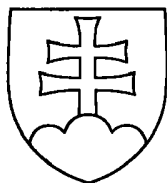


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD  
PRIEMYSELNÉHO  
VLASTNÍCTVA  
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA  
VYNÁLEZU

(21) Číslo dokumentu:

895-98

- (22) Dátum podania: 09.12.96  
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 9600235.7  
(32) Dátum priority: 05.01.96  
(33) Krajina priority: GB  
(40) Dátum zverejnenia: 14.02.2000  
(86) Číslo PCT: PCT/EP96/05613, 09.12.96

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>:

C 07D 401/06  
C 07D 403/06  
C 07D 211/32  
C 07D 207/08  
A 61K 31/445

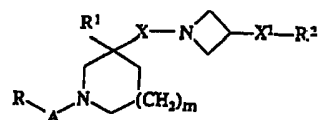
(71) Prihlasovateľ: PFIZER Research and Development Company, Dublin, IE;

(72) Pôvodca vynálezu: Mackenzie Alexander Roderick, Sandwich, Kent, GB;  
Marchington Allan Patrick, Sandwich, Kent, GB;  
Middleton Donald Stuart, Sandwich, Kent, GB;  
Meadows Sandra Dora, Sandwich, Kent, GB,

(74) Zástupca: Bušová Eva, JUDr., Bratislava, SK;

(54) Názov prihlášky vynálezu: **3-Azetidinylalkylpiperidíny alebo pyrolidíny, spôsob a medziprodukty na ich výrobu, farmaceutické prostriedky na ich báze a použitie týchto látok**

(57) Anotácia:  
Opisujú sa zlúčeniny všeobecného vzorca (I), spôsob a medziprodukty na ich výrobu, farmaceutické prostriedky na ich báze a použitie týchto látok. Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) a ich soli sú antagonisty tachykinínu.



(I)

3-Azetidinylalkylpiperidíny alebo pyrolidíny, spôsob a medzi-  
dziprodukty na ich výrobu, farmaceutické prostriedky na ich  
báze a použitie týchto látok

### Oblasť techniky

Vynález sa týka 3-azetidinylalkylpiperidínov alebo py-  
rolidínov, spôsobu a medziproduktov na ich výrobu, farmace-  
utických prostriedkov na ich báze a použitia týchto látok.

### Doterajší stav techniky

Vo zverejnenej medzinárodnej patentovej prihláške WO  
96/05193 sa opisujú rôzne (azetidín-1-ylalkyl)laktámy ako  
antagonisty tachykinínu.

Heterocyklické zlúčeniny podľa vynálezu sú antagonista-  
mi tachykinínov, vrátane neurokinínu A (NKA), neurokinínu B  
(NKB) a látky P, ktoré pôsobia na receptory neurokinínu-1  
(NK<sub>1</sub>), neurokinínu-2 (NK<sub>2</sub>) alebo neurokinínu-3 (NK<sub>3</sub>) človeka  
alebo kombinácie aspoň dvoch z nich. Tieto deriváty sú preto  
užitočné na prevenciu alebo liečenie zápalových chorôb, ako  
je artritída, psoriáza, astma alebo zápalová choroba čriev,  
porúch centrálného nervového systému (CNS), ako je úzkosť,  
depresia, demencia alebo psychóza, gastrointestinálnych po-  
rúch, ako je funkčná choroba čriev, syndróm dráždivého čre-  
va, gastroezofagálny reflux, fekálna inkontinencia, kolitída  
alebo Crohnova choroba, chorôb vyvolaných *Helicobacter pylo-*  
*ri* alebo inými ureáza-pozitívnymi gramnegatívnymi baktéria-  
mi, porúch urogenitálneho traktu, ako je inkontinencia, hy-

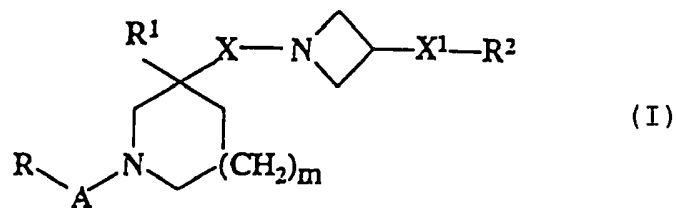
perreflexia, impotencia alebo cystitída, pľúcnych porúch, ako je chronická obštrukcia dýchacích ciest, alergií, ako sú ekzémy, kontaktná dermatitída, atopická dermatitída, žihľavka, ekzematoidná dermatitída alebo rinitída, porúch z hypersenzitivity, ako je hypersenzitivita voči brečtanovému jedu, vazospastických chorôb, ako je angína alebo Reynaudova choroba, proliferatívnych chorôb, ako je rakovina alebo choroby zahŕňajúce proliferáciu fibroblastov, chorôb väziva alebo kolagénu, ako je sklerodermia alebo eozinofilná fasciolíaza, reflexná sympatická dystrofia, ako je syndróm rameno/ruka, závislostí, ako je alkoholizmus, somatických porúch spojených so stresom, periférnej neuropatie, ako je diabetická neuropatia, neuralgia, kauzalgia, bolestivá neuropatia, popáleniny, herpetická neuralgia alebo postherpetická neuralgia, neuropatologických porúch, ako je Alzheimerova choroba alebo roztrúsená skleróza, porúch spojených so zvýšením alebo potlačením imunity, ako je systemický lupus erythematosus, reumatických chorôb, ako je fibrotitída, emeza, kašľa, akútnej alebo chronickej bolesti, migrény, očných chorôb, ako je proliferatívna retinopatia, chrípky alebo nachladnutia.

Deriváty podľa vynálezu sú mimoriadne silnými a selektívnymi antagonistami tachykinínu vrátane NKA, NKB a látky P, ktoré pôsobia na receptory NK<sub>1</sub>, NK<sub>2</sub> a NK<sub>3</sub> človeka alebo kombinácie aspoň dvoch z nich. Sú užitočné najmä na liečenie alebo prevenciu zápalových chorôb, ako je artritída, psoriáza, astma alebo zápalová choroba čriev, porúch centrálného nervového systému (CNS), ako je úzkosť, depresia, demencia alebo psychóza, gastrointestinálnych porúch, ako je funkčná choroba čriev, syndróm dráždivého čreva, gastroezofagálny reflux, fekálna inkontinencia, kolitída alebo

Crohnova choroba, porúch urogenitálneho traktu, ako je inkontinencia, alebo cystitída a pľúcnych porúch, ako je chronická obštrukcia dýchacích ciest, alergií, ako sú ekzémy, kontaktná dermatitída alebo rinitída, porúch z hypersenzitivity, ako je hypersenzitivita voči brečtanovému jedu, periférna neuropatia, ako je diabetická neuropatia, neuralgia, kauzalgia, bolestivá neuropatia, popálenín, herpetickej neuralgie alebo postherpetickej neuralgie, kašľa alebo akútnej alebo chronickej bolesti.

### Podstata vynálezu

Predmetom vynálezu sú 3-azetidinylalkylpiperidíny alebo pyrolidíny všeobecného vzorca I



kde

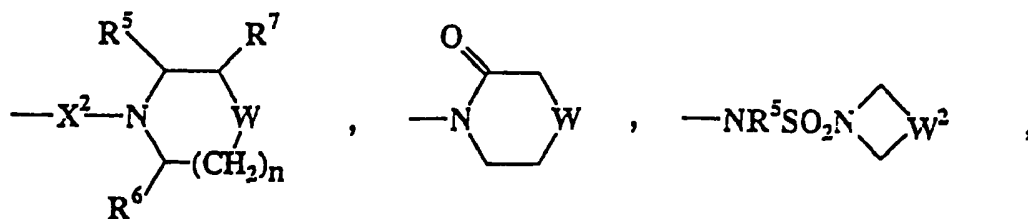
R predstavuje cykloalkylskupinu s 3 až 7 atómami uhlíka, arylskupinu alebo alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, pričom uvedená alkylskupina s 1 až 6 atómami uhlíka je popripade substituovaná fluórom, skupinou vzorca -COOH alebo -COO(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, cykloalkylskupinou s 3 až 7 atómami uhlíka, adamantylskupinou, arylskupinou alebo skupinou het<sup>1</sup> a uvedená cykloalkylskupina s 3 až 7 atómami uhlíka je popripade substituovaná jedným alebo dvoma substituentmi nezávisle zvolenými zo súboru zahŕňajúceho alkylskupinu

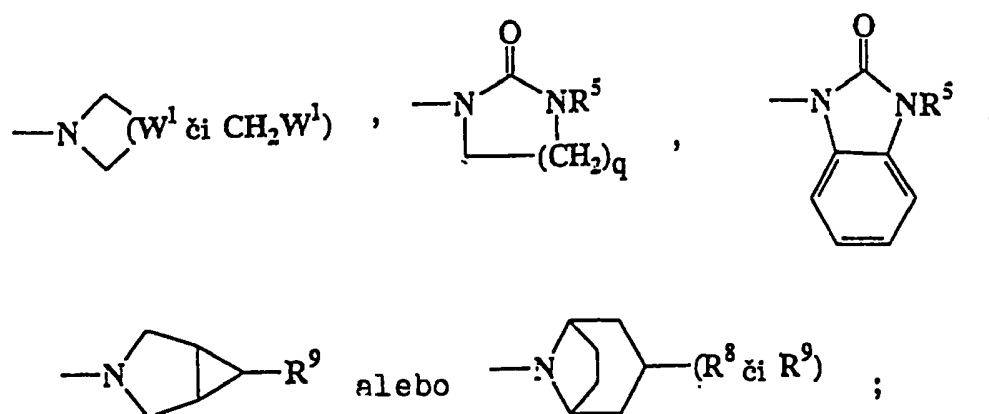
s 1 až 4 atómami uhlíka, cykloalkylskupinu s 3 až 7 atómami uhlíka, alkoxykupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, hydroxyskupinu, fluór, fluóralkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka a fluóralkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka;

A predstavuje skupinu CO alebo SO<sub>2</sub>;

R<sup>1</sup> predstavuje fenylskupinu, benzylskupinu, naftylskupinu, tienylskupinu, benzotienylskupinu alebo indolylskupinu, z ktorých každá je popri prípade substituovaná jedným alebo dvoma substituentmi nezávisle zvolenými zo súboru zahŕňajúceho alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, alkoxykupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, halogén a trifluórmetylskupinu;

R<sup>2</sup> predstavuje skupinu vzorca -CO<sub>2</sub>H, -CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -CONR<sup>5</sup>(cykloalkyl) s 3 až 7 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti, -NR<sup>5</sup>(alkanoyl) s 2 až 5 atómami uhlíka v alkanoylovej časti, -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>5</sup>CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, (cykloalkylalkyl)R<sup>5</sup>N- s 3 až 7 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti a s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, (cykloalkylalkyl)<sub>2</sub>N- s 3 až 7 atómami uhlíka v každej z cykloalkylových častí a s 1 až 4 atómami uhlíka každej z alkylových častí, -NR<sup>5</sup>COCF<sub>3</sub>, -NR<sup>5</sup>SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -NR<sup>5</sup>(SO<sub>2</sub>alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, -NR<sup>5</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, NR<sup>5</sup>(SO<sub>2</sub>aryl), -N(aryl)(SO<sub>2</sub>alkyl) s s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, -OR<sup>5</sup>, -O(cykloalkyl) s 3 až 7 atómami uhlíka, -SO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, het<sup>3</sup> alebo skupinu vzorca





$R^3$  a  $R^4$  predstavuje každý nezávisle atóm vodíka alebo alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, ktorá je poprípade substituovaná hydroxyskupinou, alkoxyskupinou s 1 až 4 atómami uhlíka, skupinou  $-S(O)_r$  (alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka, aminoskupinou, skupinou  $-NH$ (alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka, skupinou  $-N$ (alkyl) $_z$  s 1 až 4 atómami uhlíka v každej z alkylových častí alebo het<sup>2</sup>;

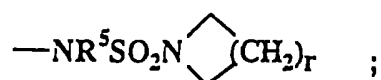
$R^5$  a  $R^6$  predstavuje každý nezávisle atóm vodíka, alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka alebo cykloalkylalkylskupinu s 3 až 7 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti a s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, pričom alkylskupina s 1 až 4 atómami uhlíka a cykloalkylalkylskupina s 3 až 7 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti a s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti sú poprípade substituované fluórom;

$R^7$  predstavuje atóm vodíka, alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, hydroxyskupinu, fluóralkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka alebo fenylskupinu, pričom uvedená fenylskupina je poprípade substituovaná jedným alebo dvoma

substituentmi nezávisle zvolenými zo súboru zahŕňajúceho alyklskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, fluóralkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, halogén, alkoxy skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka a fluóralkoxy skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka;

R<sup>8</sup> predstavuje atóm vodíka, atóm fluóru, hydroxyskupinu, alkoxy skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, alkanoylskupinu s 2 až 5 atómami uhlíka alebo alkanoyloxyskupinu s 2 až 5 atómami uhlíka;

R<sup>9</sup> predstavuje skupinu  $-NR^5R^6$ ,  $-NR^5COR^5$ ,  $-NR^5SO_2CF_3$ ,  $-NR^5(SO_2-$ alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti,  $-NR^5SO_2NR^5R^6$ ,  $-NR^5COO(alkyl)$  s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti,  $-NR^5CONR^5R^6$ ,  $-NR^5(SO_2morfolino)$ ,  $-NR^5(SO_2-aryl)$ ,  $-N(aryl)(SO_2alkyl)$  s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti alebo skupinu vzorca



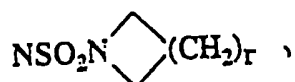
X predstavuje alkylénskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka;

X<sup>1</sup> predstavuje priamu väzbu alebo alkylénskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka;

X<sup>2</sup> predstavuje priamu väzbu alebo skupinu vzorca CO, SO<sub>2</sub> alebo NR<sup>5</sup>CO;

W predstavuje metylénskupinu, skupinu vzorca CO, CH(OH), C(OH)<sub>2</sub>, CH(alkoxy) s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, CHCO<sub>2</sub>H, CHCO<sub>2</sub>(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v

alkylovej časti,  $\text{CHCONR}^5\text{R}^6$ ,  $\text{CHF}$ ,  $\text{CF}_2$ ,  $\text{CH}(\text{azetidín-1-yl})$ ,  $\text{CH}(\text{pyrolidín-1-yl})$ ,  $\text{CH}(\text{piperidín-1-yl})$ ,  $\text{CH}(\text{morfolín})$ ,  $\text{CH}(\text{benzoxazol-2-yl})$ ,  $\text{CHR}^9$ ,  $\text{O}$ ,  $\text{S}(\text{O})_2$ ,  $\text{NR}^5$ ,  $\text{N}(\text{cykloalkyl})$  s 3 až 7 atómami uhlíka,  $\text{NSO}_2(\text{alkyl})$  s 1 až 4 atómami uhlíka,  $\text{NSO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ ,  $\text{NSO}_2\text{CF}_3$ ,  $\text{NSO}_2(\text{morfolín})$ ,  $\text{NSO}_2(\text{aryl})$ ,



$\text{NCONR}^5\text{R}^6$ ,  $\text{NCOR}^5$ ,  $\text{NCO}(\text{aryl})$  alebo  $\text{NCO}_2(\text{alkyl})$  s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti;

$W^1$  predstavuje metylénskupinu, skupinu vzorca  $\text{CO}$ ,  $\text{CH}(\text{OH})$ ,  $\text{CH}(\text{OH})_2$ ,  $\text{CH}(\text{alkoxy})$  s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti,  $\text{CHCO}_2\text{H}$ ,  $\text{CHCO}_2(\text{alkyl})$  s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti,  $\text{CHCONR}^5\text{R}^6$ ,  $\text{CHF}$ ,  $\text{CF}_2$ ,  $\text{CH}(\text{azetidín-1-yl})$ ,  $\text{CH}(\text{pyrolidín-1-yl})$ ,  $\text{CH}(\text{piperidín-1-yl})$ ,  $\text{CH}(\text{morfolín})$  alebo  $\text{CHR}^9$ ;

$W^2$  predstavuje skupinu  $W^1$ ,  $-\text{CH}_2W^1-$ ,  $-\text{CH}_2W\text{CH}_2-$  alebo  $-\text{CH}_2\text{CH}_2W\text{CH}_2-$ ;

$m$  predstavuje číslo 0, 1 alebo 2;

$n$  predstavuje číslo 1 alebo 2, ak  $W$  je odlišné od metylénskupiny, alebo číslo 0, 1 alebo 2, ak  $W$  predstavuje metylénskupinu;

$p$  predstavuje číslo 0, 1 alebo 2;

$q$  predstavuje číslo 1 alebo 2;



$r$  predstavuje číslo 1, 2, 3 alebo 4;

aryl ako sa používa v definíciách  $R$ ,  $R^2$ ,  $R^9$  a  $W$ , predstavuje naftylskupinu alebo fenylskupinu, z ktorých každá je poprípade substituovaná alkylskupinou s 1 až 4 atómami uhlíka, halogénom, skupinou  $-OR^5$ , fluóralkylskupinou s 1 až 4 atómami uhlíka, alkanoylskupinou s 2 až 5 atómami uhlíka, skupinou  $-CONR^5R^6$ ,  $-SO_2NR^5R^6$  alebo fenylskupinou;

het<sup>1</sup> ako sa používa v definícii  $R$ , predstavuje tienylskupinu alebo heteroarylskupinu s päť- alebo šesťčlenným kruhom, ktorá obsahuje jeden alebo dva dusíkové heteroatómy alebo jeden dusíkový heteroatóm a jeden heteroatóm kyslíka alebo síry, pričom každá z vyššie uvedených skupín je poprípade substituovaná jedným alebo dvoma substituentmi nezávisle zvolenými zo súboru zahŕňajúceho alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, alkoxyskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, halogén, fluóralkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka a fluóralkoxyskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka;

het<sup>2</sup> ako sa používa v definíciách  $R^3$  a  $R^4$ , predstavuje nearomatickú heterocyklickú skupinu so štvor- až sedemčlenným kruhom, ktorá obsahuje jeden alebo dva heteroatómy nezávisle zvolené zo súboru zahŕňajúceho dusík, kyslík a  $S(O)_2$ , ktorá je poprípade substituovaná na uhlíku jedným alebo dvoma substituentmi vždy nezávisle zvolenými zo súboru zahŕňajúceho alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, alkoxyskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka a fluóralkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, a uvedený kruhový dusíkový heteroatóm je poprípade substituovaný

atómom vodíka, alkylskupinou s 1 až 4 atómami uhlíka, alkanoylskupinou s 2 až 5 atómami uhlíka, skupinou  $-\text{CONR}^5\text{R}^6$  alebo  $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ ;

het<sup>3</sup> ako sa používa v definícii R<sup>2</sup>, predstavuje N-viazanú heteroarylskupinu s päťčlánkovým kruhom, ku ktorej je poprípade prikondenzovaný benzénový kruh, pričom táto heteroarylskupina obsahuje 1 až 4 dusíkové heteroatómy a je poprípade substituovaná, vrátane prikondenzovanej benzoskupiny, jedným alebo dvoma substituentmi nezávisle zvolenými zo súboru zahŕňajúceho alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, fluór a fluóralkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka;

a ich farmaceuticky vhodné soli.

Vo vyššie uvedených definíciách sa pod pojmom „halogén“ rozumie fluór, chlór, bróm alebo jód. Alkylskupiny, alkylénskupiny a alkoxy skupiny, ktoré obsahujú tri alebo viac atómov uhlíka, a alkanoylskupiny, ktoré obsahujú štyri alebo viac atómov uhlíka môžu byť priame alebo rozvetvené.

V prednostnom uskutočnení R predstavuje arylskupinu, cykloalkylskupinu s 3 až 7 atómami uhlíka, poprípade substituovanú fluórom, alebo alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka substituovanú cykloalkylskupinou s 3 až 7 atómami uhlíka.

Výhodnejšie R predstavuje fenylskupinu poprípade substituovanú alkoxy skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka, cykloalkylskupinu s 3 až 7 atómami uhlíka, poprípade substituovanú fluórom alebo alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka substituovanú cykloalkylskupinou s 3 až 7 atómami uhlíka.

Najvýhodnejšie R predstavuje fenylskupinu, 2-metoxyfenylskupinu, cyklopropylskupinu, cyklohexylskupinu, 4,4-difluórcyklohex-1-ylskupinu alebo cyklopropylmetylskupinu.

A prednostne predstavuje skupinu CO.

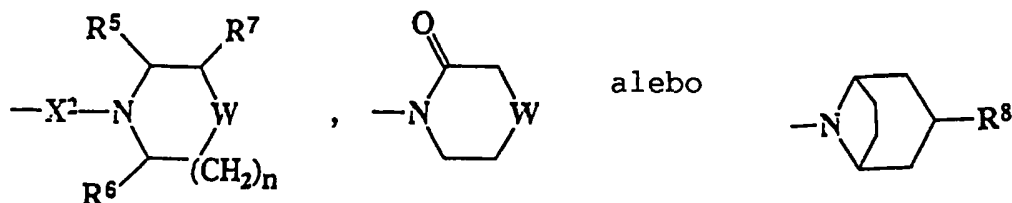
R<sup>1</sup> prednostne predstavuje fenylskupinu, ktorá je popripade substituovaná jedným alebo dvoma atómami halogénu.

Väčšia prednosť sa dáva zlúčeninám, kde R<sup>1</sup> predstavuje fenylskupinu, ktorá je popripade substituovaná jedným alebo dvoma substituentmi nezávisle zvolenými zo súboru zahŕňajúceho fluór a chlór.

Ešte väčšia prednosť sa dáva zlúčeninám, kde R<sup>1</sup> predstavuje fenylskupinu, 3,4-difluórfenylskupinu, 3-chlórfenylskupinu, 4-chlórfenylskupinu alebo 3,4-dichlórfenylskupinu.

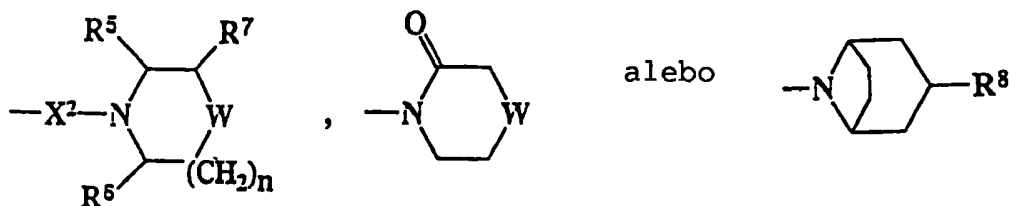
Najväčšia prednosť sa dáva zlúčeninám, kde R<sup>1</sup> predstavuje 3,4-dichlórfenylskupinu.

R<sup>2</sup> prednostne predstavuje skupinu -CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -CONR<sup>5</sup> (cykloalkyl) s 3 až 7 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti, -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, het<sup>3</sup> alebo skupinu všeobecného vzorca



kde  $R^3$  a  $R^4$  predstavuje každý nezávisle alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, ktorá je poprípade substituovaná hydroxyskupinou alebo alkoxykupinou s 1 až 4 atómami uhlíka;  $R^5$  a  $R^6$  predstavuje každý nezávisle atóm vodíka, alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, ktorá je poprípade substituovaná fluórom alebo cykloalkylalkylskupinu s 3 až 7 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti a s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti;  $R^7$  predstavuje atóm vodíka, hydroxyskupinu alebo fenylskupinu;  $R^8$  predstavuje hydroxyskupinu alebo alkanoylskupinu s 2 až 5 atómami uhlíka; W predstavuje metylénskupinu, skupinu CH(OH), CHF, CO, CH(alkoxy) s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, CHCO<sub>2</sub>H, CHCO<sub>2</sub>(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, CH(benzoxazol-2-yl), CHNR<sup>b</sup>R<sup>6</sup>, CHNR<sup>5</sup>COR<sup>b</sup>, CHNR<sup>5</sup>(SO<sub>2</sub>alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, CHNR<sup>5</sup>COO(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, O, S(O)<sub>2</sub>, NR<sup>b</sup>, NSO<sub>2</sub>(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, NSO<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, NSO<sub>2</sub>(morfolino), NCONR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, NCOR<sup>c</sup>, NCO(aryl) alebo NCO<sub>2</sub>(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti; n predstavuje číslo 1 alebo 2, ak W sa líši od metylénu, alebo číslo 0 alebo 1, ak W predstavuje metylén; a p predstavuje číslo 0, 1 alebo 2.

Väčšia prednosť sa dáva zlúčeninám, kde  $R^2$  predstavuje skupinu -CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -CONR<sup>5</sup>(cykloalkyl) s 3 až 7 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti, -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, N-viazanú heteroarylskupinu s päťčlankovým kruhom, ktorá obsahuje 1 alebo 2 dusíkové heteroatómy, alebo skupinu všeobecného vzorca



kde  $R^3$  a  $R^4$  predstavuje každý nezávisle metylskupinu alebo alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, ktorá je substituovaná hydroxyskupinou alebo metoxyskupinou;  $R^5$  a  $R^6$  predstavuje každý nezávisle atóm vodíka, metylskupinu, trifluórmetylskupinu alebo cyklopropylmetylskupinu;  $R^7$  predstavuje atóm vodíka, hydroxyskupinu alebo fenylskupinu;  $R^8$  predstavuje hydroxyskupinu alebo acetyloxyskupinu; W predstavuje metylénskupinu, CH(OH), CHOCH<sub>3</sub>, CHF, CO, CHOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CHO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CHOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, CHCO·H, CHCO·CH<sub>3</sub>, CHCO·CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH(benzoxazol-2-yl), CHNH<sub>2</sub>, CHNHCH<sub>2</sub>(cyklopropyl), CHNHCOCH<sub>3</sub>, CHNH<sub>2</sub>SO·CH<sub>3</sub>, CHNHCO·C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, O, S(O)<sub>2</sub>, NH, NCH<sub>3</sub>, NCH<sub>2</sub>(cyklopropyl), NSO·CH<sub>3</sub>, NSO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, NSO<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>, NSO<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, NSO<sub>2</sub>(morfolino), NCONH<sub>2</sub>, NCONHCH<sub>3</sub>, NCOCH<sub>3</sub>, NCOCF<sub>3</sub>, NCO(fenyl) alebo NCO·C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>; n predstavuje číslo 1 alebo 2, ak W sa líši od metylénskupiny, alebo číslo 0 alebo 1, ak W predstavuje metylénskupinu; a p predstavuje číslo 0, 1 alebo 2.

Ešte väčšia prednosť sa dáva zlúčeninám, kde  $R^2$  predstavuje N-(2-metoxetyl)-N-metylkarbamoylskupinu, N-cyklohexylkarbamoylskupinu, N-(2-hydroxyetyl)-N-metylaminoskupinu, N-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-N-metylaminoskupinu, N-(2-metoxetyl)-N-metylaminoskupinu, imidazol-1-ylskupinu, 3-hydroxypiperidin-1-ylskupinu, piperidin-1-ylskupinu, 2,6-dimetylpi-  
peridin-1-ylskupinu, 3-hydroxypiperidin-1-ylskupinu, 4-hydroxypiperidin-1-ylskupinu, 4-metoxypiperidin-1-ylskupinu, 4-etoxy-piperidin-1-ylskupinu, 4-(n-propoxy)piperidin-1-ylskupinu, 4-(terc-butoxy)piperidin-1-ylskupinu, 4-karboxypiperidin-1-ylskupinu, 4-metoxykarbonylpiperidin-1-ylskupinu, 4-etoxykarbonylpiperidin-1-ylskupinu, 4-(benzoxazol-2-yl)-piperidin-1-ylskupinu, 4-aminopiperidin-1-ylskupinu, 4-cyklopropylmetylaminopiperidin-1-ylskupinu, 4-acetamidopiperidin-1-ylskupinu, 4-metánsulfónamidopiperidin-1-ylskupinu, 4-

(terc-butoxykarbonylamino)piperidin-1-ylskupinu, morfolinoskupinu, 2-fenylmorfolinoskupinu, homomorfolinoskupinu, tiomorfolinoskupinu, 1-oxotiomorfolinoskupinu, 1,1-dioxotiomorfolinoskupinu, piperazin-1-ylskupinu, 4-metylpiperazin-1-ylskupinu, 4-cyklopropylmetylpiperazin-1-ylskupinu, 4-metánsulfonylpiperazin-1-ylskupinu, 4-aminosulfonylpiperazin-1-ylskupinu, 4-metylaminosulfonylpiperazin-1-ylskupinu, 4-dimetylaminosulfonylpiperazin-1-ylskupinu, 4-morfolinosulfonylpiperazin-1-ylskupinu, 4-karbamoypiperazin-1-ylskupinu, 4-N-metylkarbamoypiperazin-1-ylskupinu, 4-acetylpiperazin-1-ylskupinu, 4-trifluóracetylpiperazin-1-ylskupinu, 4-benzoylpiperazin-1-ylskupinu, 4-(terc-butoxykarbonyl)piperazin-1-ylskupinu, pyrolidin-1-ylkarbonylskupinu, piperidin-1-ylkarbonylskupinu, 3-oxomorfolinoskupinu, 3-hydroxy-8-azabicyklo[3,2,1]okt-8-yl, 3-acetyloxy-8-azabicyklo[3,2,1]okt-8-ylskupinu, 4-fluórpiperidin-1-ylskupinu alebo 4-oxopiperidin-1-ylskupinu.

Naiväčšia prednosť sa dáva zlúčeninám, kde  $R^2$  predstavuje 4-aminopiperidin-1-ylskupinu, 4-karboxypiperidin-1-ylskupinu, 4-hydroxypiperidin-1-ylskupinu, morfolinoskupinu, 1-oxotiomorfolinoskupinu, 4-aminosulfonylpiperazin-1-ylskupinu, 4-metánsulfonylpiperazin-1-ylskupinu, 4-metylaminosulfonylpiperazin-1-ylskupinu, 4-morfolinosulfonylpiperazin-1-ylskupinu, 4-fluórpiperidin-1-ylskupinu alebo 4-oxopiperidin-1-ylskupinu.

X prednostne predstavuje etylénskupinu alebo propylénskupinu.

$X^1$  prednostne predstavuje priamu väzbu.

$X^2$  prednostne predstavuje priamu väzbu.

Parameter  $m$  prednostne predstavuje číslo 0 alebo 1.

Farmaceuticky vhodné soli zlúčenín všeobecného vzorca I zahŕňajú adičné soli týchto zlúčenín s kyselinami a soli so zásadami.

Vhodné adičné soli s kyselinami tvoria zlúčeniny všeobecného vzorca I s kyselinami, ktoré poskytujú netoxické soli, napríklad hydrochloridy, hydrobromidy, hydrojodidy, sulfáty, hydrogensulfáty, nitráty, fosfáty, hydrogenfosfáty, acetáty, maleáty, fumaráty, laktáty, tartaráty, citráty, glukonáty, sukcináty, benzoáty, metánsulfonáty, benzénsulfonáty a p-toluénsulfonáty.

Vhodné soli so zásadami sú odvodené od zásad, ktoré poskytujú netoxické soli a ako ich príklady je možné uviesť soli hlinité, vápenaté, lítne, horečnaté, draselné, sodné, zinočnaté a soli s dietanolamínom.

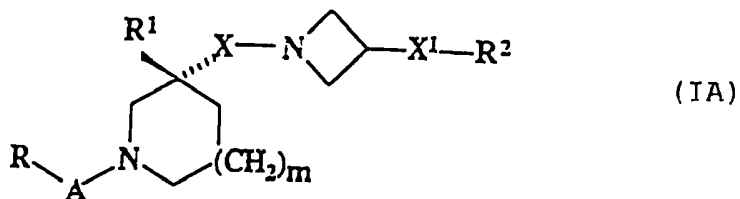
Prehľad vhodných solí je uvedený v Berge et al., J. Pharm. Sci., 66, 1 až 19 (1977)).

Zlúčeniny všeobecného vzorca I môžu obsahovať jeden alebo viac asymetrických atómov uhlíka, a môžu sa preto vyskytovať v dvoch alebo viacerých stereoizomérnych formách. Do rozsahu vynálezu patria individuálne stereoizoméry zlúčenín všeobecného vzorca I a ich zmesi.

Diastereoméry je možné oddeľovať o sebe známymi metódami, napríklad frakčnou kryštalizáciou, chromatografiou alebo

vysokotlakovou kvapalinovou chromatografiou stereoizomérskej zmesi zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo jej vhodnej soli alebo derivátu. Jednotlivé enantioméry je možné taktiež vyrobiť z príslušného opticky čistého medziproduktu alebo štiepením, ako je vysokotlaková kvapalinová chromatografia príslušného racemátu za použitia vhodného chirálneho nosiča alebo frakčnou kryštalizáciou diasteromérskej soli vzniknutej reakciou príslušného racemátu s vhodnou opticky aktívnou kyselínou alebo zásadou.

