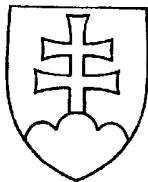


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

- (21) Číslo prihlášky: 675-95
(22) Dátum podania prihlášky: 15. 11. 1993
(24) Dátum nadobudnutia účinkov patentu: 7. 1. 2002
Vestník ÚPV SR č.: 1/2002
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 979 013
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: 20. 11. 1992
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: US
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: 8. 11. 1995
Vestník ÚPV SR č.: 11/1995
(47) Dátum sprístupnenia patentu verejnosti: 10. 12. 2001
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: PCT/EP93/03206
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: WO94/12494

(11) Číslo dokumentu:

282 378

(13) Druh dokumentu: B6

(51) Int. Cl.7 :

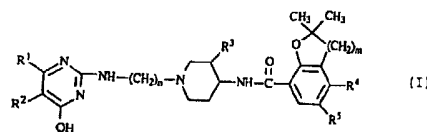
C07D 405/14
C07D 211/42
A61K 31/4525
A61P 25/00

- (73) Majiteľ: **Janssen Pharmaceutica N. V., Beerse, BE;**
(72) Pôvodca: **Van Daele Georges Henri Paul, Turnhout, BE;**
Bosmans Jean-Paul René Marie André, Edegem, BE;
Van Laerhoven Willy Joannes Carolus, Beerse, BE;
(74) Zástupca: **Bušová Eva, JUDr., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Liečivo, ľavotočivý enantiomér derivátu dimetylbenzofuránu alebo dimetylbenzopyránu, spôsob a medziprodukty na jeho výrobu a farmaceutický prostriedok**

(57) Anotácia:

Použitie derivátov dimetylbenzofuránu alebo dimetylbenzopyránu všeobecného vzorca (I) kde R¹ a R² predstavuje vždy atóm vodíka alebo obidva dohromady predstavujú dvojväzbový zostatok vzorca -CH=CH-CH=CH-, -CH=C(Cl)-CH=CH- alebo -CH=CH-C(Cl)=CH-; n predstavuje číslo 2, 3 alebo 4; R³ predstavuje atóm vodíka alebo metoxyskupinu; m predstavuje číslo 1 alebo 2; R⁴ predstavuje atóm vodíka, aminoskupinu alebo alkylkarbonylaminoskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovej časti; a R⁵ predstavuje atóm vodíka alebo halogénu, alebo ich farmaceuticky vhodných adičných solí s kyselinami alebo stereochemicky izomerných foriem na výrobu liečiva na liečenie porúch sprostredkovaných 5-HT₃. Ľavotočivé enantioméry derivátov vzorca (I), spôsob a medziprodukty na ich výrobu a farmaceutický prostriedok na ich báze.



SK 282378 B6

Oblasť techniky

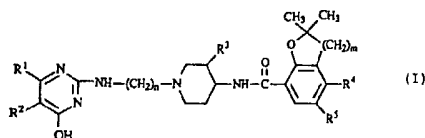
Vynález sa týka použitia derivátov dimetylbenzofuránu a dimetylbenzopyránu na výrobu liečiva na liečenie porúch sprostredkovaných 5-HT₃, niektorých z nich, ako aj nových zlúčenín, spôsobu a medziproduktov na ich výrobu a farmaceutických prostriedkov na ich báze.

Doterajší stav techniky

V prihláške EP-0 389 037, publikovanej 26. septembra 1990, sú opísané N-(3-hydroxy-4-piperidyl)dihydrobenzofurán, dihydro-2H-benzopyrán alebo dihydrobenzodioxín)karboxamidové deriváty a v prihláške EP-0 445 862, publikovanej 11. septembra 1991, sú opísané N-(4-piperidyl)(dihydrobenzofurán alebo dihydro-2H-benzopyrán)karboxamidové deriváty. V oboch týchto prihláškach sa uvádza, že opísané zlúčeniny majú stimulačné vlastnosti na gastrointestinálnu motilitu. Dimetyldihydrobenzofuránové a dimetyldihydro-2H-benzopyránové deriváty podľa tohto vynálezu majú 5-HT₃-antagonizmus. EP-A-309043, publikovaná 29. marca 1989 sa týka N-(1-alkyl-3-hydroxy-4-piperidyl)benzamidov, ktoré sú užitočné ako stimulatory motility gastrointestinálneho systému.

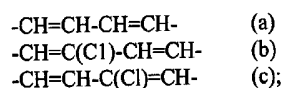
Podstata vynálezu

Predmetom vynálezu je použitie derivátov dimetylbenzofuránu alebo dimetylbenzopyránu všeobecného vzorca (I)



kde

R¹ a R² predstavuje vždy atóm vodíka alebo obidva dohromady predstavujú dvojmocný zosťatok vzorca (a), (b) alebo (c)



n predstavuje číslo 2, 3 alebo 4;

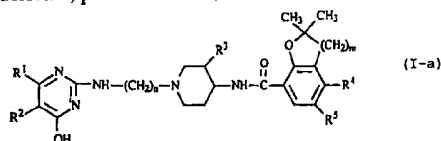
R³ predstavuje atóm vodíka alebo metoxyskupinu;

m predstavuje číslo 1 alebo 2;

R⁴ predstavuje atóm vodíka, aminoskupinu alebo alkylkarbonylaminoskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovej časti; a

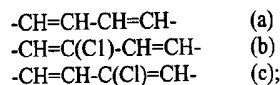
R⁵ predstavuje atóm vodíka alebo halogénu, alebo ich farmaceuticky vhodných adičných solí s kyselinami alebo stereochemicky izomérnych foriem na výrobu liečiva na liečenie porúch sprostredkovaných 5-HT₃.

Predmetom vynálezu je ďalej tiež ľavotočivý enantiomér derivátu, podľa nároku 1, všeobecného vzorca (I-a)



kde

R¹ a R² predstavuje vždy atóm vodíka alebo obidva dohromady predstavujú dvojmocný zosťatok vzorca (a), (b) alebo (c)



n predstavuje číslo 2, 3 alebo 4;

R³ predstavuje metoxyskupinu a má cis-konfiguráciu;

m predstavuje číslo 1 alebo 2;

R⁴ predstavuje atóm vodíka, aminoskupinu alebo alkylkarbonylaminoskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovej časti; a

R⁵ predstavuje atóm vodíka alebo halogénu, alebo ich farmaceuticky vhodná adičná soľ s kyselinou.

Ďalej je predmetom vynálezu tiež farmaceutický prostriedok na liečbu porúch sprostredkovaných 5-HT₃, ktorého podstata spočíva v tom, že ako účinnú zložku obsahuje vyššie uvedený enantiomér vzorca (I-a).

Predmetom vynálezu sú tiež deriváty dimetylbenzofuránu a dimetylbenzopyránu všeobecného vzorca (I), kde R³ predstavuje metoxyskupinu a má cis-konfiguráciu a ostatné symboly majú už uvedený význam, a ich farmaceuticky vhodné adičné soli s kyselinami a stereochemicky izoméne formy na použitie pri liečení porúch sprostredkovaných 5-HT₃.

Ďalej sú predmetom vynálezu tiež enantiomericke obohatené alebo enantiomericke čisté cis-3-metoxy-4-aminopiperidíny všeobecného vzorca (XIX-a)



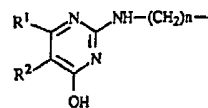
kde

A predstavuje atóm vodíka, skupinu vzorca -(CH₂)_n-NH₂, -(CH₂)_n-NH-P, P¹ alebo L,

kde

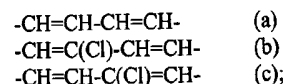
P a P¹ nezávisle predstavuje vždy alkylkarbonylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, alkyloxykarbonylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, trihalogénmetylkarbonylskupinu, difenylmetylskupinu, trifenylmetylskupinu alebo arylmetylskupinu, v ktorej aryl predstavuje fenylskupinu, ktorá je prípadne substituovaná až 2 substituentami, zvolenými zo súboru zahŕňajúceho alkoxykupinu s 1 až 4 atómami uhlíka a halogén a

L predstavuje zosťatok všeobecného vzorca



kde

R¹ a R² predstavuje vždy atóm vodíka alebo obidva dohromady predstavujú dvojmocný zosťatok vzorca (a), (b) alebo (c)

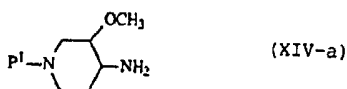


n predstavuje číslo 2, 3 alebo 4;

prívlastkom „enantiomericke obohatené“ sú označené zlúčeniny majúce enantiomericke nadbytok v rozmedzí od > 0 do 94 % a prívlastkom „enantiomericke čisté“ sú označené zlúčeniny majúce enantiomericke nadbytok v rozmedzí od

94 do 100 %, alebo ich adičné soli s kyselinami, ako medzi produkty na výrobu derivátov dimetylbenzofuránu a dimetylbenzopyránu všeobecného vzorca (I) a ich farmaceuticky vhodných adičných solí s kyselinami a stereochemicky izomerných foriem.

Ďalej sú predmetom vynálezu tiež enantiomericky obohatené alebo enantiomericky čisté cis-3-metoxi-4-aminopiperidíny podľa nároku 8 všeobecného vzorca (XIV-a)

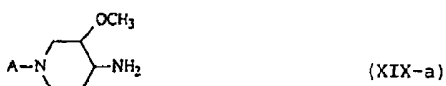


kde

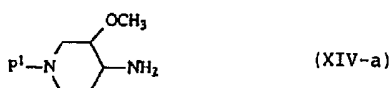
P¹ predstavuje alkylkarbonylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, alkyloxykarbonylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, trihalogénmetylskupinu, difenylmetylskupinu, trifenylmetylskupinu alebo arylmetylskupinu, v ktorej aryl predstavuje fenylskupinu, ktorá je prípadne substituovaná až 2 substituentami zvolenými zo súboru zahŕňajúceho alkoxykupinu s 1 až 4 atómami uhlíka a halogén a prívlasky „enantiomericky obohatený“ a „enantiomericky čistý“ majú už uvedený význam, alebo ich adičné soli s kyselinami, ako medzi produkty na výrobu derivátov dimetylbenzofuránu a dimetylbenzopyránu všeobecného vzorca (I) a ich farmaceuticky vhodných adičných solí s kyselinami a stereochemicky izomerných foriem.

