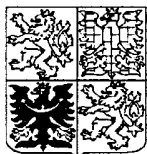


(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: 1995 - 1258
(22) Přihlášeno: 15.11.1993
(30) Právo přednosti:
20.11.1992 US 1992/979013
(40) Zveřejněno: 18.10.1995
(Věstník č. 10/1995)
(47) Uděleno: 14.08.2000
(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 11.10.2000
(Věstník č. 10/2000)
(86) PCT číslo: PCT/EP93/03206
(87) PCT číslo zveřejnění: WO 94/12494

(13) Druh dokumentu: B6

(51) Int. Cl.⁷:
C 07 D 405/14
C 07 D 211/42
A 61 K 31/4525
A 61 P 25/00

(73) Majitel patentu:

Janssen Pharmaceutica N.V., Beerse, BE;

(72) Původce vynálezu:

Ven Daele Georges Henri Paul, Turnhout, BE;
Bosmans Jean-Paul René Marie André, Edegem, BE;
Van Laerhoven Willy Joannes Carolus, Beerse, BE;

(74) Zástupce:

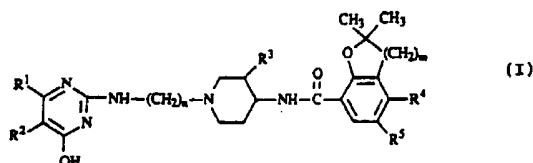
Čermák Karel dr., Národní tř. 32, Praha 1, 11000;

(54) Název vynálezu:

**Léčivo, levotočivý enantiomer derivátu
dimethylbenzofuranu nebo
dimethylbenzopyranu, způsob a meziprodukty
pro jeho výrobu a farmaceutické prostředky**

(57) Anotace:

Použití derivátů dimethylbenzofuranu nebo dimethylbenzopyranu obecného vzorce I, kde R¹ a R² představuje vždy atom vodíku nebo oba dohromady představují dvou vaznou skupinu vzorce -CH=CH-CH=CH-, -CH=C(Cl)-CH=CH- nebo -CH=CH-C(Cl)=CH-; n představuje číslo 2, 3 nebo 4; R³ představuje atom vodíku nebo methoxyskupinu; m představuje číslo 1 nebo 2; R⁴ představuje atom vodíku, aminoskupinu nebo alkylkarbonylaminoskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části; a R⁵ představuje atom vodíku nebo halogenu, nebo jejich farmaceuticky vhodných adičních solí s kyselinami nebo stereochemicky izomerních forem pro výrobu léčiva pro léčení poruch zprostředkovaných 5-HT₃. Levotočivé enantiomery derivátů vzorce I, způsob a meziprodukty pro jejich výrobu a farmaceutické prostředky na jejich bázi.



Léčivo, levotočivý enantiomer derivátu dimethylbenzofuranu nebo dimethylbenzopyranu, způsob a meziprodukty pro jeho výrobu a farmaceutické prostředky

5 Oblast techniky

Vynález se týká použití derivátů dimethylbenzofuranu a dimethylbenzopyranu pro výrobu léčiva pro léčení poruch zprostředkovaných 5-HT₃, některých z nich, jakožto nových sloučenin, způsob a meziproduktů pro jejich výrobu a farmaceutických prostředků na jejich bázi.

10

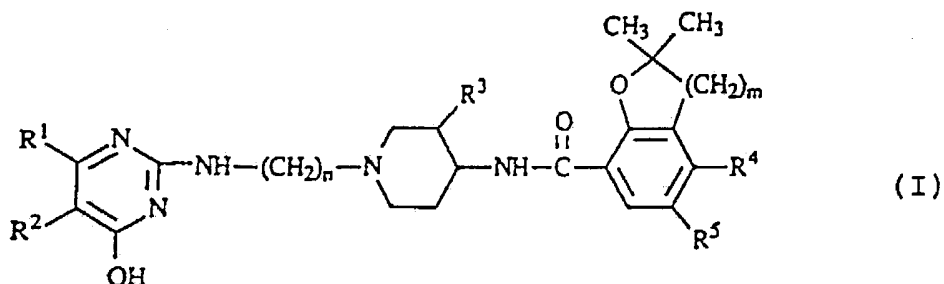
Dosavadní stav techniky

V přihlášce EP-0 389 037, publikované 26. září 1990, jsou popsány N-(3-hydroxy-4-piperidyl)-(dihydrobenzofuran, dihydro-2H-benzopyran nebo dihydrobenzodioxin)karboxamidové deriváty a v přihlášce EP-0 445 862, publikované 11. září 1991, jsou popsány N-(4-piperidyl)-(dihydrobenzofuran nebo dihydrobenzo-2H-benzopyran)karboxamidové deriváty. V obou těchto přihláškách se uvádí, že popsané sloučeniny vykazují stimulační vlastnosti na gastrointestinální motilitu. Dimethyldihydrobenzofuranové a dimethyldihydro-2H-benzopyranové deriváty podle tohoto vynálezu vykazují 5-HT₃-antagonismus.

20

Podstata vynálezu

25 Předmětem vynálezu je použití derivátů dimethylbenzofuranu nebo dimethylbenzopyranu obecného vzorce I



30 kde

R¹ a R² představuje vždy atom vodíku nebo oba dohromady představují dvou vaznou skupinu vzorce a, b nebo C

35 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ (a)
 $-\text{CH}=\text{C}(\text{Cl})-\text{CH}=\text{CH}-$ (b)
 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{Cl})=\text{CH}-$ (c);

n představuje číslo 2, 3 nebo 4;

40

R³ představuje atom vodíku nebo methoxyskupinu;

m představuje číslo 1 nebo 2;

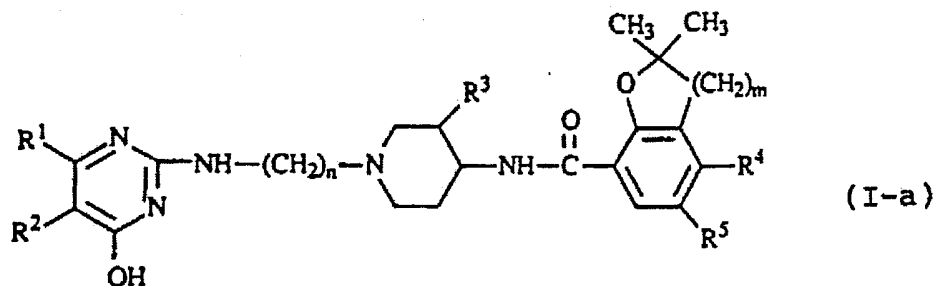
45 R⁴ představuje atom vodíku, aminoskupinu nebo alkylkarbonylaminoskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části; a

R^5 představuje atom vodíku nebo halogenu,

nebo jejich farmaceuticky vhodných adičních solí s kyselinami nebo stereochemicky izomerních forem pro výrobu léčiva pro léčení poruch zprostředkovaných 5-HT₃.

5

Předmětem vynálezu je dále také levotočivý enantiomer derivátu podle nároku 1 obecného vzorce I-a

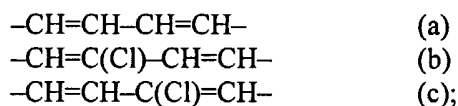


10

kde

R^1 a R^2 představuje vždy atom vodíku nebo oba dohromady představují dvou vaznou skupinu vzorce a, b nebo c

15



20 n představuje číslo 2, 3 nebo 4;

R^3 představuje methoxyskupinu a má cis-konfiguraci;

m představuje číslo 1 nebo 2;

25

R^4 představuje atom vodíku, aminoskupinu nebo alkylylkarbonylaminoskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části; a

R^5 představuje atom vodíku nebo halogenu,

30

nebo jejich farmaceuticky vhodná adiční sůl s kyselinou.

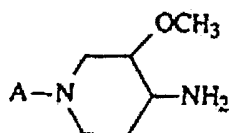
Dále je předmětem vynálezu také farmaceutický prostředek pro léčbu poruch zprostředkovaných 5-HT₃, jehož podstata spočívá v tom, že jako účinnou složku obsahuje výše uvedený enantiomer vzorce I-a.

35

Předmětem vynálezu jsou také deriváty dimethylbenzofuranu a dimethylbenzopyranu obecného vzorce I, kde R^3 představuje methoxyskupinu a má cis-konfiguraci a ostatní symboly mají význam uvedený výše, a jejich farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinami a stereochemicky izomerní formy pro použití při léčení poruch zprostředkovaných 5-HT₃.

40

Dále jsou předmětem vynálezu také enantiomericky obohacené nebo enantiomericky čisté cis-3-methoxy-4-aminopiperidiny obecného vzorce XIX-a



(XIX-a)

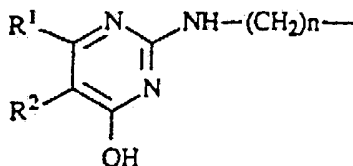
kde

- 5 A představuje atom vodíku, skupinu vzorce $-(CH_2)_n-NH_2$, $-(CH_2)_n-NH-P$, P^1 nebo L,

kde

- 10 P a P^1 nezávisle představuje vždy alkylkarbonylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, trihalogenmethylkarbonylskupinu, difenylmethylskupinu, trifenylmethylskupinu nebo arylmethylskupinu, v níž aryl představuje fenylskupinu, která je popřípadě substituována až 2 substituenty zvolenými ze souboru zahrnujícího alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a halogen a

- 15 L představuje zbytek obecného vzorce



kde

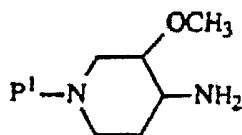
- 20 R^1 a R^2 představuje vždy atom vodíku nebo oba dohromady představují dvou vaznou skupinu vzorce a, b nebo c

- 25 $-CH=CH-CH=CH-$ (a)
 $-CH=C(Cl)-CH=CH-$ (b)
 $-CH=CH-C(Cl)=CH-$ (c);

n představuje číslo 2, 3 nebo 4;

- 30 přívláskem „enantiomericky obohacené“ jsou označovány sloučeniny vykazující enantiomerický nadbytek v rozmezí od >0 do 94 % a přívláskem „enantiomericky čisté“ jsou označovány sloučeniny vykazující enantiomerický nadbytek v rozmezí od 94 do 100 %, nebo jejich adiční soli s kyselinami, jako meziproducty pro výrobu derivátů dimethylbenzofuranu a dimethylbenzopyranu obecného vzorce I a jejich farmaceuticky vhodných adičních solí s kyselinami a stereochemicky izomerních forem.
- 35

Dále jsou předmětem vynálezu také enantiomericky obohacené nebo enantiomericky čisté cis-3-methoxy-4-aminopiperidiny podle nároku 8 obecného vzorce XIV-a



(XIV-a)

kde

5 P^1 představuje alkylkarbonylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, alkylové části, alkyloxykarbonylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, trihalogenmethylkarbonylskupinu, difenylmethylskupinu, trifenylmethylskupinu nebo arylmethylskupinu, v níž aryl představuje fenylyskupinu, která je popřípadě substituována až 2 substituenty zvolenými ze souboru zahrnujícího alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a halogen a

10 přívlastky „enantiomericky obohacený“ a „enantiomericky čistý“ mají význam uvedený výše, nebo jejich adiční soli s kyselinami, jako meziproducty pro výrobu derivátů dimethylbenzofuranu a dimethylbenzopyranu obecného vzorce I a jejich farmaceuticky vhodných adičních solí s kyselinami a stereochemicky izomerních forem.

