centrálného nervového systému, práve tak ako na terapiu bolesti, migrény, zápalov, nevoľnosti a zvracania, a kožných ochorení.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I sú napríklad vhodné (bez toho aby tento výpočet bol obmedzujúci):

- ako analgetiká, zvlášť pri terapii traumatickej bolesti ako je pooperačná bolesť; neuralgia brachiálneho plexu; chronickej bolesti ako je artritická bolesť spôsobená osteoartritídou, reumatoidnou artritídou alebo psoriatickou artritídou; neuropatické bolesti ako je postherpetická neuralgia, trigeminálna neuralgia, segmentálna alebo interkostálna neuralgia, fibromyalgia, kausalgia, periférálna neuropatia, diabetická neuropatia, neuropatie spôsobené chemoterapiou, neuropatia súvisiaca s AIDS, okcipitálna neuralgia, genikulárna neuralgia alebo glozofaryngálna neuralgia; fantómové bolesti u amputácií; rôznych foriem bolesti hlavy ako je chronická alebo akútna migréna, temporomandibulárna bolesť, bolesť dutiny čelustnej, faciálna neuralgia alebo bolesť

zubov; bolesti spojené s rakovinou; bolesti vnútorných orgánov; gastrointestinálne bolesti; bolesti spôsobené stlačením nervu, bolesti spôsobené intenzívnou športovou aktivitou; dismenoreálne bolesti, menštruačné bolesti; bolesti spôsobené meningitídou alebo arachnoiditídou; muskuloskeletálne bolesti; bolesti v krížoch spôsobené spinálnou stenózou, vyskočenou platničkou alebo ischiasom; bolesti u chorých na angínu; bolesti spôsobené ankylóznym zápalom stavcov; bolesti spojené s dnou; bolesti spojené s popáleninami, zjazvením alebo so svrbivou dermatózou; bolesti talamu;

- ako protizápalové účinné látky, zvlášť na terapiu zápalov pri astme, chrípke, chronickej bronchitíde (zvlášť pri chronickej obštruktívnej bronchitíde a COPD (chronické obštruktívne pľúcne ochorenie), kašli, alergiách, bronchiálnych spazmov a reumatoidnej artritíde; zápalových ochorení gastrointestinálneho systému, napríklad Crohnovej choroby, ulceratívnej kolitídy, pankreatitídy, gastritídy, zápalu čriev, porúch spôsobených nesteroidnými protizápalovými látkami, zápalových a sekretorických následkov spôsobených bakteriálnymi infekciami, napríklad *Clostridium difficile*; zápalových ochorení kože, napríklad herpetických ochorení a ekzémov; zápalových ochorení močového mechúra ako je cystitída a inkontinencia; očných zápalov ako je zápal spojiviek a vitreoretinopatia; zubných zápalov ako je gingivitída a periodontitída;
- pri terapii alergických ochorení, zvlášť kožných ochorení ako je koprivka, kontaktná dermatitída, atopická dermatitída a respiračných ochorení ako je nádcha;
- pri terapii ochorení centrálného nervového systému, zvlášť psychóz ako je schizofrénia, mánia a demencia; kognitívnych porúch ako je Alzheimerova choroba, úzkosť, demencia spojená s AIDS; diabetických neuropatií; depresiách; Parkinsonovej chorobe; drogovej závislosti; zneužívaní liekov; porúch vedomia, porúch spánku, porúch denného rytmu, porúch nálady

- a epilepsie; Downovho syndrómu; Huntingtonovej chorey; somatických porúch súvisiacich so stresom; neurodegeneratívnych ochorení ako je Pickova choroba alebo Creutzfeldtova-Jacobova choroba; porúch súvisiacich s panikou, fóbiou alebo stresom;
- pri terapii zmien v permeabilite hematoencefalickej bariéry pri zápalových a autoimunitných pochodoch v centrálnom nervovom systéme, napríklad pri infekciách súvisiacich s AIDS;
 - ako svalové relaxans a protikrčový prostriedok;
 - pri terapii akútnej alebo oneskorenej a predvídanej nevoľnosti a zvracania, napríklad nevoľnosti a zvracania, spôsobeného liečivami ako sú liečivá používané pri chemoterapii rakoviny; radiačnej terapii v priebehu ožarovania hrudníka alebo brucha pri terapii rakoviny alebo karcinoidózy; použitím jedu; toxínmi, vyvolanými metabolickými alebo infekčnými poruchami ako je gastritída alebo vytvorenými pri bakteriálnej alebo vírusovej gastrointestinálnej infekcii; v priebehu tehotenstva; pri vestibulárnych poruchách ako je cestovná choroba, vertigo alebo Ménièreova choroba; pri pooperačných ochoreniach; pri nevoľnosti a zvracaní vyvolanom dialýzou alebo prostaglandínmi; pri gastrointestinálnych obštrukciách; pri zníženej gastrointestinálnej motilite; pri viscerálnej bolesti spôsobenej infarktom myokardu alebo peritonitídou; pri migréne; pri výškovej chorobe; pri užití opiátových analgetík ako je morfin; pri gastroezofagálnom refluxe; pri kyslých tráviacich ťažkostiach alebo po nadmernom jedle a pití, pri žalúdočnej kyslosti, pri opakovanom zvracaní, pri pálení záhy, napríklad episodickým alebo nočnom pálení záhy, alebo pri pálení záhy, spôsobenom jedlom a dyspepsiou;
 - pri terapii ochorení gastrointestinálneho systému ako sú syndróm dráždivého tračníka, gastrické a duodenálne vredy, pažerákové vredy, hnačka, hypersekrécia, lymfómy, gastritída, gastro-ezofagálny reflux, neschopnosť udržať stolicu a Hirschsprungova choroba;