Konečne je predmetom vynálezu tiež spôsob výroby zlúčeniny všeobecného vzorca (I-a), ktorého podstata spočíva v tom, že sa

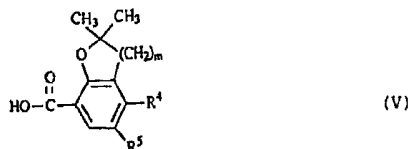
a) vychádza z enantiomericky obohateného alebo enantiomericky čistého medzi produktu všeobecného vzorca (XIX-a)



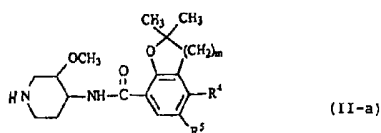
kde A predstavuje P¹, a tento medzi produkt má štruktúru zodpovedajúcu všeobecnému vzorcu (XIV-a)



kde P¹ má uvedený význam; tento enantiomericky obohatený alebo enantiomericky čistý medzi produkt všeobecného vzorca (XIV-a) sa nechá reagovať s kyselinou všeobecného vzorca (V)

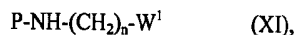


kde R⁴, R⁵ a m majú význam uvedený vyššie, alebo jej funkčným derivátom a potom sa odstráni chrániaca skupina P¹, za vzniku enantiomericky čistého medzi produktu všeobecného vzorca (II-a)

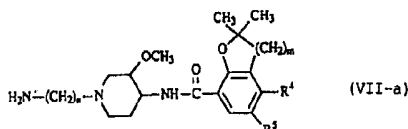


kde R⁴, R⁵ a m majú uvedený význam; potom sa

b) vzniknutý enantiomericky obohatený alebo enantiomericky čistý medzi produkt všeobecného vzorca (II-a) N-alkyluje reakčným činidlom všeobecného vzorca (XI)

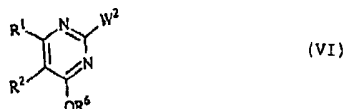


kde n má uvedený význam, P predstavuje chrániacu skupinu už definovanú a W¹ predstavuje odstupujúcu skupinu, a potom sa odstráni chrániaca skupina P, za vzniku enantiomericky obohateného alebo enantiomericky čistého medzi produktu všeobecného vzorca (VII-a)



kde R⁴, R⁵, m a n majú uvedený význam; potom sa

c) vzniknutý enantiomericky obohatený alebo enantiomericky čistý medzi produkt všeobecného vzorca (VII-a) sa nechá reagovať s reakčným činidlom všeobecného vzorca (VI)



kde R¹ a R² majú uvedený význam, R⁶ predstavuje atóm vodíka alebo alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka a W² predstavuje vhodnú odstupujúcu skupinu, a pokiaľ je to nutné, odštiepi sa chrániaca éterová funkčná skupina, za vzniku požadovanej enantiomericky obohatenej alebo enantiomericky čistej zlúčeniny všeobecného vzorca (I-a); a prípadne sa takto vzniknutá enantiomericky obohatená zlúčenina všeobecného vzorca (I-a) ďalej prečistí na získanie enantiomericky čistej zlúčeniny všeobecného vzorca (I-a) a prípadne sa ďalej vzniknutá zlúčenina všeobecného vzorca (I-a) sa prevedie na svoju terapeuticky účinnú netoxickú adičnú soľ s kyselinou, pôsobením kyseliny alebo sa naopak adičná soľ s kyselinou prevedie na voľnú bázu pôsobením alkálie, pričom prívlasky „enantiomericky obohatený“ a „enantiomericky čistý“ majú uvedený význam.

Medzi poruchy sprostredkované 5-HT₃ spadajú napríklad úzkosť, psychóza, depresie, schizofrénia, kongitívne poruchy, narkómia, migréna, emézie, syndróm podráždenia čriev a podobné poruchy. Pri liečení sa teplokrvným živočíchom systemicky podáva 5-HT₃-antagonisticky účinné množstvo zlúčeniny všeobecného vzorca (I).

V uvedených definíciách a v nasledujúcom texte sa pod pojmom „halogén“ rozumie fluór, chlór, bróm a jód, prednostne chlór. Pod pojmom „alkylskupina s 1 až 4 atómami uhlíka“ sa rozumie nasýtená uhlíkovodíková skupina s priamym alebo rozvetveným reťazcom obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, ako je metylskupina, etylskupina, propylskupina, 1-metyletylskupina, butylskupina, 1-metylpropylskupina, 2-metylpropylskupina a 1,1-dimetyletylskupina, prednostne metylskupina. Pod označením „alkylskupina s 1 až 6 atómami uhlíka“ sa rozumie uvedená alkylskupina s 1 až 4 atómami uhlíka a jej vyššie homológy obsahujúce 5 alebo 6 atómov uhlíka; ako je napríklad pentylskupina alebo hexylskupina. Pod označením „alkylkarbonylskupina s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovej časti“ sa rozumie acylová skupina s priamym alebo rozvetveným reťazcom, ako je metylkarbonylskupina, etylkarbonylskupina alebo propylkarbonylskupina, prednostne metylkarbonylskupina.

Pod označením „farmaceuticky vhodná adičná soľ s kyselinou“ sa rozumie netoxická terapeuticky účinná adičná soľ s kyselinou, ktorú môže zlúčenina všeobecného vzorca (I) tvoriť. Zlúčeniny všeobecného vzorca (I), ktoré majú zásadité vlastnosti, je možné premieňať na príslušné terapeuticky účinné netoxické adičné soli s kyselinami tak, že sa na zlúčeninu vo forme voľnej zásady obvyklým spôsobom pôsobí vhodným množstvom príslušnej kyseliny. Ako príklady vhodných kyselín je možné uviesť anorganické kyseliny, ako sú napríklad halogénovodíkové kyseliny, napríklad kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková a podobné kyseliny, kyselina sírová, kyselina dusičná, kyselina fosforečná a pod. alebo organické kyseliny, ako je napríklad kyselina octová, kyselina propiónová, kyselina hydroxyoctová, kyselina 2-hydroxypropánová, kyselina 2-oxopropánová, kyselina propándiová, kyselina butándiová, kyselina /Z/-2-buténdiová, kyselina /E/-2-buténdiová, kyselina 2-hydroxybutándiová, kyselina 2,3-dihydroxybutándiová, kyselina 2-hydroxy-1,2,3-propántrikarboxylová, kyselina cyklohexánamidosírová, kyselina 2-hydroxybenzoová, kyselina 4-amino-2-hydroxybenzoová a podobné kyseliny. Do rozsahu pojmu „farmaceuticky vhodné adičné soli“ spadajú tiež solváty, ktoré sú zlúčeniny všeobecného vzorca (I) schopné tvoriť, ako sú napríklad alkoholáty a najmä hydráty.

Pod označením „stereochemicky izoméne formy“ sa v tomto opise rozumejú rôzne izoméne formy, ktoré môžu zlúčeniny všeobecného vzorca (I) nadobúdať. Ak nie je uvedené alebo naznačené inak, rozumejú sa pod chemickými názvami zlúčeniny, zmesi všetkých možných stereochemicky izoménych foriem, pričom tieto zmesi obsahujú všetky diastereoméry a/alebo enantioméry základnej molekulej štruktúry. Do rozsahu tohto vynálezu patria všetky stereochemicky izoméne formy zlúčenín všeobecného vzorca (I), či už sa vyskytujú v čistej forme alebo vo forme vzájomných zmesí.

Zaujímavými zlúčeninami, z hľadiska použitia ako antagonistov 5-HT₃, sú zlúčeniny všeobecného vzorca (I), kde R⁵ predstavuje halogén, prednostne chlór.

Ďalšími zaujímavými zlúčeninami, z hľadiska použitia ako antagonistov 5-HT₃, sú zlúčeniny všeobecného vzorca (I), kde R⁴ predstavuje atóm vodíka alebo aminoskupinu.

Ešte zaujímavejšími zlúčeninami, z hľadiska použitia ako antagonistov 5-HT₃, sú zlúčeniny všeobecného vzorca (I), kde R¹ a R² predstavuje vždy atóm vodíka, n predstavuje číslo 2 alebo 3, R³ predstavuje metoxyskupinu a má konfiguráciu cis, m predstavuje číslo 1, R⁴ predstavuje aminoskupinu a R⁵ predstavuje halogén.

Obzvlášť zaujímavými zlúčeninami, z hľadiska použitia ako antagonistov 5-HT₃, sú tiež zo zaujímavých zlúčenín všeobecného vzorca (I), kde R³ predstavuje metoxyskupinu a má konfiguráciu cis a ktoré sú favotočivé.

Prednostnými zlúčeninami sú

(-)-cis-4-amino-5-chlór-2,3-dihydro-N-[1-[3-[(3,4-dihydro-4-oxo-2-pyrimidinyl)amino]propyl]-3-metoxy-4-piperidyl]-2,2-dimetyl-7-benzofuránkarboxamid a

(-)-cis-4-amino-5-chlór-N-[1-[3-[(3,4-dihydro-4-oxo-2-pyrimidinyl)amino]etyl]-2,3-dihydro-3-metoxy-4-piperidyl]-2,2-dimetyl-7-benzofuránkarboxamid

a ich farmaceuticky vhodné adičné soli s kyselinami.

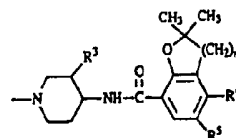
Zlúčeniny všeobecného vzorca (I), kde R³ predstavuje metoxyskupinu a má cis-konfiguráciu, je možné charakterizovať všeobecným vzorcem (I-a). V ďalšom texte sú medzi produkty, v ktorých R³ predstavuje metoxyskupinu, pričom, ak je to možné, má cis-konfiguráciu, označované príponou -a za číselným označením.

Favotočivé enantioméry zlúčenín všeobecného vzorca (I), kde R³ predstavuje metoxyskupinu a má cis-konfiguráciu, t. j. favotočivé enantioméry zlúčenín všeobecného vzorca (I-a), sú považované za nové látky, ktoré taktiež tvoria súčasť tohto vynálezu.

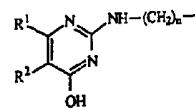
Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) je možné všeobecne vyrábať známymi postupmi, ako sú postupy opísané v EP-0 389 037, a alternatívnymi postupmi známymi v tomto obore. Niektoré medzi produkty všeobecného vzorca (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (IX), (X) a (XIII) sú opísané v prílohách EP-0 389 037, EP-0 445 862 a EP-0 076 350. Niektoré spôsoby výroby zlúčenín všeobecného vzorca (I), najmä zlúčenín všeobecného vzorca (I-a) a nových medzi produktov sa opísané ďalej.

Pri ďalších uvedených preparatívnych postupoch sa reakčné produkty môžu izolovať z reakčnej zmesi a prípadne ďalej čistiť známymi postupmi, ako je napríklad kryštalizácia, destilácia, extrakcia, tritúcia a chromatografia.

Na zjednodušenie štruktúrnych vzorcov zlúčenín všeobecného vzorca (I) a niektorých východiskových látok a medzi produktov na ich výrobu je zvyšok vzorca

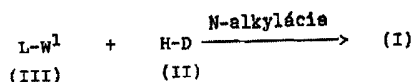


ďalej označovaný symbolom D a zvyšok vzorca



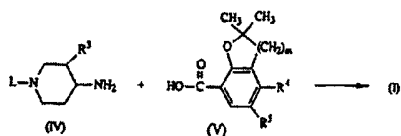
symbolom L.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) je možné vyrábať N-alkyláciou piperidínu všeobecného vzorca (II) medzi produktom všeobecného vzorca (III) podľa rovnice



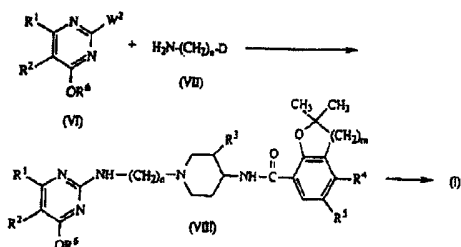
Symbolom W¹, ktorý sa nachádza v zlúčenine všeobecného vzorca (III) použitej na reakciu so zlúčeninou všeobecného vzorca (II), je označené vhodná odstupujúca skupina, ako je napríklad halogén, napríklad chlór, bróm alebo jód, alebo sulfonyloxyskupina, napríklad metánsulfonyloxyskupina, 4-metylbenzénsulfonyloxyskupina a podobné odstupujúce skupiny. Rovnaký význam má tento symbol aj v ďalších uvedených schémach. N-alkylačné reakcie zlúčeniny všeobecného vzorca (II) so zlúčeninou všeobecného vzorca (III) sa účelne uskutočňujú známymi alkylačnými postupmi.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) je tiež možné vyrábať N-acyláciou amínu všeobecného vzorca (IV) karboxylovou kyselinou všeobecného vzorca (V), alebo jej funkčným derivátom, ako je acylhalogenid, symetrický alebo zmiešaný anhydrid alebo ester, prednostne aktivovaný ester. I táto reakcia sa uskutočňuje spôsobmi známymi v tomto obore.