15 Konečně je předmětem vynálezu také způsob výroby sloučeniny obecného vzorce I-a, jehož podstata spočívá v tom, že se

a) vychází z enantiomericky obohaceného nebo enantiomericky čistého meziproductu obecného vzorce XIX-a



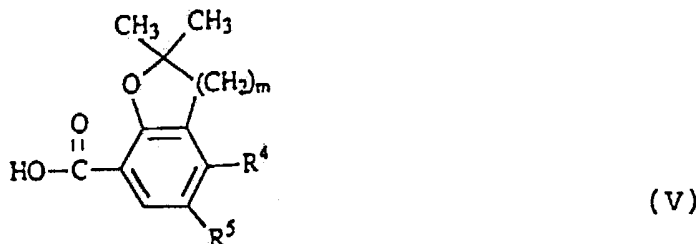
20

kde A představuje P^1 , kterýžto meziproduct má strukturu odpovídající obecného vzorce XIV-a



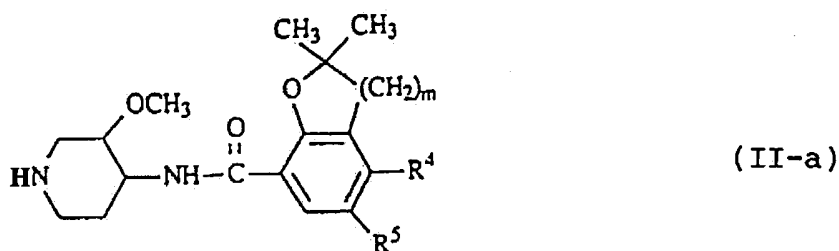
25

kde P^1 má význam uvedený výše; tento enantiomericky obohacený nebo enantiomericky čistý meziproduct obecného vzorce XIV-a se nechá reagovat s kyselinou obecného vzorce V



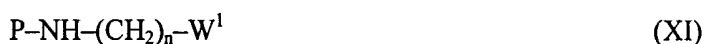
30

kde R^4 , R^5 a m mají význam uvedený výše, nebo jejím funkčním derivátem a potom se odstraní chránicí skupina P^1 , za vzniku enantiomericky čistého meziproductu obecného vzorce II-a

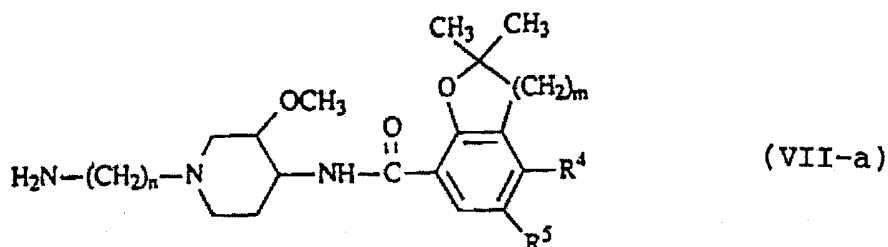


kde R^4 , R^5 a m mají význam uvedený výše; potom se

- 5 b) vzniklý enantiomericky obohacený nebo enantiomericky čistý meziprodukt obecného vzorce II-a N-alkyluje reakčním činidlem obecného vzorce XI



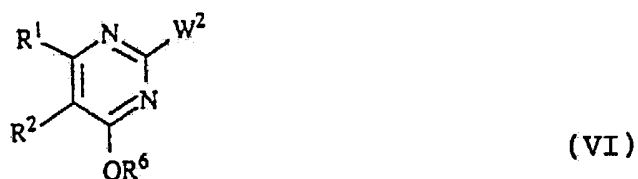
- 10 kde n má význam uvedený výše, P představuje chránicí skupinu definovanou výše a W^1 představuje odstupující skupinu, a potom se odstraní chránicí skupina P , za vzniku enantiomericky obohaceného nebo enantiomericky čistého meziproduktu obecného vzorce VII-a



15 kde R^4 , R^5 , m a n mají význam uvedený výše; potom se

- c) vzniklý enantiomericky obohacený nebo enantiomericky čistý meziprodukt obecného vzorce VII-a nechá reagovat s reakčním činidlem obecného vzorce VI

20



kde R^1 a R^2 mají význam uvedený výše, R^6 představuje atom vodíku nebo alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku a W^2 představuje vhodnou odstupující skupinu,

25

- a pokud je to zapotřebí, odštěpí se chránicí etherová funkční skupina, za vzniku požadované enantiomericky obohacené nebo enantiomericky čisté sloučeniny obecného vzorce I-a; a popřípadě se takto vzniklá enantiomericky obohacená sloučenina obecného vzorce I-a dále přečistí pro získání enantiomericky čisté sloučeniny obecného vzorce I-a a popřípadě se dále vzniklá sloučenina obecného vzorce I-a převede na svou terapeuticky účinnou netoxickou adiční sůl s kyselinou působením kyseliny nebo se naopak adiční sůl s kyselinou převede na volnou bázi působením alkálie, přičemž přívlastky „enantiomericky obohacený“ a „enantiomericky čistý“ mají význam uvedený výše.
- 30

Mezi poruchy zprostředkované 5-HT₃ spadají například úzkost, psychóza, deprese, schizofrenie, kognitivní poruchy, narkomanie, migréna, emise, syndrom podráždění střev a podobné poruchy. Při léčení se teplokrevným živočichům systemicky podává 5-HT₃-antagonisticky účinné množství sloučeniny obecného vzorce I.

5

Ve výše uvedených definicích a v následujícím textu se pod pojmem „halogen“ rozumí fluor, chlor, brom a jod, přednostně chlor. Pod pojmem „alkylskupina s 1 až 4 atomy uhlíku“ se rozumí nasycená uhlovodíková skupina s přímým nebo rozvětveným řetězcem obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, jako je methylskupina, ethylskupina, propylskupina, 1-methylethylskupina, butylskupina, 10 1-methylpropylskupina, 2-methylpropylskupina a 1,1-dimethylethylskupina, přednostně methylskupina. Pod označením „alkylskupina s 1 až 6 atomy uhlíku“ se rozumí výše uvedená alkylskupina s 1 až 4 atomy uhlíku a její vyšší homology obsahující 5 nebo 6 atomů uhlíku, jako je například pentylskupina nebo hexylskupina. Pod označením „alkylkarbonylskupina s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části“ se rozumí acylová skupina s přímým nebo rozvětveným řetězcem, jako je methylkarbonylskupina, ethylkarbonylskupina nebo propylkarbonylskupina, 15 přednostně methylkarbonylskupina.

Pod označením „farmaceuticky vhodná adiční sůl s kyselinou“ se rozumí netoxická terapeuticky účinná adiční sůl s kyselinou, kterou může sloučenina obecného vzorce I tvořit. Sloučeniny 20 obecného vzorce I, které mají bazické vlastnosti, je možno převádět na odpovídající terapeuticky účinné netoxické adiční soli s kyselinami tak, že se na sloučeninu ve formě volné báze obvyklým způsobem působí vhodným množstvím příslušné kyseliny. Jako příklady vhodných kyselin je možno uvést anorganické kyseliny, jako je například halogenovodíkové kyseliny, například kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková a podobné kyseliny, kyselina sírová, kyseliny 25 dusičná, kyselina fosforečná apod. nebo organické kyseliny, jako je například kyselina octová, kyselina propionová, kyselina hydroxyoctová, 2-hydroxypropanová kyselina, 2-oxopropanová kyselina, propandiová kyselina, butandiová kyselina, (Z)-2-butandiová kyselina, (E)-2-butandiová kyselina, 2-hydroxybutandiová kyselina, 2,3-dihydroxybutandiová kyselina, 2-hydroxy-30 1,2,3-propantrikarboxylová kyselina, cyklohexanamidosírová kyselina, 2-hydroxybenzoová kyselina, 4-amino-2-hydroxybenzoová kyselina a podobné kyseliny. Do rozsahu pojmu „farmaceuticky vhodné adiční soli“ spadají také solváty, které jsou sloučeniny obecného vzorce I schopny tvořit, jako jsou například alkoholáty a zejména hydráty.

Pod označením „stereochemicky izomerické formy“ se v tomto popisu rozumějí různé 35 izomerické formy, kterých mohou sloučeniny obecného vzorce I nabývat. Pokud není uvedeno nebo naznačeno jinak, rozumějí se pod chemickými názvy sloučenin směsi všech možných stereochemicky izomerických forem, přičemž tyto směsi obsahují všechny diastereomery a/nebo enantiomery základní molekulární struktury. Do rozsahu tohoto vynálezu spadají všechny stereochemicky izomerické formy sloučenin obecného vzorce I, ať již se vyskytují v čisté formě 40 nebo ve formě vzájemných směsí.

Ve výše a dále uvedených definicích se přívlastkem „enantiomericky čistý“ označují sloučeniny 45 vykazující enantiomerický nadbytek v rozmezí od přinejmenším 94 % (tj. od sloučenin obsahujících nejméně 97 % jednoho enantiomeru a nejvýše 3 % druhého enantiomeru) do enantiomerického nadbytku 100 % (tj. do sloučenin obsahujících 100 % jednoho enantiomeru a žádný druhý enantiomer). Zejména se tímto přívlastkem označují sloučeniny vykazující enantiomerický nadbytek v rozmezí od 96 do 100 %, zvláště pak od 98 do 100 %. Přívlastkem „enantiomericky obohacený“ se označují sloučeniny, vykazující enantiomerický nadbytek v rozmezí od 0 do asi 94 %. Přívlastků „diastereomericky čistý“ a „diastereomericky obohacený“ 50 se v tomto textu používá v podobném smyslu a volí se v závislosti na hodnotě diastereomerického nadbytku příslušné směsi.

Zajímavými sloučeninami z hlediska použití jako antagonistů 5-HT₃ jsou sloučeniny obecného vzorce I, kde R⁵ představuje halogen, přednostně chlor.

55

Dalšími zajímavými sloučeninami z hlediska použití jako antagonistů 5-HT₃ jsou sloučeniny obecného vzorce I, kde R⁴ představuje atom vodíku nebo aminoskupinu.

5 Ještě zajímavějšími sloučeninami z hlediska použití jako antagonistů 5-HT₃ jsou sloučeniny obecného vzorce I, kde R¹ a R² představuje vždy atom vodíku, n představuje číslo 2 nebo 3, R³ představuje methoxyskupinu a vykazuje konfiguraci cis, m představuje číslo 1, R⁴ představuje aminoskupinu a R⁵ představuje halogen.

10 Obzvláště zajímavými sloučeninami z hlediska použití jako antagonistů 5-HT₃ jsou ty ze zajímavých sloučeniny obecného vzorce I, kde R³ představuje methoxyskupinu a vykazuje konfiguraci cis a které jsou levotočivé.

Přednostními sloučeninami jsou

15 (-)-cis-4-amino-5-chlor-2,3-dihydro-N-[1-[3-[(3,4-dihydro-4-oxo-2-pyrimidinyl)-amino]propyl]-3-methoxy-4-piperidyl]-2,2-dimethyl-7-benzofurankarboxamid a

(-)-cis-4-amino-5-chlor-N-[1-[2-[(3,4-dihydro-4-oxo-2-pyrimidinyl)amino]ethyl]-2,3-dihydro-3-methoxy-4-piperidyl]-2,2-dimethyl-7-benzofurankarbosamid

20

a jejich farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinami.

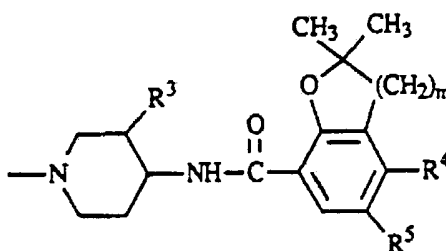
25 Sloučeniny obecného vzorce I, kde R³ představuje methoxyskupinu a vykazuje cis-konfiguraci, je možno charakterizovat obecným vzorcem I-a. V dalším textu jsou meziproducty, v nichž R³ představuje methoxyskupinu, přičemž, pokud je to možné, vykazuje cis-konfiguraci, označovány příponou -a za číselným označením.

30 Levotočivé enantiomery sloučenin obecného vzorce I, kde R³ představuje methoxyskupinu a má cis konfiguraci, tj. levotočivé enantiomery sloučenin obecného vzorce I-a, jsou považovány za nové látky, které rovněž tvoří součást tohoto vynálezu.

35 Sloučeniny obecného vzorce I je možno obecně vyrábět o sobě známými postupy, jako jsou postupy popsané v EP-0 389 037, a alternativními postupy známými v tomto oboru. Některé meziproducty obecného vzorce II, III, IV, V, VI, VII, IX, X a XIII jsou popsány v přihláškách EP-0 389 037, EP-0 445 862 a EP-0 076 35. Některé způsoby výroby sloučenin obecného vzorce I, zejména sloučenin obecného vzorce I-a a nových meziproductů jsou popsány dále.

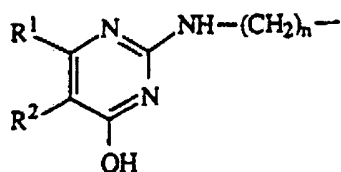
40 Při dále uvedených preparativních postupech se reakční producty mohou izolovat z reakční směsi a popřípadě dále čistit o sobě známými postupy, jako je například krystalizace, destilace, extrakce, trituration a chromatografie.

Pro zjednodušení strukturních vzorců sloučenin obecného vzorce I a některých výchozích látek a meziproductů pro jejich výroby je zbytek vzorce



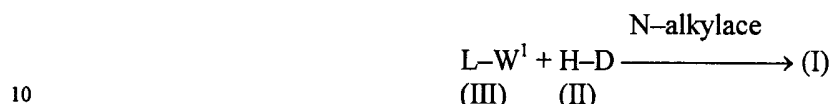
45

dále označován symbolem D a zbytek vzorce



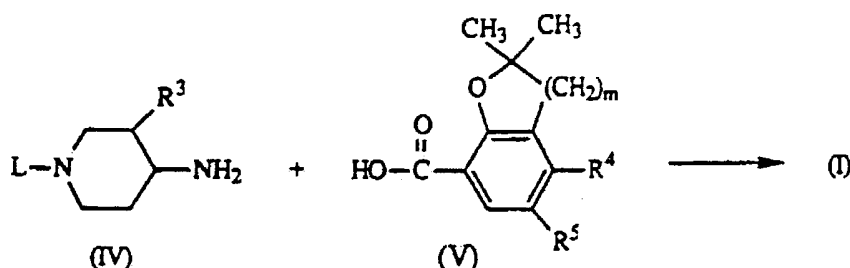
symbolem L.