- pri terapii kožných ochorení ako sú psoriáza, svrbenie a spáleniny, zvlášť spáleniny slnkom;
- pri terapii ochorení kardiovaskulárneho systému ako sú hypertenzia, vaskulárne aspekty migrény, opuchy, trombóza, angína pectoris, vaskulárne krče, obehové ochorenia spôsobené vazodilatáciou, Raynaudova choroba, fibróza, kolagénové choroby a ateroskleróza, preeklampsia;
- pri terapii malobukového a veľkobukového karcinómu pľúc; rakoviny prsníka; mozgových nádorov; adenokarcinómov urogenitálnej oblasti; pri adjuvantnej terapii na prevenciu metastáz;
- pri terapii demyelinizačných ochorení ako je roztrúsená skleróza alebo amyotrofná laterálna skleróza;
- pri terapii ochorení imunitného systému, spojených s potlačením alebo stimuláciou funkcií imunitných buniek, ako je napríklad reumatoidná artritída, psoriáza, Crohnova choroba, diabetes, lupus a odmietavé reakcie po transplantácii;
- pri terapii porúch močenia, zvlášť pollakisúrie, stresovej inkontinencie, nutkavej inkontinencie, alebo popôrodnej inkontinencie;
- pri terapii histiocytickej retikulózy, napríklad v lymfatických tkanivách;
- ako anorexigenický prostriedok;
- pri terapii emfyzému; Reiterovej choroby; hemoroidov;
- pri terapii očných porúch ako je glaukóm, očná hypertenzia, myóza a nadmerné slzenie;
- pri terapii alebo prevencii mŕtvice, epilepsie, kraniálnej traumy, miechovej traumy, mozgových ischemických poškodení spôsobených vaskulárnym záchvatom alebo oklúziou;
- pri terapii porúch srdcovej frekvencie a rytmu, zvlášť porúch spôsobených bolesťou a stresom;

- pri terapii senzitivnej kože a na prevenciu alebo boj proti dráždeniu kože alebo slizníc, lupinám, erytému alebo svrbeniu;
- pri terapii neurologických kožných porúch ako sú lišaje, svrblavka, svrblavá toxidermia a ťažké svrbenie neurogénneho pôvodu;
- pri terapii vredov a všetkých ochorení, spôsobených *Helicobacter pylori* alebo ureázopozitívnymi gramnegatívnymi baktériami;
- pri terapii ochorení spôsobených angiogenezou alebo pri ktorých je angiogéza symptómom;
- pri terapii očnej a/alebo palpebrálnej algie a/alebo očnej alebo palpebrálnej dysestézie;
- ako antiperspirant.

Predložený vynález sa týka tiež spôsobu terapie uvedených ťažkostí za použitia dávok, uvedených skôr.

Farmaceutické prostriedky podľa predloženého vynálezu môžu tiež obsahovať ďalšie aktívne látky, vhodné na terapiu ochorení alebo porúch, uvedených skôr, napríklad bronchodilatačné látky, antitusiká, antihistaminiká, protizápalové látky, antiemetiká a chemoterapeutiká.

Nasledujúce postupy a príklady ilustrujú predložený vynález, bez toho aby ho však akokoľvek obmedzovali.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Použité skratky:

BOP	benzotriazol-1-yloxytris(dimetylamino)fosfónium-hexafluórfosfát
DMSO	dimetylsulfoxid

silika H silikagél 60H (Merck, Darmstadt)

TFA kyselina trifluóroctová

Spektrá protónovej nukleárnej magnetickej rezonancie (^1H NMR) sú merané pri 200 MHz v DMSO-d_6 s použitím signálu DMSO-d_6 ako štandardu. Chemické posuny δ sú udané v ppm (parts per million). Pozorované signály sú opísané nasledovne:

s: singlet; bs: široký singlet; t: triplet; q: kvartet; m: nerozdelený komplex; mt: multiplet.

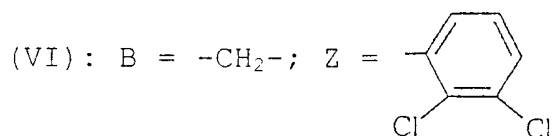
NMR spektrá potvrdzujú štruktúry pripravených zlúčenín.

Postupy

1. Príprava zlúčenín všeobecného vzorca VI

Príprava 1.1

Kyselina 2-(2,3-dichlórfenyl)octová



A) Metylester kyseliny 2,3-dichlórbenzoovej

6 ml koncentrovanej kyseliny sírovej sa pridá k roztoku 25,08 g kyseliny 2,3-dichlórbenzoovej v 125 ml metanolu a zmes sa potom cez noc zahrieva do varu pod spätným chladičom. Reakčná zmes sa zahustí vo vákuu, zvyšok sa rozloží vodou, zalkalizuje sa prídavkom 10% roztoku NaHCO_3 a extrahuje sa éterom. Organická fáza sa premyje dvakrát vodou, vysuší sa nad Na_2SO_4 a rozpúšťadlo sa odparí vo vákuu. Získa sa tak 25,68 g požadovaného produktu.

B) 2,3-Dichlórbenzylalkohol

Suspenzia 10,56 g hydridu lítnohlinitého v 125 ml tetrahydrofuránu sa ochladí na 0°C a prikvapká sa roztok 25,68 g zlúčeniny, získanej v predchádzajúcom stupni, v 100 ml tetrahydrofuránu. Zmes sa nechá zahriať na laboratórnu teplotu a mieša sa ešte 2 hodiny pri tejto teplote. Potom sa zmes zriedi pridaním 250 ml tetrahydrofuránu, hydrolyzuje sa pridaním 11 ml vody, 11 ml 4N NaOH a 33 ml vody, a nechá sa stáť cez noc pri laboratórnej teplote. Potom sa anorganické soli odfiltrujú a filtrát sa zahustí vo vákuu. Po vysušení vo vákuu pri 30°C sa získa 21,54 g požadovaného produktu.

C) 2,3-Dichlórbenzylmetánsulfonát

Roztok 21,54 g zlúčeniny, získanej v predchádzajúcom stupni, a 18,6 ml trietylamínu v 150 ml dichlórmetánu sa ochladí v ľadovom kúpeli a k nemu sa pri teplote nižšej ako 10°C prikvapká roztok 10,4 ml metánsulfonylchloridu v 50 ml dichlórmetánu a zmes sa mieša tak dlho, pokiaľ sa nezohreje na laboratórnu teplotu. Po zahustení vo vákuu sa zvyšok extrahuje éterom a éterická fáza sa premyje dvakrát pufrom pH 2, potom nasýteným roztokom NaCl, vysuší sa nad Na₂SO₄ a rozpúšťadlo sa odparí vo vákuu. Získa sa tak 29,25 g požadovaného produktu.

