

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

285 409

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **1329-92**

(22) Přihlášeno: **30. 04. 92**

(30) Právo přednosti:
03. 05. 91 FR 91/9105487

(40) Zveřejněno: **18. 11. 92**
(Věstník č. 11/92)

(47) Uděleno: **07. 06. 99**

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: **11. 08. 99**
(Věstník č. 8/99)

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 D 401/06

C 07 D 211/76

C 07 D 211/52

C 07 D 211/22

A 61 K 31/445

(73) Majitel patentu:

ELF SANOFI, Paris, FR;

(72) Původce vynálezu:

Emonds-Alt Xavier dr., Combaillaux, FR;

Gueule Patrick, Teyrand, FR;

Proietto Vincenzo ing., Saint Georges d

Orques, IT;

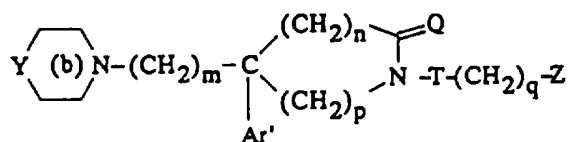
Goulaouic Pierre ing., Montpellier, FR;

(74) Zástupce:

**Všetečka Miloš JUDr. advokát, Žitná 25,
Praha 1, 11504;**

(54) Název vynálezu:

Polycyklické aminosloučeniny, způsob jejich přípravy, meziprodukty pro tento způsob a farmaceutický prostředek obsahující uvedené polycyklické aminosloučeniny



(57) Anotace:

Polycyklické aminosloučeniny obecného vzorce I, ve kterém Y znamená skupinu $\text{Ar}-(\text{CH}_2)_x-(\text{C}=\text{O})-\text{X}$, kde Ar znamená fenylovou, pyridylovou nebo thienylovou skupinu, x znamená 0 nebo 1 a X znamená vodík, hydroxy-skupinu, acyloxy-skupinu, skupinu $-\text{N}(\text{X}_1)_2$, kde X_1 nezávisle znamenají vodík nebo acylovou skupinu, m znamená 2 nebo 3, Ar' znamená případně substituovanou fenylovou skupinu nebo naftylovou skupinu, n znamená 0, 1, 2 nebo 3, p znamená 1 nebo 2, Q znamená kyslík nebo dva vodíky, T znamená skupinu $-(\text{C}=\text{O})-$ nebo $-\text{CH}_2-$, q znamená 0 nebo 1 a Z znamená případně substituovanou fenylovou skupinu. Jsou popsány i způsob přípravy uvedených sloučenin, meziprodukty pro tento způsob a farmaceutický prostředek obsahující uvedené polycyklické aminosloučeniny jako účinnou látku.

Polycyklické aminosloučeniny, způsob jejich přípravy, meziprodukty pro tento způsob a farmaceutický prostředek obsahující uvedené polycyklické aminosloučeniny

5 Oblast techniky

Vynález se týká nových polycyklických aminosloučenin, způsobu jejich přípravy, meziproduktů pro tento způsob a farmaceutických prostředků obsahujících uvedené polycyklické aminosloučeniny jako účinné látky.

10

Dosavadní stav techniky

15 Byly popsány endogenní ligandy pro receptory neurokininů, jakými jsou látka P (SP), neurokinin A (NK_A) (S. J. Bailey a kol., 1983, Substance P, P. Skrabanck ed., 16–17 Boole Press, Dublin) a neurokinin B (NK_B) (S.P. Watson, Life Sciences, 1983, 25, 797–808). Receptory neurokininů byly identifikovány v mnohých preparátech a v současnosti se klasifikují do tří typů: NK₁, NK₂ a NK₃. Zatímco většina až dosud studených preparátů vykazuje několik typů receptorů, například kyčelník morčete (NK₁, NK₂, NK₃), některé z nich mají jen jeden receptor, jako například psí krkavice (NK₁) králičí plísnice zbavená endotelu (NK₂) a myši vrátnice (NK₃) (D. Regoli a kol., trends Pharmacol. Sci., 1988, 9, 290–295, a Pharmacology, 1989, 38, 1 až 15). Přesnější charakterizaci jednotlivých receptorů umožňuje nedávno popsaná syntéza selektivních antagonistů činidel. /Ser⁹, Met(O₂)¹¹ /SP, resp. /Nle¹⁰/NKA₄₋₁₀, resp. /MePhe⁷/-NK_B takto vykazují selektivitu pro receptory NK₁, NK₂ a NK₃ (viz výše citovaný D. Regoli, 1988 a 1989).

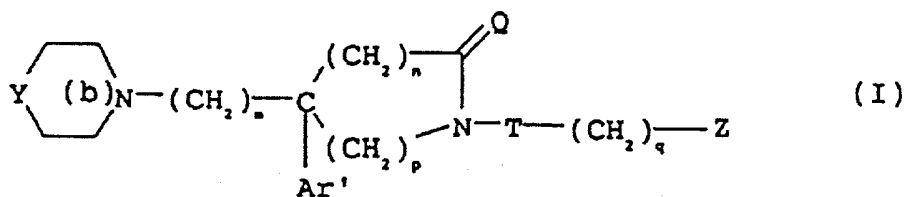
25

Podstata vynálezu

30 Nyní bylo nově zjištěno, že určité aromatické aminosloučeniny mají zajímavé farmakologické vlastnosti jako antagonistující činidla receptorů neurokininů a jsou zejména vhodné pro léčení patologií látky P a závislého neurokininu.

Předmětem vynálezu jsou polycyklické aminosloučeniny obecného vzorce I

35



ve kterém

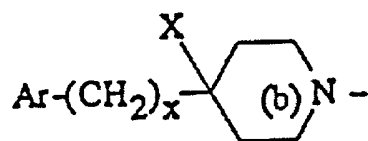
40

Y znamená skupinu obecného vzorce $\text{Ar} - (\text{CH}_2)_x - \text{C} \begin{array}{l} | \\ \text{X} \\ / \end{array}$ ve které

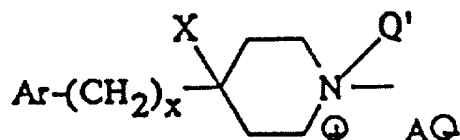
45

Ar znamená nesubstituovanou fenylovou skupinu nebo fenylovou skupinu, která je jednou nebo vícekrát substituována substituenty zvolenými z množiny, zahrnující atom vodíku, atom halogenu, hydroxylovou skupinu, alkoxy-skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, trifluormethylovou skupinu a alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, přičemž tyto substituenty mohou být stejné nebo odlišné, nebo pyridylovou skupinu nebo thienylovou skupinu,

- x znamená nulu nebo jedničku a
- X znamená atom vodíku, hydroxylovou skupinu, acyloxy-skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, skupinu $-N(X_1)_2$, ve které zbytky X_1 nezávisle znamenají atom vodíku nebo acylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy,
- m znamená 2 nebo 3,
- Ar¹ znamená fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo mono- nebo polysubstituovaná substituentem zvoleným z množiny zahrnující atom vodíku, atom halogenu, výhodně atom chloru nebo atom fluoru, a alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, přičemž tyto substituenty jsou stejné nebo odlišné, nebo naftylovou skupinu,
- n znamená 0, 1, 2 nebo 3,
- p znamená 1 nebo 2, přičemž v případě, že p znamená 2, potom n znamená 1 a Q znamená dva atomy vodíku,
- Q znamená atom kyslíku nebo dva atomy vodíku,
- T znamená skupinu $-\overset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-$ nebo skupinu $-\text{CH}_2-$,
- q znamená 0 nebo 1 a
- Z znamená fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo mono- nebo polysubstituovaná atomem halogenu, zejména atomem chloru nebo atomem fluoru, nebo alkoxykupinou obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, nebo naftylovou skupinu, která je monosubstituovaná atomem halogenu,
- nebo když T znamená skupinu $-\overset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-$, potom skupina $-(\text{CH}_2)_q-$ Z rovněž znamená benzylovou skupinu, která je substituovaná na $-\text{CH}-$ hydroxylovou skupinou, alkoxy-skupinou obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy nebo alkylovou skupinou obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy a nesubstituovaná nebo substituovaná na aromatickém kruhu atomem halogenu, zejména atomem chloru nebo atomem fluoru, nebo alkoxy-skupinou obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy nebo alkylovou skupinou obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy a nesubstituovaná nebo substituovaná nebo aromatickém kruhu atomem halogenu, zejména atomem chloru nebo atomem fluoru, nebo alkoxy-skupinou obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy,
- nebo případně některá z jejich solí s minerálními nebo organickými kyselinami,
- nebo
- některá z jejich kvartérních amoniových solí vytvořená s atomem dusíku (b) piperidinu, ve které skupina

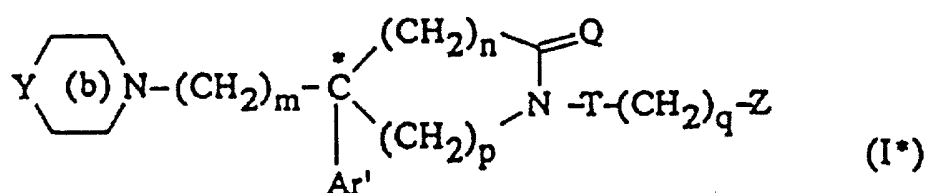


znamená skupinu



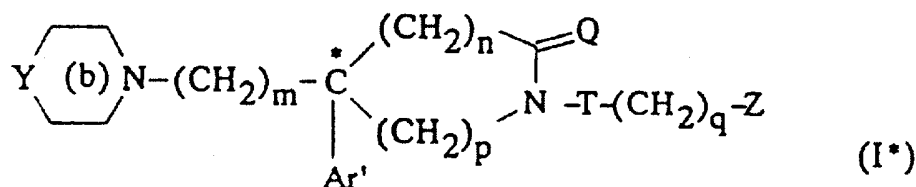
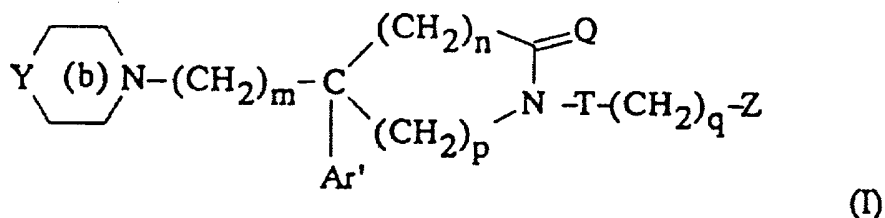
ve kterém Q' znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů nebo benzylovou skupinu a A' znamená anion zvolený z množiny zahrnující chloridový, bromidový, jodidový, acetátový, methansulfonátový a paratoluensulfonátový anion, nebo N-oxidový derivát vytvořený se stejným atomem dusíku, nebo opticky čisté izomery polycyklických sloučenin vzorce I a jejich směsi.

Předmětem vynálezu jsou dále polycyklické aminosloučeniny, které byly definovány výše, ve formě opticky čistých izomerů obecného vzorce I^{*}



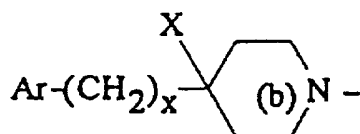
ve kterém atom uhlíku označený hvězdičkou má absolutní konfiguraci (+) nebo (-) a Y, m, Ar', n, p, Q, T, q a Z mají výše uvedené významy, nebo některá z jejich solí s minerálními nebo organickými kyselinami nebo některá z jejich kvartérních amoniových solí vytvořená s atomem dusíku (b) piperidinu nebo N-oxidový derivát vytvořený se stejným atomem dusíku.

Předmětem vynálezu jsou také v úvodu definované polycyklické sloučeniny obecného vzorce I nebo tyto sloučeniny v opticky čisté formě obecného vzorce I^{*}

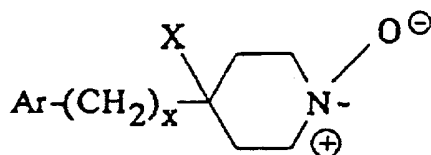


25

Y znamená skupinu obecného vzorce $\text{Ar}-(\text{CH}_2)_x-\text{C}$, ve kterém Ar, x a X mají výše uvedené významy, a m, Ar', n, p, Q, T, q a Z mají výše uvedené významy, ve formě kvartérní amoniové soli nebo N-oxidového derivátu na dusíku (b), ve kterých skupina

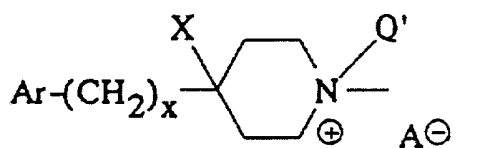


znamená skupinu



5

nebo skupinu



10

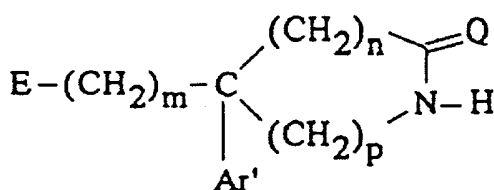
ve kterých Q' znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů nebo benzylovou skupinu a A⁻ znamená anion zvolený z množiny zahrnující chloridový, bromidový, jodidový, acetátový, methansulfonátový a paratoluensulfonátový anion.

- 15 Soli polycyklických aminosloučenin obecného vzorce I zahrnují mezi jinými soli s minerálními nebo organickými kyselinami, které umožňují požadovanou separaci nebo krystalizaci sloučenin obecného vzorce I, jakými jsou kyselina pikrová nebo kyselina šřavelová nebo některá z opticky aktivních kyselin, mezi které patří například kyselina mandlová nebo kafrsulfonová, nebo s kyselinami, které tvoří farmaceuticky přijatelné soli, jakými jsou hydrochlorid, hydrobromid, 20 síran, hydrogensíran, hydrogenfosforečnan, methansulfonát, methylsulfát, maleát, fumarát, 2-naftalensulfonát, glykolát, glukonát, citrát a isethionát.

Předmětem vynálezu je rovněž způsob přípravy polycyklických sloučenin obecného vzorce I, jehož podstata spočívá v tom, že se

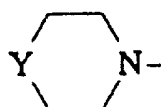
25

a) uvede v reakci sloučenina obecného vzorce II



(II)

- 30 ve které m, Ar', n, p a Q mají výše uvedené významy a E znamená hydroxylovou skupinu nebo případně O-chráněnou skupinu, jakou jsou například 2-tetrahydropyranoxy-skupina, nebo skupinu



- 35 ve které Y má výše uvedený význam, přičemž platí, že když Y znamená skupinu

5 ve které X znamená hydroxylovou skupinu, potom může být jako hydroxylová skupina chráněna, buď s funkčním derivátem kyseliny obecného vzorce II

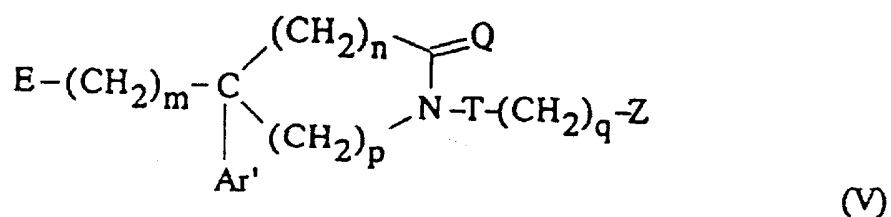


10 ve kterém q a Z mají výše uvedené významy, v případě, že má být připravena polycyklická aminová sloučenina obecného vzorce I, ve kterém T znamená skupinu $-\text{CO}-$, nebo s halogenovaným derivátem obecného vzorce IV



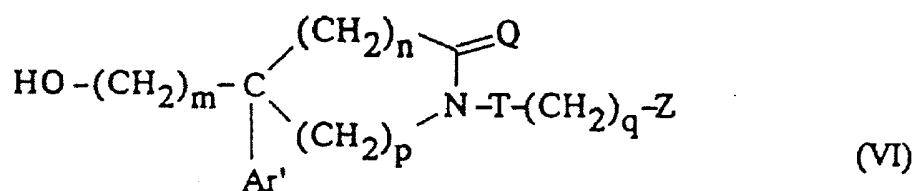
15 ve kterém q a Z mají výše uvedené významy a Hal znamená atom halogenu, výhodně atom bromu nebo atom bromu, v případě, že má být připravena polycyklická aminosloučenina obecného vzorce I, ve kterém T znamená skupinu $-\text{CH}_2-$,

20 za vzniku sloučeniny obecného vzorce V



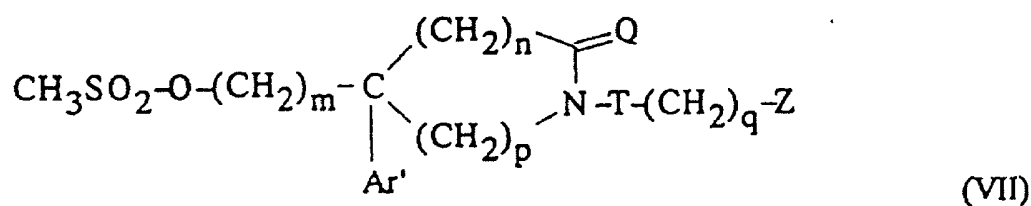
25 b) načež se v případě, že E znamená tetrahydropyranoxyskupinu, odstraní tetrahydropyranoxyskupinu odstraní působením kyseliny, a

c) v případě, že E znamená hydroxy-skupinu nebo tetrahydropyranoxyskupinu, která byla hydrolyzována ve stupni b), se takto získaný alkohol obecného vzorce VI

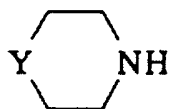


30 uvede v reakci s methansulfonylchloridem a

35 d) takto získaný mesylát obecného vzorce VII



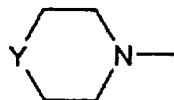
se uvede v reakci se sekundárním aminem obecného vzorce VIII



(VIII)

ve kterém Y má výše uvedený význam, načež se

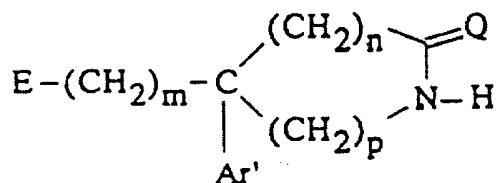
- 5 e) po případě deprotekcí hydroxylové skupiny ve významu obecného substituentu X, případně převede sloučeninu takto získaná ve stupni d) nebo přímo získaná ve stupni a) v případě, že E znamená skupinu



- 10 na některou z jejích solí s minerální nebo organickou kyselinou nebo na některou z jejích kvartérních amoniových solí vytvořenou s atomem dusíku (b) piperidinu nebo na N-oxidový derivát vytvořený se stejným atomem dusíku.

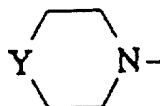
Předmětem vynálezu je rovněž meziprodukt pro výše uvedený způsob obecného vzorce II

15



(II)

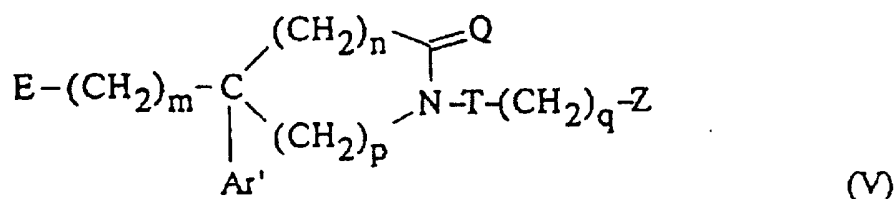
- 20 ve kterém m, Ar', n, p a Q mají výše uvedené významy a E znamená hydroxylovou skupinu nebo O-ochráněnou skupinu, jakou je například 2-tetrahydropyranyloxy-skupina, nebo skupinu obecného vzorce



- 25 ve kterém Y má výše uvedený význam, s výhradou spočívající v tom, že Q znamená atom kyslíku v případě, že E znamená hydroxylovou skupinu, n znamená 2, Ar' znamená 3-methoxyfenylovou skupinu, n znamená 3 a p znamená 1, nebo v případě, že E znamená hydroxylovou skupinu, m znamená 2, n znamená 1 a Ar' znamená skupinu zvolenou z množiny zahrnující nesubstituovanou fenylovou skupinu, 4-chlorfenylovou skupinu, 3,4-dichlorfenylovou skupinu, 4-fluorfenylovou skupinu, 4-isopropoxyfenylovou skupinu, 4-fluorfenylovou skupinu, 4-isopropoxyfenylovou skupinu, 3-methoxyfenylovou skupinu, 4-methoxyfenylovou skupinu, 4-methylfenylovou skupinu, 2,4-dimethoxyfenylovou skupinu, 3,4-dimethoxyfenylovou skupinu a 3,4-trimethoxyfenylovou skupinu, a s výhradou spočívající v tom, že v případě, že Q znamená dva atomy vodíku, E znamená hydroxylovou skupinu, m znamená 2, p znamená 2 a n znamená 1, potom je Ar' jiný než nesubstituovaná fenylová skupina,

- 35 nebo jeho sůl s minerální nebo organickou skupinou.

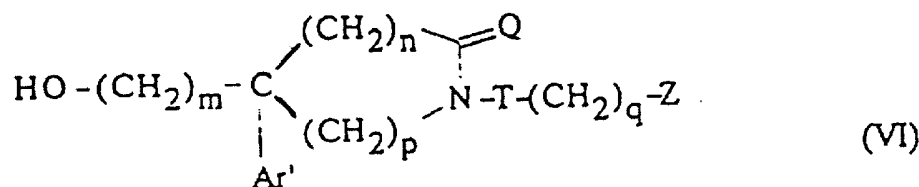
Předmětem vynálezu je také meziprodukt pro výše uvedený způsob obecného vzorce V



ve kterém E znamená hydroxylovou skupinu nebo O-chráněnou skupinu, jakou je například 2-tetrahydropyranyloxy-skupina, a m, Ar', n, p, Q, T a Z mají výše uvedené významy, s výhradou spočívající v tom, že v případě, že Q znamená dva atomy vodíku, E znamená hydroxylovou skupinu, m znamená 2, n znamená 1, p znamená 2, T znamená skupinu $-\text{CH}_2-$, q znamená 0 a Z znamená fenylovou skupinu, potom je Ar' jiný než nesubstituovaná fenylová skupina,

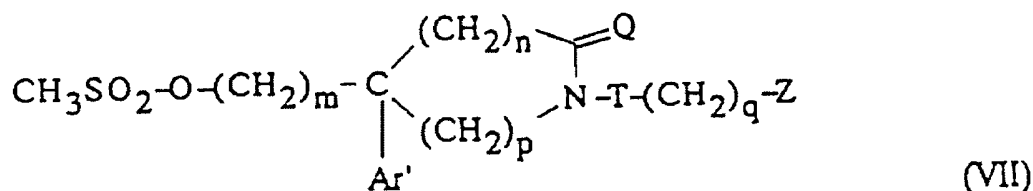
nebo jeho sůl s minerální nebo organickou kyselinou.