Prednostnými zlúčeninami všeobecného vzorca I a ich soľami, sú zlúčeniny, ktoré majú v mieste naviazania X a  $R^1$  k N-acylovanému alebo N-sulfonylovanému kruhu stereochemiu znázornenú vo všeobecnom vzorci IA



Ako príklady prednostných zlúčenín všeobecného vzorca I je možné uviesť zlúčeniny, kde

(i) R predstavuje fenylskupinu, A predstavuje skupinu CO,  $R^1$  predstavuje 3,4-dichlórfenylskupinu,  $R^2$  predstavuje morfolinoskupinu, X predstavuje propylénskupinu,  $X^1$  predstavuje priamu väzbu a m je číslo 1;

(ii) R predstavuje fenylskupinu, A predstavuje skupinu CO,  $R^1$  predstavuje 3,4-dichlórfenylskupinu,  $R^2$  predstavuje 4-aminosulfonylpiperazin-1-ylskupinu, X predstavuje propylénskupinu,  $X^1$  predstavuje priamu väzbu a m je číslo 1;



(iii) R predstavuje cyklohexylskupinu, A predstavuje skupinu CO,  $R^1$  predstavuje 3,4-dichlórfenylskupinu,  $R^2$  predstavuje morfolinoskupinu, X predstavuje propylénskupinu,  $X^1$  predstavuje priamu väzbu a m je číslo 1;

(iv) R predstavuje cyklohexylskupinu, A predstavuje skupinu CO,  $R^1$  predstavuje 3,4-dichlórfenylskupinu,  $R^2$  predstavuje 4-aminosulfonylpiperazin-1-ylskupinu, X predstavuje propylénskupinu,  $X^1$  predstavuje priamu väzbu a m je číslo 1;

(v) R predstavuje cyklopropylskupinu, A predstavuje skupinu CO,  $R^1$  predstavuje 3,4-dichlórfenylskupinu,  $R^2$  predstavuje morfolinoskupinu, X predstavuje propylénskupinu,  $X^1$  predstavuje priamu väzbu a m je číslo 1;

(vi) R predstavuje cyklopropylskupinu, A predstavuje skupinu CO,  $R^1$  predstavuje 3,4-dichlórfenylskupinu,  $R^2$  predstavuje 4-aminosulfonylpiperazin-1-ylskupinu, X predstavuje propylénskupinu,  $X^1$  predstavuje priamu väzbu a m je číslo 1;

(vii) R predstavuje fenylskupinu, A predstavuje skupinu CO,  $R^1$  predstavuje 3,4-dichlórfenylskupinu,  $R^2$  predstavuje morfolinoskupinu, X predstavuje etylénskupinu,  $X^1$  predstavuje priamu väzbu a m je číslo 0;

(viii) R predstavuje 2-metoxyfenylskupinu, A predstavuje skupinu CO,  $R^1$  predstavuje 3,4-dichlórfenylskupinu,  $R^2$  predstavuje morfolinoskupinu, X predstavuje etylénskupinu,  $X^1$  predstavuje priamu väzbu a m je číslo 0;

(ix) R predstavuje fenylskupinu, A predstavuje skupinu CO,  $R^1$  predstavuje 3,4-dichlórfenylskupinu,  $R^2$  predstavuje

morfolinoskupinu, X predstavuje etylénskupinu,  $X^1$  predstavuje priamu väzbu a m je číslo 1;

(x) R predstavuje 2-metoxyfenylskupinu, A predstavuje skupinu CO,  $R^1$  predstavuje 3,4-dichlórfenylskupinu,  $R^2$  predstavuje morfolinoskupinu, X predstavuje etylénskupinu,  $X^1$  predstavuje priamu väzbu a m je číslo 1;

(xi) R predstavuje fenylskupinu, A predstavuje skupinu SO<sub>2</sub>,  $R^1$  predstavuje 3,4-dichlórfenylskupinu,  $R^2$  predstavuje morfolinoskupinu, X predstavuje etylénskupinu,  $X^1$  predstavuje priamu väzbu a m je číslo 1;

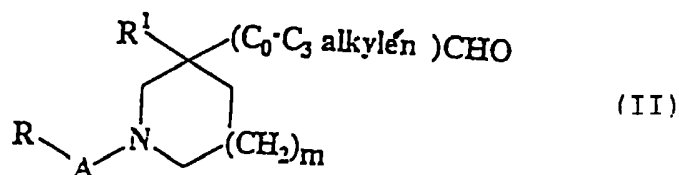
(xii) R predstavuje cyklopropylmetylskupinu, A predstavuje skupinu CO,  $R^1$  predstavuje 3,4-dichlórfenylskupinu,  $R^2$  predstavuje morfolinoskupinu, X predstavuje etylénskupinu,  $X^1$  predstavuje priamu väzbu a m je číslo 1;

(xiii) R predstavuje cyklopropylmetylskupinu, A predstavuje skupinu CO,  $R^1$  predstavuje 3,4-dichlórfenylskupinu,  $R^2$  predstavuje 4-metánsulfonylpiperazin-1-ylskupinu, X predstavuje etylénskupinu,  $X^1$  predstavuje priamu väzbu a m je číslo 1;

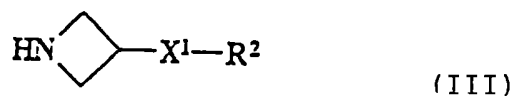
alebo ktorúkoľvek takú zlúčeninu, v ktorej poloha naviazania skupiny X a  $R^1$  k N-acylovanému alebo N-sulfonylovanému kruhu má stereochemiu znázornenú vyššie vo všeobecnom vzorci IA, alebo ich farmaceuticky vhodné soli.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa vynálezu je možné vyrábať nasledovnými postupmi:

1) Zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde X predstavuje skupinu (alkylén)CH<sub>2</sub>- s 0 až 3 atómami uhlíka v alkylénovej časti, ktorej metylénskupina je naviazaná na azetidínový dusíkový atóm a R, R<sup>1</sup>, A, R<sup>2</sup>, X<sup>1</sup> a m majú význam uvedený vyššie pri všeobecnom vzorci I, je možné vyrobiť redukčnou aminciou za použitia zlúčeniny všeobecného vzorca II

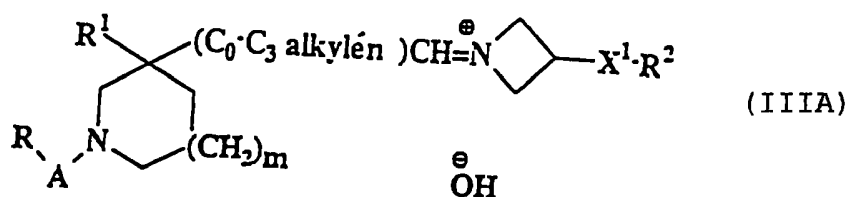


kde R, A, R<sup>1</sup> a m majú význam uvedený vyššie pri všeobecnom vzorci I, a zlúčeniny všeobecného vzorca III



kde R<sup>2</sup> a X<sup>1</sup> majú význam uvedený vyššie pri všeobecnom vzorci I, alebo jej adičnej soli s kyselinou ako východiskových látok. Uvedená reakcia sa uskutočňuje prednostne za prítomnosti vhodnej kyseliny, napríklad kyseliny octovej.

Reakcia prebieha cez počiatočný vznik intermediárnej imíniovej soli všeobecného vzorca IIIA



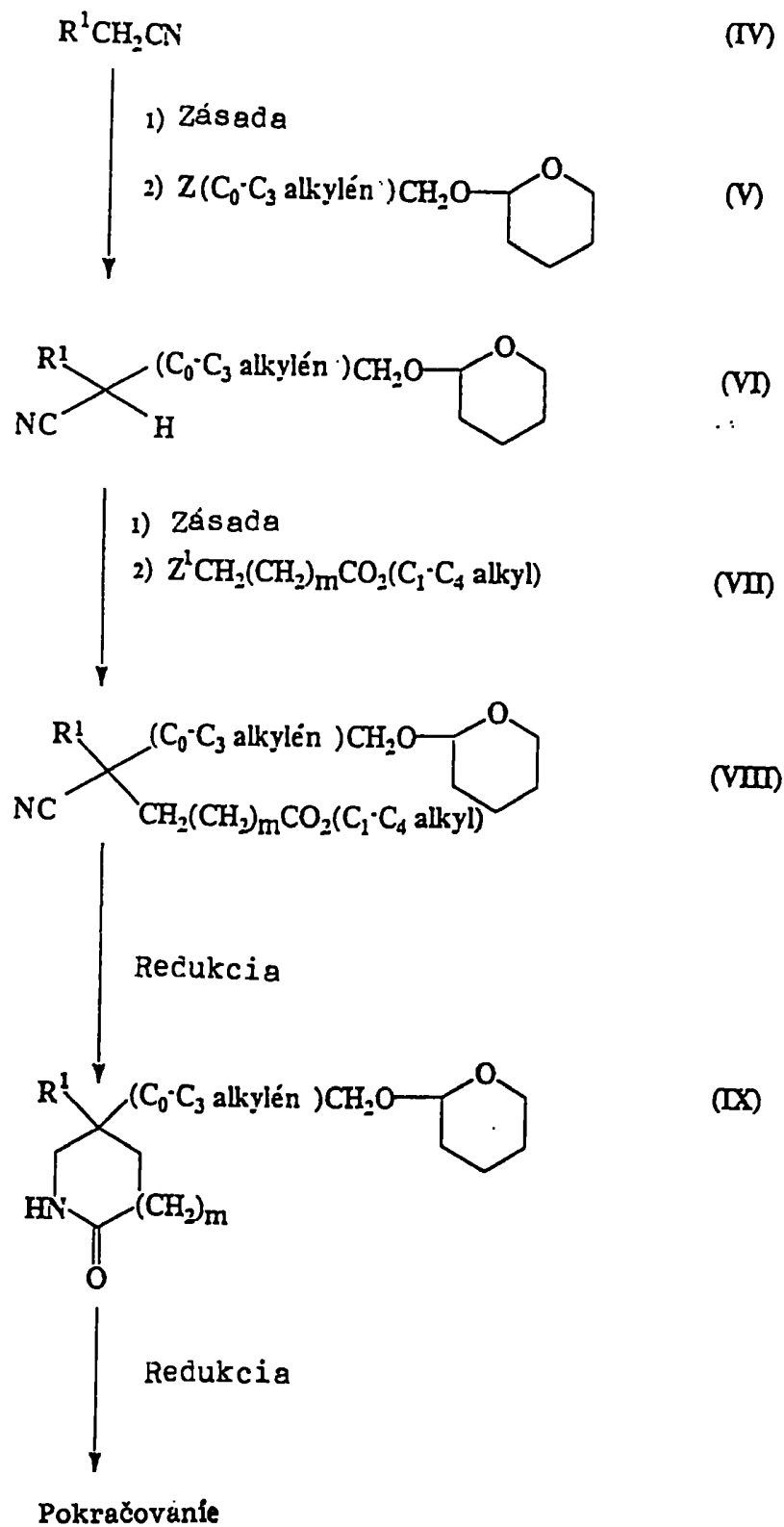
ktorá môže byť stabilná a izolovateľná. Reakcia sa prednostne uskutočňuje bez izolácie medziproduktu všeobecného vzorca IIIA, ktorý sa in situ redukuje na zlúčeninu všeobecného vzorca I.

Pri tomto postupe sa zvyčajne najprv nechá reagovať aldehyd všeobecného vzorca II s azetidínom všeobecného vzorca III vo vhodnom rozpúšťadle, napríklad v tetrahydrofuráne. Potom sa reakčná zmes nechá reagovať s vhodným redukčným činidlom, napríklad natriumtriacetoxybórhydridom alebo natriumkyanobórhydridom, za prítomnosti vhodnej kyseliny, napríklad kyseliny octovej, za vzniku žiadaného produktu. Ak sa ako východisková látka použije adičná soľ azetidínu všeobecného vzorca III s kyselinou, je možné pred pridaním redukčného činidla pridať vhodný akceptor kyseliny, napríklad trietylamín.

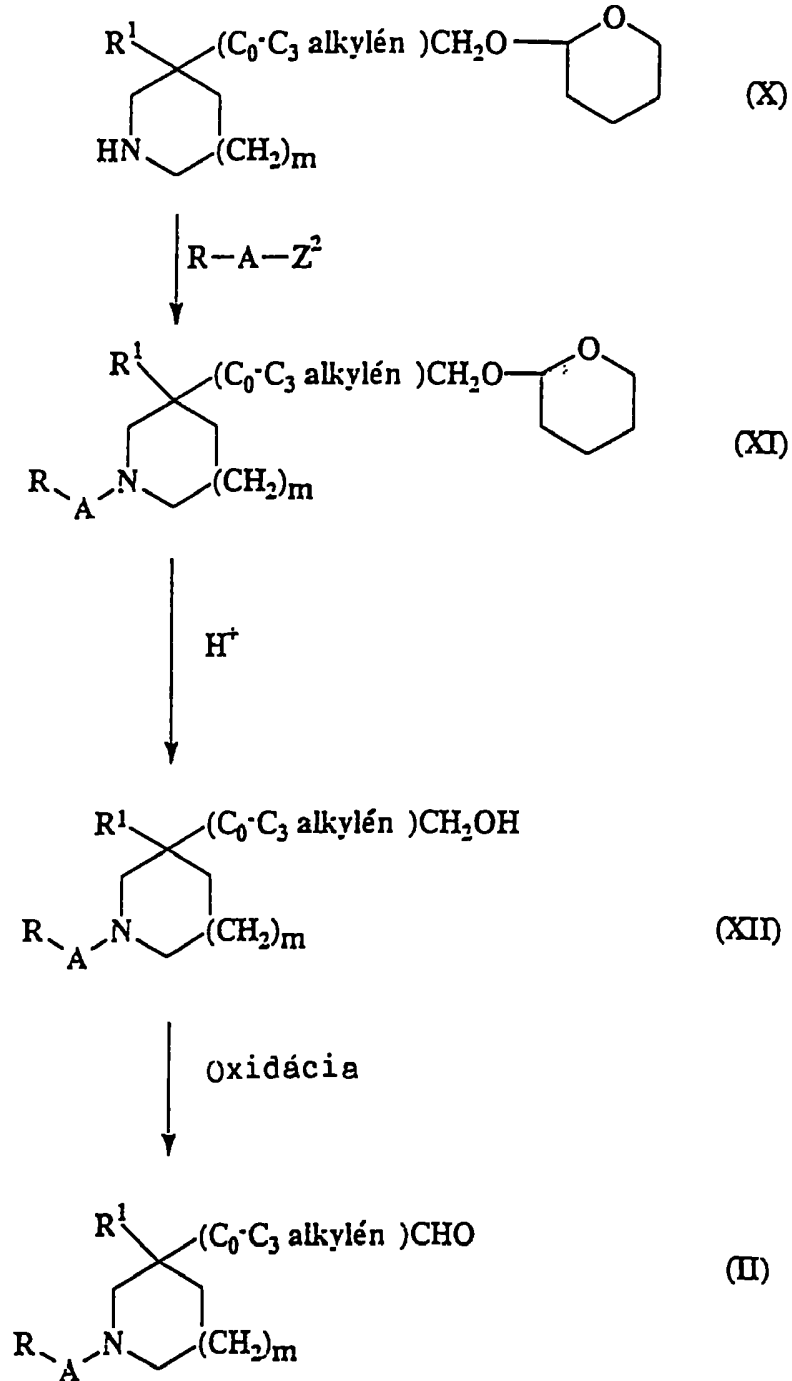
Uvedená reakcia sa zvyčajne uskutočňuje pri teplote miestnosti.

Východiskové aldehydy všeobecného vzorca II je možné vyrobiť spôsobom znázorneným v schéme I.

## S c h é m a I



## S c h é m a I - (pokračovanie)



kde R, A, R<sup>1</sup> a m majú význam uvedený vyššie pri všeobecnom vzorci I a Z a Z<sup>1</sup> predstavuje každú vhodnú odstupujúcu skupinu, napríklad chlór, bróm, jód, metánsulfonyloxyskupinu, p-toluénsulfonyloxyskupinu alebo trifluórmotánsulfonyloxyskupinu a zlúčenina všeobecného vzorca R-A-Z<sup>2</sup> predstavuje zlúčeninu vzorca RCO<sub>2</sub>H alebo jej derivát vhodný na acyláciu aminorov, alebo RSO<sub>2</sub>Z<sup>2</sup> vhodnú na sulfonáciu aminorov.

Z<sup>2</sup> predstavuje napríklad chlór, bróm alebo jód.

Pri tomto postupe sa obvykle acetonitrilový derivát všeobecného vzorca IV najprv deprotonizuje za použitia vhodnej zásady, napríklad hydridu sodného, a potom in situ alkyluje alkylačným činidlom všeobecného vzorca V, kde Z predstavuje prednostne bróm. Reakcia sa zvyčajne uskutočňuje vo vhodnom rozpúšťadle, napríklad v tetrahydrofuráne, pri deprotonizácii pri teplote asi 0 °C a pri alkylácii približne pri teplote miestnosti. Reakciu je možné uskutočňovať aj za podmienok fázového prenosu, za použitia vhodnej zásady, napríklad hydroxidu sodného, vhodného katalyzátora fázového prenosu, napríklad tetra-n-butylamóniumchloridu, a vhodného rozpúšťadla, napríklad cyklohexánu, n-pentánu alebo toluénu.

Vyrobený acetonitrilový derivát všeobecného vzorca VI sa najprv deprotonizuje za použitia vhodnej zásady, napríklad lítiumdiizopropylamidu, a potom alkyluje in situ zlúčeninou všeobecného vzorca VII, kde Z<sup>1</sup> predstavuje prednostne bróm. Reakcia sa obvykle uskutočňuje vo vhodnom rozpúšťadle, napríklad v tetrahydrofuráne, pri teplote asi -70 °C, ktorá sa potom zvýši asi na teplotu miestnosti, aby reakcia prebehla úplne. Na zvýšenie rýchlosti reakcie je možné po pri-

daní zlúčeniny všeobecného vzorca VII k reakčnej zmesi pridať tetra-n-butylamóniumjodid.

Zlúčenina všeobecného vzorca VIII sa potom redukuje a cyklizuje na laktám všeobecného vzorca IX za vhodných podmienok, napríklad za použitia Raneyho niklu pod atmosférou vodíka pri atmosferickom tlaku a teplote miestnosti za použitia etanolového roztoku amoniaku ako rozpúšťadla.

Laktám všeobecného vzorca IX sa potom redukuje za použitia vhodného redukčného činidla, napríklad hydridu kovu, napríklad hydridu lítno-hlinitého, za vhodných podmienok, ako je atmosféra dusíka, vhodné rozpúšťadlo, napríklad tetrahydrofurán.

Takto získaný cyklický amín všeobecného vzorca X sa následne nechá reagovať so zlúčeninou všeobecného vzorca  $RSO_2Z^2$  alebo kyselinou alebo derivátom kyseliny vzorca  $RCOZ^2$ . V prípade, že A predstavuje skupinu CO, táto reakcia sa obvykle uskutočňuje tak, že sa chlorid kyseliny všeobecného vzorca  $RCOCl$  pridá k zmesi vhodnej zásady, napríklad trietylamínu, amínu všeobecného vzorca X a vhodného rozpúšťadla, napríklad dichlórmetánu. V prípade, že A predstavuje skupinu  $SO_2$ , táto reakcia sa obvykle uskutočňuje tak, že sa sulfonylchlorid všeobecného vzorca  $RSO_2Cl$  pridá k zmesi vhodnej zásady, napríklad trietylamínu, amínu všeobecného vzorca X a vhodného rozpúšťadla, napríklad dichlórmetánu.

Získaný (sulfón)amid všeobecného vzorca XI sa potom nechá reagovať s nasýteným roztokom chlorovodíka vo vhodnom alkohole s 1 až 4 atómami uhlíka, napríklad v metanole, približne pri teplote miestnosti, čím sa odstráni tetrahydroxy-

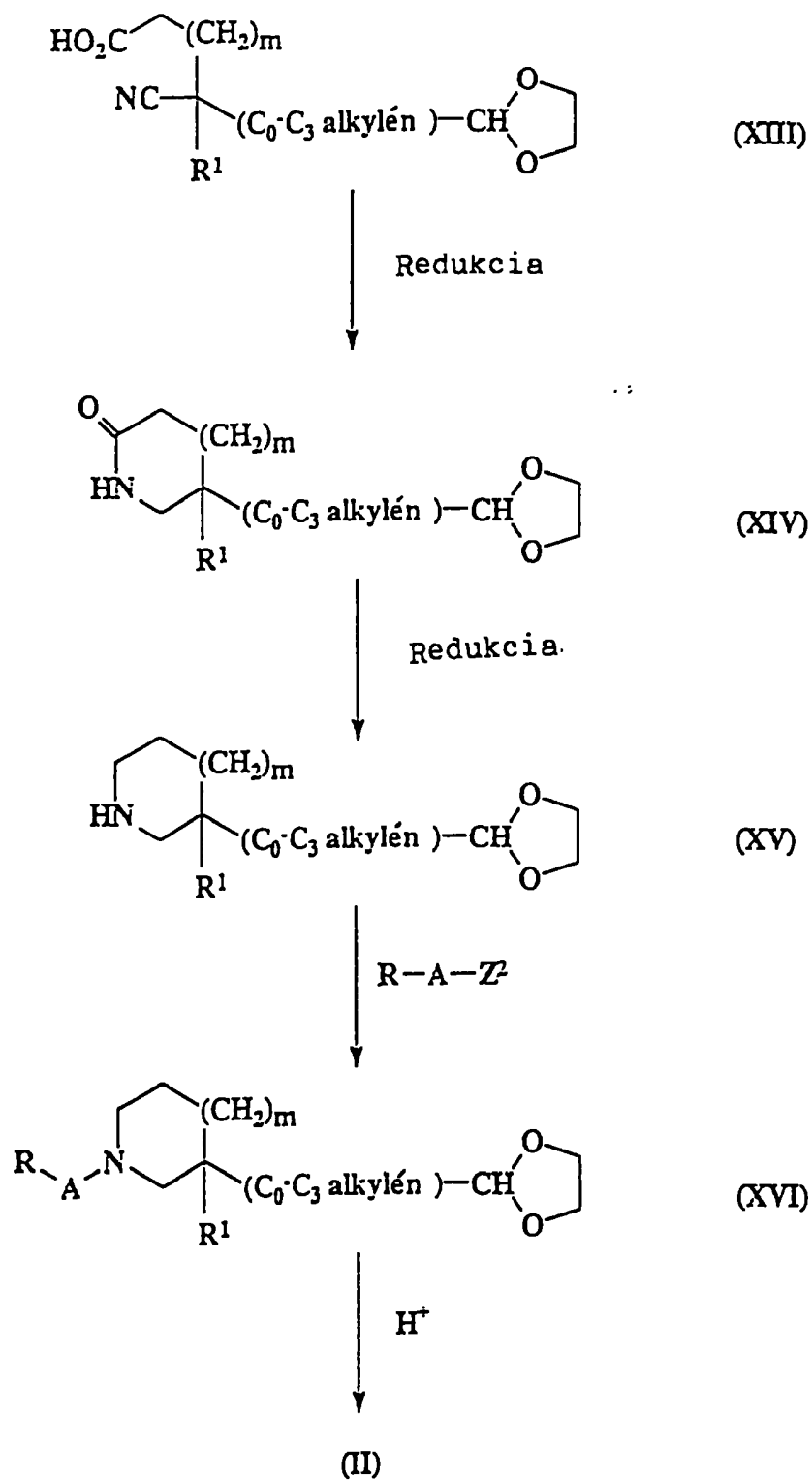


ránová chrániaca skupina. Deprotekciu je možné uskutočniť aj za použitia vhodnej ionexovej živice, napríklad Amberlyst 15<sup>(R)</sup> a vo vhodnom rozpúšťadle, napríklad v metanole.

Získaný alkohol všeobecného vzorca XII sa oxiduje na aldehyd všeobecného vzorca II za vhodných podmienok, napríklad za podmienok Swernovej oxidácie (oxalylchlorid, dimetylsulfoxid, trietylamín a za použitia dichlórmetánu ako rozpúšťadla).

Alternatívny spôsob výroby aldehydov všeobecného vzorca II je znázornený v schéme 2.

## S c h é m a 2



kde R, A, R<sup>1</sup> a m majú význam uvedený vyššie pri všeobecnom vzorci I a R-A-Z<sup>2</sup> má význam uvedený pri schéme 1.

Východiskové kyanokyseliny všeobecného vzorca XIII je možné pripravovať obvyklými postupmi.

Pri postupe podľa schémy 2 sa obvykle nitrilová skupina kyanokyseliny všeobecného vzorca XIII redukuje a cyklizuje za použitia vhodného systému, napríklad katalytickou hydrogenáciou. Táto reakcia sa obvykle uskutočňuje vo vhodnom rozpúšťadle, napríklad v ľadovej kyseline octovej, pri teplote miestnosti a za zvýšeného tlaku, za použitia vhodného katalyzátora, napríklad oxidu platiny.

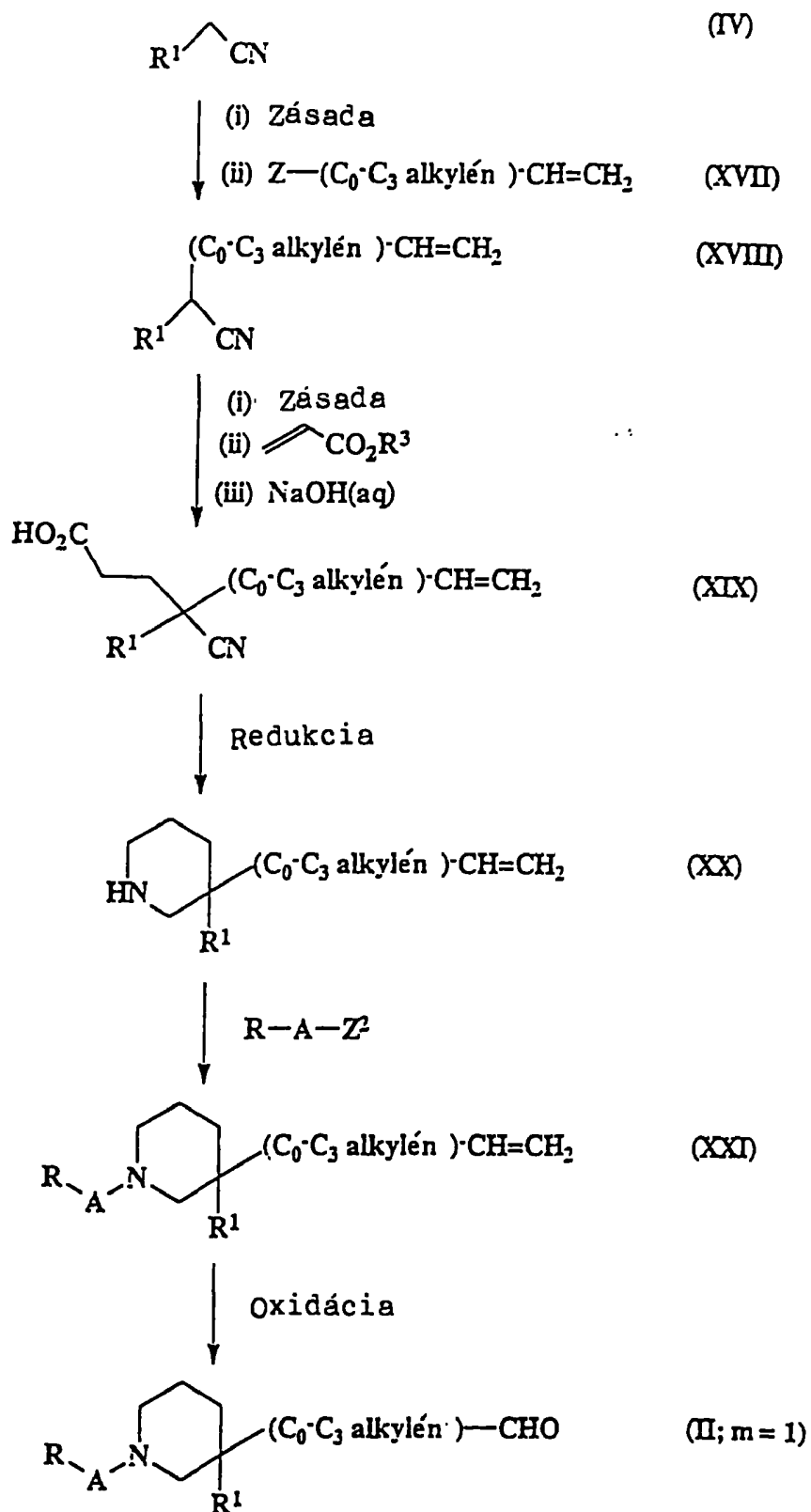
Získaný laktám všeobecného vzorca XIV sa potom redukuje na cyklický amín všeobecného vzorca XV. Táto reakcia sa obvykle uskutočňuje tak, že sa roztok laktámu všeobecného vzorca XIV pridá k vhodnému redukčnému systému, ako je hydrid lítno-hlinitý, vo vhodnom rozpúšťadle, napríklad v tetrahydrofuráne.

Takto pripravený cyklický amín všeobecného vzorca XV sa potom nechá reagovať so zlúčeninou všeobecného vzorca R-A-Z<sup>2</sup>, kde R-A-Z<sup>2</sup> má význam uvedený vyššie pri schéme 1. V prípade, že A predstavuje skupinu CO, táto reakcia sa uskutočňuje tak, že sa kondenzuje amín všeobecného vzorca XV a kyselina všeobecného vzorca RCO<sub>2</sub>H za vzniku amidu (všeobecného vzorca XVI, kde A predstavuje skupinu CO) za použitia kopulačného systému, ako je N-metylmorfolín/hydrát 1-hydroxybenzotriazolu/hydrochlorid 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimidu, vo vhodnom rozpúšťadle, napríklad v dichlórmetáne.

Získaný (sulfón)amid všeobecného vzorca XVI sa potom nechá reagovať s vhodnou kyselinou, ako je kyselina chlorovodíková, vo vhodnom rozpúšťadle, napríklad v tetrahydrofuráne, približne pri teplote miestnosti, aby sa odstránila acetálová chrániaca skupina. Deprotekciu je možné uskutočniť aj za použitia vhodnej ionexovej živice, napríklad Amberlyst 15<sup>(R)</sup> a vo vhodnom rozpúšťadle, napríklad v zmesi acetónu a vody. Ďalšie postupy vhodné na deprotekciiu acetálov je možné nájsť v publikácii „Protective Groups in Organic Synthesis“, T. W. Greene a P. G. M. Wuts (2. vydanie, Wiley Interscience).

Ešte ďalší spôsob výroby aldehydov všeobecného vzorca II, kde m predstavuje číslo 1, je znázornený v schéme 3.

## S c h é m a 3



kde  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $Z$ ,  $R$ ,  $A$  a  $Z^2$  majú vyššie uvedený význam.

Pri tomto postupe sa obvykle nitril všeobecného vzorca IV nechá reagovať s vhodnou zásadou, ako je hydrid sodný, a potom sa alkyluje in situ zlúčeninou všeobecného vzorca XVII, kde  $Z$  má vyššie uvedený význam. Zlúčeniny všeobecného vzorca XVII je možné pripravovať obvyklými postupmi. Z predstavuje prednostne chlór, bróm, jód alebo metánsulfonyloxy-skupinu. Uvedená reakcia sa obvykle uskutočňuje vo vhodnom rozpúšťadle, napríklad v *N,N*-dimetylformamide.

Získaný nitril všeobecného vzorca XVIII sa potom dá deprotonizovať vhodnou zásadou, napríklad terc-butoxidom draselným, a potom nechať reagovať s vhodným esterom kyseliny akrylovej, napríklad etylakrylátom. Takto vzniknutý intermediárny ester je možné hydrolyzovať na kyanokyselinu všeobecného vzorca XIX za použitia vhodného hydrolytického systému, ako je 2M vodný roztok hydroxidu sodného, za vhodných podmienok, napríklad za miešania pri teplote miestnosti.

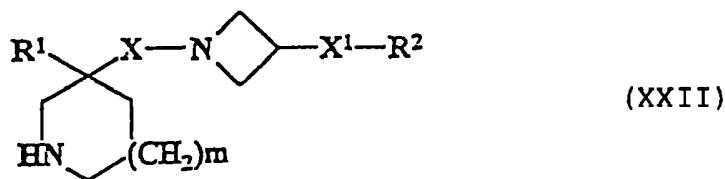
Takto pripravený nitril všeobecného vzorca XIX je potom možné transformovať redukciou za použitia vhodného redukčného činidla, ako je hydrid lítno-hlinitý, vo vhodnom rozpúšťadle, napríklad v tetrahydrofuráne, alebo hydrogenáciou, po ktorej sa vzniknutý amid následne redukuje boránom.

Výsledný piperidín všeobecného vzorca XX sa potom nechá reagovať podobným spôsobom, ako sa popisuje vyššie pre transformácie zlúčeniny všeobecného vzorca X na zlúčeniny všeobecného vzorca XI (Schéma 1) a transformácie zlúčeniny všeobecného vzorca XV na zlúčeniny všeobecného vzorca XVI (Schéma 2).

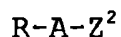
Vzniknutý amínový derivát všeobecného vzorca XXI sa potom oxiduje, napríklad ozonolýzou, vo vhodnom rozpúšťadle, napríklad v metanole, a reakčný produkt sa potom spracuje vhodným redukčným činidlom, napríklad dimetylsulfidom, za vzniku aldehydu všeobecného vzorca II, kde m predstavuje číslo 1.

Východiskové azetidíny všeobecného vzorca III je možné vyrobiť obvyklými postupmi.

2) Zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde X, A, X<sup>1</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> a m majú význam uvedený vyššie pri všeobecnom vzorci I, je možné vyrobiť reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca XXII



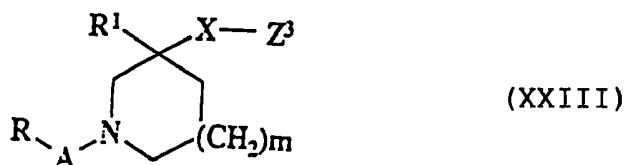
kde X, A, X<sup>1</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> a m majú význam uvedený vyššie pri zlúčenine všeobecného vzorca I, so zlúčeninou všeobecného vzorca



kde R, A a Z<sup>2</sup> má význam uvedený vyššie, pričom táto reakcia sa uskutočňuje podobným spôsobom, ako sa popisuje pre transformácie zlúčenín všeobecného vzorca X na zlúčeniny všeobecného vzorca XI alebo, ak A predstavuje skupinu CO, zlúčenín všeobecného vzorca XV na zlúčeniny všeobecného vzorca XVI.

Východiskovú látku všeobecného vzorca XXII a zlúčeniny vzorca R-A-Z<sup>2</sup> je možné vyrobiť konvenčnými postupmi, napríklad prispôsobenými postupmi popísanými v publikácii „Advanced Organic Chemistry“, J. March (3.vydanie, Wiley Interscience) a v nej citovaných publikáciách.

3) Všetky zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde X, X<sup>1</sup>, R, A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> a m majú význam uvedený vyššie pri zlúčeninách všeobecného vzorca I, je možné vyrobiť reakciou zlúčeniny vzorca XXIII



kde X, R, A, R<sup>1</sup> a m majú význam uvedený pri zlúčenine všeobecného vzorca I a Z<sup>3</sup> predstavuje odstupujúcu skupinu, napríklad chlór, bróm, jód, metánsulfonyloxyskupinu, trifluórmetánsulfonyloxyskupinu alebo p-toluénsulfonyloxyskupinu, so zlúčeninou všeobecného vzorca III



kde R<sup>2</sup> a X<sup>1</sup> majú význam uvedený vyššie pre zlúčeninu všeobecného vzorca I.

Pri tomto postupe sa obvykle zlúčenina všeobecného vzorca XXIII, kde Z<sup>3</sup> predstavuje prednostne metánsulfonyloxyskupinu, nechá reagovať so zlúčeninou vzorca III za prítom-



nosti vhodného akceptora kyseliny, napríklad trietylamínu alebo uhličitanu draselného alebo ich zmesi, vo vhodnom rozpúšťadle, napríklad v acetonitrile, približne pri teplote spätného toku rozpúšťadla.

Zlúčeninu všeobecného vzorca III je možné vyrobiť in situ z jej adičnej soli s kyselinou za použitia molového nadbytku akceptora kyseliny.

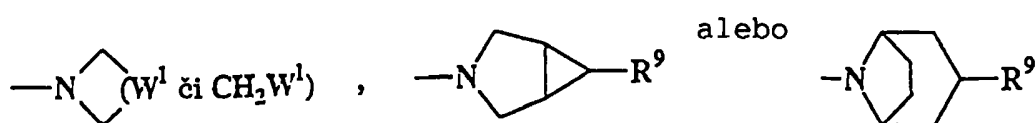
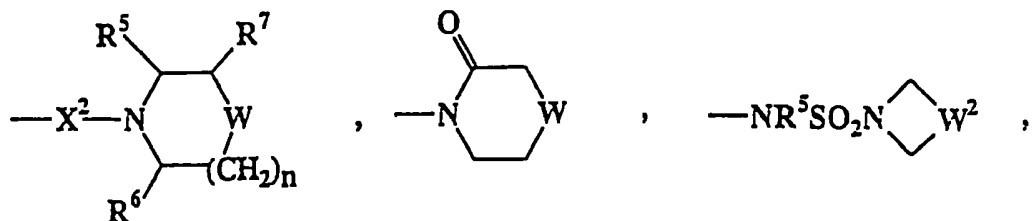
Východiskové zlúčeniny všeobecného vzorca XXIII je možné vyrobiť obvyklými postupmi, ako je transformácia funkčnej hydroxyskupiny alkoholu všeobecného vzorca XXII, napríklad za vzniku zlúčeniny, kde  $Z^3$  predstavuje metánsulfonyloxyskupinu. Pri tejto reakcii sa alkohol všeobecného vzorca XXII nechá reagovať s metánsulfonylchloridom za prítomnosti vhodného akceptora kyseliny, napríklad trietylamínu.

4) Zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde  $R^1$  predstavuje fenylskupinu a  $X$ ,  $X^1$ ,  $R$ ,  $A$ ,  $R^2$  a  $m$  majú význam uvedený vyššie pri definícii všeobecného vzorca I, je možné vyrobiť hydrogenolýzou zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde  $R^1$  predstavuje fenylskupinu substituovanú chlóróm, brómóm alebo jódom a  $X$ ,  $X^1$ ,  $R$ ,  $R^2$  a  $m$  majú význam uvedený vyššie pre zlúčeninu všeobecného vzorca I.

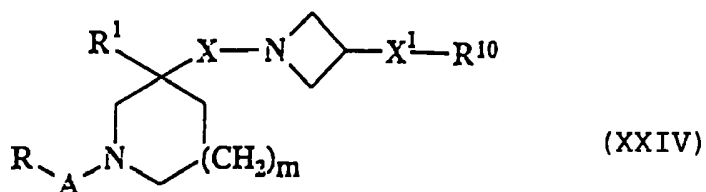
Táto hydrogenolýza sa obvykle uskutočňuje v etanolovom roztoku amoniaku za použitia vhodného katalyzátora, napríklad Raneyho niklu alebo prednostne paládia na uhlíku, pri asi 50 °C pod atmosférou vodíka za tlaku asi 345 kPa.

5) Zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde  $R^2$  predstavuje skupinu vzorca  $-NHR^4$ , (cykloalkylalkyl)NH- s 3 až 7 atómami

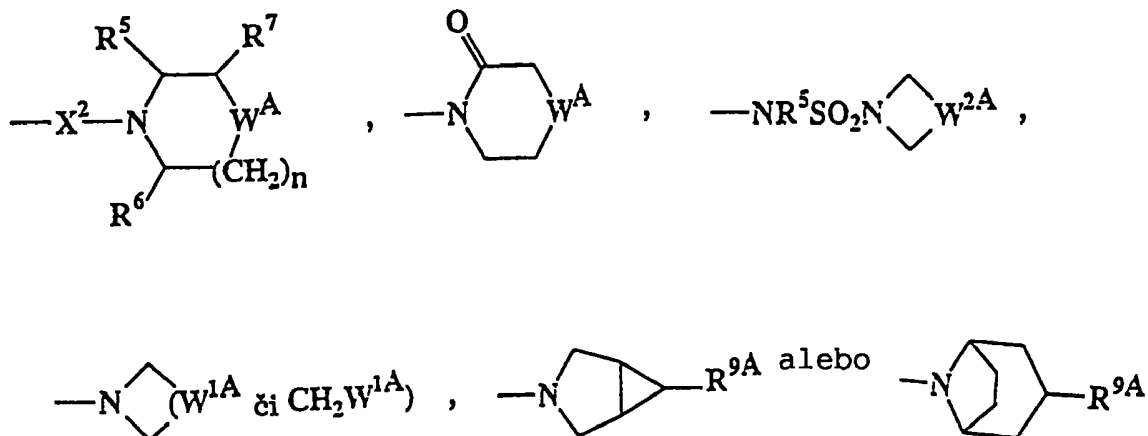
uhlíka v cykloalkylovej časti a s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti,



$\text{R}^9$  predstavuje skupinu  $-\text{NHR}^5$ ,  $\text{W}$  predstavuje skupinu  $\text{NH}$  alebo  $\text{CHNHR}^5$ ,  $\text{W}^1$  predstavuje skupinu  $\text{CHNHR}^5$ ,  $\text{W}^2$  predstavuje  $\text{W}^1$ ,  $-\text{CH}_2\text{W}^1-$ ,  $-\text{CH}_2\text{WCH}_2-$  alebo  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{WCH}_2-$  a  $\text{X}$ ,  $\text{X}^1$ ,  $\text{X}^2$ ,  $\text{R}$ ,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^7$ ,  $m$  a  $n$  majú význam uvedený vyššie pri zlúčenine všeobecného vzorca I, je možné vyrobiť deprotekciovú zlúčeninu vzorca XXIV



kde  $\text{R}^{10}$  predstavuje skupinu vzorca  $-\text{NZ}^4\text{R}^4$ ,  
(cykloalkylalkyl) $\text{Z}^4\text{N}$  s 3 až 7 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti a s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti,



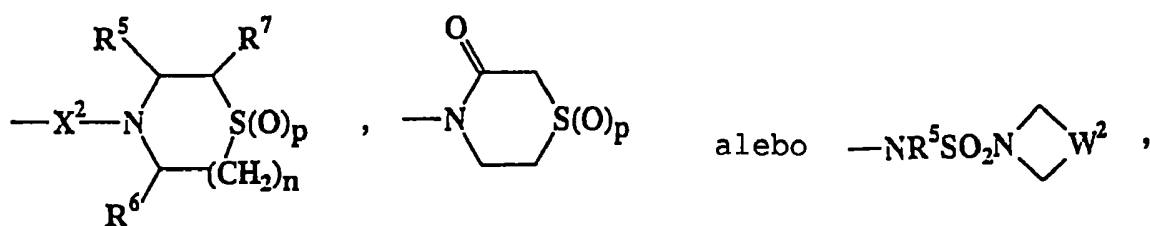
$R^{9A}$  predstavuje skupinu  $-NZ^4R^5$ ,  $W^A$  predstavuje skupinu  $NZ^4$  alebo  $CHNZ^4R^5$ ,  $W^{1A}$  predstavuje skupinu  $CHNZ^4R^5$ ,  $W^{2A}$  predstavuje skupinu  $W^{1A}$ ,  $-CH_2W^{1A}-$ ,  $-CH_2W^ACH_2-$  alebo  $-CH_2CH_2W^ACH_2-$ ,  $X$ ,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $R$ ,  $A$ ,  $R^1$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $m$  a  $n$  majú význam uvedený vyššie pri zlúčenine všeobecného vzorca I a  $Z^4$  predstavuje vhodnú chrániacu skupinu, napríklad terc-butoxykarbonylskupinu (napríklad v zlúčenine vzorca I, kde  $W$  predstavuje skupinu  $NCO_2C(CH_3)_3$  alebo  $R^9$  predstavuje  $-NR^5CO_2C(CH_3)_3$  alebo benzyl-oxykarbonylskupinu.

Vhodné chrániace skupiny, ktoré je možné použiť pri tomto postupe, ako aj deprotektčné postupy, sú odborníkom v tomto odbore dobre známe. Viď napríklad publikáciu Greene et al., „Protective Groups in Organic Synthesis“, 2. vydanie, 1991, Wiley Interscience.

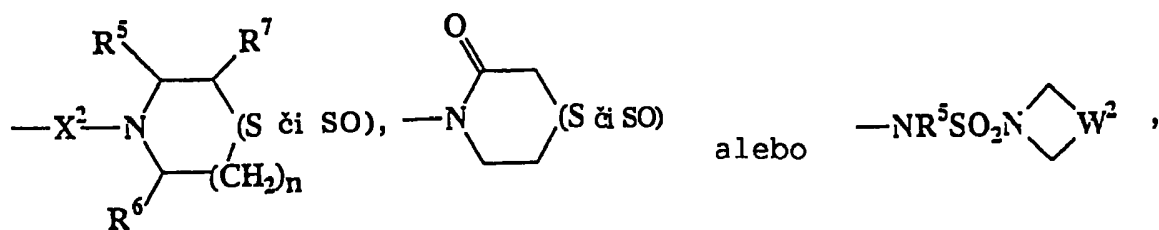
Pri tomto postupe, kde  $Z^4$  predstavuje terc-butoxykarbonylskupinu, sa deprotektcia obvykle uskutočňuje za použitia kyseliny trifluóroctovej vo vhodnom rozpúšťadle, napríklad v dichlórmetáne, pri teplote miestnosti.

Východiskové látky všeobecného vzorca XXIV je možné pripravovať konvenčnými postupmi, ako napríklad vhodnou úpravou niektorého z postupov uvedených v tomto texte v súvislosti s prípravou zlúčenín všeobecného vzorca I.

6) Zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde  $R^2$  predstavuje skupinu všeobecného vzorca



kde  $p$  predstavuje číslo 1 alebo 2,  $W^2$  predstavuje skupinu  $-CH_2S(O)_pCH_2-$  alebo  $-CH_2CH_2S(O)_pCH_2-$  a  $X, X^1, X^2, R, A, R^1, R^5, R^6, R^7, m$  a  $n$  majú význam uvedený vyššie pri všeobecnom vzorci I, je možné vyrobiť oxidáciou zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde  $R^2$  predstavuje skupinu všeobecného vzorca

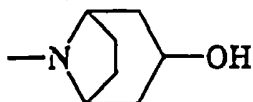


podľa toho, ak je to vhodné, kde  $W^2$  predstavuje skupinu  $-CH_2(S \text{ alebo } SO)CH_2-$  alebo  $-CH_2CH_2(S \text{ alebo } SO)CH_2-$  a  $X, X^1, X^2, R, A, R^1, R^5, R^6, R^7, m$  a  $n$  majú význam uvedený vyššie pri všeobecnom vzorci I. Táto oxidácia sa uskutočňuje za použitia aspoň jedného molového ekvivalentu vhodného oxidačného činidla, ak sa premieňa sulfoxid na sulfón, aspoň dvoch molových ekvivalentov vhodného oxidačného činidla, ak sa pre-

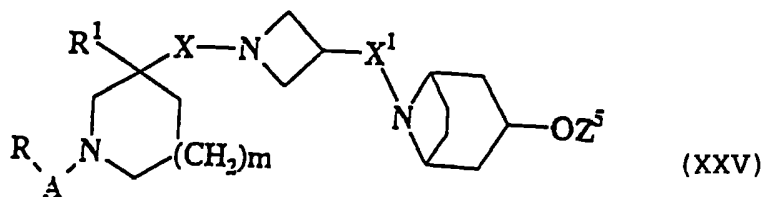
mieňa sulfid na sulfón a v podstate jedného molového ekvivalentu vhodného oxidačného činidla, ak sa premieňa sulfid na sulfoxid.

Ako vhodné oxidačné činidlá a podmienky na oxidáciu je možné uviesť vodný roztok peroxidu vodíka za zásaditých podmienok (napríklad za prítomnosti uhličitanu draselného, acetonitrilu a za použitia metanolu ako rozpúšťadla) alebo kyseliny m-chlórperoxobenzoovú vo vhodnom rozpúšťadle, napríklad v dichlórmetáne.

7) Zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde  $R^2$  predstavuje skupinu vzorca



a  $X$ ,  $X^1$ ,  $R$ ,  $A$ ,  $R^1$  a  $m$  majú význam uvedený pri všeobecnom vzorci I, je možné vyrobiť deprotekciovú zlúčeninu všeobecného vzorca XXV



kde  $Z^5$  predstavuje vhodnú chrániacu skupinu, napríklad acetyl skupinu (tj. zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde  $R^8$  predstavuje acetyloxyskupinu) alebo tetrahydropyran-2-ylskupinu

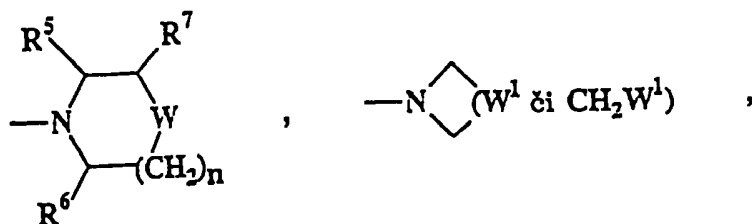
a X, X<sup>1</sup>, R, A, R<sup>1</sup> a m majú význam uvedený vyššie pri všeobecnom vzorci I.

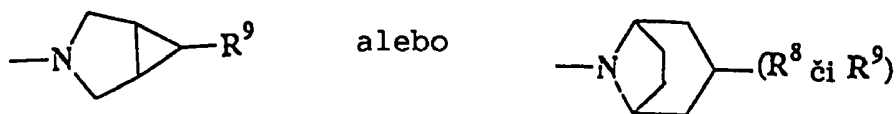
Vhodné chrániace skupiny, ktoré je možné použiť pri tomto postupe, ako aj deprotečné postupy, sú odborníkom v tomto odbore dobre známe. Viď napríklad publikáciu Greene et al., „Protective Groups in Organic Synthesis“, 2. vydanie, 1991, Wiley Interscience.

Pri tomto postupe, kde Z<sup>5</sup> predstavuje acetylskupinu, je možné deprotekcii uskutočňovať za použitia vodnoalkoholového roztoku vhodnej silnej zásady, napríklad hydroxidu sodného. Reakcia sa obvykle uskutočňuje vo vodnom roztoku metanolu približne pri teplote miestnosti.

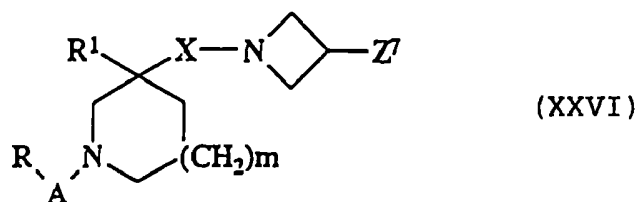
Východiskové látky všeobecného vzorca XXV je možné pripravovať konvenčnými postupmi, ako napríklad vhodnou úpravou niektorého z postupov uvedených v tomto texte v súvislosti s prípravou zlúčenín všeobecného vzorca I.

8) Zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde X<sup>1</sup> predstavuje priamu väzbu a R<sup>2</sup> predstavuje skupinu -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, (cykloalkylalkyl)R<sup>5</sup>N s 3 až 7 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti a s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, (cykloalkylalkyl)<sub>2</sub>N s 3 až 7 atómami uhlíka v každej cykloalkylovej časti a s 1 až 4 atómami uhlíka v každej alkylovej časti, alebo skupinu všeobecného vzorca

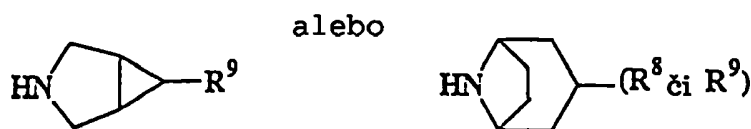
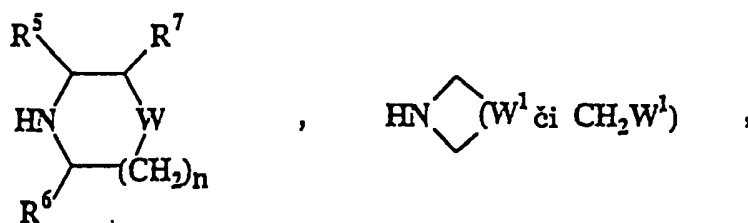




a X, W, W<sup>1</sup>, R, A, R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, m a n majú význam uvedený vyššie pri všeobecnom vzorci I, je možné vyrobiť reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca XXVI



kde X, R, A, R<sup>1</sup> a m majú význam uvedený vyššie pri všeobecnom vzorci I a Z<sup>7</sup> predstavuje vhodnú odstupujúcu skupinu, napríklad metánsulfonyloxyskupinu alebo p-toluénsulfonyloxyskupinu, so zlúčeninou všeobecného vzorca NHR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, (cykloalkylalkyl)R<sup>5</sup>NH s 3 až 7 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti a s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, (cykloalkylalkyl)<sub>2</sub>NH s 3 až 7 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti a s 1 až 4 atómami uhlíka v každej alkylovej časti,



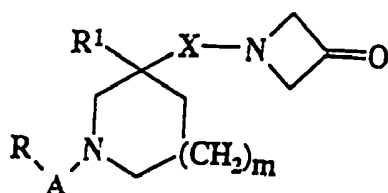
kde W, W<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> a n majú význam uvedený vyššie pri všeobecnom vzorci I.

Tento postup sa obvykle uskutočňuje za použitia nadbytku amínu a vo vhodnom rozpúšťadle, napríklad v acetonitrile alebo dichlórmetáne, pri teplote spätného toku rozpúšťadla. Alternatívne je možné k zmesi pridať ďalší vhodný akceptor kyseliny, napríklad uhličitan draselný.

Východiskové amíny je možné pripravovať konvenčnými postupmi.

Aj východiskové látky všeobecného vzorca XXVI je možné pripravovať konvenčnými postupmi, napríklad redukčnou amináciou, pri ktorej sa ako východiskové látky použije zlúčenina všeobecného vzorca II a amoniak, vzniknutý primárny amín sa nechá reagovať s epichlórhydrínom alebo 1,3-dichlórpropan-2-olom za vzniku príslušného azetidín-3-olového derivátu a nakoniec sa uskutoční interkonverzia hydroxylovej funkčnej skupiny za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca XXVI.

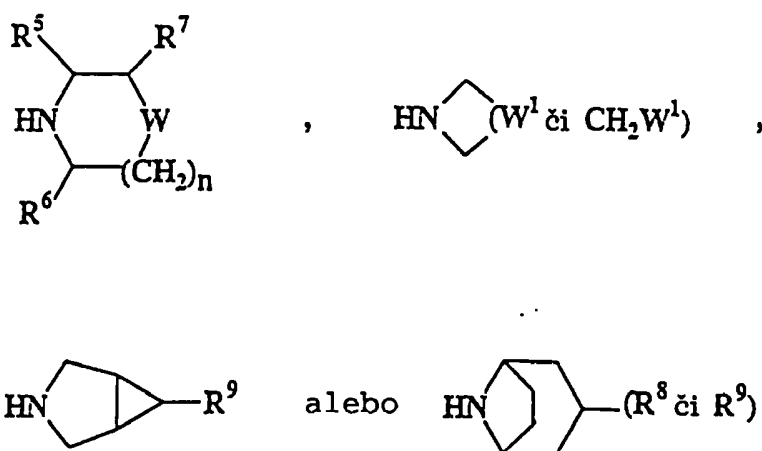
9) Zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde X, X<sup>1</sup>, R, A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> a m majú význam uvedený vyššie v postupe 8, je možné vyrobiť redukčnou amináciou za použitia východiskovej zlúčeniny všeobecného vzorca XXVII



(XXVII)



kde X, R, A, R<sup>1</sup> a m majú význam uvedený vyššie pri všeobecnom vzorci I; a zlúčeniny všeobecného vzorca NHR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, (cykloalkylalkyl)R<sup>5</sup>NH s 3 až 7 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti a s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, (cykloalkylalkyl)<sub>2</sub>NH s 3 až 7 atómami uhlíka v každej cykloalkylovej časti a s 1 až 4 atómami uhlíka v každej alkylovej časti,



kde W, W<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> a n majú význam uvedený vyššie pri zlúčeninách všeobecného vzorca I, alebo jej adičnej soli s kyselinou. Táto reakcia sa uskutočňuje prednostne za prítomnosti vhodnej kyseliny, napríklad kyseliny octovej.

Pri tomto spôsobe sa obvykle pracuje podľa postupu 1.

Ak sa použije primárny amín, uskutočňuje sa reakcia cez intermediárny imín. Ak sa použije sekundárny amín, reakcia sa uskutočňuje cez intermediárnu imíniovú soľ (zlúčeninu všeobecného vzorca IIIA). Imín aj imíniová soľ môžu byť stabilné a dajú sa izolovať. Reakcia sa prednostne uskutočňuje

bez izolácie intermediárneho imínu alebo imíniovej soli, ktoré sa in situ redukujú na zlúčeninu všeobecného vzorca I.

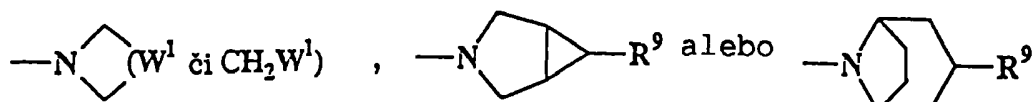
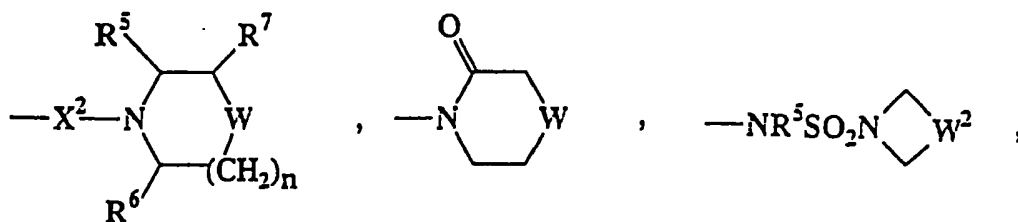
Východiskovú zlúčeninu všeobecného vzorca XXVII je možné vyrobiť oxidáciou príslušného azetidín-3-olového derivátu (výroba je popísaná v časti venovanej príprave východiskových látok postupu 8) za obvyklých podmienok, napríklad za použitia pyridíniumchlórchromátu alebo tetrapropylamónium-perrutenátu ako oxidačného činidla.

10) Zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde  $R^2$  predstavuje morfolinoskupinu a X,  $X^1$ , R,  $R^1$  a m majú význam uvedený vyššie pri všeobecnom vzorci I, je možné vyrobiť reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde  $R^2$  predstavuje skupinu  $-NH_2$  a X,  $X^1$ , R,  $R^1$  a m majú význam uvedený vyššie pri zlúčenine všeobecného vzorca I, s bis(2-chlóretyl)éterom.

Obvykle sa pri tomto postupe zlúčenina všeobecného vzorca I, kde  $R^2$  predstavuje skupinu  $-NH_2$ , nechá reagovať s bis(2-chlóretyl)éterom za prítomnosti vhodného akceptora kyseliny, napríklad trietylamínu, vo vhodnom rozpúšťadle, napríklad v dichlórmetáne.

Určité východiskové aminové deriváty, tj. 3-aminoazetidínové deriváty, je možné vyrobiť reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca XVI, kde  $Z^7$  predstavuje vhodnú odstupujúcu skupinu, napríklad metánsulfonyloxyskupinu, s vhodným azidom, napríklad azidom sodným alebo trimetylsilylazidom, za vzniku príslušného 3-azidoazetidínového derivátu, ktorý sa následne redukuje, napríklad za použitia tetrahydridoboritanu sodného, na žiadaný 3-aminoazetidínový derivát (viď aj postup 8).

11) Niektoré zlúčeniny všeobecného vzorca I je možné vyrobiť derivatizáciou určitých aminorov všeobecného vzorca I. Napríklad zlúčenina všeobecného vzorca I, kde  $R^2$  predstavuje skupinu všeobecného vzorca



kde W predstavuje skupinu NH alebo  $CHNHR^5$ ;  $W^1$  predstavuje skupinu  $CHNHR^5$ ;  $W^2$  predstavuje skupinu  $W^1$ ,  $-CH_2W^1-$ ,  $-CH_2W^1CH_2-$  alebo  $-CH_2CH_2W^1CH_2-$  alebo  $R^9$  predstavuje skupinu  $-NHR^5$  a X,  $X^1$ ,  $X^2$ , A, R,  $R^1$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ , m a n majú význam uvedený vyššie pri zlúčenine všeobecného vzorca I; môže premeniť

(a) na zlúčeninu všeobecného vzorca I, kde W predstavuje skupinu  $NR^5$  alebo  $CHNR^5R^6$ ;  $W^1$  predstavuje skupinu  $CHNHR^5$ ; alebo  $R^9$  predstavuje skupinu  $-NHR^5$ , alebo jej adičnú soľ s kyselinou, ak je to vhodné, kde  $R^5$  a  $R^6$  majú význam uvedený vyššie pri zlúčenine všeobecného vzorca I, pričom však  $R^5$  nepredstavuje atóm vodíka a jej metylénskupina je naviazaná na atóm dusíka, redukčnou amináciou aldehydom všeobecného vzorca (alkyl)CHO s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovej časti alebo (cykloalkylalkyl)CHO s 3 až 7 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti a s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovej časti, kde uvedená alkylskupina s 1 až 3 atómami uhlíka a cyklo-

alkylalkylskupina s 3 až 7 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti a 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovej časti je popripade substituovaná fluórom (vhodné podmienky na túto konverziu sa popisujú v postupe 1);

(b) na zlúčeninu všeobecného vzorca I, kde W predstavuje skupinu  $\text{NCONHR}^6$  alebo  $\text{CHNR}^5\text{CONHR}^6$ ;  $\text{W}^1$  predstavuje skupinu  $\text{CHNR}^5\text{CONHR}^6$  alebo  $\text{R}^9$  predstavuje skupinu  $-\text{NR}^5\text{CONHR}^6$ , podľa toho, ak je to vhodné, kde  $\text{R}^5$  a  $\text{R}^6$  majú význam uvedený pri zlúčenine všeobecného vzorca I, pričom však  $\text{R}^6$  nepredstavuje atóm vodíka; reakciou s izokyanátom všeobecného vzorca



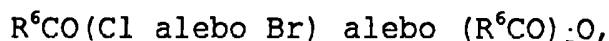
kde  $\text{R}^6$  má význam uvedený vyššie v tomto postupe. Reakcia sa uskutočňuje obvykle za použitia vhodného rozpúšťadla, napríklad dichlórmetánu alebo tetrahydrofuránu;

(c) na zlúčeninu všeobecného vzorca I, kde W predstavuje skupinu  $\text{NSO}_2\text{CF}_3$  alebo  $\text{CHNR}^5\text{SO}_2\text{CF}_3$ ;  $\text{W}^1$  predstavuje skupinu  $\text{CHNR}^5\text{SO}_2\text{CF}_3$  alebo  $\text{R}^9$  predstavuje skupinu  $-\text{NR}^5\text{SO}_2\text{CF}_3$ , podľa toho, ak je to vhodné, kde  $\text{R}^5$  má význam uvedený vyššie pri zlúčenine všeobecného vzorca I; reakciou s trifluórmetánsulfonylchloridom alebo anhydridom kyseliny trifluórmetánsulfónovej popripade za prítomnosti vhodného akceptora kyseliny, napríklad trietylamínu, pyridínu alebo uhličitanu draselného. Táto reakcia sa obvykle uskutočňuje vo vhodnom organickom rozpúšťadle, napríklad v dichlórmetáne alebo acetonitrile;

(d) na zlúčeninu všeobecného vzorca I, kde W predstavuje skupinu  $\text{NSO}_2(\text{alkyl})$  s 1 až 4 atómami uhlíka,  $\text{NSO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ ,

NSO<sub>2</sub>(morfolino), NSO<sub>2</sub>(aryl), CHNR<sup>5</sup>(SO<sub>2</sub>alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti alebo CHNR<sup>5</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>; W<sup>1</sup> predstavuje skupinu CHNR<sup>5</sup>(SO<sub>2</sub>alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti alebo CHNR<sup>5</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, alebo R<sup>9</sup> predstavuje skupinu -NR<sup>5</sup>(SO<sub>2</sub>alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti alebo -NR<sup>5</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> podľa toho, ak je to vhodné, kde R<sup>5</sup> a R<sup>6</sup> má význam uvedený vyššie pri zlúčenine všeobecného vzorca I; reakciou s alkánsulfonylchloridom alebo alkánsulfonylbromidom vždy s 1 až 4 atómami uhlíka v alkánovej časti, anhydridom alkánsulfónovej kyseliny s 1 až 4 atómami uhlíka v alkánovej časti alebo zlúčeninou všeobecného vzorca R<sup>5</sup>R<sup>6</sup>NSO<sub>2</sub>(Cl alebo Br), (morfolino)SO<sub>2</sub>(Cl alebo Br) alebo (aryl)SO<sub>2</sub>(Cl alebo Br) podľa toho, ak je to vhodné, poprípade za prítomnosti vhodného akceptora kyseliny, napríklad trietylamínu. Táto reakcia sa obvykle uskutočňuje vo vhodnom organickom rozpúšťadle, napríklad v dichlórmetáne, pri 0°C až teplote miestnosti;

(e) na zlúčeninu všeobecného vzorca I, kde W predstavuje skupinu NCOR<sup>6</sup> alebo CHNR<sup>5</sup>COR<sup>6</sup>; W<sup>1</sup> predstavuje skupinu CHNR<sup>5</sup>COR<sup>6</sup> alebo R<sup>9</sup> predstavuje skupinu -NR<sup>5</sup>COR<sup>6</sup> podľa toho, ak je to vhodné, kde R<sup>5</sup> a R<sup>6</sup> má význam uvedený vyššie pri zlúčenine všeobecného vzorca I, pričom však R<sup>6</sup> nepredstavuje atóm vodíka; reakciou so zlúčeninou všeobecného vzorca



kde R<sup>6</sup> má význam uvedený v tomto postupe, poprípade za prítomnosti vhodného akceptora kyseliny, napríklad trietylamínu. Táto reakcia sa obvykle uskutočňuje vo vhodnom organickom rozpúšťadle, napríklad v dichlórmetáne, pri 0°C až teplote miestnosti;

(f) na zlúčeninu všeobecného vzorca I, kde W, W<sup>1</sup> alebo R<sup>9</sup> majú význam uvedený vyššie v postupe 12(e) podľa toho, ak je to vhodné, kondenzáciou so zlúčeninou všeobecného vzorca



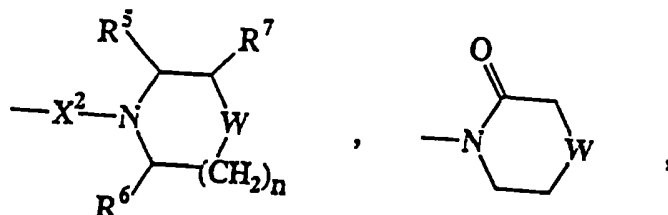
kde R<sup>6</sup> má význam uvedený v tomto postupe. Túto reakciu je možné uskutočňovať za obvyklých podmienok, napríklad za použitia 1,1'-karbonyldiimidazolu alebo 1-hydroxybenzotriazolu/1,3-dicyklohexylkarbodiimidu, aby vznikli aktivované medzi produkty; alebo

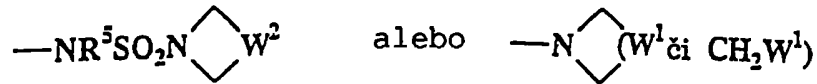
(g) na zlúčeninu všeobecného vzorca I, kde W predstavuje skupinu NSO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> alebo CHNR<sup>5</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>; W<sup>1</sup> predstavuje skupinu CHNR<sup>5</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> alebo R<sup>9</sup> predstavuje skupinu -NR<sup>5</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> podľa toho, ak je to vhodné, kde R<sup>5</sup> a R<sup>6</sup> má význam uvedený vyššie pri zlúčenine všeobecného vzorca I; reakciou so zlúčeninou všeobecného vzorca



Táto reakcia sa uskutočňuje obvykle pri zvýšenej teplote vo vhodnom rozpúšťadle, napríklad v 1,4-dioxáne.

12) Zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde R<sup>2</sup> predstavuje skupinu všeobecného vzorca

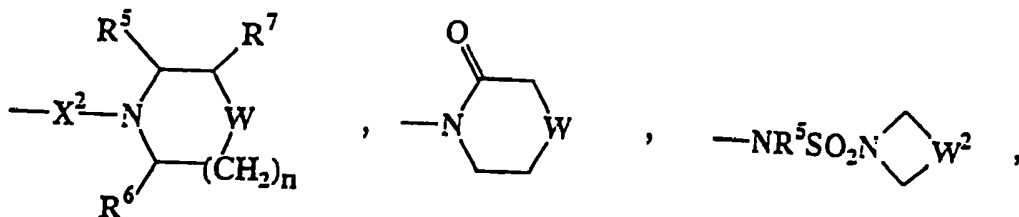


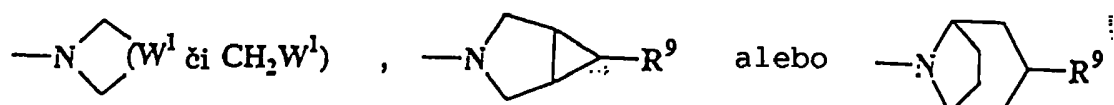


kde W a W<sup>1</sup> predstavujú skupinu CHCO<sub>2</sub>H a W<sup>2</sup> predstavuje skupinu W<sup>1</sup>, -CH<sub>2</sub>W<sup>1</sup>-, -CH<sub>2</sub>WCH<sub>2</sub>- alebo -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>WCH<sub>2</sub>- a X, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, A, R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, m a n majú význam uvedený vyššie pri zlúčenine všeobecného vzorca I; je možné vyrábať hydrolýzou zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde W a W<sup>1</sup> predstavujú skupinu CHCO<sub>2</sub>(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti; W<sup>2</sup> predstavuje skupinu W<sup>1</sup>, -CH<sub>2</sub>W<sup>1</sup>-, -CH<sub>2</sub>WCH<sub>2</sub>- alebo -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>WCH<sub>2</sub>- a X, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, A, R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, m a n majú význam uvedený vyššie pri zlúčenine všeobecného vzorca I. W a W<sup>1</sup> prednostne predstavujú skupinu CHCO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> alebo CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

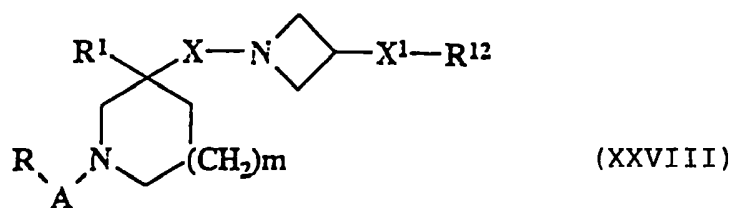
Popísaná hydrolýza sa obvykle uskutočňuje za použitia vodného roztoku vhodnej kyseliny alebo zásady, napríklad anorganickej kyseliny, ako je kyselina chlorovodíková alebo sírová, alebo zásady, ako je hydroxid sodný alebo draselný, popripade za prítomnosti vhodného organického korozpúšťadla, napríklad metanolu alebo etanolu.

13) Zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde R<sup>2</sup> predstavuje skupinu všeobecného vzorca

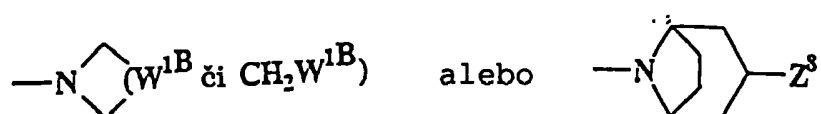
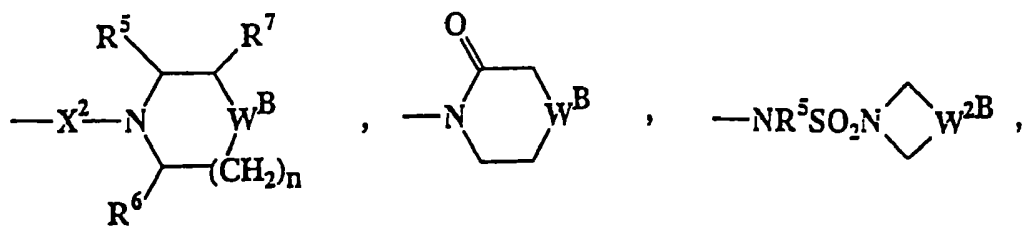




kde W a  $\text{W}^1$  predstavujú skupinu  $\text{CHNR}^5\text{R}^6$ ;  $\text{W}^2$  predstavuje skupinu  $\text{W}^1$ ,  $-\text{CH}_2\text{W}^1-$ ,  $-\text{CH}_2\text{WCH}_2-$  alebo  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{WCH}_2-$ ;  $\text{R}^9$  predstavuje skupinu  $-\text{NR}^5\text{R}^6$  a X,  $\text{X}^1$ ,  $\text{X}^2$ , A, R,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^7$ , m a n majú význam uvedený vyššie pri zlúčenine všeobecného vzorca I, je možné vyrábať reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca XXVIII,

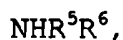


kde  $\text{R}^{12}$  predstavuje skupinu všeobecného vzorca





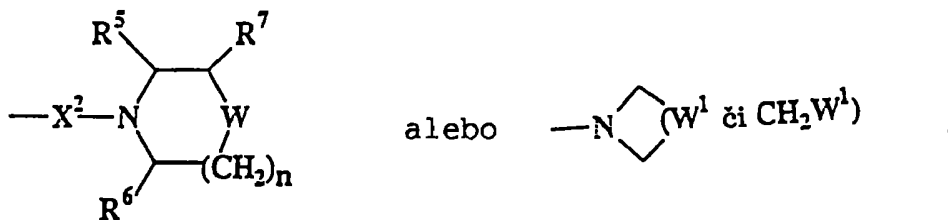
kde  $W^B$  a  $W^{1B}$  predstavujú vždy skupinu  $CHZ^B$ ;  $W^{2B}$  predstavuje skupinu  $W^{1B}$ ,  $-CH_2W^{1B}-$ ,  $-CH_2W^BCH_2-$  alebo  $-CH_2CH_2W^BCH_2-$ ;  $Z^B$  predstavuje vhodnú odstupujúcu skupinu, napríklad atóm halogénu (prednostne chlóru alebo brómu), metánsulfonyloxyskupinu, trifluórmetánsulfonyloxyskupinu alebo p-toluénsulfonyloxyskupinu, a  $X$ ,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $A$ ,  $R$ ,  $R^1$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $m$  a  $n$  majú význam uvedený vyššie pri zlúčenine všeobecného vzorca I; so zlúčeninou všeobecného vzorca



kde  $R^5$  a  $R^6$  majú význam uvedený vyššie pri zlúčenine všeobecného vzorca I, poprípade za prítomnosti vhodného prídavného akceptora kyseliny, napríklad trietylaminu alebo uhličitanu draselného.

Uvedená reakcia sa obvykle uskutočňuje vo vhodnom rozpúšťadle, napríklad v acetonitrile.

14) Zlúčeniny všeobecného vzorca (I), kde  $R^2$  predstavuje skupinu všeobecného vzorca

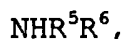


kde  $W$  a  $W^1$  predstavujú vždy skupinu  $CHNR^5R^6$  a  $X$ ,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $A$ ,  $R$ ,  $R^1$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $m$  a  $n$  majú význam uvedený vyššie pri zlúčenine všeobecného vzorca I; je možné vyrobiť redukčnou amináciou

za použitia zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde  $R^2$  predstava skupinu všeobecného vzorca



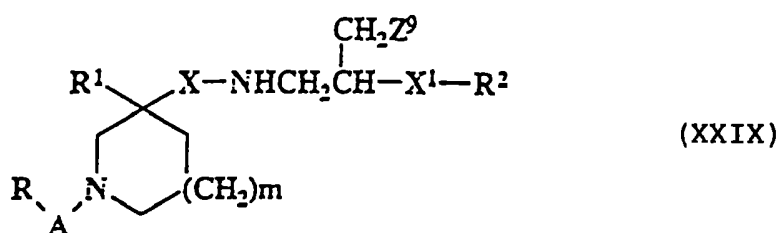
a  $X$ ,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $A$ ,  $R$ ,  $R^1$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $m$  a  $n$  majú význam uvedený vyššie pri zlúčenine všeobecného vzorca I; a zlúčeniny všeobecného vzorca



kde  $R^5$  a  $R^6$  majú význam uvedený vyššie pri zlúčenine všeobecného vzorca I, ako východiskových látok.

Pri tomto postupe sa pracuje za obvyklých podmienok, ktoré sú popísané v postupe 1. Vzniknutý intermediárny imín alebo imíniová soľ môžu byť tiež stabilné alebo izolovateľné. Reakcia sa prednostne uskutočňuje bez izolácie tohto medziproduktu. V tomto prípade sa tento medziprodukt redukuje in situ za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca I.

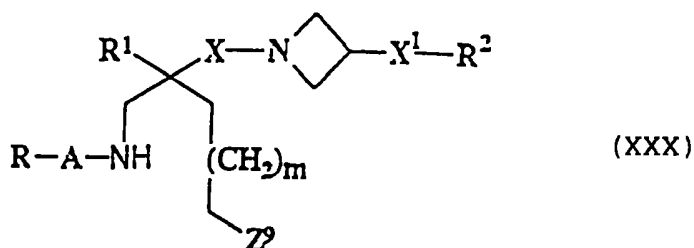
15) Všetky zlúčeniny všeobecného vzorca I je možné vyrobiť intramolekulovou cyklizáciou zlúčeniny všeobecného vzorca XXIX



kde  $X$ ,  $X^1$ ,  $A$ ,  $R$ ,  $R^1$ ,  $R^2$  a  $m$  majú význam uvedený vyššie pri zlúčenine všeobecného vzorca I a  $Z^9$  predstavuje vhodnú odstupujúcu skupinu, napríklad atóm halogénu (prednostne chlór alebo bróm), metánsulfonyloxyskupinu alebo p-toluénsulfonyloxyskupinu, poprípade za prítomnosti vhodného akceptora kyseliny, napríklad trietylamínu.

Uvedená reakcia sa uskutočňuje obvykle vo vhodnom rozpúšťadle, napríklad v dichlórmetáne.

16) Zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde  $A$  predstavuje skupinu  $CO$ , je možné vyrobiť intramolekulovou cyklizáciou zlúčeniny všeobecného vzorca XXX



kde  $X$ ,  $X^1$ ,  $A$ ,  $R$ ,  $R^1$ ,  $R^2$  a  $m$  majú význam uvedený vyššie pri zlúčenine všeobecného vzorca I a  $Z^9$  má uvedený význam vyššie pri postupe 15. Táto reakcia sa uskutočňuje za použitia vhodnej zásady, napríklad n-butyllítia.

Všetky vyššie popísané reakcie a spôsoby výroby nových východiskových látok použitých v horeuvedených postupoch sú obvyklé a vhodné reakčné činidlá a reakčné podmienky pre ich uskutočňovanie alebo prípravu, ako aj postupy izolácie žiadaných produktov, sú dobre známe odborníkom v tomto odbore z precedensov uvedených v literatúre a sú aj popísané v príkladoch a preparatívnych postupoch uvedených v tomto popise.

Farmaceuticky vhodné adičné soli s kyselinami alebo soli so zásadami zlúčenín všeobecného vzorca I je možné ľahko vyrobiť zmiešaním roztokov zlúčeniny všeobecného vzorca I a žiadanej kyseliny alebo zásady podľa toho, ak je to vhodné. Vzniknutá soľ sa z roztoku vyzráža a zhromaždí filtráciou alebo sa získa odparením rozpúšťadla.

Afinitu zlúčenín všeobecného vzorca I a ich solí k ľudskému receptoru  $NK_1$  je možné skúšať in vitro ako schopnosť týchto zlúčenín inhibovať väzbu [ $^3H$ ]-látky P k membránam vyrobeným z ľudskej bunkovej línie IM9 exprimujúcej ľudský receptor  $NK_1$ . Táto skúška sa uskutočňuje modifikáciou postupu, ktorý popísali McLean, S. et al., J. Pharm. Exp. Ther. 267, 472 až 479 (1993), v ktorej sa používajú celé bunky.

Afinitu zlúčenín všeobecného vzorca I a ich solí k ľudskému receptoru  $NK_2$  je možné skúšať in vitro ako ich schopnosť konkurovať [ $^3H$ ] alebo [ $^{125}I$ ]NKA (neurokinínu A) pri väzbe k membránam pripraveným z buniek vaječníkov čínskeho chrčka exprimujúcich klonovaný ľudský receptor  $NK_2$ . Postupuje sa podľa vyššie popísaného spôsobu, ale namiesto buniek IM9 sa použijú premyté membrány z vaječníkových buniek čínskeho chrčka. Membrány sa inkubujú 90 minút pri 25 °C s [ $^{125}I$ ]NKA a so skúšanou zlúčeninou s rôznymi koncentráciami. Nešpecifická väzba sa stanoví za prítomnosti 10 $\mu$ m NKA.

Antagonistickú účinnosť zlúčenín všeobecného vzorca I na receptor  $NK_2$  je možné skúšať in vitro ako schopnosť antagonizovať kontraktilné účinky selektívneho agonistu receptora  $NK_2$  [ $\beta$ Ala $^8$ ]NKA $_{(4-10)}$  na pulmonárnu artériu kráľika postupom, ktorý popísali Patacchini a Maggi, Eur. J. Pharmacol., 236, 31 až 37 (1993).

Zlúčeniny všeobecného vzorca I a ich soli je možné skúšať na antagonistickú účinnosť na receptor  $NK_2$  in vivo ako schopnosť inhibovať bronchokonstrikciu indukovanú  $[\beta\text{Ala}^8]\text{NKA}$  u anestetizovaných morčiat spôsobom, ktorý popísali Murai et al., J. Pharm. Exp. Ther., 262, 403 až 408 (1992) alebo Metcalf et al., Br. J. Pharmacol., 112, 563P (1994).

Zlúčeniny všeobecného vzorca I a ich soli je možné skúšať na antagonistickú účinnosť na receptor  $NK_3$  in vitro ako schopnosť antagonizovať kontraktilné účinky selektívneho agonistu receptora  $NK_3$  senktidu na ileum morčata spôsobom, ktorý popísali Maggi et al., Br. J. Pharmacol., 101, 996 až 1000 (1990).

Zlúčeniny všeobecného vzorca I a ich soli je možné človeku podávať samotné, všeobecne sa však podávajú v zmesi s farmaceuticky vhodným riedidlom alebo nosičom zvoleným s ohľadom na spôsob podávania a bežnú farmaceutickú prax. Pre zlúčeniny podľa vynálezu prichádza do úvahy podávanie orálne, vrátane sublinguálneho, podávanie vo forme tabliet obsahujúcich škrob alebo laktózu ako excipienty alebo vo forme toboliiek alebo ovúl, ktoré obsahujú zlúčeninu podľa vynálezu samotnú alebo v zmesi s excipientmi, alebo vo forme elixírov, roztokov alebo suspenzií, ktoré obsahujú ochutovadlá alebo farbivá. Zlúčeniny podľa vynálezu sa dajú podávať aj parenterálne, napríklad intravenózne, intramuskulárne alebo subkutánne. Na parenterálne podávanie sú vhodné sterilné vodné roztoky, ktoré môžu obsahovať iné látky, napríklad dostatočné množstvo soli alebo glukózy na izotonizáciu roztoku vzhľadom na krv.

Pri orálnom a parenterálnom podávaní človeku bude denná dávka zlúčenín všeobecného vzorca I a ich solí v rozmedzí od 0,001 do 20, prednostne od 0,01 do 20, s výhodou od 0,1 do 10 a najvýhodnejšie od 0,5 do 5 mg/kg (vo forme jednej alebo niekoľkých čiastkových dávok). Tablety alebo kapsuly budú teda obsahovať zlúčeniny všeobecného vzorca I v množstve od 0,1 do 500, prednostne od 50 do 200 mg účinnej zložky. Pri podávaní sa bude súčasne podávať jedna, dve alebo viac tabliet podľa toho, ako to bude vhodné. Skutočné dávkovanie, ktoré bude najúčelnejšie pre každého konkrétneho pacienta, stanoví vždy ošetrojúci lekár a bude sa meniť v závislosti od veku, hmotnosti a odpovede príslušného pacienta. Vyššie uvedené údaje o dávkovaní majú teda povahu príkladu vhodného pre priemerný prípad a samozrejme budú existovať situácie, kedy bude vhodnejšie zvýšiť alebo znížiť rozmedzie dávkovania. Všetky také prípady budú samozrejme patriť do rozsahu tohto vynálezu.

Alternatívne je možné zlúčeniny všeobecného vzorca I podávať inhaláciou alebo vo forme čapíkov alebo pesarov. Je možné ich aplikovať aj topicky vo forme lotionu, roztoku, krému, masti alebo zasypu. Ďalšiu alternatívu predstavuje transdermálne podávanie za použitia vhodnej náplasti. Zlúčeniny podľa vynálezu je možné napríklad zapracovať do krému obsahujúceho vodnú emulziu polyetylénglykolov alebo kvapalného parafínu. Je možné ich zapracovať aj do masti skladajúcej sa z bieleho vosku alebo bieleho mäkkého parafínu ako masťového základu. Koncentrácia účinných prísad v takej masťi môže byť v rozmedzí od asi 1 do asi 10 % a masť môže obsahovať aj vhodné stabilizátory a konzervačné činidlá.

Pod označením „liečenie“ sa rozumie aj profylaxia a dosiahnutie úľavy od vzniknutých symptómov choroby.

Predmet vynálezu teda zahŕňa tieto aspekty:

i) farmaceutický prostriedok obsahujúci zlúčeninu všeobecného vzorca I alebo jej farmaceuticky vhodnú soľ spolu s farmaceuticky vhodným riedidlom alebo nosičom;

ii) zlúčeninu všeobecného vzorca I alebo jej farmaceuticky vhodnú soľ alebo prostriedok na ich báze na použitie ako liečivo;

iii) použitie zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo jej farmaceuticky vhodnej soli alebo prostriedku na ich báze na výrobu liečiva na liečenie choroby vyvolaním antagonistického účinku proti tachykinínu pôsobiaceho na receptor  $NK_1$ ,  $NK_2$  alebo  $NK_3$  človeka alebo na kombináciu dvoch alebo viacerých týchto receptorov;

iv) použitie podľa odstavca iii), kde chorobou je zápalová choroba, ako je artritída, psoriáza, astma alebo zápalová choroba čriev, porucha centrálného nervového systému (CNS), ako je úzkosť, depresia, demencia alebo psychóza, porucha gastrointestinálneho traktu, ako je funkčná choroba čriev, syndróm dráždivého čreva, gastroezofagálny reflux, fekálna inkontinencia, kolitída alebo Crohnova choroba, porucha urogenitálneho traktu, ako je inkontinencia, hyperreflexia alebo cystitída a pľúcna porucha, ako je chronická obštrukcia dýchacích ciest, alergia, ako sú ekzémy, kontaktná dermatitída alebo rinitída, porucha z hypersenzitivity, ako je hypersenzitivita voči brečtanovému jedu, periférna

neuropatia, ako je diabetická neuropatia, neuralgia, kauzalgia, bolestivá neuropatia, popáleniny, herpetická neuralgia alebo postherpetická neuralgia, kašeľ alebo akútna alebo chronická bolesť;

v) spôsob liečenia človeka zahŕňajúci liečenie choroby vyvolaním antagonistického účinku proti tachykinínu pôsobiacemu na receptor  $NK_1$ ,  $NK_2$  alebo  $NK_3$  človeka alebo na kombináciu dvoch alebo viacerých týchto receptorov, ktorého podstata spočíva v tom, že sa pacient lieči účinným množstvom zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo jej farmaceuticky vhodnej soli alebo prostriedku na ich báze;

vi) spôsob podľa odstavca v), kde chorobou je zápalová choroba, ako je artritída, psoriáza, astma alebo zápalová choroba čriev, porucha centrálného nervového systému (CNS), ako je úzkosť, depresia, demencia alebo psychóza, porucha gastrointestinálneho traktu, ako je funkčná choroba čriev, syndróm dráždivého čreva, gastroezofagálny reflux, fekálna inkontinencia, kolitída alebo Crohnova choroba, porucha urogenitálneho traktu, ako je inkontinencia, hyperreflexia alebo cystitída a pľúcna porucha, ako je chronická obštrukcia dýchacích ciest, alergia, ako sú ekzémy, kontaktná dermatitída alebo rinitída, porucha z hypersenzitivity, ako je hypersenzitivita voči brečtanovému jedu, periférna neuropatia, ako je diabetická neuropatia, neuralgia, kauzalgia, bolestivá neuropatia, popáleniny, herpetická neuralgia alebo postherpetická neuralgia, kašeľ alebo akútna alebo chronická bolesť;

vii) zlúčeniny vzorca II, IIIA, XXII, XXIII, XXIV, XXV, XXVI, XXVII, XXVIII, XXIX a XXX.

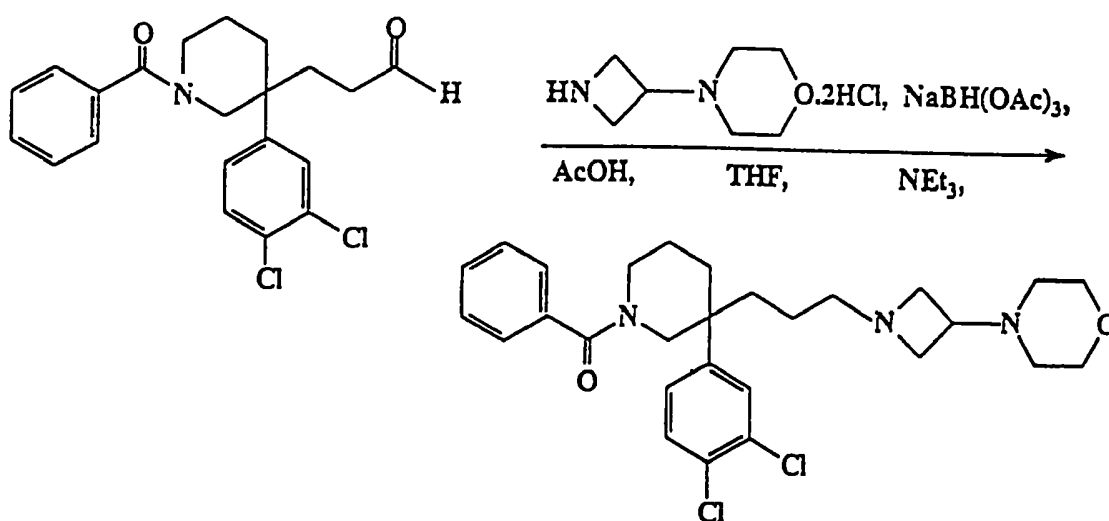


Vynález je bližšie objasnený v nasledovných príkladoch uskutočnenia. Tieto príklady majú výhradne ilustratívny charakter a rozsah vynálezu v žiadnom ohľade neobmedzujú. Jednotlivé príklady ilustrujú prípravu zlúčenín všeobecného vzorca I.

### Príklady uskutočnenia vynálezu

#### P r í k l a d 1

1-Benzoyl-3-(3,4-dichlórfenyl)-3-[3-(3-morfolinoazetidín-1-yl)propyl]piperidín



K roztoku aldehydu (viď preparatívny postup 7) (0,48 g, 1,23 mmol) a dihydrochloridu 3-morfolinoazetidínu (viď preparatívny postup 13) (0,291 g, 1,1 mol. ekv.) v tetrahydrofuráne (20 ml) sa pod atmosférou dusíka pridá trietylamin (0,38 ml, 2,2 mol. ekv.). K vzniknutej zmesi sa po 30 minútach pridá natriumacetoxybórhydrid (0,391 g, 1,5 mol. ekv.) a vzápätí iadová kyselina octová (0,07 ml). Reakčná zmes sa

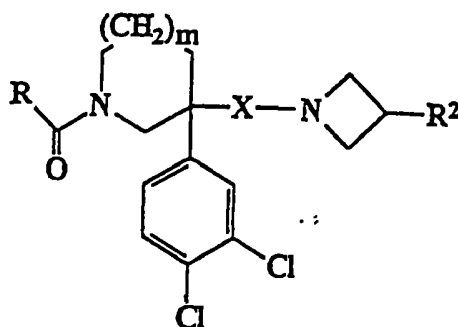
18 hodín mieša a potom sa z nej za zníženého tlaku odstráni rozpúšťadlo a zvyšok sa rozdelí medzi 10% vodný roztok uhličitanu draselného (20 ml) a etylacetát (20 ml). Vodná fáza sa potom znova extrahuje etylacetátom (2 x 20 ml). Spojené organické vrstvy sa vysušia síranom sodným. Organický roztok sa prefiltruje a za zníženého tlaku sa z neho odparí rozpúšťadlo. Zvyšok sa podrobí chromatografii na silikagéli za použitia zmesi dichlórmetánu a metanolu v pomere 9 : 1 objemovo ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (166 mg).

TLC  $R_f = 0,25$  (silikagél, dichlórmetán:metanol, 9:1 objemovo). LRMS  $m/z = 516 (m+1)^+$ . Analýza pre  $C_{22}H_{27}N_2O \cdot Cl \cdot 0,5CH_2Cl_2$ : vypočítané: C 61,23, H 4,49, N 7,52 %, nájdené: C 61,07, H 6,18, N 8,04.

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  0,95 - 1,1 (m), 1,2 - 1,5 (m), 1,55 - 1,9 (m), 2,0 - 2,1 (m), 2,25 - 2,3 (m), 2,4 - 2,6 (m), 2,9 - 3,0 (m), 3,25 - 3,4 (m), 3,6 - 3,7 (m), 7,2 - 7,4 (m).

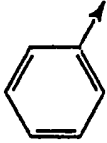

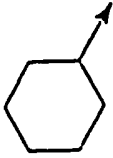
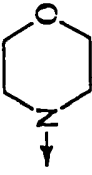
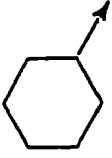





## P r í k l a d y 2 a ž 8

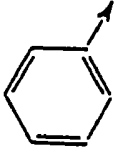

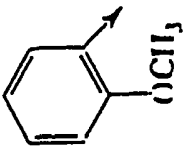
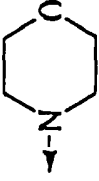
Zlúčeniny všeobecného vzorca



uvedené v nasledovných tabuľkách sa vyrobia podobným postupom, ako sa popisuje v príklade 1, za použitia vhodného al-

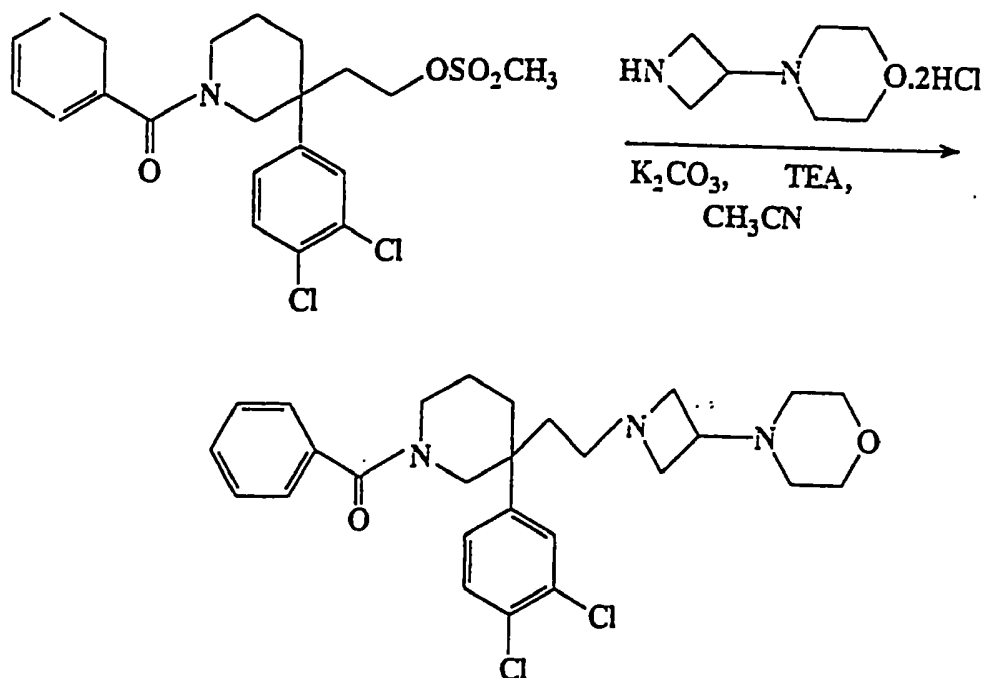
dehydu (viď preparatívne postupy 7, 8, 9, 36 a 37) a buď dihydrochloridu 3-morfolinoazetidínu (preparatívny postup 13) alebo bistrifluóracetátu 3-(4-aminosulfonylpiperazin-1-yl)-azetidínu (preparatívny postup 16).

Př. č.	m	X	R	R <sup>2</sup>	LRMS m/z	Analyzáza/ <sup>1</sup> H NMR
2	1	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>			515 (m-SO <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub> ) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ): δ = 1,6-1,9 (m,5H), 2,1-2,2 (m,1H), 2,25-2,45 (m,7H), 2,7-2,8 (m,2H), 2,9-3,0 (m,1H), 3,2-3,3 (m,7H), 3,35-3,5 (m,6H), 4,3-4,4 (m,1H), 7,25-7,5 (m,8H). Nájdene: C,53,26;H,6,03;N,10,69.C <sub>20</sub> H <sub>17</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub> .S.O,5ClH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> . 0,0313,CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> Vypoč: C,53,73; H 6,03; N, 10,95.
3	1	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>			522 (m+1) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ): δ = 1,1-1,85 (m,16H), 2,0-2,1 (m,1H), 2,2-2,5 (m,8H), 2,8-3,05 (m,3H), 3,15-3,3 (m,2H), 3,4-3,6 (m,4H), 3,65-3,7 (m,4H), 7,1-7,2 (m,1H), 7,3-7,4 (m,2H). Nájdene: C,61,81;H,7,92;N,7,92.C <sub>20</sub> H <sub>14</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> .0,25CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> Vypoč: C,62,39;H,7,69;N,7,73.
4	1	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>			600 (m+1) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ): δ = 1,2-1,9 (m), 1,95-2,05 (m), 2,3-2,7 (m), 3,1-3,25 (m), 3,3-3,55 (m), 3,65-3,9 (m), 4,1-4,2 (m), 4,45-4,6 (m), 7,1-7,15 (m), 7,3-7,4 (m). Nájdene: C,50,08; H, 6,61; N, 10,02. C <sub>20</sub> H <sub>14</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub> .S.O,88. CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> .O,5H <sub>2</sub> O Vypoč: C,50,70;H,6,74;N,10,24.
5	1	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>			480 (m+1) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> )δ =0,7-1,3 (m,6H),1,45-2,1 (m,8H),2,25-2,3 (m,4H), 2,4-2,55 (m,2H),2,9-3,1 (m,3H),3,4-3,75 (m,9H), 7,15-7,2 (m,1H),7,35-7,4 (m,2H) Nájdene: C,57,03;H,7,33;N,6,94.C <sub>25</sub> H <sub>35</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> Cl.O,63ClH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> . 0,5H <sub>2</sub> O Vypoč: C,56,72;H,6,92;N,7,75.
6	1	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>			558 (m + 1) <sup>+</sup>	

Pr. č.	m	X	R	R <sup>2</sup>	I.RMS m/z	Analýza/ <sup>1</sup> H NMR
7	0	(ClH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>			488 (m + 1) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ): δ=1,45-1,95 (m, br.) 2,6-2,95 (m, br.), 3,25-4,0 (m, br.), 6,9-7,55 (m, br.). Nájdene: C, 63,25; H, 6,56; N, 8,40. C <sub>26</sub> H <sub>31</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> · 0,1 ClH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> Vypoč: C, 63,06; H, 6,32; N, 8,45.
8	0	(ClH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>			518 (m + 1) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ): δ: 1,55-1,9 (m), 2,0-2,3 (m), 2,65-2,9 (m), 3,1-4,1 (m), 6,85-7,4 (m). Nájdene: C, 61,52; H, 6,69; N, 7,90. C <sub>27</sub> H <sub>33</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub> · 0,5 H <sub>2</sub> O Vypoč: C, 61,47; H, 6,31; N, 7,96.