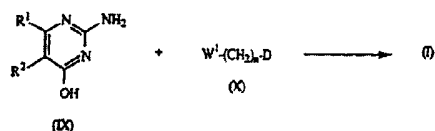


V priebehu reakcie môže byť žiaduce chrániť aminoskupinu a hydroxyskupinu, aby sa zabránilo nežiaducim vedľajším reakciám. Ako vhodné chrániace skupiny je možné uviesť ľahko odstrániteľné skupiny, ako je alkylkarbonylskupina s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, alkoxykarbonylskupina s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, fenylmetylskupina, terc.butylskupina a podobné chrániace skupiny.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) je tiež možné vyrábať N-alkyláciou medziproduktu všeobecného vzorca (VII) alkylačným činidlom všeobecného vzorca (VI), kde R^6 predstavuje atóm vodíka alebo alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka a W^2 predstavuje vhodnú odstupujúcu skupinu, ako je napríklad halogén, napríklad chlór, bróm alebo jód; sulfonyloxyskupina, napríklad metánsulfonyloxyskupina, 4-metylbenzénsulfonyloxyskupina; alkoxyskupina s 1 až 6 atómami uhlíka, napríklad metoxyskupina alebo etoxyskupina; alkyltioskupina s 1 až 6 atómami uhlíka, napríklad metyltioskupina alebo etyltioskupina. Ak R^6 predstavuje alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, vznikne medziprodukt všeobecného vzorca (VIII), ktorý je možné následne premeniť na výslednú zlúčeninu, odštiepením chrániacej éterovej funkčnej skupiny. Toto štiepenie sa môže uskutočňovať tak, že sa na medziprodukt všeobecného vzorca (VIII) pôsobí kyselinou, napríklad halogenovodíkovou kyselinou, ako je kyselina chlorovodíková.



Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) je alternatívne možné vyrobiť aj N-alkyláciou 2-aminopyridínu všeobecného vzorca (IX), medziproduktom všeobecného vzorca (X).



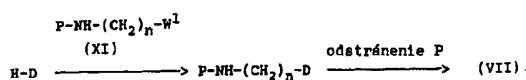
Alkylácie zlúčeniny všeobecného vzorca (VI) zlúčeninou všeobecného vzorca (VII) a zlúčeniny všeobecného vzorca (IX) zlúčeninou všeobecného vzorca (X) je možné uskutočňovať spôsobmi známymi v tomto obore, napríklad tak, že sa reakčné zložky spolu miešajú a prípadne zohrievajú bez rozpúšťadla alebo v zmesi s inertným organickým rozpúšťadlom, ako je napríklad alkohol, napríklad 2-propanol alebo butanol, dipólárne aprótno rozpúšťadlo, napríklad acetonitril a prípadne za prítomnosti vhodnej zásady, napríklad uhličitanu draselneho.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) je možné medzi sebou navzájom premieňať známymi reakciami zahŕňajúcimi transformácie funkčných skupín.

Aminoskupiny je možné premieňať na alkylkarbonylaminoskupiny s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovej časti N-acylačnými známymi reakciami a naopak alkylkarbonylaminoskupiny s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovej časti je možné premieňať na aminoskupiny hydrolytickými známymi reakciami.

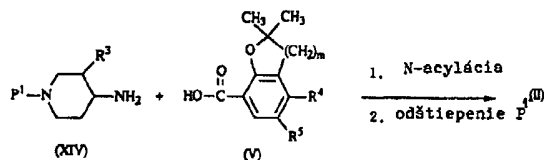
Zlúčeniny všeobecného vzorca (I), kde R^5 predstavuje atóm vodíka, je možné premieňať na príslušné zlúčeniny, kde R^5 predstavuje halogén, známymi halogenačnými spôsobmi.

Medziprodukty všeobecného vzorca (VII) je možné vyrábať N-alkyláciou medziproduktu všeobecného vzorca (II), reakčným činidlom všeobecného vzorca (XI), po ktorej sa v takto získanom medziprodukte všeobecného vzorca (XIII) odštiepi chrániaca skupina P známym postupom.

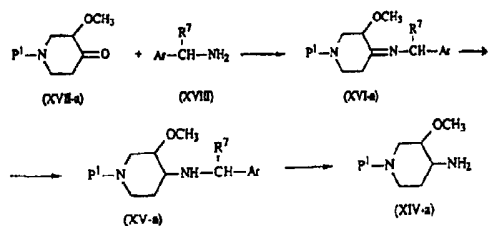


V zlúčeninách všeobecného vzorca (XI) a (XIII) a v iných medziproduktoch obsahujúcich skupinu P, ktoré sa vyskytujú v nasledujúcich schémach, predstavuje P vhodná chrániaca skupina, ktorú je možné ľahko odstrániť napríklad hydrogenolýzou alebo hydrolyzou. Ako prednostné chrániace skupiny je možné uviesť napríklad alkylkarbonylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, ako je napríklad metylkarbonylskupina alebo etylkarbonylskupina; alkoxykarbonylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, ako je napríklad etoxykarbonylskupina alebo 1,1'-dimetyletyloxykarbonylskupina; trihalogénmetylkarbonylskupinu, ako je napríklad trifluórmetylkarbonylskupina; difenylmetylskupinu; trifenylmetylskupinu; alebo arylmetylskupinu, kde arylovým zvyškom je fenylskupina, ktorá je prípadne substituovaná až 2 substituentami zvolenými zo súboru zahŕňajúceho alkoxyskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka a atóm halogénu.

Medziprodukty všeobecného vzorca (II) je možné získať z vhodne substituovaného piperidínu všeobecného vzorca (XIV), reakciou s intermediárnou kyselinou všeobecného vzorca (V) alebo jej funkčným derivátom amidotvorným, známym postupom, po ktorom sa známym spôsobom odštiepi chrániaca skupina P^1 . P^1 predstavuje ľahko odstrániteľnú chrániacu skupinu, ktorá má rovnaký význam ako skupina P už definovaná.



Medziprodukty všeobecného vzorca (XIV), kde R^3 predstavuje metoxyskupinu a má cis-konfiguráciu, t. j. 3-metoxy-4-aminopiperidín všeobecného vzorca (XIV-a) je možné získať napríklad katalytickou hydrogenáciou imínu všeobecného vzorca (XVI-a), po ktorej sa sekundárny amín všeobecného vzorca (XV-a) premení hydrogenolýzou na 3-metoxy-4-aminopiperidín všeobecného vzorca (XIV-a). Imíny všeobecného vzorca (XVI-a) je možné vyrobiť známymi iminotvornými postupmi z východiskového 3-metoxy-4-oxopiperidínu všeobecného vzorca (XVII-a) a aminu všeobecného vzorca (XVIII).



V medziproduktoch všeobecného vzorca (XVIII), (XVI-a) a (XV-a) predstavuje R^7 atómu vodíka, alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka alebo hydroxyalkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka a Ar predstavuje fenylyskupinu, ktorá je prípadne substituovaná atómom halogénu, alkylskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka alebo alkoxy skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka; alebo naftylskupinu, ktorá je prípadne substituovaná atómom halogénu, alkylskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka alebo alkoxy skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka.

Reakčnú sekvenču začínajúcu medziproduktom všeobecného vzorca (XVII-a) a končiacu medziproduktom všeobecného vzorca (XIV-a) je možné uskutočňovať bez izolácie v jednej reakčnej nádobe.

Enantioméry obohatené alebo enantiomericky čisté medziprodukty všeobecného vzorca (XV-a) a (XIV-a) je možné vyrábať známymi postupmi.

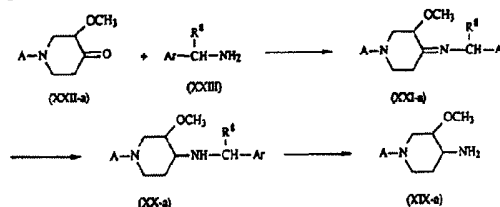
Východiskové racemické 3-metoxi-4-oxopiperidíny všeobecného vzorca (XVII-a) alebo príslušné ketály, ako je napríklad dialkylketál s 1 až 6 atómami uhlíka v každom z alkylových zvyškov, napríklad 4,4-dietoxy-3-metoxypiperidín, je možné deliť na enantioméry a ďalej premieňať na enantiomericky čisté cis-3-metoxi-4-aminopiperidíny všeobecného vzorca (XIV-a), spôsobom už opísaným. Oddeľovanie enantiomérov je možné uskutočňovať napríklad stĺpcovou chromatografiou na chirálnej stacionárnej fáze, ako je napríklad Chiracell OD.

Intermediárne imíny všeobecného vzorca (XVI-a) je možné alternatívne pripravovať, s použitím jedného z enantiomérov chirálneho amínu všeobecného vzorca (XVIII), kde R^7 má uvedený význam, ale nepredstavuje vodík. Posledné uvedené amíny je možné charakterizovať všeobecným vzorcom (XVIII-b) a napríklad o (-)-(R)- α -aminobenzénanol alebo (+)-(S)- α -aminobenzénanol. Tieto zlúčeniny je možné hydrogenovať na diastereomericke amíny všeobecného vzorca (XV-a), ktoré sa účelne rozdeľujú fyzikálnymi separačnými metódami, ako je selektívna kryštalizácia alebo chromatografia. Hydrogenolytickým odštiepením arylmetylovej skupiny (Ar-CH(R^7)-) z príslušných diastereomerickeých amínov všeobecného vzorca (XV-a) sa získajú príslušné enantiomerické 3-metoxi-4-aminopiperidíny všeobecného vzorca (XIV-a).

Pri optimalizácii uvedeného sledu reakcii bol zistený ešte ďalší spôsob, umožňujúci získať enantiomericky čisté 3-metoxi-4-aminopiperidíny všeobecného vzorca (XIV-a). Ak sa nechá reagovať racemický ketón, ako je napríklad 3-metoxi-4-oxopiperidín všeobecného vzorca (XVII-a), s enantiomericky čistým chirálnym amínom všeobecného vzorca (XVIII-b), napríklad (-)-(S)- α -metylbenzylamínom a takto vzniknutý imín všeobecného vzorca (XVI-a) sa potom hydrogenuje, dalo by sa očakávať, že diastereomericke amíny všeobecného vzorca (XV-a) vzniknú približne v pomere 1 : 1. S prevapením sa však zistilo, že po uskutočnení tohto reakčného sledu sa diastereomericke pomery podstatne odlišujú od pomery 1 : 1. Inými slovami, dôjde k diastereomerickeému obohateniu amínov všeobecného vzorca (XV-a), alebo dokonca vzniknú čisté diastereoméry. V priebehu tejto reakčnej sekvencie, dochádza teda ku kon-

verzii jedného diastereoméru na druhý konfiguračnou inverziou stereocentra nesúceho metoxyskupinu.

O toto zistenie sa opiera nový spôsob získavania nových enantiomericky obohatených alebo enantiomericky čistých 3-metoxi-4-aminopiperidínov všeobecného vzorca (XIV-a) a všeobecnejšie medziproduktov všeobecného vzorca (XIX-a), ktorý je tiež predmetom vynálezu. Tento spôsob je podrobnejšie opísaný ďalej.



V zlúčeninách všeobecného vzorca (XIX-a), (XX-a), (XXI-a) a (XXII-a) predstavuje symbol A atóm vodíka, skupinu vzorca $-(\text{CH}_2)_n\text{-NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-NH-P}$, P^1 alebo L, kde n, P, P^1 a L majú uvedený význam. Racemická zmes 3-metoxi-4-oxopiperidínu všeobecného vzorca (XXII-a) sa môže nechať reagovať s jedným enantiomérom chirálneho amínu všeobecného vzorca (XXIII), kde R^8 predstavuje alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka alebo hydroxyalkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, Ar predstavuje fenylyskupinu, ktorá je prípadne substituovaná atómom halogénu, alkylskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka alebo alkoxy skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka; alebo naftylskupinu, ktorá je prípadne substituovaná atómom halogénu, alkylskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka alebo alkoxy skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, pričom sa získa diastereomerickeá zmes intermediárneho imínu všeobecného vzorca (XXI-a). Túto reakciu je možné uskutočňovať s použitím iminotvorných známych postupov, napríklad tak, že sa reakčné zložky miešajú pri teplote spätného toku v rozpúšťadle, ktoré je inertné voči tejto reakcii, ako je napríklad aromatický uhl'ovodík, napríklad metylbenzén, s použitím Dean-Starkovho odlučovača vody.