Předmětem vynálezu je také meziprodukt pro výše uvedený způsob obecného vzorce VI



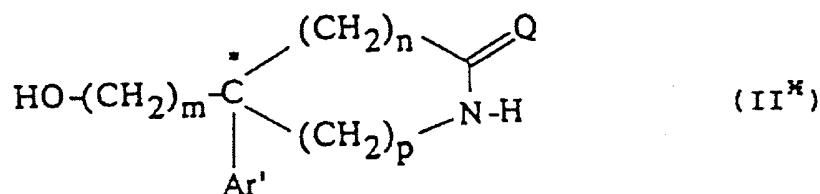
ve kterém m, Ar', Q, n, p, T, q a Z mají výše uvedené významy, s výhradou spočívající v tom, že v případě, že Q znamená dva atomy vodíku, m znamená 2, n znamená 1, p znamená 2, T znamená skupinu $-\text{CH}_2-$, q znamená 0 a Z znamená fenylovou skupinu, potom Ar' je jiný než nesubstituovaná fenylová skupina.

Předmětem vynálezu je také meziprodukt pro výše uvedený způsob obecného vzorce VII



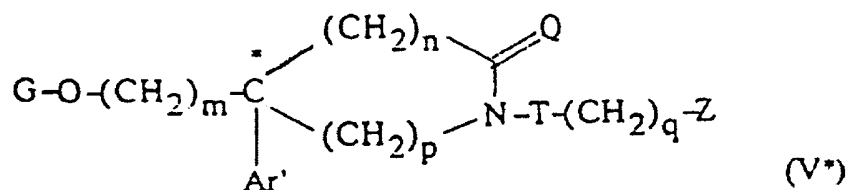
ve kterém m, Ar', n, p, Q, T a Z mají výše uvedené významy, nebo jeho sůl s minerální nebo organickou kyselinou.

Předmětem vynálezu je také meziprodukt pro výše uvedený způsob obecného vzorce II^x



ve kterém m, Ar', n a p mají výše uvedené významy a Q znamená dva atomy vodíku, v opticky čisté formě.

Předmětem vynálezu je také meziprodukt pro výše uvedený způsob obecného vzorce V^x



ve kterém G znamená atom vodíku nebo methansulfonylovou skupinu, m, Ar', n, p, q, T a Z mají výše uvedené významy a Q znamená dva atomy vodíku, v opticky čisté formě.

5

Meziproduktem obecného vzorce II je výhodně 5-tetrahydropyranyloxypropyl-5-(3,4-dichlorfenyl)piperidom, 3-tetrahydropyranyloxypropyl-3-(3,4-dichlorfenyl)piperidin nebo 3-(2-hydroxyethyl)-3-(3,4-dichlorfenyl)piperidin.

10 Meziproduktem obecného vzorce II* je výhodně opticky čistý (+)-3-(2-hydroxyethyl)-3-(3,4-dichlorfenyl)piperidin nebo opticky čistý (-)-3-(2-hydroxyethyl)-3-(3,4-dichlorfenyl)piperidin.

15 Předmětem vynálezu je také farmaceutický prostředek, jehož podstata spočívá v tom, že jako účinnou složku obsahuje alespoň jednu sloučeninu obecného vzorce I podle vynálezu nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl. Tento farmaceutický prostředek výhodně obsahuje účinnou složku v kombinaci a alespoň jedním farmaceutickým vehikulem. Výhodně tento farmaceutický prostředek obsahuje v dávkové jednotce 2,5 až 1000 mg účinné složky.

20 Polycyklické aminosloučeniny obecného vzorce I mohou být terapeuticky použity zejména při léčení patologických stavů, při kterých se uplatňuje účinek neurokininů, jakými jsou bolest, alergie a záněty, oběhová nedostatečnost, gastrointestinální potíže nebo respirační potíže.

25 Kwartérní aminiové soli, které jsou tvořeny s atomem dusíku (b) piperidinu v případě, kdy Y znamená skupinu Ar-(CH₂)_x-(C=)-x, se připravují reakcí volných bází sloučenin obecného vzorce I, které mají popřípadě ostatní přítomné aminoskupiny chráněny obvyklou N-chránicí skupinou, s přebytkem alkylačního činidla vzorce



30

kde A představuje snadno odštěpitelnou skupinu a má význam, uvedený pro vzorec I, výhodně chlorid nebo jodid, a Q' má význam, uvedený pro vzorec I, přičemž se reakční směs zahřívá v rozpouštědle, zvoleném například z dichlormethanu, chloroformu, acetonu nebo acetonitrilu, při teplotě v rozmezí mezi teplotou místnosti a teplotou refluxu, po dobu 1 až několika hodin, načež se po zpracování obvyklými metodami a po případném sejmutí chránicích skupin získá směs axiálních a ekvatoriálních diastereoisomerů kvarterních amonných solí.

35

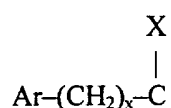
40 Výhodně představuje A[⊖] jodid, který může být vyměněn jiným aniontem nebo farmakologicky přijatelným aniontem, například chloridem, vymýváním sloučeniny I na ionoxové pryskyřici, například Amberlite IRA68 nebo Duoline A375.

40

Diastereoisomery se rozdělují obvyklými metodami, například chromatografií nebo překrystalováním.

45 Všechny axiální i ekvatoriální diastereoisomery sloučenin I ve formě racemátu nebo ve formě opticky čistých enantiomerů R a S jsou součástí vynálezu.

N-oxidické deriváty, tvořené na dusíku (b) piperidinu, je-li Y skupina



5

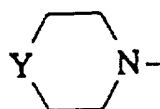
se připravují reakcí s peroxidovaným derivátem, například s kyselinou m-chlorperoxybenzoovou nebo s peroxidem vodíku, obvyklými metodami.

10

Jako funkční derivát kyseliny III se používá kyselina samotná, vhodně aktivovaná například cyklohexylkarbodiimidem nebo hexafluorofosfátem benzotriazolyl-N-oxytrisdimethylamino-fosfonia (BOP), nebo funkční deriváty, které reagují s aminy, například anhydrid, smíšený anhydrid, chlorid kyseliny nebo aktivovaný ester.

15

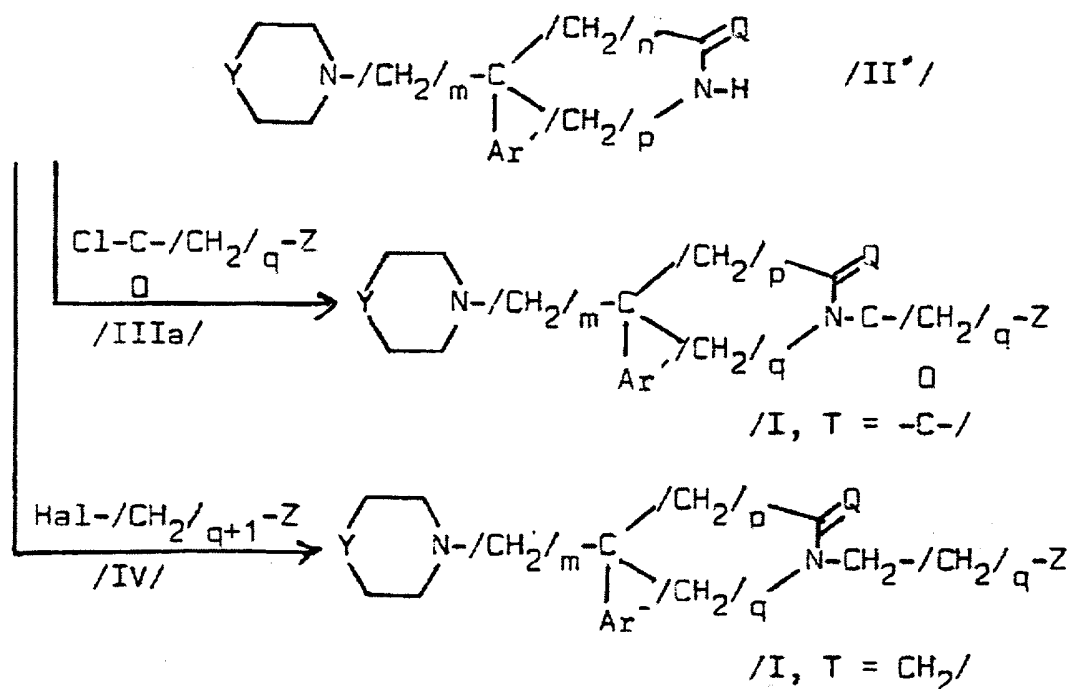
Používá-li se jako výchozí produkt sloučeniny vzorce II, kde E představuje skupinu



je možno postup podle vynálezu detailně zobrazit pomocí schématu 1.

20

Schéma 1



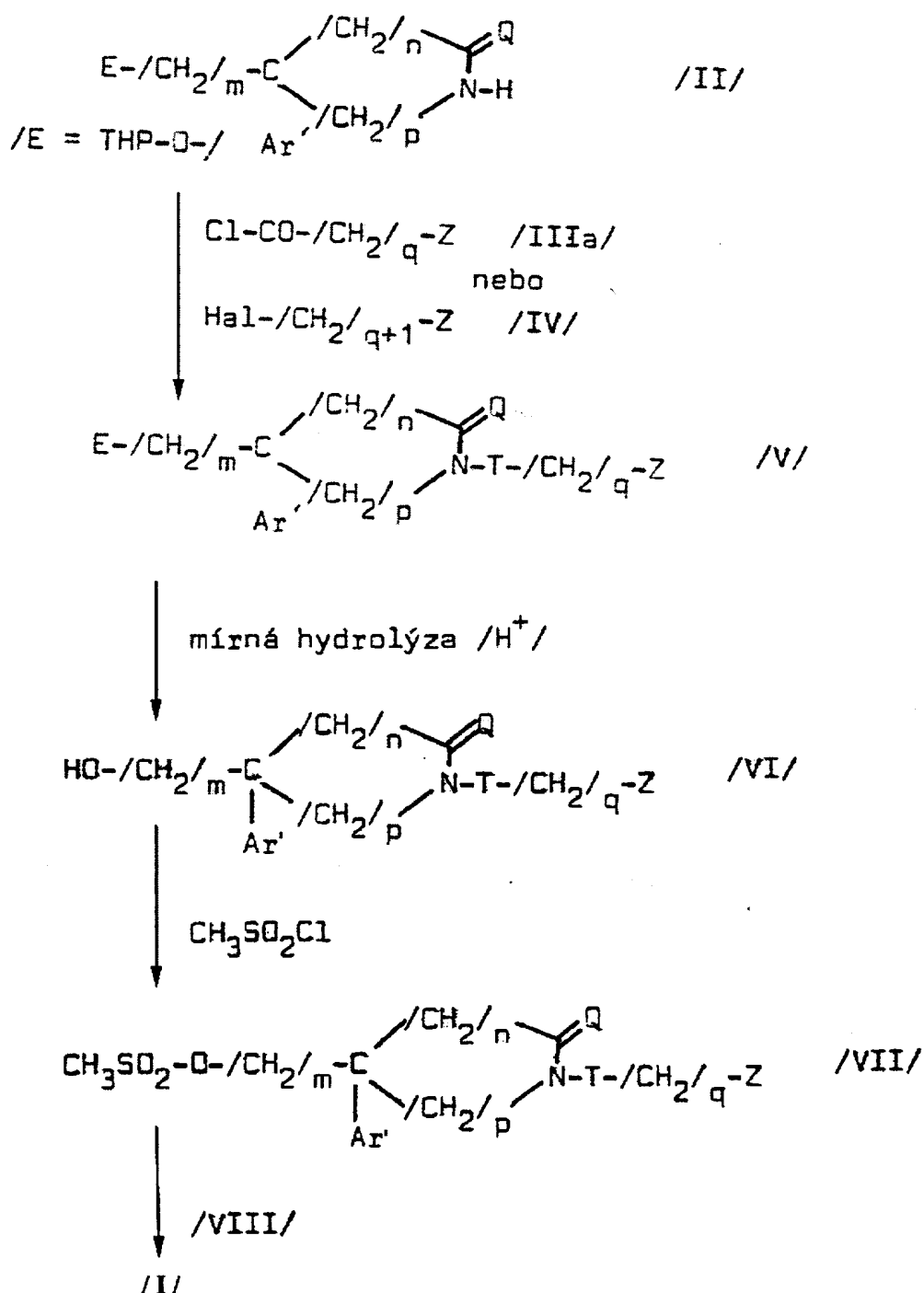
25

V uvedeném vzorci IIIa se chlorid kyseliny považuje za funkční derivát kyseliny III. Je však možnou použít i jiný funkční derivát nebo je možno vycházet z volné kyseliny III a provádět reakci II' s BOP a pak přidat kyselinu III v přítomnosti organické báze, jako je například triethylamin, v rozpouštědle, jako je dichlormethan nebo dimethylformamid, při teplotě místnosti. Získané sloučeniny I se izolují a čistí obvyklými postupy, například chromatografií nebo překrystalováním.

Používá-li se jako výchozí produkt sloučenina II, kde E představuje tetrahydropyranyl-oxyskupinu (THP-O-), je možno postup podle vynálezu znázornit Schématem 2. Reakce sloučeniny II se složkami IIIa a IV probíhají stejně, jak je popsáno pro Schéma 1, přičemž chlorid kyseliny IIIa je možno nahradit jiným funkčním derivátem nebo volnou kyselinou, aktivovanou například pomocí BOP.

Z takto získaného meziproductu se odstraní chránicí skupina mírnou kyselou hydrolyzou, vedoucí k volné hydroxylové sloučenině VI, z níž se připraví mesylát VII, který se pak substituuje sekundárním aminem vzorce VIII za vzniku sloučenin I podle vynálezu.

Schéma 2



Takto získané produkty vzorce I se izolují klasickými metodami ve formě volné báze nebo soli.

Jestliže se sloučenina vzorce I získává ve formě volné báze, provádí se převedení na sůl působením zvolené kyseliny v organickém rozpouštědle. Působí-li se na volnou bázi, rozpuštěnou například v alkoholu, jako je isopropylalkohol, roztokem zvolené kyseliny ve stejném rozpouštědle, získá se odpovídající sůl, která se izoluje klasickými metodami. Přípravuje se tak například hydrochlorid, hydrobromid, síran, hydrogensíran, dihydrogenfosforečnan, methansulfonát, oxalát, maleát, fumarát nebo 2-naftalensulfonát.

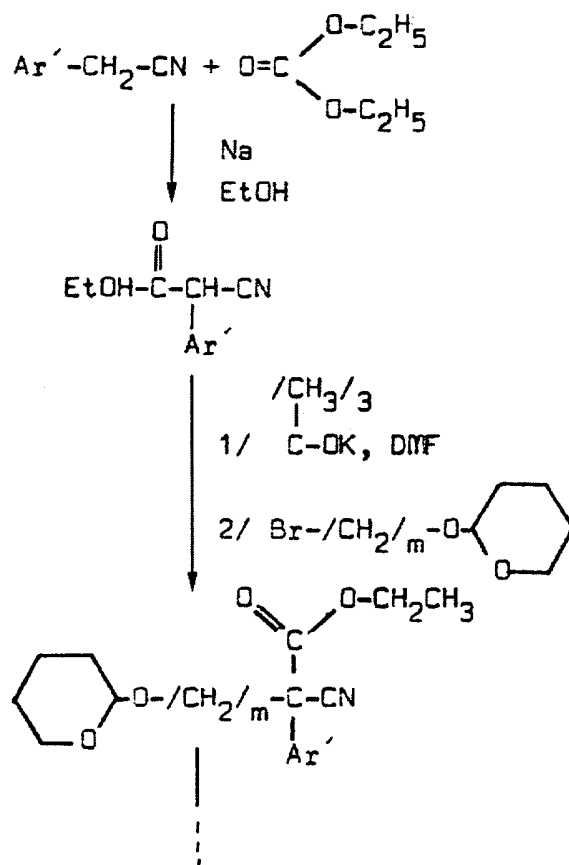
Po skončení reakce je možno sloučeniny vzorce I izolovat ve formě některé jejich soli, například hydrochloridu nebo oxalátu; v tomto případě, je-li to nutné, je možno volnou bázi připravit neutralizací této soli minerální nebo organickou bází, jako je hydroxid sodný nebo triethylamin, nebo alkalickým uhličitánem nebo hydrogenuhlíčanem, jako je uhličitán nebo hydrogenuhlíčitán sodný nebo draselný.

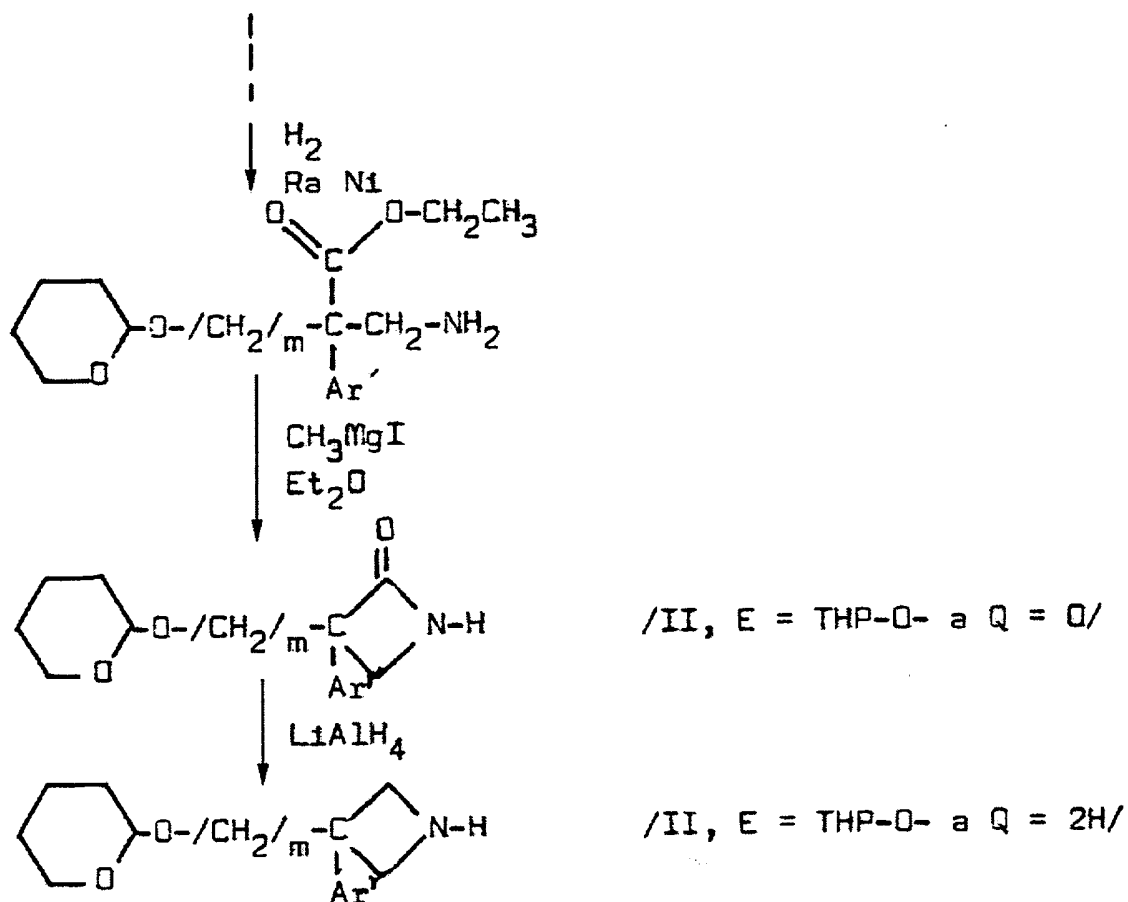
Z volných bází je rovněž možno připravovat kvarterní amonné soli reakcí s alkylačním činidlem nebo N-oxidické deriváty na dusíku (b) piperidinu, přičemž případné další aminoskupiny, přítomné ve sloučenině I, jsou samozřejmě N-chráněny N-chránicími skupinami, odborníku známými.

Výchozí sloučeniny vzorce II se připravují z komerčních nitrilů nebo se připravují známými postupy podle výše uvedených schémat.

Je-li n rovno nule, připravuje se sloučenina II podle D. C. Bishopa a d., J. Med. Chem., 1968, 11, 466-470, podle schématu 3.

Schéma 3

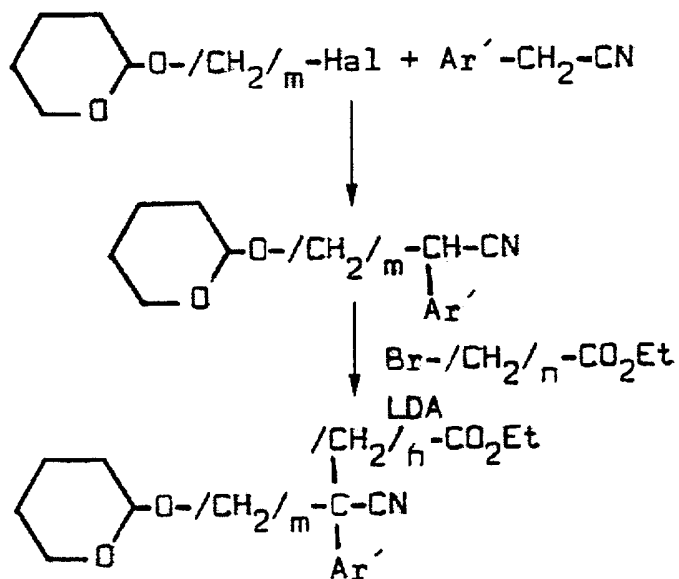


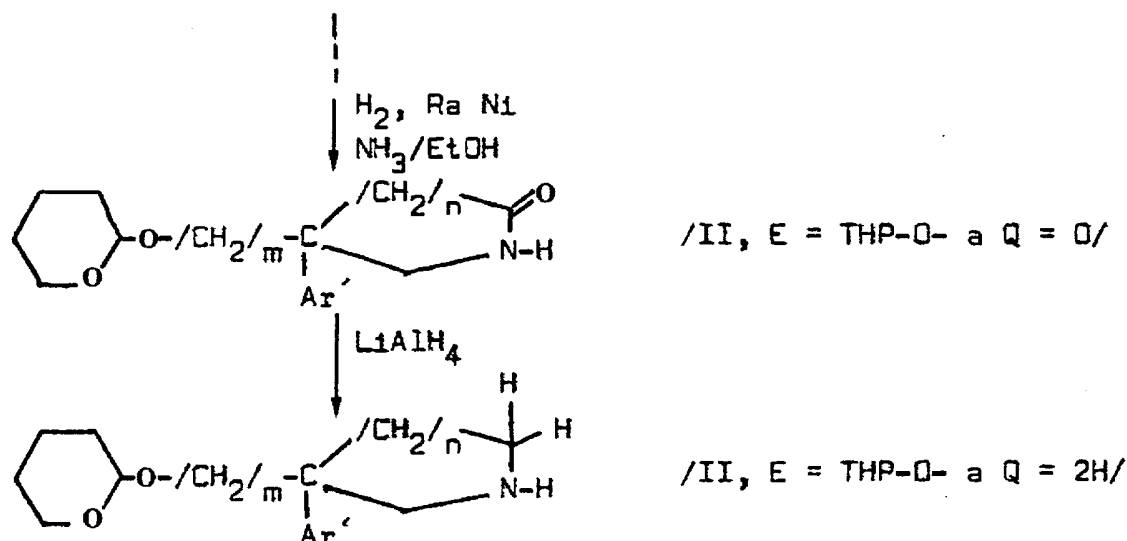


Je-li n = 1, 2 nebo 3, připravují se odpovídající sloučeniny II podle schématu 4.

