

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2003 - 1116

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **10.10.2001**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **20.10.2000**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **2000/0002532**

(33) Země priority: **ES**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **15.10.2003**
(Věstník č. 10/2003)

(86) PCT číslo: **PCT/ES01/00378**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO02/032880**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 239/46

C 07 D 403/12

C 07 D 405/12

C 07 D 409/12

A 61 K 31/505

A 61 P 25/00

(71) Přihlašovatel:

LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S. A.,
Barcelona, ES;

(72) Původce:

Corbera-Arjona Jordi, Barcelona, ES;
Vañó-Domenech David, Barcelona, ES;
Mesquida-Estevez Maria Neus, Barcelona, ES;
Frigola-Constansa Jordi, Barcelona, ES;

(74) Zástupce:

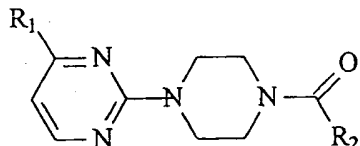
Čermák Karel Dr., Národní třída 32, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Nové deriváty kyanoaryl (nebo kyanoheteroaryl)-
karbonyl-piperazinyl-pyrimidinů, jejich příprava
a aplikace jako léků**

(57) Anotace:

Nové deriváty kyanoaryl (nebo kyanoheteroaryl)-karbonyl-piperazinyl-pyrimidinů o vzorci I, ve kterém R₁ představuje radikál OR₃, kde R₃ představuje radikál odvozený od nasyceného uhlovodíku s lineárním nebo rozvětveným řetězcem s 1 až 4 atomy uhlíku a R₂ představuje fenylový radikál substituovaný alespoň jedním radikálem kyano (-C≡N) nebo heteroaromatickou skupinou s 5 až 6 členy substituovanou alespoň jedním radikálem kyano (-C≡N) a jejich fyziologicky přijatelné soli jsou efektivní při aplikaci při lidské a/nebo veterinární terapii jako sedativa, antikonvulziva, hypnotika a celková anestetika.



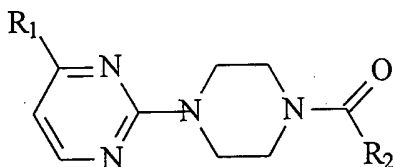
(I)

CZ 2003 - 1116 A3

NOVÉ DERIVÁTY KYANO-ARYL (NEBO KYANOHETEROARYL)-KARBONYL-PIPERAZINYL-PYRIMIDINŮ, JEJICH PŘÍPRAVA A APLIKACE JAKO LÉKŮ

Oblast vynálezu

Tento vynález se týká nových kyanoaryl (nebo kyanoheteroaryl)-karbonyl-piperazinyl-pyrimidinů o obecném vzorci (I), právě tak jako jejich fyziologicky přijatelných solí, způsobů jejich přípravy, jejich aplikace jako léků pro terapeutické využití u lidí a/nebo veterinární využití a farmaceutických směsí, které je obsahují.



(I)

Tyto nové sloučeniny, předmět tohoto vynálezu, se mohou využít ve farmaceutickém průmyslu jako meziprodukty a k přípravě léků.

Dosavadní stav techniky

V našem patentové dokumentu WO 99/05121 popisujeme několik derivátů acyl-piperazinyl-pyrimidinů, mezi nimiž jsou sloučeniny o obecném vzorci (I) se sedativními, antikonvulzivními, hypnotickými a všeobecně anestetickými účinky. Mezi těmito patentovanými deriváty o obecném vzorci (I) jsou popsány takové, ve kterých R₂ představuje mezi jinými arylový a heteroarylový radikál. Termín „aryl“ označuje fenylový radikál, nesubstituovaný nebo substituovaný 1,2 nebo 3 stejnými nebo různými substituenty, jako jsou fluór, chlór, bróm, amin, acetamid, nitro, methyl, trifluormethyl nebo methoxy. Termín „heteroaryl“ představuje heteroaromatický cyklus o 5 nebo 6 členech nesubstituovaný nebo

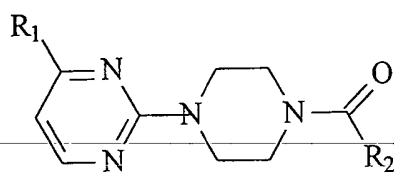
substituovaný nebo spojené heteroaromatické systémy o 9 nebo 10 členech substituované nebo nesubstituované, obsahující 1 nebo dva heteroatomy, jako jsou dusík, kyslík nebo síra se substituenty, jako jsou fluór, chlór, bróm, amin, acetamid, nitro, methyl, trifluormethyl nebo methoxy.

Nyní jsme objevili, že zavedení kyano skupiny ($-C\equiv N$) do arylového nebo heteroarylového radikálu má za následek nové sloučeniny o obecném vzorci (I), které jsou účinnější než ty dříve popsané, mají zajímavé biologické vlastnosti, které je činí obzvláště vhodné při terapii lidí a/nebo veterinární. Sloučeniny podle tohoto vynálezu jsou vhodné jako činidla, která účinkují na centrální nervovou soustavu savců, včetně člověka. Tyto nové sloučeniny jsou zvláště vhodné jako sedativa, antikonvulziva, hypnotika a celková anestetika.

Podstata vynálezu

Tento vynález poskytuje nové sloučeniny, které mají následující vlastnosti: sedativní, antikonvulzivní, analgetické, svalově relaxační, anxiolytické, antipsychotické, antidepressivní, účinkují proti cerebrální ischemii, migréně, kašli, poruchám spánku, neurodegenerativním chorobám, kognitivním poruchám a Alzheimerově chorobě, účinkují jako hypnotika a celková anestetika u savců, včetně člověka. Nové sloučeniny podle tohoto vynálezu jsou schopné specificky způsobit utišení vědomí, působí jako hypnotická činidla a činidla schopná přivodit nebo udržet celkovou anestézii, v závislosti na dávce a způsobu aplikace.

Sloučeniny podle tohoto vynálezu mají obecný vzorec (I)



(I)

ve kterém R_1 představuje alkoxy radikál a R_2 představuje kyanoarylový nebo kyanoheteroarylový radikál.

V tomto vynálezu termín „alkoxy“ označuje radikál OR_3 , ve kterém R_3 je alkyl C_1-C_4 (tj. alkylový radikál odvozený z nasyceného uhlovodíku s lineárním nebo rozvětveným řetězcem s 1 až 4 atomy uhlíku), jako například methoxy, ethoxy, propoxy, izopropoxy, butoxy nebo terc-butoxy.

Termín „kyanoheteroaryl“ označuje radikál s heteroaromatickým cyklem o 5 nebo 6 členech nesubstituovaný nebo substituovaný nebo spojené heteroaromatické systémy o 9 nebo 10 členech substituované nebo nesubstituované, obsahující 1 nebo dva heteroatomy, jako jsou dusík, kyslík nebo síra, všechny substituované alespoň kyano radikálem ($-C\equiv N$), jako jsou například 3-kyano-2-furyl, 3-kyano-2-thienyl, 5-kyano-2-thienyl, 3-kyano-2-pirrolyl, 3-kyano-2-pyridyl, 2-kyano-3-pyridyl, 2-kyano-4-pyridyl, 3-kyano-2-indolyl, 2-kyano-3-indolyl, 3-kyano-2-benzo[b]thienyl nebo 2-kyano-3-benzo[b]thienyl.

Tento vynález se také týká fyziologicky přijatelných solí sloučenin o obecném vzorci (I), zvláště solí vzniklých adicí anorganických kyselin jako jsou kyseliny chlorovodíková, bromovodíková, fosforečná, sírová, dusičná a organických kyselin jako jsou kyselina p-toluensulfonová nebo kyselina metansulfonová.

Nové deriváty o obecném vzorci (I) se mohou připravit způsoby A-G uvedenými níže:

ZPŮSOB A:

Sloučeniny o obecném vzorci (I) se mohou získat reakcí aminu o obecném vzorci (II), ve kterém R_1 je popsáno výše, s karboxylovou kyselinou o obecném vzorci R_2COOH (III), ve kterém R_2 má výše popsáný význam, nebo se solí této kyseliny nebo jejím reakčním derivátem R_2COX (IV), (Diagram 1).

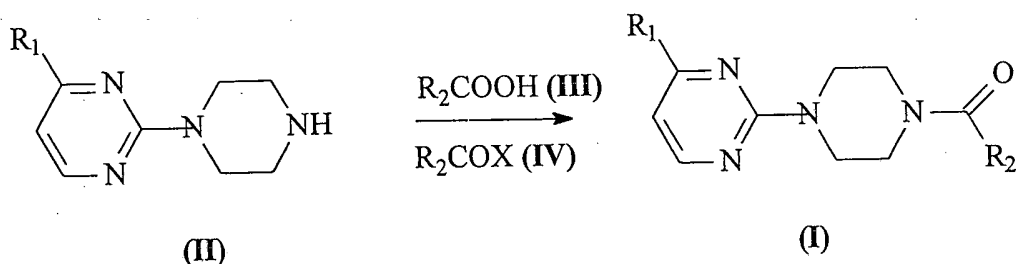


Diagram 1

Příklady těchto solí zahrnují soli alkalických kovů, jako jsou sodné a draselné soli, soli kovů alkalických zemin, jako jsou vápenaté a hořečnaté soli, amonná sůl a soli organických bází, jako je triethylamin, trimethylamin, pyridin a pikolin.

Příklady reakčních derivátů o obecném vzorci R_2COX (IV) zahrnují ty, ve kterých X je atom halogenu, přednostně chlóru nebo brómu, azidová skupina ($-\text{N}_3$), 1-imidazolyl, skupina O-CO-R_4 , ve které R_4 může být alkylový radikál s 1 až 6 atomy uhlíku nebo arylový radikál, libovolně substituovaný jedním nebo více atomy halogenu nebo skupina OR_5 , ve které R_5 představuje aromatickou skupinu s jedním nebo dvěma cykly, substituovanou jedním nebo dvěma atomy halogenu nebo nitro radikály, výhodně skupinami 4-nitrofenyl, 2,4-dinitrofenyl, pentachlorfenyl, pentafluorfenyl, 1-benzotriazolyl nebo N-sukcinimid. Kromě toho se místo použití výše zmíněných reakčních derivátů mohou sloučeniny o obecném vzorci (I) připravit přímo reakcí aminu (II) s karboxylovou kyselinou o obecném vzorci R_2COOH (III). V tomto případě je výhodné vést reakci v přítomnosti činidel aktivujících karbonylovou skupinu, jako jsou například N,N'-dicyklohexylkarbodiimid, N,N'-diizopropylkarbodiimid nebo 3-(3-dimethylamino)propyl-1-ethylkarbodiimid. Tato reakce se může také uskutečnit s použitím výše zmíněných karbodiimidů v přítomnosti 1-benzotriazolu nebo N-hydroxysukcinimidu. Kyseliny o obecném vzorci (III) a amin o obecném vzorci (II) reagují také přímo v přítomnosti N,N'-karbonyldiimidazolu nebo anhydridu kyseliny propanfosfonové.

Reakce probíhá v organickém rozpouštědle, například v organickém chlorovaném uhlovodíku, jako je dichlormetan nebo chloroform, lineárním nebo cyklickém éteru, jako je 1,2-dimethoxyetan, tetrahydrofuran nebo dioxan, polárním aprotickém rozpouštědle, jako je pyridin, dimethylsulfoxid, acetonitril nebo dimethylformamid nebo v jakémkoliv jiném vhodném rozpouštědle. Reakce může probíhat v přítomnosti anorganické nebo organické báze, jako je alifatický amin, výhodně triethylamin nebo N-methylmorfolin a reakční směs se míchá při teplotách mezi pokojovou teplotou a teplotou varu rozpouštědla po dobu mezi deseti minutami a čtyřiceti hodinami, výhodně mezi třiceti minutami a pěti hodinami.

ZPŮSOB B:

Nové deriváty o obecném vzorci (I), ve kterém R_1 je popsáno výše a R_2 představuje kyanoarylový radikál se mohou připravit způsobem uvedeným na Diagramu 2:

Reakce aminu o obecném vzorci (II), ve kterém R_1 je popsáno výše, s 3-bromftalidem (V) poskytuje aldehyd o obecném vzorci (VI), ve kterém R_1 je popsáno výše (R. Alonso, L. Castedo, D. Dominguez, J. Org. Chem. 1989, 54 (2), 424.

Reakce probíhá v organickém rozpouštědle, například v organickém chlorovaném uhlovodíku, jako je dichlormetan nebo chloroform, lineárním nebo cyklickém éteru, jako je 1,2-dimethoxyetan, tetrahydrofuran nebo dioxan, polárním aprotickém rozpouštědle, jako je pyridin, dimethylsulfoxid, acetonitril nebo dimethylformamid nebo v jakémkoliv jiném vhodném rozpouštědle. Reakce může probíhat v přítomnosti anorganické nebo organické báze, jako je alifatický amin, výhodně triethylamin nebo N-methylmorfolin a reakční směs se míchá při teplotách mezi pokojovou teplotou a teplotou varu rozpouštědla po dobu mezi deseti minutami a čtyřiceti hodinami, výhodně mezi třiceti minutami a pěti hodinami.