## P r í k l a d 9

1-Benzoyl-3-(3,4-dichlórfenyl)-3-[2-(3-morfolinoazetidín-1-yl)etyl]piperidín



K roztoku metánsulfonátu (viď preparatívny postup 24) (137 mg, 0,3 mmol), dihydrochloridu 3-morfolinoazetidínu (viď preparatívny postup 13) (160 mg, 3 mol. ekv.) sa pridá trietylamin (0,125 ml, 3 mol. ekv.) a uhličitan draselný (83 mg, 2 mol. ekv.) v acetonitrile (5 ml). Reakčná zmes sa 4 hoidny zahrieva pri spätnom toku, ochladí na teplotu miestnosti a pridá sa k nej voda (2 ml). Zo vzniknutej zmesi sa za zníženého tlaku odstráni acetonitril. K zvyšku sa pridá nasýtený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného (20 ml) a etylacetát (20 ml). Vodná fáza sa extrahuje etylacetátom (3 x 20 ml). Spojené organické vrstvy sa vysušia bezvodým síranom horečnatým, prefiltrujú a z filtrátu sa za zníženého

tlaku odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok sa podrobí chromatografii na silikagéli za použitia gradientu zmesi dichlórmetánu a metanolu v pomere 9 : 1 až 4 : 1 objemovo ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (43 mg).

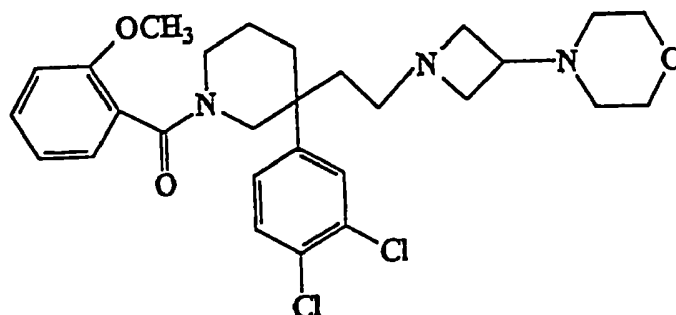
$R_f = 0,16$  (silikagél, dichlórmetán:metanol, 19:1 objemovo).

LRMS  $m/z = 502$  ( $m+1$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1,35 - 1,95 (m, 6H), 2,06 - 2,15 (m, 2H), 2,25 - 2,4 (m, 4H), 2,7 - 2,95 (m, 3H), 3,3 - 3,6 (m, 5H), 3,65 - 3,75 (m, 4H), 4,35 - 4,5 (m, 1H), 7,2 - 7,5 (m, 8H).

### P r í k l a d 1 0

3-(3,4-Dichlórphenyl)-1-(2-metoxybenzoyl)-3-[2-(3-morfolinoazetidín-1-yl)etyl]piperidín



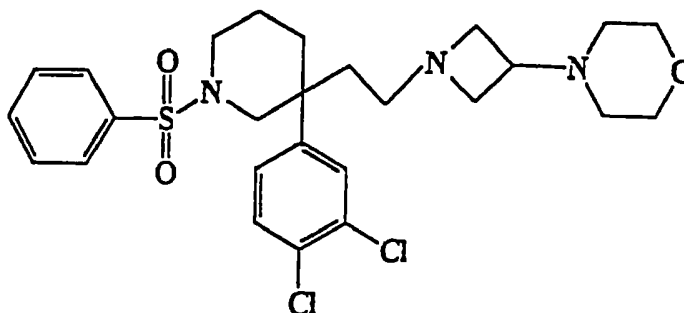
Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí podobným postupom, ako sa popisuje v príklade 9, za použitia metánsulfonátu pripraveného podľa preparatívneho postupu 25 a dihydrochloridu 3-morfolinoazetidínu (preparatívny postup 13).

LRMS ( $m/z$ ) 532 ( $m+1$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1,3 - 2,15 (m, 8H), 2,2 - 2,4 (m, 5H), 2,7 - 3,1 (m, 3H), 3,15 - 4,0 (m, 11H), 4,65 - 4,7 (m, 1H), 6,8 - 7,1 (m, 3H), 7,1 - 7,5 (m, 4H).

## P r í k l a d 1 1

3-(3,4-Dichlórphenyl)-3-[2-(3-morfolinoazetidín-1-yl)etyl]-  
1-fenylsulfonylpiperidín



Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí podobným postupom, ako sa popisuje v príklade 9, za použitia metánsulfonátu pripraveného podľa preparatívneho postupu 45.

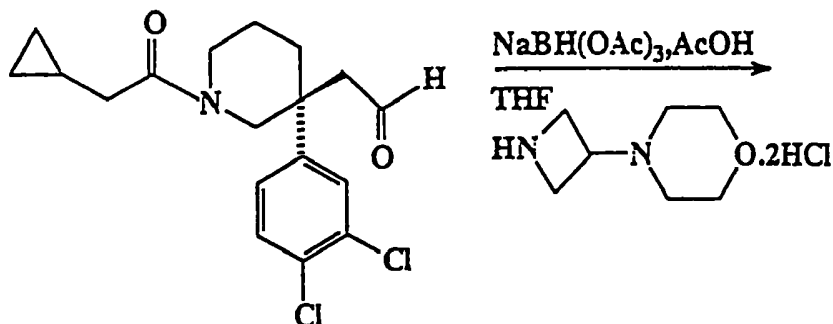
LRMS (m/z) 538 (m+1)<sup>+</sup>.

Analýza pre C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S.0,1CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: vypočítané: C 57,31, H 6,11, N 7,68, nájdené: C 57,26, H 6,01, N 7,97.

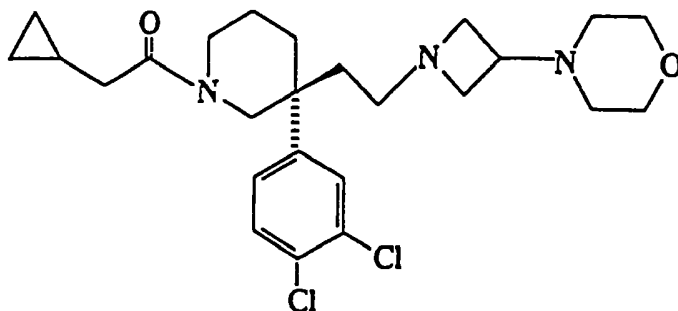
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,5 - 1,9 (m, 6H), 1,95 - 2,1 (m, 1H), 2,15 - 2,3 (m, 5H), 2,7 - 3,0 (m, 5H), 3,1 - 3,2 (m, 1H), 3,3 - 3,5 (m, 2H), 3,55 - 3,75 (m, 5H), 7,2 - 7,3 (m, 1H), 7,35 - 7,45 (m, 2H), 7,5 - 7,65 (m, 3H), 7,7 - 7,8 (m, 2H).

## P r í k l a d 1 2

3(S)-1-Cyklopropylacetyl-3-(3,4-dichlórphenyl)-3-[2-(3-morfolinoazetidín-1-yl)etyl]piperidín







K roztoku zlúčeniny z preparatívneho postupu 42 (0,319, 0,88 mmol), dihydrochloridu 3-morfolinoazetidínu (viď preparatívny postup 13) (0,187 g, 1 mol. ekv.) a trietylamínu (0,122 ml, 1 mol. ekv.) v tetrahydrofuráne (10 ml) sa pridá natriumtriacetoxybórhydrid (251 mg, 1,35 mol. ekv.) a iadová kyselina octová (0,053 ml, 1 mol. ekv.). Reakčná zmes sa 64 hodín mieša pri teplote miestnosti, potom sa skonzentruje na objem asi 5 ml a rozdelí medzi etylacetát (30 ml) a nasýtený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného (20 ml). Organická vrstva sa vysuší bezvodým síranom horečnatým, prefiltruje a z filtrátu sa za zníženého tlaku odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok sa podrobí rýchlej chromatografii na stĺpci silikagélu za použitia rozpúšťadlového gradientu zmesi dichlórmetánu a metanolu v pomere 92 : 8 až 9 : 1 objemovo ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (220 mg). TLC  $R_f = 0,2$  (silikagél, metanol:dichlórmetán, 8:92 objemovo).

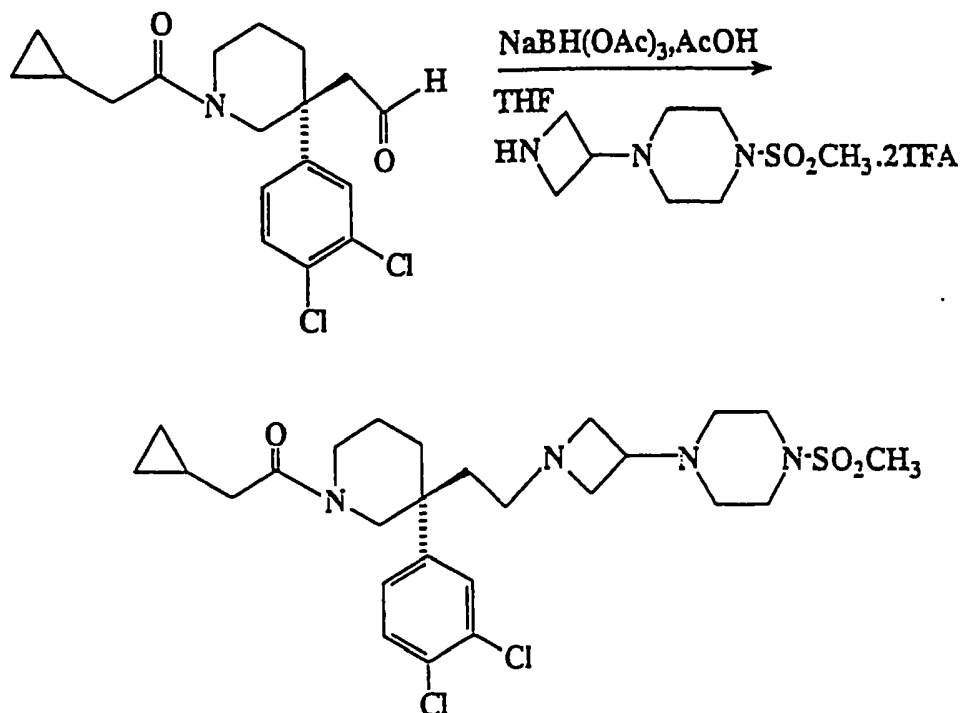
LRMS  $m/z = 480 (m+1)^+$ .

Analýza pre  $C_{25}H_{35}N_3Cl_2O_2 \cdot 0,25CH_2Cl_2$ : vypočítané: C 60,45, H 7,3, N 8,38 %, nájdené: C 60,78, H 7,13, N 7,31.

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  0,1 - 0,2 (m, 2H), 0,5 - 0,55 (m, 2H), 0,85 - 0,95 (m, 1H), 1,35 - 2,3 (m, 14H), 2,65 - 2,8 (m, 2H), 2,85 - 2,95 (m, 1H), 3,2 - 4,4 (m, 10H), 7,2 - 7,4 (m, 3H).

## P r í k l a d 1 3

3(S)-1-Cyklopropylacetyl-3-(3,4-dichlórphenyl)-3-(2-[3-(4-metánsulfonylpiperazin-1-yl)azetidín-1-yl]etyl)piperidín



K roztoku zlúčeniny z preparatívneho postupu 42 (0,31 g, 0,88 mmol), bis-trifluóracetátu 3-(4-metánsulfonylpiperazin-1-yl)azetidínu (0,39 g, 1 mol. ekv.) (preparatívny postup 46) a trietylamínu (0,122 ml, 1 mol. ekv.) v tetrahydrofuráne (10 ml) sa pridá natriumtriacetoxybórhydrid (186 mg, 1 mol. ekv.) a ľadová kyselina octová (0,053 ml, 1,05 mol. ekv.). Reakčná zmes sa 16 hodín mieša pri teplote miestnosti, potom sa skonzentruje na objem asi 3 ml a rozdeľí medzi etylacetát (30 ml) a nasýtený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného (30 ml). Organická vrstva sa vysuší bezvodým síranom horečnatým, prefiltruje a z filtrátu sa za zníženého tlaku odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok sa prečistí pomocou rýchlej chromatografie na stĺpci silikagélu za použitia zmesi dichlórmetánu a metanolu v pomere 10 : 1 objemovo

ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (375 mg).

TLC  $R_f = 0,35$  (silikagél, dichlórmetán:metanol, 10:1 objemovo).

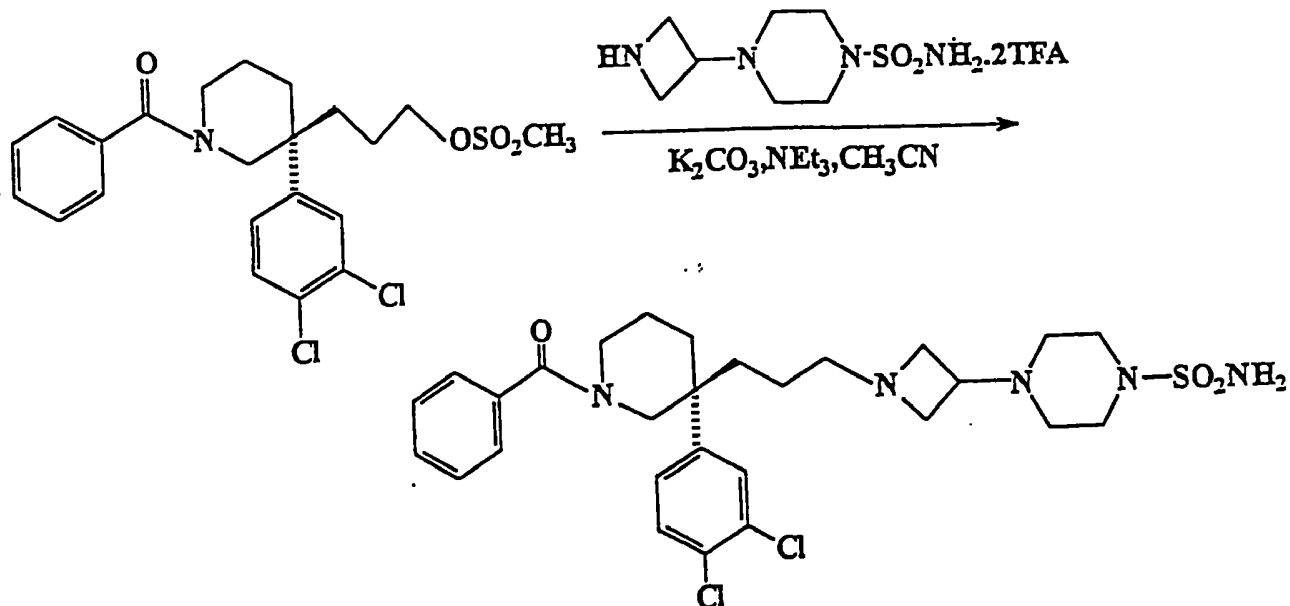
LRMS  $m/z = 557$  ( $m+1$ )<sup>+</sup>.

Analýza pre  $C_{29}H_{39}Cl_2N_4O_3S \cdot 0,25CH_2Cl_2$ : vypočítané: C 54,63, H 6,72, N 9,70 %, nájdené: C 54,98, H 6,80, N 9,40 %.

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  0,05 - 0,15 (m, 2H), 0,45 - 0,55 (m, 2H), 0,9 - 1,0 (m, 1H), 1,4 - 2,4 (m, 14H), 2,7 - 3,0 (m, 6H), 3,2 - 4,4 (m, 10h), 7,2 - 7,4 (m, 3H)

#### P r í k l a d 1 4

3(R)-3-(3-[3-(4-Aminosulfonylpiperazin-1-yl)azetidin-1-yl]-propyl)-1-benzoyl-3-(3,4-dichlórfenyl)piperidín



Zmes zlúčeniny z preparatívneho postupu 54 (190 mg, 0,404 mmol), bistrifluóracetátu 1-aminosulfonyl-4-(azetidin-3-yl)piperazínu (preparatívny postup 16) (542 mg, 3 mol. ekv.), uhličitanu draselného (334 mg, 6 mol. ekv.) a tri-

etylminu (0,335 ml, 6 mol. ekv.) v acetonitrile (15 ml) sa 8 hodín zohrieva pri spätnom toku.

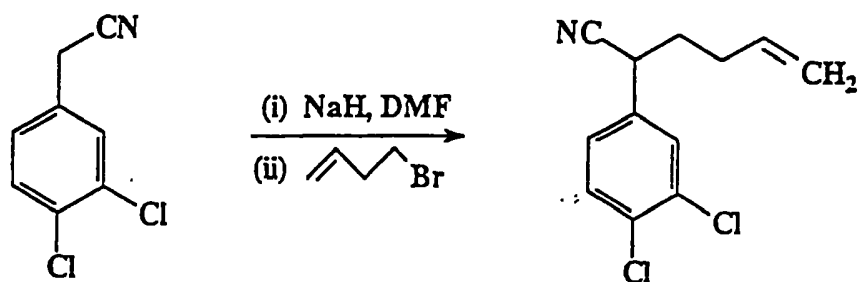
Reakčná zmes sa ochladí na teplotu miestnosti a pridá sa k nej dichlórmetán (50 ml). Vzniknutá zmes sa premyje vodou (100 ml). Organická vrstva sa vysuší bezvodým síranom horečnatým a prefiltruje. Z filtrátu sa za zníženého tlaku odstráni rozpúšťadlo a zvyšok sa chromatografuje na silikagéli za použitia rozpúšťadlového gradientu zmesi etylacetátu a metanolu v pomere 9:1 až 3:2 ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (19 mg).

LRMS (m/z) 515 ( $m\text{-SO}_2\text{NH}_2$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,6 - 1,9 (m, 5H), 2,1 - 2,2 (m, 1H), 2,25 - 2,45 (m, 8H), 2,7 - 2,8 (m, 2H), 2,9 - 3,0 (m, 1H), 3,2 - 3,3 (m, 7H), 3,35 - 3,5 (m, 6H), 4,3 - 4,4 (m, 1H), 7,25 - 7,5 (m, 5H).

V nasledovných preparatívnych postupoch sa ilustrujú spôsoby prípravy určitých východiskových látok, ktoré sa používajú pri uskutočňovaní vyššie popísaných príkladov.

#### P r e p a r a t í v n y   p o s t u p   1

##### 2-(3,4-Dichlórphenyl)hex-5-énitril



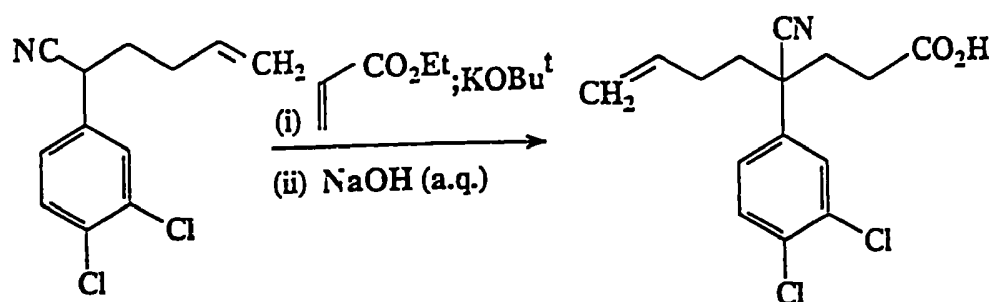
K roztoku hydridu sodného (14,8 g, 370,4 mmol, 60% disperzia v minerálnom oleji) v dimetylformamide (150 ml) sa pri 0 °C pod atmosférou dusíka pridá roztok 3,4-dichlórfenylacetonitrilu (68,9 g, 1 mol. ekv.) v dimetylformamide (300 ml). Vzniknutá zmes sa 3 hodiny mieša, potom sa k nej pridá roztok 4-brómbut-1-énu (50 g, 1 mol. ekv. v dimetylformamide (100 ml). Reakčná zmes sa 1 hodinu mieša pri teplote miestnosti, ďalších 5 hodín zohrieva pri 60 °C, potom ochladí a pridá sa k nej voda (1 liter). Vodná zmes sa extrahuje etylacetátom (2 x 500 ml). Spojené organické vrstvy sa premyjú vodou (2 x 1 liter), vysušia bezvodým síranom hořečnatým a za zníženého tlaku sa z nich odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok sa prečistí chromatografiou na silikagéli za použitia rozpúšťadlového gradientu zmesi etylacetátu a hexánu v pomere 1:19 až 1:6 ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (51,5 g).

TLC  $R_f = 0,47$  (silikagél, hexán:etylacetát, 6:1 objemovo).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,85 - 2,1 (m, 2H), 2,2 - 2,3 (m, 2H), 3,75 - 3,8 (m, 1H), 5,05 - 5,1 (m, 2H), 5,7 - 5,8 (m, 1H), 7,15 - 7,2 (m, 1H), 7,4 - 7,45 (m, 2H).

## Preparatívny postup 2

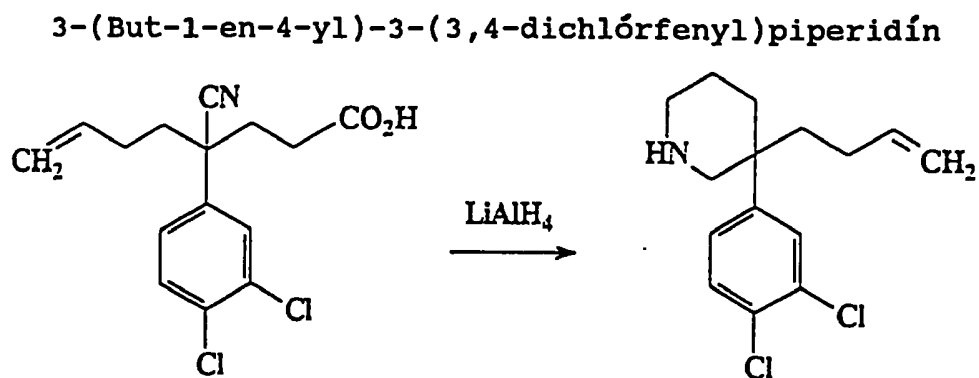
Kyselina 4-kyano-4-(3,4-dichlórfenyl)okt-7-énová

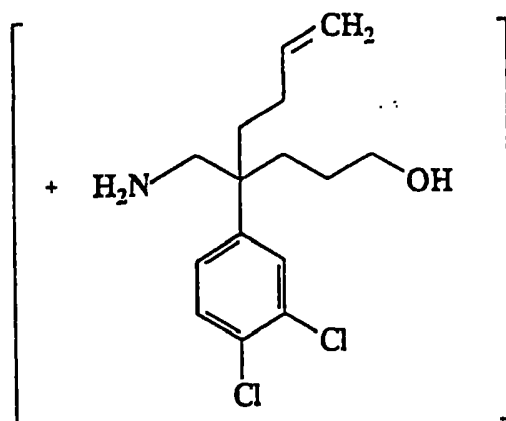


K roztoku zlúčeniny z preparatívneho postupu 1 (50,5 g, 210,4 mmol) v dioxáne (150 ml) sa pri 0 °C pod atmosférou dusíka pridá terc-butoxid draselný (1,5 g, 0,06 mol. ekv.) a etylakrylát (25,4 ml, 1,11 mol. ekv.). Výsledná zmes sa 1 hodinu mieša a potom sa k nej pridá vodný roztok hydroxidu sodného (2M, 150 ml) a v miešaní sa pokračuje 70 minút pri teplote miestnosti. K vzniknutej zmesi sa pridá metylterc-butyléter (300 ml). Reakčná zmes sa okyslí 2M vodným roztokom kyseliny chlorovodíkovej na pH 1 a okyslený roztok sa extrahuje metylterc-butyléterom (2 x 300 ml). Spojené organické vrstvy sa vysušia bezvodým síranom horečnatým, prefiltrujú a z filtrátu sa za zníženého tlaku odstráni rozpúšťadlo. Získa sa zlúčenina uvedená v napdise (68,12 g), ktorá sa použije v nasledovnom stupni bez ďalšieho prečistenia.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,8 - 2,6 (m, 9H), 4,9 - 5,0 (m, 2H), 5,65 - 5,75 (m, 1H), 7,2 - 7,25 (m, 1H), 7,45 - 7,5 (m, 2H).

### P r e p a r a t í v n y   p o s t u p   3

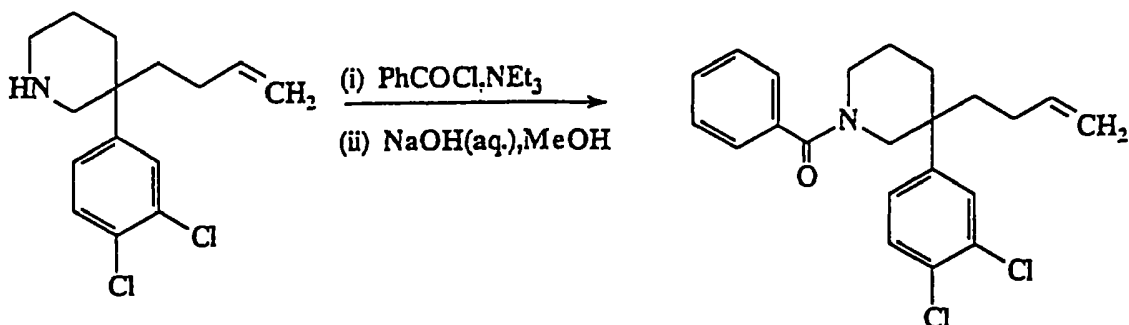




K roztoku hydridu lítno-hlinitého (16,6 g, 2 mol. ekv.) v tetrahydrofuráne (300 ml) sa pri 0 °C pod atmosférou dusíka pomaly pridá roztok zlúčeniny z preparatívneho postupu 2 (68,12 g) v tetrahydrofuráne (300 ml). Reakčná zmes sa 2 hodiny mieša a potom sa k nej opatrne pridá voda (60 ml) a potom vodný roztok hydroxidu sodného (2M, 300 ml). Výsledná zmes sa prefiltruje a filtračný koláč sa premyje metylterc-butyléterom (300 ml). Organické premývacie lúhy sa spoja s filtrátom, vysušia bezvodým síranom horečnatým, prefiltrujú a z filtrátu sa za zníženého tlaku odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok sa chromatografuje na silikagéli za použitia rozpúšťadlového gradientu zmesi metanolu a etylacetátu v pomere 1:19 až 2:5 objemovo ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme zmesi s necyklizovaným aminoalkoholom (19,6 g), ktorá sa použije v nasledujúcom stupni bez ďalšieho prečistenia.

#### P r e p a r a t í v n y   p o s t u p   4

**3-(But-1-en-4-yl)-1-benzoyl-3-(3,4-dichlórfenyl)piperidín**



K roztoku produktu z preparatívneho postupu 3 (6,02 g) v dichlórmetáne (70 ml) sa pri 0 °C pod atmosférou dusíka pridá benzoylchlorid (9,37 ml, 4 mol. ekv.) a trietylamin (13,8 ml, 5 mol. ekv.). Vzniknutá zmes sa 45 minút mieša a pridá sa k nej dichlórmetán (50 ml). Výsledná zmes sa premyje 2M vodným roztokom kyseliny chlorovodíkovej (2 x 100 ml). Organická fáza sa vysuší bezvodým síranom horečnatým a prefiltruje. Z filtrátu sa za zníženého tlaku odstráni rozpúšťadlo. K zvyšku sa pridá 4% roztok hydroxidu sodného v metanole (100 ml), výsledná zmes sa mieša 50 minút pri teplote miestnosti a pridá sa k nej dichlórmetán (200 ml) a zmes sa premyje vodou (2 x 200 ml). Organická fáza sa vysuší bezvodým síranom horečnatým a prefiltruje. Z filtrátu sa za zníženého tlaku odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok sa chromatografuje na silikagéli za použitia rozpúšťadlového gradientu zmesi etylacetátu a hexánu v pomere 1:4 až 3:5 objemovo ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (3,37 g).

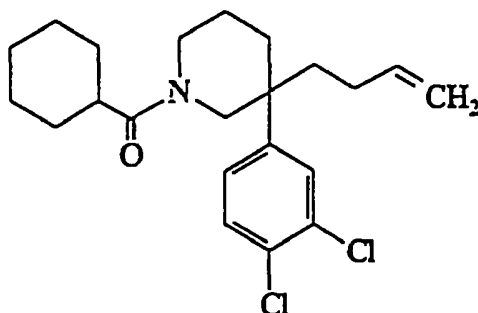
TLC  $R_f = 0,87$  (silikagél, hexán:etylacetát, 3:5 objemovo).

LRMS  $m/z$  388 ( $m+1$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,3 - 2,2 (m, 8H), 3,1 - 3,6 (m, 3H), 1,5 - 1,7 (m, 1H), 4,85 - 4,95 (m, 2H), 5,55 - 5,7 (m, 1H), 7,2 - 7,55 (m, 8H).



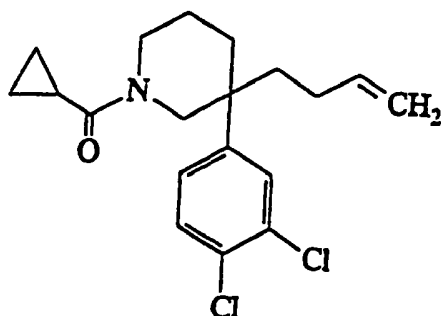
## P r e p a r a t í v n y   p o s t u p   5

3-(But-1-en-4-yl)-1-cyklohexanoyl-3-(3,4-dichlórfenyl)-  
piperidín

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí spôsobom popísaným v preparatívnom postupe 4 za použitia cyklohexanoylchloridu namiesto benzoylchloridu.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,1 - 1,9 (m, 19H), 2,05 - 2,15 (m, 1H), 2,35 - 2,5 (m, 1H), 3,1 - 3,3 (m, 2H), 3,5 - 3,65 (m, 1H), 4,45 - 4,5 (m, 1H), 4,8 - 4,9 (m, 2H), 5,55 - 5,7 (m, 1H), 7,1 - 7,15 (m, 1H), 7,3 - 7,4 (m, 2H).

## P r e p a r a t í v n y   p o s t u p   6

3-(But-1-en-4-yl)-1-cyklopropanoyl-3-(3,4-dichlórfenyl)-  
piperidín

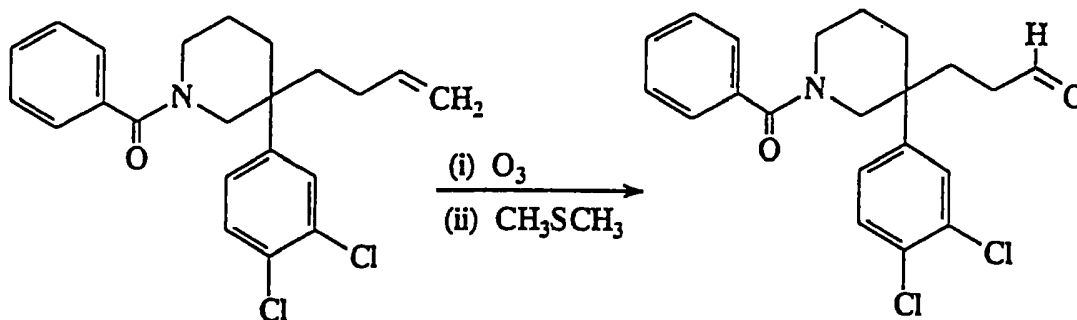
Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí spôsobom popísaným v preparatívnom postupe 4 za použitia cyklopropanoylchloridu namiesto benzoylchloridu.

LRMS m/z 352 (m+1)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 0,65 - 1,1 (m, 4H), 1,4 - 2,15 (m, 8H), 3,15 - 3,45 (m, 2H), 3,7 - 3,9 (m, 2H), 4,35 - 4,45 (m, 1H), 4,8 - 4,95 (m, 2H), 5,55 - 5,7 (m, 1H), 7,1 - 7,4 (m, 3H).

P r e p a r a t í v n y   p o s t u p   7

1-Benzoyl-3-(3,4-dichlórfenyl)-3-(2-formyletýl)piperidín



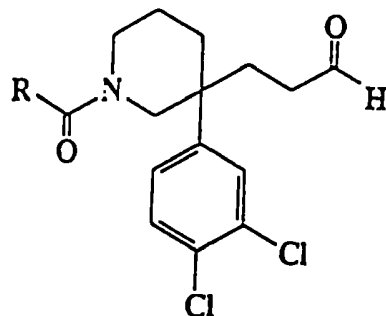
Roztokom zlúčeniny z preparatívneho postupu 4 (3,37 g, 8,7 mmol) v metanole (110 ml) sa pod atmosférou dusíka pri -78 °C nechá 10 minút prebublávať ozón rýchlosťou 50 ml/min (na vyvíjanie ozónu z kyslíka sa použije prúd s intenzitou 1,5 A). Potom sa prúd zníži na 0 a reakčnou zmesou sa 10 minút nechá prebublávať kyslík rýchlosťou 5 ml/min. Potom sa prívod kyslíka preruší a zmesou sa 20 minút nechá prebublávať dusík. K vzniknutej zmesi sa prikvapká roztok dimetylsulfoxidu (6,4 ml, 14 mol. ekv.) v metanole (15 ml). Reakčná zmes sa nechá počas 18 hodín zahriať na teplotu miestnosti a

za zníženého tlaku sa z nje odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok sa rozdelí medzi etylacetát (20 ml) a vodu (15 ml). Organická vrstva sa oddelí a vodná vrstva sa ďalej extrahuje etylacetátom (2 x 20 ml). Organické vrstvy sa spoja, vysušia síranom horečnatým, prefiltrujú a z filtrátu sa za zníženého tlaku odstráni rozpúšťadlo. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (3,18 g), ktorá sa použije bez ďalšieho prečistenia.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,3 - 2,1 (m, 6H), 3,15 - 3,25 (m, 4H), 3,35 - 3,55 (m, 2H), 7,2 - 7,45 (m, 8H), 9,6 (sbr, 1H).