5

Schéma 4

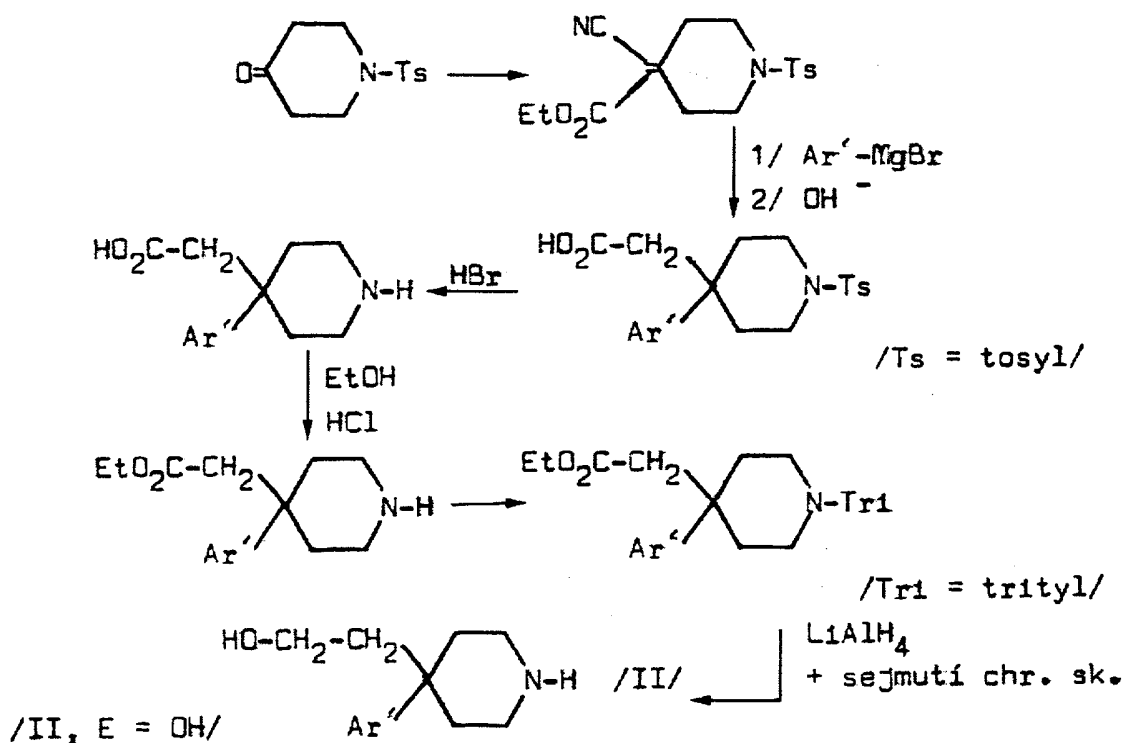




Je-li $p = 2$, pak $n = 1$, $Q = 2\text{H}$ a $m = 2$ a meziprodukt II se připravuje podle H. Bochowa a d., Chem. Ber., 1975, 108, 3475–3482. Příprava je znázorněna schématem 5.

5

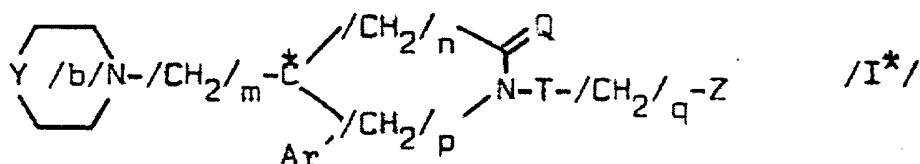
Schéma 5



10

Skupiny OH a NH mohou být popřípadě chráněny klasickými O-chránicími nebo N-chránicími skupinami, odborníku známými.

Dělení racemických směsí I umožňuje izolovat enantiomery I* vzorce I*



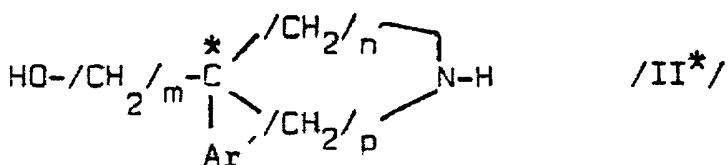
- 5 kde hvězdička označuje atom uhlíku v konkrétní absolutní konfiguraci (+) nebo (-) a Y, má, Ar', n, p, W, T, q a Z mají význam, definovaný výše pro deriváty vzorce I, nebo jejich soli s minerálními nebo organickými kyselinami nebo na atomu dusíku (b) jejich kvarterní amonné soli nebo N-oxidické deriváty.
- 10 Uvedené soli nebo N-oxidické deriváty se připravují, jak uvedeno výše pro odpovídající soli a deriváty derivátů vzorce I.

Enantiomery vzorce I* jsou nové produkty a jsou součástí vynálezu.

- 15 Je možno rovněž provádět štěpení racemických směsí produktů vzorce II, kde m, Ar', n, p mají stejný význam jako ve vzorci I, E představuje hydroxyl a Q představuje vodík, za účelem přípravy enantiomerů I* produktů vzorce I.

- 20 Dělení racemických směsí se provádí na meziproduktch II, schopných poskytovat soli s opticky aktivními kyselinami. Enantiomery se pak rozdělují klasickými metodami, jako je krystalizace nebo preparativní chirální vysokotlaká chromatografie.

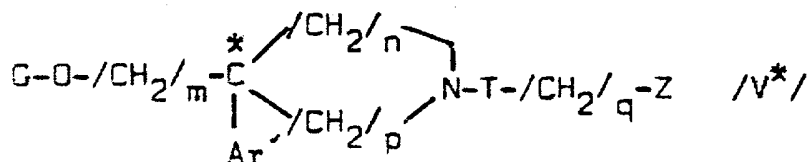
Takto připravený opticky čistý aminoalkohol je novou sloučeninou a součástí vynálezu a má vzorec II*



25

kde hvězdička označuje atom uhlíku s určitou konfigurací (+) nebo (-).

- 30 Meziprodukty vzorců VI a VII, kde Q představuje vodík, v opticky čisté formě, jsou velmi zajímavé nové produkty a představují další aspekt vynálezu. Tyto produkty mohou být znázorněny vzorcem V*



- 35 kde hvězdička, m, Ar', n, p, T, Q a Z mají výše uvedený význam a G představuje vodík nebo methansulfonylovou skupinu.

Racemické směsi sloučenin II se připravují podle výše uvedených schémat 3, 4 a 5.

- 40 Opticky čisté sloučeniny V* se připravují sledem reakcí, znázorněných na Schématu 2, z opticky čistých (II*) sloučenin II za vzniku finálních produktů podle vynálezu v opticky čisté formě (I*).

Jestliže substituent $-(CH_2)_q-Z$ představuje benzylovou skupinu, substituovanou na $-CH-$ hydroxylem, alkoxykupinou nebo alkylem s 1 až 4 atomy uhlíku, získá se buď směs dvou nebo čtyř diastereoisomerů, podle toho, nechává-li se reagovat α -substituovaný benzylový derivát v opticky čisté formě nebo ve formě racemátu s aminoderivátem v opticky čisté, nebo racemické formě.

Tyto diastereoisomery jsou součástí vynálezu.

Sloučeniny podle vynálezu byly podrobeny biochemickým testům.

V pokusech, prováděných na membránách myši kůry nadledvinek a na lymfoblastových buňkách IM9 podle M. A. Cascieriho a D., J. Biol. Chem., 1983, 258, 5158–5164, a D. D. Payi a d., J. Immunol., 1984, 133, 3260–3265, prokázaly sloučeniny I a jejich soli antagonistní vlastnosti vazby substance P.

Stejně sloučeniny a jejich soli prokázaly antagonistní vlastnosti vazby NK_A v pokusech, prováděných na myších dvanáctníkových membránách podle L. Bergstoma a d., Mol. Pharmacol., 1987, 32, 764–771.

Tyto sloučeniny a jejich soli prokázaly antagonistní vlastnosti vazby eledoisinu v pokusech, prováděných na myších membránách podle A. C. Foster a d., Br. J. Pharmacol., 1988, 94, 602–608.

Eledoisin je peptid, pocházející z obojživelníků, ekvivalentní neurokininu B.

Sloučeniny podle vynálezu jsou antagonisty substance P, neurokininu A nebo neurokininu B.

Tak například sloučenina 2 z příkladu 2 antagonizuje vazbu substance P s 8,3 nM K_i , sloučenina 7 z příkladu 7 antagonizuje vazbu neurokininu A s 1,3 nM K_i a sloučenina 3 z příkladu 3 antagonizuje vazbu eledoisinu s 200 nM K_i .

Sloučeniny podle vynálezu se obvykle podávají v dávkových jednotkách. Tyto dávkové jednotky jsou výhodně formulovány do farmaceutických prostředků, v nichž je účinná složka smíšena s farmaceutickým vehikulem.

Podle dalšího aspektu jsou tedy předmětem vynálezu farmaceutické prostředky, obsahující jako účinnou složku sloučeninu vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl.

Výše uvedené sloučeniny vzorce I a jejich farmaceuticky přijatelné soli mohou být používány v denní dávce 0,01 až 100, výhodně 0,1 až 50 mg/kg tělesné hmotnosti ošetřovaného savce. U lidí se dávka může výhodně pohybovat od 0,5 do 4000, přednostně od 2,5 do 1000 mg za den podle věku pacienta nebo typu léčby – profylaktické nebo kurativní.

Ve farmaceutických prostředcích podle vynálezu pro orální, sublingvální, subkutánní, intramuskulární, intravenózní, transdermální, topickou nebo rektální aplikaci mohou být účinné látky podávány ve formě jednotných dávek ve směsi s klasickými farmaceutickými nosiči zvířatům a lidem. Vhodné jednotné dávky zahrnují orální formy, jako jsou tablety, kapsle, prášky, granule a orální roztoky nebo suspenze, formy sublingvální a bukalní aplikace, formy subkutánní, intramuskulární, intravenózní, intranasální nebo intraokulární a formy rektální aplikace.

Připravuje-li se pevný prostředek ve formě tablet, mísí se hlavní účinná složka s farmaceutickým vehikulem, jako je želatina, škrob, laktóza, stearat hořečnatý, mastek, arabská guma apod. Tablety je možno obalovat sacharózou nebo jinými vhodnými látkami nebo je lze zpracovat tak,

aby měly prodlouženou nebo zpožděnou účinnost a aby kontinuálně uvolňovaly předem stanovené množství účinné složky.

5 Prostředky ve formě kapslí se získávají mísením účinné složky s ředidlem a uzavřením získané směsi do měkkých nebo tvrdých kapslí.

10 Prostatek ve formě sirupu nebo elixíru může obsahovat účinnou složku ve spojení se sladidlem, výhodně nekalorickým, s methylparabenem a propylparabenem jako antiseptikem a s přísadami, dodávajícími chuť a barvu.

15 Prášky nebo granule, dispergovatelné ve vodě, mohou obsahovat účinnou složku ve směsi s dispergátory nebo smáčedly nebo látkami, vytvářejícími suspenzi, jako je polyvinylpyrolidon, jehož i se sladidly nebo chuťovými přísadami.

15 Pro rektální aplikaci se počítá s čípkou, které se připravují s pojivou, tajícími při teplotě rektu, například s kakaovým máslem nebo polyethylenglykoly.

20 Pro parenterální, intranasální nebo intraokulární aplikaci se používají vodné suspenze, solné isotonické roztoky nebo sterilní injekční roztoky, které obsahují dispergátory a/nebo smáčedla, farmakologicky kompatibilní, například propylenglykol nebo butylenglykol.

25 Pro inhalační aplikaci se používá aerosol, obsahující například sorbitántrioleát nebo kyselinu olejovou, stejně jako trichlorfluormethan, dichlorfluormethan, dichlortetrafluorethan nebo jakýkoli jiný biologicky kompatibilní hnací plyn.

Účinná složka může být rovněž formulována ve formě mikrokapslí, popřípadě s jedním nebo několika nosiči nebo přísadami.

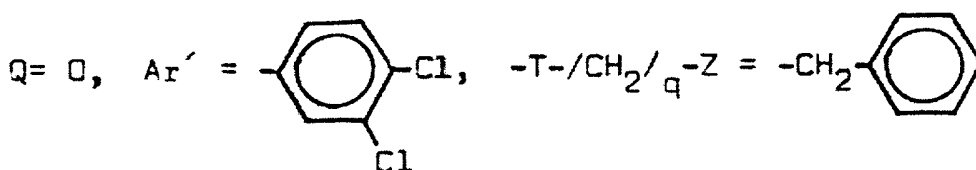
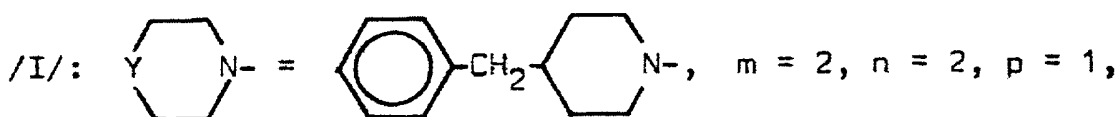
30 Výše uvedené prostředky mohou dále obsahovat jiné účinné produkty, jako jsou například bronchodilatátory, antitusiva nebo antihistaminika.

Příklady provedení vynálezu

35 Teplota tání nebo rozkladu produktů byly měřeny na Kofflerově bloku. Nukleární magnetická rezonanční spektra ^{13}C byla zjišťována při 50 MHz v dimethylsulfoxidu.

Příklad 1

40 Hydrochlorid 5-[2-/4-benzyl-1-piperidinyl/ethyl]-5-/3,4-dichlorfenyl/-1-benzylpiperidinonu



a) 3,4-dichlortetrahydropyranloxyethyl-alfa-benzenacetonitril

20 g 55–60% hydridu sodného v oleji se suspenduje ve 200 ml suchého tetrahydrofuranu. Po kapkách se při 20 °C během 30 min přidá roztok 85 g 3,4-dichlorfenylacetonitrilu v 500 ml tetrahydrofuranu, načež se reakční směs míchá 2 h při teplotě místnosti. Směs se ochladí na -20 °C a přidá se roztok 98 g 2-bromethoxytetrahydropyranu ve 100 ml tetrahydrofuranu, směs se nechá ohřát na teplotu místnosti a po 2 h se přidá roztok 50 g chloridu amonného ve 3 l vody. Provede se extrakce 1,5 l etheru, promytí nasyceným roztokem chloridu sodného, dekantace, sušení nad síranem hořečnatým a zahuštění ve vakuu.

Zbytek se chromatografuje na silikagelu s eluentem dichlormethanem. Frakce čistého produktu se zahustí ve vakuu a získá se 83,6 g oleje.

b) gamma-tetrahydropyranloxyethyl-g-kyan-3,4-dichlorbenzylbutanoát ethylnatý

21 g nitrilu, připraveného podle odstavce a), se rozpustí ve 100 ml tetrahydrofuranu, pak se po kapkách při teplotě místnosti přidá roztok 0,067 mol lithiumdiisopropylaminu ve 100 ml tetrahydrofuranu a reakční směs se míchá 1 h při teplotě místnosti. Pak se přidá 12 g ethylbrompropionátu a směs se zahřívá 2 h na 50 °C. Směs se ochladí a vlije se do nasyceného roztoku chloridu amonného a extrahuje etherem, promyje vodou, etherová fáze se oddělí dekantací, suší nad síranem sodným a zahustí ve vakuu. Zbytek se čistí chromatografií na silikagelu s eluentem dichlormethan/ethylacetát 100:1 objemově. Zahuštěním čistých frakcí se získá 13 g očekávané sloučeniny.

c) 5-tetrahydropyranloxyethyl-5-/3,4-dichlorfenyl/piperidinon

13 g předešle připravené sloučeniny se rozpustí v 250 ml ethanolu a 40 ml amoniaku a provede se hydrogenace při teplotě místnosti a za atmosférického tlaku v přítomnosti Raneyova niklu. Po absorbování teoretického objemu vodíku se směs přefiltruje přes celit a filtrát se zahustí ve vakuu. Zbytek se vyjme do vody, extrahuje etherem, pak se etherová fáze promyje vodou, suší nad síranem hořečnatým a zahustí ve vakuu.

Hmotnost 9 g

d) 5-tetrahydropyranloxyethyl-5-/3,4-dichlorfenyl/-1-benzylpiperidinon

2,05 g bezylbromidu se přidá k roztoku 4,5 g předešle připraveného produktu v 60 ml dimethylformamidu v přítomnosti 0,3 g hydridu sodného. Reakční směs se během 2 h zahřívá na 40 až 50 °C a pak zahustí ve vakuu. Zbytek se vyjme do vody, suší nad síranem hořečnatým a zahustí ve vakuu. Zbytek se chromatografuje na silikagelu s eluentem dichlormethan/methanol 100:1 objemově.

Frakce čistého produktu se zahustí ve vakuu; hmotnost 2 g.

e) 5-methansulfonyloxyethyl-5-/3,4-dichlorfenyl/-1-benzylpiperidinon

2 g předešle získaného produktu se rozpustí ve 40 ml methanolu, nasyceného plynnou kyselinou chlorovodíkovou, a roztok se 2 h míchá při teplotě místnosti. Rozpouštědla se odpaří ve vakuu a zbytek se vyjme do směsi pentan/ether 50:50 a sraženina se odfiltruje. Sraženina se rozpustí v 50 ml dichlormethanu, přidá se 0,4 g triethylaminu a 0,45 g mesylchloridu a směs se míchá 0,5 h při teplotě místnosti. Pak se směs zahustí ve vakuu, zbytek se vyjme do vody, extrahuje etherem, etherová fáze se promyje vodou, dekantuje, suší nad síranem hořečnatým a zahustí ve vakuu.

Hmotnost 1,6 g.

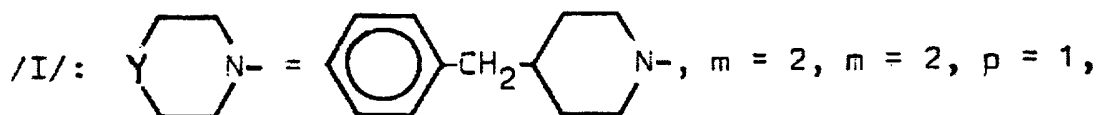
f) sloučenina 1

- 5 0,68 g předešle připraveného produktu a 0,63 g 4-benzylpiperidinu se rozpustí ve 2 ml dimethylformamidu a směs se 2 h zahřívá na 80 °C. Roztok se ochladí, vlije do vody, extrahuje ethylacetátem, organická fáze se dekantuje, suší nad síranem hořečnatým a zahustí ve vakuu. Zbytek se čistí chromatografií na silikagelu s eluentem dichlormethan/methanol 100:3 objemově. Frakce čistého produktu se zahustí ve vakuu a připraví se hydrochlorid, který se vysráží ve směsi ether/pentan 50:50.

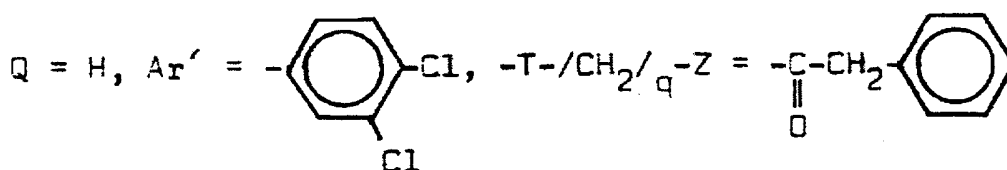
Hmotnost 0,25 g, teplota tání 115 °C.

15 Příklad 2

hydrochlorid 3-[2-/4-benzyl-1-piperidinyl/ethyl]-3-/3,4-dichlorfenyl/-1-fenylacetyl-piperidinu



20



a) 3-tetrahydropyranyloxyethyl-3-/3,4-dichlorfenyl/piperidin

- 25 4,5 g 5-tetrahydropyranyloxyethyl-5-/3,4-dichlorfenyl/piperidinonu, připraveného v příkladu 1.c), se rozpustí v 50 ml tetrahydrofuranu a roztok se přidá k suspenzi 0,9 g lithiualuminium-hydridu, zahřáté na 60 °C. Reakční směs se 1 h zahřívá na 60 °C a pak se ochladí. Přidá se 1 ml vody, 1 ml 4 N hydroxidu sodného a 3 ml vody. Minerální látka se odfiltruje a filtrát se zahustí ve vakuu. Zbytek se vyjme do etheru, suší nad síranem hořečnatým a zahustí ve vakuu; získá se 3,5 g očekávaného produktu.

30

b) 3-tetrahydropyranyloxyethyl-3-/3,4-dichlorfenyl/-1,1-fenylacetyl-piperidin

- 35 0,75 g chloridu kyseliny fenylctové se přidá k roztoku 1,7 g předešle připraveného produktu a 0,9 g triethylaminu v 50 ml dichlormethanu. Reakční směs se míchá 1 h při teplotě místnosti a zahustí se ve vakuu. Zbytek se vyjme do ethylacetátu, promyje vodou, organická fáze se suší nad síranem hořečnatým a zahustí ve vakuu. Zbytek se čistí chromatografií na silikagelu s eluentem dichlormethan/methan 100:0,5 objemově.