D) 2,3-Dichlórfenylacetonitril

10,1 g 97% kyanidu draselného sa pridá k roztoku 29,25 g zlúčeniny, získanej v predchádzajúcom stupni, v 200 ml etanolu a 50 ml vody, a zmes sa zahrieva 2 hodiny do varu pod spätným chladičom. Potom sa zahustí vo vákuu, zvyšok sa extrahuje etylacetátom, organická fáza sa premyje štyrikrát vodou, nasýteným roztokom NaCl, vysuší sa nad Na₂SO₄ a rozpúšťadlo sa odparí vo vákuu. Zvyšok sa vyberie do 200 ml pentánu a extrakt sa nechá cez noc kryštalizovať za miešania. Vylúčená látka sa odsaje a vysuší sa vo vákuu. Získa sa tak 17,17 g požadovaného produktu.

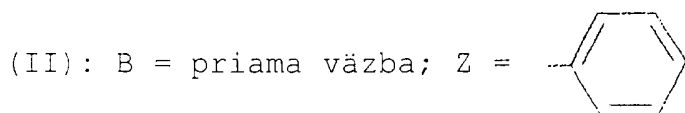
E) Kyselina 2-(2,3-dichlórfenyl)octová

Roztok 24,23 g KOH v 74 ml vody sa pridá k roztoku 17,17 g zlúčeniny, získanej v predchádzajúcom stupni, v 188 ml etanolu a zmes sa cez noc zahrieva do varu pod spätným chladičom. Potom sa zmes zahustí vo vákuu, zvyšok sa vyberie do 100 ml vody, vodná fáza sa premyje trikrát éterom, potom sa vodná fáza okyslí na pH 1 prídavkom koncentrovanej kyseliny soľnej a produkt sa nechá vykryštalizovať za miešania v ľadovom kúpeli. Vylúčená látka sa odsaje, premyje vodou a vysuší vo vákuu pri 40°C. Získa sa 17,17 g požadovaného produktu.

2. Príprava zlúčenín všeobecného vzorca II

Príprava 2.1

2-[4-Benzoyl-2-(3,4-dichlórfenyl)morfolin-2-yl]acetaldehyd,
jediný izomér



A) 2-[2-(3,4-Dichlórfenyl)morfolin-2-yl]etylbenzoát, ľavotočivý izomér

Táto zlúčenina sa pripraví podľa postupu opísaného v príprave 1.1 v spise WO 00/58292.

B) [2-(3,4-Dichlórfenyl)-2-(2-hydroxyetyl)morfolin-4-yl](fenyl)metanón, jediný izomér

Roztok 4 g zlúčeniny, získanej v predchádzajúcom stupni a 1,5 ml trietylamínu v 100 ml dichlórmétanu sa ochladí na 0°C, prikvapká sa roztok 1,41 g benzoylchloridu v 10 ml dichlórmétanu a zmes sa mieša 30 minút. Potom sa reakčná zmes zahustí vo vákuu, zvyšok sa extrahuje éterom, organická fáza sa premyje postupne vodou, roztokom pufru pH 2, vodou a nasýteným roztokom NaCl, vysuší sa nad Na₂SO₄ a roztok sa odparí vo vákuu. Takto

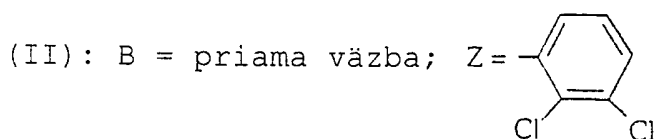
získaný olejovitý zvyšok sa vyberie do 70 ml 95% etanolu, pridá sa 2,5 ml 30% roztoku NaOH a zmes sa mieša 1 hodinu pri laboratórnej teplote. Po zahustení vo vákuu sa zvyšok extrahuje etylacetátom, organická fáza sa premyje trikrát vodou a potom nasýteným roztokom NaCl, vysuší sa nad Na₂SO₄ a rozpúšťadlo sa odparí vo vákuu. Získajú sa tak 4 g požadovaného produktu.

C) 2-[4-Benzoyl-2-(3,4-dichlórfenyl)morfolin-2-yl]acetaldehyd, jediný izomér

Roztok 1,85 g zlúčeniny, získanej v predchádzajúcom stupni a 2,25 ml dimetylsulfoxidu v 25 ml dichlórmetánu sa v dusíkovej atmosfére ochladí na -60°C, prikvapká sa 1,38 ml oxalylchloridu a zmes sa mieša 2 hodiny pri -60°C. Potom sa pridá 4,42 ml trietylaminu a zmes sa mieša, pokiaľ sa nezohreje na laboratórnu teplotu. Reakčná zmes sa zriedi prídavkom dichlórmetánu, organická fáza sa premyje vodou, 10% roztokom Na₂CO₃, dvakrát vodou, nasýteným roztokom NaCl a vysuší sa nad Na₂SO₄. Odparením rozpúšťadla sa získa 1,7 g požadovaného produktu.

Príprava 2.2

2-[4-(2,3-Dichlórbenzoyl)-2-(3,4-dichlórfenyl)morfolin-2-yl]-acetaldehyd, jediný izomér



A) (2,3-Dichlórfenyl)[2-(3,4-dichlórfenyl)-2-(2-hydroxyetyl)-morfolin-4-yl]metanón, jediný izomér

3,3 g BOP sa pridajú k roztoku 2,5 g zlúčeniny, získanej v stupni A prípravy 2.1, 1,2 g kyseliny 2,3-dichlórbenzoovej a 0,75 g trietylaminu v 50 ml dichlórmetánu a zmes sa mieša 30 minút pri laboratórnej teplote. Po zahustení vo vákuu sa zvyšok extrahuje etylacetátom, organická fáza sa premyje vodou, pufrom pH 2, a znova vodou, vysuší sa nad Na₂SO₄ a rozpúšťadlo sa

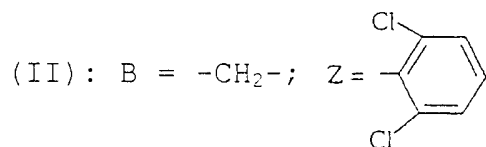
odparí vo vákuu. Zvyšok sa vyberie do 30 ml metanolu, pridajú sa 3 ml 30% roztoku NaOH a zmes sa mieša 30 minút pri laboratórnej teplote. Po zahustení vo vákuu sa zvyšok extrahuje éterom, vysuší sa nad Na_2SO_4 a rozpúšťadlo sa odparí vo vákuu. Zvyšok sa podrobí chromatografii na silikagéli H, elúcia gradientom dichlórmetán-metanol od 100/0,1 (obj./obj.) do 100/1 (obj./obj.). Získa sa tak 1,55 g požadovaného produktu.