- 5 Sloučeniny obecného vzorce I je možno vyrábět N-alkylací piperidinu obecného vzorce II meziproductem obecného vzorce III podle rovnice



15 Symbolem W^1 , který je obsažen ve sloučenině obecného vzorce III použité na reakci se sloučeninou obecného vzorce II, je označena vhodná odstupující skupina, jako je například halogen, například chlor, brom nebo jod, nebo sulfonyloxyskupina, například methansulfonyloxyskupina, 4-methylbensulfonyloxyskupina a podobné odstupující skupiny. Stejný význam má tento symbol i v dále uvedených schématech. N-alkylační reakce sloučeniny obecného vzorce II se sloučeninou obecného vzorce III se účelně provádí o sobě známými alkylačními postupy.

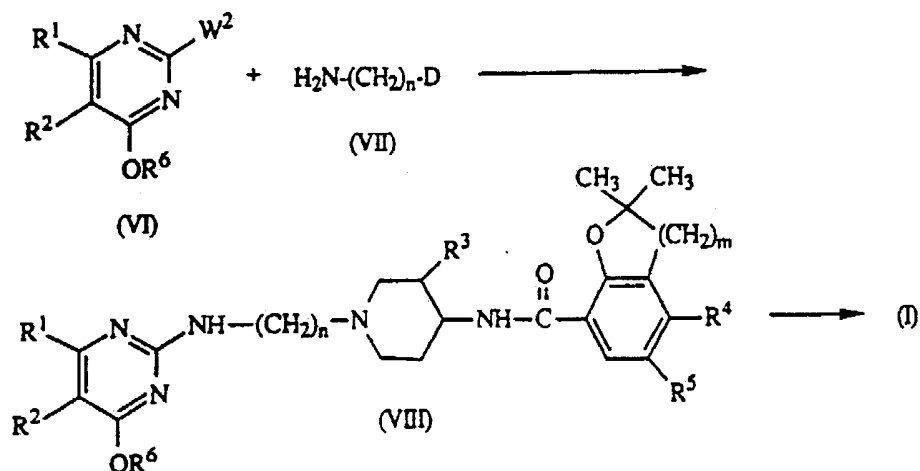
- 20 Sloučeniny obecného vzorce I je také možno vyrábět N-acylací aminu obecného vzorce IV karboxylovou kyselinou obecného vzorce V nebo jejím funkčním derivátem, jako je acylhalogenid, symetrický nebo směsný anhydrid nebo ester, přednostně aktivovaný ester. I tato reakce se provádí způsoby známými v tomto oboru.



25 V průběhu reakce může být žádoucí chránit aminoskupinu a hydroxyskupinu, aby se zabránilo nežádoucím vedlejším reakcím. Jako vhodné chránicí skupiny je možno uvést snadno odstranitelné skupiny, jako je alkylkarbonylskupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, alkoxykarbonylskupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, fenylmethylskupina, terc.butylskupina a podobné chránicí skupiny.

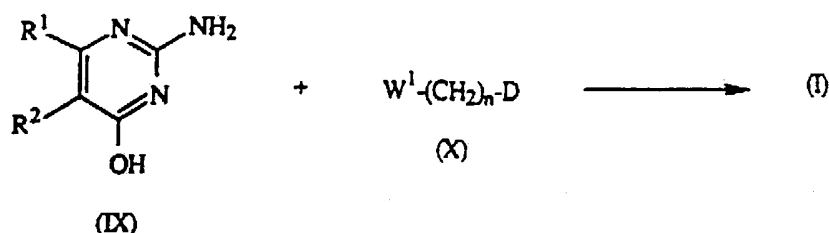
35 Sloučeniny obecného vzorce I je také možno vyrábět N-alkylací meziproductu obecného vzorce VII alkylačním činidlem obecného vzorce VI, kde R^6 představuje atom vodíku nebo alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku a W^2 představuje vhodnou odstupující skupinu, jako je například halogen, například chlor, brom nebo jod; sulfonyloxyskupina, například methansulfonyloxyskupina, 4-methylbensulfonyloxyskupina; alkoxykupina s 1 až 6 atomy uhlíku, například methoxykupina nebo ethoxykupina; alkylthioskupina s 1 až 6 atomy uhlíku, například methylthioskupina nebo ethylthioskupina. Pokud R^6 představuje alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, vznikne meziproduct obecného vzorce VIII, který je možno následně převést na výslednou sloučeninu odštěpením chránicí etherové funkční skupiny. Toto štěpení se může provádět tak, že

se na meziprodukt obecného vzorce VIII působí kyselinou, například halogenovodíkovou kyselinou, jako je kyselina chlorovodíková.



5

Sloučeniny obecného vzorce I je alternativně možno vyrobit také N-alkylací 2-aminopyridinu obecného vzorce IX meziproduktem obecného vzorce X.



10

Alkylace sloučeniny obecného vzorce VI sloučeninou obecného vzorce VII a sloučeniny obecného vzorce IX sloučeninou obecného vzorce X je možno provádět způsoby známými v tomto oboru, například tak, že se reakční složky spolu míchají a popřípadě zahřívají bez rozpouštědla nebo ve směsi s inertním organickým rozpouštědlem, jako je například alkohol, například 2-propanol nebo butanol, bipolární aprotické rozpouštědlo, například acetonitril a popřípadě za přítomnosti vhodné báze, například uhličitanu draselného.

15

Sloučeniny obecného vzorce I je možno mezi sebou vzájemně převádět o sobě známými reakcemi zahrnujícími transformace funkčních skupin.

20

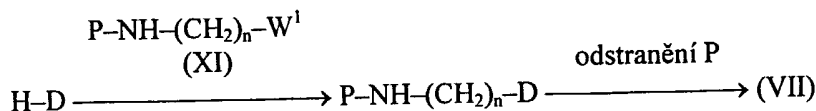
Aminoskupiny je možno provádět na alkykarbonylaminoskupiny s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části o sobě známými N-acylačními reakcemi a naopak alkykarbonylaminoskupiny s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části je možno převádět na aminoskupiny o sobě známými hydrolytickými reakcemi.

25

Sloučeniny obecného vzorce I, kde R^5 představuje atom vodíku je možno převádět na odpovídající sloučeniny, kde R^5 představuje halogen, o sobě známými halogenačními postupy.

30

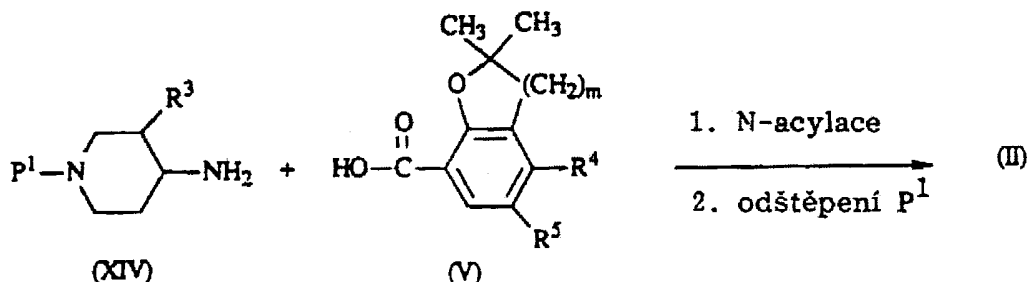
Meziprodukty obecného vzorce VII je možno vyrábět N-alkylací meziprodktu obecného vzorce II reakčním činidlem obecného vzorce XI, po které se v takto získaném meziprodktu obecného vzorce XIII odštěpí chránicí skupina P o sobě známým reakčním postupem.



5 Ve sloučeninách obecného vzorce XI a XIII a v jiných meziproductech obsahujících skupinu P, které se vyskytují v následujících schématech, představuje P vhodnou chránicí skupinu, kterou lze snadno odstranit například hydrogenolýzou nebo hydrolyzou. Jako přednostní chránicí skupiny je například možno uvést alkylkarbonylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, jako je například methylkarbonylskupina nebo ethylkarbonylskupina; alkoxykarbonylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, jako je například ethoxykarbonylskupina nebo 1,1'-dimethylethoxykarbonylskupina; trihalogenmethylkarbonylskupinu, jako je například trifluor-

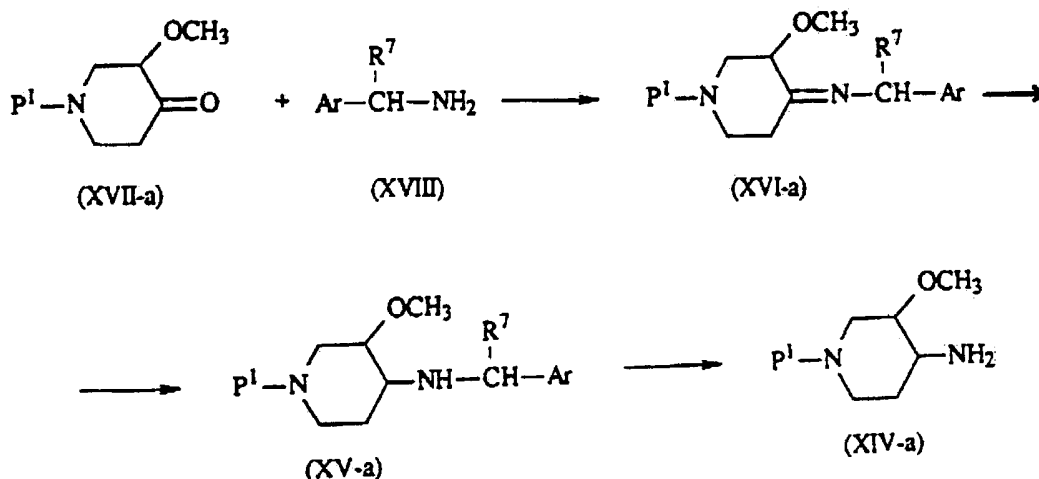
15 Meziproducty obecného vzorce II je možno získat z vhodně substituovaného piperidinu obecného vzorce XIV reakcí s intermediární kyselinou obecného vzorce V nebo jejím funkčním derivátem o sobě známým imidotvorným postupem, po němž se o sobě známým způsobem odštěpí chránicí skupina P¹. P¹ představuje snadno odstranitelnou chránicí skupinu, která má

20 stejný význam jako skupina P definovaná výše.



25 Meziproducty obecného vzorce XIV, kde R³ představuje methoxyskupinu a má konfiguraci cis, tj. 3-methoxy-4-aminopiperidiny obecného vzorce XIV-a je možno získat například katalytickou hydrogenací aminu obecného vzorce XVI-a, po které se sekundární amin obecného vzorce XV-a převede hydrogenolýzou na 3-methoxy-4-aminopiperidin obecného vzorce XIV-a. Iminy obecného vzorce XVI-a je možno vyrobit o sobě známými iminotvornými postupy z výchozího 3-methoxy-4-oxo-piperidinu obecného vzorce XVII-a a aminu obecného vzorce XVIII.

30



V meziproduktech obecného vzorce XVIII, XVI-a a XV-a představuje R^7 atom vodíku, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo hydroxyalkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku a Ar představuje fenylyskupinu, která je popřípadě substituována atomem halogenu, alkylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku nebo alkoxy-
 5 skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku; nebo naftylskupinu, která je popřípadě substituována atomem halogenu, alkylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku nebo alkoxy-
 skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku.

10 Reakční sekvenci začínající meziproduktem obecného vzorce XVII-a a končící meziproduktem obecného vzorce XIV-a je možno provádět bez izolace v jedné reakční nádobě.

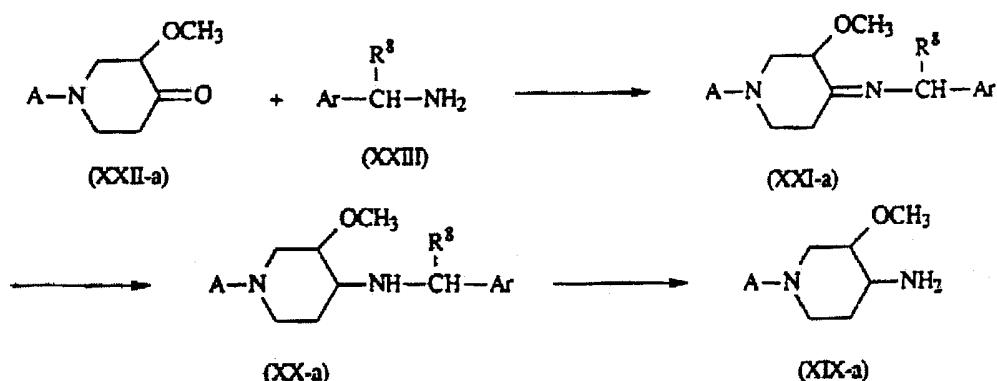
Enantiomericky obohacené nebo enantiomericky čisté meziprodukty obecného vzorce XV-a a XIV-a je možno vyrábět o sobě známými postupy.