40

Zahuštěním čistých frakcí se získá 1 g očekávaného produktu.

c) 3-methansulfonyloxyethyl-3-/3,4-dichlorfenyl/-1-fenylacetyl-piperidin

- 45 0,8 g předešle získaného produktu se rozpustí ve 40 ml methanolu, nasyceného kyselinou chlorovodíkovou, a směs se míchá 0,5 h při teplotě místnosti. Pak se zahustí ve vakuu a zbytek se vyjme do 40 ml dichlormethanu. Přidá se 0,4 g triethylaminu a 0,23 g mesylchloridu a reakční směs se míchá 1 h při teplotě místnosti, načež se zahustí ve vakuu. Zbytek se vyjme do

ethylacetátu, promyje vodou, organická fáze se oddělí dekantací, suší nad síranem hořečnatým a zahustí ve vakuu.

Hmotnost 0,71 g

5

d) sloučenina 2

0,7 g předešle připraveného produktu a 0,52 g 4-benzylpiperidinu v roztoku ve 2 ml dimethylformamidu se 3 h zahřívá na 80 °C. Reakční směs se ochladí, vlije do vody, extrahuje etherem, etherová fáze se promyje vodou, suší nad síranem hořečnatým a zahustí ve vakuu a hydrochlorid se překrystaluje ze směsi dichlormethan/ether.

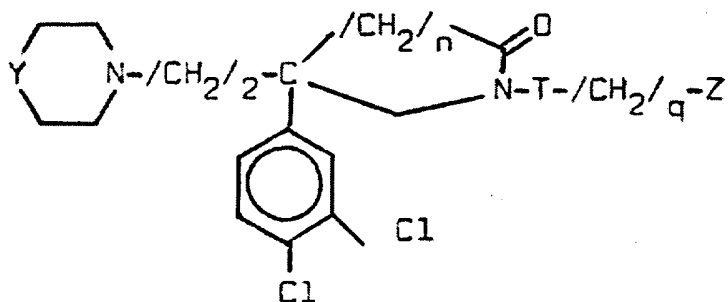
10

Hmotnost 0,12 g, teplota tání 210–212 °C.

15

Postupem podle příkladu 1 se připraví sloučeniny 3 až 6, uvedené v tabulce 1.

Tabulka 1

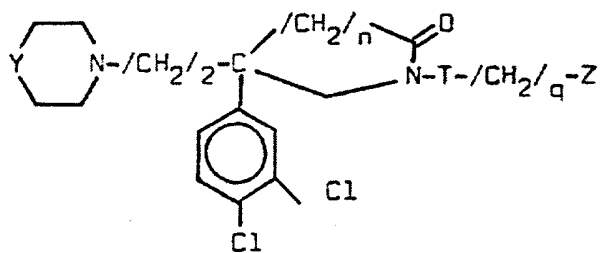


20

příklad		n-T-CH ₂ /q-Z	t.t. °C; sůl
3		2 -CH ₂ -	250 HCl.0,5H ₂ O
4		1 -CH ₂ -	168 HCl
5		1 -CH ₂ -	142 HCl
6		2 -CH ₂ -	136 HCl

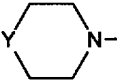
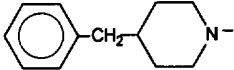
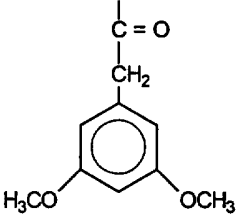
Postupem podle příkladu 2 se připraví sloučeniny 7 až 15, uvedené v tabulce 2.

Tabulka 2



příklad		n-T-CH ₂ /q-Z	t.t. °C; sůl
7		1	139 HCl
8		1	112 HCl
9		2	160 HCl
10		2	142 HCl
11		2	114 HCl
12		2	168 HCl
13		2	102 HCl
14		2	169 HCl

Pokračování tabulky 2

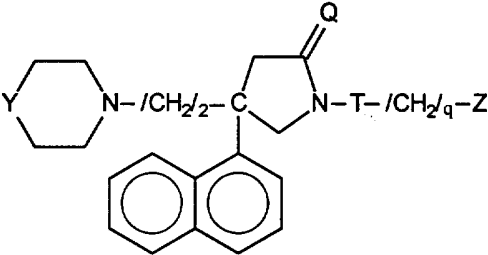
příklad		$n\text{-T-}/\text{CH}_2/q\text{-Z}$	t.t. °C; sůl
15			110 HCl

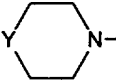
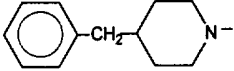
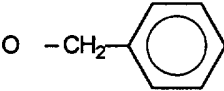
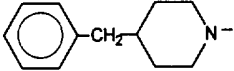
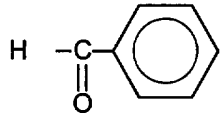
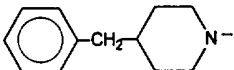
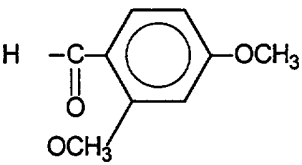
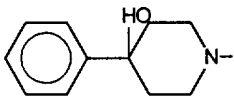
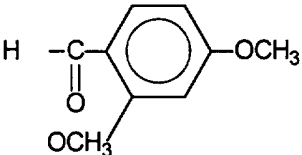
iPr = isopropyl

5

Postupem podle příkladů 1 a 2 s použitím alfa-naftyl-acetonitrilu místo 3,4-dichlorfenylacetonitrilu se připraví sloučeniny 16 až 19, uvedené v tabulce 3.

10 Tabulka 3

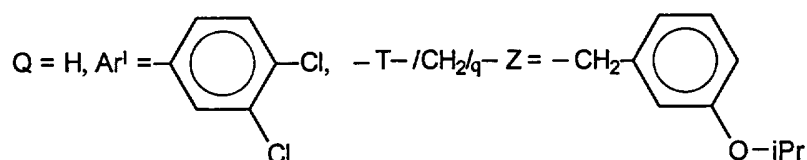
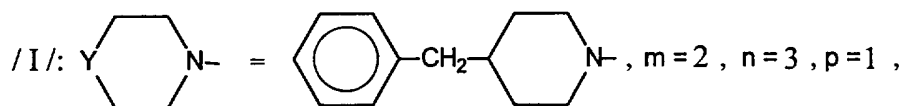


příklad		Q $\text{-T-}/\text{CH}_2/q\text{-Z}$	t.t. °C; sůl
16		O 	104 HCl
17		H 	115 Hcl
18		H 	105 Hcl
19		H 	110 Hcl

Příklad 20

Hydrochlorid 3-[2-/4-benzyl-1-piperidin/ethyl]-3-/3,4-dichlorfenyl/-1-/3-isopropoxyfenyl/-
acetylazepinu

5



10 a) delta-tetrahydropyranyloxyethyl-delta-kyan-3,4-dichlorbenzylpentanoát ethylnatý

K 36 g 3,4-dichlor-alfa-tetrahydropyranyloxyethylbenzenacetonitrilu (připraveného podle příkladu 1.a) v roztoku ve 100 ml dimethylformamidu se po malých dávkách přidá 4,6 g 60% hydroxidu sodného. Reakční směs se míchá 3 h při teplotě místnosti, ochladí na 0 °C a pak se
15 přidá 22,4 g 4-brombutyrátu ethylnatého ve 40 ml dimethylformamidu. Reakční směs se míchá 3 h při teplotě místnosti, vlije se na vodu, extrahuje etherem, promyje nasyceným roztokem chloridu sodného, suší nad síranem sodným a zahustí ve vakuu. Získaný zbytek se čistí chromatografií na silikagelu s toluenem jako eluentem.

20 Hmotnost 24 g.

b) 6-tetrahydropyranyloxyethyl-6-/3,4-dichlorfenyl/azepinon

8 g předešle získaného produktu se hydrogenuje v roztoku ve 120 ml ethanolu v přítomnosti
25 Raneyova niklu za atmosférického tlaku při teplotě místnosti.

Po spotřebování teoretického objemu vodíku se katalyzátor odfiltruje a směs se zahustí ve vakuu. Získaný olej se vyjme do 20 ml xylenu a reakční směs se 48 h zahřívá k refluxu. Odpaří se a
30 zbytek se čistí chromatografií na silikagelu s eluentem dichlormethan/methanol 100:1 objemově. Získá se tak 4 g oleje.

c) 3-tetrahydropyranyloxyethyl-3-/3,4-dichlorfenyl/azepin

Ze 2 g předešle získaného produktu, 0,49 g lithialuminiumhydridu se postupem podle
35 příkladu 2.a) získá 1,7 g očekávaného produktu ve formě oleje.

d) 3-tetrahydropyranyloxyethyl-3-/3,4-dichlorfenyl/-1-/3-isopropoxyfenyl/-acetylazepin

Z 1,7 g předešle získaného produktu se postupem podle příkladu 2.b) získá 1,7 g očekávaného
40 produktu.

e) 3-methansulfonyloxyethyl-3-/3,4-dichlorfenyl/-1-/3-isopropoxyfenyl/acetylazepin

Z 1,7 g předešle získaného produktu a 0,34 g mesylchloridu se postupem podle příkladu 2.c)
45 získá 1,5 g očekávaného produktu.

f) sloučenina 20

1,5 g předešle získaného produktu a 1,4 g 4-bezylpiperidinu v roztoku ve 3 ml dimethylformamidu se zahřívá 2 h na 80 °C. Směs se ochladí, vlije do vody, extrahuje etherem, organická fáze se promyje vodou, suší nad síranem sodným a zahustí ve vakuu.

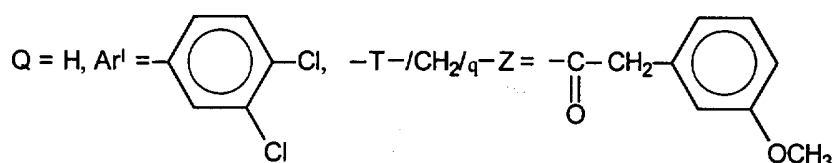
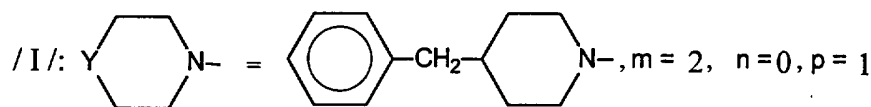
5

Takto získaný zbytek se čistí chromatografií na silikagelu s eluentem dichlormethan/methanol 100:2 objemově. Čisté frakce se zahustí a v isopropyletheru se připraví hydrochlorid, který se přefiltruje, promyje etherem a suší ve vakuu. Získá se tak 1,3 g očekávaného produktu.

10 Teplota tání 164 °C.

Příklad 21

15 Hydrochlorid 3-[2-/4-benzyl-1-piperidiny/ethyl]-3-/3,4-dichlorfenyl/-1-/3-methoxyfenyl/-acetylazetidinu



20 Tato sloučenina byla připravena podle schématu 3.

a) 3-tetrahydropyranyloxyethyl-3-/3,4-dichlorfenyl/-1-/3-methoxyfenyl/acetylazetidinu

25 K 1 g 3-tetrahydropyranyloxyethyl-3-/3,4-dichlorfenyl/azetidinu v roztoku v 50 ml dichlormethanu v přítomnosti 1 g triethylaminu a 0,5 g kyseliny 3-methoxyfenyloctové se přidá 1,5 g BOP. Reakční směs se míchá 1 h při teplotě místnosti, odpaří do sucha, zbytek se vyjme do ethylacetátu, promyje se vodou, zředěnou sodou, pufrem o pH = 2 a nakonec vodou, nasycenou chloridem sodným. Organická fáze se suší nad síranem hořečnatým a odpaří do sucha. Čistí se chromatografií na silikagelu s eluentem dichlormethan/methan 100:0,75 objemově.

30

Získá se tak 0,50 g oleje.

b) 3-methansulfonyloxyethyl-3-/3,4-dichlorfenyl/-1-/3-methoxyfenyl/acetylazetidinu

35 K 0,50 g předešle připraveného produktu v roztoku v 50 ml methanolu se přidá ether, nasycený kyselinou chlorovodíkovou, do pH = 1. Roztok se míchá 1 h při teplotě místnosti, odpaří do sucha, zbytek se vyjme do vody, extrahuje ethylacetátem, promyje vodou, suší nad síranem hořečnatým a odpaří k suchu.

40 Získaný olej se vyjme do 30 ml dichlormethanu a přidá se 0,20 g triethylaminu a 0,12 g mesylchloridu. Reakční směs se míchá 1 h při teplotě místnosti, odpaří do sucha, zbytek se vyjme do ethylacetátu, promyje vodou, suší nad síranem hořečnatým a odpaří do sucha.

Získá se tak 0,50 g oleje.

c) sloučenina 21

- 5 0,50 g předešle popsaného produktu v roztoku ve 2 ml dimethylformamidu s 0,40 g 4-benzylpiperidinu se 3 h zahřívá na 80 °C. Reakční směs se pak ochladí, vlije do vody, extrahuje ethylacetátem, promyje vodou, suší nad síranem hořečnatým a odpaří do sucha.

10 Takto získaný zbytek se čistí chromatografií na silikagelu s eluentem dichlormethan/methanol 100:2,5 objemově.

Čisté frakce se zahustí ve vakuu a přidávkem etheru, nasyceného kyselinou chlorovodíkovou se připraví hydrochlorid. Zbytek se vyjme do dichlormethanu a hydrochlorid se vysráží na etheru, přefiltruje, promyje etherem a suší ve vakuu.

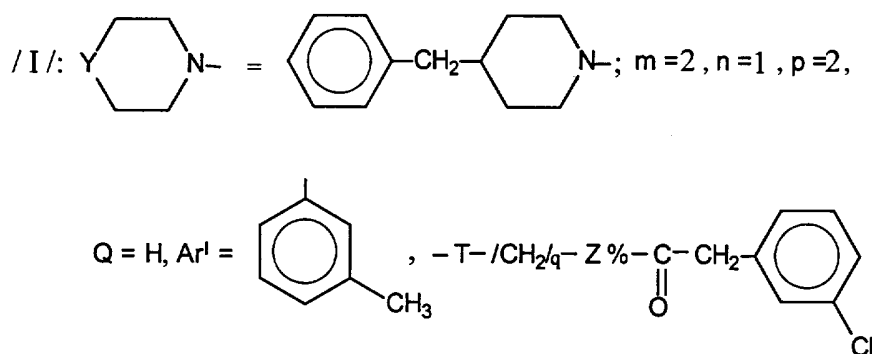
15

Získá se tak 0,22 g očekávaného produktu, teplota tání 102 °C.

Příklad 22

20

Hydrochlorid 4-[2-/4-benzyl-1-piperidinethyl]-4-/3-methylfenyl/-1-/3-chlorfenyl/acetylpipe-
ridinu



25

Tato sloučenina se připraví podle schématu 5.

a) 4-methansulfonyloxyethyl-4-/3-methylfenyl/-N-tritylpiperidin

- 30 K 21 g 4-/2-hydroxyethyl/-4-/3-methylfenyl/-N-tritylpiperidinu (připraveného podle Schématu 5) v roztoku ve 200 ml dichlormethanu, ochlazeném na 0 °C, se po kapkách přidá 3,8 ml methansulfonylchloridu. Reakční směs se ponechá 0,5 h při teplotě místnosti, promyje dvakrát vodou, suší nad síranem hořečnatým a zahustí ve vakuu.

35 Získá se tak 23,5 g pěny.

b) 4-[2-/4-benzyl-1-piperidinyl/ethyl]-4-/3-methylfenyl/-N-tritylpiperidin

- 40 18,5 g výše popsaného mesylátu a 13,5 g 4-benzylpiperidinu v roztoku ve 40 ml dimethylformamidu se 4 h zahřívá na 60 °C. Reakční směs se nalije na 500 ml ledové vody, odfiltruje se sraženina a promyje vodou. Sraženina se vyjme do etheru, promyje zředěným hydroxidem sodným a pak vodou, suší nad síranem hořečnatým a zahustí do sucha.

Získaný zbytek se čistí chromatografií na silikagelu s eluentem dichlormethan/methanol 100:3 objemově.

Získá se tak 18 g pěny.

5

c) Dihydrochlorid 4-[2-(4-benzyl-1-piperidinyl)ethyl]-4-(3-methylfenyl)-piperidinu

18 g předešlého produktu v roztoku ve 150 ml kyseliny mravenčí o koncentraci 50 % se zahřívá 30 min na 60 °C. Směs se ochladí, trifenylmethanol se odfiltruje, promyje vodou, zahustí do sucha. Zbytek se vyjme do vody, promyje etherem, alkalizuje roztokem hydroxidu sodného, extrahuje dichlormethanem, suší nad síranem hořečnatým a zahustí do sucha.

10

Báze se rozpustí v dichlormethanu, přidá se ether, nasycený kyselinou chlorovodíkovou, a zahustí k suchu. Takto připravený hydrochlorid se míchá v etheru, přefiltruje a suší.

15

Hmotnost 12,7 g, teplota tání 160 °C.

d) Sloučenina 22

Ke 2 g předešle připraveného produktu v roztoku ve 30 ml dichlormethanu s 0,77 g kyseliny 3-chlorfenyloctové a 2,2 g triethylaminu se přidá 2,4 g BOP. Reakční směs se míchá 30 min při teplotě místnosti, zahustí do sucha, zbytek se vyjme do ethylacetátu, promyje vodou, pak zředěným roztokem hydroxidu sodného, pak nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a zahustí ve vakuu. Zbytek se čistí chromatografií na silikagelu s eluentem dichlormethan/methanol 100:10 objemově. Hydrochlorid se připraví přidávkem etheru, nasyceného kyselinou chlorovodíkovou, a zahustí se do sucha. Zbytek se vyjme do isopropyletheru, přefiltruje a suší ve vakuu.

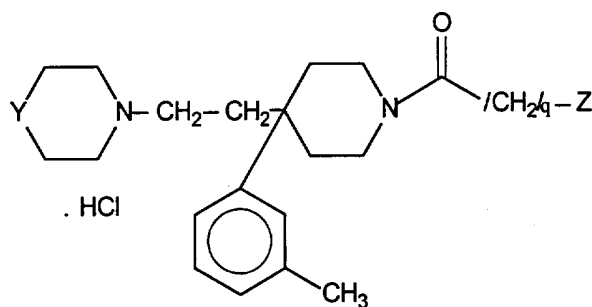
25

Hmotnost 2,1 g, teplota tání 106 °C.

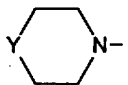
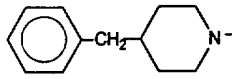
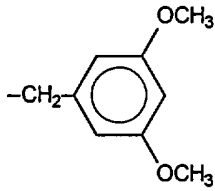
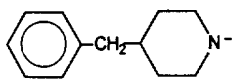
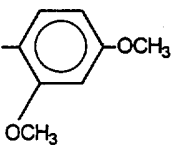
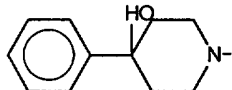
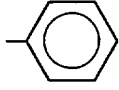
30

Postupem podle příkladu 22 se připraví sloučeniny, uvedené v tabulce 4.

Tabulka 4



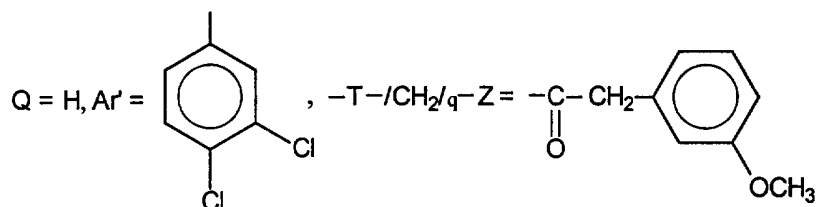
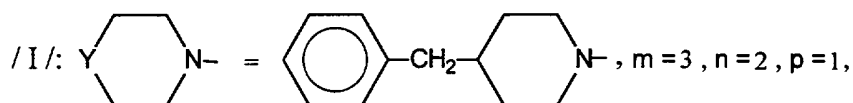
35

příklad		$-\text{CH}_2/\text{q}-\text{Z}$	t.t. °C;
23			105
24			146
25			143

Příklad 26

5

Hydrochlorid 3-[3-/4-benzyl-1-piperidiny]propyl-3-/3,4-dichlorfenyl/-1-/3-methoxyfenyl/-acetyl-piperidinu



10

a) 3,4-dichlortetrahydropyranyloxypropyl-alfa-benzenacetonitril

Postupem stejným jako v příkladu 1.a) se z 37,2 g 3,4-dichlorfenylacetonitrilu a 44,6 g 3-brompropoxytetrahydropyranu získá 35 g očekávaného produktu.

15

b) gamma-tetrahydropyranyloxypropyl-gamma-kyan-3,4-dichlorbenzylbutanoát ethylnatý

Z 35 g předešle získaného produktu a 19,2 g brompropionátu ethylnatého se postupem podle příkladu 1.b) získá 28 g očekávaného produktu.

20

c) 5-tetrahydropyranyloxypropyl-5-/3,4-dichlorfenyl/piperidon

23 g předešle získaného produktu v roztoku v 650 ml ethanolu se hydrogenuje za atmosférického tlaku při teplotě místnosti v přítomnosti za atmosférického tlaku při teplotě místnosti v přítomnosti Raneyova niklu. Po spotřebování teoretického objemu vodíku se odfiltruje

25

katalyzátor, filtrát odpaří do sucha, zbytek vyjme do etheru, promyje vodou, pufrům o pH = 2, suší nad síranem sodným a odpaří do sucha.

Získá se tak 18 g očekávaného produktu.

5

d) 3-tetrahydropyranyloxypropyl-3-/3,4-dichlorfenyl/piperidin

14 g předešle získaného produktu v roztoku v 50 ml tetrahydrofuranu se po kapkách přidá k suspenzi 2,75 g lithialuminiumhydridu, zahřáté na 60 °C.

10

Teplota se udržuje na 60 °C po dobu 1 h. Pak se reakční směs ochladí, hydrolyzuje přidávkem 3 ml vody, 3 ml 4 N roztoku hydroxidu sodného a 9 ml vody. Minerální látka se oddělí a organická fáze se odpaří ve vakuu.

15

Získá se tak 12,4 g očekávaného produktu.

e) 3-tetrahydropyranyloxypropyl-3-/3,4-dichlorfenyl/-1-/3-methoxyfenyl/acetylpiperidin

20

3,9 g BOP se přidá k roztoku 3 g předešle připraveného produktu, 2,4 g triethylaminu a 1,3 g kyseliny 3-methoxyfenyloctové v 50 ml dichlormethanu. Reakční směs se míchá 1 h při teplotě místnosti, odpaří do sucha, vyjme do ethylacetátu, promyje vodou, suší nad síranem sodným a odpaří do sucha.

25

Takto získaný zbytek se čistí chromatografií na silikagelu s eluentem dichlormethan/methanol 100:2 objemově.