B) 2-[4-(2,3-Dichlórbenzoyl)-2-(3,4-dichlórfenyl)morfolin-2-yl]acetaldehyd, jediný izomér

Roztok 1,5 g zlúčeniny, získanej v predchádzajúcom stupni a 1,5 g dimetylsulfoxidu v 20 ml dichlórmetánu sa ochladí na -60°C , prikvapká sa 1,25 g oxalylchloridu a zmes sa mieša 1 hodinu pri -60°C . Potom sa pridajú 2 g trietylamínu a zmes sa mieša, pokiaľ sa nezohreje na laboratórnu teplotu. Reakčná zmes sa extrahuje dichlórmetánom, organická fáza sa premyje 1N HCl, vodou, a suší sa nad Na_2SO_4 . Odparením rozpúšťadla vo vákuu sa získa 1,4 g požadovaného produktu.

Príprava 2.3

2-[2-(3,4-Dichlórfenyl)-4-[2-(2,6-dichlórfenyl)acetyl]morfolin-2-yl]acetaldehyd, jediný izomér



A) 2-[2-(3,4-Dichlórfenyl)-4-[2-(2,6-dichlórfenyl)acetyl]morfolin-2-yl]etylbenzoát, jediný izomér

Roztok 4 g zlúčeniny, získanej v stupni A prípravy 2.1, v 43 ml dichlórmetánu sa ochladí na 0°C , pridá sa 2,16 g kyseliny 2-(2,6-dichlórfenyl)octovej, nasledovanej roztokom 3 ml trietylamínu v 50 ml dichlórmetánu a 4,7 g BOP, a zmes sa potom mieša, až sa zohreje na laboratórnu teplotu. Po zahustení vo vákuu sa zvyšok extrahuje etylacetátom, organická fáza sa premy-

je 2N HCl, vodou, 10% roztokom Na₂CO₃, vodou, nasýteným roztokom NaCl, vysuší sa nad Na₂SO₄ a rozpúšťadlo sa odparí vo vákuu. Získa sa tak 6 g požadovaného produktu.

B) 2-(2,6-Dichlórfenyl)-1-[2-(3,4-dichlórfenyl)-2-(2-hydroxyetyl)morfolin-4-yl]-1-etanón, jediný izomér

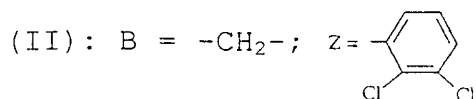
Zmes 6 g zlúčeniny, získanej v predchádzajúcom stupni a 100 ml metanolu sa zohreje do varu pod spätným chladičom, pridá sa 3,5 ml 30% roztoku NaOH a zmes sa zahrieva 1 hodinu do varu pod spätným chladičom za miešania. Potom sa zahustí vo vákuu, zvyšok sa rozpustí vo vode, extrahuje sa etylacetátom, organická fáza sa premyje dvakrát vodou, nasýteným roztokom NaCl, vysuší sa nad Na₂SO₄ a rozpúšťadlo sa odparí vo vákuu. Zvyšok sa podrobí chromatografii na silikagéli H, elúcia dichlórmétanom a potom gradientom dichlórmétan-metanol od 100/1 (obj./obj.) do 100/3 (obj./obj.). Získa sa tak 2,42 g požadovaného produktu.

C) 2-[2-(3,4-Dichlórfenyl)-4-[2-(2,6-dichlórfenyl)acetyl]morfolin-2-yl]acetaldehyd, jediný izomér

Zmes 0,6 ml oxalylchloridu a 11 ml dichlórmétanu sa ochladí na -60°C a pridá sa roztok 1,2 ml dimetylsulfoxidu v 5 ml dichlórmétanu. Potom sa prikvapká roztok 2,42 g zlúčeniny, získanej v predchádzajúcom stupni a 1,6 ml dimetylsulfoxidu v 11 ml dichlórmétanu a zmes sa mieša 30 minút pri -50°C. Potom sa pridá 4,6 ml trietylamínu a zmes sa mieša, až dosiahne laboratórnu teplotu. Reakčná zmes sa extrahuje dichlórmétanom, organická fáza sa premyje 2N HCl, vodou, 10% roztokom Na₂CO₃, vodou, nasýteným roztokom NaCl, vysuší sa nad Na₂SO₄ a rozpúšťadlo sa odparí vo vákuu. Získa sa tak 2,24 g požadovaného produktu.

Príprava 2.4

2-[2-(3,4-Dichlórfenyl)-4-[2-(2,3-dichlórfenyl)acetyl]morfolin-2-yl]acetaldehyd, jediný izomér



A) 2-[2-(3,4-Dichlórfenyl)-4-[2-(2,3-dichlórfenyl)acetyl]morfolin-2-yl]etylbenzoát, jediný izomér

Zlúčenina sa pripraví postupom opísaným v stupni A v príprave 2.3, a to zo 4,9 g zlúčeniny, získanej v stupni A v príprave 2.1, v 52 ml dichlórmétanu, 2,67 g zlúčeniny získanej v príprave 1.1, roztoku 3,62 ml trietylamínu v 36 ml dichlórmétanu a 5,76 g BOP. Získa sa 7,11 g produktu.