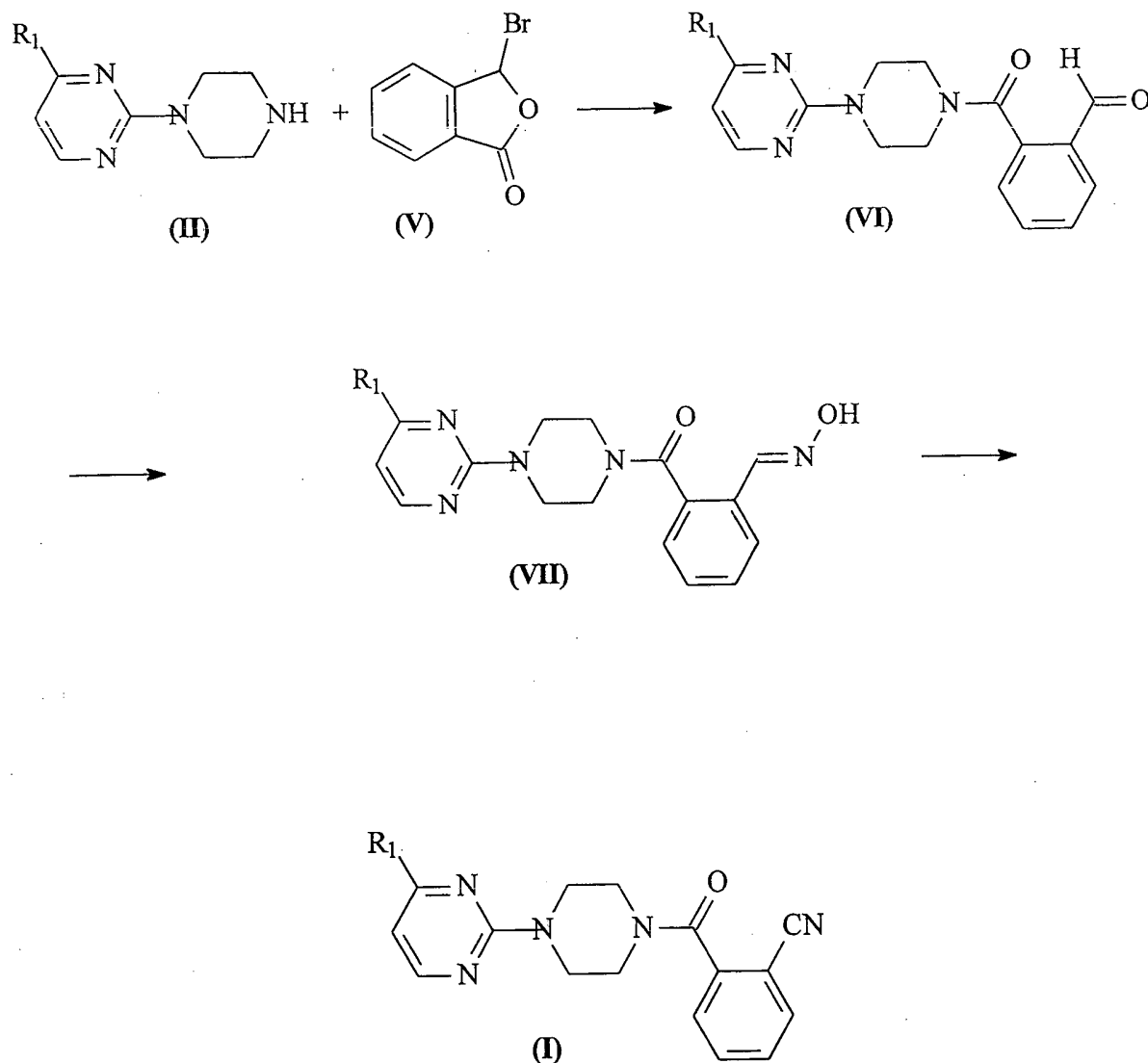


Diagram 2

~~Oxim o obecném vzorci (VII), ve kterém R_1 je definováno výše, se získá reakcí aldehydu o obecném vzorci (VI) s hydroxylaminem nebo se solí hydroxylaminu. Reakce probíhá v organickém rozpouštědle, jako je ethanol nebo směs ethanolu a vody nebo jakékoliv jiné vhodné rozpouštědlo. Reakce probíhá v přítomnosti bázi, jako je hydroxid sodný, uhličitán sodný nebo octan sodný nebo alifatický amin, výhodně pyridin, triethylamin nebo N-methylmorfolin a reakční směs se míchá při teplotách mezi pokojovou teplotou a teplotou varu rozpouštědla po dobu mezi deseti minutami a čtyřiaadvaceti hodinami.~~

Transformace oximu o obecném vzorci (VII), ve kterém R_1 je definováno výše, na kyanoderivát o obecném vzorci (I), ve kterém R_1 je definováno výše se provádí reakcí oximu (VII) s různými dehydratačními činidly, jako jsou $(PhO)_2PHO$, $p-ClC_6H_4OC(=S)Cl$, N,N' -karbonyldiimidazol, v přítomnosti $Cu(II)$ iontů, jako například $Cu(AcO)_2$ nebo acylací aldoximu acetanhydridem nebo trifluoracetanhydridem a následným vytvořením kyano radikálu působením bází, jako jsou hydroxid sodný, hydroxid draselný, uhličitan sodný, uhličitan draselný, pyridin nebo triethylamine. Reakce probíhá při teplotách mezi pokojovou teplotou a bodem varu rozpouštědla po dobu mezi jednou hodinou a 4 dny.

ZPŮSOB C:

Nové deriváty o obecném vzorci (I), ve kterém R_1 je popsáno výše a R_2 představuje kyanoarylový nebo kyanopyridylový radikál, se mohou připravit způsobem uvedeným na Diagramu 3:

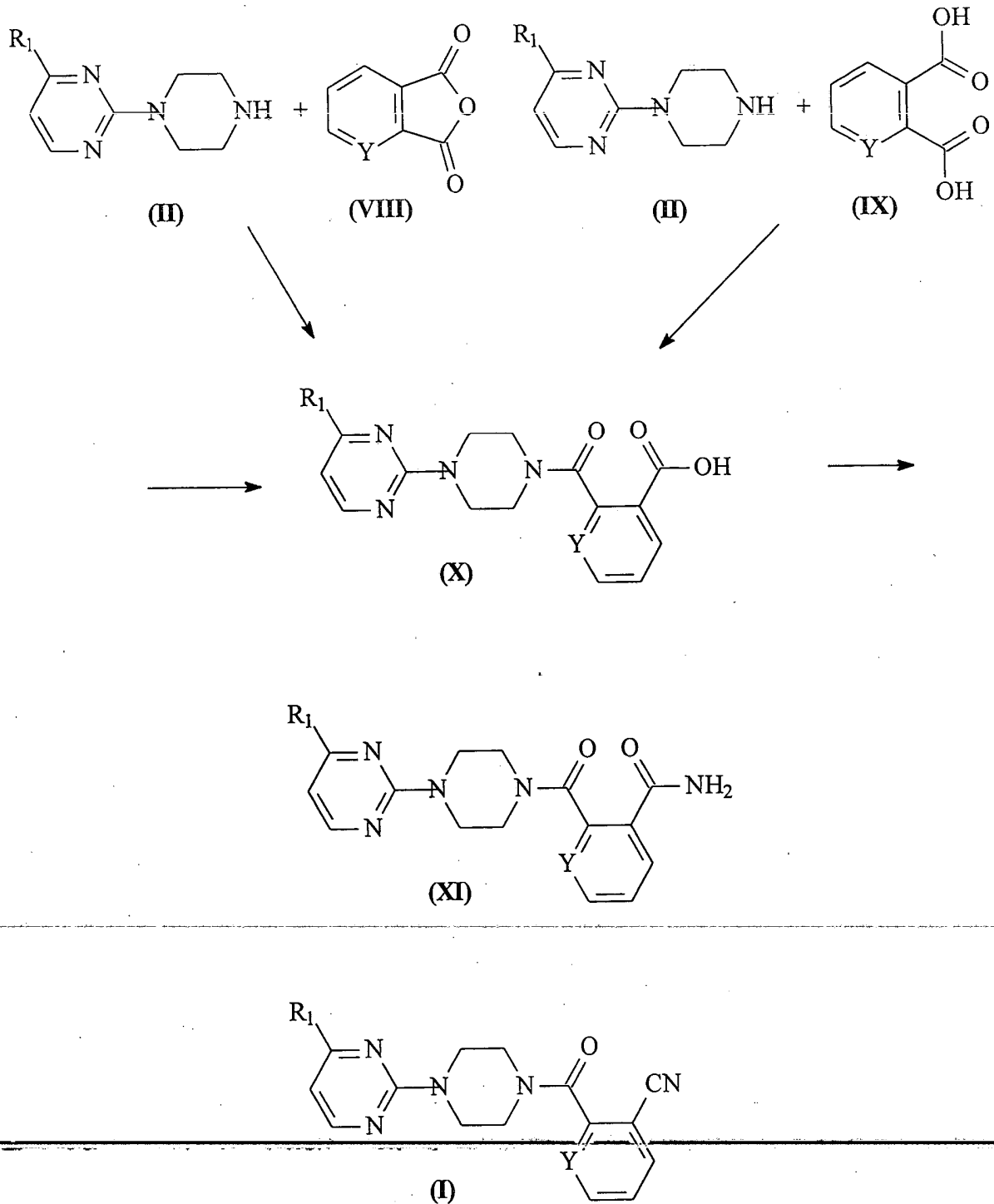


Diagram 3

Reakcí aminu o obecném vzorci (II), ve kterém R_1 je popsáno výše s anhydridem o obecném vzorci (VIII), ve kterém Y představuje atom dusíku (N) nebo aromatický uhlíkový atom spojený s atomem vodíku (CH) nebo

reakcí aminu o obecném vzorci (II), ve kterém R_1 je popsáno výše s kyselinou o obecném vzorci (IX), ve kterém Y představuje atom dusíku (N) nebo aromatický uhlíkový atom spojený s atomem vodíku (CH) vzniká kyselina o obecném vzorci (X), ve kterém R_1 a Y jsou definovány výše.

Reakce s anhydridem (VIII) probíhá v organickém rozpouštědle, například v organickém chlorovaném uhlovodíku, jako je dichlormetan nebo chloroform, lineárním nebo cyklickém éteru, jako je 1,2-dimethoxyetan, tetrahydrofuran nebo dioxan, polárním aprotickým rozpouštědle, jako je pyridin, dimethylsulfoxid, acetonitril nebo dimethylformamid nebo v jakémkoliv jiném vhodném rozpouštědle. Reakce může probíhat v přítomnosti anorganické nebo organické báze, jako je alifatický amin, výhodně triethylamin nebo N-methylmorpholin a reakční směs se míchá při teplotách mezi pokojovou teplotou a teplotou varu rozpouštědla po dobu mezi deseti minutami a čtyřicetimi hodinami, výhodně mezi třiceti minutami a pěti hodinami.

Reakce kyseliny o obecném vzorci (IX) probíhá v přítomnosti činidel aktivujících karbonylovou skupinu, jako jsou například N,N'-dicyklohexylkarbodiimid, N,N'-diizopropylkarbodiimid nebo 3-(3-dimethylamino)propyl-1-ethylkarbodiimid. Tato reakce se může také uskutečnit s použitím výše zmíněných karbodiimidů v přítomnosti 1-benzotriazolu nebo N-hydroxysukcinimidu nebo reakcí kyseliny (IX) s reagensy, jako jsou například thionylchlorid, oxalylchlorid, ethylchlorformiát, pivaloylchlorformiát nebo metansulfonylchlorid. Kyselina o obecném vzorci (IX) a amin o obecném vzorci (II) reagují také přímo v přítomnosti N,N'-karbonyldiimidazolu nebo anhydridu kyseliny propanfosfonové. Reakce probíhá v organickém rozpouštědle, například v organickém chlorovaném uhlovodíku, jako je dichlormetan nebo chloroform, lineárním nebo cyklickém éteru, jako je 1,2-dimethoxyetan, tetrahydrofuran nebo dioxan, polárním aprotickým rozpouštědle, jako je pyridin, dimethylsulfoxid, acetonitril nebo dimethylformamid nebo v jakémkoliv jiném vhodném rozpouštědle. Reakce může probíhat v přítomnosti anorganické nebo organické báze, jako je alifatický amin, výhodně triethylamin nebo N-methylmorpholin a reakční směs

se míchá při teplotách mezi pokojovou teplotou a bodem varu rozpouštědla po dobu mezi jednou hodinou a čtyřiaadvaceti hodinami.

Amid o obecném vzorci (XI), ve kterém R_1 a Y jsou definovány výše, se získá reakcí kyseliny o obecném vzorci (X) s činidly aktivujícími karbonylovou skupinu a následným zpracováním amoniakem. Aktivace karbonylové skupiny kyseliny o obecném vzorci (X) proběhne reakcí (X) s reaktanty jako jsou thionylchlorid, oxalylchlorid, ethylchlorformiát, pivaloylchlorformiát nebo metansulfonylchlorid. Reakce kyseliny (X) probíhá také v přítomnosti činidel aktivujících karbonylovou skupinu, jako jsou například N,N'-dicyklohexylkarbodiimid, N,N'-diizopropylkarbodiimid nebo 3-(3-dimethylamino)propyl-1-ethylkarbodiimid. Tato reakce se může také uskutečnit s použitím výše zmíněných karbodiimidů v přítomnosti 1-benzotriazolu nebo N-hydroxysukcinimidu. Kyselina o obecném vzorci (X) a amoniak reagují také přímo v přítomnosti N,N'-karbonyldiimidazolu. Reakce probíhá v organickém rozpouštědle, jako je metylenchlorid, chloroform, pyridin nebo v jakémkoliv jiném vhodném rozpouštědle. Reakce probíhá v přítomnosti báze, jako je hydroxid sodný, uhličitán sodný nebo octan sodný, alifatický amin, výhodně pyridin, triethylamin nebo N-methylmorfolin a reakční směs se míchá při teplotách mezi pokojovou teplotou a bodem varu rozpouštědla po dobu mezi jednou hodinou a čtyřiaadvaceti hodinami.