Zahuštěním čistých frakcí se získá 3 g očekávaného produktu.

f) 3-methansulfonyloxypropyl-3-/3,4-dichlorfenyl/-1-/3-methoxyfenyl/acetylpiperidin

30

Ze 3 g předešle připraveného produktu a 0,68 g mesylchloridu se postupem podle příkladu 2.c) získá očekávaná sloučenina. Po čištění chromatografií na silikagelu s eluentem dichlormethan/methanol 100:1,5 objemově a zahuštění frakcí čistého produktu se získá 2 g očekávaného produktu.

35

g) sloučenina 26

40

2 g předešle získaného produktu a 1,6 g 4-benzylpiperidinu v roztoku ve 3 ml dimethylformamidu se zahřívá během 1 h na 70 °C. Reakční směs se ochladí, vlije do vody, extrahuje etherem, promyje vodou a suší nad síranem sodným, přefiltruje a zahustí ve vakuu.

45

Takto získaný zbytek se čistí chromatografií na silikagelu s eluentem dichlormethan/methanol 100/3 objemově. Čisté frakce se zahustí ve vakuu, zbytek se vyjme do acetonu a hydrochlorid se připraví přidávkem etheru, nasyceného kyselinou chlorovodíkovou. Hydrochlorid se odfiltruje, promyje pentanem a suší ve vakuu nad oxidem fosforečným.

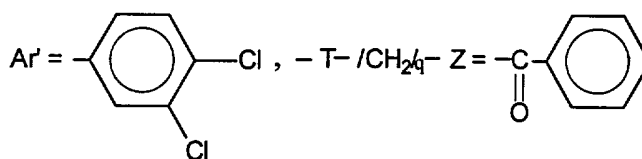
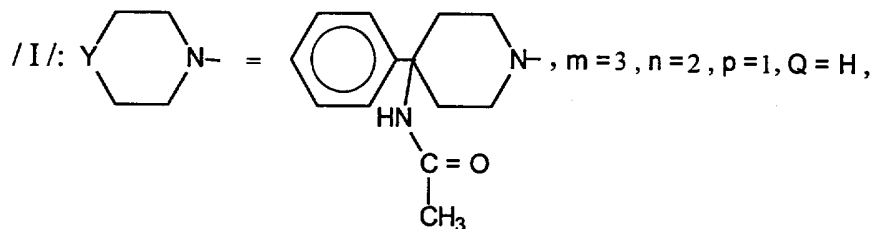
Získá se tak 1,1 g očekávaného produktu.

Teplota tání 108 °C.

Příklad 27

Hydrochlorid 3-[3-/4-fenyl-4-acetamido-1-piperidinyl/-propyl]-3-/3,4-dichlorfenyl/-1-benzoylpiperidinu

5



a) 3-tetrahydropyranyloxypropyl-3-/3,4-dichlorfenyl/-1-benzoylpiperidin

10 1,13 g benzoylchloridu se přidá ke 3 g 3-tetrahydropyranyloxypropyl-3-/3,4-dichlorfenyl/piperidinu, připraveného podle příkladu 26.d) v přítomnosti 1,62 g triethylaminu v roztoku v 50 ml dichlormethanu. Reakční směs se míchá 30 min při teplotě místnosti, odpaří do sucha, zbytek se vyjme do etheru, promyje vodou, suší nad síranem sodným a odpaří do sucha. Takto získaný zbytek se čistí chromatografií na silikagelu s eluentem dichlormethan/methanol 100:1
15 objemově.

Získá se tak 3 g oleje.

b) 3-methansulfonyloxypropyl-3-/3,4-dichlorfenyl/-1-benzoylpiperidin

20

Ke 3 g předešle připraveného produktu v roztoku v 50 ml methanolu se přidává ether, nasycený kyselinou chlorovodíkovou, do pH = 1. Reakční směs se míchá 30 min při teplotě místnosti a odpaří se do sucha. Zbytek se vyjme do 50 ml dichlormethanu a 1,07 g triethylaminu a pak se přidá 0,72 g mesylchloridu. Míchá se při teplotě místnosti po dobu 1 h, odpaří se do sucha,
25 zbytek se vyjme do ethylacetátu, promyje vodou a suší nad síranem sodným, přefiltruje a zahustí ve vakuu. Zbytek se čistí chromatografií na silikagelu s eluentem dichlormethan/ethylacetát 100:3 objemově.

Získá se tak 1,6 g očekávaného produktu.

30

c) sloučenina 27

1,5 g předešle připraveného produktu a 1,5 g 4-fenyl-4-acetamidopiperidinu v roztoku v 5 ml dimethylformamidu se zahřívá na 80 °C po dobu 4 h. Reakční směs se ochladí, vlije do vody,
35 extrahuje dichlormethanem, promyje vodou a suší nad síranem sodným, přefiltruje a zahustí ve vakuu. Zbytek se čistí chromatografií na silikagelu s eluentem dichlormethan/methanol 100:5 objemově. Zahustí se frakce čistého produktu, vyjmou do dichlormethanu a připraví se hydrochlorid přidávkem etheru, nasyceného kyselinou chlorovodíkovou, odpaří do sucha, zbytek se vyjme do ethanolu a vysráží etherem.

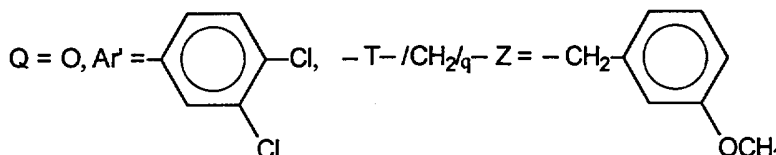
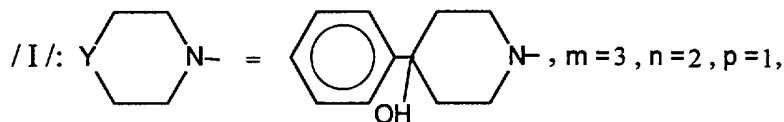
40 Sraženina se odfiltruje, promyje pentanem a suší ve vakuu.

Hmotnost 0,60 g, teplota tání 184 °C.

Příklad 28

Hydrochlorid 5-[3-/4-hydroxy-4-fenyl-1-piperidiny]propyl-5-/3,4-dichlorfenyl-1-/3-methoxybenzyl/piperidonu

5



a) 5-tetrahydropyranyloxypropyl-5-/3,4-dichlorfenyl-1-/3-methoxybenzyl/piperidon

10 0,66 g 60% hydridu sodného se přidá k roztoku 6,4 g 5-tetrahydropyranyloxypropyl-5-/3,4-dichlorfenyl/piperidinu, popsaného v příkladu 26.c/, v 60 ml dimethylformamidu. Reakční směs se míchá 30 min při teplotě místnosti. Pak se po kapkách přidá 2,5 g 3-methoxybenzylchloridu a reakční směs se zahřívá 1 h na 80 °C. Ve vakuu se odpaří dimethylformamid, zbytek se extrahuje dichlormethanem, suší nad síranem sodným a odpaří do sucha.

15

Takto získaný zbytek se čistí chromatografií na silikagelu s eluentem dichlormethan/ethylacetát 100:5 objemově. Zahuštěním frakcí čistého produktu se získá 6 g oleje.

b) 5-/3-hydroxypropyl-5-/3,4-dichlorfenyl-1-/3-methoxybenzyl/piperidon

20

6 g předešle připraveného produktu v roztoku v 50 ml methanolu, nasyceného kyselinou chlorovodíkovou, se 1 h míchá při teplotě místnosti.

Odpařením do sucha se získá 4,3 g oleje.

25

c) 5-methansulfonylpropyl-5-/3,4-dichlorfenyl-1-/3-methoxybenzyl/piperidon

1,14 g mesylchloridu se přidá k 4,3 g předešle připraveného produktu v přítomnosti 2 g triethylaminu v roztoku v 50 ml dichlormethanu. Reakční směs se míchá 1 h při teplotě místnosti, odpaří do sucha, zbytek se vyjme do ethylacetátu, promyje vodou, vodou, nasycenou chloridem sodným, suší nad síranem sodným a odpaří do sucha.

30

Takto získaný zbytek se čistí chromatografií na silikagelu s eluentem dichlormethan/methanol 100:2 objemově. Zahuštěním frakcí čistého produktu se získá 4 g oleje.

35

d) sloučenina 28

4 g předešle připraveného produktu a 3,1 g 4-hydroxy-4-fenylpiperidinu v roztoku v 5 ml dimethylformamidu se 2 h zahřívá na 80 °C. Směs se ochladí, vlije do vody, extrahuje ethylacetátem, promyje vodou, suší nad síranem sodným a odpaří do sucha. Získaný olej se vyjme do etheru a hydrochlorid se připraví přidávkem etheru, nasyceného kyselinou chlorovodíkovou. Proveďte se filtrace, promytí etherem a suší se ve vakuu.

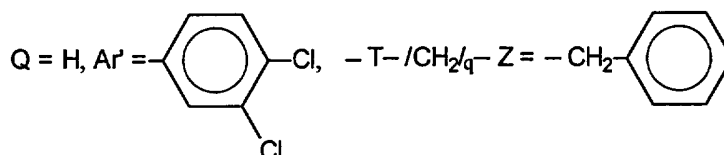
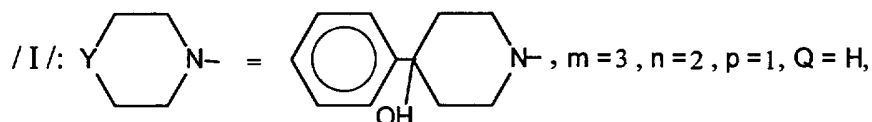
40

Hmotnost 4 g, teplota tání 110–117 °C.

Příklad 29

Dihydrochlorid 3-[3-/4-hydroxy-4-fenyl-1-piperidiny]lpropyl-3-/3,4-dichlorfenyl-1-/3-methoxybenzylpiperidinu

5



2 g 5-[3-/4-hydroxy-4-fenyl-1-piperidiny]lpropyl-5-/3,4-dichlorfenyl-1-/3-methoxybenzylpiperidonu se přidají k suspenzi 0,60 g lithiualuminiumhydridu v 50 ml tetrahydrofuranu. Reakční směs se zahřívá 1 h na 60 °C, ochladí se, hydrolyzuje 5 ml vody, minerální podíl se odfiltruje a odpaří do sucha.

10

Takto získaný zbytek se čistí chromatografií na silikagelu s eluentem dichlormethan/methanol 100:5 objemově, zahustí se frakce čistého produktu a připraví se hydrochlorid v dichlormethanu přidavkem etheru, nasyceného kyselinou chlorovodíkovou.

15

Hydrochlorid se oddělí filtrací, promyje etherem a suší ve vakuu pod oxidem fosforečným.

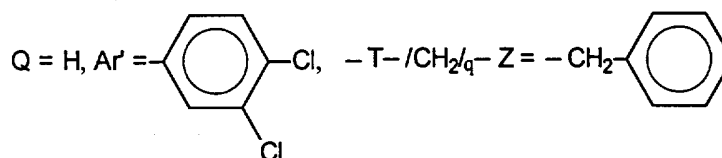
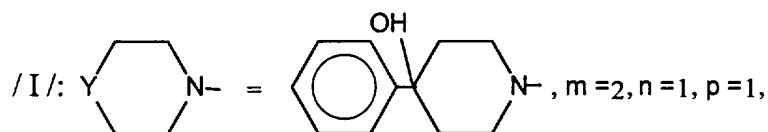
Hmotnost 1,5 g, teplota tání 160–175 °C.

20

Příklad 30

Dihydrochlorid 3-[2-/4-hydroxy-4-fenyl-1-piperidiny]lethyl-3-/3,4-dichlorfenyl-1-benzylpyrrolidinu

25



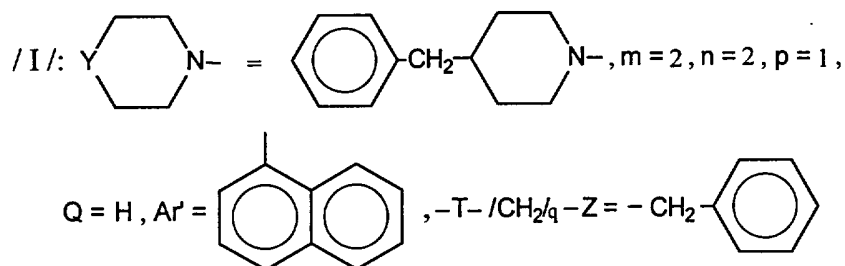
Postupem podle příkladu 29 z produktu, popsaného v příkladu 5, se získá očekávaný produkt.

30

Teplota tání 170 °C.

Příklad 31

Dihydrochlorid 3-[2-/4-benzyl-1-piperidiny/ethyl]-3-/1-naftyl/-1-benzylpiperidinu

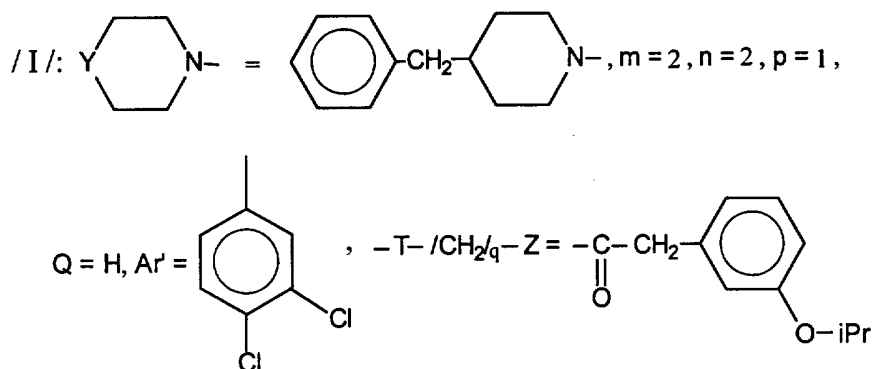


5

Postupem podle příkladu 29 z produktu, popsaného v příkladu 17, se získá uvedená sloučenina.
Teplota tání 140 °C.

10 Příklad 32

Hydrochlorid 3-[2-/4-benzyl-1-piperidiny/ethyl]-3-/3,4-dichlorfenyl/-1-/3-isopropoxyfenyl/acetylpiperidinu (-)



15

1. Příprava opticky čistého aminoalkoholu

a) 3-/2-hydroxyethyl/-3-/3,4-dichlorfenyl/piperidin

20

K 55 g 3-etrahydropranyloxyethyl-3-/3,4-dichlorfenyl/piperidinu v roztoku ve 200 ml methanolu se přidává ethylchlorid do pH = 1. Míchá se 0,5 h při teplotě místnosti, zahustí se do sucha, zbytek se vyjme do vody, alkalizuje roztokem hydroxidu sodného, extrahuje dichlormethanem, promyje nasyceným roztokem chloridu sodného, suší nad síranem sodným a odpaří do sucha. Získá se olej.

25

Produkt se vyjme do směsi isopropyletheru a etheru 50:50 objemově. Směs se míchá, přefiltruje, promyje etherem a suší ve vakuu nad oxidem fosforečným.

30 Hmotnost 45 g, teplota tání 122 °C.

b) 3-/2-hydroxyethyl/-3-/3,4-dichlorfenyl/piperidin (+)

35 Ke 43 g předešle získaného produktu v refluxujícím roztoku v 250 ml 100% ethanolu se přidá 23,54 g kyseliny L (+) vinné v roztoku v 750 ml 100% ethanolu. Reakční směs se zahřívá 0,5 h

k refluxu, nechá se vychladnout na teplotu místnosti, získané krystaly se odfiltrují, promyjí 100% ethanolem a suší ve vakuu při 50 °C nad oxidem fosforečným.

Hmotnost 31 g.

5

Produkt se pak překrystaluje z 540 ml 100% ethanolu, promyje etherem a suší ve vakuu nad oxidem fosforečným.

Hmotnost 25 g $[\alpha]_D^{20} = +8,5^\circ$ (c = 1, H₂O)

10

Tartrát se pak vyjme do vody, neutralizuje roztokem hydroxidu sodného, extrahuje dichlormethanem, promyje vodou, suší nad síranem sodným a odpaří do sucha. Olej se vyjme do směsi ether/isopropylether, krystaly se odfiltrují, promyjí etherem a suší ve vakuu při 50 °C.

15 Hmotnost 13,5 g, teplota tání 138 °C, $[\alpha]_D^{20} = +8,2$ (c = 1, methanol)

c) 3-/2-hydroxyethyl-/3-/3,4-dichlorfenyl/piperidin (-)

Předešlým postupem se z kyseliny D (-) vinné získá enantiomer (-).

20

Teplota tání 139 °C, $[\alpha]_D^{20} = -8,4^\circ$ (c = 1, methanol)

2. Příprava sloučeniny 32

25 a) 3-/2-hydroxyethyl-/3-/3,4-dichlorfenyl-/1-terc.butylkarbamoylpiperidin

Ke 13 g 3-/2-hydroxyethyl-/3-/3,4-dichlorfenyl/piperidinu (+) v roztoku ve 100 ml dioxanu se přidá 12,4 g diterc.butylidikarbonátu. Směs se pak míchá 1 h při 40 °C. Odpaří se do sucha, zbytek se vyjme do etheru, promyje vodou a pak pufrem o pH = 2 a nakonec vodou. Suší se nad síranem sodným, provede se filtrace a odpaření do sucha. Zbytek se čistí chromatografií na silikagelu s eluentem dichlormethan/methanol 100:2 objemově. Po zahuštění čistých frakcí se tak získá 16,7 g očekávaného produktu ve formě oleje.

30

b) 3-methansulfonyloxyethyl-/3-/3,4-dichlorfenyl-/1-terc.butylkarbamoylpiperidin

35

K 16,5 g předešle připraveného produktu v roztoku ve 100 ml dichlormethanu v přítomnosti 4,9 g triethylaminu se po kapkách přidá 5,5 g mesylchloridu. Směs se míchá 0,5 h při teplotě místnosti, odpaří do sucha, zbytek se vyjme do etheru, promyje vodou, suší nad síranem sodným a zahustí ve vakuu. Získá se tak 19 g oleje.

40

c) 3-[2-/4-benzyl-1-piperidinyl/ethyl]-3-/3,4-dichlorfenyl-/1-terc.butylkarbamoylpiperidin

18 g předešlého produktu a 14 g 4-benzylpiperidinu v roztoku ve 40 ml dimethylformamidu se zahřívá 3 h na 80 °C. Pak se odpaří dimethylformamid, zbytek se vyjme do vody, extrahuje etherem, promyje vodou, suší nad síranem sodným a zahustí ve vakuu. Zbytek se čistí chromatografií na silikagelu s eluentem dichlormethan/methanol 100:3 objemově. Čisté frakce se zahustí ve vakuu.

45

Hmotnost 15 g

50

d) dihydrochlorid 3-[2-/4-benzyl-1-piperidinyl/ethyl]-3-/3,4-dichlorfenyl/piperidinu (-)

15 g předešlého produktu v roztoku v 75 ml methanolu, 60 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové a 15 ml vody se míchá 1 h při teplotě místnosti. Odpaří se do sucha, zbytek se vyjme do 100 ml dichlormethanu a vysráží se na etheru. Sraženina se odfiltruje, promyje etherem a suší ve vakuu.

5

Hmotnost 11,5 g, teplota tání 175 °C, $[\alpha]_D^{20} = -2,2^\circ$ (c = 1, methanol)

e) sloučenina 32

10 10,6 g BOP se přidá k 11 g předešlého produktu, 6,09 g triethylaminu a 4,65 g kyseliny 3-isopropoxyfenyloctové v roztoku ve 100 ml dichlormethanu. Míchá se 1 h při teplotě místnosti, odpaří do sucha, zbytek se vyjme do ethylacetátu, promyje vodou, suší nad síranem sodným, přefiltruje a zahustí ve vakuu. Zbytek se čistí chromatografií na silikagelu s eluentem dichlormethan/methanol 100:5 objemově. Čistě frakce se zahustí ve vakuu, připraví se hydrochlorid v dichlormethanu přidávkem etheru, nasyceného kyselinou chlorovodíkovou, odpaří se do sucha, překrystaluje z isopropyletheru, přefiltruje, promyje etherem a suší ve vakuu.

15

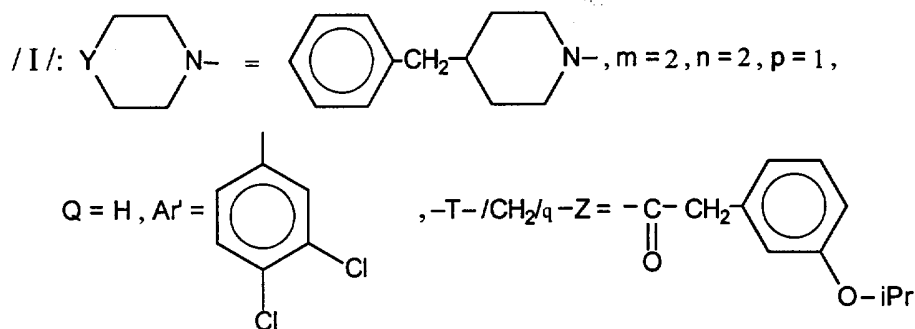
Hmotnost 11,4 g, teplota tání 105 °C, $[\alpha]_D^{20} = -2,9^\circ$ (c = 1, methanol)

20

Příklad 33

Hydrochlorid 3-[2-/4-benzyl-1-piperidiny/ethyl]-3-/3,4-dichlorfenyl/-1-/3-isopropoxyethyl/acetyl-piperidinu (+)

25



Postupem podle příkladu 32 s použitím enantiomeru 3-/2-hydroxyethyl/-3-/3,4-dichlorfenyl/-piperidinu (-) jako výchozího produktu se získá uvedená sloučenina 33 jako enantiomer (+).