B) 2-(2,3-Dichlórfenyl)-1-[2-(3,4-dichlórfenyl)-2-(2-hydroxyetyl)morfolin-4-yl]-1-etanón, jediný izomér

5 ml 30% roztoku NaOH sa pridá k roztoku 7,11 g zlúčeniny, získanej v predchádzajúcom stupni, v 100 ml metanolu a zmes sa mieša 1 hodinu pri laboratórnej teplote. Po zahustení vo vákuu sa zvyšok extrahuje etylacetátom, organická fáza sa premyje dvakrát vodou, nasýteným roztokom NaCl, vysuší sa nad Na_2SO_4 a rozpúšťadlo sa odparí vo vákuu. Zvyšok sa podrobí chromatografii na silikagéli H, elúcia dichlórmétanom a potom zmesou dichlórmétan-metanol (100:1; obj./obj.). Získa sa 2,21 g požadovaného produktu.

C) 2-[2-(3,4-Dichlórfenyl)-4-[2-(2,3-dichlórfenyl)acetyl]morfolin-2-yl]acetaldehyd, jediný izomér

Táto zlúčenina sa pripraví postupom, opísaným v stupni C v príprave 2.3, a to z 0,5 ml oxalylchloridu v 10 ml dichlórmétanu, roztoku 1,02 ml dimetylsulfoxidu v 5 ml dichlórmétanu, roztoku 2,21 g zlúčeniny, pripravenej v predchádzajúcom stupni a 1,43 ml dimetylsulfoxidu v 10 ml dichlórmétanu a 4,2 ml trietylamínu. Získa sa tak 2,1 g požadovaného produktu.

3. Príprava zlúčenín všeobecného vzorca III

Príprava 3.1

N,N-Dimetyl-4-(piperidin-1-yl)piperidin-4-karboxamid

(III): $R^1 = -CH_3$

A) 1-Benzyl-4-kyano-4-(piperidin-1-yl)piperidín

Roztok 5,3 g kyanidu sodného v 20 ml vody sa prikvapká pri laboratórnej teplote k roztoku 18,6 g 1-benzylpiperidin-4-ónu a 12,16 g hydrochloridu piperidínu v 25 ml metanolu a 25 ml vody a zmes sa mieša 48 hodín pri laboratórnej teplote. Vzniknutá zrazenina sa odsaje, premyje vodou a vysuší vo vákuu. Získa sa tak 27 g požadovaného produktu.

B) 1-Benzyl-4-(piperidin-1-yl)piperidín-4-karboxamid

28,3 g zlúčeniny, získanej v predchádzajúcom stupni, sa pridá k 80 ml 95% kyseliny sírovej a zmes sa zahrieva 10 minút na 100°C. Po ochladiení na laboratórnu teplotu sa reakčná zmes naleje na ľad, nastaví sa na pH 7 prídavkom 25% roztoku NH_4OH , extrahuje sa dichlórmetánom, organická fáza sa premyje vodou, nasýteným roztokom NaCl, vysuší sa nad Na_2SO_4 a rozpúšťadlo sa odparí vo vákuu. Zvyšok sa rozpustí v acetóne, mieša sa 2 hodiny pri laboratórnej teplote a vylúčená zrazenina sa odsaje. Získa sa tak 20,8 g požadovaného produktu.

C) N,N-Dimetyl-1-benzyl-4-(piperidin-1-yl)piperidin-4-karboxamid a N-metyl-1-benzyl-4-(piperidin-1-yl)piperidin-4-karboxamid

Roztok 9,87 g zlúčeniny, získanej v predchádzajúcom stupni, v 120 ml tetrahydrofuránu sa prikvapká pri laboratórnej teplote k suspenzii 3,6 g hydridu sodného (60% olejová suspenzia) v 120 ml tetrahydrofuránu a zmes sa 2 hodiny zahrieva na 60°C. Po ochladiení na laboratórnu teplotu sa prikvapká roztok 8,52 g metyljodidu v 60 ml dimetylformamidu a zmes sa mieša 4 hodiny pri laboratórnej teplote. Potom sa reakčná zmes naleje na ľad, extrahuje sa éterom, organická fáza sa premyje vodou, vysuší sa nad Na_2SO_4 a rozpúšťadlo sa odparí vo vákuu. Zvyšok sa chromato-

grafuje na silikagéli H v sústave dichlórmetán-metanol-NH₄OH (100:1:0,1; obj./obj./obj.), čím sa získajú:

ako najmenej polárna zlúčenina: N,N-dimetyl-1-benzyl-4-(piperidin-1-yl)piperidín-4-karboxamid (6 g);

ako najpolárnejšia zlúčenina: N-metyl-1-benzyl-4-(piperidín-1-yl)piperidín-4-karboxamid (2,6 g).

D) N,N-Dimetyl-4-(piperidín-1-yl)piperidín-4-karboxamid

Zmes 5,9 g najmenej polárnej zlúčeniny, získanej v predchádzajúcom stupni, 3,4 g mravčanu amónneho, 1,5 g 10% paládia na uhlí a 60 ml metanolu sa mieša 3 hodiny pri laboratórnej teplote. Katalyzátor sa odfiltruje na celite® a filtrát sa zahustí vo vákuu. Po vysušení vo vákuu pri 60°C sa získa 1,9 g požadovaného produktu.

Príprava 3.2

Formiát N-metyl-4-(piperidín-1-yl)piperidín-4-karboxamidu

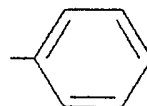
(III), HCOOH: R¹ = H

Zmes 4 g najpolárnejšej zlúčeniny, získanej v stupni C v príprave 3.1, 2,43 g mravčanu amónneho, 1 g 10% paládia na uhlí a 50 ml metanolu sa mieša 30 minút pri laboratórnej teplote. Katalyzátor sa odfiltruje na celite® a filtrát sa zahustí vo vákuu. Po vysušení vo vákuu sa získa 2,6 g požadovaného produktu.