Imín všeobecného vzorca (XXI-a) je možné izolovať, a ak je to potrebné, čistiť, napríklad stĺpcovou chromatografiou, destiláciou alebo kryštalizáciou. Potom sa môže imín hydrogenovať za miešania pod atmosférou vodíka vo vhodnom rozpúšťadle, ako je napríklad alkohol, napríklad metanol alebo etanol; éter, napríklad tetrahydrofuran alebo 2,2-oxybispropán; ester, napríklad etylacetát; alebo aromatický uhl'ovodík, napríklad metylbenzén, za prítomnosti vhodného katalyzátora, ako je napríklad paládium na aktívnom uhlí, platina na aktívnom uhlíku, ródium na uhlíku a pod., pričom sa získa diastereomericke obohatený alebo diastereomericke čistý amín všeobecného vzorca (XX-a).

Alternatívne sa intermediárny imín všeobecného vzorca (XXI-a) neizoluje. V tomto prípade sa nechá racemická zmes 3-metoxi-4-oxopiperidínu všeobecného vzorca (XXII-a) reagovať s jedným z enantiomérov chirálneho amínu všeobecného vzorca (XXIII) za hydrogenačných podmienok, pričom sa získa diastereomericke obohatený alebo diastereomericke čistý intermediárny amín všeobecného vzorca (XX-a). Táto reakcia sa uskutočňuje za podobných reakčných podmienok, ako sú uvedené podmienky. V tomto prípade sa však reakcia prednostne uskutočňuje za prídania kyseliny, ako je kyselina octová, kyselina šťaveľová, kyselina chl'octová, kyselina 2-hydroxy-1,2,3-propántrikarboxylová a najmä kyselina (-)-(S)-(R^* , R^*)-2,3-dihydroxybutándiová, najmä ak je rozpúšťadlom alkohol.

V amínoch všeobecného vzorca XXIII predstavuje R⁸ účelne hydroxymetylskupinu, metylskupinu alebo etylskupinu, najmä metylskupinu a Ar prednostne predstavuje nesubstituovanú fenylskupinu alebo naftylskupinu, najmä fenylskupinu. Prednostnými amínmi všeobecného vzorca (XXIII) sú enantioméry α -metylbenzylamínu, t. j. (-)-(S)- α -metylbenzylamín a (+)-(R)- α -metylbenzylamín.

V priebehu hydrogenačnej reakcie môže niekedy vzniknúť malé množstvo trans-3-metoxo-4-aminoderivátu, ktoré je možné odstrániť kryštalizáciou alebo chromatografiou.

Pri prednostnom spôsobe výroby diastereomericky obohateného alebo čistého amínu všeobecného vzorca (XX-a) sa najprv vyrobí imín všeobecného vzorca (XXI-a) s jedným enantiomérom α -metylbenzylamínu a potom sa imín všeobecného vzorca (XXI-a) hydrogenuje miešaním v metylbenzéne pod atmosférou vodíka s použitím ródiovej katalyzátora.

Aby sa zabránilo nežiaducemu prehydrogenovaniu niektorých funkčných skupín v reakčných zložkách a reakčných produktoch, môže byť výhodné pridávať k reakčnej zmesi katalytický jed, napríklad tiofén, zmesi chinolínu a síry a pod. Reakčnú rýchlosť je možné povzbudzovať zvýšením tlaku a/alebo teploty.

Výsledný medziprodukt všeobecného vzorca (XX-a) má diastereomerický pomer, ktorý sa podstatne odlišuje od pomeru 1 : 1. Inými slovami, medziprodukt všeobecného vzorca (XX-a) je diastereomericky obohatený alebo diastereomericky čistý. Príslušné diastereomerické formy je prípadne možné ďalej oddeľovať s použitím bežných fyzikálnych metód, ako je chromatografia alebo frakčná kryštalizácia, prípadne po predbežnom vytvorení soli. Takto získané diastereomericky čisté aminy všeobecného vzorca (XX-a) je možné ďalej hydrogenolyzovať s cieľom odstrániť chirálnu pomocnú skupinu Ar-CH(R⁸), a tak sa získajú enantiomericky čisté 3-metoxo-4-aminopiperidíny všeobecného vzorca (XIX-a).

Je pozoruhodné, že konfigurácia stereocentra nesúceho metoxyskupinu, je určená konfiguráciou použitého enantiomericky čistého amínu všeobecného vzorca (XVIII). Vhodnou voľbou jedného alebo druhého enantioméru amínu všeobecného vzorca (XXIII) je teda možné získať zlúčeniny s obidvomi konfiguráciami tohto stereocentra. Tiež je potrebné uviesť, že voľba kyseliny, používanej v priebehu hydrogenácie imínu môže tiež ovplyvňovať do určitej miery diastereomerický pomer aminov (XIX-a).

Tiež voľba katalyzátora môže v istom rozsahu ovplyvniť množstvo vzniknutého trans-4-amino-3-metoxyderivátu.

Diastereomericky obohatené a diastereomericky čisté medziprodukty všeobecného vzorca (XX-a) a enantiomericky obohatené alebo enantiomericky čisté medziprodukty všeobecného vzorca (XIX-a) a ich farmaceuticky vhodné adičné soli s kyselinami, sú považované za nové. Za nové sú považované aj enantiomericky čisté alebo enantiomericky obohatené medziprodukty všeobecného vzorca (II-a), (IV-a), (VII-a), (X-a), (XIII-a) a (XIV-a) a ich farmaceuticky vhodné adičné soli s kyselinami. Tieto medziprodukty je možné vyrobiť už opísaným spôsobom z východiskových, enantiomericky obohatených alebo enantiomericky čistých medziproduktov všeobecného vzorca (XIV-a).

Tak je možné z východiskových enantiomericky obohatených alebo enantiomericky čistých medziproduktov už opísaných, získať novým spôsobom, podľa vynálezu, enantiomericky obohatené alebo enantiomericky čisté zlúčeniny všeobecného vzorca (I-a), najmä ľavotočivé enantioméry zlúčenín všeobecného vzorca (I-a).

Je samozrejmé, že cis- a trans-diastereomerické racemáty, zlúčeniny všeobecného vzorca (I), (I-a) alebo ktoréhokoľvek z ostatných medziproduktov je tiež možné štiepiť na optické izoméry cis-(+), cis-(-), trans-(+) a trans-(-) aplikáciou známych spôsobov. Diastereoméry je možné separovať fyzikálnymi oddeľovacími spôsobmi, ako je selektívna kryštalizácia a chromatografia, napríklad protiprúdová distribúcia, a enantioméry je možné navzájom od seba oddeľovať selektívnou kryštalizáciou príslušných diastereomerických solí s enantiomericky čistými kyselinami alebo ich enantiomericky čistými derivátmi.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (I), ich farmaceuticky vhodné soli a stereomerické formy sú antagonistami receptora 5-HT₃, čo je možné demonštrovať faktom, že sú účinné napríklad pri antagonizácii von Bezold-Jarishovho chemoreflexu vyvolaného sérotonínom u potkanov (Pharmacology and Toxicology, 70, Supp. II, 17 až 22 (1992)). Táto skúška je opísaná v príklade 10.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (I), najmä zlúčeniny všeobecného vzorca (I-a) sú účinné dlhodobé. Okrem toho majú zlúčeniny všeobecného vzorca (I), najmä zlúčeniny všeobecného vzorca (I-a), vyšší stupeň kardiovaskulárnej bezpečnosti.

Vďaka svojej užitočnej 5-HT₃-antagonistickej účinnosti sa opísané zlúčeniny môžu spracovávať na rôzne farmaceutické formy, vhodné na podávanie pacientom. Pri výrobe týchto farmaceutických prostriedkov sa účinné množstvo konkrétne zvolenej zlúčeniny, vo forme násady alebo adičnej soli s kyselinou, ako účinnej zložky, dokonale zmieša s farmaceuticky vhodným nosičom, ktorý môže nadobúdať najrozličnejšie formy v závislosti od druhu prostriedku požadovaného na podávanie.

Farmaceutické prostriedky majú účelne podobu jednotkových dávkovacích foriem, napríklad na orálne podávanie, rektálne podávanie alebo na podávanie vo forme parenterálnych injekcií. Pri výrobe prostriedkov v podobe orálnych dávkovacích foriem sa používa napríklad ktoréhokoľvek z obvyklých farmaceutických médií, ako je napríklad voda, glykoly, oleje, alkoholy a pod., v prípade orálnych kvapalných prostriedkov, ako sú suspenzie, sirupy, elixíry a roztoky; alebo pevné nosiče, ako sú škroby, cukry, kaolín, lubrikanty, spojivá, dezintegračné činidlá a pod., v prípade práškov, piluliek, kapsúl alebo tabliet. S ohľadom na ľahkosť podávania predstavujú tablety a kapsuly najvhodnejšiu orálnu jednotkovú dávkovaciu formu a pri ich výrobe sa používajú samozrejme pevné farmaceutické nosiče. V prípade parenterálnych prostriedkov bude nosič obvykle zahŕňať sterilnú vodu, prinajmenšom ako hlavnú zložku, aj keď môžu byť prítomné aj iné prísady, ktorých úlohou je napríklad napomáhať rozpúšťaniu. Tak sa môžu vyrábať injekčné roztoky, v ktorých nosič zahŕňa roztok chloridu sodného, roztok glukózy alebo zmes obidvoch týchto roztokov. Môžu sa tiež pripravovať injekčné suspenzie, v ktorých je možné používať vhodné kvapalné nosiče, suspenzné činidlá a pod. V prostriedkoch, ktoré sú vhodné na perkutánne podávanie, zahŕňa nosič, prípadne činidlo zvyšujúce penetráciu a/alebo vhodné žmáčadlo, pričom taká látka je prípadne skombinovaná s menšími množstvami vhodných prísad akéhokoľvek typu, ktoré nemajú významný škodlivý účinok na kožu. Také prísady môžu uľahčovať podávanie na kožu a/alebo môžu zjednodušovať výrobu žiadaných prostriedkov. Také prostriedky je možné podávať rôznymi spôsobmi, napríklad vo forme transdermálnych náplastí, spot-on alebo masť. Adičným soliam s kyselinami zlúčenín všeobecného vzorca (I) sa dáva vo vodných prostriedkoch prednosť, pretože majú vyššiu rozpustnosť vo vode ako príslušné voľné zásady.

Je obzvlášť výhodné pripravovať uvedené farmaceutické prostriedky v jednotkovej dávkovacej forme, pretože sa tým uľahčí podávanie a ľahšie je možné dosiahnuť rovnomerné dávky. Pod pojmom „jednotková dávkovacia forma“, ako sa používa v tomto opise a nárokoch, sa rozumie fyzikálne oddelené jednotky vhodné ako jednotkové dávky, pričom každá z týchto jednotiek obsahuje vopred určené množstvo účinnej prísady, vypočítané tak, aby sa s ním dosiahol žiadaný terapeutický účinok a okrem toho obsahuje žiadaný farmaceutický nosič. Ako príklady takých jednotkových dávkovacích foriem je možné uviesť tablety (vrátane rýhovaných a potiahnutých tabliet), kapsuly, piluly, prášky, obličky, injekčné roztoky, suspenzie, čajové lyžičky, polievkové lyžice a pod. a ich oddelené násobky.

Vďaka 5-HT₃-antagonistickej účinnosti zlúčenín všeobecného vzorca (I) a najmä nových zlúčenín všeobecného vzorca (I-a) sa tieto látky môžu používať pri liečbe porúch sprostredkovaných 5-HT₃, ako je úzkosť, psychóza, depresia, (Arzneim. Forsch., 42(1), 239 až 246 (1992)), schizofrénia, kognitívne poruchy, napríklad zhoršenie pamäti (Arzneim. Forsch., 42(1) 246 až 249 (1992)), narkománia, migréna, emezis, napríklad emezy vyvolané cytotoxicými liečivami alebo ožiarením (Drugs 42(4), 551 až 568 (1991)), syndróm podráždenia čriev, najmä syndróm diarepredominantného podráždenia čriev a podobné poruchy.

Liečba sa teplotným živočíchom systematicky podáva 5-HT₃-antagonisticky účinné množstvo zlúčeniny všeobecného vzorca (I), jej farmaceuticky vhodné adičné soli s kyselínou alebo stereoizomerickej formy.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) sú užitočné na výrobu liečiv, určených na liečbu chorôb sprostredkovaných 5-HT₃. Nové zlúčeniny všeobecného vzorca (I-a) sú užitočné ako liečivá.