### Preparatívne postupy 8 a 9

#### Zlúčeniny všeobecného vzorca

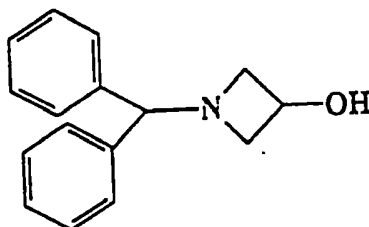


sa vyrobia spôsobom opísaným v preparatívnom postupe 7 za použitia zlúčeniny z preparatívneho postupu 5 alebo 6.

Prep. postup číslo	R	LRMS m/z	$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )
8		396 (m+1) <sup>+</sup>	$\delta$ = 1,15-1,9 (m, 17H), 1,95-2,1 (m, 1H), 2,3-2,45 (m, 1H), 3,3-3,55 (m, 3H), 4,1-4,3 (m, 1H), 7,15-7,2 (m, 1H), 7,35-7,4 (m, 2H), 9,6 (s, 1H).
9		354 (m+1) <sup>+</sup>	$\delta$ = 0,7-0,85 (m, 2H), 0,9-1,05 (m, 2H), 1,45-2,1 (m, 8H), 2,25-2,4 (m, 1H), 3,4-3,7 (m, 3H), 4,05-4,2 (m, 1H), 7,15-7,2 (m, 1H), 7,35-7,45 (m, 2H), 9,6 (s, 1H).

## P r e p a r a t í v n y   p o s t u p   1 0

## 1-Difenylmetylazetidín-3-ol

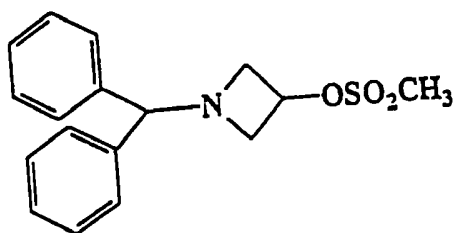


Roztok benzhydrylamínu (200 ml, 1,16 mol) a epichlórhydrínu (186 ml, 1 mol. ekv.) v metanole (600 ml) sa 5 dní mieša pri teplote miestnosti a potom 2 dni zohrieva pri 40 °C, nato sa z neho za zníženého tlaku odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok sa rozpustí v izopropyalkohole (500 ml). Vzniknutý roztok sa 6 hodín zohrieva pri spätnom toku a ochladí na teplotu miestnosti. Výsledná zrazenina sa odfiltruje a rozdelí medzi dichlórmetán (400 ml) a nasýtený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného (500 ml). Vodná fáza sa extrahuje dichlóremtánom (2 x 400 ml). Spojené organické fázy sa vysušia síranom horečnatým. Výsledný roztok sa prefiltruje a z filtrátu sa za zníženého tlaku odstráni rozpúšťadlo. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (86 g) vo forme kryštalickej tuhej látky.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,8 - 2,3 (sbr, 1H), 2,85 - 2,9 (m, 2H), 3,5 - 3,55 (m, 2H), 4,35 (s, 1H), 4,4 - 4,5 (m, 1H), 7,15 - 7,4 (m, 10H).

## P r e p a r a t í v n y   p o s t u p   1 1

## 1-Difenylmetyl-3-metánsulfonyloxyazetidín

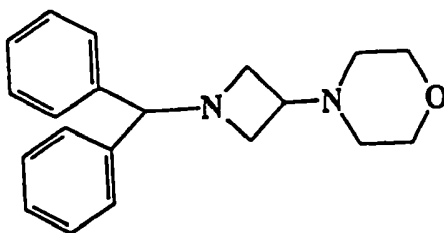


K roztoku 1-difenylmetylazetidín-3-olu (viď preparatívny postup 10) (65,9 g, 275,7 mmol) v suchom dichlórmetáne (700 ml) sa pri 0 °C pod atmosférou dusíka pridá trietylamín (57 ml, 1,2 mol. ekv.). K vzniknutej zmesi sa po 5 minútach pridá metánsulfonylchlorid (25,6 ml, 1,5 mol. ekv.). Reakčná zmes sa 1 hodinu mieša a pridá sa k nej voda (300 ml). Vodná zmes sa extrahuje dichlórmetánom (3 x 300 ml). Spojené organické vrstvy sa vysušia síranom horečnatým. Výsledný roztok sa prefiltruje a z filtrátu sa za zníženého tlaku odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok sa chromatografuje na silikagéli za použitia zmesi metanolu a dichlórmetánu v pomere 1:49 objemovo ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (73,4 g) vo forme tuhej látky.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,95 (s, 3H), 3,15 - 3,25 (m, 2H), 3,6 - 3,65 (m, 2H), 4,4 (s, 1H), 5,05 - 5,15 (m, 1H), 7,15 - 7,4 (m, 10H).

## P r e p a r a t í v n y   p o s t u p   1 2

### 1-Difenylmetyl-3-morfolinoazetidín

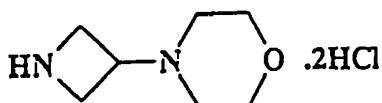


Roztok 1-difenylmetyl-3-metánsulfonyloxyazetidínu (viď preparatívny postup 11) (24,46 g, 7,72 mmol), uhličitanu draselného (32 g, 3 mol. ekv.) a morfolínu (7,34 ml, 1,09 mol. ekv.) v acetonitrile (200 ml) sa 4 hodiny zohrieva pri spätnom toku. Reakčný roztok sa potom ochladí na teplotu miestnosti a pridá sa k nemu voda (50 ml). Vodná zmes sa za zníženého tlaku skoncentruje. Zvyšok sa rozdelí medzi etylacetát (400 ml) a vodu (400 ml). Organická fáza sa oddelí a premyje vodou (2 x 400 ml). Organická fáza sa vysuší síranom horečnatým, prefiltruje a z filtrátu sa za zníženého tlaku odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok sa chromatografuje na silikagéli za použitia zmesi hexánu a dietyléteru v pomere 1:1 objemovo ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (16,5 g).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,25 - 2,3 (m, 4H), 2,85 - 3,05 (m, 3H), 3,35 - 3,4 (m, 2H), 3,7 - 3,75 (m, 4H), 4,45 (s, 1H), 7,15 - 7,45 (m, 10H).

### P r e p a r a t í v n y   p o s t u p   1 3

#### Dihydrochlorid 3-morfolinoazetidínu



Zmes 1-difenylmetyl-3-morfolinoazetidínu (viď preparatívny postup 12) (18,6 g, 60,4 mmol), hydroxidu paládnateho (2 g), etanolu (200 ml) a 1M vodného roztoku kyseliny chlorovodíkovej (52 ml) sa 3 dni mieša pod atmosférou dusíka za tlaku 345 kPa, potom sa z nej filtráciou odstráni katalyzátor. Filtrát sa odparí dosucha a k zvyšku sa pridá dichlór-

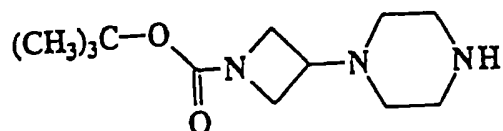
metán (100 ml). Po triturácii sa získa tuhá látka, ktorá sa prekryštalizuje z metanolu. Vyrobí sa zlúčenina uvedená v nadpise (10,2 g) vo forme kryštalickej tuhej látky.

LRMS (m/z) 179 (m+1)<sup>+</sup>.

(Monohydrochlorid, ktorý sa používa namiesto dihydrochloridu pri niektorých reakciách, je možné pripraviť obdobným postupom za použitia 1 molového ekvivalentu chlorovodíka).

#### P r e p a r a t í v n y   p o s t u p   1 4

(1-terc-Butoxykarbonyl)-3-(piperazin-1-yl)azetidín



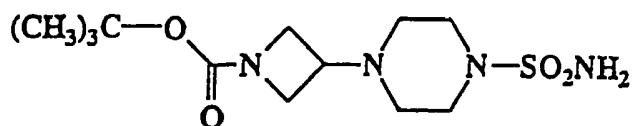
Piperazín (149,2 g, 8 mol. ekv.) sa zohriatím roztaví a pridá sa k nemu 1-(terc-butoxykarbonyl)-3-metánsulfonyloxy-azetidín (viď zverejnená medzinárodná patentová prihláška WO93/19059) (54,5 g, 217 mmol). Reakčná zmes sa 24 hodín zohrieva pri 115 °C, ochladí a za zníženého tlaku sa z nej odstráni nadbytok piperazínu. Zvyšok sa prečistí rýchlou chromatografiou na silikagéli za použitia zmesi metanolu a dichlórmetánu v pomere 5:95 objemovo ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (51 g).

LRMS m/z 242 (m+1)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,4 (m, 9H), 2,5 - 2,6 (m, 4H), 3,1 - 3,25 (m, 5H), 3,7 - 3,8 (m, 2H), 3,9 - 3,95 (m, 2H), 4,6 (brs, 1H).

#### P r e p a r a t í v n y   p o s t u p   1 5

3-(4-Aminosulfonylpiperazin-1-yl)-1-(terc-butoxykarbonyl)-  
azetidín

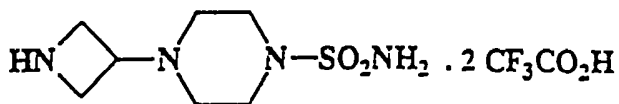


Roztok zlúčeniny z preparatívneho postupu 14 (50 g, 132,6 mmol) a sulfamidu (88 g, 6,9 mol. ekv.) v 1,4-dioxáne (1300 ml) sa 55 hodín zahrieva pri spätnom toku, ochladí a za zníženého tlaku sa z neho odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok sa prečistí rýchlou chromatografiou na silikagéli za použitia zmesi metanolu a dichlórmetánu v pomere 5:95 objemovo ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (50 g).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,45 (s, 9H), 2,4 - 2,5 (m, 4H), 3,1 - 3,2 (m, 1H), 3,25 - 3,3 (m, 4H), 3,75 - 3,8 (m, 2H), 3,85 - 3,9 (m, 2H), 4,3 (brs, 2H).

P r e p a r a t í v n y   p o s t u p   1 6

Bistrifluóracetát 3-(4-aminosulfonylpiperazin-1-yl)azetidínu



K roztoku zlúčeniny z preparatívneho postupu 15 (364 mg, 1,14 mmol) v dichlórmetáne (6 ml) sa pod atmosférou dusíka pri 0 °C pomaly pridá kyselina trifluóroctová (3 ml, 35 mol. ekv.). Reakčná zmes sa počas 2 hodín nechá zahriať na

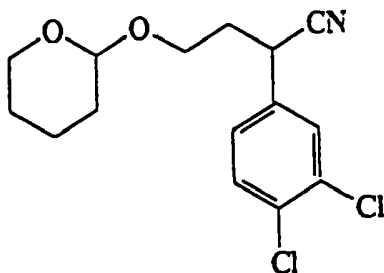


teplotu miestnosti, nato sa z nej za zníženého tlaku odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok sa azeotropne odparí s dichlóremtánom (3 x 10 ml). Olejovitý zvyšok sa tritureuje s dietyléterom. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (379 mg), ktorá sa použije bez ďalšieho čistenia.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,4 - 2,6 (m, 4H), 2,95 - 3,15 (m, 4H), 3,35 - 3,5 (m, 1H), 3,8 - 4,1 (m, 4H), 6,6 - 6,8 (m, 2H), 8,6 - 8,85 (m, 3H) ppm.

P r e p a r a t í v n y   p o s t u p   1 7

2-(3,4-Dichlórfenyl)-4-(tetrahydropyran-2-yloxy)bután-  
nitril



K zmesi 60% (hmotnostne) olejovej disperzie hydridu sodného (19,24 g, 1,05 mol. ekv.) v suchom tetrahydrofuráne (450 ml) sa pri 0 °C pod atmosférou dusíka počas 40 minút prikvapká roztok 3,4-dichlórfenylacetonitrilu (89,5 g, 1 mol. ekv.) v suchom tetrahydrofuráne (450 ml). PO ďalších 30 minútach sa k vzniknutej zmesi pridá roztok 2-brómetoxytetrahydropyránu (100 g, 1 mol. ekv.) v tetrahydrofuráne (100 ml). Reakčná zmes sa nechá zohriať na teplotu miestnosti, 14 hodín sa mieša a pridá sa k nej 30% vodný roztok chloridu amónneho (500 ml). Reakčná zmes sa extrahuje dietyléterom (2 x 400 ml). Organické vrstvy sa spoja, premyjú vodou (2 x 400

ml), vysušia síranom horečnatým a za zníženého tlaku sa z nich odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok sa chromatografuje na silikagéli za použitia rozpúšťadlového gradientu zmesi dietyléteru a hexánu v pomere 1:9 až 1:1 objemovo ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (51 g).

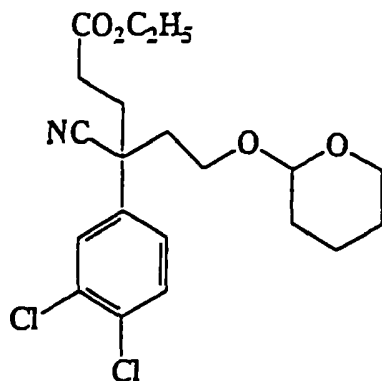
TLC  $R_f$  = 0,55 (silikagél, metylterc-butyléter:hexán, 1:1 objemovo).

LRMS (m/z) 333 (m+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,5 - 1,9 (m, 6H), 2,05 - 2,3 (m, 2H), 2,4 - 2,65 (m, 2H), 2,8 - 2,95 (m, 2H), 4,0 - 4,1 (m, 1H), 4,5 - 4,6 (m, 1H), 7,2 - 7,25 (m, 1H), 7,25 - 7,5 (m, 2H)

#### P r e p a r a t í v n y   p o s t u p   1 8

#### Et<sub>2</sub>yl-4-kyano-4-(3,4-dichlórfenyl)-6-(tetrahydropyran-2-yloxy)hexanoát



K roztoku diizopropylamínu (15 ml, 0,77 mol. ekv.) v tetrahydrofuráne (80 ml) sa pri -78 °C pod atmosférou dusíka pridá n-butyllítium (77,3 ml, 2,5M roztoku v hexáne, 1,4 mol. ekv.). Výsledný roztok sa 2 hodiny nechá zahrievať na teplotu miestnosti, ochladí na -78 °C a pomaly sa k nemu pridá roztok zlúčeniny z preparatívneho postupu 17 (43,9 g,

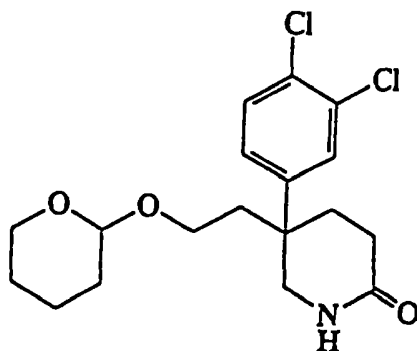
138 mmol) v tetrahydrofuráne (180 ml). Vzniknutý roztok sa 2 hodiny nechá pomaly zahrievať na teplotu miestnosti, ochladí na  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  a prikvapká sa k nemu roztok etyl-3-brómpropanoátu (22,36 ml, 1,3 mol. ekv.) v tetrahydrofuráne (70 ml). K výslednej zmesi sa pridá tetra-n-butylamóniumjodid (50 g, 1 mol. ekv.). Reakčná zmes sa nechá zahriať na teplotu miestnosti, 14 hodín mieša a pridá sa k nej voda (10 ml). Získaný roztok sa skoncentruje za zníženého tlaku. K zvyšku sa pridá voda (400 ml) a vodný roztok chloridu sodného (400 ml) a vodná zmes sa extrahuje etylacetátom (2 x 500 ml). Spojené organické vrstvy sa premyjú vodou (2 x 300 ml), vysušia síranom horečnatým a za zníženého tlaku sa z nich odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok sa chromatografuje na silikagéli za použitia zmesi dietyléteru a hexánu v pomere 1 : 1 objemovo ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (35 g).

TLC  $R_f = 0,30$  (silikagél, dietyléter:hexán, 1:1 objemovo).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,25 (t, 3H), 1,35 - 1,8 (m, 6H), 2,0 - 2,55 (m, 6H), 3,3 - 3,45 (m, 2H), 3,65 - 3,8 (m, 2H), 4,0 - 4,1 (m, 2H), 4,4 - 4,5 (m, 1H), 7,2 - 7,55 (m, 3H).

#### P r e p a r a t í v n y   p o s t u p   1 9

#### 5-(3,4-Dichlórfenyl)-5-(2-tetrahydropyran-2-yloxy)etyl)- 2(1H)-piperidón



Zlúčenina z preparatívneho postupu 18 (18,7 g, 45,2 mmol) sa rozpustí v nasýtenom roztoku amoniaku v etanole (500 ml) obsahujúcom Raneyho nikel (3,5 g). Vzniknutá zmes sa 7 hodín mieša pod atmosférou vodíka za atmosferického tlaku, potom sa z nej filtráciou odstráni katalyzátor. Z filtrátu sa za zníženého tlaku odstráni etanol a zvyšok sa chromatografuje na silikagéli za použitia najprv dietyléteru a potom zmesi metanolu a dichlórmetánu v pomere 1:9 objemovo ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (10,4 g).

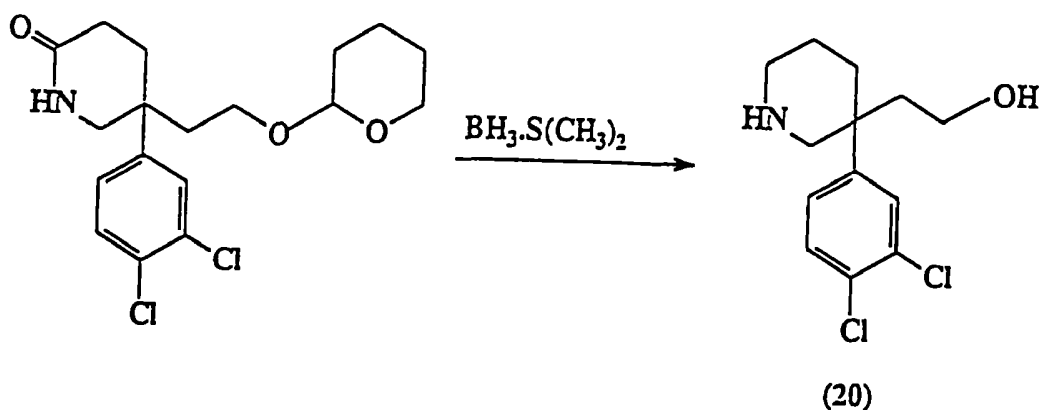
TLC  $R_f = 0,45$  (silikagél, metanol:dichlórmetán, 1:9 objemovo).

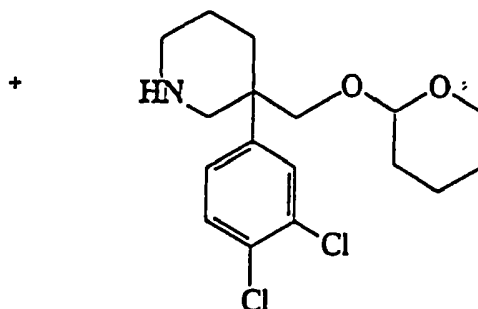
LRMS  $m/z$  372 ( $m+1$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1,4 - 1,8 (m, 6H), 1,9 - 2,1 (m, 5H), 2,3 - 2,45 (m, 1H), 3,0 - 3,2 (m, 1H), 3,35 - 3,85 (m, 4H), 4,35 - 4,4 (m, 1H), 6,05 (brs, 1H), 7,15 - 7,45 (m, 3H).

### P r e p a r a t í v n e   p o s t u p y   2 0   a   2 1

3-(3,4-Dichlórphenyl)-3-(2-hydroxyetyl)piperidín  
(preparatívny postup 20) a 3-(3,4-dichlórphenyl)-3-[2-(tetrahydropyrán-2-yloxy)etyl]piperidín (preparatívny postup 21)





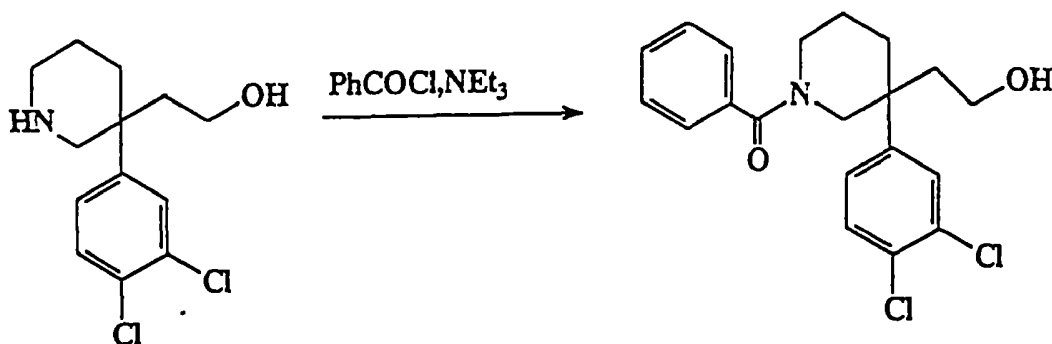
K roztoku 5-(3,4-dichlórphenyl)-5-[2-(tetrahydropyran-2-yloxy)etyl]-2(1H)-piperidónu (preparatívny postup 19) (1,75 g, 4,7 mmol) v tetrahydrofuráne sa pri 0 °C pod atmosférou dusíka prikvapká roztok borán-dimetylsulfoxidového komplexu (2,36 ml, 5 mol. ekv., 10M roztok). Výsledný roztok sa potom pomaly zohreje na teplotu miestnosti, 2 hodiny zohrieva pri spätnom toku, ochladí na teplotu miestnosti a za zníženého tlaku sa z neho odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok sa rozdelí medzi dichlórmetán (30 ml) a nasýtený vodný roztok hydrogenuhlíčitanu sodného (30 ml). Vodná fáza sa extrahuje ďalšou dávkou dichlórmetánu (30 ml). Organické vrstvy sa spoja a vysušia bezvodým síranom horečnatým. Výsledný roztok sa prefiltruje a z filtrátu sa za zníženého tlaku odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli za použitia zmesi metanolu a dichlórmetánu v pomere 1:19 objemovo ako elučného činidla. Najprv sa získa alkohol (20) vo forme borán-dimetylsulfoxidového komplexu a ako druhý sa získa chránený alkohol (21) (132 mg). Frakcia obsahujúca boránový komplex sa odparí za zníženého tlaku a zvyšok sa rozpustí v metanole (10 ml) a 2M vodnom roztoku kyseliny chlorovodíkovej (10 ml). Výsledná zmes sa 1 hodinu zohrieva pri spätnom toku. Vzniknutý roztok sa ochladí na teplotu

miestnosti a za zníženého tlaku sa z neho odstráni rozpúšťačadlo. Získa sa alkohol uvedený v nadpise (20) (424 mg).  
 Spektrálne údaje pre (20): LRMS m/z 274 (m+1)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,45 - 2,0 (m, 6H), 2,3 (brs, 2H), 2,7 - 2,8 (m, 1H), 2,86 - 2,95 (m, 1H), 3,1 (brs, 2H), 3,35 - 3,55 (m, 2H), 7,1 - 7,2 (m, 1H), 7,35 - 7,4 (m, 2H).

Spektrálne údaje pre (21): LRMS m/z 358 (m+1)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,4 - 2,1 (m, 12H), 2,8 - 3,6 (m, 8H), 3,65 - 3,85 (m, 1H), 4,35 (brs, 1H), 7,15 - 7,2 (m, 1H), 7,35 - 7,5 (m, 2H).

### P r e p a r a t í v n y   p o s t u p   2 2

#### 1-Benzoyl-3-(3,4-dichlórfenyl)-3-(2-hydroxyetyl)piperidín



K roztoku zlúčeniny z preparatívneho postupu 20 (150 mg, 0,55 mmol) v dichlórmétáne (5 ml) sa pri 0 °C pod atmosférou dusíka pridá trietylamin (0,114 ml, 1,5 mol. ekv.) a benzoylchlorid (0,076 ml, 1,2 mol. ekv.). Reačná zmes sa mieša 1 hodinu pri teplote miestnosti a pridá sa k nej voda (30 ml) a nasýtený vodný roztok hydrogeuhličitanu sodného (30 ml). Výsledná zmes sa extrahuje dichlórmétánom (3 x 40 ml). Spojené organické extrakty sa vysušia bezvodým síranom

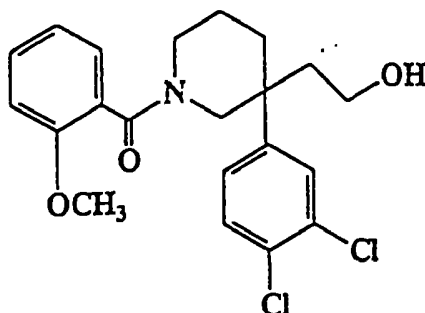
horečnatým, prefiltrujú a za zníženého tlaku sa z nich odstráni rozpúšťadlo. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (187 mg), ktorá sa použije bez ďalšieho prečistenia. TLC  $R_f = 0,34$  (silikagél, dichlórmetán:metanol, 19:1 objemovo).

LRMS  $m/z$  378  $(m+1)^+$ .

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,4 - 2,3 (m, 7H), 3,25 - 4,3 (m, 6H), 7,15 - 7,6 (m, 8H).

### P r e p a r a t í v n y   p o s t u p   2 3

1-(2-Metoxibenzoyl)-3-(3,4-dichlórfenyl)-3-(2-hydroxyetyl)-piperidín



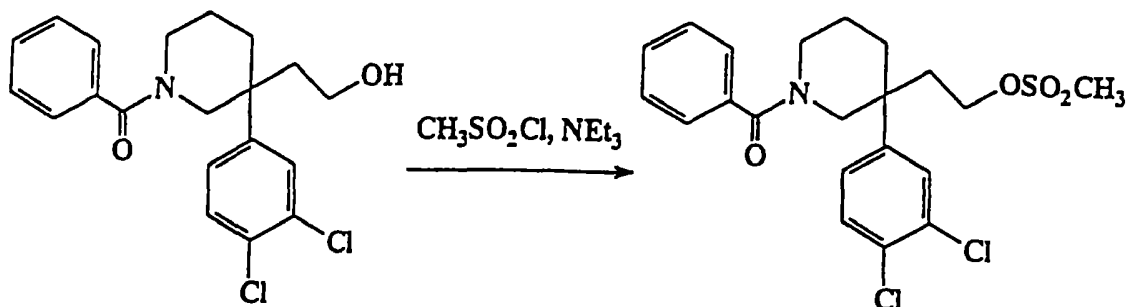
Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí podobným spôsobom, ako sa popisuje v preparatívnom postupe 22, za použitia zlúčeniny z preparatívneho postupu 20 a 2-metoxybenzoylchloridu namiesto benzoylchloridu. Získaný produkt sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli za použitia gradientu zmesi dichlórmetánu a metanolu v pomere 49:1 až 24:1 objemovo ako elučného činidla.

LRMS  $m/z$  410  $(m+1)^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,35 - 2,2 (m, 8H), 3,1 - 4,5 (m, 8H), 6,8 - 7,1 (m, 2H), 7,2 - 7,55 (m, 5H).

### P r e p a r a t í v n y   p o s t u p   2 4

1-Benzoyl-3-(3,4-dichlórfenyl)-3-(2-metánsulfonyloxyetyl)-  
piperidín



K roztoku zlúčeniny z preparatívneho postupu 22 (170 mg, 0,45 mmol) v dichlórmétáne (4 ml) sa pod atmosférou dusíka pridá trietylamin (0,094 ml, 1,5 mol. ekv.). Vzniknutý roztok sa ochladí na 0 °C a pridá sa k nemu metánsulfonylchlorid (0,042 ml, 1,2 mol. ekv.). Reakčná zmes sa 1 hodinu mieša a pridá sa k nej voda (20 ml). Vodná fáza sa extrahuje dichlórmétánom (20 ml). Spojené organické vrstvy sa vysušia bezvodým síranom horečnatým, prefiltrujú a z filtrátu sa za zníženého tlaku odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok sa chromatografuje na silikagéli za použitia dichlórmétánu ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (145 mg). TLC  $R_f = 0,39$  (silikagél, dichlórmétán:metanol, 19:1 objemovo).

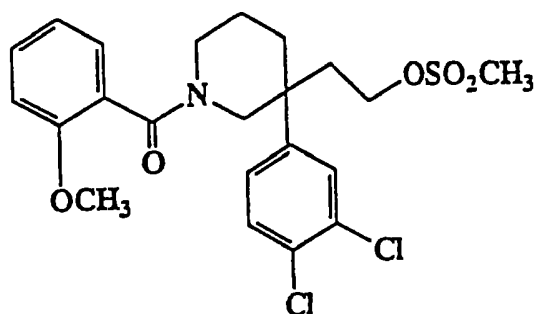
LRMS  $m/z$  456 ( $m+1$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,65 (brs, 1H), 1,9 - 2,0 (m, 2H), 2,1 (brs, 2H), 2,9 (brs, 2H), 3,35 (brs, 2H), 3,6 - 3,75 (m, 1H), 3,9 - 4,0 (m, 2H), 4,1 (brs, 1H), 4,3 (brs, 1H), 7,3 - 7,5 (m, 8H).



## P r e p a r a t í v n y   p o s t u p   2 5

1-(Metoxybenzoyl-3-(3,4-dichlórfenyl)-3-(2-metán-  
sulfonyloxyetyl)piperidín



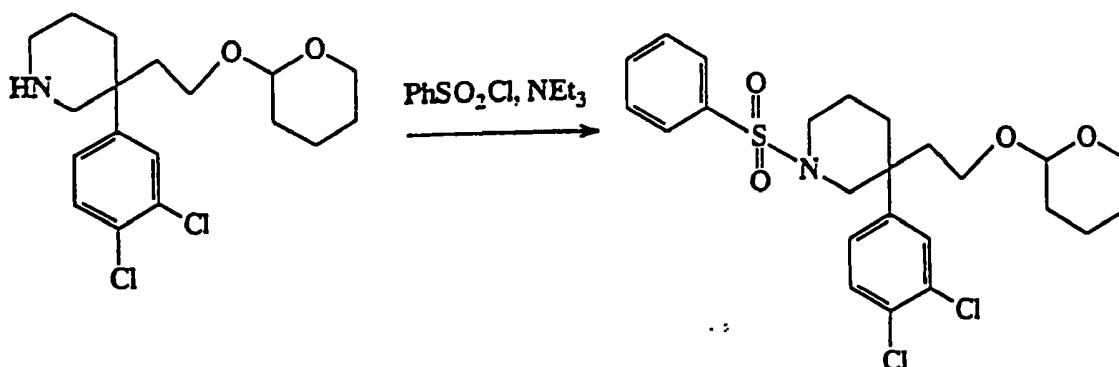
Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí podobným postupom, ako sa opisuje v preparatívnom postupe 24, za použitia zlúčeniny opísanej v preparatívnom postupe 23.

LRMS  $m/z$  486 ( $m+1$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1,4 - 2,4 (m, 6H), 2,9 - 4,6 (m, 12H), 6,75 - 7,6 (7H).

## P r e p a r a t í v n y   p o s t u p   2 7

1-(Fenylsulfonyl-3-(3,4-dichlórfenyl)-3-[(tetrahydropyran-  
2-yloxy)etyl]piperidín



K roztoku zlúčeniny z preparatívneho postupu 21 (123 mg, 0,34 mmol) v dichlórmetáne (3 ml) sa pri 0 °C pod atmosférou dusíka pridá trietylamín (0,06 ml, 1,5 mol. ekv.) a benzénsulfonylchlorid (0,07 ml, 1,2 mol. ekv.). Reakčná zmes sa 1 hodinu mieša a pridá sa k nej voda (10 ml) a nasýtený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného (10 ml). Výsledná zmes sa extrahuje dichlórmetánom (3 x 10 ml). Spojené organické vrstvy sa vysušia bezvodým síranom horečnatým, prefiltrujú a za zníženého tlaku sa z nich odstráni rozpúšťadlo. Živičný zvyšok sa chromatografuje na silikagéli za použitia dichlórmetánu ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (131 mg).