Príklad 1

Dihydrochlorid N,N-dimetyl-1-[2-[4-benzoyl-2-(3,4-dichlórfenyl)-morfolin-2-yl]etyl]-4-(piperidin-1-yl)piperidín-4-karboxamidu, pravotočivý izomér

(I), 2HCl: $R^1 = -CH_3$; B = priama väzba; Z =



0,6 g zlúčeniny, získanej v príprave 3.1, sa pridá k roztoku 0,8 g zlúčeniny, získanej v príprave 2.1, v 15 ml dichlórmétanu, potom sa pridá 0,9 g triacetoxyborohydridu sodného a 8 kvapiek kyseliny octovej a zmes sa mieša cez noc pri laboratórnej teplote. Reakčná zmes sa alkalizuje prídavkom 10% roztoku Na_2CO_3 , extrahuje sa dichlórmétanom, organická fáza sa premyje trikrát vodou, nasýteným roztokom NaCl, vysuší sa nad Na_2SO_4 a rozpúšťadlo sa odparí vo vákuu. Zvyšok sa podrobí chromatografii na silikagéli H, elúcia gradientom dichlórmétán-metanol od 100:0,5 (obj./obj.) do 100:2 (obj./obj.). Získaný produkt sa vyberie do nasýteného éterického roztoku chlorovodíka a rozpúšťadlo sa odparí vo vákuu. Po kryštalizácii zo zmesi pentán-izoéter sa získa 0,45 g požadovaného produktu.

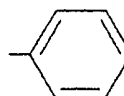
$[\alpha]_D^{20} = + 14,4^\circ$ (c = 0,25; metanol).

1H NMR: DMSO- d_6 , TFA, 350 °K: δ (ppm): 1,3 až 1,8: m: 6 H; 2,0 až 3,3: m: 20 H; 3,3 až 4,2: m: 8 H; 7,2 až 7,7: m: 8 H.

Príklad 2

Dihydrochlorid N-metyl-1-[2-[4-benzoyl-2-(3,4-dichlórfenyl)morfolin-2-yl]etyl]-4-(piperidin-1-yl)piperidín-4-karboxamidu, pravotočivý izomér

(I), 2HCl: $R^1 = H$; B = priama väzba; Z =



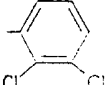
Zlúčenina sa pripraví postupom, opísaným v príklade 1, a to z 0,58 g zlúčeniny, získanej v príprave 2.1, 15 ml dichlórmétá-

nu, 0,345 g zlúčeniny, získanej v príprave 3.2, 0,65 g triacetoxymorfolohydridu sodného a 8 kvapiek kyseliny octovej. Po kryštalizácii zo zmesi pentán-izoéter sa získa 0,6 g požadovaného produktu.

$[\alpha]_D^{20} = + 13,6^\circ$ ($c = 0,25$; metanol).

Príklad 3

Dihydrochlorid N,N-dimetyl-1-[2-[4-(2,3-dichlórbenzoyl)-2-(3,4-dichlórphenyl)morfolin-2-yl]etyl]-4-(piperidin-1-yl)piperidín-4-karboxamidu, ľavotočivý izomér

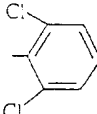
(I), 2HCl : $R^1 = -CH_3$; B = priama väzba; Z = 

Zlúčenina sa pripraví postupom, opísaným v príklade 1, a to z 0,75 g zlúčeniny, získanej v príprave 2.2, 20 ml dichlórmetánu, 0,43 g zlúčeniny, získanej v príprave 3.1, 0,7 g triacetoxymorfolohydridu sodného a 8 kvapiek kyseliny octovej. Po kryštalizácii zo zmesi dichlórmetán-éter sa získa 0,8 g požadovaného produktu.

$[\alpha]_D^{20} = - 5,4^\circ$ ($c = 0,5$; metanol).

Príklad 4

Dihydrochlorid N,N-dimetyl-1-[2-[4-(2,6-dichlórphenyl)acetyl]-2-(3,4-dichlórphenyl)morfolin-2-yl]etyl]-4-(piperidin-1-yl)piperidín-4-karboxamidu, pravotočivý izomér

(I), 2HCl: $R^1 = -CH_3$; B = $-CH_2-$; Z = 

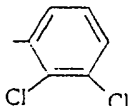
Zlúčenina sa pripraví postupom, opísaným v príklade 1, a to z 0,45 g zlúčeniny, získanej v príprave 2.3, 50 ml dichlórmetánu, 0,28 g zlúčeniny, získanej v príprave 3.1, 0,424 g triacetoxymorfolohydridu sodného a 3 kvapiek kyseliny octovej. Po kryšta-

lizácii z éteru sa získa 0,419 g požadovaného produktu.

$[\alpha]_D^{20} = + 7,6^\circ$ ($c = 0,25$; metanol).

Príklad 5

Dihydrochlorid N,N-dimetyl-1-[2-[4-[2-(2,3-dichlórfenyl)acetyl]-2-(3,4-dichlórfenyl)morfolin-2-yl]etyl]-4-(piperidin-1-yl)piperidín-4-karboxamidu, pravotočivý izomér, dihydrát

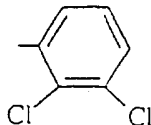
(I), 2HCl: $R^1 = -CH_3$; $B = -CH_2$; $Z =$ 

Zlúčenina sa pripraví postupom, opísaným v príklade 1, a to z 0,5 g zlúčeniny, získanej v príprave 2.4, 7 ml dichlórmétánu, 0,312 g zlúčeniny, získanej v príprave 3.1, 0,47 g triacetoxyborohydridu sodného a 3 kvapiek kyseliny octovej. Po kryštalizácii z éteru sa získa 0,446 g požadovaného produktu.

$[\alpha]_D^{20} = + 8,8^\circ$ ($c = 0,25$; metanol).