15 Výchozí racemické 3-methoxy-4-oxopiperidiny obecného vzorce XVII-a nebo odpovídající ketal, jako je například dialkylketal s 1 až 6 atomy uhlíku v každém z alkylových zbytků, například 4,4-diethoxy-3-methoxypiperidin, je možno dělit na enantiomery a dále převádět na enantiomericky čisté cis-3-methoxy-4-aminopiperidiny obecného vzorce XIV-a způsobem
 20 popsaným výše. Oddělování enantiomerů je možno provádět například sloupcovou chromatografií na chirální stacionární fázi, jako je například Chiracell OD.

Intermediární iminy obecného vzorce XVI-a je alternativně možno připravovat za použití jednoho z enantiomerů chirálního aminu obecného vzorce XVIII, kde R^7 má význam uvedený
 25 výše, ale nepředstavuje vodík. Posledně uvedené aminy je možno charakterizovat obecným vzorcem XVIII-b a jedná se například o (-)-(R)- α -aminobenzenethanol nebo (+)-(S)- α -aminobenzenethanol. Tyto sloučeniny je možno hydrogenovat na diastereomerické aminy obecného vzorce XV-a, které se účelně rozdělují fyzikálními separačními metodami, jako je selektivní krystalizace nebo chromatografie. Hydrogenolytickým odštěpením arylmethylové skupiny (Ar-CH(R^7)-) z odpovídajících diastereomerických aminů obecného vzorce XV-a se
 30 získají odpovídající enantiomerické 3-methoxy-4-aminopiperidiny obecného vzorce XIV-a.

Při optimalizaci výše uvedeného sledu reakcí byl zjištěn ještě další způsob umožňující získat enantiomericky čisté 3-methoxy-4-aminopiperidiny obecného vzorce XIV-a. Pokud se nechá
 35 reagovat racemický keton, jako například 3-methoxy-4-oxopiperidin obecného vzorce XVII-a, s enantiomericky čistým chirálním aminem obecného vzorce XVIII-b, například (-)-(S)- α -methylbenzylaminem a takto vzniklý imin obecného vzorce XVI-a se posléze hydrogenuje, dalo by se očekávat, že diastereomerické aminy obecného vzorce XV-a vzniknou přibližně v poměru 1:1. S překvapením se však zjistilo, že po provedení tohoto reakčního sledu se diastereomerický poměr podstatně odlišuje od poměru 1:1. Jinými slovy, dojde k diastereomerickému obohacení
 40 aminů obecného vzorce XV-a nebo dokonce vzniknou čisté diastereomery. V průběhu této reakční sekvence dochází tedy ke konverzi jednoho diastereomeru na druhý konfigurační inverzí stereocentra nesoucího methoxyskupinu.

45 O toto zjištění se opírá nový způsob získání nových enantiomericky obohacených nebo enantiomericky čistých 3-methoxy-4-aminopiperidinů obecného vzorce XIV-a a obecněji meziproduktů obecného vzorce XIX-a, který je rovněž předmětem vynálezu. Tento způsob je podrobněji popsán dále.



Ve sloučeninách obecného vzorce XIX-a, XX-a, XXI-a a XXII-a představuje symbol A atom vodíku, skupinu vzorce $-(\text{CH}_2)_n\text{-NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-NH-P}$, P^1 nebo L, kde n, P, P^1 a L mají výše uvedení význam. Racemická směs 3-methoxy-4-oxopiperidinu obecného vzorce XXII-a se může nechat reagovat s jedním enantiomerem chirálního aminu obecného vzorce XXIII, kde R^8 představuje alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo hydroxyalkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, Ar představuje fenylskupinu, která je popřípadě substituována atomem halogenu, alkylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku nebo alkoxy skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku; nebo naftylskupinu, která je popřípadě substituována atomem halogenu, alkylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku nebo alkoxy skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, přičemž se získá diastereomerická směs intermediárního iminu obecného vzorce XXI-a. Tuto reakci je možno provádět za použití o sobě známých iminotvorných postupů, například tak, že se reakční složky míchají při teplotě zpětného toku v rozpouštědle, které je inertním vůči této reakci, jako je například aromatický uhlovodík, například methylbenzen, za použití Dean-Starkova odlučovače vody.

Imin obecného vzorce XXI-a je možno izolovat, a pokud je to zapotřebí, čistit, například sloupcovou chromatografií, destilací nebo krystalizací. Potom se může imin hydrogenovat za míchání pod atmosférou vodíku ve vhodném rozpouštědle, jako je například alkohol, například methanol nebo ethanol; ether, například tetrahydrofuran nebo 2,2'-oxybispropan; ester, například ethylacetát; nebo aromatický uhlovodík, například methylbenzen, za přítomnosti vhodného katalyzátoru, jako je například palladium na aktivním uhlí, platina na aktivním uhlíku, rhodium na uhlíku apod., přičemž se získá diastereomericky obohacený nebo diastereomericky čistý amin obecného vzorce XX-a.

Alternativně se intermediární imin obecného vzorce XXI-a neizoluje. V tomto případě se nechá racemická směs 3-methoxy-4-oxopiperidinu obecného vzorce XXII-a reagovat s jedním s enantiomerů chirálního aminu obecného vzorce XXIII za hydrogenačních podmínek, přičemž se získá diastereomericky obohacený nebo diastereomericky čistý intermediární amin obecného vzorce XX-a. Tato reakce se provádí za podobných reakčních podmínek, jako jsou podmínky uvedené výše. V tomto případě se však reakce přednostně provádí za přidání kyseliny, jako je kyselina octová, kyselina šťavelová, kyselina chloroctová, kyselina 2-hydroxy-1,2,3-propantrikarboxylová a zejména kyselina $(-)[\text{S}-(\text{R}^*,\text{R}^*)]$ -2,3-dihydroxybutandiová, zvláště pokud je rozpouštědlem alkohol.

V aminech obecného vzorce XXIII představuje R^8 účelně hydroxymethylskupinu, methylskupinu nebo ethylskupinu, zvláště pak methylskupinu a Ar přednostně představuje nesubstituovanou fenylskupinu nebo naftylskupinu, zejména fenylskupinu. Přednostními aminy obecného vzorce XXIII jsou enantiomery α -methylbenzylaminu, tj. $(-)(\text{S})$ - α -methylbenzylamin a $(+)(\text{R})$ - α -methylbenzylamin.

V průběhu hydrogenační reakce může někdy vzniknout malé množství trans-3-methoxy-4-aminoderivátu, které lze odstranit krystalizací nebo chromatografií.

Při přednostním způsobu výroby diastereomericky obohaceného nebo čistého aminu obecného vzorce XX-a se nejprve vyrobí imin obecného vzorce XXI-a s jedním enantiomerem α -methylbenzylaminu a potom se imin obecného vzorce XXI-a hydrogenuje mícháním v methylbenzenu pod atmosférou vodíku za použití rhodiového katalyzátoru.

Aby se zabránilo nežádoucímu přehydrogenování některých funkčních skupin v reakčních složkách a reakčních produktech, může být výhodné přidávat k reakční směsi katalytický jed, například thiofen, směsi chinolinu a síry apod. Reakční rychlost je možno povzbuzovat zvýšením tlaku a/nebo teploty.

Výsledný meziprodukt obecného vzorce XX-a vykazuje diastereomerický poměr, který se podstatně odlišuje od poměru 1:1. Jinými slovy, meziprodukt obecného vzorce XX-a je diastereomericky obohacený nebo diastereomericky čistý. Příslušné diastereomerické formy je popřípadě možno dále oddělovat za použití běžných fyzikálních metod, jako je chromatografie nebo frakční krystalizaci, popřípadě po předběžném vytvoření soli. Takto získané diastereomericky čisté aminy obecného vzorce XX-a je možno dále hydrogenolyzovat za účelem odstranění chirální pomocné skupiny $Ar-CH(R^b)-$, a tak se získají enantiomericky čisté 3-methoxy-4-aminopiperidiny obecného vzorce XIX-a.

Je pozoruhodné, že konfigurace stereocentra nesoucího methoxyskupinu, je určována konfigurací použitého enantiomericky čistého aminu obecného vzorce XVIII. Vhodnou volbou jednoho nebo druhého enantiomeru aminu obecného vzorce XXIII je tedy možno získat sloučeniny s oběma konfiguracemi tohoto stereocentra. Také je třeba uvést, že volby kyseliny používané v průběhu hydrogenace iminu může rovněž ovlivňovat do určité míry diastereomerický poměr aminů XIX-a. Také volba katalyzátoru může v jistém rozsahu ovlivnit množství vzniklého trans-4-amino-3-methoxyderivátu.

Diastereomericky obohacené a diastereomericky čisté meziprodukty obecného vzorce XX-a a enantiomericky obohacené nebo enantiomericky čisté meziprodukty obecného vzorce XIX-a a jejich farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinami jsou považovány za nové. Za nové jsou také považovány enantiomericky obohacené nebo enantiomericky čisté meziprodukty obecného vzorce II-a, IV-a, VII-a, X-a, XIII-a a XIV-a a jejich farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinami. Tyto meziprodukty je možno vyrobit výše popsaným způsobem z výchozích enantiomericky obohacených nebo enantiomericky čistých meziproduktů obecného vzorce XIV-a.

Tak je možno z výchozích enantiomericky obohacených nebo enantiomericky čistých meziproduktů popsaných výše, získat novým způsobem podle vynálezu enantiomericky obohacené nebo enantiomericky čisté sloučeniny obecného vzorce I-a, zejména levotočivé enantiomery sloučenin obecného vzorce I-a.

Je samozřejmé, že cis- a trans-diastereomerické racemáty sloučeniny obecného vzorce I, I-a nebo kteréhokoliv z ostatních meziproduktů je také možno štěpit na optické izomery cis-(+), cis-(-), trans-(+) a trans-(-) aplikací o sobě známých postupů. Diastereoizomery je možno separovat fyzikálními dělicími postupy, jako je selektivní krystalizace a chromatografie, například protiproudová distribuce a enantiomery je možno od sebe vzájemně oddělovat selektivní krystalizací odpovídajících diastereomerických solí s enantiomericky čistými kyselinami nebo jejich enantiomericky čistými deriváty.

Sloučeniny obecného vzorce I, jejich farmaceuticky vhodné soli a stereoizomerické formy jsou antagonisty receptoru 5-HT₃, což lze demonstrovat faktem, že jsou účinné například při

antagonizaci von Bezold–Jarishova chemoreflexu vyvolaného serotoninem u krys (Pharmacology and Toxicology, 70, Supp. II, 17 až 22 (1992)). Tato zkouška je popsána v příkladu 10.

5 Sloučeniny obecného vzorce I, zejména sloučeniny obecného vzorce I–a jsou účinné dlouhodobě. Kromě toho vykazují sloučeniny obecného vzorce I, zvláště pak sloučeniny obecného vzorce I–a vyšší stupeň kardiovaskulární bezpečnosti.

10 Díky své užitečné 5-HT₃-antagonistické účinnosti se výše popsané sloučeniny mohou zpracovávat na různé farmaceutické formy vhodné pro podávání pacientům. Při výrobě těchto farmaceutických prostředků se účinné množství konkrétně zvolené sloučeniny ve formě báze nebo adiční soli s kyselinou, jakožto účinné složky, dokonale smíchá s farmaceuticky vhodným nosičem, který může nabývat nejrůznějších forem, v závislosti na druhu prostředku požadovaného pro podávání.

15 Farmaceutické prostředky mají účelně podobu jednotkových dávkovacích forem, například pro orální podávání, rektální podávání nebo pro podávání ve formě parenterálních injekcí. Při výrobě prostředků v podobě orálních dávkovacích forem se například používá kteréhokoliv z obvyklých farmaceutických médií, jako jsou například voda, glyceroly, oleje, alkoholy apod., v případě orálních kapalných prostředků, jako jsou suspenze, sirupy, elixíry a roztoky; nebo pevných
20 nosičů, jako jsou škroby, cukry, kaolin, lubrikanty, pojiva, desintegrační činidla apod., v případě prášků, pilulí, kapslí nebo tablet. S ohledem na snadnost podávání představují tablety a kapsle nejvýhodnější orální jednotkovou dávkovací formu a při jejich výrobě se samozřejmě používá pevných farmaceutických nosičů. V případě parenterálních prostředků bude nosič obvykle zahrnovat sterilní vodu, přinejmenším jako hlavní složku, přestože mohou být přítomny i jiné
25 přísady, jejichž úkolem je například napomáhat rozpouštění. Tak se mohou vyrábět injekční roztoky, v nichž nosič zahrnuje roztok chloridu sodného, roztok glukózy nebo směs obou těchto roztoků. Mohou se také připravovat injekční suspenze, ve kterých lze používat vhodných kapalných nosičů, suspenzních činidel apod. V prostředcích, které se hodí pro perkutánní podávání, zahrnuje nosič popřípadě činidlo zvyšující penetraci a/nebo vhodné smáčedlo, přičemž
30 taková látka je popřípadě zkombinována s menšími množstvími vhodných přísad jakéhokoliv typu, které nemají významný škodlivý účinek na kůži. Takové přísady mohou usnadňovat podávání na kůži a/nebo mohou zjednodušovat výrobu požadovaných prostředků. Takové prostředky je možno podávat různými způsoby, například ve formě transdermálních náplastí, spot-on nebo mastí. Adičním solím s kyselinami sloučenin obecného vzorce I se dává ve
35 vodných prostředcích přednost, poněvadž mají vyšší rozpustnost ve vodě, než odpovídající volné báze.