Všeobecne sa predpokladá, že účinná denná dávka účinnej látky bude ležať približne v rozmedzí od 0,001 do 50 mg/kg telesnej hmotnosti, prednostne približne od 0,02 do 5 mg/kg telesnej hmotnosti. Pri liečení je možné účinnú prípravu podávať dva až štyrikrát denne.

Vynález je bližšie objasnený v nasledujúcich príkladoch uskutočnenia. Tieto príklady majú výhradne ilustratívny charakter a rozsah vynálezu v žiadnom ohľade neobmedzujú.

Príklady uskutočnenia vynálezu

A. Výroba medziproduktov

Príklad 1

a/ 3,4,4-trimetoxy-1-(fenylmetyl)piperidín (0,676 mol) sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéle s použitím zmesi dichlórmetánu a metanolu v pomere 98 : 2 ako elučného činidla. Čisté frakcie sa spoja a zbavia rozpúšťadla odparením. Zvyšok (zmes enantiomérov) sa rozdelí na enantioméry stĺpcovou chromatografiou na stĺpci Chiralcell OD s použitím zmesi hexánov a 2-propanolu v pomere 98,5 : 1,5, ako elučného činidla. Zhromaždí sa frakcia zodpovedajúca prvému píku v chromatograme a rozpúšťadlo sa z nej odparí. Vzorka sa prečistí destiláciou (teplota varu za tlaku 67 Pa je 120 °C). Získa sa 56 g (-)-3,4,4-trimetoxy-1-(fenylmetyl)piperidínu [α]₂₀^D = -54,00° (c = 0,5 % v metanole) (medziprodukt 1).

Frakcia zodpovedajúca druhému píku v chromatograme sa tiež zhromaždí a zbavia rozpúšťadla odparením. Vzorka sa prečistí destiláciou (teplota varu za tlaku 67 Pa je 120 °C). Získa sa 64 g (+)-3,4,4-trimetoxy-1-(fenylmetyl)piperidínu [α]₂₀^D = 49,60° (c = 0,5 % v metanole) (medziprodukt 2).

b/ Zmes medziproduktu 1 (0,21 mol) v metanole (600 ml) sa hydrogenuje pri teplote 50 °C s použitím 3 g 10 % paládia na aktívnom uhlí, ako katalyzátora. Po absorpcii filtrátu sa pridá oxid vápenatý (0,63 mol). Reakčná zmes sa mieša pri teplote miestnosti a prikvapká sa k nej etylchlórformiát (0,63 mol). Potom sa reakčná zmes ďalej 2 hodiny mieša pri 50 °C a potom cez noc pri teplote miestnosti. Rozpúšťadlo sa odparí a k zvyšku sa pridá benzylbenzén. Suspenzia sa prefiltruje a filtrát sa odparí. Zvyšok sa prečistí destiláciou. Získa sa 32,6 g (63 %) (-)-etyl-3,4,4-trimetoxy-1-piperidínkarboxylátu, [α]₂₀^D = -39,40° (c = 0,5 % v metanole) (medziprodukt 3).

c/ Zmes medziproduktu 3 (0,132 mol), kyseliny 4-metylbenzénsulfónovej (0,6 g) v 2-propanóne (180 ml) a vode (30 ml) sa za miešania 18 hodín varí pod spätným chladičom. Potom sa reakčná zmes ochladí a pridá sa k nej N,N-dietyltánamin (0,6 ml). Rozpúšťadlo sa odparí, pričom teplota sa udržiava pod 40 °C. Zvyšok sa rozpustí v dichlórmetáne a vzniknutý roztok sa dvakrát premyje nasýteným roztokom chloridu sodného. Organická vrstva sa oddelí, vysuší sa síranom horečnatým, prefiltruje sa a zbaví sa rozpúšťadla odparením. Zvyšok sa prečistí destiláciou. Získa sa 19,2 g (72,3 %) (-)-etyl-3-metoxy-4-oxo-1-piperidínkarboxylátu, [α]₂₀^D = -44,00° (c = 0,5 % v metanole) (medziprodukt 4).

d/ Zmes medziproduktu 4 (0,095 mol) a benzénmetánaminu (0,11 mol) v metanole (200 ml) sa hydrogenuje za atmosférických podmienok za prítomnosti 10 % paládia na aktívnom uhlí (2 g), ako katalyzátore, za prítomnosti 4 % roztoku tiofenu v 2,2'-oxybispropáne (2 ml). Po spotrebovaní vodíka sa katalyzátor odfiltruje a filtrát sa odparí. Zvyšok sa rozpustí v metanole (250 ml) a vzniknutý roztok sa hydrogenuje pri 50 °C s použitím 10 % paládia na aktívnom uhlí (2 g), ako katalyzátore. Po spotrebovaní jedného ekvivalentu vodíka sa katalyzátor odfiltruje a filtrát sa odparí. Zvyšok sa prečistí destiláciou (teplota varu za tlaku 13,3 Pa je 85 °C). Získa sa 13,4 g (70 %) etyl(-)-cis-4-amino-3-metoxy-1-piperidínkarboxylátu [α]₂₀^D = -78,9° (c = 1 % v metanole) (medziprodukt 5).

Podobným spôsobom, ale s použitím medziproduktu 2 ako východiskovej látky sa pripraví aj (+)-etyl-cis-4-amino-3-metoxy-1-piperidínkarboxylát, [α]₂₀^D = -80,64° (c = 0,6 % v metanole) (medziprodukt 6).

Príklad 2

a/ Zmes etyl-3-metyl-4-oxo-1-piperidínkarboxylátu (0,5 mol), (-)-(S- α -metylbenzénmetánaminu (0,53 mol), monohydrátu kyseliny 4-metylbenzénsulfónovej (1,25 g) a metylbenzenu (625 ml) sa mieša a varí pod spätným chladičom, s použitím Dean-Starkovho odlučovača vody 3 hodiny. Reakčná zmes sa odparí a predestiluje. Získa sa 121 g (79,5 %) (-)-etyl-[cis(S)]-3-metoxy-4-[(1-fenyletyl)imino]-1-piperidínkarboxylátu (medziprodukt 7).

b/ Zmes medziproduktu 7 (0,4 mol) a metylbenzenu (750 ml) sa hydrogenuje pri teplote miestnosti a za atmosférického tlaku za prítomnosti rádia na uhlíku (5 g), ako katalyzátora. Po absorpcii 1 ekvivalentu vodíka sa katalyzátor odfiltruje a filtrát sa odparí. Zvyšok sa rozpustí v 4-metyl-2-pentanóne a pôsobením jedného ekvivalentu monohydrátu kyseliny 4-metylbenzénsulfónovej premení na soľ kyseliny 4-metylbenzénsulfónovej (1 : 1). Táto soľ sa odfiltruje a vysuší. Získaná frakcia sa dvakrát prekryštalizuje zo zmesi 2,2'-oxybispropánu a metanolu (250 ml/180 ml). Vyzrážaný produkt sa odfiltruje a vysuší. Získa sa 61,7 g (32,5 %) 4-metylbenzénsulfonátu (1 : 1) (-)-etyl-[cis(S)]-3-metoxy-4-[(1-fenyletyl)amino]-1-piperidínkarboxylátu (medziprodukt 8), [α]₂₀^D = -62,16° (c = 1 % v metanole).

Podobným spôsobom, ale s použitím (+)-(R)- α -metylbenzénmetánaminu, ako východiskovej látky, sa vyrobí 4-metylbenzénsulfonátu (1 : 1) (+)-etyl-[cis(R)]-3-metoxo-4-[(1-fenyletyl)amino]-1-piperidínkarboxylátu (medziprodukt 9); $[\alpha]_{20}^D = 62, 79^\circ$ ($c = 1$ v metanole).

Príklad 3

Zmes 3-metoxo-4-oxo-1-piperidínkarboxylátu (0,2 mol), (-)-[(S)- α -metylbenzénmetánaminu (0,4 mol) a (-)-[S-(R*,R*)-2,3-dihydroxybutándiovej kyseliny (0,2 mol) v metanole (500 ml) sa hydrogenuje pri teplote miestnosti za atmosferického tlaku za prítomnosti 10 % paládia na aktívnom uhlí (2 g), ako katalyzátore, za prítomnosti 4 % roztoku tiofenu v 2,2'-oxybispropáne (2 ml). Po absorpcii jedného ekvivalentu vodíka sa katalyzátor odfiltruje a filtrát sa odparí. Zvyšok sa rozdelí medzi metylbenzén a zmes vody a hydroxidu amónneho. Organická vrstva sa oddelí, vysuší síranom horečnatým, prefiltruje sa a zbaví sa rozpúšťadla odparením. Zvyšok sa rozpustí v 4-metyl-2-pentanóne a pomocou jedného ekvivalentu monohydrátu kyseliny 4-metylbenzénsulfónovej premení na soľ kyseliny 4-metylbenzénsulfónovej (1 : 1). Táto soľ sa odfiltruje a vysuší. Získaná frakcia sa prekryštalizuje zo zmesi 2,2'-oxybispropánu a metanolu (500 ml/100 ml). Zmes sa 24 hodín mieša a zrazenina sa odfiltruje a vysuší sa za vákuu pri 50 °C. Získa sa 32 g 4-metylbenzénsulfonátu (1 : 1) (-)-etyl-[cis(S)]-3-metoxo-4-[(1-fenyletyl)amino]-1-piperidínkarboxylátu (medziprodukt 8), $[\alpha]_{20}^D = -61, 6^\circ$ ($c = 0,5$ % v metanole).

Podobným spôsobom, ale s použitím (+)-(R)- α -metylbenzénmetánaminu, ako východiskovej látky, sa vyrobí 4-metylbenzénsulfonát (1 : 1) (+)-etyl-[cis(R)]-3-metoxo-4-[(1-fenyletyl)amino]-1-piperidínkarboxylátu (medziprodukt 9).

b/ Medziprodukt 8 sa (0,067 mol) sa premení na voľnú zásadu vodným roztokom amoniaku. Zmes sa extrahuje metylbenzénom a organická vrstva sa oddelí, vysuší síranom horečnatým, prefiltruje sa a zbaví sa rozpúšťadla odparením. Voľná zásada, získaná ako zvyšok, sa rozpustí v metanole (250 ml) a hydrogenuje sa pri teplote miestnosti za atmosferického tlaku za prítomnosti 10 % paládia na aktívnom uhlí (2 g), ako katalyzátore. Po absorpcii jedného ekvivalentu vodíka sa katalyzátor odfiltruje a filtrát sa odparí. Zvyšok sa prečistí destiláciou, (teplota varu za tlaku 13,3 Pa je 85 °C). Získa sa 9,9 g (79,2 %) etyl(-)-cis-4-amino-3-metoxo-1-piperidínkarboxylátu (medziprodukt 5).

Podobným spôsobom, ale s použitím medziproduktu 9, ako východiskovej látky, sa tiež pripraví (+)-etyl-cis-4-amino-3-metoxo-1-piperidínkarboxylát (medziprodukt 6).

Príklad 4

a/ Zmes 53,3 g etyl-3-metoxo-4-oxo-1-piperidínkarboxylátu (opísaného v EP patente č. 76 350), 33 g (-)-(R)- α -aminobenzénmetanolu a 700 ml etanolu sa cez noc varí pod spätným chladičom. Potom sa reakčná zmes ochladí a zbaví sa rozpúšťadla odparením. Zvyšok sa predestiluje, a tak sa získa 59,1 g (92 %) etyl-(R)-4-[(2-hydroxy-1-fenyletyl)imino]-3-metoxo-1-piperidínkarboxylátu s teplotou varu 180 °C za tlaku 3,75 · 10⁴ Pa (medziprodukt 10).