Transformace amidu o obecném vzorci (XI), ve kterém R_1 a Y jsou definovány výše, v kyanoderivát o obecném vzorci (I), ve kterém R_1 a Y jsou definovány výše, se dosáhne dehydratací amidu (XI) různými reagensy, jako jsou thionylchlorid, oxalylchlorid, trifluoracetanhydrid, katalytický Bu_2SnO nebo výhodně metansulfonylchlorid (A.D. Dunn, M.J. Mills a W. Henry, Org. Prep. Proced. Int., 1982 14(6) 396-399) nebo dalšími dehydratačními činidly. Reakce probíhá v organickém rozpouštědle, jako je dimethylformamid, metylenchlorid, toluen a v přítomnosti báze, jako je triethylamin nebo pyridin při teplotě mezi $0^\circ C$ a bodem varu rozpouštědla po dobu mezi jednou hodinou a čtyřiaadvaceti hodinami.

ZPŮSOB D:

Nové deriváty o obecném vzorci (I), ve kterém R_1 je popsáno výše a R_2 představuje kyanoarylový nebo kyanopyridylový radikál, se mohou připravit způsobem znázorněným na Diagramu 4:

Reakcí aminu o obecném vzorci (II), ve kterém R_1 je definováno výše, s karboxylovou kyselinou o obecném vzorci (XII), ve kterém R_6 představuje alkylový radikál jako například methyl nebo ethyl a Y představuje Y představuje atom dusíku (N) nebo aromatický uhlíkový atom spojený s atomem vodíku (CH), se získá amid o obecném vzorci (XIII), ve kterém R_1 , R_6 a Y jsou definovány výše.

Reakce proběhne zpracováním kyseliny o obecném vzorci (XII) reaktanty aktivujícími karboxylovou skupinu a následným zpracováním aminem o obecném vzorci (II). Aktivace karboxylové skupiny kyseliny o obecném vzorci (XII) se dosáhne zpracováním reaktanty jako jsou thionylchlorid, oxalylchlorid, ethylchlorformiát, pivaloylchlorformiát nebo metansulfonylchlorid. Reakce kyseliny (XII) a aminu o obecném vzorci (II) může proběhnout také v přítomnosti činidel aktivujících karboxylovou skupinu, jako jsou například N,N' -dicyklohexylkarbodiimid, N,N' -diizopropylkarbodiimid nebo 3-(3-dimethylamino)propyl-1-ethylkarbodiimid. Tato reakce se může také uskutečnit s použitím výše zmíněných karbodiimidů v přítomnosti 1-benzotriazolu nebo N-hydroxysukcinimidu. Kyselina o obecném vzorci (XII) a amin reagují také přímo v přítomnosti N,N' -karbonyldiimidazolu. Reakce probíhá v organickém rozpouštědle, jako je metylenchlorid, chloroform, pyridin nebo v jakémkoliv jiném vhodném rozpouštědle. Reakce probíhá v přítomnosti báze, jako je hydroxid sodný, uhličitán sodný nebo octan sodný, alifatický amin, výhodně pyridin, triethylamin nebo N-methylmorfolin a reakční směs se míchá při teplotách mezi pokojovou teplotou a bodem varu rozpouštědla po dobu mezi jednou hodinou a čtyřicetihodinami.

Hydrolýza esterové skupiny amidu o obecném vzorci (XIII), ve kterém R_1 , R_6 a Y jsou definovány výše, vede k vytvoření kyseliny o obecném vzorci (XIV), ve kterém R_1 a Y jsou definovány výše. Hydrolýza se provede konvenčními metodami, jako například zmýdelněním hydroxidem sodným, hydroxidem draselným, hydroxidem lithným, uhličitanem sodným nebo uhličitanem draselným nebo hydrolýzou v kyselém prostředí, například kyseliny chlorovodíkové. Reakce probíhá v rozpouštědle, jako je například methanol, ethanol, voda, tetrahydrofuran nebo jejich směs a reakční směs se míchá při teplotách mezi pokojovou teplotou a bodem varu rozpouštědla po dobu mezi jednou hodinou a čtyřiceti hodinami.

Amid o obecném vzorci (XV), ve kterém R_1 a Y jsou definovány výše, se získá reakcí kyseliny o obecném vzorci (XIV) s činidly aktivujícími karbonylovou skupinu a následným zpracováním amoniakem. Aktivace karbonylové skupiny kyseliny o obecném vzorci (XIV) se dosáhne reagensy jako jsou thionylchlorid, oxalylchlorid, ethylchlorformiát, pivaloylchlorformiát nebo metansulfonylchlorid. Reakce kyseliny (XIV) s amoniakem probíhá také v přítomnosti činidel aktivujících karbonylovou skupinu, jako jsou například N,N' -dicyklohexylkarbodiimid, N,N' -diizopropylkarbodiimid nebo 3-(3-dimethylamino)propyl-1-ethylkarbodiimid. Tato reakce se může také uskutečnit s použitím výše zmíněných karbodiimidů v přítomnosti 1-benzotriazolu nebo N -hydroxysukcinimidu. Kyselina o obecném vzorci (XIV) a amoniak reagují také přímo v přítomnosti N,N' -karbonyldiimidazolu. Reakce probíhá v organickém rozpouštědle, jako je metylenchlorid, chloroform, pyridin nebo v jakémkoliv jiném vhodném rozpouštědle. Reakce probíhá v přítomnosti báze, jako je hydroxid sodný, uhličitan sodný nebo octan sodný, alifatický amin, výhodně pyridin, triethylamin nebo N -methylmorfolin a reakční směs se míchá při teplotách mezi pokojovou teplotou a bodem varu rozpouštědla po dobu mezi jednou hodinou a čtyřiceti hodinami.

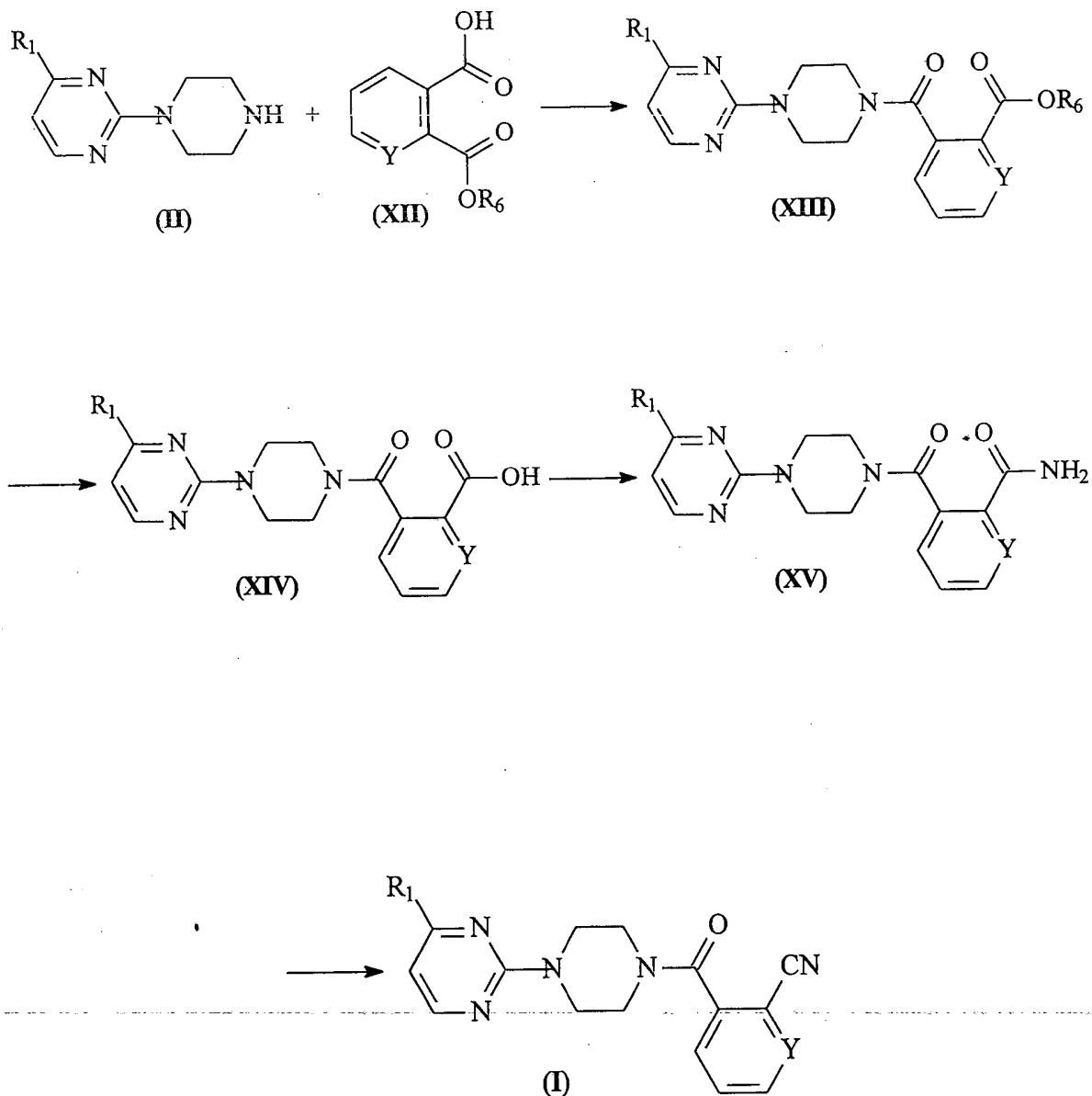


Diagram 4

Transformace amidu o obecném vzorci (XV), ve kterém R_1 a Y jsou definovány výše, v kyanoderivát o obecném vzorci (I), ve kterém R_1 a Y jsou definovány výše, se dosáhne dehydratací amidu (XV) různými reagensy, jako jsou thionylchlorid, oxalylchlorid, trifluoracetanhydrid, katalytický Bu_2SnO nebo výhodně metansulfonylchlorid (A.D. Dunn, M.J. Mills a W. Henry, Org. Prep. Proced. Int., 1982 14(6) 396-399) nebo dalšími dehydratačními činidly. Reakce probíhá v organickém rozpouštědle, jako je

DMF, methylenchlorid nebo toluen a v přítomnosti báze, jako je triethylamin nebo pyridin při teplotě mezi 0°C a bodem varu rozpouštědla po dobu mezi jednou hodinou a čtyřiaadvaceti hodinami.

ZPŮSOB E:

Nové deriváty o obecném vzorci (I), ve kterém R_1 je popsáno výše a R_2 představuje kyanothienylový nebo kyanofurylový radikál, se mohou připravit způsobem znázorněným na Diagramu 5:

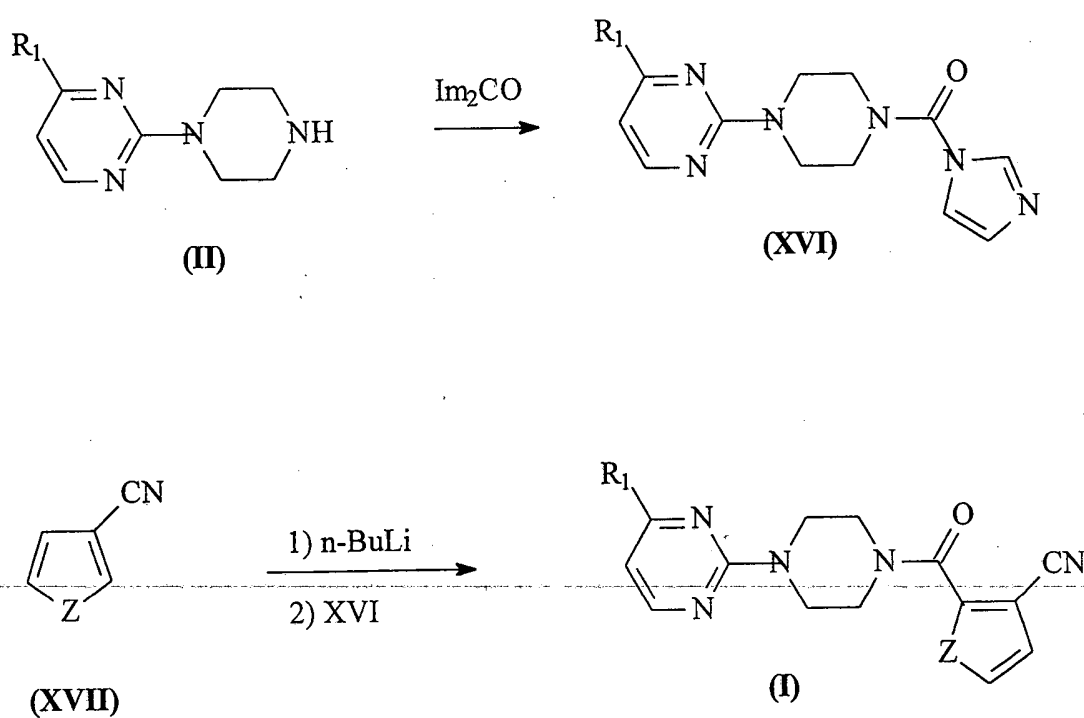


Diagram 5

Reakce aminu o obecném vzorci (II), ve kterém R_1 je definováno výše, s N,N'-karbonyldiimidazolem poskytuje sloučeninu o obecném vzorci (XVI). Reakce probíhá v bezvodém organickém rozpouštědle, jako je například tetrahydrofuran nebo dimethylformamid, při teplotách mezi 0 °C a pokojovou teplotou po dobu mezi jednou a čtyřiaadvaceti hodinami.

Metalace sloučeniny o obecném vzorci (XVII), ve kterém Z reprezentuje atom síry (S) nebo atom kyslíku (O), n-BuLi, sec-BuLi nebo terc-BuLi v bezvodém rozpouštědle, jako je například tetrahydrofuran při teplotě $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ a následná adice sloučeniny (XVI) poskytne kyanoderivát o obecném vzorci (I), ve kterém R_1 a Z jsou definovány výše.