Je obzvláště výhodné připravovat výše uvedené farmaceutické prostředky v jednotkové dávkovací formě, poněvadž se tím usnadní podávání a snáze je možno dosáhnout rovnoměrných dávek.
40 Pod pojmem „jednotková dávkovací forma“, jak se ho používá v tomto popisu a nárocích, se rozumějí fyzikálně oddělené jednotky vhodné jako jednotkové dávky, přičemž každá z těchto jednotek obsahuje předem určené množství účinné přísady vypočítané tak, aby se s ním dosáhlo požadovaného terapeutického účinku a kromě toho obsahuje požadovaný farmaceutický nosič. Jako příklady takových jednotkových dávkovacích forem je možno uvést tablety (včetně
45 rýhovaných a potahovaných tablet), kapsle, pilule, prášky, oplatky, injekční roztoky, suspenze, čajové lžičky, polévkové lžice apod. a jejich oddělené násobky.

Díky 5-HT₃-antagonistické účinnosti sloučenin obecného vzorce I a zejména nových sloučenin obecného vzorce I–a se těchto látek může používat při léčbě poruch zprostředkovaných 5-HT₃,
50 jako je úzkost, psychóza, deprese, (Arzneim. Forsch., 42 (1), 239 až 246 (1992)), schizofrenie, kognitivní poruchy, například zhoršení paměti (Arzneim. Forsch., 42 (1), 246 až 249 (1992)), narkomanie, migréna, emese, například emese vyvolané cytotoxickými léčivy nebo ozářením (Drugs 42(4), 551 až 568 (1991)), syndrom podráždění střev, zejména syndrom diarrheapredominantního podráždění střev a podobné poruchy. V důsledku toho je předmětem vynálezu také
55 způsob léčby teplotkových živočichů trpících chorobami zprostředkovanými 5-HT₃, jako je

úzkost, psychóza, deprese, schizofrenie, kognitivní poruchy, například zhoršení paměti, narkomanie, migréna, emese, například emese vyvolané cytotoxickými léčivy nebo ozářením, syndrom podráždění střev, zejména syndrom diarreapredominantního podráždění střev a podobné poruchy. Při tomto způsobu se teplokrevným živočichům systemicky podává 5-HT₃-antagonisticky účinné množství sloučeniny obecného vzorce I, její farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinou nebo stereoizomerické formy.

Sloučeniny obecného vzorce I jsou užitečné pro výrobu léčiv určených pro léčbu chorob zprostředkovaných 5-HT₃. Nové sloučeniny obecného vzorce I-a jsou užitečné jako léčiva.

Obecně se předpokládá, že účinná denní dávka účinné látky bude ležet přibližně v rozmezí od 0,001 do 50 mg/kg tělesné hmotnosti, přednostně přibližně od 0,02 do 5 mg/kg tělesné hmotnosti. Při léčení je možno účinnou přísadu podávat dva až čtyřikrát denně.

Vynález je blíže objasněn v následujících příkladech provedení. Tyto příklady mají výhradně ilustrativní charakter a rozsah vynálezu v žádném ohledu neomezují.

Příklady provedení vynálezu

A. Výroba meziproduktů

Příklad 1

a) 3,4,4-trimethoxy-1-(fenylmethyl)piperidin (0,676 mol) se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi dichlormethanu a methanolu v poměru 98 : 2, jako elučního činidla. Čisté frakce se spojí a zbaví rozpouštědla odpařením. Zbytek (směs enantiomerů) se rozdělí na enantiomery sloupcovou chromatografií na sloupci Chiracell OD za použití směsi hexanů a 2-propanolu v poměru 98,5 : 1,5, jako elučního činidla. Shromáždí se frakce odpovídající prvnímu píku v chromatogramu a rozpouštědlo z ní s odpaří. Vzorek se přečistí destilací (teplota varu za tlaku 67 Pa je 120 °C). Získá se 56 g (-)-3,4,4-trimethoxy-1-(fenylmethyl)piperidinu [α]₂₀^D = -54,00° (c = 0,5% v methanolu) (meziprodukt 1).

Frakce odpovídající druhému píku v chromatogramu se také shromáždí a zbaví rozpouštědla odpařením. Vzorek se přečistí destilací (tepla varu za tlaku 67 Pa je 120 °C). Získá se 64 g (+)-3,4,4-trimethoxy-1-(fenylmethyl)piperidinu [α]₂₀^D = 49,60° (c = 0,5% v methanolu) (meziprodukt 2).

b) Směs meziproduktu 1 (0,21 mol) v methanolu (600 ml) se hydrogenuje při teplotě 50 °C za použití 3 g 10% palladia na aktivním uhlí, jako katalyzátoru. Po absorpci jednoho ekvivalentu vodíku se katalyzátor odfiltruje a k filtrátu se přidá oxid vápenatý (0,63 mol). Reakční směs se míchá při teplotě místnosti a přikape se k ní ethylchlorformiát (0,63 mol). Potom se reakční směs dále 2 hodiny míchá při 50 °C a potom přes noc při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odpaří a ke zbytku se přidá benzylbenzen. Suspenze se přefiltruje a filtrát se odpaří. Zbytek se přečistí destilací. Získá se 32,6 g (63 %) (-)-ethyl-3,4,4-trimethoxy-1-piperidinkarboxylátu, [α]₂₀^D = -39,40° (c = 0,5% v methanolu) (meziprodukt 3).

c) Směs meziproduktu 3 (0,132 mol), 4-methylbenzensulfonové kyseliny (0,6 g) ve 2-propanonu (180 ml) a vodě (30 ml) se za míchání 18 hodin vaří pod zpětným chladičem. Potom se reakční směs ochladí a přidá se k ní N,N-diethylethanamin (0,6 ml). Rozpouštědlo se odpaří, přičemž teplota se udržuje pod 40 °C. Zbytek se rozpustí v dichlormethanu a vzniklý roztok se 2x promyje nasyceným roztokem chlorid sodného. Organická vrstva se oddělí, vysuší síranem hořečnatým, přefiltruje a zbaví rozpouštědla odpařením. Zbytek se přečistí destilací. Získá se

19,2 g (72,3 %) (–)-ethyl-3-methoxy-4-oxo-1-piperidinkarboxylátu, $[\alpha]_{20}^D = -44,40^\circ \text{C}$ (c = 0,5% v methanolu) (meziprodukt 4).

d) Směs meziproduktu 4 (0,095 mol) a benzenmethanaminu (0,11 mol) v methanolu (200 ml) se hydrogenuje za atmosférických podmínek za přítomnosti 10% palladia na aktivním uhlí (2 g), jako katalyzátoru, za přítomnosti 4% roztoku thiofenu v 2,2'-oxybispropanu (2 ml). Po spotřebování vodíku se katalyzátor odfiltruje a filtrát se odpaří. Zbytek se rozpustí v methanolu (250 ml) a vzniklý roztok se hydrogenuje při 50 °C za použití 10% palladia na aktivním uhlí (2 g), jako katalyzátoru. Po spotřebování jednoho ekvivalentu vodíku se katalyzátor odfiltruje a filtrát se odpaří. Zbytek se přečistí destilací (teplota varu za tlaku 13,3 Pa je 85 °C). Získá se 13,4 g (70 %) ethyl-(–)-cis-4-amino-3-methoxy-1-piperidinkarboxylátu, $[\alpha]_{20}^D = -78,9^\circ$ (c = 1% v methanolu) (meziprodukt 5).

Podobným způsobem, ale za použití meziproduktu 2 jako výchozí látky se také připraví (+)-ethyl-cis-4-amino-3-methoxy-1-piperidinkarboxylátu, $[\alpha]_{20}^D = -80,64^\circ$ (c = 0,6% v methanolu) (meziprodukt 6).

Příklad 2

a) Směs ethyl-3-methyl-4-oxo-1-piperidinkarboxylátu (0,5 mol), (–)-(S)- α -methylbenzenmethanaminu (0,53 mol), monohydrátu 4-methylbenzensulfonové kyseliny (1,25 g) a methylbenzenu (625 ml) se míchá a vaří pod zpětným chladičem za použití Dean-Starkova odlučovače vody po dobu 3 hodin. Reakční směs se odpaří a předestiluje. Získá se 121 g (79,5 %) (–)-ethyl-[cis(S)]-3-methoxy-4-[(1-fenylethyl)imino]-1-piperidinkarboxylátu (meziprodukt 7).

b) Směs meziproduktu 7 (0,4 mol) v methylbenzenu (750 ml) se hydrogenuje při teplotě místnosti a za atmosférického tlaku za přítomnosti rhodia na uhlíku (5 g), jako katalyzátoru. Po absorpci 1 ekvivalentu vodíku se katalyzátor odfiltruje a filtrát se odpaří. Zbytek se rozpustí v 4-methyl-2-pentanonu a působením jednoho ekvivalentu monohydrátu 4-methylbenzensulfonové kyseliny převede na sůl 4-methylbenzensulfonové kyseliny (1:1). Tato sůl se odfiltruje a vysuší. Získaná frakce se dvakrát překrystaluje ze směsi 2,2'-oxybispropanu a methanolu (250 ml/180 ml). Vysrážený produkt se odfiltruje a vysuší. Získá se 61,7 g (32,5 %), 4-methylbenzensulfonátu (1:1) (–)-ethyl[cis(S)]-3-methoxy-4-[(1-fenylethyl)amino]-1-piperidinkarboxylátu (meziprodukt 8), $[\alpha]_{20}^D = -62,16^\circ$ (c = 1% v methanolu).

Podobným způsobem, ale za použití (+)-(R)- α -methylbenzenmethanaminu, jako výchozí látky, se vyrobí 4-methylbenzensulfonátu (1:1) (+)-ethyl-[cis(R)]-3-methoxy-4-[(1-fenylethyl)amino]-1-piperidinkarboxylátu (meziprodukt 9); $[\alpha]_{20}^D = 62,79^\circ$ (c = 1 v methanolu).

Příklad 3

Směs 3-methoxy-4-oxo-1-piperidinkarboxylátu (0,2 mol), (–)-(S)- α -methylbenzenmethanaminu (0,4 mol) a (–)-[S-(R*,R*)]-2,3-dihydroxybutandiové kyseliny (0,2 mol) v methanolu (500 ml) se hydrogenuje při teplotě místnosti za atmosférického tlaku za přítomnosti 10% palladia na aktivním uhlí (2 g), jako katalyzátoru, za přítomnosti 4% roztoku thiofenu v 2,2'-oxybispropanu (2 ml). Po absorpci jednoho ekvivalentu vodíku se katalyzátor odfiltruje a filtrát se odpaří. Zbytek se rozdělí mezi methylbenzen a směs vody a hydroxidu amonného. Organická vrstva se oddělí, vysuší síranem hořečnatým, přefiltruje a zbaví rozpouštědla odpařením. Zbytek se rozpustí ve 4-methyl-2-pentanu a pomocí jednoho ekvivalentu monohydrátu 4-methylbenzensulfonové kyseliny převede na sůl 4-methylbenzensulfonové kyseliny (1:1). Tato sůl se odfiltruje a vysuší. Získaná frakce se překrystaluje ze směsi 2,2'-oxybispropanu a methanolu (500 ml/100 ml). Směs se 24 hodin míchá a sraženina se odfiltruje a vysuší za vakua

při 50 °C. Získá se 32 g 4-methylbensulfonátu (1:1) (-)-ethyl-[cis,(S)]-3-methoxy-4-[(1-fenylethyl)amino]-1-piperidinkarboxylátu (meziprodukt 8), $[\alpha]_{20}^D = -61,6^\circ$ (c = 0,5% v methanolu).

5 Podobným způsobem, ale za použití (+)-(R)- α -methylbenzenmethanaminu, jako výchozí látky, se vyrobí 4-methylbensulfonát (1:1) (+)-ethyl-[cis,(R)]-3-methoxy-4-[(1-fenylethyl)amino]-1-piperidinkarboxylátu (meziprodukt 9).

10 b) Meziprodukt 8 (0,067 mol) se převede na volnou bázi vodným amoniakem. Směs se extrahuje methylbenzenem a organická vrstva se oddělí, vysuší síranem hořečnatým, prefiltruje a zbaví rozpouštědla odpařením. Vodná báze získaná jako zbytek se rozpustí v methanolu (250 ml) a hydrogenuje při teplotě místnosti za atmosférického tlaku za přítomnosti 10% palladia na aktivním uhlí (2 g), jako katalyzátoru. Po absorpci jednoho ekvivalentu vodíku se katalyzátor odfiltruje a filtrát se odpaří. Zbytek se přečistí destilací (teplota varu za tlaku 13,3 Pa je 85 °C).
15 Získá se 9,9 g (79,2 %) ethyl-(-)-cis-4-amino-3-methoxy-1-piperidinkarboxylátu (meziprodukt 5).