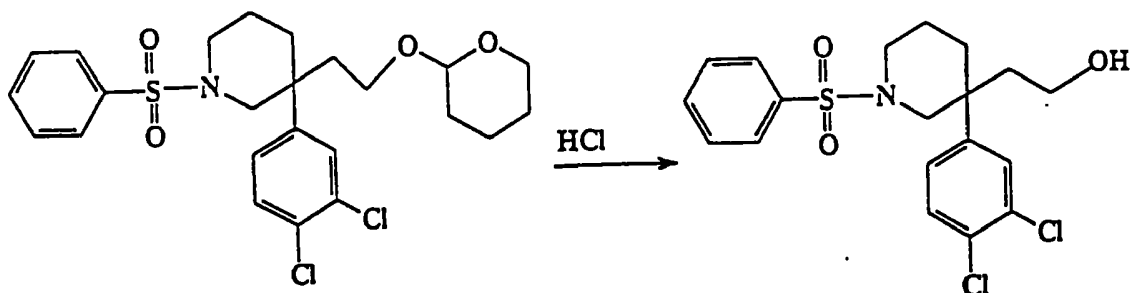
TLC  $R_f = 0,92$  (silikagél, dichlórmetán:metanol, 19:1 objemovo).

LRMS (m/z) 515 ( $m\text{-NH}_4^+$ ).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,45 - 2,05 (m, 12H), 2,55 - 2,65 (m, 2H), 2,95 - 3,1 (m, 1H), 3,3 - 3,55 (m, 3H), 3,7- 3,8 (m, 1H), 3,9 - 4,05 (m, 1H), 4,3 - 4,4 (m, 1H), 7,3 - 7,8 (m, 8H).

#### P r e p a r a t í v n y   p o s t u p   2 8

1-(Fenylsulfonyl)-3-(3,4-dichlórphenyl)-3-(2-hydroxyetyl)-  
piperidín



K nasýtenému roztoku chlorovodíka v metanole (5 ml) sa pri teplote miestnosti pridá zlúčenina z preparatívneho postupu 27 (125 mg). Reakčná zmes sa 2 hodiny mieša pri teplote miestnosti a potom sa z nej za zníženého tlaku odstráni rozpúšťadlo. K zvyšku sa pridá nasýtený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného (30 ml). Vodná fáza sa extrahuje etylacetátom (3 x 30 ml). Spojené organické vrstvy sa vysušia bezvodým síranom horečnatým, prefiltrujú a za zníženého tlaku sa z nich odstráni rozpúšťadlo. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (155 mg), ktorá sa použije bez ďalšieho prečistenia.

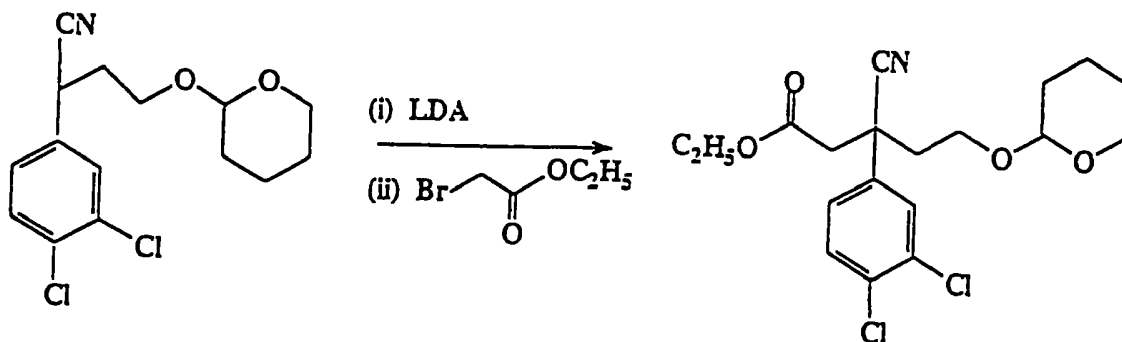
TLC  $R_f = 0,45$  (silikagél, dichlórmetán:metanol, 19:1 objemovo).

LRMS  $m/z$  414  $(m+1)^+$ .

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,45 - 2,5 (m, 12H), 2,55 - 2,65 (m, 2H), 2,95 - 3,1 (m, 1H), 3,3 - 3,55 (m, 3H), 3,7 - 3,8 (m, 1H), 3,9 - 4,05 (m, 1H), 4,3 - 4,4 (m, 1H), 7,3 - 7,8 (m, 8H).

### P r e p a r a t í v n y   p o s t u p   2 9

Etyl-3-kyano-3-(3,4-dichlórfenyl)-5-(tetrahydropyran-2-yloxy)pentanoát



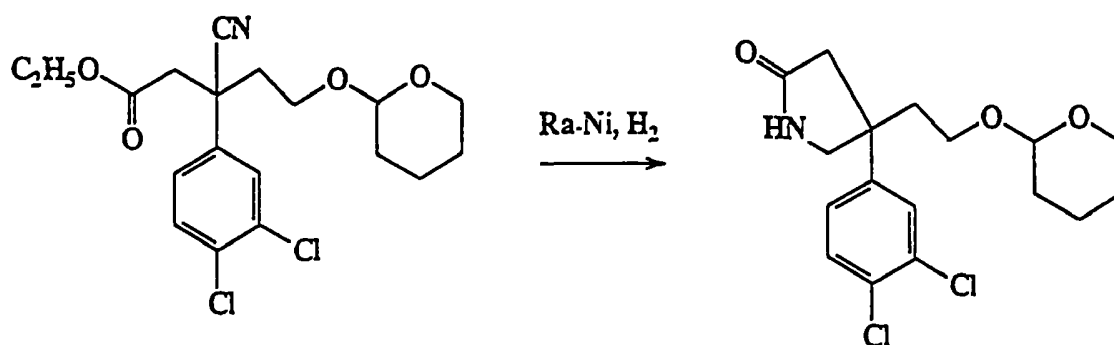
K roztoku diizopropylamínu (25,9 ml, 1 mol. ekv.) v tetrahydrofuráne (200 ml) sa pri  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  pod atmosférou dusíka pridá n-butyllítium (73,9 ml, 2,5M roztoku, 1 mol. ekv.). Výsledný roztok sa nechá počas 2 hodín zohriať na teplotu miestnosti a pridá sa k nemu roztok 2-(3,4-dichlórfenyl)-4-(tetrahydropyran-2-yloxy)butánnitrilu (preparatívny postup 17) (58 g, 158 mmol) v tetrahydrofuráne (200 ml). Vzniknutá zmes sa 1 hodinu mieša a pridá sa k nej roztok etyl-2-bróm-acetátu (20,5 ml, 1 mol. ekv.) v tetrahydrofuráne (50 ml). Reakčná zmes sa 2 hodiny zohrieva pri spätnom toku, pridá sa k nej voda (10 ml) a získaný roztok sa skoncentruje za zníženého tlaku. K zvyšku sa pridá voda (300 ml) a vodný roztok chloridu sodného (300 ml) a vzniknutá zmes sa extrahuje etylacetátom (2 x 300 ml). Spojené organické vrstvy sa premyjú vodou (2 x 300 ml), vysušia bezvodým síranom horečnatým, prefiltrujú a za zníženého tlaku sa z nich odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok sa chromatografuje na silikagéli za použitia gradientu zmesi dietyléteru a hexánu v pomere 4:1 až 1:1 objemovo ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise.

LRMS m/z 417 ( $m+\text{NH}_4$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,85 - 0,9 (m, 1H), 1,1 - 1,75 (m, 10H), 2,1 - 2,3 (m, 1H), 2,35 - 2,45 (m, 1H), 2,95 - 3,3 (m, 2H), 3,4 - 3,55 (m, 1H), 3,7 - 3,8 (m, 1H), 4,05 - 4,15 (m, 2H), 4,45 (brs, 1H), 7,3 - 7,55 (m, 3H).

#### P r e p a r a t í v n y   p o s t u p   3 0

4-(3,4-Dichlórfenyl)-4-[2-(tetrahydropyran-2-yloxy)etyl]-  
2(1H)-pyrolidón



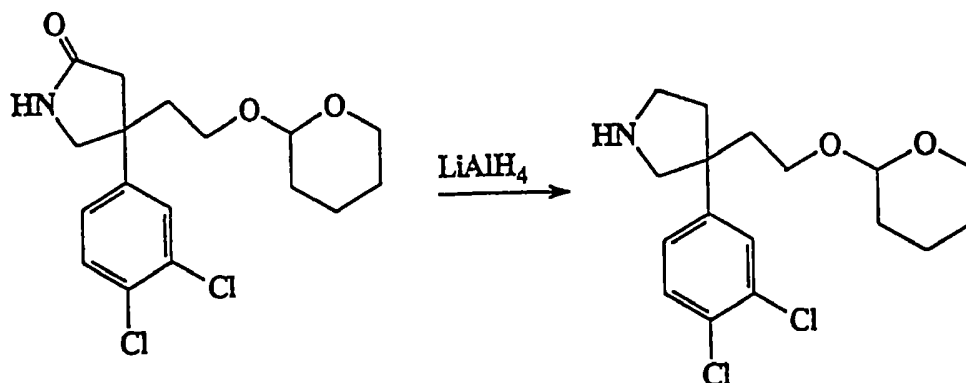
Zlúčenina z preparatívneho postupu 29 (9,0 g, 22,5 mmol) sa rozpustí v nasýtenom roztoku amoniaku v etanole (100 ml) obsahujúcom Raneyho nikel (1,0 g). Reakčná zmes sa 2 hodiny mieša pod atmosférou vodíka za tlaku 345 kPa pri 50 °C, nechá stáť 14 hodín pod atmosférou vodíka, po pridaní ďalšej dávky Raneyho niklu (0,2 g) mieša ešte 3 hodiny pod atmosférou vodíka za tlaku 345 kPa pri 50 °C. Katalyzátor sa odstráni filtráciou a z filtrátu sa za zníženého tlaku odstráni etanol. Zvyšok sa chromatografuje na silikagéli za použitia gradientu zmesi metanolu a dichlórmetánu v pomere 1:19 až 1:9 objemovo ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (6,0 g).

LRMS  $m/z$  358 ( $m+1$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,4 - 1,8 (m, 6H), 2,05 - 2,2 (m, 2H), 2,7 - 2,75 (m, 2H), 3,1 - 3,2 (m, 1H), 3,4 - 3,5 (m, 1H), 3,55 - 3,78 (m, 4H), 4,4 (brs, 1H), 5,9 (brs, 1H), 7,0 - 7,05 (m, 1H), 7,25 - 7,4 (m, 2H).

### P r e p a r a t í v n y   p o s t u p   3 1

3-(3,4-Dichlórfenyl)-4-[2-(tetrahydropyran-2-yloxy)etyl]-  
pyrolidín

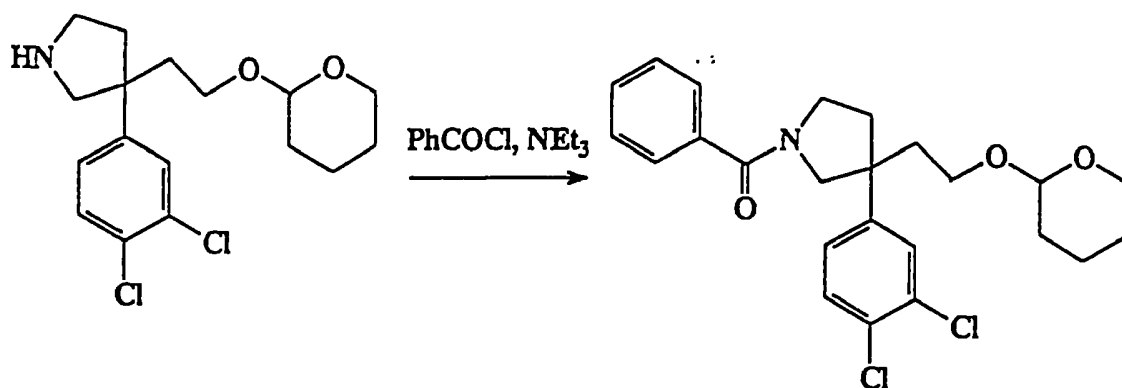


K roztoku lítiumaluminiumhydridu (100 mg, 2 mol. ekv.) v suchom dietyléteri (20 ml) sa pridá pri 0 °C pod atmosférou dusíka pridá roztok zlučieniny z preparatívneho postupu 30 (0,5 g, 1,4 mmol) v dietyléteri (20 ml). Výsledná zmes sa 24 hodín mieša a pridá sa k nej ďalšia dávka lítiumaluminiumhydridu (50 mg, 1 mol. ekv.) a v mišani sa pokračuje ďalšie 2 hodiny. K vzniknutej zmesi sa pridá (0,1 ml), potom 15% vodný roztok hydroxidu sodného (0,1 ml) a voda (0,3 ml). Tuhá látka sa odstráni filtráciou a filtrát sa skoncentruje za zníženého tlaku. Olejovitý zvyšok sa chromatografuje na silikagéli za použiti zmesi dichlórmetánu, metanolu a amoniaku v pomere 94:5:1 objemovo ako elučného činidla. Získa sa zlučienina uvedená v nadpise (200 mg).

TLC  $R_f = 0,42$  (silikagél, dichlórmetán:metanol:amoniak, 90:9:1 objemovo).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,45 - 1,85 (m, 6H), 1,9 - 2,25 (m, 6H), 2,95 - 3,2 (m, 4H), 3,2 - 3,65 (m, 2H), 3,7 - 3,8 (m, 1H), 4,35 - 4,45 (m, 1H), 7,1 - 7,4 (m, 3H).

1-Benzoyl-3-(3,4-dichlórfenyl)-3-[2-(tetrahydropyran-2-yloxy)etyl]pyrolidín



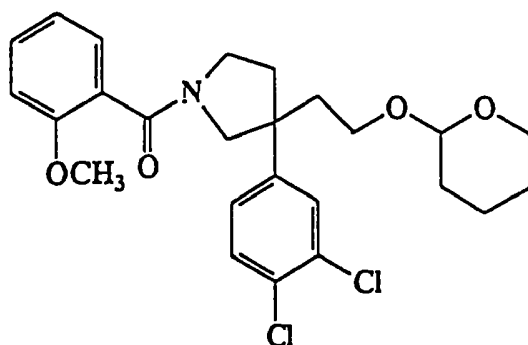
K roztoku zlúčeniny z preparatívneho postupu 31 (1,4 g, 4,06 mmol) v dichlórmétáne (20 ml) sa pridá trietylamin (0,57 ml), 1 mol. ekv.). Vzniknutý roztok sa ochladí na 0 °C a prikvapká sa k nemu benzoylchlorid (0,47 ml), 1 mol. ekv.). Reakčný roztok sa 30 minút mieša pri 0 °C a potom 1 hodinu pri teplote miestnosti. Surová reakčná zmes sa premyje vodou (50 ml) a potom nasýteným vodným roztokom hydrogenuhlíčitanu sodného (50 ml). Organická vrstva sa vysuší bezvodým síranom horečnatým, prefiltruje a rozpúšťadlo sa odstráni za zníženého tlaku. Olejovitý zvyšok sa chromatografuje na silikagéli za použitia gradientu zmesi metanolu a dichlórmétánu v pomere 1:19 až 1:9 objemovo ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (1,5 g).

LRMS  $m/z$  448 ( $m+1$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,25 - 2,4 (m, 10H), 3,0 - 4,4 (m, 9H), 6,9 - 7,6 (m, 8H).

## P r e p a r a t í v n y   p o s t u p   3 3

1-(2-Metoxybenzoyl-3-(3,4-dichlórfenyl)-3-[2-(tetrahydro-  
pyran-2-yloxy)etyl]pyrolidín

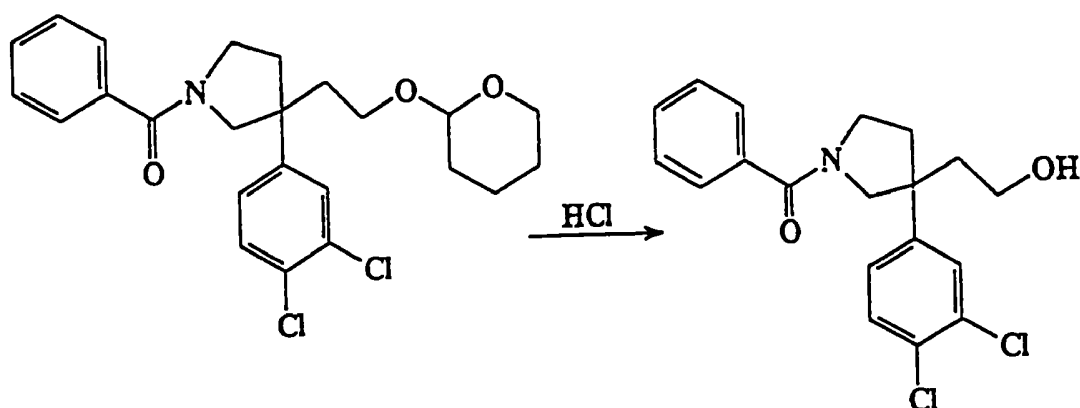


Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrába podobným spôsobom, ako sa uvádza v preparatívnom postupe 32, za použitia zlúčeniny z preparatívneho postupu 31 a 2-metoxybenzoylchloridu namiesto benzoylchloridu.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,2 - 2,25 (m, 10H), 3,05 - 4,45 (m, 11H), 6,9 - 7,45 (m, 7H).

## P r e p a r a t í v n y   p o s t u p   3 4

1-Benzoyl-3-(3,4-dichlórfenyl)-3-(2-hydroxyetyl)pyrolidín



Roztok zlúčeniny z preparatívneho postupu 32 (1,5 g, 3,3 mmol) v nasýtenom roztoku chlorovodíka v metanole (50



ml) se 1 hodinu mieša pri teplote miestnosti, potom sa z neho za zníženého tlaku odstráni rozpúšťadlo. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise, ktorá sa použije bez ďalšieho prečistenia.

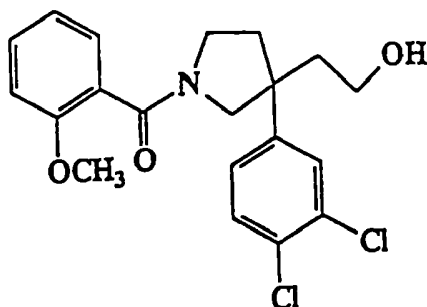
TLC  $R_f = 0,61$  (silikagél, dichlórmetán:metanol, 9:1 objemovo).

LRMS  $m/z$  364  $(m+1)^+$

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,9 - 2,4 (m br, 4H), 3,3 - 4,1 (m br, 6H), 5,5 - 5,9 (m br, 2H), 7,0 - 7,6 (m br, 7H).

### P r e p a r a t í v n y   p o s t u p   3 5

1-(2-Metoxybenzoyl-3-(3,4-dichlórfenyl)-3-(2-hydroxyetyl)-pyrolidín



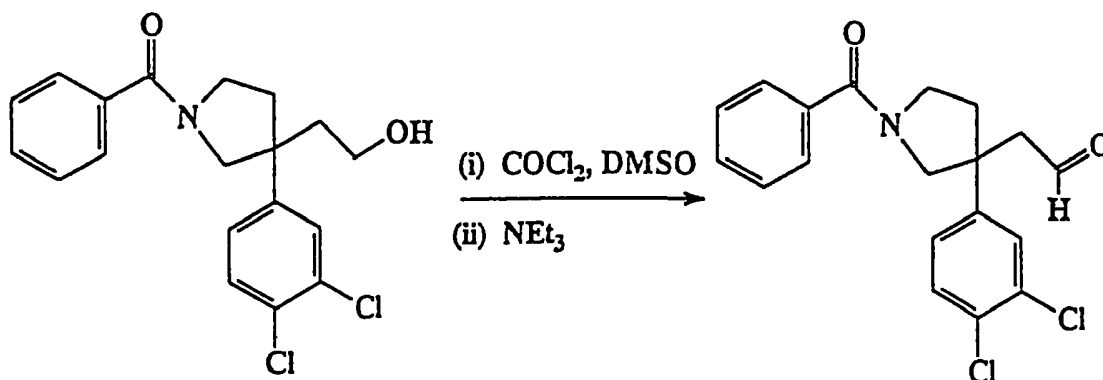
Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí podobným postupom, ako sa uvádza v preparatívnom postupe 34, za použitia zlúčeniny z preparatívneho postupu 33.

LRMS  $m/z$  394  $(m+1)^+$ .

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,85 - 2,3 (m, 4H), 3,15 - 3,65 (m, 4H), 3,8 - 4,0 (m, 6H), 6,9 - 7,45 (m, 7H).

## P r e p a r a t í v n y   p o s t u p   3 6

## 1-Benzoyl-3-(3,4-dichlórfenyl)-3-(formylmetyl)pyrolidín



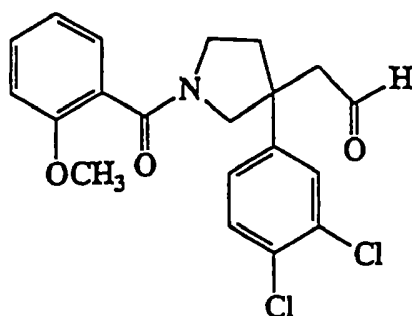
K roztoku oxalylchloridu (0,13 ml, 1,1 mol. ekv.) v dichlórmétáne (10 ml) sa pri  $-78^\circ\text{C}$  pod atmosférou dusíka pridá dimetylsulfoxid (0,3 ml), 2,4 mol. ekv.). Vzniknutý roztok sa 45 minút mieša pri  $-78^\circ\text{C}$  a pridá sa k nemu roztok zlúčeniny z preparatívneho postupu 34 (0,5 g, 1,37 mmol) v dichlórmétáne (10 ml). Reakčná zmes sa 1,75 hodiny mieša pri  $-78^\circ\text{C}$  a pridá sa k nej trietylamin (0,95 ml, 5 mol. ekv.). Reakčná zmes sa nechá zohriať na teplotu miestnosti, 1 hodinu mieša a premyje nasýteným vodným roztokom uhličitanu sodného (50 ml) a vysuší síranom horečnatým. Výsledný roztok sa prefiltruje a z filtrátu sa za zníženého tlaku odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok sa prečistí chromatografiou na silikagéli za použitia zmesi etylacetátu a metanolu 19:1 objemovo ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (300 mg).

LRMS  $m/z$  362 ( $m+1$ )<sup>+</sup>

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,25 - 2,45 (m), 2,65 - 2,9 (m), 3,4 - 4,1 (m), 9,45 - 9,6 (m).

## P r e p a r a t í v n y   p o s t u p   3 7

1-(2-Metoxybenzoyl-3-(3,4-dichlórfenyl)-3-(formylmetyl)-  
pyrolidín



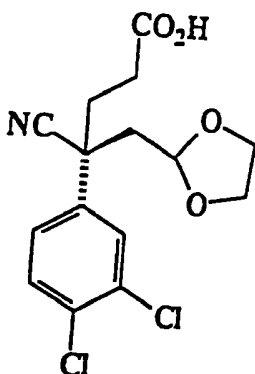
Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí podobným postupom, ako sa uvádza v preparatívnom postupe 36, za použitia zlúčeniny z preparatívneho postupu 35.

LRMS  $m/z$  392 ( $m+1$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2,15 - 2,35 (m, 2H), 2,7 - 2,95 (m, 2H), 3,15 - 3,7 (m, 3H), 3,75 - 3,9 (m, 3H), 3,95 - 4,1 (m, 1H), 6,9 - 7,5 (m, 7H), 9,45 - 9,55 (m, 1H).

## P r e p a r a t í v n y   p o s t u p   3 8

Kyselina 4(S)-4-kyano-4-(3,4-dichlórfenyl)-5-(1,3-dioxolan-2-yl)pentán-1-ová



K 1,0M roztoku lítiumhexametyldisilylazidu v tetrahydrofuráne (4,69 litra) sa pri 5 °C pod atmosférou dusíka počas 45 minút prikvapká roztok 3,4-dichlórfenylacetonitrilu (750 g, 4,28 mol) v tetrahydrofuráne (750 ml). Reakčná zmes sa mieša 2 hodiny, ochladí znova na 5 °C a počas 50 minút sa k nej prikvapká roztok 2-brómmetyl-1,3-dioxolánu (782 g) v tetrahydrofuráne (780 ml) a potom sa po častiach pridá tetra-n-butylamóniumjodid (75 g). Vzniknutá zmes sa zohreje na teplotu miestnosti, mieša 14 hodín, znova ochladí na 5 °C a prikvapká sa k nej 1,0M roztok lítiumhexametyldisilylazidu v tetrahydrofuráne (4,69 litra). Vzniknutá zmes sa mieša 5 hodín pri teplote miestnosti. Výsledný roztok sa ochladí na 5 °C a počas 50 minút sa k nemu prikvapká roztok etyl-3-brómpropanoátu (840,5 g) v tetrahydrofuráne (840 ml). Reakčná zmes sa mieša 14 hodín, ochladí na 5 °C a pridá sa k nej 1,5M vodný roztok hydroxidu sodného (4,25 litra, obsahujúci 255 g hydroxidu sodného) a zmes sa extrahuje etylacetátom (2 x 3 litre). Spojené organické extrakty sa premyjú vodou (2 x 5 litrov). Vodné fázy sa spoja a okyslia 5M vodným roztokom kyseliny chlorovodíkovej na pH 1 a extrahujú etylacetátom (2 x 3 litre). Spojené organické extrakty sa skoncentrujú za zníženého tlaku na koncentráciu približne 3 ml/g, vzhľadom na teoretický výtťažok produktu a pridá sa k nim dichlórmétán (50 ml). Dichlórmétánový roztok sa premyje vodou (100 ml). Organická fáza sa vysuší bezvodým síranom horečnatým, prefiltruje a za zníženého tlaku sa z nej odstráni rozpúšťadlo. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (390 mg), ktorá sa použije bez ďalšieho prečistenia.

TLC  $R_f$  = 0,28 (silikagél, hexán:etylacetát, 2:3 objemovo).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,25 - 4,4 (m, 17H), 7,25 - 7,55 (m, 8H)

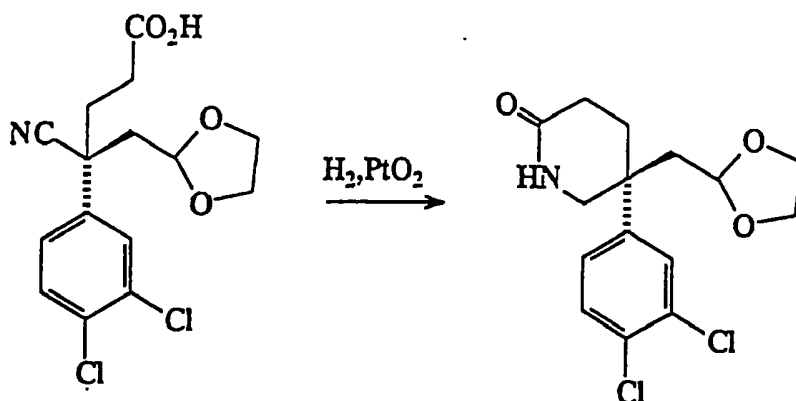
Vyššie opísaný experimentálny postup sa potom opakuje v rovnakom meradle.

K spojeným organickým roztokom z obidvoch reakcií sa pridá (S)-(-)-alfa-metylbenzylamín (1,13 kg) a vzniknutá zmes sa mieša 14 hodín. Získaná hustá suspenzia sa potom 2 hodiny mieša za chladenia v ľadovom kúpeli a prefiltruje. Oddelená tuhá látka sa premyje etylacetátom (2 x 1 liter) a vysuší za zníženého tlaku pri 35 °C. Získa sa 1,85 kg látky. Časť tejto látky (1,34 kg) sa pri teplote spätného toku rozpustí v zmesi butanónu (2 litre) a vody (503 ml). K vzniknutej zmesi sa pridá ďalšia dávka butanónu (4,7 litra) a reakčný roztok sa cez noc pomaly ochladí na teplotu miestnosti. Vylúčená tuhá látka sa odfiltruje, premyje butanónom (2 x 1 liter) a 10 hodín suší za zníženého tlaku pri 35 °C. Získa sa 563 g látky (93,8 % e.e.). Po ďalšom prekryštalizovaní zo zmesi butanónu a vody sa získa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme (S)-(-)-alfa-metylbenzylamínovej soli (99,8 % e.e.). K miešanému roztoku tejto soli v etylacetáte a vode sa pridá 5M vodný roztok kyseliny chlorovodíkovej až do dosiahnutia pH = 1. Výsledná zmes sa mieša ďalších 30 minút, vrstvy sa oddelia a vodná fáza sa extrahuje etylacetátom. Spojené organické vrstvy sa premyjú vodou a rozpúšťadlo sa odstráni odparením za zníženého tlaku. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,05 až 2,35 (m, 4H), 2,4 - 2,65 (m, 2H), 3,7 až 4,0 (m, 4H), 4,75 až 4,85 (m, 1H), 7,25 až 7,55 (m, 3H), 9,9 (s br, 1H, kyselina) ppm.

P r e p a r a t í v n y   p o s t u p   3 9

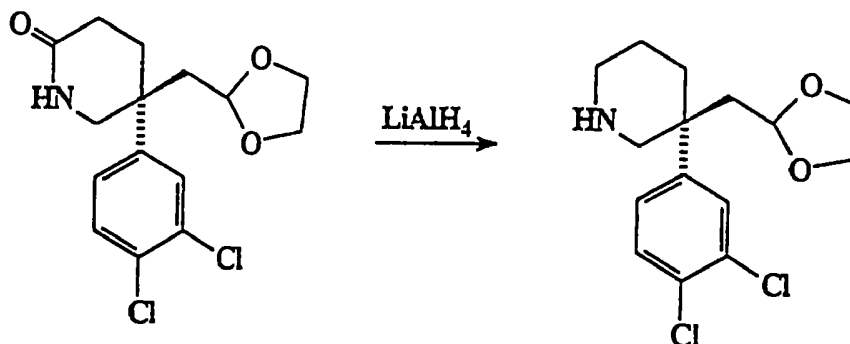
5(S)-5-(3,4-Dichlórfenyl)-5-(1,3-dioxolan-2-ylmetyl)-  
2(1H)-piperidón



K roztoku zlučieniny z preparatívneho postupu 38 (13,5 g, 39,22 mmol) v ľadovej kyseline octovej (130 ml) sa pridá oxid platičitý (1,21 g). Vzniknutá zmes sa 17 hodín pri teplote miestnosti mieša pod atmosférou vodíka za tlaku 414 kPa. Katalyzátor sa odfiltruje a k filtrátu sa pridá ďalšia dávka oxidu platičitého (1,21 g). Reakčná zmes sa potom 48 hodín pri teplote miestnosti mieša pod atmosférou vodíka za tlaku 414 kPa. Katalyzátor sa odfiltruje a filtrát sa koncentruje za zníženého tlaku. Zvyšok sa rozpustí v etylacetáte (80 ml) a etylacetátový roztok sa premyje nasýteným vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného (2 x 75 ml). Organická vrstva sa potom oddelí a rozpúšťadlo sa odstráni za zníženého tlaku. Tuhý zvyšok sa 2 hodiny pri 0 °C mieša v roztoku hexánu (20 ml) a etylacetátu (20 ml) a vzniknutý roztok sa prefiltruje. Získa sa zlučienina uvedená v nadpise (8,15 g).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,85 - 1,95 (m, 1H), 2,0 - 2,25 (m, 4H), 2,35 - 2,4 (m, 1H), 3,45 - 3,55 (m, 1H), 3,65 - 3,75 (m, 2H), 3,8 - 3,9 (m, 3H), 4,35 - 4,4 (m, 1H), 6,15 (brs, 1H), 7,2 - 7,45 (m, 3H) ppm.

## P r e p a r a t í v n y   p o s t u p   4 0

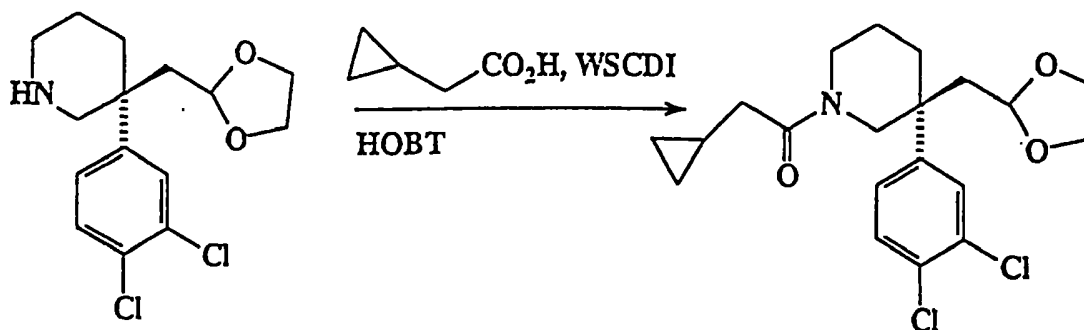
3(S)-3-(3,4-Dichlórphenyl)-3-(1,3-dioxolan-2-ylmetyl)-  
piperidín

K miešanému roztoku lítiumaluminiumhydridu (12,7 ml, 1M roztok v tetrahydrofuráne, 2,1 mol. ekv.) v tetrahydrofuráne (60 ml) sa pod atmosférou dusíka v troch dávkach pridá 5(S)-5-(3,4-dichlórphenyl)-5-(1,3-dioxolan-2-ylmetyl)-2(1H)piperidón (2 g, 6,06 mmol) (preparatívny postup 39). Vzniknutá zmes sa zahrieva pri spätnom toku, počas 20 minút sa k nej prikvapká voda (0,48 ml) a potom sa pridá vodný roztok hydroxidu sodného (0,48 ml, 15% (hmotnostne) roztok). K výslednej zmesi sa po 5 minútach pridá voda (2 x 48 ml). Vodná zmes sa 30 minút mieša a prefiltruje. Z filtrátu sa za zníženého tlaku odstráni rozpúšťadlo a zvyšok sa rozdelí medzi etylacetát (100 ml) a nasýtený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného (100 ml). Organická vrstva sa vysuší bezvodým síranom horečnatým. Olejovitý zvyšok sa podrobí rýchlej chromatografii na silikagéli za použitia zmesi dichlórmetánu a metanolu v pomere 9:1 ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (1,3 g).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,4 - 1,5 (m, 1H), 1,55 - 1,7 (m, 1H), 1,8 - 1,9 (m, 1H), 1,95 - 2,0 (m, 2H), 2,05 - 2,1 (m, 1H), 2,3 (brs, 1H), 2,8 - 2,9 (m, 2H), 3,0 - 3,1 (m, 1H), 3,3 - 3,35 (m, 1H), 3,6 - 3,7 (m, 2H), 3,8 - 3,9 (m, 2H), 4,3 - 4,4 (m, 1H), 7,2 - 7,3 (m, 1H), 7,4 - 7,5 (m, 2H).