ZPŮSOB F:

Nové deriváty o obecném vzorci (I), ve kterém R_1 a R_2 jsou definovány výše, se mohou získat reakcí derivátu chlorpyrimidinu o obecném vzorci (XVIII), ve kterém R_1 je definováno výše, s derivátem piperazinu o obecném vzorci (XIX), ve kterém R_2 je definováno výše, způsobem uvedeném v Diagramu 6:

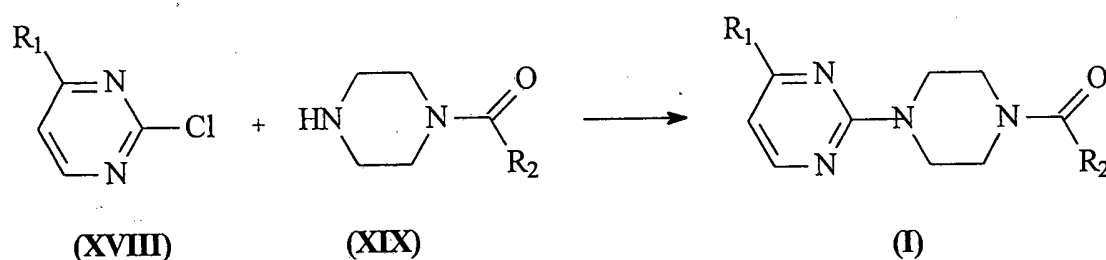


Diagram 6

Reakce probíhá v organickém rozpouštědle, například v organickém chlorovaném uhlovodíku, jako je dichlormetan nebo chloroform, lineárním nebo cyklickém éteru, jako je 1,2-dimethoxyetan, tetrahydrofuran nebo dioxan, polárním aprotickým rozpouštědle, jako je pyridin, dimethylsulfoxid, acetonitril nebo dimethylformamid nebo v jakémkoliv jiném rozpouštědle vhodném pro uskutečnění nukleofilní substituční reakce. Reakce může probíhat v přítomnosti anorganické báze, jako je uhličitan sodný nebo uhličitan draselný nebo organické báze, jako je alifatický amin, výhodně triethylamin nebo N-methylmorfolin a reakční směs se míchá při teplotách mezi pokojovou teplotou a bodem varu rozpouštědla po dobu mezi deseti

minutami a čtyřiceti hodinami, výhodně mezi třiceti minutami a pěti hodinami.

ZPŮSOB G:

Soli sloučenin o obecném vzorci (I) se připravují reakcí s anorganickou kyselinou, jako je například kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina fosforečná, kyselina sírová, kyselina dusičná nebo organickou kyselinou, jako je kyselina p-toluensulfonová nebo kyselina methansulfonová, ve vhodném rozpouštědle, jako je methanol, ethanol, ethyleter, etylacetát nebo aceton. Odpovídající soli se získají konvenčními precipitačními nebo krystalizačními technikami.

Karboxylové kyseliny používané při přípravě kyanoderivátů o obecném vzorci (I), ve kterém R_1 a R_2 jsou definovány výše, způsoby popsány v tomto vynálezu jsou komerčně dostupné nebo byly připraveny postupy popsány ve vědecké literatuře (Kenneth A. Hold and Philip Shadbolt, Br. Polym. J., 1983, 15 (4), 201-207; Carol K. Sauers and Robert J. Cotter, J. Org. Chem., 1961, 26, 6-10; Louis A. Carpino, J. Am. Chem. Soc., 1962, 84, 2196-2201; A. D. Dunn, M. J. Mills and W. Henry, Org. Prep. Proced. Int., 1982, 14(6), 396-399; Pierre Dubus, Bernard Decroix, Jean Morel et Paul Pastour, Bull. Soc. Chim. Fr., 1976, (3-4 Pt. 2), 628-634; William M. Murray and J. Edward Semple, Synthesis, 1996, 1180-1182; Luc I. M. Spiessens and Marc J. OR. Anteunis, Bull. Soc. Chim. Belg., 1980, 89 (3), 205-231; I. Thunus et M. Dejardin-Duchene, J. Pharm. Belg., 1969, 51, 3-21; S. Fallab und H. Erlenmeyer, Helv. Chim. Acta, 1951, 34, 488-496).

Následující příklady popisují přípravu nových sloučenin podle tohoto vynálezu. Popsány jsou také některé typické postupy a preparáty aplikovatelné na sloučeniny podle tohoto vynálezu.

Níže popsané způsoby jsou uvedeny pouze pro ilustrační účely a nikterak nedefinují rozsah vynálezu.

ZPŮSOB A:**Příklad 1:****Příprava 2-[4-(2-kyanobenzoyl)-1-piperazinyl]-4-methoxypyrimidinu**

K suspenzi 2,0 g (14 mmol) kyseliny 2-kyanobenzoové ve 100 ml CH_2Cl_2 se přidá 1,5 ml (17,5 mmol) oxalychloridu a katalytické množství pyridinu. Suspenze se míchá při pokojové teplotě 3 hodiny. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku za vzniku meziprojektu, který se suspenduje ve 100 ml CH_2Cl_2 a pomalu se přidá do roztoku 2,45 g (12,6 mmol) 4-methoxy-2-(1-piperazinyl)pyrimidinu a 4 ml (28 mmol) triethylaminu v 50 ml CH_2Cl_2 ochlazeného na 0°C v ledové lázni. Roztok se udržuje při 0°C jednu hodinu a poté se ponechá dosáhnout pokojové teploty. Reakční směs se promyje H_2O , vysuší se Na_2SO_4 a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku. Výsledný polotovar se čistí chromatografií na silikagelu s ethylacetátem jako elučním činidlem za vzniku 2,06 g (6,4 mmol) 2-[4-(2-kyanobenzoyl)-1-piperazinyl]-4-methoxypyrimidinu s b.t. = $166-168^\circ\text{C}$.

ZPŮSOB B:**Příklad 3:****Příprava 2-[4-(2-kyanobenzoyl)-1-piperazinyl]-4-ethoxypyrimidinu.**

K roztoku 2,08 g (10 mmol) 4-ethoxy-2-(1-piperazinyl)pyrimidinu a 5 ml triethylaminu v 60 ml suchého THF se přidá 2,15 g (10 mmol) 3-bromftalidu a směs se míchá při pokojové teplotě 4 hodiny. Hydrobromid triethylaminu se zfiltruje, promyje THF a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku za vzniku surového produktu, který se čistí chromatografií na silikagelu s ethylacetátem jako elučním činidlem za vzniku 2,45 g (7,20 mmol) 4-ethoxy-2-[4-(2-formylbenzoyl)-1-piperazinyl]pyrimidinu s b.t. = $134-136^\circ\text{C}$.

K roztoku 2,45 g (7,2 mmol) 4-ethoxy-2-[4-(2-formylbenzoyl)-1-piperazinyl]pyrimidinu ve směsi ethanol- H_2O (80:20) se přidá 2,5 g (18,4

mmol) AcONa \cdot 3H $_2$ O a 0,75 g (8,6 mmol) hydrochloridu hydroxylaminu. Reakční směs se přivede k varu pod zpětným chladičem a vývoj reakce se monitoruje TLC (chromatografií na tenké vrstvě). Rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku, zbytek se zředí CH $_2$ Cl $_2$ a promyje vodou. Organické rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku za vzniku oleje, ze kterého vykristaluje z ethyleteru 0,5 g (1,40 mmol) 4-ethoxy-2-{4-[2-(hydroxyiminomethyl)benzoyl]-1-piperazinyl}-4-pyrimidinu s b.t. = 136 až 140 °C.

K roztoku 0,5 g (1,40 mmol) 4-ethoxy-2-{4-[2-(hydroxyiminomethyl)benzoyl]-1-piperazinyl}-4-pyrimidinu ve 30 ml ethylacetátu se přidá 15 ml acetanhydridu a zahřívá se pod zpětným chladičem 2 hodiny. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku za vzniku acetylovaného oximu.

Acetylovaný oxim se rozpustí ve 20 ml acetonitrilu, přidá se nadbytek K $_2$ CO $_3$ a míchá se při pokojové teplotě 78 hodin. Pevná látka se zfiltruje, rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku, zbytek se zředí CH $_2$ Cl $_2$ a promyje vodou. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku za vzniku oleje, ze kterého vykristaluje z ethyleteru 0,2 g (0,60 mmol) 2-[4-(2-kyanobenzoyl)-1-piperazinyl]-4-ethoxypyrimidinu s b.t. = 151-154 °C.

ZPŮSOB C:

Příklad 15:

Příprava

2-[4-(3-kyano-2-pyridylkarbonyl)-1-piperazinyl]-4-ethoxypyrimidinu.

K suspenzi 0,75 g (5,04 mmol) chinolinanhydridu ve 25 ml acetonitrilu se přidá 1,05 g (5,04 mmol) 4-ethoxy-2-(1-piperazinyl)pyrimidinu a 0,8 ml (5,07 mmol) triethylaminu a směs se zahřívá pod zpětným chladičem 18 hodin. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a výsledný surový produkt se čistí chromatografií na silikagelu s CHCl $_3$:MeOH 3:2 jako elučním

čínidlem za vzniku 0,6 g (1,68 mmol) 2-[4-(3-karboxy-2-pyridylkarbonyl)-1-piperazinyl]-4-ethoxypyrimidinu s b.t. = 186-189 °C.

K suspenzi 0,3 g (0,8 mmol) 2-[4-(3-karboxy-2-pyridylkarbonyl)-1-piperazinyl]-4-ethoxypyrimidinu ve 20 ml methylenchloridu se přidá 0,5 ml (3,6 mmol) triethylaminu, ochladí se na 0 °C a přidá se 0,1 g (0,92 mmol) chlorformiátu ethylnatého a teplota se udržuje na této teplotě 30 minut. Výsledná směs se probublává 1 minutu plynným NH₃ a teplota se udržuje na 0 °C další dvě hodiny. Roztok se ponechá ohřát na pokojovou teplotu a promyje se H₂O, methylenchlorid se odstraní za sníženého tlaku a vznikne kaše, která tuhne za vzniku 184 mg (0,51 mmol) 2-[4-(3-karbamoyl-2-pyridylkarbonyl)-1-piperazinyl]-4-ethoxypyrimidinu s b.t. = 161-163 °C.

K roztoku 84 mg (0,23 mmol) 2-[4-(3-karbamoyl-2-pyridylkarbonyl)-1-piperazinyl]-4-ethoxypyrimidinu v 15 ml methylenchloridu se přidá 0,2 ml triethylaminu a 0,1 ml methansulfonylchloridu. Výsledná směs se míchá 18 hodin při pokojové teplotě. Organický roztok se promyje Na₂CO₃, rozpouštědlo se odstraní ze sníženého tlaku za vzniku surového produktu, který se čistí chromatografií na silikagelu s ethylacetátem jako elučním čínidlem za vzniku 42 mg (0,12 mmol) 2-[4-(3-kyano-2-pyridylkarbonyl)-1-piperazinyl]-4-ethoxypyrimidinu s b.t. = 137-140 °C.

ZPŮSOB D:

Příklad 19:

Příprava

2-[4-(2-kyano-3-pyridylkarbonyl)-1-piperazinyl]-4-ethoxypyrimidinu.

K roztoku 1,33 g (7,45 mmol) kyseliny 2-methoxykarbonylnikotinové v 15 ml DMF ochlazenému v ledové lázni se přidá 1,20 g (7,45 mmol) N,N'-karbonyldiimidazol a směs se míchá 40 minut. Přidá se 1,53 g (7,45 mmol) 4-ethoxy-2-(1-piperazinyl)pyrimidinu a ponechá se při pokojové teplotě dvě hodiny. Roztok se zředí ethylacetátem, promyje vodou, vysuší se Na₂SO₄ a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku za vzniku oleje, ze kterého vykristaluje z ethyleteru 1,5 g (4,04 mmol) 4-ethoxy-2-[4-(2-

methoxykarbonyl-3-pyridylkarbonyl)-1-piperazinyl]pyrimidinu s b.t. = 126-128 °C.

K roztoku 1,4 g (3,77 mmol) 4-ethoxy-2-[4-(2-methoxykarbonyl-3-pyridylkarbonyl)-1-piperazinyl]pyrimidinu ve 25 ml THF a 10 ml MeOH se přidá 0,158 g (3,77 mmol) LiOHxH₂O a směs se míchá při pokojové teplotě dvě hodiny. Roztok se probublá SO₂ a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku. Zbytek se suspenduje v 30 ml methylenchloridu a přidá se 0,45 ml (3,3 mmol) triethylaminu, směs se ochladí na 0 °C a přidá se 0,3 g (2,76 mmol) chlorformiátu ethylnatého a teplota se udržuje na této teplotě 30 minut. Výsledná směs se probublává 1 minutu plynným NH₃ a teplota se udržuje na 0 °C další dvě hodiny. Roztok se ponechá ohřát na pokojovou teplotu a promyje se H₂O, methylenchlorid se odstraní za sníženého tlaku a vznikne kaše, která tuhne za vzniku surového produktu, ze kterého vykristaluje z ethylacetátu 0,12 g (0,34 mmol) 2-[4-(2-karbamoyl-3-pyridylkarbonyl)-1-piperazinyl]-4-ethoxypyrimidinu s b.t. = 152-156 °C.

K roztoku 100 mg (0,28 mmol) 2-[4-(2-karbamoyl-3-pyridylkarbonyl)-1-piperazinyl]-4-ethoxypyrimidinu v 5 ml pyridinu se přidá 1,0 ml methansulfonylchloridu. Výsledná směs se míchá 24 hodin při pokojové teplotě. Rozpouštědlo se odpaří do sucha, rozdělí se mezi methylenchlorid a vodu, promyje se NaHCO₃ a rozpouštědlo se odstraní při sníženém tlaku za vzniku surového produktu, který se čistí chromatografií na silikagelu s ethylacetátem jako elučním činidlem za vzniku 60 mg (0,18 mmol) 2-[4-(2-kyano-3-pyridylkarbonyl)-1-piperazinyl]-4-ethoxypyrimidinu s b.t. = 177-178 °C.