Podobným způsobem, ale za použití meziproduktu 9, jako výchozí látky, se také připraví (+)-ethyl-cis-4-amino-3-methoxy-1-piperidinkarboxylát (meziprodukt 6).

20

Příklad 4

25 a) Směs 53,3 g ethyl-3-methoxy-4-oxo-1-piperidinkarboxylátu (popsaného v EP patentu č. 76 350), 33 g (-)-(R)- α -aminobenzenethanolu a 700 ml ethanolu se přes noc vaří pod zpětným chladičem. Potom se reakční směs ochladí a zbaví rozpouštědla odpařením. Zbytek se predestiluje, a tak se získá 59,1 g (92 %) ethyl-(R)-4-[2-hydroxy-1-fenylethyl)imino]-3-methoxy-1-piperidinkarboxylátu o teplotě varu 180 °C za tlaku $3,75 \cdot 10^{-4}$ Pa (meziprodukt 10).

30 b) Roztok 59,1 g meziproduktu 10 v 500 ml ethanolu se hydrogenuje za normálního tlaku a při teplotě místnosti za přítomnosti 2 g platiny na aktivním uhlí, jako katalyzátoru. Po absorpci vypočteného množství vodíku se katalyzátor odfiltruje a filtrát se odpaří. Zbytek se přečistí na silikagelu se zakotvenými amimoskupinami (NH₂-silikagel) za použití směsi dichlormethanu, cyklohexanu a methanolu v poměru 60 : 40 : 0,5, jako elučního činidla. Čisté frakce se spojí
35 a zbývá elučního činidla odpařením. Získá se 18 g (30 %) ethyl-(-)-[4(R),cis]-4-[(2-hydroxy-1-fenylethyl)amino]-3-methoxy-1-piperidinkarboxylátu, jako zbytek; $[\alpha]_{20}^D = -96,70^\circ$ (c = 0,5% v methanolu) (meziprodukt 11).

40 c) Roztok 18 g meziproduktu 11 ve 250 ml methanolu se hydrogenuje při teplotě místnosti za atmosférického tlaku za přítomnosti 10% palladia na aktivním uhlí (2 g), jako katalyzátoru. Po absorpci vypočteného množství vodíku se katalyzátor odfiltruje a filtrát se odpaří. Zbytek se přečistí destilací. Získá se 6,2 g (55 %) ethyl-(-)-cis-4-amino-3-methoxy-1-piperidinkarboxylátu (meziprodukt 5).

45

Příklad 5

50 a) 4-amino-5-chlor-2,3-dihydro-2,2-dimethyl-7-benzofurankarboxylová kyselina (popsaná v EP-0 389 037) (0,05 mol) se rozpustí ve směsi N,N-diethylethanaminu (7 ml) a trichlormethanu (250 ml). K roztoku se přidá ethylkarbonochloridát (0,05 mol) po kapkách při teplotě nižší než 10 °C. Reakční směs se 30 minut míchá při teplotě nižší než 10 °C a potom se vzniklá směs přidá k roztoku meziproduktu 5 (0,047 mol) v trichlormethanu (250 ml) za míchání při 10 °C. Reakční směs se 30 minut míchá při teplotě místnosti a potom se promyje vodou, 5% roztokem hydroxidu sodného a znovu vodou. Organická vrstva se oddělí, vysuší síranem

hořečnatý, přefiltruje a zbaví rozpouštědla odpařením. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi dichlormethanu a methanolu v poměru 98 : 2, jako elučního činidla. Čisté frakce se spojí a zbaví rozpouštědla odpařením. Získá se 19 g (94 %) (+)-ethyl-cis-4-[(4-amino-5-chlor-2,3-dihydro-2,2-dimethyl-7-benzofuryl)karbonylamino]-3-methoxy-1-piperidinkarboxylátu (meziprodukt 12).

b) Směs meziproduktu 12 (0,045 mol) a hydroxidu draselného (0,45 mol) v 2-propanolu (300 ml) se míchá a vaří 12 hodin pod zpětným chladičem. Reakční směs se ochladí a zbaví rozpouštědla odpařením. Ke zbytku se přidá voda (100 ml) a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se rozdělí mezi dichlormethan a vodu. Organická vrstva se oddělí, promyje vodou, vysuší síranem hořečnatým, přefiltruje a zbaví rozpouštědla odpařením. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi dichlormethanu, methanolu nasyceného amoniakem v poměru 97 : 3, jako elučního činidla. Čisté frakce se spojí a zbaví rozpouštědla odpařením. Zbytek se vysuší za vakua při 50 °C, a tak se získá 12,5 g (+)-cis-4-amino-5-chlor-2,3-dihydro-N-(3-methoxy-4-piperidyl)-2,2-dimethyl-7-benzofurankarboxamidu (meziprodukt 13); (výtěžek 77,2 %); $[\alpha]_{20}^{365} = 33,40^\circ$ (c = 0,5% v methanolu).

Příklad 6

a) Směs meziproduktu 13 (0,017 mol), ethyl-(2-chlorethyl)karbamátu (0,02 mol) a N,N-diethylethanaminu (0,022 mol) v N,N-dimethylformamidu (150 ml) se 72 hodin míchá při 70 °C. Reakční směs se ochladí a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se rozdělí mezi dichlormethan a vodu. Organická vrstva se oddělí, vysuší síranem hořečnatým, přefiltruje a zbaví rozpouštědla odpařením. Zbytek se přečistí na silikagelu umístěném na skleněném filtru za použití směsi dichlormethanu a methanolu v poměru 97 : 3, jako elučního činidla. Čisté frakce se spojí a zbaví rozpouštědla odpařením. Získá se 5 g (63 %) (+)-ethyl-cis-[2-[4-[(4-amino-5-chlor-2,3-dihydro-2,2-dimethyl-7-benzofuryl)karbonyl]amino]-3-methoxy-1-piperidyl]ethyl]karbamátu; $[\alpha]_{20}^D = 1,20^\circ$ (c = 0,5% v methanolu) (meziprodukt 14).

b) Směs meziproduktu 14 (0,0106 mol) a hydroxidu draselného (0,106 mol) v 2-propanolu (45 ml) se míchá a vaří 4 hodiny pod zpětným chladičem. Reakční směs se ochladí a zbaví rozpouštědla odpařením. Ke zbytku se přidá voda, směs se promíchá a potom znovu odpaří. Zbytek se rozpustí v dichlormethanu a vzniklý roztok se promyje malým objemem vody, vysuší síranem hořečnatým, přefiltruje a zbaví rozpouštědla odpařením. Zbytek se přečistí na silikagelu umístěném na skleněném filtru za použití směsi dichlormethanu, methanolu a methanolu s amoniakem v poměru 90 : 9 : 1, jako elučního činidla. Čisté frakce se spojí a zbaví rozpouštědla odpařením. Získá se 3,2 g (76 %) (-)-cis-4-amino-N-[1-(2-aminoethyl)-3-methoxy-4-piperidyl]-5-chlor-2,3-dihydro-2,2-dimethyl-7-benzofurankarboxamidu; $[\alpha]_{20}^D = -1,50^\circ$ (c = 0,2 % v methanolu) (meziprodukt 15).

Příklad 7

a) Směs meziproduktu 13 (0,023 mol) a 2-propennitrilu (0,028 mol) ve 2-propanolu (150 ml) se 16 hodin za míchání vaří pod zpětným chladičem. Potom se reakční směs ochladí a zbaví rozpouštědla odpařením. Získá se 8 g (85,5 %) (-)-cis-4-amino-5-chlor-N-[1-(2-kyanoethyl)-3-methoxy-4-piperidyl]-2,3-dihydro-2,2-dimethyl-7-benzofurankarboxamidu; $[\alpha]_{20}^D = -1,60^\circ$ (c = 0,5% v methanolu) (meziprodukt 16).

b) Směs meziproduktu 16 (0,02 mol) v methanolu (250 ml) a tetrahydrofuranu (100 ml) se hydrogenuje za atmosférických podmínek za použití Raneyova niklu jako katalyzátoru (3 g). Po spotřebování 2 ekvivalentů vodíku se katalyzátor odfiltruje a filtrát se odpaří. Získá se 7 g

(85,2 %) (–)-cis-4-amino-N-[1-(3-aminopropyl)-3-methoxy-4-piperidyl]-5-chlor-2,3-dihydro-2,2-dimethyl-7-benzofurankarboxamidu (meziprodukt 17).

5 Příklad 8

a) Meziprodukt 17 (0,769 mol) se rozpustí v 1-butanolu (2 310 ml) (reakční směs je třeba zahřívát na 50 °C). Potom se ke směsi přidá uhličitan draselný (1,538 mol) při 30 °C (heterogenní směs). Dále se přidá 2-chlor-4-methoxypyrimidin (0,960 mol) a reakční směs se zahřeje na teplotu zpětného toku (104 °C). Potom se reakční směs za míchání 11 hodin vaří pod zpětným chladičem. Potom se směs nechá zchladnout na 20 °C, přidá se k ní voda (769 ml) a pokračuje se v míchání po dobu 15 minut. Oddělí se vrstvy a organická vrstva se odpaří za tlaku 221 Pa a při teplotě 60 °C. Získá se 458,9 g (92,1 %) (±)-cis-4-amino-5-chlor-2,3-dihydro-N-[3-methoxy-1-[3-[(4-methoxy-2-pyrimidyl)amino]propyl]-4-piperidyl]-2,2-dimethyl-7-benzofurankarboxamidu (meziprodukt 18).

b) Kyselina chlorovodíková v 2-propanolu (434 ml) se v průběhu 15 minut přikape k roztoku meziproduktu 18 (0,769 mol) v 4-methyl-2-pentanonu (3 845 ml) za míchání při 15 až 20 °C (reakční směs je třeba chladit ledovou lázní). Potom se reakční směs 1 hodinu míchá při 15 °C. Vyloučená sraženina se odfiltruje, promyje 4-methyl-2-pentanolem (769 ml) a vysuší za vakua při 50 °C. Získá se 425,9 g (93,6 %) dihydrochloridu (±)-cis-4-amino-5-chlor-2,3-dihydro-N-[3-methoxy-1-[3-[(4-methoxy-2-pyrimidyl)amino]propyl]-4-piperidyl]-2,2-dimethyl-7-benzofurankarboxamidu (meziprodukt 19).

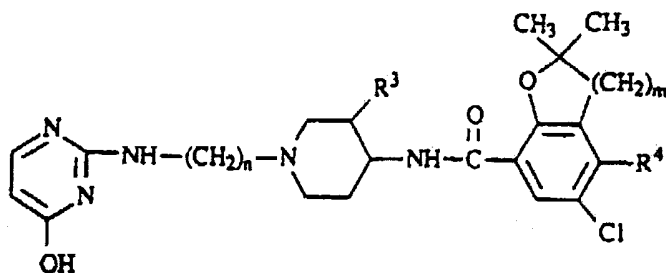
25 B. Výroba konečných sloučenin

Příklad 9

30 Směs meziproduktu 17 (0,017 mol) a 2-methylthio-4-pyrimidinonu (0,022 mol) v acetonitrilu (300 ml) se za míchání 16 hodin vaří pod zpětným chladičem. Přidá se další 2-methylthio-4-pyrimidinon (2 g) a reakční směs se za míchání dalších 16 hodin vaří pod zpětným chladičem. Potom se reakční směs ochladí a zbaví rozpouštědla odpařením. Zbytek se přečistí na silikagelu umístěném ve skleněném filtru. Jako elučního činidla se použije směs dichlormethanu, methanolu a methanolu s amoniakem v poměru 90 : 9 : 1. Čisté frakce se spojí a zbaví rozpouštědla odpařením. Zbytek se trituruje v 2,2'-oxybispropanu. Vzniklá pevná látka se odfiltruje a vysuší za vakua při teplotě místnosti. Získá se 2,65 g (29,7 %) (–)-cis-4-amino-5-chlor-2,3-dihydro-N-[1-[3-[(3,4-dihydro-4-oxo-2-pyrimidyl)amino]propyl]-3-methoxy-4-piperidyl]-2,2-dimethyl-7-benzofurankarboxamidu o teplotě tání 164,3 °C; $[\alpha]_{20}^D = -17,54^\circ$ (c = 1% v methanolu) (sloučenina 1).

Stejným způsobem se vyrobí sloučeniny uvedené v tabulce I.