Príklad 6

Dihydrochlorid N-metyl-1-[2-[4-[2-(2,3-dichlórfenyl)acetyl]-2-(3,4-dichlórfenyl)morfolin-2-yl]etyl]-4-(piperidin-1-yl)piperidín-4-karboxamidu, pravotočivý izomér, dihydrát

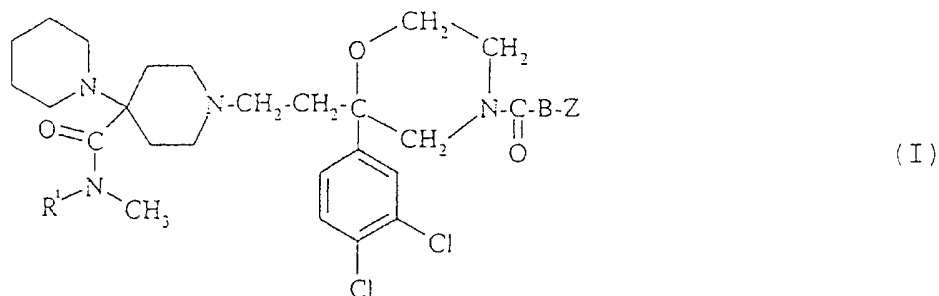
(I), 2HCl: $R^1 = H$; $B = -CH_2-$; $Z =$ 

Zlúčenina sa pripraví postupom, opísaným v príklade 1, a to z 0,6 g zlúčeniny, získanej v príprave 2.4, 60 ml dichlórmétánu, 0,3 g zlúčeniny, získanej v príprave 3.2, 0,56 g triacetoxyborohydridu sodného a 3 kvapiek kyseliny octovej. Po kryštalizácii z éteru sa získa 0,556 g požadovaného produktu.

$[\alpha]_D^{20} = + 8^\circ$ ($c = 0,25$; metanol).

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Zlúčenina všeobecného vzorca I



kde

R¹ je atóm vodíka alebo metylová skupina;

B je priama väzba alebo skupina -CH₂-;

Z je fenylová skupina, 2,3-dichlórfenylová skupina alebo 2,6-dichlórfenylová skupina;

a jej soli s anorganickými alebo organickými kyselinami, jej solváty a/alebo jej hydráty.

2. Zlúčenina všeobecného vzorca I podľa nároku 1, vo forme opticky čistých izomérov.

3. Zlúčenina podľa nároku 1 alebo 2, zvolená z nasledujúcich zlúčenín:

N,N-dimetyl-1-[2-[4-benzoyl-2-(3,4-dichlórfenyl)morfolin-2-yl]-etyl]-4-(piperidin-1-yl)piperidín-4-karboxamid, pravotočivý izomér;

N-metyl-1-[2-[4-benzoyl-2-(3,4-dichlórfenyl)morfolin-2-yl]etyl]-4-(piperidin-1-yl)piperidín-4-karboxamid, pravotočivý izomér;

N,N-dimetyl-1-[2-[4-(2,3-dichlórbenzoyl)-2-(3,4-dichlórfenyl)-

nyl)morfolin-2-yl]etyl]-4-(piperidin-1-yl)piperidín-4-karboxamid, ľavotočivý izomér;

N,N-dimetyl-1-[2-[4-(2,6-dichlórfe-nyl)morfolin-2-yl]etyl]-4-(piperidin-1-yl)piperidín-4-karboxamid, pravotočivý izomér;

N,N-dimetyl-1-[2-[4-[2-(2,3-dichlórfe-nyl)morfolin-2-yl]etyl]-4-(piperidin-1-yl)piperidín-4-karboxamid, pravotočivý izomér;

N-metyl-1-[2-[4-[2-(2,3-dichlórfe-nyl)morfolin-2-yl]etyl]-4-(piperidin-1-yl)piperidín-4-karboxamid, pravotočivý izomér;

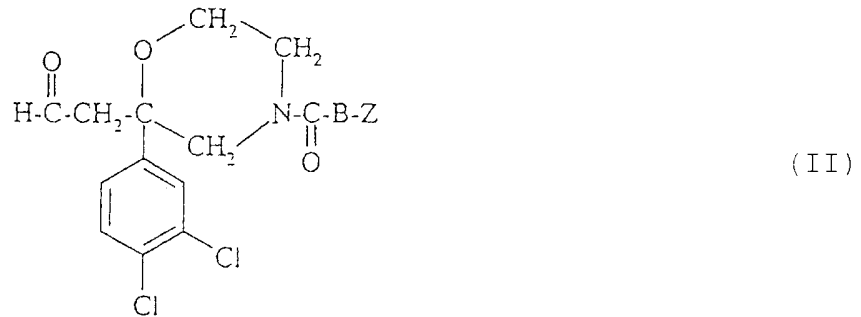
a jej soli s anorganickými alebo organickými kyselinami, jej solváty a/alebo jej hydráty.

4. Zlúčenina podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 3, ktorá je N,N-dimetyl-1-[2-[4-benzoyl-2-(3,4-dichlórfe-nyl)morfolin-2-yl]etyl]-4-(piperidin-1-yl)piperidín-4-karboxamid, pravotočivý izomér;

a jej soli s anorganickými alebo organickými kyselinami, jej solváty a/alebo jej hydráty.

5. Spôsob prípravy zlúčenín všeobecného vzorca I podľa nároku 1, ich solí, ich solvátov a/alebo ich hydrátov, v y z n a č u j ú - c i s a t ý m, že

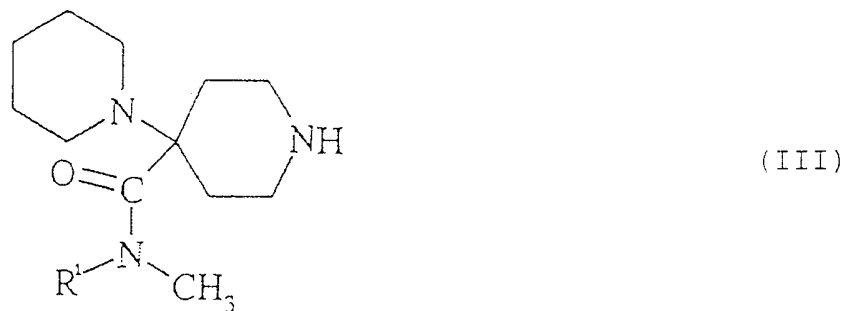
zlúčenina všeobecného vzorca II



kde

B a Z sú definované ako je uvedené pre zlúčeninu všeobecného vzorca I podľa nároku 1,