ZPŮSOB E:

Příklad 9:

Příprava

2-[4-(3-kyano-2-thienylkarbonyl)-1-piperazinyl]-4-methoxypyrimidinu.

K roztoku 1,5 g (7,7 mmol) 4-methoxy-2-(1-piperazinyl)pyrimidinu ve 20 ml THF ochlazenému na 0 °C se přidá 1,25 g (7,7 mmol)

N,N'-karbonyldiimidazolu. Směs se míchá při pokojové teplotě 3 hodiny. Rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku a přidá se H₂O, vytvoří se precipitát, který se zfiltruje za vzniku 1,8 g (6,24 mmol) 2-[4-(1-imidazolylkarbonyl)-1-piperazinyl]-4-methoxypyrimidinu s b.t. = 125-126 °C.

K roztoku 0,62 ml (6,8 mmol) 3-kyanothiofenu ve 25 ml bezvodého THF ochlazeného na -78 °C se v argonové atmosféře pomalu přidá 4,26 ml (6,8 mmol) 1,6M n-BuLi v hexanu. Směs se udržuje při -78 °C 30 minut a poté se pomalu přidá roztok 1,8 g (6,2 mmol) 2-[4-(1-imidazolylkarbonyl)-1-piperazinyl]-4-methoxypyrimidinu ve 25 ml bezvodého THF. Směs se nechá zvolna ohřát na pokojovou teplotu, při které se ponechá další dvě hodiny. Roztok se přelije vodou a extrahuje se ethylacetátem za vzniku surového produktu, který se čistí chromatografií na silikagelu se směsí ethylacetát:hexan 7:3 jako elučním činidlem za vzniku 1,0 g (3,0 mmol) 2-[4-(3-kyano-2-thienylkarbonyl)-1-piperazinyl]-4-methoxypyrimidinu s b.t. = 140-142 °C.

ZPŮSOB F:

Příklad 1:

Příprava 2-[4-(2-kyanobenzoyl)-1-piperazinyl]-4-methoxypyrimidinu.

K roztoku 1,0 g (6,8 mmol) kyseliny kyanobenzoové ve 20 ml bezvodého THF ochlazenému na 0 °C se přidá 1,1 g (6,8 mmol) N,N'-karbonyldiimidazolu a směs se míchá 40 minut. Poté se přidá 1,26 g (6,8 mmol) 1-(terc-butoxykarbonyl)piperazinu a směs se ponechá při pokojové teplotě 2 hodiny. Poté se vlije do vody a extrahuje se ethyleterem. Organická fáze se vysuší a odpaří při sníženém tlaku na surový produkt, který tuhne v petroleteru za vzniku 1,24 g (3,94 mmol) 4-(terc-butoxykarbonyl)-1-(2-kyanobenzoyl)piperazinu s b.t. = 126-128 °C.

K roztoku 1,2 g (3,81 mmol) 4-(terc-butoxykarbonyl)-1-(2-kyanobenzoyl)piperazinu v 10 ml methylenchloridu ochlazenému na 0 °C se přidá 10 ml kyseliny trifluoroctové a míchá se při pokojové teplotě 2 hodiny. Reakční směs se odpaří do sucha a z výsledného surového produktu krystaluje

ze směsi methylenchlorid:ethyleter 1,04 g (3,16 mmol) 1-(2-kyanobenzoyl)piperazintrifluoracetátu s b.t. = 136-141 °C.

Směs 1,0 g (3,04 mmol) 1-(2-kyanobenzoyl)piperazintrifluoracetátu, 0,5 g (3,35 mmol) 2-chlor-4-methoxypyrimidinu a 1,0 g (6,68 mmol) uhličitanu draselného ve 20 ml DMF se zahřívá na 100 °C 1 hodinu. Rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku a přidá se voda. Vzniklá pevná látka se zfiltruje, promyje se vodou a čistí se chromatografií na silikagelu s ethylacetátem jako elučním činidlem za vzniku 0,51 g (1,58 mmol) 2-[4-(2-kyanobenzoyl)-1-piperazinyl]-4-methoxypyrimidinu.

ZPŮSOB G:

Příklad 4:

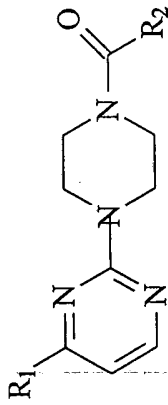
Příprava

hydrochloridu 2-[4-(2-kyanobenzoyl)-1-piperazinyl]-4-ethoxypyrimidinu.

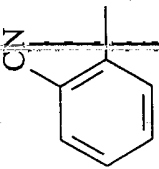
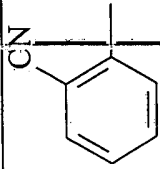
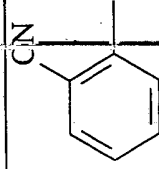
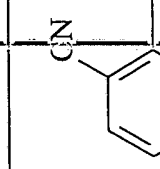
4,76 g (14,12 mmol) 2-[4-(2-kyanobenzoyl)-1-piperazinyl]-4-ethoxypyrimidinu se rozpustí v acetonu a přidá se několik kapek ethyleteru a směsi ethyleter/HCl. Vzniklý precipitát se zfiltruje a vysuší za vzniku 3,85 g (10,31 mmol) hydrochloridu 2-[4-(2-kyanobenzoyl)-1-piperazinyl]-4-ethoxypyrimidinu s b.t. = 147-151 °C.

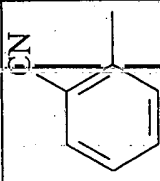
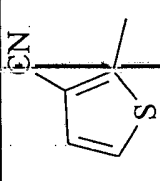
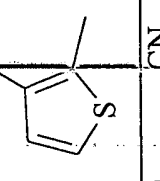
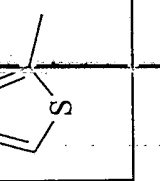
V Tabulce 1 je popsáno několik sloučenin, které jsou ilustrativní pro tento vynález. Je uveden způsob jejich získání, bod tání a spektroskopické charakteristiky.

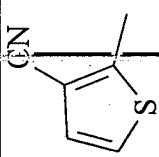
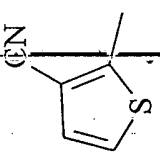
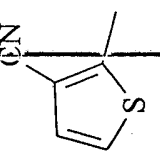
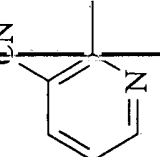
TABULKA I

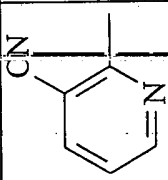
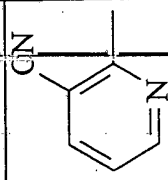
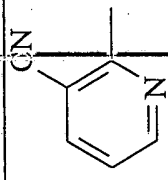
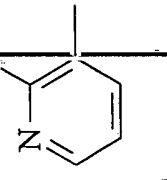


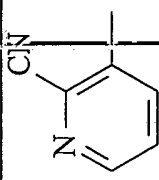
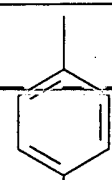

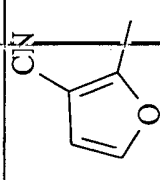
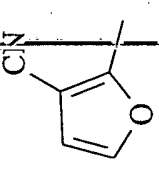
Příklad	R ₁	R ₂	Báze nebo sůl	ZPŮSOB	b.t. (°C)	¹ H RMN (MHz) (Rozpouštědlo) δ	IR, cm ⁻¹
1	CH ₃ O-		Báze	A, B nebo F	166-168	(300 MHz) (CDCl ₃) 3,35 (m, 2H) 3,78-4,02 (a.c., 9H, (δ = 3,85, s)), 6,01 (d, J= 5,7 Hz, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,66 (t, J= 7,5 Hz, 1H), 7,72 (d, J= 7,5 Hz, 1H), 8,03 (d, J= 5,7 Hz, 1H).	(KBr) 2226, 1632, 1598, 1565, 1431, 1259, 987
2	CH ₃ O-		HCl	G	154-156	(300 MHz) (CDCl ₃) 3,52 (široký pás, 2H) 3,85-4,38(a.c., 9H, (δ = 4,05, s)), 6,28 (d, J= 6,8 Hz, 1H), 7,46 (d, J= 7,6 Hz, 1H), 7,56 (t, J= 7,6 Hz, 1H), 7,71 (m, 2H), 8,70 (d, J= 6,8 Hz, 1H).	(KBr) 3700-2300 (široký pás), 2228, 1644, 1609, 1485, 1257.
3	CH ₃ CH ₂ O-		Báze	A, B nebo F	151-154	(300 MHz) (CDCl ₃) 1,34 (t, J= 7,1 Hz, 3H), 3,34 (m, 2H), 3,77-3,99 (a.c., 6H), 4,29 (q, J= 7,1 Hz, 2H), 5,99 (d, J= 5,8 Hz, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,66 (t, J= 7,7 Hz, 1H), 7,72 (m, 1H), 8,03 (d, J= 5,8 Hz, 1H).	(KBr) 2220, 1632, 1560, 1491, 1432, 1256, 1002

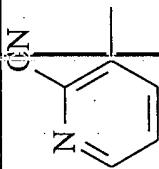
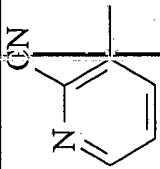
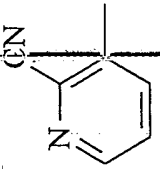
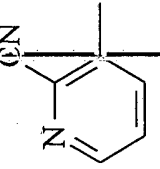
Příklad	R ₁	R ₂	Báze nebo síl	ZPŮSOB	b.t. (°C)	¹ H RMN (MHz) (Rozpouštědlo) δ	IR, cm ⁻¹
4	CH ₃ CH ₂ O-		HCl	G	147-151	(300 MHz) (CDCl ₃) 1,43 (t, J= 7,3 Hz, 3H), 3,52 (široký pás, 2H), 3,85-4,35 (a.c., 6H), 4,48 (q, J= 7,3 Hz, 2H), 6,25 (d, J= 6,7 Hz, 1H), 7,46 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,56 (t, J= 8,0 Hz, 1H), 7,70 (m, 2H), 8,06 (d, J= 6,7 Hz, 1H).	(KBr) 3700, 2300 (široký pás), 2228, 1638, 1605, 1481, 1433, 1254
5	CH ₃ (CH ₂) ₂ O-		Báze	A, B nebo F	118-121	(300 MHz) (CDCl ₃) 0,97 (t, J= 7,4 Hz, 3H), 1,73 (m, 2H), 3,34 (široký pás, 2H), 3,77-4,98 (a.c., 6H), 4,18 (t, J= 6,7 Hz, 2H), 6,00 (d, J= 5,7 Hz, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,66 (t, J= 8,0 Hz, 1H), 7,71 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 8,02 (d, J= 6,7 Hz, 1H).	(KBr) 2220, 1629, 1586, 1559, 1428, 1240, 1005.
6	CH ₃ (CH ₂) ₂ O-		HCl	G	147-149	(300 MHz) (CDCl ₃) 1,02 (t, J= 7,0 Hz, 3H), 1,82 (m, 2H), 3,52 (široký pás, 2H), 3,84-4,17 (a.c., 4H), 4,36 (m, 4H), 6,27 (d, J= 6,6 Hz, 1H), 7,45 (d, J= 7,4 Hz, 1H), 7,56 (t, J= 7,5 Hz, 1H), 7,70 (m, 2H), 8,05 (d, J= 6,6 Hz, 1H).	(KBr) 3300-2300 (široký pás), 2235, 1647, 1601, 1485, 1452, 1283, 1261
7	CH ₃ (CH ₂) ₃ O-		Báze	A, B nebo F	71-73	(300 MHz) (CDCl ₃) 0,93 (t, J= 7,3 Hz, 3H), 1,42 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 3,35 (široký singlet, 2H), 3,75-4,00 (a.c., 6H), 4,23 (t, J= 6,5 Hz, 2H), 5,99 (d, J= 5,7 Hz, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,66 (dt, J= 7,7 Hz, J'= 1,0 Hz, 1H), 7,72 (d, J= 7,7 Hz, 1H), 8,02 (d, J= 5,7 Hz, 1H).	(KBr) 2966, 2225, 1632, 1561, 1500, 1464, 1240, 1006