Roztok 59,1 g medziproduktu 10 v 500 ml etanolu sa hydrogenuje za normálneho tlaku a pri teplote miestnosti za prítomnosti 2 g platiny na aktívnom uhlí, ako katalyzátore. Po absorpcii vypočítaného množstva vodíka sa katalyzátor odfiltruje a filtrát sa odparí. Zvyšok sa prečistí na silikagéle so zakotvenými aminoskupinami (NH₂-silikagél) s použitím zmesi dichlórmetánu, cyklohexánu a metanolu v pomere

60 : 40 : 0,5, ako elučného činidla. Čisté frakcie sa spoja a zbavia elučného činidla odparením. Získa sa 18 g (30 %) etyl(-)-[4(R),-cis]-4-[(2-hydroxy-1-fenyletyl)amino]-3-metoxo-1-piperidínkarboxylátu, ako zvyšok; $[\alpha]_{20}^D = -96,70^\circ$ ($c = 0,5$ % v metanole) (medziprodukt 11).

c/ Potok 18 g medziproduktu 11 v 250 ml metanolu sa hydrogenuje pri teplote miestnosti za atmosferického tlaku za prítomnosti 10 % paládia na uhlí (2 g), ako katalyzátora. Po absorpcii vypočítaného množstva vodíka sa katalyzátor odfiltruje a filtrát sa odparí. Zvyšok sa prečistí destiláciou. Získa sa 6,2 g (55 %) etyl(-)-cis-4-amino-3-metoxo-1-piperidínkarboxylátu (medziprodukt 5).

Príklad 5

a/ 4-amino-5-chlór-2,3-dihydro-2,2-dimetyl-7-benzofuránkarboxylová kyselina (opísaná v EP-0 389 037) (0,05 mol) sa rozpustí v zmesi N,N-dietyletánaminu (7 ml) a trichlórmetánu (250 ml). K roztoku sa pridá etylkarbonochloridát (0,05 mol) po kvapkách pri teplote nižšej ako 10 °C. Reakčná zmes sa 30 minút mieša pri teplote nižšej ako 10 °C a potom sa vzniknutá zmes pridá k roztoku medziproduktu 5 (0,047 mol) v trichlórmetáne (250 ml) za miešania pri 10 °C. Reakčná zmes sa mieša 30 minút pri teplote miestnosti a potom sa premyje vodou, 5 % roztokom hydroxidu sodného a znova vodou. Organická vrstva sa oddelí, vysuší síranom horečnatým, prefiltruje sa a zbaví sa rozpúšťadla odparením. Zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéle s použitím zmesi dichlórmetánu a metanolu v pomere 98 : 2 ako elučného činidla. Čisté frakcie sa spoja a zbavia rozpúšťadla odparením. Získa sa 19 g (94 %) (+)-etyl-cis-4-[(4-amino-5-chlór-2,3-dihydro-2,2-dimetyl-7-benzofuryl)karboxylamino]-3-metoxo-1-piperidínkarboxylátu (medziprodukt 12).

b/ Zmes medziproduktu 12 (0,045 mol) a hydroxidu draselného (0,45 mol) v 2-propanole (300 ml) sa mieša a varí 12-hodín pod spätným chladičom. Reakčná zmes sa ochladí a zbaví sa rozpúšťadla odparením. K zvyšku sa pridá voda (100 ml) a rozpúšťadlo sa odparí. Zvyšok sa rozdelí medzi dichlórmetán a vodu. Organická vrstva sa oddelí, premyje vodou vysuší síranom horečnatým, prefiltruje sa a zbaví sa rozpúšťadla odparením. Zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéle s použitím zmesi dichlórmetánu, metanolu nasýteného amoniakom v pomere 97 : 3, ako elučného činidla. Čisté frakcie sa spoja a zbavia rozpúšťadla odparením. Zvyšok sa vysuší za vákuu pri 50 °C, a tak sa získa 12,5 g (+)-cis-4-amino-5-chlór-2,3-dihydro-N-(3-metoxo-4-piperidyl)-2,2-dimetyl-7-benzofuránkarboxamidu (medziprodukt 13); (výťažok 77,2 %); $[\alpha]_{20}^{365} = 33,40^\circ$ ($c = 0,5$ % v metanole).

Príklad 6

a/Zmes medziproduktu 13 (0,017 mol), etyl-(2-chlóretyl)-karbamátu (0,02 mol) a N,N-dietyletánaminu (0,022 mol) v N,N-dimetylformamide (150 ml) sa 72 hodín mieša pri 70 °C. Reakčná zmes sa ochladí a rozpúšťadlo sa odparí. Zvyšok sa rozdelí medzi dichlórmetán a vodu. Organická vrstva sa oddelí, vysuší síranom horečnatým, prefiltruje sa a zbaví rozpúšťadla odparením. Zvyšok sa prečistí na silikagéle, umiestnenom na sklenenom filtrí, s použitím zmesi dichlórmetánu a metanolu v pomere 97 : 3, ako elučného činidla. Čisté frakcie sa spoja a zbavia rozpúšťadla odparením. Získa sa 5 g (63 %) (+)-etyl-cis-[2-[4-[(4-amino-5-chlór-2,3-dihydro-2,2-dimetyl-7-benzofuryl)karboxylamino]-3-metoxo-1-piperidyl]etyl]karbamátu; $[\alpha]_{20}^D = 1,20^\circ$ ($c = 0,5$ % v metanole) (medziprodukt 14).

b/ Zmes medziproduktu 14 (0,0106 mol) a hydroxidu draselného (0,106 mol) v 2-propanole (45 ml) sa mieša a

varí 4 hodiny pod spätným chladičom. Reakčná zmes sa ochladí a zbaví rozpúšťadla odparením. K zvyšku sa pridá voda, zmes sa premieša a potom; sa znovu odparí. Zvyšok sa rozpustí v dichlórmetáne a vzniknutý roztok sa premyje malým objemom vody, vysuší sa síranom horečnatým, prefiltruje sa a zbaví sa rozpúšťadla odparením. Zvyšok sa prečistí na silikagéle umiestnenom na sklenom filtri s použitím zmesi dichlórmetánu, metanolu a metanolu s amoniakom v pomere 90 : 9 : 1, ako elučného činidla. Čistá frakcie sa spoja a zbavia rozpúšťadla odparením. Získa sa 3,2 g (76 %) (-)-cis-4-amino-N-[1-(2-aminoetyl)-3-metoxo-4-piperidyl]-5-chlór-2,3-dihydro-2,2-dimetyl-7-benzofuránkarboxamid; $[\alpha]_{20}^D = -1,50^\circ$ (c = 0,2 % v metanole) (medziprodukt 15).

Príklad 7

a/ Zmes medziproduktu 13 (0,023 mol) a 2-propanonitrilu (0,028 mol) v 2-propanole (150 ml) sa 16 hodín za miešania varí pod spätným chladičom. Potom sa reakčná zmes ochladí a zbaví rozpúšťadla odparením. Získa sa 8 g (85,5 %) (-)-cis-4-amino-5-chlór-N-[1-(2-kyanoetyl)-3-metoxo-4-piperidyl]-2,3-dihydro-2,2-dimetyl-7-benzofuránkarboxamid; $[\alpha]_{20}^D = -1,60^\circ$ (c = 0,5 % v metanole) (medziprodukt 16).

b/ Zmes medziproduktu 16 (0,02 mol) v metanole (250 ml) a tetrahydrofuráne (100 ml) sa hydrogenuje za atmosférických podmienok s použitím Rancyho niklu ako katalyzátora (3 g). Po spotrebovaní 2 ekvivalentov vodíka sa katalyzátor odfiltruje, filtrát sa odparí. Získa sa 7 g (85,2 %) (-)-cis-4-amino-N-[1-(3-aminopropyl)-3-metoxo-4-piperidyl]-5-chlór-2,3-dihydro-2,2-dimetyl-7-benzofuránkarboxamid (medziprodukt 17).

Príklad 8

a/ Medziprodukt 17 (0,769 mol) sa rozpustí v 1-butanole (2 310 ml) (reakčnú zmes je potrebné zohrievať na 50 °C). Potom sa k zmesi pridá uhlíčitán draselný (1,538 mol) pri 30 °C (heterogénna zmes). Ďalej sa pridá 2-chlór-4-metoxypyrimidín (0,960 mol) a reakčná zmes sa zohreje na teplotu spätného toku (104 °C). Potom sa reakčná zmes za miešania 11 hodín, varí pod spätným chladičom. Potom sa zmes nechá vychladnúť na 20 °C, pridá sa k nej voda (769 ml) a pokračuje sa v miešaní 15 minút. Oddeľia sa vrstvy a organická vrstva sa odparí za tlaku 221 Pa a pri teplote 60 °C. Získa sa 458,9 g (92,1 %) (±)-cis-4-amino-5-chlór-2,3-dihydro-N-[3-metoxo-1-[3-[(4-metoxo-2-pyrimidyl)amino]propyl]-4-piperidyl]-2,2-dimetyl-7-benzofuránkarboxamid (medziprodukt 18).

b/ Kyselina chlorovodíková v 2-propanole (434 ml) sa v priebehu 15 minút prevapká k roztoku medi produktu 18 (0,769 mol) v 4-metyl-2-pentanóne (3 845 ml) za miešania pri 15 až 20 °C (reakčnú zmes je treba ochladzovať ľadovým kúpeľom). Potom sa reakčná zmes 1 hodinu mieša pri 15 °C. Vylúčená zrazenina sa odfiltruje, premyje 4-metyl-2-pentanónom (769 ml) a vysuší sa za vákuu pri 50 °C. Získa sa 425,9 g (93,6 %) dihydrochloridu (±)-cis-4-amino-5-chlór-2,3-dihydro-N-[3-metoxo-1-[3-[(4-metoxo-2-pyrimidyl)amino]propyl]-4-piperidyl]-2,2-dimetyl-7-benzofuránkarboxamid (medziprodukt 19).

B. Výroba konečných zlúčenín

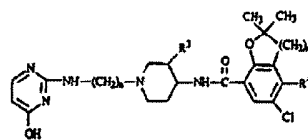
Príklad 9

Zmes medziproduktu 17 (0,017 mol) a 2-metyltio-4-pyrimidinónu (0,022 mol) v acetonitrile (300 ml) sa za miešania 16 hodín varí pod spätným chladičom. Pridá sa ďalší 2-metyltio-4-pyrimidinón (2 g) a reakčná zmes sa za miešania ďalších 16 hodín varí pod spätným chladičom. Potom sa reakčná zmes ochladí a zbaví sa rozpúšťadla od-

parením. Zvyšok sa prečistí na silikagéle umiestnenom na sklenom filtri. Ako elučné činidlo sa použije zmes dichlórmetánu, metanolu a metanolu s amoniakom v pomere 90 : 9 : 1. Čistá frakcie sa spoja a zbavia rozpúšťadla odparením. Zvyšok sa trituruje v 2,2'-oxybispropáne. Vzniknutá pevná látka sa odfiltruje a vysuší za vákuu pri teplote miestnosti. Získa sa 2,65 g (29,7 %) (-)-cis-4-amino-5-chlór-2,3-dihydro-N-[1-[3-[(3,4-dihydro-4-oxo-2-pyrimidyl)amino]propyl]-3-metoxo-4-piperidyl]-2,2-dimetyl-7-benzofuránkarboxamid s teplotou topenia 164,3 °C; $[\alpha]_{20}^D = -17,5^\circ$ (c = 1 % v metanole) zlúčenina 1/.