Tabulka I



Slouč. č.	R ³	R ⁴	n	m	Fyzikální vlastnosti
1	OCH ₃	NH ₂	3	1	cis; t.t. 164,3 °C; [α] ^D ₂₀ = -17,54° (c = 1% methanol)
2	OCH ₃	NH ₂	2	1	cis; t.t. 179,9 °C; [α] ³⁶⁵ ₂₀ = -156,45° (c = 0,1% CH ₃ OH)
3	OCH ₃	NH ₂	3	1	cis; t.t. 164,3 °C; [α] ^D ₂₀ = 17,21° (c = 1% CH ₃ OH)
4	OCH ₃	NH ₂	2	1	cis; [α] ³⁶⁵ ₂₀ = -158,53° (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. 106,1 °C

5

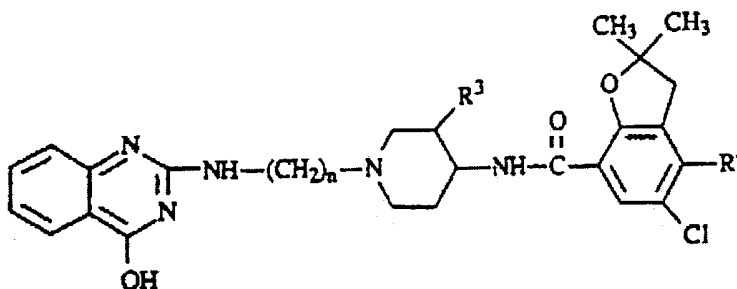
Příklad 10

Směs 4,15 g 2-chlor-4-hydroxychinalolinu, 4,57 g 4-amino-N-[1-(3-aminopropyl)-4-piperidyl]-5-chlor-2,3-dihydro-2,2-dimethyl-7-benzofurankarboxamidu (popsaného v EP-0 445 862) a 0,80 g oxidu vápenatého se 1 hodinu míchá při 140 °C. Vzniklá reakční směs se rozpustí ve směsi chlormethanu a methanolu. Výsledná směs se promyje vodou, vysuší, přefiltruje a odpaří. Zbytek se 2 x přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi dichlormethanu a methanolu s amoniakem v poměru 90 : 10 a potom směsi dichlormethanu a methanolu s amoniakem v poměru 88 : 12, jako elučního činidla. Z požadované frakce se odpaří eluční činidlo a zbytek se povaří s 2,2'-oxybispropanem. Produkt se odfiltruje a vysuší. Získá se 3,2 g (50,8 %) 4-amino-5-chlor-2,3-dihydro-N-[1-[3-[(4-hydroxy-2-chinazolinyl)-amino]propyl]-4-piperidyl]-2,2-dimethyl-7-benzofurankarboxamidu o teplotě tání 159,6 °C; (sloučenina 12).

20

Stejným způsobem se vyrobí sloučeniny uvedené v tabulce II.

Tabulka II



Slouč. č.	R ³	R ⁴	n	Fyzikální 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

5

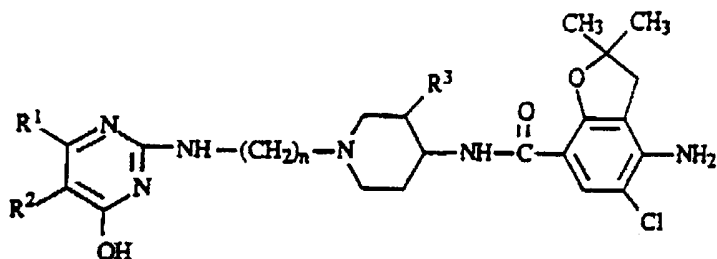
Příklad 11

Směs 2,6 g 2,6-dichlor-4-chinazolinolu (popsaného v J. Med. Chem. 1968, str. 130), 3,7 g 4-amino-N-[1-(2-aminoethyl)-4-piperidyl]-5-chlor-2,3-dihydro-2,2-dimethyl-7-benzofurankarboxamidu (popsaného v EP 0 445 862), 0,8 g oxidu vápenatého a 5,64 g N,N-dimethylacetamidu se 3 hodiny míchá při 140 °C. Potom se reakční směs ochladí, zbaví rozpouštědla odpařením a zbytek se vyjme do směsi dichlormethanu a methanolu. Vzniklá směs se promyje vodou a částečně vysrážený produkt se odfiltruje (první frakce). Organická vrstva se dekantuje, vysuší, přefiltruje a odpaří (druhá frakce). Tyto frakce se spojí a 2 x přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi dichlormethanu a methanolu s amoniakem v poměru 92 : 8, jako elučního činidla. Z požadované frakce se odpaří eluční činidlo a zbytek se nechá vykrytalizovat z acetonitrilu. Produkt se odfiltruje při 0 °C a vysuší za vakua při 60 °C. Získá se 1 g (18,3 %) 4-amino-5-chlor-N-[1-[2-[(6-chlor-4-hydroxy-2-chinazolinyl)-amino]ethyl]-4-piperidyl]-2,3-dihydro-2,2-dimethyl-7-benzofurankarboxamidu o teplotě tání 206,6 °C; (sloučenina 21).

20

Stejným způsobem se vyrobí sloučeniny uvedené v tabulce III.

Tabulka III



Slouč. č.	R ¹ , R ²	R ³	n	Fyzikální 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

5

Příklad 12

10 K meziprojektu 19 (0,72 mol) se přidá voda (2 880 ml), což má za následek úplné rozpuštění meziprojektu 19. Ke vzniklému roztoku se přikape kyselina chlorovodíková (193 ml). Reakční směs se zahřeje na teplotu zpětného toku (95 °C). Potom se reakční směs za míchání 24 hodin vaří pod zpětným chladičem. Při teplotě zpětného toku se přidá další kyselina chlorovodíková (128,6 ml). Reakční směs se za míchání 2,5 hodiny vaří pod zpětným chladičem. Potom se vypne topení a ke směsi se přidá dichlormethan (360 ml). Oddělí se vrstva a k vodné fázi se přidá dichlormethan (1 080 ml). Vzniklá dvoufázová směs se při teplotě 20 až 25 °C zalkalizuje hydroxidem amonným (433 ml) až do dosažení pH nad 10 (alkalizace se provádí v průběhu 30 minut a reakční směs je přitom zapotřebí zvnějšku chladit). Směs, která je zpočátku homogenní poskytne při pH 6 až 7 sraženinu, která se při vyšším pH opět rozpustí. Oddělí se vrstvy a vodná vrstva se extrahuje dichlormethanem (360 ml). Organické extrakty se spojí, vysuší, přefiltrují a odpaří za sníženého tlaku při 40 °C. Zbytek se vysuší za vakua při 40 °C. Získá se 321,2 g (88,3 %) (-)-cis-4-amino-5-chlor-N-[1-[3-[(3,4-dihydro-4-oxo-2-pyrimidinyl)amino]propyl]-3-methoxy-4-piperidyl]-2,3-dihydro-2,2-dimethyl-7-benzofuran-karboxamidu (sloučenina 1).

25 C. Farmakologický příklad

Příklad 13

30 von Bezold-Jarishův test

Samci spontánně hypertenzních krys (o stáří asi 6 měsíců) se anestetizují inhalováním etheru. Potom se jim nařízne femorální vena a arterie, které se kanylují poletylenovými katétry. Do ran okolo kanyl se podá 20% lidokain za účelem lokální analgesie.

35

Zvířata se izolují v Bollmanových klecích a arteriální katétr se připojí k zařízení pro měření krevního tlaku. Měří se systolický tlak. Když zvířata plně nabydou vědomí, podá se jim katétrelem ve femorální větvi kontrolní injekce serotoninu (0,04 mg/kg). Odpověď systolického krevního tlaku na intravenózní injekci serotoninu za normálních podmínek zahrnuje tři fáze: 1. krátký a prudký pokles (von Bezold-Jarishův reflex), 2. zvýšení a 3. dlouhodobé snížení systolického krevního tlaku. Za měřítku 5-HT₃-antagonismu se považuje inhibice prvního ostrého poklesu krevního tlaku (von Bezold-Jarishova reflexu). Určitou dobu po podání kontrolní injekce

40

serotoninu se zvířatům intraperitoneálně vstříkne zkoušená sloučenina. Po 30 minutách se zvířatům znovu intravenózně injikuje serotonin a zaznamenává se přítomnost nebo nepřítomnost prvního krátkého a prudkého poklesu systolického krevního tlaku. Stejný postup se opakuje po 60 minutách. Sloučeniny se zkoušejí v různých dávkách.

Nejnižší účinná dávka (LAD), která je uvedena v tabulce IV, může být definována jako dávka (v mg/kg tělesné hmotnosti), při níž alespoň polovina zkoušených zvířat vykazuje inhibici von Bezold–Jarishova reflexu.

Tabulka IV

Sloučenina č.	LAD (mg/kg)	Sloučenina 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. Příklady prostředků

V následujících příkladech jsou uvedeny příklady typických farmaceutických prostředků v jednotkové dávkovací formě, které jsou vhodné pro systemické nebo topické podávání teplokrevným živočichům v souladu se způsobem podle vynálezu.

Pod pojmem „účinná složka“ se v následujících příkladech rozumí sloučenina obecného vzorce I, její farmaceuticky vhodná adiční sůl s kyselinou nebo stereochemicky izomerní forma.

Příklad 14

Orální roztok

9 g methyl-4-hydroxybenzoátu a 1 g propyl-4-hydroxybenzoátu se rozpustí ve 4 litrech vroucí purifikované vody. Ve 3 litrech vzniklého roztoku se rozpustí nejprve 10 g 2,3-dihydroxybutandiové kyseliny a potom 20 g účinné složky. Posledně uvedený roztok se smíchá se zbývající částí prvního roztoku a ke směsi se přidá 12 litrů 1,2,3-propantriolu a 3 litry 70% roztoku sorbitolu. 40 g sodné soli sacharinu se rozpustí v 0,5 litru vody a k roztoku se přidají 2 ml malinové a 2 ml angreštové esence. Posledně uvedený roztok se smíchá s předchozím roztokem a ke směsi se přidá voda do celkového objemu 20 litrů. Tak se získá orální roztok obsahující 5 mg účinné složky v čajové lžičce (5 ml). Výsledný roztok se plní do vhodných nádob.

Příklad 15

Kapsle

20 g složky, 6 g laurylsulfátu sodného, 56 g škrobu, 56 g laktózy, 0,8 g koloidního oxidu křemičitého a 1,2 g stearanu hořečnatého se spolu intenzivně promíchá. Vzniklou směsí se plní 1000 vhodných kapslí z tvrdé želatiny. Každá kapsle obsahuje 20 mg účinné složky.

Příklad 16

5 Potahované tablety

Výroba jader tablet

Směs 100 g účinné složky, 570 g laktózy a 200 g škrobu se dobře promísí a potom zvlhčí
 10 roztokem 5 g sodné soli dodecylsulfonové kyseliny a 10 g polyvinylpyrrolidonu přibližně ve
 200 ml vody. Vlhká práškovitá směs se prosije, vysuší a znovu prosije. Potom se k ní přidá 100 g
 mikrokrytalické celulózy a 15 g hydrogenovaného rostlinného oleje. Vzniklá směs se dobře
 promísí a lisováním zpracuje na tablety. Získá se 10 000 tablet, z nichž každá obsahuje 10 mg
 účinné složky.

15

Potahování

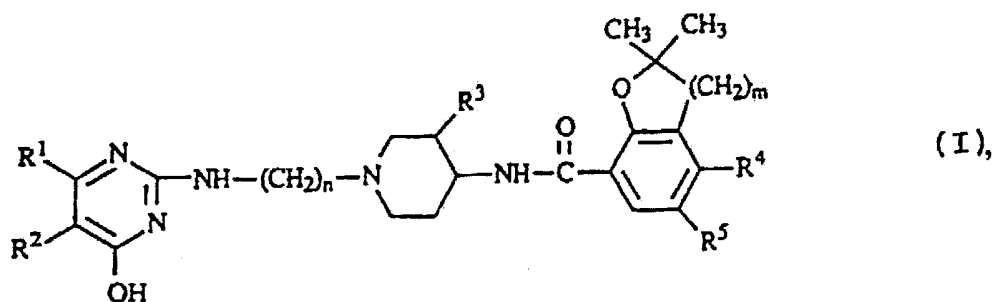
K roztoku 10 g methylcelulózy v 75 ml denaturovaného ethanolu se přidá roztok 5 g ethyl-
 celulózy ve 150 ml dichlormethanu. Potom se ke vzniklé směsi přidá 75 ml dichlormethanu
 20 a 2,5 ml 1,2,3-propantriolu. Potom se roztaví 10 g polyethylenglykolu a tavenina se rozpustí
 v 75 ml dichlormethanu. Posledně uvedený roztok se přidá k prvnímu roztoku a ke vzniklé směsi
 se přidá 2,5 g oktadekanoátu hořečnatého, 5 g polyvinylpyrrolidonu a 30 ml koncentrované
 barvicí suspenze a vzniklá směs se homogenizuje. Jádra tablet se potáhnou takto vzniklou směsí
 v potahovacím zařízení.