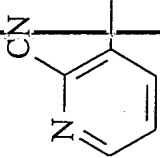
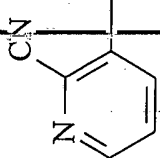
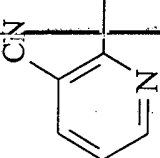
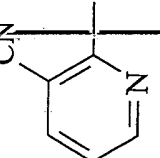
Příklad	R ₁	R ₂	Báze nebo sůl	ZPŮSOB	b.t. (°C)	¹ H RMN (MHz) (Rozpouštědlo) δ	IR, cm ⁻¹
8	CH ₃ (CH ₂) ₃ O-		HCl	G	137-138	(300 MHz) (CDCl ₃) 0,97 (t, J= 7,6 Hz, 3H), 1,45 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 3,52 (široký pás, 2H), 3,83-4,50 (a.c., 8H), 6,26 (d, J= 7,1 Hz, 1H), 7,46 (d, J= 7,5 Hz, 1H), 7,56 (t, J= 7,6 Hz, 1H), 7,70 (m, 2H), 8,05 (d, J= 7,1 Hz, 1H).	(KBr) 3200-2300 (široký pás), 1648, 1609, 1483, 1259, 1005
9	CH ₃ O-		Báze	A nebo E	140-142	(300 MHz) (CDCl ₃) 3,58-4,80 (široký pás, 4H), 3,86 (s, 3H), 3,93 (m, 4H), 6,02 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 7,25 (d, J= 5,1 Hz, 1H), 7,50 (d, J= 5,1 Hz, 1H), 8,10 (J= 6,8 Hz, 1H).	(KBr) 2220, 1626, 1587, 1563, 1511, 1434, 1340, 1259, 988
10	CH ₃ O-		HCl	G	136-138	(300 MHz) (CDCl ₃) 3,84 (široký singlet, 4H), 4,00-4,45 (a.c., 7H, (δ = 4,07, s)), 6,30 (d, J= 6,8 Hz, 1H), 7,28 (d, J= 5,1 Hz, 1H), 7,55 (d, J= 5,1 Hz, 1H), 8,10 (J= 6,8 Hz, 1H).	(KBr) 3200-2300 (široký pás), 2231, 1634, 1612, 1481, 1355, 1259, 1003
11	CH ₃ CH ₂ O-		Báze	A nebo E	152-155	(300 MHz) (CDCl ₃) 0,97 (t, J= 7,6 Hz, 3H), 3,71 (široký pás, 4H), 3,92 (široký pás, 4H), 4,30 (q, J= 7,1 Hz, 2H), 6,00 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 7,25 (d, J= 5,1 Hz, 1H), 7,50 (d, J= 5,1 Hz, 1H), 8,04 (d, J= 5,6 Hz, 1H).	(KBr) 2230, 1626, 1436, 1338, 1253, 1002

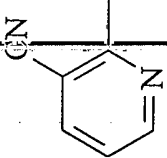
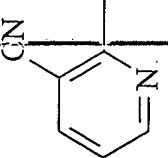
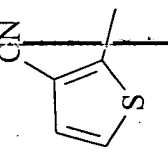
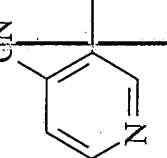
Příklad	R ₁	R ₂	Báze nebo sůl	ZPŮSOB	b.t. (°C)	¹ H RMN (MHz) (Rozpoštědlo) δ	IR, cm ⁻¹
12	CH ₃ CH ₂ O-		HCl	G	171-174	(300 MHz) (CDCl ₃) 1,44 (t, J= 7,1 Hz, 3H), 3,83 (široký pás, 4H), 4,05 (m, 2H), 4,40 (m, 2H), 4,49 (q, J= 701 Hz, 2H), 6,27 (d, J= 6,7 Hz, 1H), 7,28 (d, J= 5,1 Hz, 1H), 7,55 (d, J= 5,1 Hz, 1H), 8,07 (d, J= 6,07 Hz, 1H).	(KBr) 3200-2300 (široký pás), 2228, 1637, 1610, 1462, 1439, 1257
13	CH ₃ (CH ₂) ₂ O-		Báze	A nebo E	106-107	(300 MHz) (CDCl ₃) 0,96 (t, J= 7,3 Hz, 3H), 1,75 (m, 2H), 3,71 (široký pás, 4H), 3,91 (široký pás, 4H), 4,20 (t, J= 6,6 Hz, 2H), 6,01 (d, J= 5,8 Hz, 1H), 7,25 (d, J= 5,1 Hz, 1H), 7,50 (d, J= 5,1 Hz), 8,05 (d, J= 5,8 Hz, 1H).	(KBr) 2230, 1628, 1582, 1560, 1436, 1255, 1003
14	CH ₃ (CH ₂) ₂ O-		HCl	G	147-149	(300 MHz) (CDCl ₃) 1,02 (t, J= 7,3 Hz, 3H), 1,83 (m, 2H), 3,83 (široký pás, 4H), 4,06 (široký pás, 2H), 4,37 (široký triplet, J= 6,6 Hz, 4H), 6,28 (d, J= 6,8 Hz, 1H), 7,28 (d, J= 5,1 Hz, 1H), 7,54 (d, J= 5,1 Hz, 1H), 8,07 (d, J= 6,8 Hz, 1H).	(KBr) 3200-2300 (široký pás), 2234, 1638, 1606, 1483, 1439, 1258, 998
15	CH ₃ CH ₂ O-		Báze	A nebo C	170-172	(300 MHz) (CDCl ₃) 1,34 (t, J= 7,1 Hz, 3H), 3,42 (m, 2H), 3,78-4,00 (a.c., 6H), 4,30 (q, J= 7,1 Hz, 2H), 5,99 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 7,48 (dd, J= 7,8 Hz, J'= 4,9 Hz, 1H), 8,03 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 8,07 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 8,78 (d, J= 4,9 Hz, 1H).	(KBr) 2230, 1637, 1607, 1558, 1444, 1341, 1316, 1258, 1002

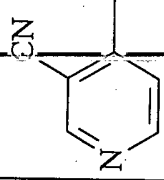
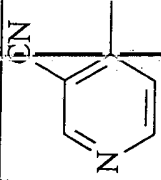
Příklad	R ₁	R ₂	Báze nebo sůl	ZPŮSOB	b.t. (°C)	¹ H RMN (MHz) (Rozpouštědlo) δ	IR, cm ⁻¹
16	CH ₃ CH ₂ O-		HCl	G	170-172	(300 MHz) (CD ₃ OD) 1,43 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 3,67 (široký pás, 2H), 3,93 (široký pás, 2H), 3,93 (široký pás, 2H), 4,03 (široký singlet, 4H), 4,55 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 6,46 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 7,8 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,85 (m, 1H).	(KBr) 3200-2300 (široký pás), 2235, 1638, 1612, 1443, 1260, 1210, 997
17	CH ₃ (CH ₂) ₂ O-		Báze	A nebo C	93-95	(300 MHz) (CDCl ₃) 0,98 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,75 (m, 2H), 3,43 (m, 2H), 3,81-4,01 (a.c., 6H), 4,19 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 6,01 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 7,8 Hz, J' = 5,0 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,08 (dd, J = 7,8 Hz, J' = 1,1 Hz, 1H), 8,79 (dd, J = 5,0 Hz, J' = 1,1 Hz, 1H).	(KBr) 2234, 1640, 1583, 1561, 1441, 1236, 1009
18	CH ₃ (CH ₂) ₂ O-		HCl	G	152-155	(300 MHz) (CDCl ₃) 1,02 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,80 (m, 2H), 3,63 (široký pás, 2H), 3,90-4,20 (a.c., 4H), 4,38 (m, 4H), 6,27 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 7,8 Hz, J' = 4,9 Hz, 1H), 8,09 (m, 2H), 8,78 (d, J = 4,9 Hz, 1H).	(KBr) 3200-2000 (široký pás), 2239, 1643, 1606, 1442, 1415, 1260, 1210, 999
19	CH ₃ CH ₂ O-		Báze	A nebo D	177-178	(300 MHz) (CDCl ₃) 1,34 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 3,37 (široký pás, 2H), 3,81-3,99 (a.c., 6H), 4,30 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 6,01 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 8,0 Hz, J' = 4,8 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 8,0 Hz, J' = 1,5 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,76 (dd, J = 4,8 Hz, J' = 1,5 Hz, 1H).	(KBr) 2235, 1628, 1601, 1544, 1433

Příklad	R ₁	R ₂	Báze nebo sůl	ZPŮSOB	b.t. (°C)	¹ H RMN (MHz) (Rozpouštědlo) δ	IR, cm ⁻¹
20	CH ₃ CH ₂ O-		HCl	G	173-176	(300 MHz) (CDCl ₃) 1,42 (t, J= 7,1 Hz, 3H), 3,53 (široký singlet, 2H), 4,11 (široký singlet, 2H), 4,23 (široký singlet, 2H), 4,46 (q, J= 7,1 Hz, 2H), 6,24 (d, J= 6,6 Hz, 1H), 7,62 (dd, J= 7,6 Hz, J' = 4,7 Hz, 1H), 7,84 (d, J= 7,6 Hz, 1H), 8,05 (d, J= 6,6 Hz, 1H), 8,78 (d, J= 4,7 Hz, 1H).	(KBr) 3600-2300 (široký pás), 2228, 1637, 1616, 1464, 1437, 1000
21	CH ₃ CH ₂ O-		Báze	A	132-134	(300 MHz) (CDCl ₃) 1,34 (t, J= 7,1 Hz, 3H), 3,40 (m, 2H), 3,65-4,00 (a.c., 6H), 4,29 (q, J= 7,1 Hz, 2H), 6,00 (d, J= 5,9 Hz, 1H), 7,52 a 7,72 (Systém AB, J _{AB} = 8,3 Hz, 4H), 8,04 (d, J= 5,9 Hz, 1H).	(KBr) 2228, 1623, 1554, 1430, 1265
22	CH ₃ CH ₂ O-		HCl	G	167-169	(300 MHz) (CDCl ₃) 1,34 (t, J= 7,1 Hz, 3H), 3,40 (m, 2H), 3,65-4,00 (a.c., 6H), 4,29 (q, J= 7,1 Hz, 2H), 6,00 (d, J= 5,9 Hz, 1H), 7,52 a 7,72 (Systém AB, J _{AB} = 8,3 Hz, 4H), 8,04 (d, J= 5,9 Hz, 1H).	(KBr) 3200-2300 (široký pás), 1628, 1483, 1457, 1343, 1262, 1213, 1007
23	CH ₃ O-		Báze	A nebo E	139-142	(300 MHz) (CDCl ₃) 3,80 (m, 4H), 3,87 (s, 3H), 3,91 (m, 4H), 6,03 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 6,73 (d, J= 1,7 Hz, 1H), 7,54 (d, J= 1,7 Hz, 1H), 8,05 (d, J= 5,6 Hz, 1H).	(KBr) 2239, 1626, 1650, 1438, 1340, 1306, 1239, 987, 794
24	CH ₃ O-		HCl	G	143-145	(300 MHz) (CDCl ₃) 3,80-4,45 (a.c., 11H, (δ= 4,07, s)), 6,31 (d, J= 6,8 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 8,11 (d, J= 6,8 Hz, 1H).	(KBr) 2239, 1626, 1650, 1438, 1340, 1306, 1239, 987, 794

Příklad	R ₁	R ₂	Báze nebo sůl	ZPŮSOB	b.t. (°C)	¹ H RMN (MHz) (Rozpouštědlo) δ	IR, cm ⁻¹
25	CH ₃ O-		Báze	A nebo D	153-156	(300 MHz) (CDCl ₃) 3,37 (m, 2H), 3,82-4,05 (a.c., 9H), (δ= 3,86, s), 6,03 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 7,60 (dd, J= 8,0 Hz, J'= 4,8 Hz, 1H), 7,84 (dd, J= 8,0 Hz, J'= 1,5 Hz, 1H), 8,04 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 8,76 (dd, J= 4,8 Hz, J'= 1,5 Hz, 1H).	(KBr) 2239, 1628, 1560, 1414, 1265, 1008, 797.
26	CH ₃ O-		HCl	G	152-164	(300 MHz) (CDCl ₃) 3,56 (široký singlet, 2H), 3,90-4,30 (a.c., 9H), (δ= 4,08, s), 6,31 (d, J= 7,0 Hz, 1H) 7,63 (dd, J= 7,8 Hz, J'= 4,7 Hz, 1H), 7,83 (m, 1H), 8,07 (d, J= 7,0 Hz, 1H), 8,80 (dd, J= 4,7 Hz, J'= 1,5 Hz, 1H).	(KBr) 3600-2300 (široký pás), 2232, 1618, 1498, 1413, 1287
27	CH ₃ (CH ₂) ₂ O-		Báze	A nebo D	165-168	(300 MHz) (CDCl ₃) 0,97 (t, J= 7,3 Hz, 3H), 1,74 (m, 2H), 3,37 (m, 2H), 3,80-4,00 (a.c., 6H), 4,19 (t, J= 6,8 Hz, 2H), 6,01 (d, J= 5,9 Hz, 1H), 7,60 (dd, J= 8,0 Hz, J'= 4,9 Hz, 1H), 7,84 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 8,03 (d, J= 5,9 Hz, 1H), 8,76 (d, J= 4,9 Hz, 1H).	(KBr) 2964, 2240, 1627, 1555, 1433, 1037, 1242, 1009
28	CH ₃ (CH ₂) ₂ O-		HCl	G	168-171	(300 MHz) (CDCl ₃) 1,02 (t, J= 7,3 Hz, 3H), 1,81 (m, 2H), 3,52 (m, 2H), 3,90-4,42 (a.c., 8H), 6,24 (d, J= 6,6 Hz, 1H), 7,62 (dd, J= 7,8 Hz, J'= 4,8 Hz, 1H), 7,83 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 8,06 (d, J= 6,6 Hz, 1H), 8,80 (m, 1H).	(KBr) 3600-2300 (široký pás), 2232, 1637, 1483, 1436, 1267, 1000.