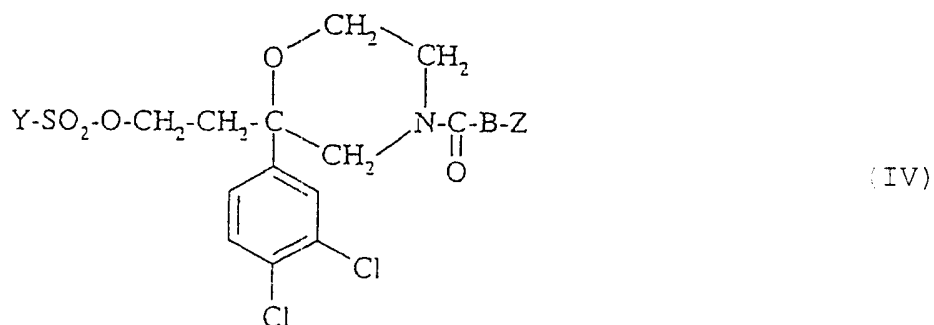
sa podrobia reakcii so zlúčeninou všeobecného vzorca III



kde

R¹ je definované ako je uvedené pre zlúčeninu všeobecného vzorca I podľa nároku 1, v prítomnosti kyseliny, v rozpúšťadle, a potom sa vzniknutá intermediárna imíniová soľ redukuje pôsobením redukčného činidla.

6. Spôsob prípravy zlúčenín všeobecného vzorca I podľa nároku 1, ich solí, ich solvátov a/alebo ich hydrátov, v y z n a č u j ú - c i s a t ý m, že zlúčenina všeobecného vzorca IV

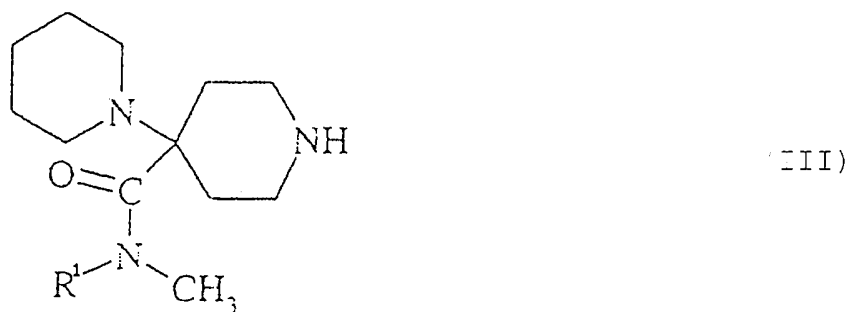


kde

B a Z sú definované ako je uvedené pre zlúčeninu všeobecného vzorca I v nároku 1, a

Y je metylová skupina, fenylová skupina, tolylová skupina alebo trifluórmetylová skupina,

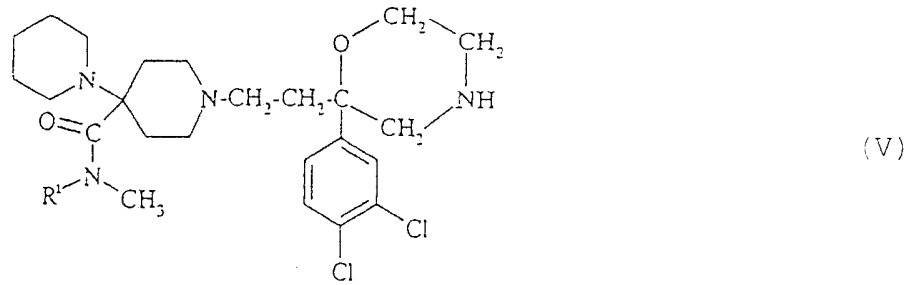
sa podrobila reakcii so zlúčeninou všeobecného vzorca III



kde

R¹ je definované ako je uvedené pre zlúčeninu všeobecného vzorca I v nároku 1.

7. Spôsob prípravy zlúčenín všeobecného vzorca I podľa nároku 1, ich solí, ich solvátov a/alebo ich hydrátov, v y z n a č u j ú - c i s a t ý m, že zlúčenina všeobecného vzorca V



kde

R^1 je definované ako je uvedené pre zlúčeninu všeobecného vzorca I podľa nároku 1,

sa podrobí reakcii s funkčným derivátom kyseliny všeobecného vzorca VI



kde

B a Z sú definované ako je uvedené pre zlúčeninu všeobecného vzorca I podľa nároku 1.

8. Farmaceutický prostriedok, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje ako aktívnu zložku zlúčeninu podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 4 alebo niektorú z jej farmaceuticky prijateľných solí, solvátov a/alebo hydrátov.

9. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 8, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje od 0,1 do 1000 mg aktívnej zložky vo forme dávkovej jednotky, v ktorej aktívna zložka je zmiešaná s aspoň jedným farmaceutickým excipientom.

10. Použitie zlúčeniny podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 4 alebo niektorej z jej farmaceuticky prijateľných solí, solvátov a/alebo hydrátov na prípravu liekov určených na terapiu akéhokoľvek chorobného stavu, v ktorom hrajú úlohu buď neurokinín A a/alebo receptory NK_2 , alebo neurokinín B a/alebo receptory

NK₃, alebo spoločne neurokinín A a neurokinín B a/alebo receptory NK₂ a NK₃.

11. Použitie podľa nároku 10, na prípravu liečiv určených na terapiu chorobných stavov respiračného, gastrointestinálneho, močového, imunitného a kardiovaskulárneho systému a centrálného nervového systému, práve tak ako bolesti, migrény, zápalu, nevoľnosti a zvracania, a kožných ochorení.

12. Použitie podľa nároku 11, na prípravu liečiv určených na terapiu chronickej obštruktívnej bronchitídy, astmy, močovej inkontinencie, syndrómu dráždivého tračníka, Crohnovej choroby, ulceratívnej kolitídy, depresie, úzkosti, epilepsie, schizofrénie.

13. Liečivo, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že obsahuje zlúčeninu podľa ktoréhokolvek z nárokov 1 až 4 alebo niektorú z jej farmaceuticky prijateľných solí, solvátov a/alebo hydrátov.