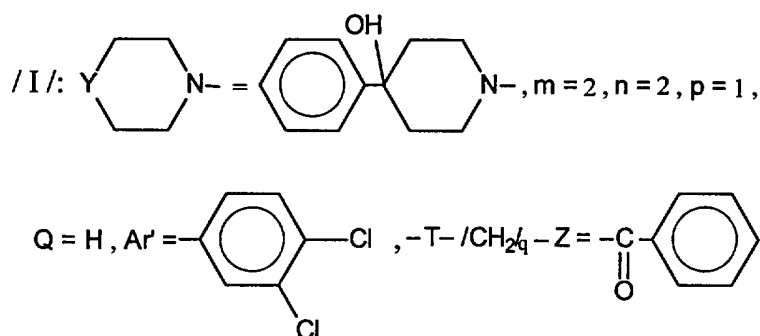
30

Teplota tání 105 °C. $[\alpha]_D^{20} = +3,0^\circ$ (c = 1, methanol)

Příklad 34

35

Hydrochlorid 3-[2-/4-hydroxy-4-fenyl-1-piperidiny/ethyl]-3-/3,4-dichlorfenyl/-1-benzylpiperidinu (-)



a) 3-[2-/4-hydroxy-4-fenyl-1-piperidiny]l/ethyl]-3-/3,4-dichlorfenyl/-1-terc.butylkarbamoyl-piperidin

5

0,9 g 3-methansulfonyloxyethyl-3-/3,4-dichlorfenyl/-1-terc.butylkarbamoylpiperidinu, připraveného podle příkladu 32.b), a 0,88 g 4-hydroxy-4-fenylpiperidinu v roztoku ve 3 ml dimethylformamidu se 2 h zahřívá na 80 °C. Směs se odpaří do sucha, zbytek se vyjme do vody, extrahuje ethylacetátem, promyje vodou, nasycenou chloridem sodným, suší nad síranem hořečnatým a odpaří do sucha. Zbytek se čistí chromatografií na silikagelu s eluentem dichlormethan/methanol 100:2 objemově. Zahuštěním čistých frakcí se získá 0,8 g oleje.

10

b) 3-[2-/4-hydroxy-4-fenyl-1-piperidiny]l/ethyl]-3-/3,4-dichlorfenyl/piperidin

15

0,8 g předešlého produktu v roztoku v 5 ml methanolu, 4 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové a 1 ml vody se 1 h míchá při teplotě místnosti. Směs se odpaří do sucha a zbytek se použije stejně jako v předchozím odstavci.

Hmotnost 0,77 g.

20

c) sloučenina 34

K 0,77 g předešlého produktu a 0,3 triethylaminu v roztoku ve 30 ml dichlormethanu se přidá 0,26 g benzoylchloridu. Reakční směs se míchá 1 h při teplotě místnosti, odpaří do sucha, zbytek se vyjme do ethylacetátu, promyje vodou, suší nad síranem sodným a odpaří do sucha. Čistí se chromatografií na silikagelu s eluentem dichlormethan/methanol 100:3 objemově. Čisté frakce se zahustí, vyjmou do dichlormethanu a připraví se hydrochlorid přidávkem etheru, nasyceného kyselinou chlorovodíkovou. Směs se odpaří do sucha, zbytek se krystaluje z etheru, přefiltruje, promyje etherem a suší ve vakuu.

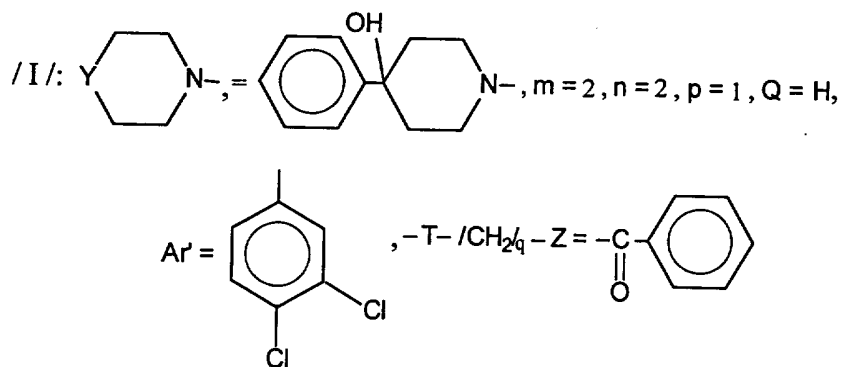
30

Hmotnost 0,2 g, teplota tání 176 °C, $[\alpha]_D^{20} = -32,0^\circ$ (c = +, methanol)

Příklad 35

35

Hydrochlorid 3-[2-/4-hydroxy-4-fenyl-1-piperidiny]l/ethyl]-3-/3,4-dichlorfenyl/-1-benzoyl-piperidinu (+)



Postupem podle příkladu 34 se z 3-/2-hydroxyethyl-/3-/3,4-dichlorfenyl/piperidinu (-) získá uvedený enantiomer (+).

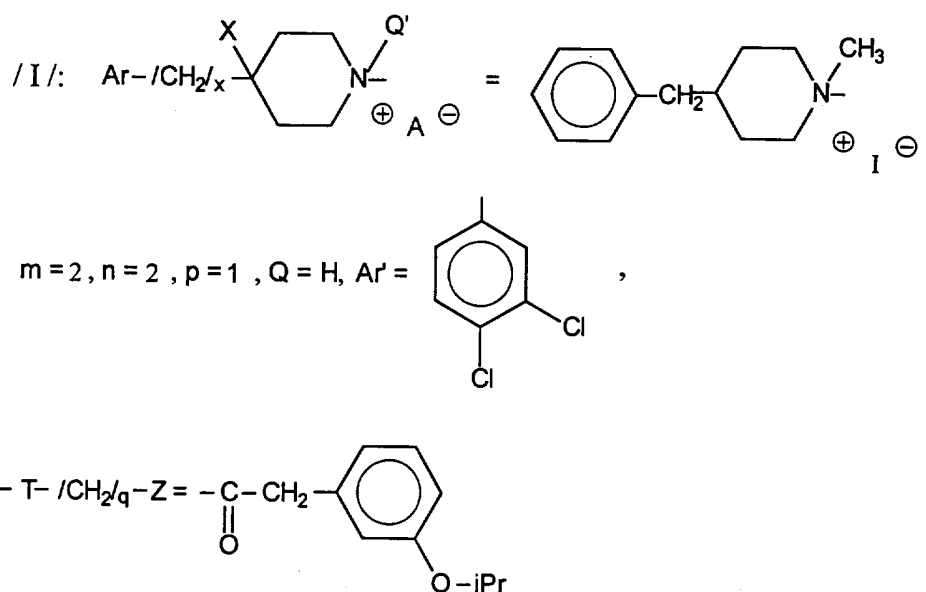
5

Teplota tání 176 °C, [alfa]_D²⁰ = +32,5° (c = 1, methanol)

Příklad 36

10

Jodid N/a-/methyl-3-[2-/4-benzyl-1-piperidinium/ethyl]-3-/3,4-dichlorfenyl-/1-/3-isopropoxyfenyl/acetylpiperidinu



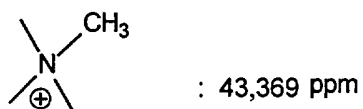
15

1 g produktu, popsaného v příkladu 14, v roztoku v 10 ml methyljodidu se míchá 24 h při teplotě místnosti. Pak se směs zahustí ve vakuu. Zbytek se chromatografuje na silikagelu s eluentem dichlormethan/methanol 100:3 objemově. První eluovaný produkt odpovídá sloučenině, kde methyl v poloze na dusíku (b) 4-benzylpiperidinu je v axiální poloze.

20

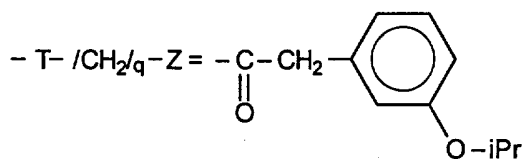
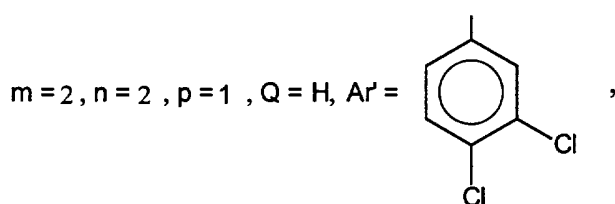
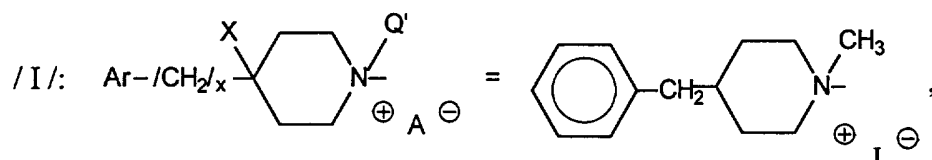
Hmotnost 0,35 g.

¹³C NMR spektrum:



Příklad 37

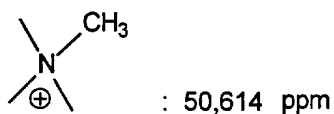
- 5 Jodid N/c/-methyl/-3-[2-/4-benzyl-1-piperidinium/ethyl]-3-/3,4-dichlorfenyl/-1-/3-isopropoxyfenyl/acetylpiperidinu.



- 10 Postupem podle příkladu 36 s jímáním frakce, eluované na druhém místě, se získá produkt, v němž je methyl na dusíku (b) 4-benzylpiperidinu v ekvatoriální poloze.

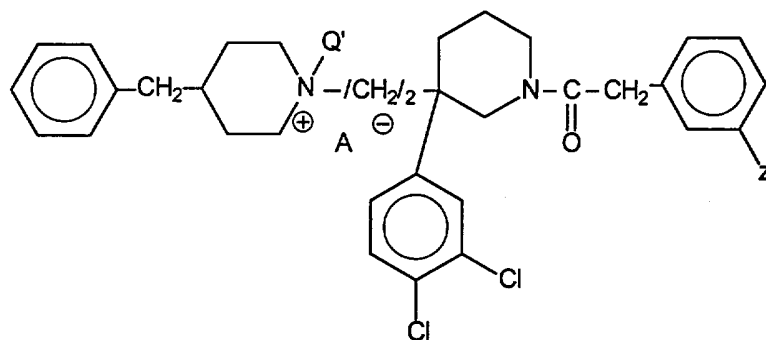
Hmotnost 0,15 g.

- 15 ^{13}C NMR spektrum



Postupem podle příkladu 36 a 37 se připraví kvarterní amonné soli, uvedené v tabulce 5.

Tabulka 5

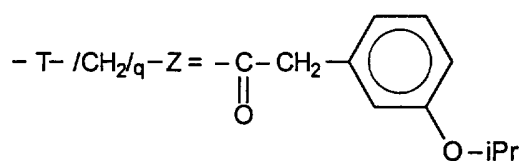
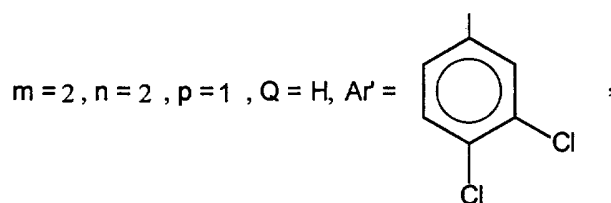
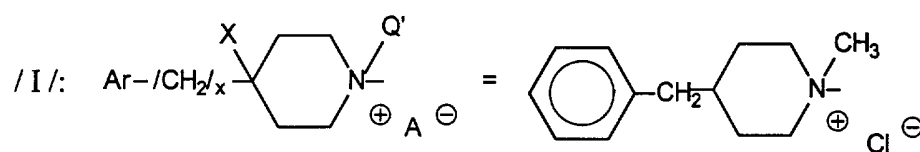


příklad Q'	(konformace)	A [⊖]	z	t.t. °C
38	<i>la</i>	Br ⁻	-O-iPr	124
39	<i>le</i>	Br ⁻	-O-iPr	144
40	-C ₂ H ₅ (a)	I ⁻	-O-iPr	116
41	-C ₂ H ₅ (e)	I ⁻	-O-iPr	122
42	-CH ₃ (a)	I ⁻	-OC ₂ H ₅	120
43	-CH ₃ (e)	I ⁻	-OC ₂ H ₅	126

5

Příklad 44

10 Chlorid N/a/-methyl-3-[2-/4-benzyl-1-piperidinium/ethyl]-3-/3,4-dichlorfenyl/-1-/3-isopropoxyfenyl/acetylpiperidinu (-)



a) Příprava jodidového derivátu

10 g produktu, popsaného v příkladu 32, v roztoku v 50 ml methyljodidu se míchá 2 h při teplotě místnosti. Odpaří se do sucha a zbytek se chromatografuje na silikagelu s eluentem dichlormethan/methanol 100:3 objemově. Konformer, který se vymývá jako první, odpovídá sloučenině, v níž je methyl v axiální poloze na dusíku (b) 4-benzylpiperidinu.

b) příprava chloridového derivátu

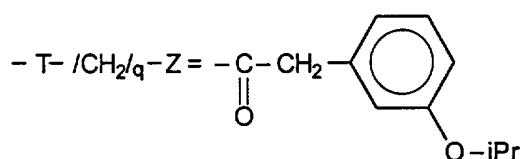
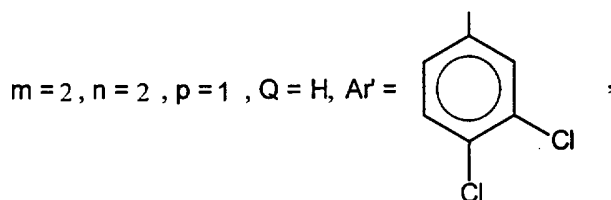
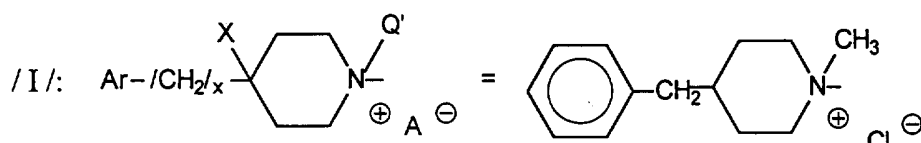
10 Jodidový ion se pak vymění za chloridový ion elucí produktu na ionoxové pryskyřici Amberlite IRA68®.

Získá se tak 5,6 g kvarterního amoniumchloridu.

15 Teplota tání 103 °C, $[\alpha]_D^{20} = -12,8^\circ$ (c = 1, methanol)

Příklad 45

20 Chlorid N/a/-methyl-3-[2-/4-benzyl-1-piperidinium/ethyl]-3-/3,4-dichlorfenyl/-1-/3-isopropoxyfenyl/acetylpiperidinu (+)



25 Stejným postupem jako v příkladu 44 se z produktu, popsaného v příkladu 33, získá 8,9 g očekávané kvarterní amonné soli.

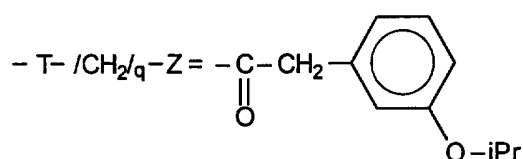
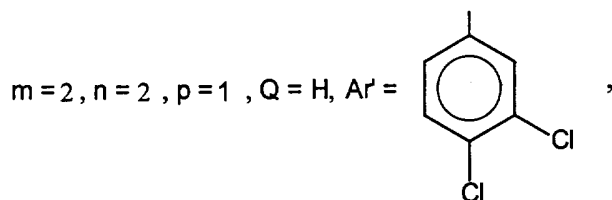
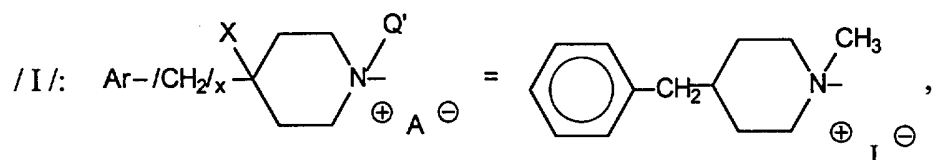
Teplota tání 104 °C, $[\alpha]_D^{20} = +13,0^\circ$ (c = 1, methanol)

30

Příklad 46

Jodid N/e/-methyl-3-[2-/4-benzyl-1-piperidinium/ethyl]-3-/3,4-dichlorfenyl/-1-/3-isopropoxyfenyl/acetylpiperidinu (-)

35

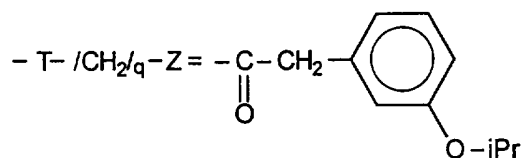
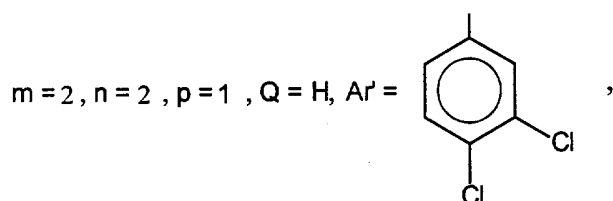
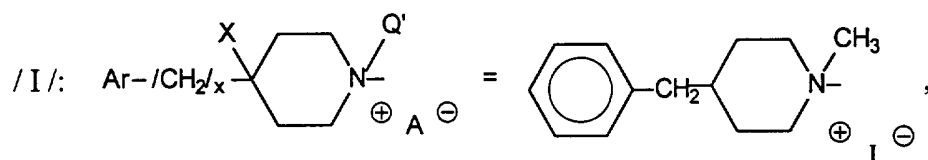


Postupem podle příkladu 44.a) s jímáním frakce, vymývané jako druhá, se získá enantiomer, v němž je methyl na dusíku (b) 4-benzylpiperidinu v ekvatoriální poloze. Získá se tak 2,6 g kvarterní amonné soli.

Teplota tání 110 °C, $[\alpha]_D^{20} = -0,1^\circ$ (c = 1, methanol)

10 Příklad 47

Jodid N/e/-methyl-3-[2-/4-benzyl-1-piperidinium/ethyl]-3-/3,4-dichlorfenyl/-1-/3-isopropoxyfenyl/acetylpiperidinu (+)



15

Postupem podle příkladu 46 se z produktu, popsaného v příkladu 33, získá očekávaný produkt.

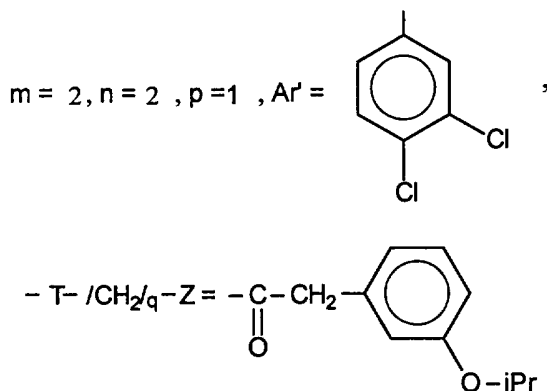
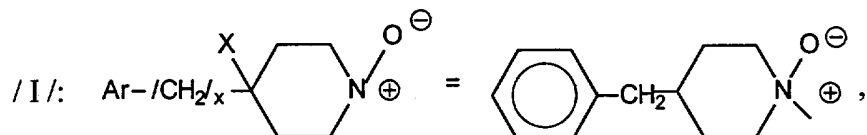
Teplota tání 110 °C, $[\alpha]_D^{20} = +0,1^\circ$ (c = 1, methanol)

20

Příklad 48

N-oxid 3-[2-/4-benzyl-1-piperidibium/ethyl]-3-/3,4-dichlorfenyl/-1-/3-isopropoxyfenyl/-acetylpiperidinu

5



2 g volné báze sloučeniny, podle příkladu 14 se rozpustí ve 20 ml tetrahydrofuranu. Přidá se 1,1 g kyseliny m-chlorperbenzoové a reakční směs se míchá 2 h při teplotě místnosti. Pak se směs zahustí ve vakuu na objem 5 ml a zbytek se zředí 10 ml dichlormethanu. Roztok se promyje dvakrát nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, dekantuje, suší nad síranem hořečnatým a zahustí ve vakuu. Zbytek se chromatografuje na silikagelu seluentem dichlormethan/methanol 100:5 objemově: Frakce čistého produktu se zahustí ve vakuu a zbytek se překrystaluje z isopropyletheru.

15

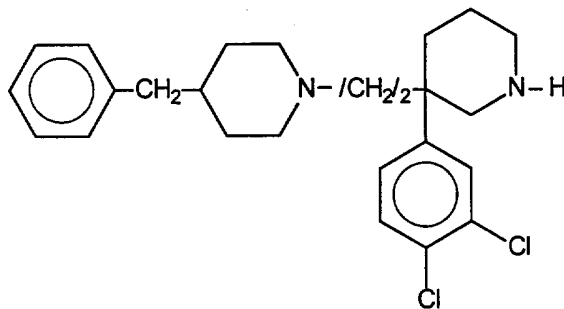
Hmotnost 1,47 g, teplota tání 135 °C.

Příklad 49

20

Dihydrochlorid 3-[2-/4-benzyl-1-piperidiny/ethyl]-3-/3,4-dichlorfenyl/-piperidinu

Meziprodukt syntézy vzorce II.



25

a) 4-/4-benzyl-1-piperidiny/-2-/3,4-dichlorfenyl/butyronitril

K 94 g 3,4-dichlorfenylacetonitrilu v roztoku v 500 ml bezvodého etheru se po malých částech přidá 23,5 g natriumamidu. Směs se pak míchá 1 h při teplotě místnosti a pak 3 h za refluxu.

Směs se ochladí na 0 °C a po kapkách se přidá 129 g 2-/4-benzyl-1-piperidinyl/-1-chlorethanu v roztoku ve 300 ml etheru. Reakční směs se nechá ohřát na teplotu místnosti a pak se zahřívá 3 h k refluxu. Směs se ochladí, vlije do 600 ml vody, organická fáze se dekantuje, promyje vodou a extrahuje dvakrát 500 ml 15% roztokem kyseliny chlorovodíkové. Vodná fáze se míchá a produkt se vysráží ve formě hydrochloridu. Směs se přefiltruje, promyje vodou a suší ve vakuu. Zbytek se překrystaluje ze 600 ml isopropylalkoholu. Získá se tak 95 g.