Příklad	R ₁	R ₂	Báze nebo sůl	ZPŮSOB	b.t. (°C)	¹ H RMN (MHz) (Rozpouštědlo) δ	IR, cm ⁻¹
29	CH ₃ (CH ₂) ₃ O-		Báze	A nebo D	163-164	(300 MHz) (CDCl ₃) 0,93 (t, J=7,3 Hz, 3H), 1,42 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 3,37 (m, 2H), 3,80-4,00 (a.c., 6H), 4,23 (t, J=6,6 Hz, 2H), 6,01 (d, J=5,6 Hz, 1H), 7,60 (dd, J=7,8 Hz, J'=4,9 Hz, 1H), 7,84 (dd, J=7,8 Hz, J'=4,9 Hz, 1H), 8,03 (d, J=5,6 Hz, 1H), 8,76 (dd, J=4,9 Hz, J'=1,5 Hz, 1H).	(KBr) 2956, 2241, 1627, 1557, 14336, 1009, 791.
30	CH ₃ (CH ₂) ₃ O-		HCl	G	141-143	(300 MHz) (CDCl ₃) 0,95 (t, J=7,3 Hz, 3H), 1,44 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 3,55 (široký singlet, 2H), 3,80-4,53 (a.c., 8H), 6,27 (d, J=6,8 Hz, 1H), 7,62 (dd, J=7,8 Hz, J'=4,8 Hz, 1H), 7,82 (m, 1H), 8,05 (d, J=6,8 Hz, 1H), 8,79 (dd, J=4,8 Hz, J'=1,5 Hz, 1H).	(KBr) 3600-2300 (široký pás), 2232, 1637, 1483, 1436, 1267, 1000.
31	CH ₃ O-		Báze	A nebo C	137-139	(300 MHz) (CDCl ₃) 3,42 (m, 2H), 3,80-4,06 (a.c., 9H, (δ=3,86, s)), 6,02 (d, J=5,6 Hz, 1H), 7,48 (dd, J=7,8 Hz, J'=4,9 Hz, 1H), 8,04 (d, J=5,6 Hz, 1H), 8,08 (d, J=7,8 Hz, 1H), 8,79 (d, J=4,9 Hz, 1H).	(KBr) 2230, 1647, 1560, 1471, 1415, 1288, 1256, 1014, 989
32	CH ₃ O-		HCl	G	170-172	(300 MHz) (CDCl ₃) 3,65 (m, 2H), 3,98 (m, 2H), 4,08 (široký singlet, 5H), 4,35 (m, 2H), 6,30 (d, J=6,8 Hz, 1H), 7,54 (dd, J=8,0 Hz, J'=4,9 Hz, 1H), 8,10 (m, 2H), 8,79 (m, 2H).	(KBr) 3600-2300 (široký pás), 2231, 1630, 1604, 1482, 1406, 1354, 1265, 1009, 988, 806.

Příklad	R ₁	R ₂	Báze nebo sůl	ZPŮSOB	b.t. (°C)	¹ H RMN (MHz) (Rozpouštědlo) δ	IR, cm ⁻¹
33	CH ₃ (CH ₂) ₃ O-		Báze	A nebo C	73-75	(300 MHz) (CDCl ₃) 0,93 (t, J= 7,3 Hz, 3H), 1,42 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 3,41 (m, 2H), 3,80-4,01 (a.c., 6H), 4,24 (t, J= 6,6 Hz, 2H), 5,99 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 7,48 (dd, J= 8,0 Hz, J'= 4,9 Hz, 1H), 8,03 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 8,08 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 8,78 (m, 1H).	(KBr) 2957, 2233, 1640, 1560, 1439, 1255, 1008, 793.
34	CH ₃ (CH ₂) ₃ O-		HCl	G	129-131	(300 MHz) (CDCl ₃) 0,97 (t, J= 7,3 Hz, 3H), 1,46 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 3,64 (široký singlet, 2H), 3,90-4,18 (a.c., 4H), 4,21-4,50 (a.c., 4H), 6,26 (d, J= 6,8 Hz, 1H), 7,53 (dd, J= 7,8 Hz, J'= 4,8 Hz, 1H), 8,09 (m, 2H), 8,78 (d, J= 4,8 Hz, 1H).	(KBr) 3600-2300 (široký pás), 2238, 1617, 1480, 1458, 1261, 1217, 1004, 799.
35	CH ₃ (CH ₂) ₃ O-		Báze	A nebo E	79-82	(300 MHz) (CDCl ₃) 0,94 (t, J= 7,3 Hz, 3H), 1,42 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 3,71 (široký pás, 4H), 3,91 (m, 4H), 4,24 (t, J= 6,6 Hz, 2H), 6,00 (d, J= 5,9 Hz, 1H), 7,25 (d, J= 5,2 Hz, 1H), 7,49 (d, J= 5,2 Hz, 1H), 8,03 (d, J= 5,9 Hz, 1H).	(KBr) 2957, 2231, 1637, 1237, 1001.
36	CH ₃ (CH ₂) ₃ O-		Báze	A	97-100	(300 MHz) (CDCl ₃) 0,96 (t, J= 7,3 Hz, 3H), 1,44 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 3,39 (široký pás, 2H), 3,80-4,05 (a.c., 6H), 4,25 (t, J= 6,6 Hz, 2H), 6,03 (d, J= 5,7 Hz, 1H), 7,61 (d, J= 4,9 Hz, 1H), 8,05 (d, J= 5,7 Hz, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,85 (d, J= 4,9 Hz, 1H).	(KBr) 2957, 2236, 1627, 1556, 1434, 13,7, 1265, 1008, 790.

Příklad	R ₁	R ₂	Báze nebo sůl	ZPŮSOB	b.t. (°C)	¹ H RMN (MHz) (Rozpouštědlo) δ	IR, cm ⁻¹
37	CH ₃ (CH ₂) ₃ O-		Báze	A	124-127	(300 MHz) (CDCl ₃) 0,95 (t, J= 7,5 Hz, 3H), 1,44 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 3,34 (m, 2H), 3,80-4,02 (a.c., 6H), 4,25 (t, J= 7,5 Hz, 2H), 6,03 (d, J= 5,7 Hz, 1H), 7,43 (d, J= 5,0 Hz, 1H), 8,05 (d, J= 5,7 Hz, 1H), 8,90 (d, J= 5,0 Hz, 1H), 8,96 (s, 1H).	(KBr) 2956, 2238, 1630, 1602, 1556, 1434, 1308, 1265, 1012, 790.
38			HCl	G	171-173	(300 MHz) (CDCl ₃) 0,99 (t, J= 7,3 Hz, 3H), 1,47 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 3,54 (m, 2H), 3,80-4,50 (a.c., 8H), 6,30 (d, J= 6,7 Hz, 1H), 7,44 (šíroký pás, 1H), 8,08 (d, J= 6,7 Hz, 1H), 8,94 (d, J= 4,9 Hz, 1H), 9,00 (s, 1H).	(KBr) 3600-2300 (šíroký pás), 2229, 1637, 1609, 1437, 1288, 1264, 1029, 1003.

Účinnost celkové anestézie

Studie byly provedeny u tří druhů, u myši, krys a psů. Protokoly následují níže.

a) Anestetická účinnost u myši.

Anestetická účinnost se stanovovala po intravenózní (IV) aplikaci studovaného produktu ve třech různých dávkách (15, 10 a 5 mg/kg) do kaudální žíly myši. Zaznamenávala se procenta anestetizovaných zvířat a počítal se průměrný čas anestézie. Za anestetizované se považovala zvířata, která ztratila tři reflexy: poziční reflex, reflex odpovídající na bolest (štípnutí do ocasu) a palpebrální reflex.

Výsledky tohoto experimentu ukazují, že produkty podle tohoto vynálezu jsou účinnými anestetiky ve srovnání s jedním z nejužívanějších anestetik používaných v klinické praxi u lidí, propofolem (tabulka 2).

TABULKA 2 – Anestetická účinnost u myši

Příklad	% anestetizovaných (doba anestézie)		
	Dávka (mg/kg, iv)		
	15	10	5
4	100 (5,8')	100 (2,6')	0
6	100 (9,6')	100 (7,6')	90 (1,2')
8	100 (13,3')	100 (6,8')	60 (0,9')
12	100 (5,4')	100 (1,6')	0
14	100 (8,9')	100 (2,2')	0
18	100 (4,6')	100 (3,9')	0
Propofol	80 (1,3')	80 (1')	0

b) Anestetická účinnost u psů

Solný roztok studovaných produktů se aplikoval perfúzní pumpou v koncentraci a při průtoku 5 mg/ml/minutu kanylou zavedenou do žíly přední

nohy. Tato i.v. infuze se zastavila, když zvíře bylo plně anestetizováno (ztráta motorické koordinace, utišení, ztráta reflexu odpovídajícího na bolest – píchnutí do prstu na přední noze – a ztráta palpebrálního reflexu) a stanovila se anestetická dávka (Tabulka 3).

**TABULKA 3 – Anestetická účinnost u psů
(i.v. infuze)**

Příklad	Anestetická dávka (mg/kg)
4	10,1
6	17,4
8	21,2
18	14,0
Propofol	21,6*

*Zvířata, kterým byl aplikován propofol, pouze usnula, ale udržovala si palpebrální reflex a reflex na bolest.

Výsledky obdržené z pokusů ukazují, že produkty podle tohoto vynálezu jsou zřetelně lepší než Propofol, protože dosahují plnou anestézii.

c) Anestetická účinnost u krys.

Při tomto testu vniká roztok studovaných produktů kanylou zavedenou do kaudální žíly v koncentraci 10 mg/kg. Rychlost perfuze se měnila tak, aby se krysy udržely v anestézii 1 hodinu. Stanovila se celková dávka, která ukázala, že produkty podle tohoto vynálezu byly účinnější než Propofol. (Tabulka 4).

TABULKA 4 – Anestetická účinnost u krys: i.v. infuze potřebná k udržení plné anestézie 1 hodinu

Příklad	Celková dávka (mg/kg)
4	56,8
6	42,1

8	33,1
18	66,2
Propofol	67,0

Antikonvulzivní účinky

Tento test zkoumal schopnost produktů antagonizovat konvulze vyvolané i.v. injekcí pentamethylentetrazolu (kardiazolu) v dávce 45 mg/kg do kaudální žíly myši. Výsledky ukazují, že zkoumané produkty mají větší antikonvulzivní účinnost než propofol (Tabulka 5).

TABULKA 5 – Antikonvulzivní účinnost u myši (Konvulze vyvolané kardiazolem)

Příklad	% Účinnosti (mg/kg, i.p.)				
	80	40	20	10	
	ED-50				
2	100	73	36	-	26,1
4	87	69	40	-	25,1
6	93	63	69	0	24,1
8	100	70	56	25	25,0
Propofol	100	46	33	-	32,5

Sedativní účinky

Sedativní účinky byly zkoumány pozorováním chování zvířat po intraperitoneální (i.p.) aplikaci dávky 80 mg/kg. Pozorování se provádělo v různých časech, aby se mohl studovat sedativní účinek a jeho trvání. Získané výsledky ukazují, že studované produkty podle tohoto vynálezu mají sedativní účinky v některých případech srovnatelné se zolpidemem a v jiných mají delší trvání. (Tabulka 6).

TABULKA 6 – Sedativní účinky u myši (80 mg/kg, i.p.)

Příklad	30'	1h	2h	3h	4h	5h	24h
4	90	75	75	35	0	0	0

HCl 0,1 N nebo NaOH 0,1 N q.s.
 Voda pro injekce q.s.p. 3 ml

2. Tobolky

Příklad 4 0,5 až 4,0 mg
 Koloidní oxid křemičitý 0,5 mg
 Stearát hořečnatý 1,0 mg
 Laktóza q.s.p. 100 mg

3. Tablety

Formule A (přímé lisování)

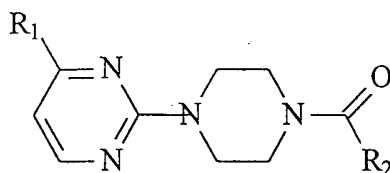
Příklad 4 0,5 až 4,0 mg
 Koloidní oxid křemičitý 0,5 mg
 Stearát hořečnatý 1,0 mg
 Kroskarmelóza sodná 3,0 mg
 Mikrokrystalická celulóza 60 mg
 Laktóza q.s.p. 100 mg

Formule B (granulace za vlhka))

Příklad 4 0,5 až 4,0 mg
 Koloidní oxid křemičitý 0,5 mg
~~Stearát hořečnatý 1,0 mg~~
 Povidone K-30 5,0 mg
 Karboxymethyl škrob sodný 5,0 mg
 Mikrokrystalická celulóza 20 mg
 Laktóza q.s.p. 100 mg

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Deriváty kvanoaryl (nebo kvanoheteroaryl)-karbonyl-piperazinylypyrimidinu o obecném vzorci (I)



(I)

ve kterém R_1 představuje radikál OR_3 , kde R_3 představuje radikál odvozený od nasyceného uhlovodíku s lineárním nebo rozvětveným řetězcem s 1 až 4 atomy uhlíku, a R_2 představuje fenylový radikál substituovaný alespoň jedním radikálem kyano ($-C\equiv N$) nebo heteroaromatickou skupinou s 5 až 6 členy substituovanou alespoň jedním radikálem kyano ($-C\equiv N$); a jejich fyziologicky přijatelné soli.