Rovnakým spôsobom sa vyrobia zlúčeniny uvedené v tabuľke I

Tabuľka I



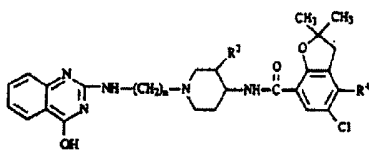
Zn.č. 1.	R ³	R ⁴	n	m	fyzikálne vlastnosti
1	OCH ₃	NH ₂	3	1	cis; t.t. 164,3°C; $[\alpha]_{20}^D = -17,54^\circ$ (c = 1% metanol)
2	OCH ₃	NH ₂	2	1	cis; t.t. 179,9°C; $[\alpha]_{20}^{365} = -156,45^\circ$ (c = 0,1% CH ₃ OH)
3	OCH ₃	NH ₂	3	1	cis; t.t. 164,3°C; $[\alpha]_{20}^D = 17,21^\circ$ (c = 1% CH ₃ OH)
4	OCH ₃	NH ₂	2	1	cis; $[\alpha]_{20}^{365} = 158,53^\circ$ (c = 0,1% CH ₃ OH)
5	OCH ₃	NH ₂	3	1	cis; 2,5 H ₂ O / t.t. 163,8°C
6	OCH ₃	NH ₂	2	1	cis; t.t. 198,8°C
7	H	NH ₂	2	1	t.t. 204,4°C
8	H	NH ₂	3	1	H ₂ O / t.t. 165,8°C
9	H	NH ₂	3	2	t.t. 221,1°C
10	H	H	2	1	t.t. 126,9°C
11	H	H	3	2	t.t. 105,1°C

Príklad 10

Zmes 4,15 g 2-chlór-4-hydroxychinazolínu, 4,57 g 4-amino-N[1-(3-aminopropyl)-4-piperidyl]-5-chlór-2,3-dihydro-2,2-dimetyl-7-benzofuránkarboxamid (opísaného v EP-0 445 862) a 0,80 g oxidu vápenatého sa 1 hodinu mieša pri 140 °C. Vzniknutá reakčná zmes sa rozpustí v zmesi chlórmetánu a metanolu. Výsledná zmes sa premyje vodou, vysuší sa, prefiltruje a odparí. Zvyšok sa 2x prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéle, s použitím zmesi dichlórmetánu a metanolu s amoniakom v pomere 90 : 10 a potom zmesi dichlórmetánu a metanolu s amoniakom v pomere 88 : 12 ako elučného činidla. Z požadovanej frakcie sa odparí elučné činidlo a zvyšok sa povarí s 2,2'-oxybispropánom. Produkt sa odfiltruje a vysuší. Získa sa 3,2 g (50,8 %) 4-amino-5-chlór-2,3-dihydro-N-[1-[3-[(4-hydroxy-2-chinazoliny)amino]propyl]-4-piperidyl]-2,2-dimetyl-7-benzofuránkarboxamid s teplotou topenia 159,6 °C; (zlúčenina 12).

Rovnakým spôsobom sa vyrobia zlúčeniny uvedené v tabuľke II.

Tabuľka II



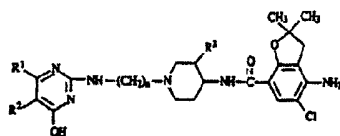
Zlúčen. č.	R ³	R ⁴	n	Fyzikálne vlastnosti
12	H	NH ₂	3	t. t. 159,6°C
13	H	NH ₂	4	t. t. 152,3°C
14	H	NH ₂	2	t. t. 160°C (rozklad)
15	OCH ₃	NH ₂	3	cis / 1/2 H ₂ O / t. t. 185,6°C
16	OCH ₃	-NH-CO-CH ₃	3	cis: H ₂ O / t. t. 181,2°C
17	OCH ₃	H	3	cis: t. t. 140,5°C
18	OCH ₃	H	2	cis: t. t. 150,0°C
19	H	H	2	t. t. 238,1°C
20	H	H	3	t. t. 131,1°C

Príklad 11

Zmes 2,6 g 2,6-dichlór-4-chinazolinolu (opísaného v J. Med. Ghem. 1968, str. 130), 3,7 g 4-amino-N-[1-(2-aminoetyl)-4-piperidyl]-5-chlór-2,3-dihydro-2,2-dimetyl-7-benzofuránkarboxamidu (opísaného v EP 0 445 862) 0,8 g oxidu vápenatého a 5,64 g N,N-dimetylacetamidu sa 3 hodiny mieša pri 140 °C. Potom sa reakčná zmes ochladí, zbaví rozpúšťadla odparením a zvyšok sa vyberie do zmesi, dichlórmetánu a metanolu. Vzniknutá zmes sa premyje vodou a čiastočne vyzrážaný produkt sa odfiltruje (prvá frakcia). Organická vrstva sa dekantuje, vysuší, prefiltruje a odparí (druhá frakcia). Tieto frakcie sa spoja a 2x prečistia stĺpcovou chromatografiou na silikagéle, s použitím zmesi dichlórmetánu a metanolu s amoniakom v pomere 95 : 5 a potom zmesi dichlórmetánu a metanolu v pomere 92 : 8 ako elučného činidla. Z požadovanej frakcie sa odparí elučné činidlo a zvyšok sa nechá vykryštalizovať z acetónitriľu. Produkt sa odfiltruje pri 0 °C a vysuší za vákuu pri 60 °C. Získa sa 1 g (18,3 %) 4-amino-5-chlór-N-[1-[2-[(6-chlór-4-hydroxy-2-chinazolinyl)amino]etyl]-4-piperidyl]-2,3-dihydro-2,2-dimetyl-7-benzofuránkarboxamidu s teplotou toenia 206,6 °C; (zlúčenina 21).

Rovnakým spôsobom sa vyrobia zlúčeniny uvedené v tabuľke III.

Tabuľka III



Zlúčen. č.	R ¹ , R ²	R ³	n	Fyzikálne vlastnosti
21	-CH=CH-C(Cl)=CH-	H	2	t. t. 206,6°C
22	-CH=C(Cl)-CH=CH-	H	2	t. t. 242,4°C
23	-CH=C(Cl)-CH=CH-	OCH ₃	3	t. t. 215,5°C cis
24	-CH=CH-C(Cl)=CH-	OCH ₃	3	1/2 H ₂ O / t. t. 237,9°C cis

Príklad 12

K medziproduktu 19 (0,72 mol) sa pridá voda (2 880 ml), čo má za následok úplné rozpustenie medziproduktu 19. K vzniknutému roztoku sa prikvapká kyselina chlorovodíková (193 ml). Reakčná zmes sa zohreje na teplotu spätného toku (95 °C). Potom sa reakčná zmes za miešania 24 hodín varí pod spätným chladičom. Pri teplote

spätného toku sa pridá ďalšia kyselina chlorovodíková (128,6 ml). Reakčná zmes sa za miešania 2,5 hodiny varí pod spätným chladičom. Potom sa vypne ohrevanie a k zmesi sa pridá chlórmetán (360 ml). Oddelia sa vrstvy a k vodnej fáze sa pridá dichlórmetán (1 080 ml). Vzniknutá dvojfázová zmes sa pri teplote 20 až 25 °C zalkalizuje hydroxidom amónnym (433 ml) až po dosiahnutie pH nad 10 (alkalizácia sa uskutočňuje v priebehu 30 minút a reakčnú zmes je pritom potrebné zvonku chladiť). Zmes, ktorá je zo začiatku homogénna, poskytne pri pH 6 až 7 zrazeninu, ktorá sa pri vyššom pH opäť rozpustí. Oddelia sa vrstvy a vodná vrstva sa extrahuje dichlórmetánom (360 ml). Organické extrakty sa spoja, vysušia, prefiltrujú a odparia za zníženého tlaku pri 40 °C. Zvyšok sa vysuší za vákuu pri 40 °C. Získa sa 321,2 g (88,3 %) (-)-cis-4-amino-5-chlór-N-[1-[3-[(3,4-dihydro-4-oxo-2-pyrimidinyl)amino]propyl]-3-metoxo-4-piperidyl]-2,3-dihydro-2,2-dimetyl-7-benzofuránkarboxamidu (zlúčeniny 1).

C. Farmakologický príklad

Príklad 13 von Bezold-Jarishov test

Samci spontánne hypertenzných potkanov (s vekom asi 6 mesiacov) sa anestetizujú inhalovaním éteru. Potom sa im nareže femorálna vena a artéria, ktoré sa kanylujú polyetylénovými katétami. Do rán okolo kanyl sa podá 20 % lidokain s cieľom lokálnej analgézie.

Zvieratá sa izolujú v Bollmanových klietkach a arteriálny katéter sa pripojí k zariadeniu na meranie krvného tlaku. Meria sa systolický tlak. Keď zvieratá úplne nadobudnú vedomie, podá sa im katétrom vo femorálnej vene kontrolná injekcia sérotonínu (0,04 mg/kg). Odpoveď systolického krvného tlaku na intravenóznou injekciu sérotonínu za normálnych podmienok zahŕňa tri fázy: 1. krátky a prudký pokles (von Bezold-Jarishov reflex), 2. zvýšenie a 3. dlhodobé zníženie systolického krvného tlaku. Za meradla 5-HT₃-antagonizmu sa považuje inhibícia prvého ostrého poklesu krvného tlaku (von Bezold-Jarishovho reflexu). Určitý čas po podaní kontrolnej injekcie sérotonínu sa zvieratám intraperitoneálne vstreknú skúšaná zlúčenina. Po 30 minútach sa zvieratám znovu intravenózne injikuje sérotonín a zaznamenáva sa prítomnosť alebo neprítomnosť prvého krátkeho a prudkého poklesu systolického krvného tlaku. Rovnaký postup sa opakuje po 60 minútach. Zlúčeniny sa skúšajú v rôznych dávkach.

Najnižšia účinná dávka (LAD), ktorá je uvedená v tabuľke IV, môže byť definovaná ako dávka (v mg/kg telesnej hmotnosti) pri ktorej aspoň polovica skúšaných zvierat má inhibíciu von Bezold-Jarishovho reflexu.

Tabuľka IV

Zlúčenina č.	LAD (mg/kg)	Zlúčenina č.	LAD (mg/kg)
5	0,04	8	0,04
7	0,04	24	0,16
9	0,16	23	0,16
12	0,16	16	0,16
14	0,01	17	0,04
19	0,01	6	0,01
21	0,16	10	0,01
11	0,16	1	0,04
		2	0,04

D. Príklady prostriedkov

V nasledujúcich príkladoch sú uvedené príklady typických farmaceutických prostriedkov v jednotkovej dávkovacej forme, ktoré sú vhodné na systematické alebo topické podávanie teplokrvným živočíchom v súlade so spôsobom podľa vynálezu.

Pod pojmom „účinná zložka“ sa v nasledujúcich príkladoch rozumie zlúčenina všeobecného vzorca (I), jej farmaceuticky vhodná adičná soľ s kyselinou alebo stereochemicky izomérna forma.

Príklad 14

Orálny roztok

9 g metyl-4-hydroxybenzoátu a 1 g propyl-4-hydroxybenzoátu sa rozpustí v 4 litroch viacej purifikovanej vody. V 3 litroch vzniknutého roztoku sa rozpustí najprv 10 g kyseliny 2,3-hydroxybutándiovej a potom 20 g účinnej zložky. Posledný uvedený roztok sa zmieša so zvyšujúcou časťou prvého roztoku a k zmesi sa pridá 12 litrov 1,2,3-propántriolu a 3 litre 70 % roztoku sorbitolu. 40 g sodnej soli sacharínu sa rozpustí v 0,5 litra vody a k roztoku sa pridajú 2 ml malinovej a 2 ml egrešovej esencie. Roztok uvedený ako posledný sa zmieša s predchádzajúcim roztokom a k zmesi sa pridá voda do celkového objemu 20 litrov. Tak sa získa orálny roztok obsahujúci 5 mg účinnej zložky v čajovej lyžičke (5 ml). Výsledný roztok sa plní do vhodných nádob.

Príklad 15

Kapsuly

20 g účinnej zložky, 6 g laurylsulfátu sodného, 56 g škrobu, 56 g laktózy, 0,8 g koloidného oxidu kremičitého a 1,2 g stearanu horečnatého sa spolu intenzívne premieša vzniknutou zmesou sa naplní 1 000 vhodných kapsúl s tvrdou želatínou. Každá kapsula obsahuje 20 mg účinnej zložky.