Produkt se vyjme do vody a roztok se neutralizuje roztokem hydroxidu sodného. Směs se extrahuje etherem, promyje vodou, suší nad síranem sodným a odpaří k suchu. Získá se 87 g oleje.

b) gama-[2-/4-benzyl-1-piperidinyl/ethyl]-gamma-kyano-3,4-dichlorbenzylbutanoát ethylnatý

87 g předešle popsaného produktu, 28 g ethylakrylátu a 2,5 ml tritonu B v roztoku ve 45 ml dioxanu se zahřívá 24 h na 80 °C. Směs se ochladí, vyjme do etheru, promyje vodou, suší nad síranem sodným a odpaří do sucha. Získá se 109,5 g oleje.

c) 5-[2-/4-benzyl-1-piperidinyl/ethyl]-5-/3,4-dichlorfenyl/piperidon

100 g předešle připraveného produktu v roztoku v 1,5 l ethanolu se hydrogenuje při 60 °C a za atmosférického tlaku v přítomnosti Raneyova niklu. Po spotřebování objemu vodíku se odfiltruje katalyzátor, filtrát odpaří do sucha, vyjme do dichlormethanu, promyje vodou a suší nad síranem sodným. Získá se 44 g oleje.

d) sloučenina 49

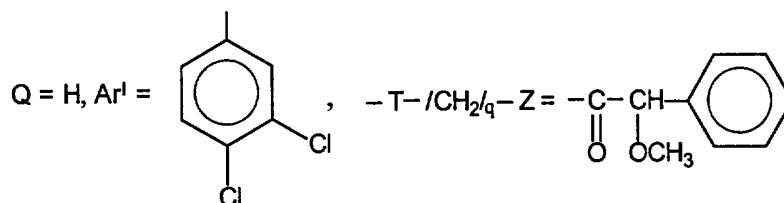
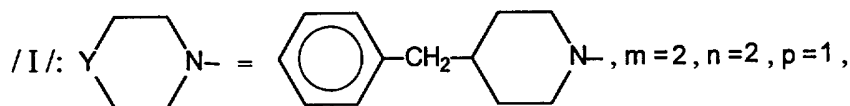
44 g předešlého produktu v roztoku ve 200 ml tetrahydrofuranu se po kapkách přidá k suspenzi 9,4 g lithiualuminiumhydridu ve 250 ml tetrahydrofuranu, zahřáté na 60 °C. Směs se pak ještě 3 h zahřívá k refluxu. Ochladí se ledem a přidá se postupně 10 ml vody, 10 ml hydroxidu sodného o koncentraci 4 N a 30 ml vody. Minerální podíl se odfiltruje a filtrát se odpaří do sucha, vyjme do dichlormethanu a připraví se hydrochlorid. Odpaří se do sucha, trituruje v pentanu, přefiltruje a suší ve vakuu.

Hmotnost 35 g, teplota tání 170 °C.

Příklad 50

Hydrochlorid 3-[2-/4-benzyl-1-piperidinyl/ethyl]-3-/3,4-dichlorfenyl/-1-/2-fenyl-2-methoxy/acetylpiperidinu

Nejméně polární diastereoisomer.



1,5 g diaminu, připraveného v příkladu 49, 1,06 g triethylaminu, 0,55 g kyseliny (±)-alfa-methoxyfenyloctové a 1,6 g BOP v 25 ml dichlormethanu se míchá 2 h. Směs se odpaří do sucha, zbytek se vyjme do ethylacetátu, promyje vodou, suší nad síranem sodným a odpaří do sucha. Zbytek se čistí chromatografií na silikagelu s eluentem dichlormethan/methanol 100:0,5 objemově. Očekávaným produktem je produkt, eluovaný jako první. Frakce se zahustí ve vakuu, zbytek se vyjme do dichlormethanu, připraví se hydrochlorid, odpaří do sucha, trituruje s pentanem, přefiltruje a suší ve vakuu.

10

Hmotnost 0,50 g, teplota tání 134 °C.

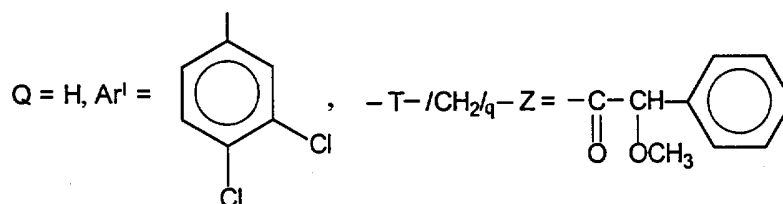
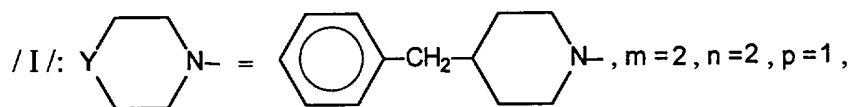
Příklad 51

15

Hydrochlorid 3-[2-/4-benzyl-1-piperidinyl/ethyl]-3-/3,4-dichlorfenyl/-1-/2-fenyl-2-methoxy/acetylpiperidinu

Nejpolárnější diastereoisomer.

20



Postupem podle příkladu 50 s elucí směsi dichlormethan/methanol 100:2 objemově se získá nejpolárnější diastereoisomer. Hydrochlorid se připraví v dichlormethanu, odpaří se do sucha a vyjme do pentanu.

25

Hmotnost 0,50 g, teplota tání 118 °C.

Postupem podle příkladů 50 a 51 se připraví dvojice diastereoisomerů 52, 53, 54, 55 a 56, 57, uvedené v tabulce VI.

30

Kyselinu alfa-hydroxy-3-isopropoxyfenyloctovou, použitelnou pro přípravu sloučenin v příkladech 56 a 57, která je novým produktem, je možno připravit takto:

Kyselina alfa-hydroxy-3-isopropoxyfenyloctová

stupeň 1

5

K roztoku 50 g 3-hydroxybenzaldehydu ve 250 ml dimethylformamidu se přidá 60 g uhličitanu draselného a pak 60 ml 2-jodpropanu.

10 Reakční směs se zahřívá 18 h na 50 °C. Získaná směs se vlije do 2,5 l vody. Extrahuje se etherem, promyje se zředěným roztokem hydroxidu sodného a pak vodou. Suší se nad síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří za vzniku 53,5 g kapalného zbytku.

Stupeň 2

15 53 g produktu, získaného ve stupni 1, se přidá k roztoku 38 g hydrogensířičitanu sodného ve 120 ml vody. Směs se míchá 20 h a pak se při 20 °C přidá roztok 44,2 g kyanidu draselného v 90 ml vody.

20 Po 2 h se provede extrakce etherem, promyje se vodou, suší nad síranem hořečnatým a ve vakuu se odpaří rozpouštědlo. Zbytek se chromatografuje na silikagelu s eluentem heptan/ethylacetát 100:30 objemově. Získá se 57 g produktu ve formě oleje.

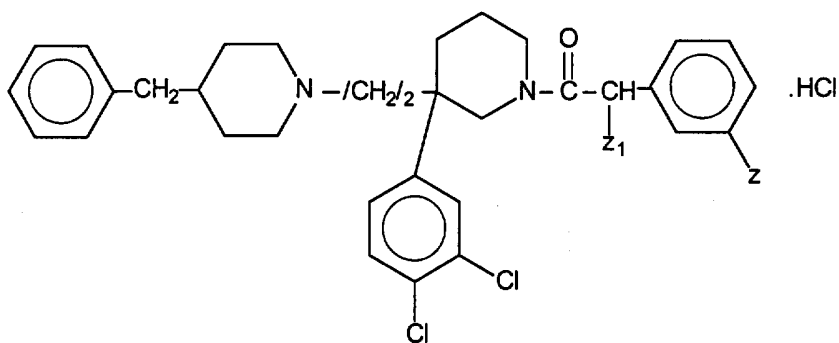
stupeň 3

25 46 g produktu, získaného podle stupně 2, se přidá k 50 ml vody a 50 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Směs se zahřívá 1 h na 110 °C. Po ochlazení se extrahuje etherem a promyje vodou. Kyselina se extrahuje zředěným roztokem hydroxidu sodného. Vodná fáze se okyslí, extrahuje etherem, suší nad síranem hořečnatým a odpaří se rozpouštědlo. Kyselina se krystaluje ze směsi toluen/pentan 1:2 objemově.

30

Hmotnost 27,5 g.

Tabulka VI

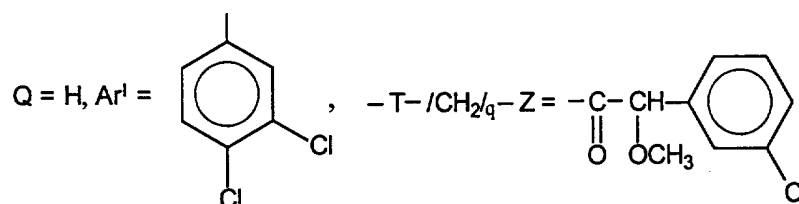
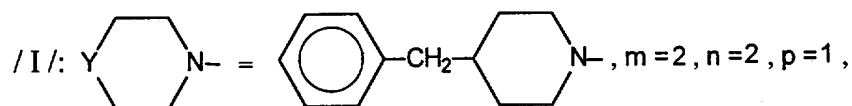


35

př.	z ₁	z	fyzikální charakteristika	t.t. °C
52	-CH ₃	H	nejméně polární diastereoisomer	112
53	-CH ₃	H	nejpolárnější diastereoisomer	120
54	-C ₂ H ₅	H	nejméně polární diastereoisomer	124
55	-C ₂ H ₅	H	nejpolárnější diastereoisomer	124
56	-OH	-O-iPr	nejméně polární diastereoisomer	120
57	-OH	-O-iPr	nejpolárnější diastereoisomer	125

Příklad 58

5 Hydrochlorid 3-[2-/4-benzyl-1-piperidinyl/ethyl]-3-/3,4-dichlorfenyl/-1-[2-/3-chlorfenyl/-2-hydroxy]acetyl]piperidinu (+)



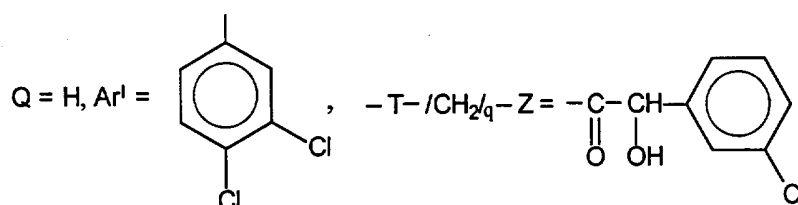
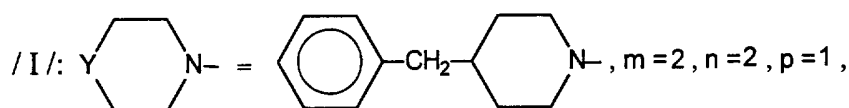
10 0,67 g dihydrochlorid 3-[2-/4-benzyl-1-piperidin/ethyl]-3-/3,4-dichlorfenyl/piperidinu (-), popsaného v příkladu 32.d), 0,17 g triethylaminu, 0,32 g kyseliny S (+) alfa-hydroxy-3-chlorfenyloctové a 0,82 g BOP v roztoku v 10 ml dichlormethanu se míchá 2 h. Směs se odpaří do sucha, zbytek se vyjme do ethylacetátu, promyje vodou, suší nad síranem sodným a zahustí ve vakuu. Zbytek se čistí chromatografií na silikagelu s eluentem dichlormethan/methanol 100:1,5
15 objemově. Příslušné frakce se zahustí ve vakuu, zbytek se vyjme do dichlormethanu, připraví se hydrochlorid, odpaří se do sucha a zbytek se vyjme do pentanu. Směs se přefiltruje, promyje etherem a suší ve vakuu.

Hmotnost 0,40 g, teplota tání 122 °C, $[\alpha]_D^{20} = +68,4^\circ$ (c = 1, methanol).

20

Příklad 59

25 Hydrochlorid 3-[2-/4-benzyl-1-piperidinyl/ethyl]-3-/3,4-dichlorfenyl/-1-[2-/3-chlorfenyl/-2-hydroxy]acetyl]piperidinu (-)



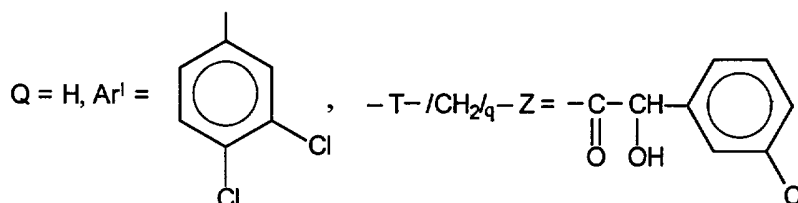
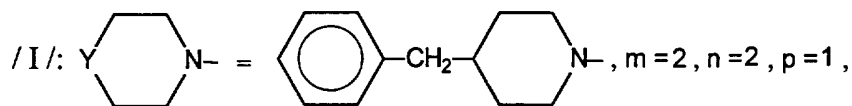
30 Postupem podle příkladu 58 se z 3-[2-/4-benzyl-1-piperidinyl/ethyl]-3-/3,4-dichlorfenyl/piperidinu (+), připraveného podle příkladu 32.d) z 3-/2-hydroxyethyl-3-/3,4-dichlorfenyl/piperidinu (-), popsaného ve stupni c) přípravy opticky čistého aminoalkoholu, s použitím kyseliny R (-) alfa-hydroxy-3-chlorfenyloctové získá očekávaný produkt.

Hmotnost 0,50 g, teplota tání 122 °C, $[\alpha]_D^{20} = -74^\circ$ (c = 1, methanol).

Příklad 60

Hydrochlorid 3-[2-/4-benzyl-1-piperidiny]ethyl-3-/3,4-dichlorfenyl-1-[2-/3-chlorfenyl-2-hydroxy]acetyl-piperidinu (-)

5



Při teplotě místnosti se 2 h míchá 0,67 g 3-[2-/4-benzyl-1-piperidiny]ethyl-3-/3,4-dichlorfenyl/piperidinu (-), 0,32 g kyseliny R (-) alfa-hydroxy-3-chlorfenyloctové, 0,17 g triethylaminu a 0,82 g BOP v roztoku v 50 ml dichlormethanu. Postupem podle příkladu 58 se pak získá očekávaný produkt.

10

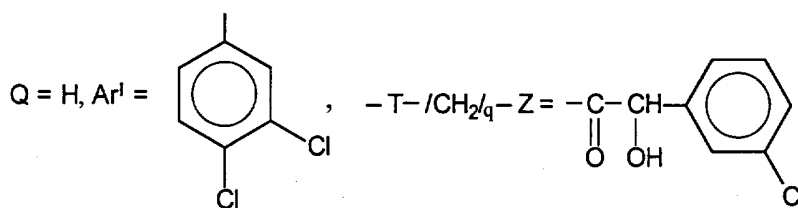
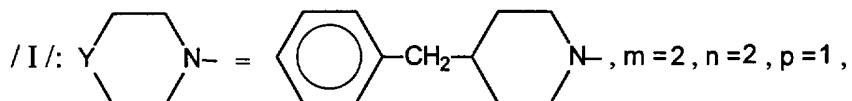
Hmotnost 0,40 g, teplota tání 128 °C, $[\alpha]_D^{20} = -34^\circ$ (c = 1, methanol).

15

Příklad 61

Hydrochlorid 3-[2-/4-benzyl-1-piperidiny]ethyl-3-/3,4-dichlorfenyl-1-[2-/3-chlorfenyl-2-hydroxy]acetyl-piperidinu (+)

20



Postupem podle příkladu 58 se z kyseliny S (+) alfa-hydroxy-3-chlorfenyloctivé a 3-[2-/4-benzyl-1-piperidiny]ethyl-3-/3,4-dichlorfenyl/piperidinu (+), připraveného podle příkladu 32.d), a z 3-/2-hydroxyethyl-3-/3,4-dichlorfenyl/piperidinu (-), popsaného ve stupni c) přípravy opticky čistého alkoholu, získá očekávaný produkt.

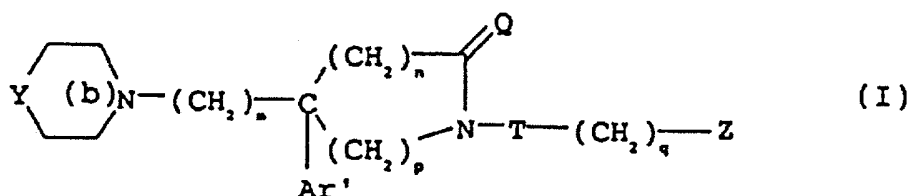
25

Hmotnost 0,4 g, teplota tání 127 °C $[\alpha]_D^{20} = +35^\circ$ (c = 1, methanol).

PATENTOVÉ NÁROKY

5

1. Polycyklické aminosloučeniny obecného vzorce I



10 ve kterém

Y znamená skupinu obecného vzorce $\text{Ar} \text{---} (\text{CH}_2)_x \text{---} \text{C} \begin{array}{l} \text{X} \\ | \\ \diagup \quad \diagdown \end{array}$, ve které

15 Ar znamená nesubstituovanou fenylovou skupinu nebo fenylovou skupinu, která je jednou nebo vícekrát substituována substituenty zvolenými z množiny, zahrnující atom vodíku, atom halogenu, hydroxylovou skupinu, alkoxy-skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, trifluormethylovou skupinu a alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, přičemž tyto substituenty mohou být stejné nebo odlišné, nebo pyridylovou skupinu nebo thienylovou skupinu,

x znamená nulu nebo jedničku a

25 X znamená atom vodíku, hydroxylovou skupinu, acyloxy-skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, skupinu $\text{---N}(\text{X}_1)_2$, ve které zbytky X_1 nezávisle znamenají atom vodíku nebo acylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy,

m znamená 2 nebo 3,

30 Ar' znamená fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo mono- nebo polysubstituovaná substituentem zvoleným z množiny zahrnující atom vodíku, atom halogenu, výhodně atom chloru nebo atom fluoru, a alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, přičemž tyto substituenty jsou stejné nebo odlišné, nebo naftylovou skupinu,

35 n znamená 0, 1, 2 nebo 3,

p znamená 1 nebo 2, přičemž v případě, že p znamená 2, potom n znamená 1 a Q znamená dva atomy vodíku,

40 Q znamená atom kyslíku nebo dva atomy vodíku,

T znamená skupinu ---C--- nebo skupinu $\text{---CH}_2\text{---}$,

$$\begin{array}{c} || \\ \text{O} \end{array}$$

45

q znamená 0 nebo 1 a

Z znamená fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo mono- nebo polysubstituovaná atomem halogenu, zejména atomem chloridu nebo atome fluoru, nebo alkoxy skupinou

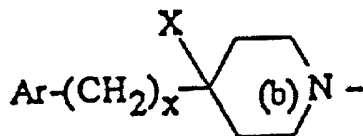
obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, nebo naftylovou skupinu, která je monosubstituovaná atomem halogenu,

5 nebo když T znamená skupinu $\begin{matrix} \text{O} \\ || \\ -\text{C}- \end{matrix}$, potom skupina $-(\text{CH}_2)_q-\text{Z}$ může rovněž znamenat benzylovou skupinu, která je substituovaná na $-\text{CH}-$ hydroxylovou skupinou, alkoxy-skupinou obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy nebo alkylovou skupinou obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy a nesubstituovaná nebo substituovaná na aromatickém kruhu atomem halogenu, zejména atomem chloru nebo atomem fluoru, nebo alkoxy-skupinou obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy,

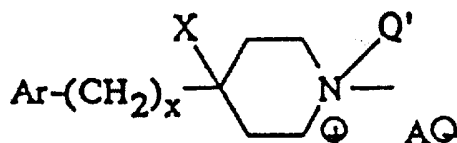
nebo případně některá z jejich solí s minerální nebo organickými kyselinami,

nebo

15 některá z jejich kvartérních amoniových solí vytvořená s atomem dusíku (b) piperidinu, ve které skupina



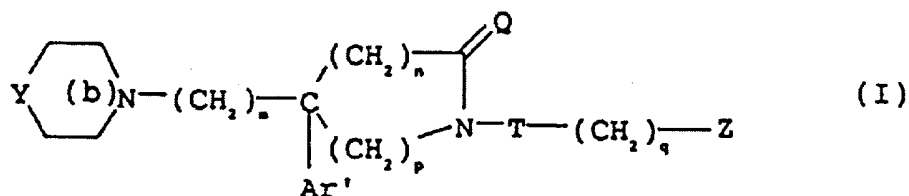
20 znamená skupinu



25 ve které Q' znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů nebo benzylovou skupinu a A⁻ znamená anion zvolený z množiny zahrnující chloridový, bromidový, jodidový, acetátový, methansulfonátový a paratoluensulfonátový anion, nebo N-oxidový derivát vytvořený se stejným atomem dusíku, nebo opticky čisté izomery polycyklických sloučenin vzorce I a jejich směsi.

30

2. Polycyklické aminosloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I



35 ve kterém

Y znamená skupinu obecného vzorce $\text{Ar}-(\text{CH}_2)_x-\text{C} \begin{matrix} \text{X} \\ | \\ \diagup \quad \diagdown \end{matrix}$,

40 ve které

x znamená nulu nebo jedničku a

X znamená atom vodíku, hydroxylovou skupinu, acyloxy-skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, skupinu $-N(X_1)_2$, ve které zbytky X_1 nezávisle znamenají atom vodíku nebo acylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy,

5

m znamená 2 nebo 3,

Ar' znamená fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo mono- nebo polysubstituovaná substituentem zvoleným z množiny zahrnující atom vodíku, atom halogenu, výhodně atom chloru nebo atom fluoru, a alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, přičemž tyto substituenty jsou stejné nebo odlišné, nebo naftylovou skupinu,

10

n znamená 0, 1, 2 nebo 3,

p znamená 1 nebo 2, přičemž v případě, že p znamená 2, potom n znamená 1 a Q znamená dva atomy vodíku,

15

Q znamená atom kyslíku nebo dva atomy vodíku,

20

T znamená skupinu $\begin{array}{c} -C- \\ || \\ O \end{array}$ nebo skupinu $-CH_2-$,

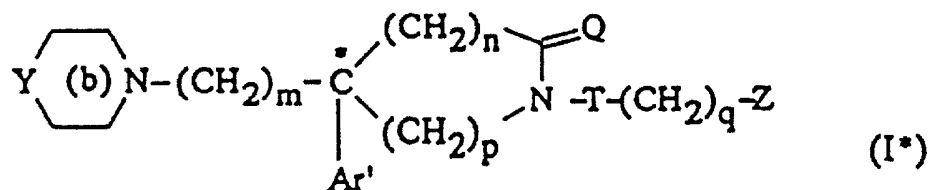
q znamená 0 nebo 1 a

25

Z znamená fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo mono- nebo polysubstituovaná atomem halogenu, zejména atomem chloru nebo atomem fluoru, nebo alkoxy skupinou obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, nebo naftylovou skupinu, která je monosubstituovaná atomem halogenu.

30

3. Polycyklické aminosloučeniny podle nároku 1 ve formě opticky čistých izomerů obecného vzorce I*

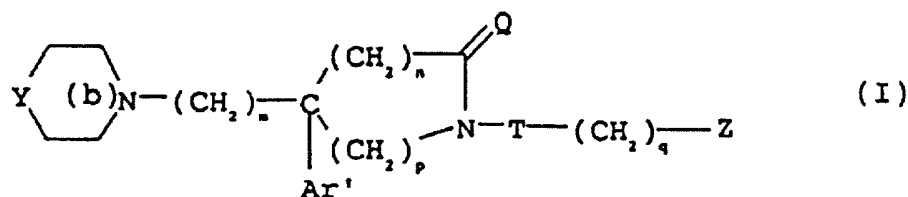


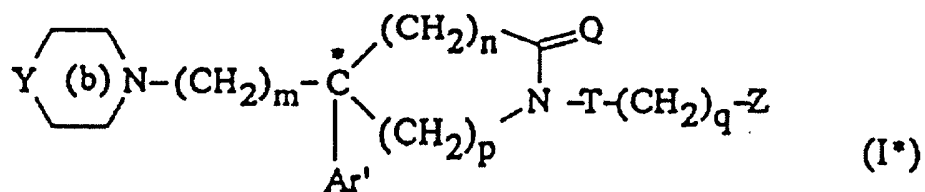
35

ve kterém atom uhlíku označený hvězdičkou má absolutní konfiguraci (+) nebo (-) a Y, m, Ar', n, p, Q, T, q a Z mají významy uvedené v nároku 1, nebo některá z jejich solí s minerálními nebo organickými kyselinami nebo některá z jejich kvartérních amoniových solí vytvořená s atomem dusíku (b) piperidinu nebo N-oxidový derivát vytvořený se stejným atomem dusíku.