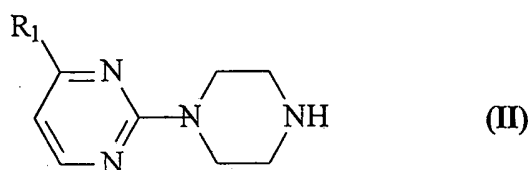
2. Sloučenina o obecném vzorci (I) podle nároku 1 vybraná z následujících:

- [1] 2-[4-(2-kyanobenzoyl)-1-piperazinyly]-4-methoxypyrimidin,
- [2] hydrochlorid 2-[4-(2-kyanobenzoyl)-1-piperazinyly]-4-methoxypyrimidinu,
- [3] 2-[4-(2-kyanobenzoyl)-1-piperazinyly]-4-ethoxypyrimidin,
- [4] hydrochlorid 2-[4-(2-kyanobenzoyl)-1-piperazinyly]-4-ethoxypyrimidinu,
- ~~[5] 2-[4-(2-kyanobenzoyl)-1-piperazinyly]-4-propoxypyrimidin,~~
- [6] hydrochlorid 2-[4-(2-kyanobenzoyl)-1-piperazinyly]-4-propoxypyrimidinu,
- [7] 4-butoxy-2-[4-(2-kyanobenzoyl)-1-piperazinyly]pyrimidin,
- [8] hydrochlorid 4-butoxy-2-[4-(2-kyanobenzoyl)-1-piperazinyly]pyrimidinu,
- [9] 2-[4-(3-kyano-2-thienylkarbonyl)-1-piperazinyly]-4-methoxypyrimidin,
- [10] hydrochlorid 2-[4-(3-kyano-2-thienylkarbonyl)-1-piperazinyly]-4-methoxypyrimidinu,
- [11] 2-[4-(3-kyano-2-thienylkarbonyl)-1-piperazinyly]-4-ethoxypyrimidin,

- [12] hydrochlorid 2-[4-(3-kyano-2-thienylkarbonyl)-1-piperazinyl]-4-ethoxypyrimidinu,
- [13] 2-[4-(3-kyano-2-thienylkarbonyl)-1-piperazinyl]-4-propoxypyrimidin,
- [14] hydrochlorid 2-[4-(3-kyano-2-thienylkarbonyl)-1-piperazinyl]-4-propoxypyrimidinu,
- [15] 2-[4-(3-kyano-2-pyridylkarbonyl)-1-piperazinyl]-4-ethoxypyrimidin,
- [16] monohydrochlorid 2-[4-(3-kyano-2-pyridylkarbonyl)-1-piperazinyl]-4-ethoxypyrimidinu,
- [17] 2-[4-(3-kyano-2-pyridylkarbonyl)-1-piperazinyl]-4-propoxypyrimidin,
- [18] monohydrochlorid 2-[4-(3-kyano-2-pyridylkarbonyl)-1-piperazinyl]-4-propoxypyrimidinu,
- [19] 2-[4-(2-kyano-2-pyridylkarbonyl)-1-piperazinyl]-4-ethoxypyrimidin,
- [20] monohydrochlorid 2-[4-(2-kyano-2-pyridylkarbonyl)-1-piperazinyl]-4-ethoxypyrimidinu,
- [21] 2-[4-(4-kyanobenzoyl)-1-piperazinyl]-4-ethoxypyrimidin,
- [22] hydrochlorid 2-[4-(4-kyanobenzoyl)-1-piperazinyl]-4-ethoxypyrimidinu,
- [23] 2-[4-(3-kyano-2-furylkarbonyl)-1-piperazinyl]-4-methoxypyrimidin,
- [24] hydrochlorid 2-[4-(3-kyano-2-furylkarbonyl)-1-piperazinyl]-4-methoxypyrimidinu,
- [25] 2-[4-(2-kyano-3-pyridylkarbonyl)-1-piperazinyl]-4-methoxypyrimidin,
- [26] monohydrochlorid 2-[4-(2-kyano-3-pyridylkarbonyl)-1-piperazinyl]-4-methoxypyrimidinu,
- [27] 2-[4-(2-kyano-3-pyridylkarbonyl)-1-piperazinyl]-4-propoxypyrimidin,
- [28] monohydrochlorid 2-[4-(2-kyano-3-pyridylkarbonyl)-1-piperazinyl]-4-propoxypyrimidinu,
-
- [29] 4-butoxy-2-[4-(2-kyano-3-pyridylkarbonyl)-1-piperazinyl]pyrimidin,
- [30] monohydrochlorid 4-butoxy-2-[4-(2-kyano-3-pyridylkarbonyl)-1-piperazinyl]pyrimidinu,
- [31] 2-[4-(3-kyano-2-pyridylkarbonyl)-1-piperazinyl]-4-methoxypyrimidin,
- [32] monohydrochlorid 2-[4-(3-kyano-2-pyridylkarbonyl)-1-piperazinyl]-4-methoxypyrimidinu,
-
- [33] 4-butoxy-2-[4-(3-kyano-2-pyridylkarbonyl)-1-piperazinyl]pyrimidin,
- [34] monohydrochlorid 4-butoxy-2-[4-(3-kyano-2-pyridylkarbonyl)-1-piperazinyl]pyrimidinu,

- [35] 4-butoxy-2-[4-(3-kyano-2-thienylkarbonyl)-1-piperaziny]pyrimidin,
 [36] 4-butoxy-2-[4-(4-kyano-3-pyridylkarbonyl)-1-piperaziny]pyrimidin,
 [37] 4-butoxy-2-[4-(3-kyano-4-pyridylkarbonyl)-1-piperaziny]pyrimidin,
 [38] monohydrochlorid 4-butoxy-2-[4-(3-kyano-4-pyridylkarbonyl)-1-piperaziny]pyrimidinu.

3. Způsob přípravy sloučeniny o obecném vzorci (I) podle nároku 1, *vyznačující se tím, že zahrnuje reakci aminu o obecném vzorci (II)*

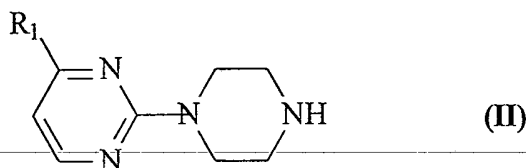


ve kterém R_1 představuje radikál OR_3 , kde R_3 představuje radikál odvozený od nasyceného uhlovodíku s lineárním nebo rozvětveným řetězcem s 1 až 4 atomy uhlíku, s karboxylovou kyselinou o obecném vzorci (III)



ve kterém R_2 představuje fenylový radikál substituovaný alespoň jedním radikálem kyano ($-C\equiv N$) nebo heteroaromatickou skupinou s 5 až 6 členy substituovanou alespoň jedním radikálem kyano ($-C\equiv N$) nebo se solí této kyseliny.

4. Způsob přípravy sloučeniny o obecném vzorci (I) podle nároku 1, *vyznačující se tím, že který zahrnuje reakci aminu o obecném vzorci (II)*

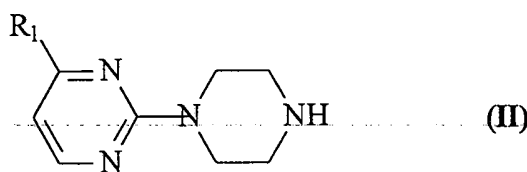


ve kterém R_1 představuje radikál OR_3 , kde R_3 představuje radikál odvozený od nasyceného uhlovodíku s lineárním nebo rozvětveným řetězcem s 1 až 4 atomy uhlíku, s derivátem karboxylové kyseliny o obecném vzorci (IV)



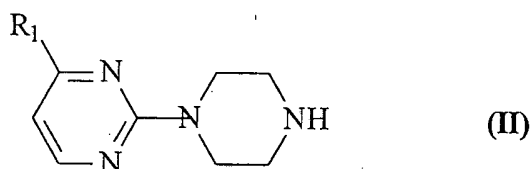
ve kterém R_2 představuje fenylový radikál substituovaný alespoň jedním radikálem kyano ($-C\equiv N$) nebo heteroaromatickou skupinou s 5 až 6 členy substituovanou alespoň jedním radikálem kyano ($-C\equiv N$) a X je atom halogenu, azidová skupina ($-N_3$), 1-imidazolyl, skupina $O-CO-R_4$, ve které R_4 představuje alkylový radikál s 1 až 6 atomy uhlíku nebo arylový radikál, libovolně substituovaný jedním nebo více atomy halogenu nebo skupina OR_5 , ve které R_5 představuje aromatickou skupinu s jedním nebo dvěma cykly, substituovanou jedním nebo více atomy halogenu nebo radikály nitro nebo N-sukcinimid.

5. Způsob přípravy sloučeniny o obecném vzorci (I), ve kterém R_2 představuje fenylový radikál substituovaný alespoň jedním radikálem kyano ($-C\equiv N$), podle nároku 1, *vyznačující se tím, že* zahrnuje reakci aminu o obecném vzorci (II)



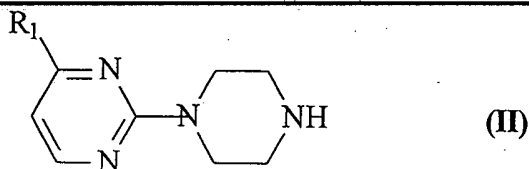
ve kterém R_1 představuje radikál OR_3 , kde R_3 představuje radikál odvozený od nasyceného uhlovodíku s lineárním nebo rozvětveným řetězcem s 1 až 4 atomy uhlíku, s 3-bromftalidem za vzniku aldehydu, který reaguje s hydroxylaminem nebo solí hydroxylaminu za vzniku oximu, který (i) reaguje s dehydratačním činidlem v přítomnosti $Cu(II)$ iontů nebo (ii) se acyluje acetanhydridem nebo trifluoracetanhydridem a zpracovává organickou nebo anorganickou bází.

6. Způsob přípravy sloučeniny o obecném vzorci (I), ve kterém R_2 představuje fenylový radikál substituovaný alespoň jedním radikálem kyano ($-C\equiv N$) nebo pyridylový radikál substituovaný alespoň jedním radikálem kyano ($-C\equiv N$), podle nároku 1, *vyznačující se tím, že* zahrnuje reakci aminu o obecném vzorci (II)



ve kterém R_1 představuje radikál OR_3 , kde R_3 představuje radikál odvozený od nasyceného uhlovodíku s lineárním nebo rozvětveným řetězcem s 1 až 4 atomy uhlíku, s anhydridem kyseliny ftalové, kyselinou ftalovou, anhydridem kyseliny 2,3-pyridindikarboxylové nebo kyselinou 2,3-pyridindokarboxylovou za vzniku kyseliny, která reaguje s činidlem aktivujícím karbonylovou skupinu a poté s amoniakem za vzniku amidu, který reaguje s dehydratačním činidlem.

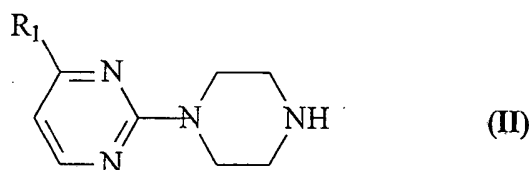
7. Způsob přípravy sloučeniny o obecném vzorci (I), ve kterém R_2 představuje fenylový radikál substituovaný alespoň jedním radikálem kyano ($-C\equiv N$) nebo pyridylový radikál substituovaný alespoň jedním radikálem kyano ($-C\equiv N$), podle nároku 1, *vyznačující se tím, že* zahrnuje reakci aminu o obecném vzorci (II)



ve kterém R_1 představuje radikál OR_3 , kde R_3 představuje radikál odvozený od nasyceného uhlovodíku s lineárním nebo rozvětveným řetězcem s 1 až 4 atomy uhlíku, s monomethylftalátem nebo kyselinou 2-methoxykarbonylnikotinovou, po které následuje hydrolýza vytvořeného

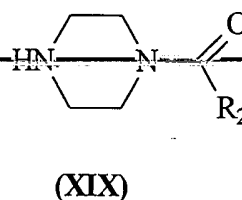
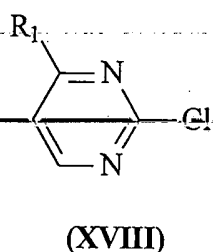
esteru za vzniku kyseliny, která reaguje s činidlem aktivujícím karbonylovou skupinu a poté s amoniakem za vzniku amidu, který reaguje s dehydratačním činidlem.

8. Způsob přípravy sloučeniny o obecném vzorci (I), ve kterém R_2 představuje kyanothienylový nebo kyanofurylový radikál, podle nároku 1, *vyznačující se tím, že* zahrnuje reakci aminu o obecném vzorci (II)



ve kterém R_1 představuje radikál OR_3 , kde R_3 představuje radikál odvozený od nasyceného uhlovodíku s lineárním nebo rozvětveným řetězcem s 1 až 4 atomy uhlíku, s 1,1'-karbonyldiimidazolem a následnou reakci vzniklého produktu s derivátem 3-kyanothiofenu nebo 3-kyanofuranu metalovaného lithiem.

9. Způsob přípravy sloučeniny o obecném vzorci (I) podle nároku 1, *vyznačující se tím, že* zahrnuje reakci derivátu chlorpyrimidinu o obecném vzorci (XVIII) s derivátem piperazinu o obecném vzorci (XIX)



ve kterých R_1 představuje radikál OR_3 , kde R_3 představuje radikál odvozený od nasyceného uhlovodíku s lineárním nebo rozvětveným řetězcem s 1 až 4 atomy uhlíku a R_2 představuje fenylový radikál substituovaný alespoň jedním radikálem kyano ($-C\equiv N$) nebo heteroaromatickou skupinou s 5 až 6 členy substituovanou alespoň jedním radikálem kyano ($-C\equiv N$).

10. Způsob přípravy fyziologicky přijatelných solí sloučenin o obecném vzorci (I) podle nároku 1, *vyznačující se tím, že* zahrnuje reakci sloučeniny o obecném vzorci (I) s anorganickou nebo organickou kyselinou ve vhodném rozpouštědle.

11. Farmaceutická směs *vyznačující se tím, že* obsahuje kromě farmaceuticky přijatelného základu alespoň jednu sloučeninu o obecném vzorci (I) nebo jednu z jejích fyziologicky přijatelných solí podle kteréhokoliv z nároků 1 nebo 2.

12. Použití sloučeniny o obecném vzorci (I) nebo jejích farmaceuticky přijatelných solí podle kteréhokoliv z nároků 1 nebo 2 k přípravě léku, který účinkuje na centrální nervový systém savců včetně člověka.

13. Použití sloučeniny o obecném vzorci (I) nebo jejích farmaceuticky přijatelných solí podle kteréhokoliv z nároků 1 nebo 2 k přípravě léku, který má účinky sedativní, antikonvulzivní, analgetické, svalově relaxační, anxiolytické, antipsychotické, antidepressivní, účinkuje proti cerebrální ischemii, migréně, kašli, poruchám spánku, neurodegenerativním chorobám, kognitivním poruchám a Alzheimerově chorobě, účinkuje jako hypnotikum a celkové anestetikum u savců, včetně člověka.