Príklad 16

Poťahované tablety

Výroba jadriec tabliet

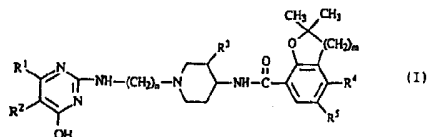
Zmes 100 g účinnej zložky, 570 g laktózy a 200 g škrobu sa dobre premieša a potom zvlhčí roztokom 5 g sodnej soli kyseliny dodecylsulfónovej a 10 g polyvinylpyrrolidónu približne v 200 ml vody. Vlhká práškovitá zmes sa preoseje, vysuší a znovu preoseje. Potom sa k nej pridá 100 g mikrokryštalickej celulózy a 15 g hydrogenovaného rastlinného oleja. Vzniknutá zmes sa dobre premieša a lisovaním spracuje na tablety. Získa sa 10 000 tabliet, z ktorých každá obsahuje 10 mg účinnej zložky.

Poťahovanie

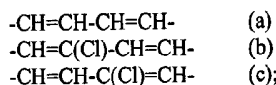
K roztoku 10 g metylcelulózy v 75 ml denaturovaného etanolu sa pridá roztok 5 g etylcelulózy v 150 ml dichlórmetánu. Potom sa ku vzniknutej zmesi pridá 75 ml dichlórmetánu a 2,5 ml 1,2,3-propántriolu. Potom sa roztavi 10 g polyetylén glykolu a tavenina sa rozpustí v 75 ml dichlórmetánu. Posledný uvedený roztok sa pridá k prvému roztoku a ku vzniknutej zmesi sa pridá 2,5 g oktaedekanoátu horečnatého, 5 g polyvinylpyrrolidónu a 30 ml koncentrovanej farbivacej suspenzie a vzniknutá zmes sa homogениzuje. Jadrá tabliet sa potiahu takto vzniknutou zmesou v poťahovacom zariadení.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Použitie derivátov dimetylbenzofuránu alebo dimetylbenzopyránu všeobecného vzorca (I)



kde R¹ a R² predstavuje vždy atóm vodíka alebo obidva dohromady predstavujú dvojväzbový zostatok vzorca (a), (b) alebo (c)



n predstavuje číslo 2, 3 alebo 4;

R³ predstavuje atóm vodíka alebo metoxyskupinu;

m predstavuje číslo 1 alebo 2;

R⁴ predstavuje atóm vodíka, aminoskupinu alebo alkylkarbonylaminoskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovej časti; a

R⁵ predstavuje atóm vodíka alebo halogénu, alebo ich farmaceuticky vhodných adičných solí s kyselinami alebo stereochemicky izomérnych foriem na výrobu liečiva, na liečenie porúch sprostredkovaných 5-HT₃.

2. Použitie podľa nároku 1, kde v derivátoch dimetylbenzofuránu alebo dimetylbenzopyránu všeobecného vzorca (I) R³ predstavuje metoxyskupinu a má cis-konfiguráciu.

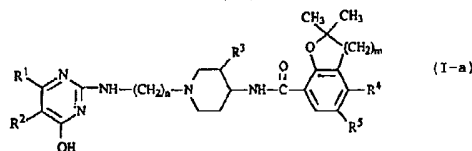
3. Použitie podľa nároku 2, kde deriváty dimetylbenzofuránu alebo dimetylbenzopyránu vzorca (I) sú ľavotočivé.

4. Použitie podľa nároku 3, kde deriváty dimetylbenzofuránu alebo dimetylbenzopyránu vzorca (I) sú zvolené zo súboru pozostávajúceho z (-)-cis-4-amino-5-chlór-2,3-dihydro-N-[1-[3-[(3,4-dihydro-4-oxo-2-pirimidinyl)amino]propyl]-3-metoxy-4-piperidyl]-2,2-dimetyl-7-benzofuránkarboxamidu a

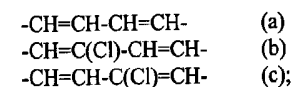
S (-)-cis-4-amino-5-chlór-N-[1-[2-[(3,4-dihydro-4-oxo-2-pirimidinyl)amino]etyl]-2,3-dihydro-3-metoxy-4-piperidyl]-2,2-dimetyl-7-benzofuránkarboxamidu

a ich farmaceuticky vhodných adičných solí s kyselinami.

5. Ľavotočivý enantiomér derivátu definovaného v nároku 1 všeobecného vzorca (I-a)



kde R¹ a R² predstavuje vždy atóm vodíka alebo obidva dohromady predstavujú dvojväzbový zostatok vzorca (a), (b) alebo (c)



n predstavuje číslo 2, 3 alebo 4;

R³ predstavuje metoxyskupinu a má cis-konfiguráciu; m predstavuje číslo 1 alebo 2;

R⁴ predstavuje atóm vodíka, aminoskupinu alebo alkylkarbonylaminoskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovej časti; a

R⁵ predstavuje atóm vodíka alebo halogénu, alebo farmaceuticky vhodná adičná soľ s kyselinou.

6. Ľavotočivý enantiomér derivátu všeobecného vzorca (I), podľa nároku 5, zvolený zo súboru pozostávajúceho z (-)-cis-4-amino-5-chlór-2,3-dihydro-N-[1-[3-[(3,4-dihydro-4-oxo-2-pirimidinyl)amino]propyl]-3-metoxy-4-piperidyl]-2,2-dimetyl-7-benzofuránkarboxamidu a (-)-cis-4-amino-5-chlór-N-[1-[2-[(3,4-dihydro-4-oxo-2-pirimidinyl)amino]etyl]-2,3-dihydro-3-metoxy-4-piperidyl]-2,2-dimetyl-7-benzofuránkarboxamidu

a ich farmaceuticky vhodných adičných solí s kyselinami.

7. Farmaceutický prostriedok na liečbu porúch sprostredkovaných 5-HT₃, **v y z n a ě u j ú c i s a t ý m**, že ako účinnú zložku obsahuje enantiomér vzorca (I-a) podľa nároku 5.

8. Enantiomericky obohatené alebo enantiomericky čisté cis-3-metoxy-4-aminopiperidíny všeobecného vzorca (XIX-a)

(XIX-a),

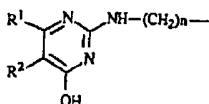
kde

A predstavuje atóm vodíka, skupinu vzorca $-(CH_2)_n-NH_2$, $-(CH_2)_n-NH-P$, p^1 alebo L,



P a P^1 nezávisle predstavuje vždy alkylnylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, alkyloxykarbonylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, trihalogénmetylnylskupinu, difenylmetylskupinu, trifenylmetylskupinu alebo arylmetylskupinu, v ktorej aryl predstavuje fenylskupinu, ktorá je prípadne substituovaná až 2 substituentami zvolenými zo súboru zahŕňajúceho alkoxykupinu s 1 až 4 atómami uhlíka a halogén a

L predstavuje zostatok všeobecného vzorca



kde R^1 a R^2 predstavuje vždy atóm vodíka alebo obidva dohromady predstavujú dvojväzbový zostatok vzorca (a), (b) alebo (c)

$-CH=CH-CH=CH-$ (a)

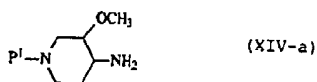
$-CH=C(Cl)-CH=CH-$ (b)

$-CH=CH-C(Cl)=CH-$ (c);

n predstavuje číslo 2, 3 alebo 4;

prívlastkom „enantiomericky obohatené“ sú označované zlúčeniny majúce enantiomerický nadbytok v rozmedzí od > 0 do 94 % a prívlastkom „enantiomericky čisté“ sú označované zlúčeniny majúce enantiomerický nadbytok v rozmedzí od 94 do 100 %, alebo ich adičné soli s kyselinami, ako medziprodukty na výrobu derivátov dimetylbenzofuránu a dimetylbenzopyránu všeobecného vzorca (I) a ich farmaceuticky vhodných adičných solí s kyselinami a stereochemicky izomerných foriem, podľa nároku 1.

9. Enantiomericky obohatené alebo enantiomericky čisté cis-3-metoxy-4-aminopiperidíny podľa nároku 8 všeobecného vzorca (XIV-a)



kde p^1 predstavuje alkylnylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, alkyloxykarbonylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, trihalogénmetylnylskupinu, difenylmetylskupinu, trifenylmetylskupinu alebo arylmetylskupinu, v ktorej aryl predstavuje fenylskupinu, ktorá je prípadne substituovaná až 2 substituentami zvolenými zo súboru zahŕňajúceho alkoxykupinu s 1 až 4 atómami uhlíka a halogén a

prívlastky „enantiomericky obohatené“ a „enantiomericky čisté“ majú význam uvedený v nároku 8, alebo ich adičné soli s kyselinami, ako medziprodukty na výrobu derivátov dimetylbenzofuránu a dimetylbenzopyránu všeobecného vzorca (I) a ich farmaceuticky vhodných adičných solí s kyselinami a stereochemicky izomerných foriem, podľa nároku 1.

10. Spôsob výroby zlúčeniny všeobecného vzorca (I-a) definovanej v nároku 5, **v y z n a ě u j ú c i s a t ý m**, že sa

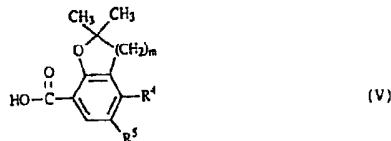
a) vychádza z enantiomericky obohateného alebo enantiomericky čistého medziproduktu všeobecného vzorca (XIX-a)



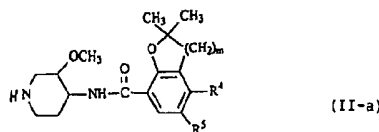
kde A predstavuje p^1 , a tento medziprodukt má štruktúru zodpovedajúcu všeobecnému vzorca (XIV-a)



kde p^1 má význam uvedený v nároku 9; tento enantiomericky obohatený alebo enantiomericky čistý medziprodukt všeobecného vzorca (XIV-a) sa nechá reagovať s kyselinou všeobecného vzorca (V)



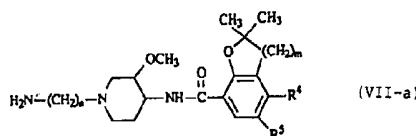
kde R^4 , R^5 a m majú význam uvedený v nároku 5, alebo jej funkčným derivátom a potom sa odstráni chrániaca skupina p^1 , za vzniku enantiomericky čistého medziproduktu všeobecného vzorca (II-a)



kde R^4 , R^5 a m majú význam uvedený v nároku 5; potom sa b) vzniknutý enantiomericky obohatený alebo enantiomericky čistý medziprodukt všeobecného vzorca (II-a) N-alkyluje reakčným činidlom všeobecného vzorca (XI)

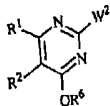
$P-NH-(CH_2)_n-W^1$ (XI)

kde n má význam uvedený v nároku 5, P predstavuje chrániacu skupinu definovanú v nároku 8 a W^1 predstavuje odstupujúcu skupinu, a potom sa odstráni chrániaca skupina P, za vzniku enantiomericky obohateného alebo enantiomericky čistého medziproduktu všeobecného vzorca (VII-a)



kde R^4 , R^5 , m a n majú význam uvedený v nároku 5; potom sa

c) vzniknutý enantiomericky obohatený alebo enantiomericky čistý medziprodukt všeobecného vzorca (VII-a) nechá reagovať s reakčným činidlom všeobecného vzorca (VI)



(VI)

kde R^1 , R^2 majú význam uvedený v nároku 5; R^6 predstavuje atóm vodíka alebo alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka a W^2 predstavuje vhodnú odstupujúcu skupinu, a pokiaľ je to potrebné, odštiepi sa chrániaca éterová funkčná skupina, za vzniku požadovanej enantiomericky obohatenej alebo enantiomericky čistej zlúčeniny, všeobecného vzorca (I-a); a prípadne sa takto vzniknutá enantiomericky obohatená zlúčenina, všeobecného vzorca (I-a), ďalej prečistí na získanie enantiomericky čistej zlúčeniny všeobecného vzorca (I-a), a prípadne sa ďalej vzniknutá zlúčenina, všeobecného vzorca (I-a) prevedie na svoju terapeuticky účinnú netoxickú adičnú soľ s kyselinou pôsobením kyseliny alebo sa naopak adičná soľ s kyselinou prevedie na voľnú bázu pôsobením alkálie, pričom prívlastky „enantiomericky obohatený“ a „enantiomericky čistý“ majú význam uvedený v nároku 8.

Koniec dokumentu