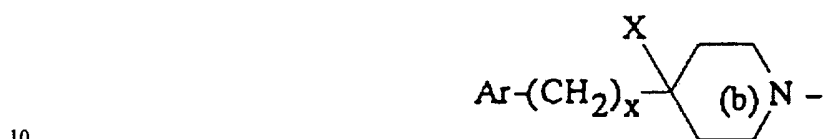
40

4. Polycyklické aminosloučeniny podle nároků 1 nebo 3 obecného vzorce I nebo I*



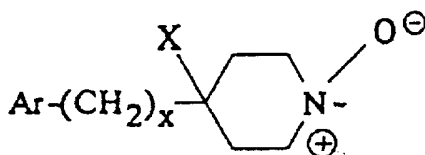


5 ve kterých Y znamená skupinu $\text{Ar} - (\text{CH}_2)_x - \text{C} \begin{array}{l} \nearrow \text{X} \\ \searrow \end{array}$, ve kterém Ar, x a X mají významy uvedené v nároku 1, a m, Ar', n, p, Q, T, q a Z mají významy uvedené v nároku 1, ve formě kvarterní amoniové soli nebo N-oxidového derivátu na dusíku (b), ve kterých skupina



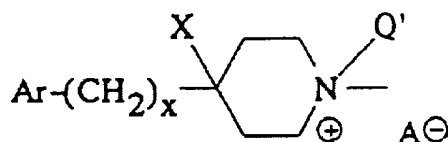
10

znamená skupinu



15

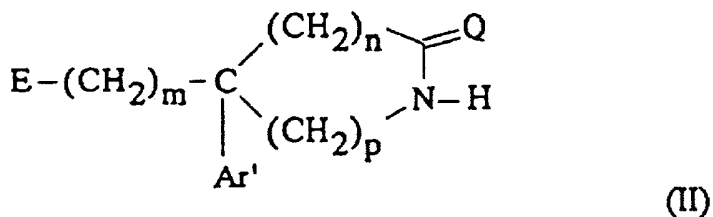
nebo skupinu



20 ve kterých Q' znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů nebo benzylovou skupinu a A⁻ znamená anion zvolený z množiny zahrnující chloridový, bromidový, jodidový, acetátový, methansulfonátový a paratoluensulfonátový anion.

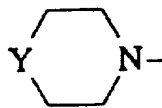
25 **5. Způsob přípravy polycyklických aminosloučenin obecného vzorce I podle nároku 1, vyznačený tím, že se**

a) uvede v reakci sloučenina obecného vzorce II



30

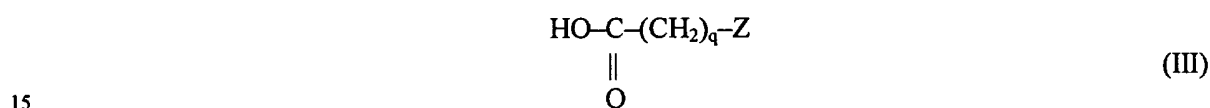
ve kterém m, Ar', n, p a Q mají významy podle nároku 1 a E znamená hydroxylovou skupinu nebo případně O-chráněnou skupinu, jakou je například 2-tetrahydropyranolyoxy-skupina, nebo skupinu



5

ve které Y má význam podle nároku 1, přičemž platí, že když Y znamená skupinu

10 $\text{Ar}-(\text{CH}_2)_x-\overset{\text{X}}{\underset{\diagdown}{\text{C}}}$ ve které X znamená hydroxylovou skupinu, potom může být tato hydroxylová skupina chráněna, buď s funkčním derivátem kyseliny obecného vzorce III



15

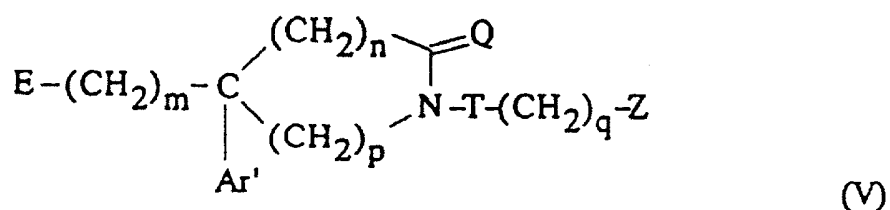
ve kterém q a Z mají významy podle nároku 1, v případě, že má být připravena polycyklická aminová sloučenina obecného vzorce I, ve kterém T znamená skupinu $-\text{CO}-$, nebo s halogenovaným derivátem obecného vzorce IV

20



25

ve kterém q a Z mají významy podle nároku 1 a Hal znamená atom halogenu, výhodně atom bromu nebo atom jodu, v případě, že má být připravena polycyklická aminosloučenina obecného vzorce I, ve kterém T znamená skupinu $-\text{CH}_2-$, za vzniku sloučeniny obecného vzorce V

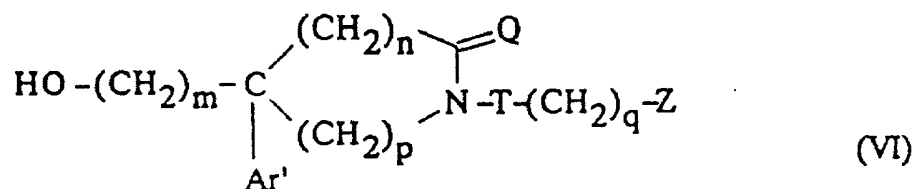


30

b) načež se v případě, že E znamená tetrahydropyranolyoxyskupinu, odstraní tetrahydropyranolyoxy-skupina odstraním působením kyseliny, a

c) v případě, že E znamená hydroxy-skupinu nebo tetrahydropyranolyoxy-skupinu, která byla hydrolyzována ve stupni b), se takto získaný alkohol obecného vzorce VI

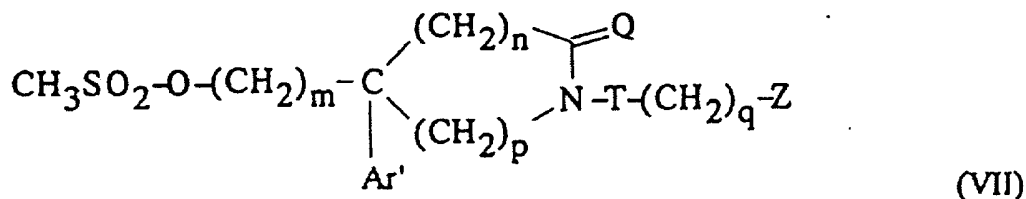
35



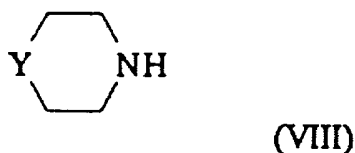
uvede v reakci s methansulfonylchloridem a

40

d) takto získaný mesylát obecného vzorce VII



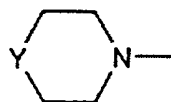
se uvede v reakci se sekundárním aminem obecného vzorce VIII



5

ve kterém Y má význam podle nároku 1, načež se

10 e) po případné deprotekcí hydroxylové skupiny ve významu X, případně převede sloučenina takto získaná ve stupni d) nebo přímo získaná ve stupni a) v případě, že E znamená skupinu

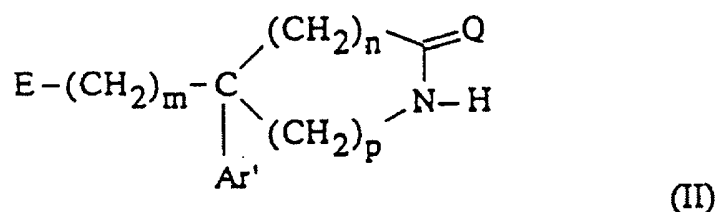


15

na některou z jejích solí s minerální nebo organickou kyselinou nebo na některou z jejích kvartérních amoniových solí vytvořenou s atomem dusíku (b) piperidinu nebo na N-oxidový derivát vytvořený se stejným atomem dusíku.

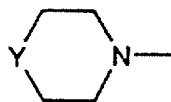
20 6. Způsob přípravy polycyklických aminosloučenin obecného vzorce I, podle nároku 2, vyznačený tím, že se

a) uvede v reakci sloučenina obecného vzorce II



25

ve kterém m, Ar', n, p a Q mají významy podle nároku 2 a E znamená hydroxylovou skupinu nebo případně O-chráněnou skupinu, jakou je například 2-tetrahydropyranyloxy-skupina, nebo skupinu

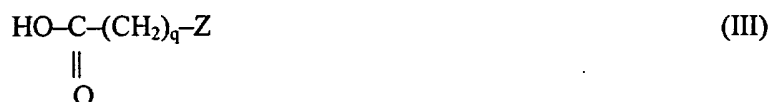


30

ve které Y má význam podle nároku 2, přičemž platí, že když Y znamená skupinu

35 $\text{Ar-(CH}_2)_x\text{-C} \begin{array}{l} \text{---} \text{X} \\ \text{---} \end{array}$ ve které X znamená hydroxylovou skupinu, potom může být tato hydroxylová skupina chráněna,

buď s funkčním derivátem kyseliny obecného vzorce III



5

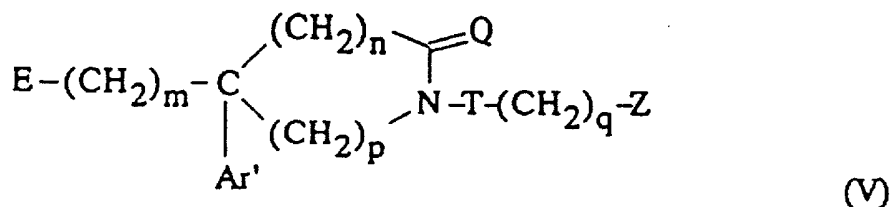
ve kterém q a Z mají významy podle nároku 2, v případě, že má být připravena polycyklická aminová sloučenina obecného vzorce I, ve kterém T znamená skupinu $-\text{CO}-$,

10 nebo s halogenovaným derivátem obecného vzorce IV



15 ve kterém q a Z mají významy podle nároku 2 a Hal znamená atom halogenu, výhodně atom bromu nebo atom jodu, v případě, že má být připravena polycyklická aminosloučenina obecného vzorce I, ve kterém T znamená skupinu $-\text{CH}_2-$,

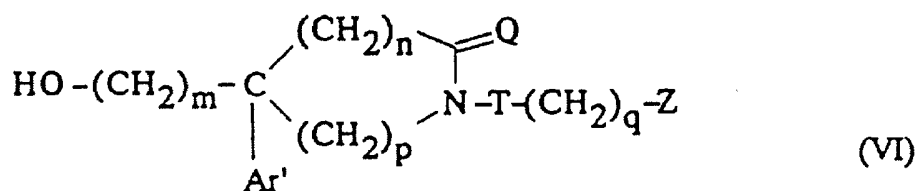
za vzniku sloučeniny obecného vzorce V



20

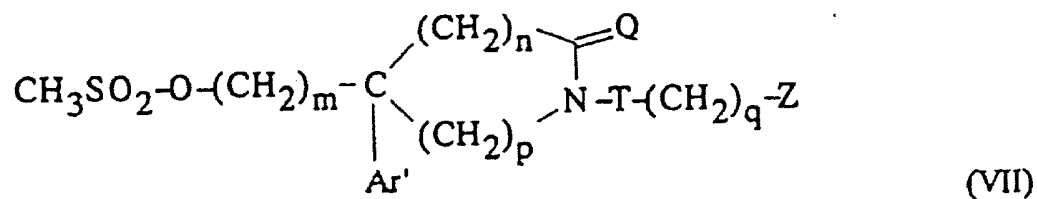
b) načež se v případě, že E znamená tetrahydropyranyloxyskupinu, odstraní tetrahydropyranyloxy-skupina odstraním působením kyseliny, a

25 c) v případě, že E znamená hydroxy-skupinu nebo tetrahydropyranyloxy-skupinu, která byla hydrolyzována ve stupni b), se takto získaný alkohol obecného vzorce VI



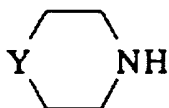
30 uveď v reakci s methansulfonylchloridem a

d) takto získaný mesylát obecného vzorce VII



35

se uveď v reakci s sekundárním aminem obecného vzorce VIII

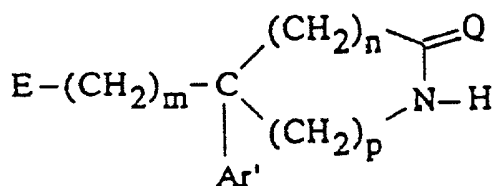


(VIII)

ve kterém Y má význam podle nároku 2, načež se

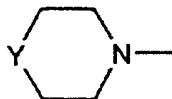
- 5 e) případně provede deprotekcce hydroxylové skupiny ve významu X.

7. Sloučenina obecného vzorce II



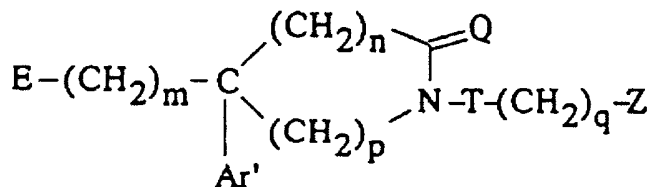
(II)

ve kterém m, Ar', n, p a Q mají významy uvedené v nároku 1 a E znamená hydroxylovou skupinu nebo O-chráněnou skupinu, jakou je například 2-tetrahydropyranyloxy-skupina, nebo skupinu obecného vzorce



ve kterém Y má význam uvedený v nároku 1, s výhradou spočívající v tom, že Q znamená atom kyslíku v případě, že E znamená hydroxylovou skupinu, n znamená 2, Ar' znamená 3-methoxyfenylovou skupinu, n znamená 3 a p znamená 1, nebo v případě, že E znamená hydroxylovou skupinu, m znamená 2, n znamená 1 a Ar znamená skupinu zvolenou z množiny zahrnující nesubstituovanou fenylovou skupinu, 4-chlorfenylovou skupinu, 3,4-dichlorfenylovou skupinu, 4-fluorfenylovou skupinu, 4-isopropoxyfenylovou skupinu, 3-methoxyfenylovou skupinu, 4-methoxyfenylovou skupinu, 4-methylfenylovou skupinu, 2,4-dimethoxyfenylovou skupinu, 3,4-dimethoxyfenylovou skupinu a 3,4-trimethoxyfenylovou skupinu, a s výhradou spočívající v tom, že v případě, že Q znamená dva atomy vodíku, E znamená hydroxylovou skupinu, m znamená 2, p znamená 2 a n znamená 1, potom je Ar' jiný než nesubstituovaná fenylová skupina, nebo jeho sůl s minerální nebo organickou kyselinou, jako meziprodukt pro přípravu polycyklické aminosloučeniny vzorce I podle nároku 1.

8. Sloučenina obecného vzorce V



(V)

- ve kterém E znamená hydroxylovou skupinu nebo O-chráněnou skupinu, jakou je například 2-tetrahydropyranyloxy-skupina, a m, Ar', n, p, Q, T a Z mají významy uvedené v nároku 1, s výhradou spočívající v tom, že v případě, že Q znamená dva atomy vodíku, E znamená hydroxylovou skupinu, m znamená 2, n znamená 1, p, znamená 2, T znamená skupinu $-\text{CH}_2-$, q

znamená O a Z znamená fenylovou skupinu, potom je Ar' jiný než nesubstituovaná fenylová skupina,

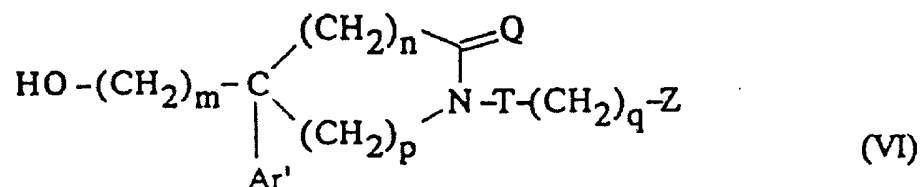
nebo jeho sůl s minerální nebo organickou kyselinou,

5

jako meziprodukt pro přípravu polycyklické aminosloučeniny vzorce I podle nároku 1.

10

9. Sloučenina obecného vzorce VI

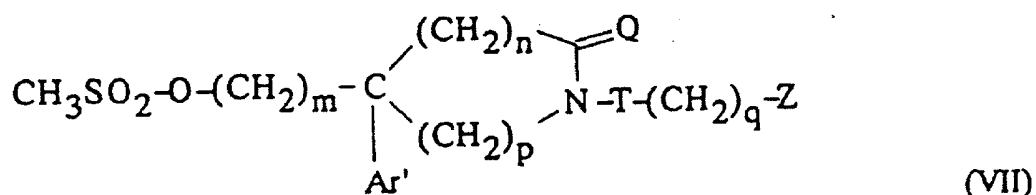


15

ve kterém m, Ar', Q, n, p, T, q a Z mají významy uvedené v nároku 1, s výhradou spočívající v tom, že v případě, že Q znamená dva atomy vodíku, m znamená 2, n znamená 1, p znamená 2, T znamená skupinu $-\text{CH}_2-$, q znamená 0 a Z znamená fenylovou skupinu, potom Ar' je jiný než nesubstituovaná fenylová skupina, jako meziprodukt pro přípravu polycyklické aminosloučeniny vzorce I podle nároku 1.

20

10. Sloučenina obecného vzorce VII

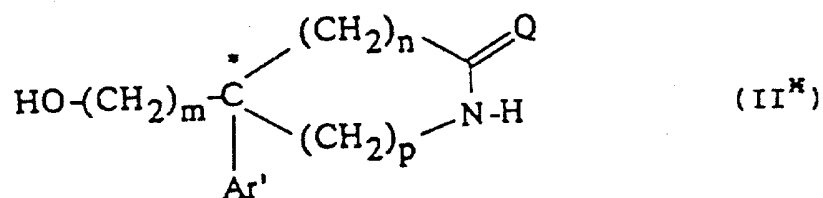


25

ve kterém m, Ar', n, p, Q, T a Z mají významy uvedené v nároku 1, nebo jeho sůl s minerální nebo organickou kyselinou, jako meziprodukt pro přípravu polycyklické aminosloučeniny vzorce I podle nároku 1.

30

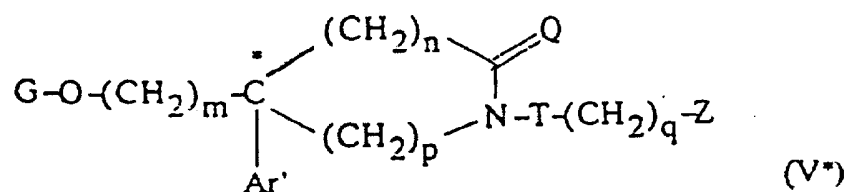
11. Sloučenina obecného vzorce II*



35

ve kterém m, Ar', n a p mají významy uvedené v nároku 1 a Q znamená dva atomy vodíku, v opticky čisté formě, jako meziprodukt pro přípravu polycyklické aminosloučeniny vzorce I podle nároku 1.

12. Sloučenina obecného vzorce V*



5 ve kterém G znamená atom vodíku nebo methansulfonylovou skupinu, m, Ar', n, p, q, T a Z mají významy uvedené v nároku 1 a Q znamená dva atomy vodíku, v opticky čisté formě, jako meziprodukt pro přípravu polycyklické aminosloučeniny vzorce I podle nároku.

10 13. Sloučenina obecného vzorce II, kterou je 5-tetrahydropyranyloxypropyl-5-(3,4-dichlorfenyl)piperidon, jako meziprodukt pro přípravu polycyklické aminosloučeniny vzorce I podle nároku 1.

15 14. Sloučenina obecného vzorce II, kterou je 3-tetrahydropyranyloxypropyl-3-(3,4-dichlorfenyl)piperidin, jako meziprodukt pro přípravu polycyklické aminosloučeniny vzorce I podle nároku 1.

15 15. Sloučenina obecného vzorce II, kterou je 3-(2-hydroxyethyl)-3-(3,4-dichlorfenyl)piperidin, jako meziprodukt pro přípravu polycyklické aminosloučeniny, vzorce I podle nároku 1.

20 16. Sloučenina obecného vzorce II*, kterou je opticky čistý (+)-3-(2-hydroxyethyl)-3-(3,4-dichlorfenyl)piperidin, jako meziprodukt pro přípravu polycyklické aminosloučeniny vzorce I podle nároku 1.

25 17. Sloučenina obecného vzorce II*, kterou je opticky čistý (-)-3-(2-hydroxyethyl)-3-(3,4-dichlorfenyl)piperidin, jako meziprodukt pro přípravu polycyklické aminosloučeniny vzorce I podle nároku 1.

30 18. Farmaceutický prostředek, **v y z n a ě n ý t í m**, že jako účinnou složku obsahuje alespoň jednu polycyklickou aminosloučeninu obecného vzorce I podle nároku 1 nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl.

30 19. Farmaceutický prostředek, **v y z n a ě n ý t í m**, že jako účinnou složku obsahuje alespoň jednu polycyklickou aminosloučeninu obecného vzorce I podle nároku 2.

35 20. Farmaceutický prostředek podle nároku 18, **v y z n a ě n ý t í m**, že obsahuje účinnou složku v kombinaci s alespoň jedním farmaceutickým vehikulem.

35 21. Farmaceutický prostředek podle nároku 19, **v y z n a ě n ý t í m**, že obsahuje účinnou látku v kombinaci s alespoň jedním farmaceutickým vehikulem.

40 22. Farmaceutický prostředek podle nároku 20, **v y z n a ě n ý t í m**, že v dávkové jednotce obsahuje 2,5 až 1000 mg účinné složky.

45 23. Farmaceutický prostředek podle nároku 21, **v y z n a ě n ý t í m**, že v dávkové jednotce obsahuje 2,5 až 1000 mg účinné složky.

Konec dokumentu