25

PATENTOVÉ NÁROKY

30

1. Použití derivátů dimethylbenzofuranu nebo dimethylbenzopyranu obecného vzorce I



35

kde

R¹ a R² představuje vždy atom vodíku nebo oba dohromady představují dvou vaznou skupinu
 vzorce a, b nebo c

40

- CH=CH-CH=CH- (a)
 -CH=C(Cl)-CH=CH- (b)
 -CH=CH-C(Cl)=CH- (c);

45 n představuje číslo 2, 3 nebo 4;

- R³ představuje atom vodíku nebo methoxyskupinu;
 m představuje číslo 1 nebo 2;
 5 R⁴ představuje atom vodíku, aminoskupinu nebo alkylkarbonylaminoskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části; a
 R⁵ představuje atom vodíku nebo halogenu,
 10 nebo jejich farmaceuticky vhodných adičních solí s kyselinami nebo stereochemicky izomerních forem pro výrobu léčiva pro léčení poruch zprostředkovaných 5-HT₃.

2. Použití podle nároku 1, kde v derivátech dimethylbenzofuranu nebo dimethylbenzopyranu obecného vzorce I R³ představuje methoxyskupinu a má cis-konfiguraci.

3. Použití podle nároku 2, kde deriváty dimethylbenzofuranu nebo dimethylbenzopyranu vzorce I jsou levotočivé.

20 4. Použití podle nároku 3, kde deriváty dimethylbenzofuranu nebo dimethylbenzopyranu vzorce I jsou zvoleny ze souboru sestávajícího z

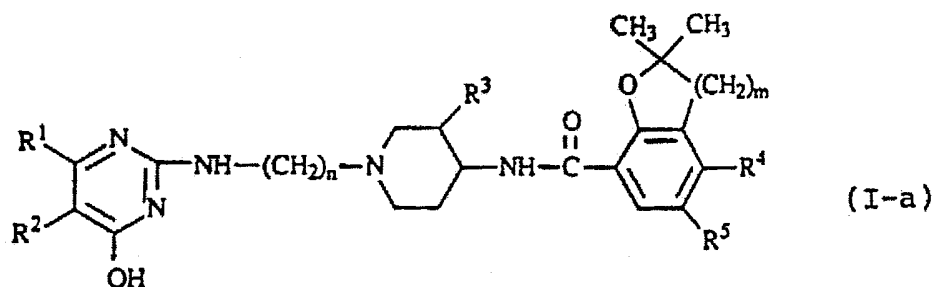
(-)-cis-4-amino-5-chlor-2,3-dihydro-N-[1-[3-[(3,4-dihydro-4-oxo-2-pyrimidinyl)-amino]propyl]-3-methoxy-4-piperidyl]-2,2-dimethyl-7-benzofurankarboxamidu a

25 (-)-cis-4-amino-5-chlor-N-[1-[2-[(3,4-dihydro-4-oxo-2-pyrimidinyl)amino]ethyl]-2,3-dihydro-3-methoxy-4-piperidyl]-2,2-dimethyl-7-benzofurankarboxamidu

a jejich farmaceuticky vhodných adičních solí s kyselinami.

30

5. Levotočivý enantiomer derivátu definovaného v nároku 1 obecného vzorce I-a



35

kde

R¹ a R² představuje vždy atom vodíku nebo oba dohromady představují dvou vaznou skupinu vzorce a, b nebo c

40

- CH=CH-CH=CH- (a)
 -CH=C(Cl)-CH=CH- (b)
 -CH=CH-C(Cl)=CH- (c);

45 n představuje číslo 2, 3 nebo 4;

- R³ představuje methoxyskupinu a má cis-konfiguraci;
 m představuje číslo 1 nebo 2;
 5 R⁴ představuje atom vodíku, aminoskupinu nebo alkylkarbonylaminoskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části; a
 R⁵ představuje atom vodíku nebo halogenu,
 10 nebo jeho farmaceuticky vhodná adiční sůl s kyselinou.

6. Levotočivý enantiomer derivátu obecného vzorce I podle nároku 5, zvolený ze souboru sestávajícího z

15 (-)-cis-4-amino-5-chlor-2,3-dihydro-N-[1-[3-[(3,4-dihydro-4-oxo-2-pyrimidinyl)-amino]propyl]-3-methoxy-4-piperidyl]-2,2-dimethyl-7-benzofurankarboxamidu a

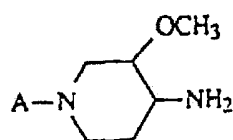
20 (-)-cis-4-amino-5-chlor-N-[1-[2-[(3,4-dihydro-4-oxo-2-pyrimidinyl)amino]ethyl]-2,3-dihydro-3-methoxy-4-piperidyl]-2,2-dimethyl-7-benzofurankarboxamidu

a jejich farmaceuticky vhodných adičních solí s kyselinami.

25 7. Farmaceutický prostředek pro léčbu poruch zprostředkovaných 5-HT₃, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že jako účinnou složku obsahuje enantiomer vzorce I-a podle nároku 5.

8. Enantiomericky obohacené nebo enantiomericky čisté cis-3-methoxy-4-aminopiperidiny obecného vzorce XIX-a

30



(XIX-a),

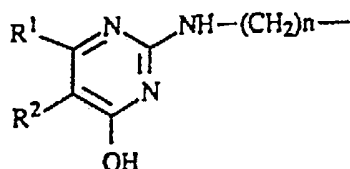
kde

35 A představuje atom vodíku, skupinu vzorce $-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}-\text{P}$, P¹ nebo L,

kde

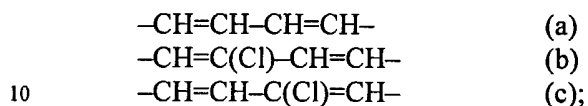
40 P a P¹ nezávisle představuje vždy alkylkarbonylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, alkyloxykarbonylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, trihalogenmethylkarbonylskupinu, difenylmethylskupinu, trifenylmethylskupinu nebo arylmethylskupinu, v níž aryl představuje fenylskupinu, která je popřípadě substituována až 2 substituenty zvolenými ze souboru zahrnujícího alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a halogen a

45 L představuje zbytek obecného vzorce



kde

- 5 R¹ a R² představuje vždy atom vodíku nebo oba dohromady představují dvou vaznou skupinu vzorce a, b nebo c



n představuje číslo 2, 3 nebo 4;

- 15 přívlastkem „enantiomericky obohacené“ jsou označovány sloučeniny vykazující enantiomerický nadbytek v rozmezí od >0 do 94 % a přívlastkem „enantiomericky čisté“ jsou označovány sloučeniny vykazující enantiomerický nadbytek v rozmezí od 94 do 100 %, nebo jejich adiční soli s kyselinami, jako meziproducty pro výrobu derivátů dimethylbenzofuranu a dimethylbenzopyranu obecného vzorce I a jejich farmaceuticky vhodných adičních solí s kyselinami a stereochemicky izomerních forem podle nároku 5.

20

9. Enantiomericky obohacené nebo enantiomericky čisté cis-3-methoxy-4-aminopiperidiny podle nároku 8 obecného vzorce XIV-a



25

kde

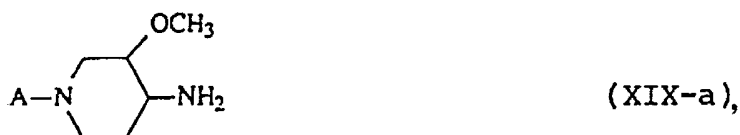
- 30 P¹ představuje alkylkarbonylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, alkyloxykarbonylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, trihalogenmethylkarbonylskupinu, difenylmethylskupinu, trifenylmethylskupinu nebo arylmethylskupinu, v níž aryl představuje fenylskupinu, která je popřípadě substituována až 2 substituenty zvolenými ze souboru zahrnujícího alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a halogen a

- 35 přívlastky „enantiomericky obohacený“ a „enantiomericky čistý“ mají význam uvedený v nároku 8, nebo jejich adiční soli s kyselinami, jako meziproducty pro výrobu derivátů dimethylbenzofuranu a dimethylbenzopyranu obecného vzorce I a jejich farmaceuticky vhodných adičních solí s kyselinami a stereochemicky izomerních forem podle nároku 5.

40

10. Způsob výroby sloučeniny obecného vzorce I-a definované v nároku 5, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se

- 45 a) vychází z enantiomericky obohaceného nebo enantiomericky čistého meziproductu obecného vzorce XIX-a

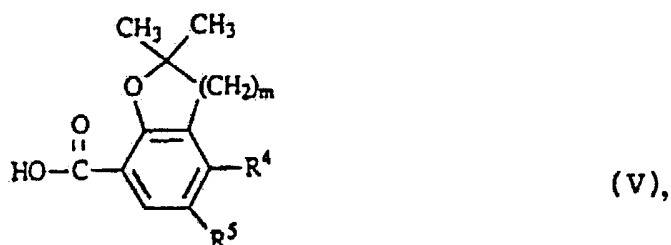


kde A představuje P¹, kterýžto meziprodukt má strukturu odpovídající obecnému vzorci XIV-a



5

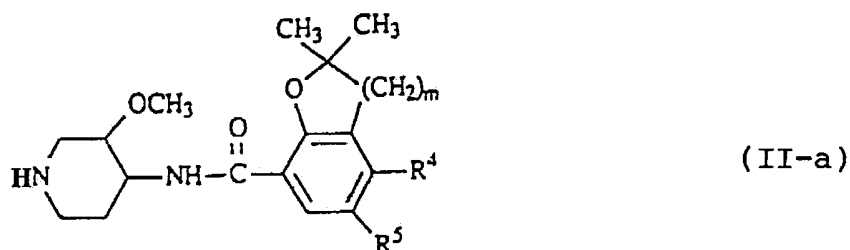
kde P¹ má význam uvedený v nároku 9; tento enantiomericky obohacený nebo enantiomericky čistý meziprodukt obecného vzorce XIV-a se nechá reagovat s kyselinou obecného vzorce V



10

kde R⁴, R⁵ a m mají význam uvedený v nároku 5, nebo jejím funkčním derivátem a potom se odstraní chránicí skupina P¹, za vzniku enantiomericky čistého meziproduktu obecného vzorce II-a

15

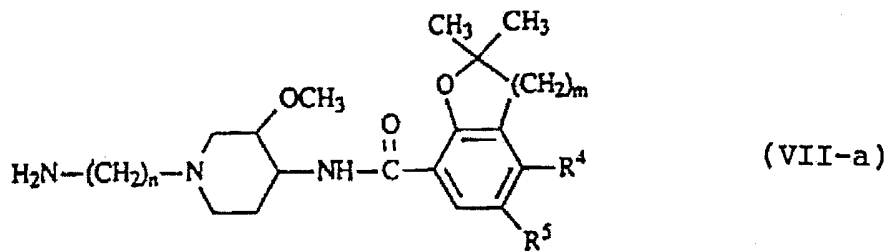


kde R⁴, R⁵ a m mají význam uvedený v nároku 5; potom se

20 b) vzniklý enantiomericky obohacený nebo enantiomericky čistý meziprodukt obecného vzorce II-a N-alkyluje reakčním činidlem obecného vzorce XI

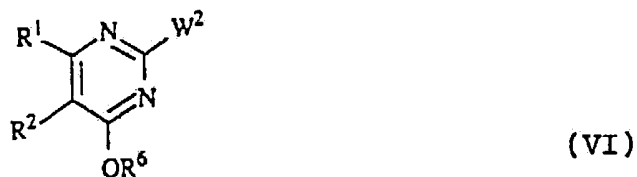


25 kde n má význam uvedený v nároku 5, P představuje chránicí skupinu definovanou v nároku 8 a W¹ představuje odstupující skupinu, a potom se odstraní chránicí skupina P, za vzniku enantiomericky obohaceného nebo enantiomericky čistého meziproduktu obecného vzorce VII-a



kde R^4 , R^5 , m a n mají význam uvedený v nároku 5; potom se

- 5 c) vzniklý enantiomericky obohacený nebo enantiomericky čistý meziprodukt obecného vzorce VII-a nechá reagovat s reakčním činidlem obecného vzorce VI



- 10 kde R^1 a R^2 mají význam uvedený v nároku 5, R^6 představuje atom vodíku nebo alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku a W^2 představuje vhodnou odstupující skupinu,

- a pokud je to zapotřebí, odštěpí se chránicí etherová funkční skupina, za vzniku požadované enantiomericky obohacené nebo enantiomericky čisté sloučeniny obecného vzorce I-a; a popřípadě se takto vzniklá enantiomericky obohacená sloučenina obecného vzorce I-a dále přečistí pro získání enantiomericky čisté sloučeniny obecného vzorce I-a a popřípadě se dále vzniklá sloučenina obecného vzorce I-a převede na svou terapeuticky účinnou netoxickou adiční sůl s kyselinou působením kyseliny nebo se naopak adiční sůl s kyselinou převede na volnou bázi působením alkálie, přičemž přívlastky „enantiomericky obohacený“ a „enantiomericky čistý“ mají význam uvedený v nároku 8.
- 15
20

25

Konec dokumentu