P r e p a r a t í v n y   p o s t u p   4 1

3(S)-1-Cyklopropylacetyl-3-(3,4-dichlórfenyl)-3-(1,3-dioxolan-2-ylmetyl)piperidín



K roztoku zlučenyiny z preparatívneho postupu 40 (0,65 g, 2,06 mmol) v dichlórmétáne (20 ml) sa pri teplote miestnosti pod atmosférou dusíka sa pridá kyselina cyklopropylacetoová (206 mg, 1 mol. ekv.), N-metylmorfolín (0,23 ml, 1 mol. ekv.), hydrát 1-hydroxybenzotriazolu (0,316 g, 1 mol. ekv.) a hydrochlorid 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimidu (0,546 g, 1,4 mol. ekv.). Reakčná zmes sa 16 hodín mieša a potom naleje do etylacetátu (50 ml) a nasýteného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Organická fáza sa oddelí a vysuší bezvodým vysuší síranom horečnatým. Výsledný roztok sa prefiltruje a z filtrátu sa za zníženého tlaku odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok sa chromatografuje na silikagéli za použitia zmesi etylacetátu a metanolu v pomere



1:1 objemovo ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (0,7 g).

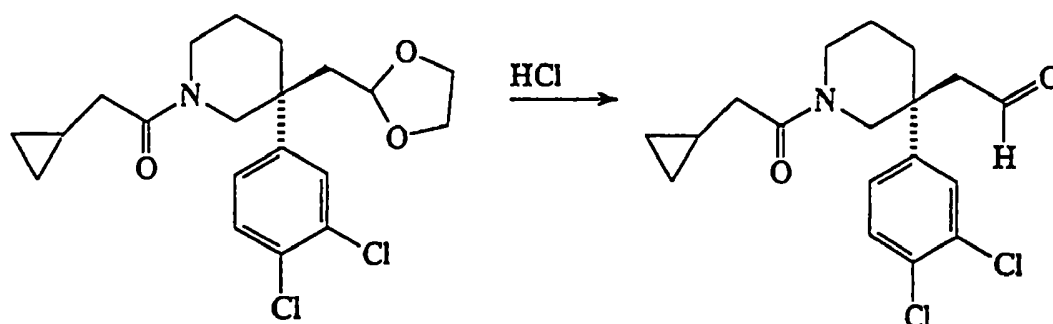
TLC  $R_f = 0,25$  (silikaqél, etylacetát:hexán, 1:1 objemovo).

LRMS  $m/z = 398 (m+1)^+$ .

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,05 - 0,2 (m, 2H), 0,4 - 0,5 (m, 2H), 0,85 - 0,95 (m, 1H), 1,35 - 2,4 (m, 8H), 3,1 - 4,2 (m, 9H), 4,7 - 4,75 (m, 1H), 7,2 - 7,5 (m, 3H).

### P r e p a r a t í v n y   p o s t u p   4 2

#### 3(S)-1-Cyklopropylacetyl-3-(3,4-dichlórfenyl)-3-formyl- metylpiperidín

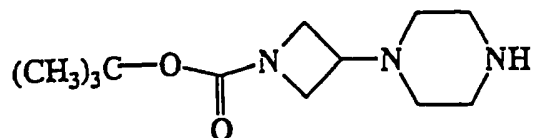


K roztoku zlúčeniny z preparatívneho postupu 41 (0,7 g, 1,76 mmol) v tetrahydrofuráne (10 ml) sa pridá kyselina chlorovodíková (10 ml 5M roztoku). Vzniknutzá zmes sa 5 hodín mieša pri teplote miestnosti a potom rozdelí medzi etylacetát (30 ml) a nasýtený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného (30 ml). Organická fáza sa vysuší bezvodým síranom horečnatým a za zníženého tlaku sa z nej odstráni rozpúšťadlo. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (0,62 g), ktorá sa použije bez ďalšieho prečistenia.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,1 - 0,2 (m, 2H), 0,5 - 0,6 (m, 2H), 0,9 - 1,0 (m, 1H), 1,6 - 2,3 (m, 6H), 2,65 - 2,7 (m, 2H), 3,4 - 3,5 (m, 2H), 3,8 (d, 1H), 4,0 5 (d, 1H), 7,3 - 7,5 (m, 3H), 9,5 (s, 1H).

## P r e p a r a t í v n y   p o s t u p   4 3

## 1-(terc-Butoxykarbonyl)-3-(1-piperaziny)azetidín

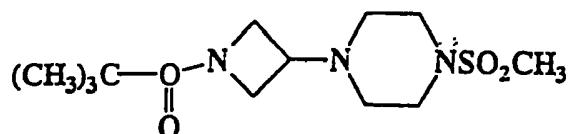


Piperazín (23,69 g, 8 molových ekvivalentov) sa roztaví a pridá sa k nemu 1-(terc-butoxykarbonyl)-3-metánsulfonyl-oxyazetidín (viď medzinárodná patentová prihláška zverejnená pod č. WO93/19059) (8,64 g, 34,4 mmol). Reakčná zmes sa zohrieva 15 hodín pod atmosférou dusíka pri 120 °C, ochladí na teplotu miestnosti a za zníženého tlaku sa z nej odstráni nadbytok piperazínu. Zvyšok sa chromatografuje na silikagéli za použitia gradientu zmesi metanolu a dichlórmetánu 1:19 až 1:4 (objemovo) ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (6,32 g).

LRMS  $m/z = 242 (m+1)^+$

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO):  $\delta$  1,35 (s, 9H), 2,4 - 2,5 (m, 4H), 3,0 - 3,1 (m, 5H), 3,2 - 4,2 (mbr, 5H) ppm.

## P r e p a r a t í v n y   p o s t u p   4 4

1-(terc-Butoxykarbonyl)-3-(4-metylsulfonylpiperaziny-1-yl)-  
azetidín

K roztoku zlúčeniny z preparatívneho postupu 43 (8,06 g, 21,3 mmol) v dichlórmetáne (160 ml) sa pridá trietylamin (13,4 ml). Vzniknutý roztok sa udržiava pod atmosférou dusíka, ochladí na 0 °C a počas 30 minút sa k nemu prikvapká metánsulfonylchlorid (5,25 ml, 7,77 g, 3 molové ekvivalenty). Reakčná zmes sa nechá počas 2,5 hodiny zohriať na teplotu miestnosti, potom sa ďalších 18 hodín mieša a premyje vodou (3 x 50 ml) a potom vodným roztokom chloridu sodného (2 x 30 ml). Organická vrstva sa vysuší bezvodým síranom horečnatým a prefiltruje. Z filtrátu sa za zníženého tlaku odstráni rozpúšťadlo a zvyšok sa chromatografuje na silikagéli za použitia zmesi koncentrovaného vodného amoniaku, metanolu a dichlórmetánu v pomere 1:10:89 (objemovo) ako elučného činidla. Produkt získaný v tomto chromatografickom stupni sa znova podrobí stĺpcovej chromatografii na silikagéli za použitia zmesi metanolu a etylacetátu v pomere 1:10 (objemovo) ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (0,9 g).

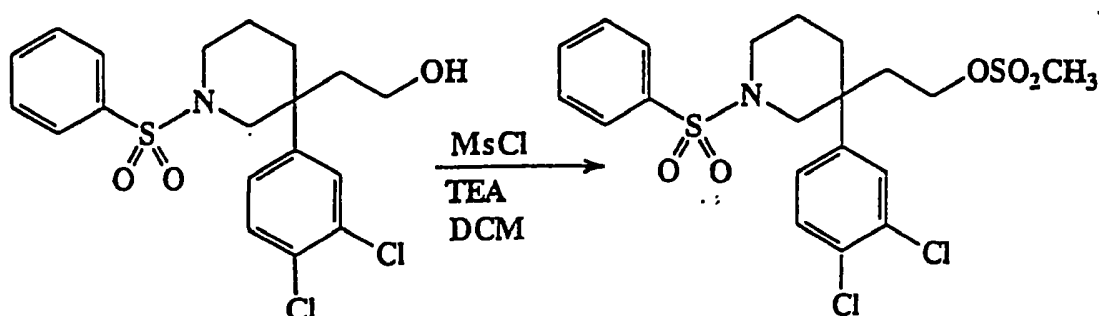
TLC  $R_f = 0,6$  (silikagél, koncentrovaný vodný roztok amoniaku : metanol : dichlórmetán, 1:10:89, objemovo).

LRMS  $m/z = 320 (m+1)^+$

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,4 (s, 9H), 2,45 (t, 4H), 3,8 (s, 3H), 3,1 - 3,2 (m, 1H), 3,2 - 3,3 (m, 4H), 3,75 - 3,8 (m, 2H), 3,9 - 4,0 (m, 2H) ppm.

#### P r e p a r a t í v n y   p o s t u p   4 5

3-(3,4-Dichlórfenyl)-3-(2-metánsulfonyloxyetyl)-1-fenyl-sulfonylpiperidín

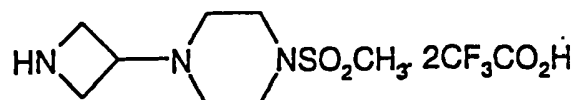


K roztoku zlúčeniny z preparatívneho postupu 28 (109 mg, 0,29 mmol) v dichlórmetáne (4 ml) sa pod atmosférou dusíka pri 0 °C pridá metánsulfonylchlorid (0,026 ml, 1,2 mol. ekv.). Reakčná zmes sa 1 hodinu mieša pri teplote miestnosti a pridá sa k nej voda (30 ml) a nasýtený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného (30 ml). Výsledná zmes sa extrahuje dichlórmetánom (3 x 40 ml). Spojené organické vrstvy sa vysušia bezvodým síranom horečnatým, prefiltrujú a z filtrátu sa za zníženého tlaku odstráni rozpúšťadlo. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (106 mg) vo forme živice, ktorá sa použije bez ďalšieho prečistenia.

TLC  $R_f$  = 0,89 (silikagél, metanol:dichlórmetán, 1:19 objemovo).

#### P r e p a r a t í v n y   p o s t u p   4 6

Bistrifluóracetát 3-(4-metylsulfonylpiperazín-1-yl)azetidínu



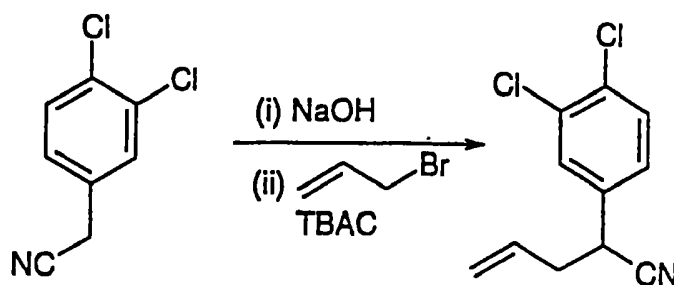
K roztoku zlúčeniny z preparatívneho postupu 44 (1,4 g, 5,8 mmol) v dichlórmetáne (10 ml) sa pri 0 °C pod atmosférou dusíka prikvapká kyselina trifluóroctová (5 ml). Reakčná zmes sa nechá zohriať na teplotu miestnosti, 1 hodinu sa mieša a skoncentruje za zníženého tlaku. Živičný zvyšok sa premyje dietyléterom, potom tritureuje s dietyléterom a oddeľí filtráciou. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise.

LRMS  $m/z$  220 ( $m+1$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2,4 - 2,5 (m, 2H), 3,9 (s, 3H), 3,1 - 3,2 (m, 4H), 3,3 - 3,5 (m, 1H), 3,8 - 4,0 (m, 4H), 8,7 - 8,9 (m, 3H).

## P r e p a r a t í v n y   p o s t u p   4 7

## 2-(3,4-Dichlórfenyl)pent-4-énitril



K miešanému roztoku 3,4-dichlórfenylacetonitrilu (800 g, 4,3 mol) v cyklohexáne (16 litrov) sa pri teplote miestnosti opatrne pridá vodný roztok hydroxidu sodného (1600 g hydroxidu sodného v 8 litroch vody). Tento prídavok vyvolá zvýšenie teploty reakčnej zmesi na 50 °C. K vzniknutej zmesi sa potom pridá alylbromid (572 g, 1,1 molového ekvivalentu) a hydrát tetra-n-butylamóniumchloridu (40 g, 0,03 molového ekvivalentu). Reakčná zmes sa 1 hodinu mieša pri 50 °C. Vodná fáza sa odstráni a organická vrstva sa premyje vodou (10 litrov). Organická fáza sa za zníženého tlaku prefiltruje cez silikagél (1 kg). Získa sa žltý filtrát, z ktorého sa za zníženého tlaku odstráni rozpúšťadlo. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme oleja (960 g) s čistotou 70 %, ktorá sa použije bez ďalšieho prečistenia.

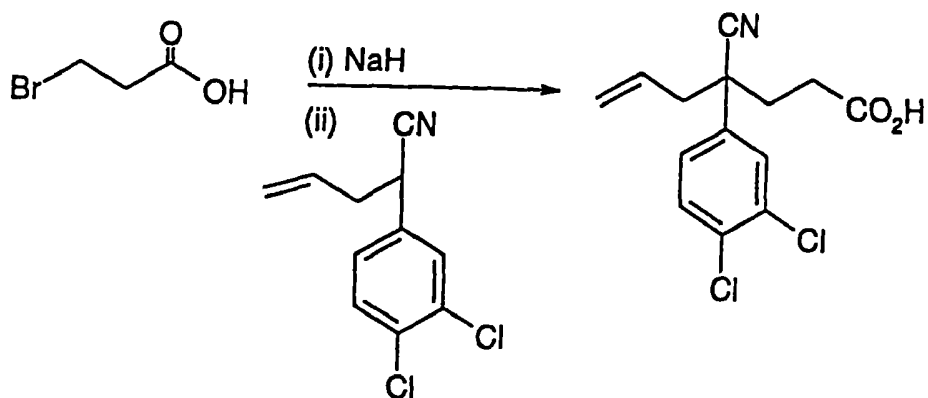
TLC  $R_f$  = 0,71 (silikagél, dietyléter:hexán, 1:1 objemovo).

LRMS  $m/z$  = 226 ( $m+1$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,6 - 2,75 (m, 2H), 3,85 (t, 1H), 5,1 - 5,25 (m, 2H), 5,7 - 5,9 (m, 1H), 7,2 - 7,25 (m, 1H), 7,5 - 7,55 (m, 2H) ppm.

## P r e p a r a t í v n y   p o s t u p   4 8

## Kyselina 4-kyano-4-(3,4-dichlórfenyl)hept-6-énová



K miešanej suspenzii 60% disperzie (hmotnostne) hydridu sodného v oleji (231 g) v tetrahydrofuráne (17 litrov) sa pod atmosférou dusíka pri  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  v priebehu 3 hodín prikvapká roztok kyseliny 3-brómpropánovej (806,5 g) v tetrahydrofuráne (6 litrov). Reakčná zmes sa v priebehu 22 hodín nechá zohriať na teplotu miestnosti a potom sa ochladí na  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Súčasne sa roztok zlúčeniny z preparatívneho postupu 47 (1633,5 g) v tetrahydrofuráne (2,5 litra) v priebehu 2 hodín pod atmosférou dusíka pri  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  prikvapká k miešanej tetrahydrofuránovej (2,5 litra) suspenzii 60% (hmotnostne) disperzie hydridu sodného v oleji (221 g) v tetrahydrofuráne (2,5 litra). Po dokončení prídavku sa druhá reakčná zmes nechá v priebehu 18 hodín zohriať na teplotu miestnosti, potom sa ochladí na  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  a pomocou kanyly sa v priebehu 3 hodín pridá k zmesi sodnej soli kyseliny 3-brómpropánovej pripravenej vyššie uvedeným postupom. Reakčná zmes sa 5 hodín zohrieva na  $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ , potom sa ochladí a naleje do vody (8 litrov). Vodná zmes sa zalkalizuje vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného na pH 9,3 a premyje dichlórmétanom (5 x 2,5 litra). Vodná vrstva sa koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou okyslí na pH 1,0. Vodný roztok sa extrahuje dichlórmé-

tánom (4 x 2,5 litra) a organické vrstvy sa spoja, vysušia bezvodým síranom horečnatým a prefiltrujú. Fitrát sa koncentruje za zníženého tlaku. Žltý olejovity zvyšok sa triture s hexánom (1,5 litra). Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme krémovo sfarbenej tuhej látky (1155,3 g), ktorá sa použije bez ďalšieho prečistenia.

TLC  $R_f = 0,42$  (silikagél, metanol:dichlórmetán, 1:9, objemovo).

LRMS  $m/z = 316$  ( $m+NH_4$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2,15 - 2,8 (m, 6H), 5,1 - 5,25 (m, 2H), 5,55 - 5,7 (m, 1H), 7,2 - 7,25 (m, 1H), 7,5 - 7,55 (m, 2H) ppm.

#### P r e p a r a t í v n y   p o s t u p   4 9

(R)-(+)-1-(1-Naftyl)etylaminová soľ kyseliny 4(S)-4-kyano-4-(3,4-dichlórphenyl)hept-6-énovej

K roztoku zlúčeniny z preparatívneho postupu 48 (16 g) v etylacetáte (50 ml) sa pridá (R)-(+)-1-(1-naftyl)etylamin (4,8 g). Výsledný roztok sa 30 minút mieša pri teplote miestnosti a potom sa z neho za zníženého tlaku odstráni rozpúšťadlo. Živičný zvyšok sa čiastočne rozpustí v zmesi hexánu a dietyléteru v pomere 4:1 (objemovo) (150 ml) a škriabaním o steny nádoby sa indukuje kryštalizácia. Vylúčená biela tuhá látka sa odfiltruje a trikrát prekryštalizuje z etylacetátu. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (4,9 g) s teplotou topenia 153 až 154 °C.

$[\alpha]_{589}^{25} = -7,1^\circ$  ( $c = 0,0012$ ).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1,6 (d, 3H), 2,0 - 2,2 (m, 2H), 2,25 - 2,5 (m, 2H), 2,5 - 2,7 (m, 2H), 3,8 - 4,1 (sbr, 3H), 5,0 - 5,2 (m, 3H), 5,5 - 5,7 (m, 1H), 7,15 - 7,25 (m, 1H), 7,4 - 7,6 (m, 6H), 7,75 (d, 1H), 7,9 (d, 1H), 8,1 (d, 1H) ppm.

## P r e p a r a t í v n y   p o s t u p   5 0

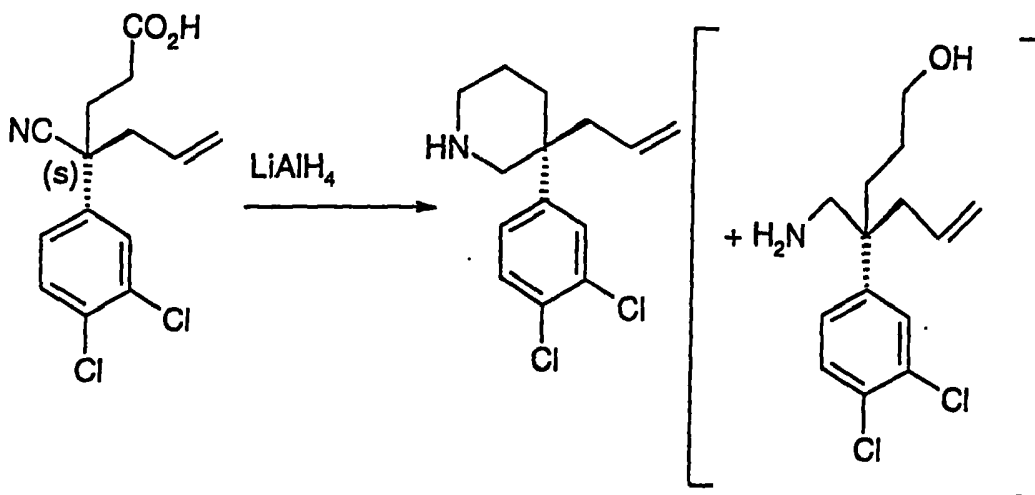
## Kyselina 4(S)-4-kyano-4-(3,4-dichlórfenyl)hept-6-énová

K miešanému roztoku zlúčeniny z preparatívneho postupu 49 (5,5 g) v dichlórmétáne (100 ml) sa pridá 1M vodný roztok kyseliny chlorovodíkovej (100 ml). Vodná vrstva sa odstráni a organická vrstva sa premyje 1M vodným roztokom kyseliny chlorovodíkovej (70 ml). Organická vrstva sa vysuší bezvodým síranom horečnatým a prefiltruje. Filtrát sa za zníženého tlaku odparí do sucha. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (3,6 g). LRMS  $m/z = 316 (m+NH_4)^+$ .

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  2,15 - 2,8 (m, 6H), 5,1 - 5,25 (m, 2H), 5,55 - 5,7 (m, 1H), 7,2 - 7,25 (m, 1H), 7,5 - 7,55 (m, 2H) ppm.

## P r e p a r a t í v n y   p o s t u p   5 1

## 3-(S)-3-(3,4-Dichlórfenyl)-3-alylpiperidín



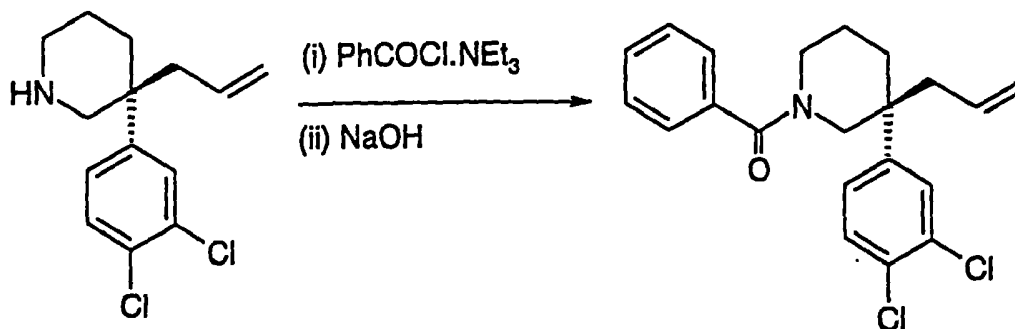


K zmesi lítiumaluminiumhydridu (867 mg, 2 mol. ekv.) v tetrahydrofuráne (30 ml) sa pri 0 °C pod atmosférou dusíka prikvapká roztok kyseliny 4(S)-4-kyano-4-(3,4-dichlórfenyl)-hept-6-énovej (3,4 g, 11,41 mol) (preparatívny postup 50) v tetrahydrofuráne (30 ml). Reakčná zmes sa 2 hodiny mieša a opatrne sa k nej pridá voda (20 ml) a potom vodný roztok hydroxidu sodného (2 x 20 ml). Tuhá látka sa z reakčnej zmesi oddelí filtráciou a filtračný koláč sa premyje terc-butylmetyléterom (100 ml). Organická fáza sa vysuší bezvodým síranom horečnatým a prefiltruje. Z filtrátu sa za zníženého tlaku odstráni rozpúšťadlo a zvyšok sa prečistí rýchlou chromatografiou na stĺpci silikagélu za použitia gradientu zmesi etylacetátu a metanolu v pomere 98:2, 19:1, 9:1 (objemovo) ako elučného činidla. Získa sa (a) zlúčenina uvedená v nadpise, ktorá je znečistená (b) (S)-4-(aminometyl)-4-(3,4-dichlórmetyl)hept-6-en-1-olom (2,55 g). Získaný produkt sa použije bez ďalšieho prečistenia.

LRMS  $m/z$  270 ( $m+1$ )<sup>+</sup>.

P r e p a r a t í v n y   p o s t u p   5 2

3(S)-1-Benzoyl-3-(3,4-dichlórfenyl)-3-allylpiperidín



K roztoku produktu z príkladu 51 (2,55 g) v dichlórmetáne (70 ml) sa pri 0 °C pod atmosférou dusíka pridá trietylamin (3,9 ml) a benzoylchlorid (1,43 ml). Reakčná zmes sa 15 minút mieša a pridá sa k nej dichlórmetán (50 ml). Výsledný roztok sa premyje kyselinou chlorovodíkovou (2M, 2 x 200 ml). Organická fáza sa vysuší bezvodým síranom horečnatým, vzniknutý roztok sa prefiltruje a z filtrátu sa za zníženého tlaku odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok sa chromatografuje na silikagéli za použitia gradientu zmesi hexánu a etylacetátu v pomere 9:1 až 1:4 objemovo) ako elučného činidla.

Získaný produkt (2,02 g) sa 1 hodinu mieša s 2% hydroxidom sodným v metanole (60 ml). K výslednej zmesi sa pridá dichlórmetán (60 ml) a reakčná zmes sa premyje vodou (100 ml). Organická sa vysuší bezvodým síranom horečnatým, organický roztok sa prefiltruje a za zníženého tlaku sa z neho odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok sa chromatografuje na silikagéli za použitia gradientu zmesi hexánu a etylacetátu v pomere 4:1 až 2:3 (objemovo) ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (1,24 g).

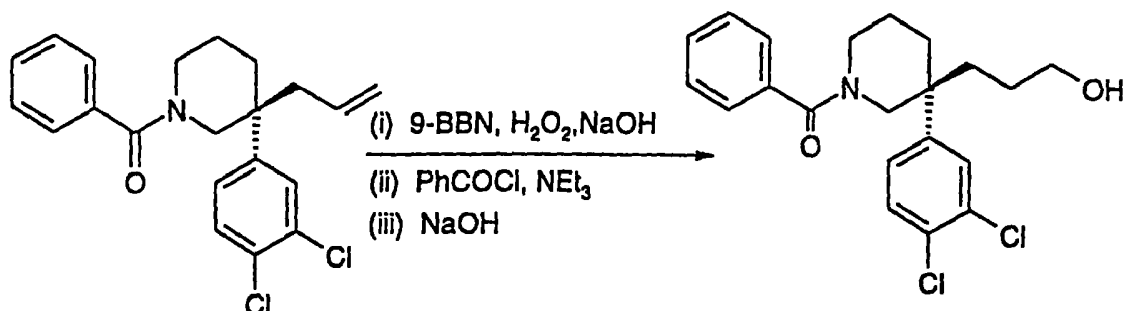
LRMS  $m/z$  374 ( $m+1$ )<sup>+</sup>.

TLC  $R_f$  = 0,59 (silikagél, hexán:etylacetát, 1:1 objemovo).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1,35 - 1,7 (m, 2H), 1,8 - 1,9 (m, 2H), 2,1 - 2,2 (m, 1H), 2,3 - 2,5 (m, 2H), 3,2 - 3,8 (m, 2H), 4,5 - 4,6 (m, 1H), 4,9 - 5,1 (m, 2H), 5,4 - 5,5 (m, 1H), 7,2 - 7,6 (m, 8H).

P r e p a r a t í v n y   p o s t u p   5 3

3(S)-1-Benzoyl-3-(3,4-dichlórfenyl)-3-(3-hydroxypropyl)-  
piperidín



K 9-boracyklo[3,3,1]nonánu (22,06 ml, 0,5 M roztoku v tetrahydrofuráne) sa pridá roztok zlúčeniny z preparatívneho postupu 52 (825 mg, 2,21 mmol) v tetrahydrofuráne (15 ml). Výsledná zmes sa 90 minút mieša pri teplote miestnosti a potom sa k nej pridá vodný roztok hydroxidu sodného (3,7 ml 3M roztoku) a etanol (7 ml). Reakčná zmes sa ochladí v kúpeli z ľadovej vody a prikvapká sa k nej peroxid vodíka (3,7 ml 30% (hmotnostne) vodného roztoku). Vzniknutý roztok sa 1 hodinu mieša a pridá sa k nemu etylacetát (50 ml). Etylacetátový roztok sa premyje vodou (2 x 50 ml) a organická sa vysuší bezvodým síranom horečnatým. Získaný roztok sa prefiltruje a z filtrátu sa za zníženého tlaku odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok sa rozpustí v dichlórmetáne (20 ml, dichlórmetánový roztok sa ochladí v ľadovom kúpeli a pridá sa k nemu trietylamin (1,5 ml, 5 mol. ekv.) a benzoylchlorid (0,65 ml, 2,5 mol. ekv.). Reakčná zmes sa 40 minút mieša a pridá sa k nej dichlórmetán (50 ml). Dichlórmetánová zmes sa premyje vodným roztokom kyseliny chlorovodíkovej (2 x 50 ml 2M roztoku). Organická sa vysuší bezvodým síranom horečnatým, prefiltruje a z filtrátu sa za zníženého tlaku odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok sa 1 hodinu mieša so 4% hydroxidom sodným v metanole (50 ml). K výslednej zmesi sa pridá dichlórmetán (60 ml) a dichlórmetánová zmes sa premyje vodou (100 ml). Organická fáza sa vysuší bezvodým síranom horečnatým, získaný roztok

sa prefiltruje a za zníženého tlaku sa z filtrátu odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok sa chromatografuje na silikagéli za použitia gradientu zmesi hexánu a etylacetátu v pomere 4:1 až 1:3 (objemovo) ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (320 mg).

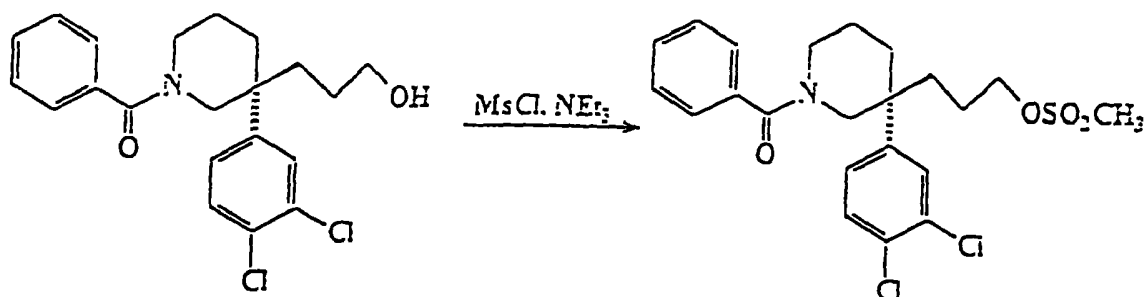
LRMS  $m/z$  392  $(m+1)^+$ .

TLC  $R_f$  = 0,22 (silikagél, hexán:etylacetát, 2:3 objemovo).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,1 - 1,3 (m, 1H), 1,4 - 1,55 (m, 2H), 1,6 - 1,95 (m, 6H), 2,1 - 2,2 (m, 1H), 3,3 - 3,85 (m, 4H), 4,25 - 4,35 (m, 1H), 7,25 - 7,5 (m, 8H).

#### Preparatívny postup 54

3(R)-1-Benzoyl-3-(3,4-dichlórfenyl)-3-(3-metánsulfonyloxypropyl)piperidín



K roztoku zlúčenín z preparatívneho postupu 53 (320 mg, 0,82 mol) v dichlórmétáne (10 ml) sa pod atmosférou dusíka za chladenia v kúpeli z ľadovej vody pridá trietylamin (0,34 ml, 3 mol. ekv.) a metánsulfonylchlorid (0,096 ml, 1,5 mol. ekv.). Výsledná zmes sa 15 minút mieša a potom sa k nej pridá dichlórmétán (50 ml). Výsledný roztok sa premyje vodou (100 ml). Organická fáza sa vysuší bezvodým síranom horečnatým, prefiltruje a za zníženého tlaku sa z nej odstráni roz-

púšťadlo. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (390 mg), ktorá sa použije bez ďalšieho prečistenia.

TLC  $R_f = 0,28$  (silikagél, hexán:etylacetát, 2:3 objemovo).

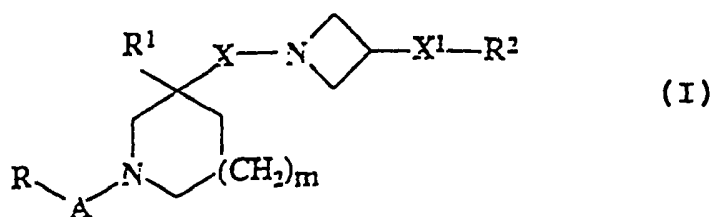
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,25 - 4,4 (m, 17H), 7,25 - 7,55 (m, 8H).

#### Farmakologické údaje

Zlúčenina z príkladu 2 sa vyššie uvedeným postupom skúša na svoju antagonistickú účinnosť na receptor  $\text{NK}_3$ , pričom sa zistí, že vykazuje  $\text{pIC}_{50}$  8,4.

## P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. 3-Azetidinyllalkylpiperidíny alebo pyrolidíny všeobecného vzorca I



kde

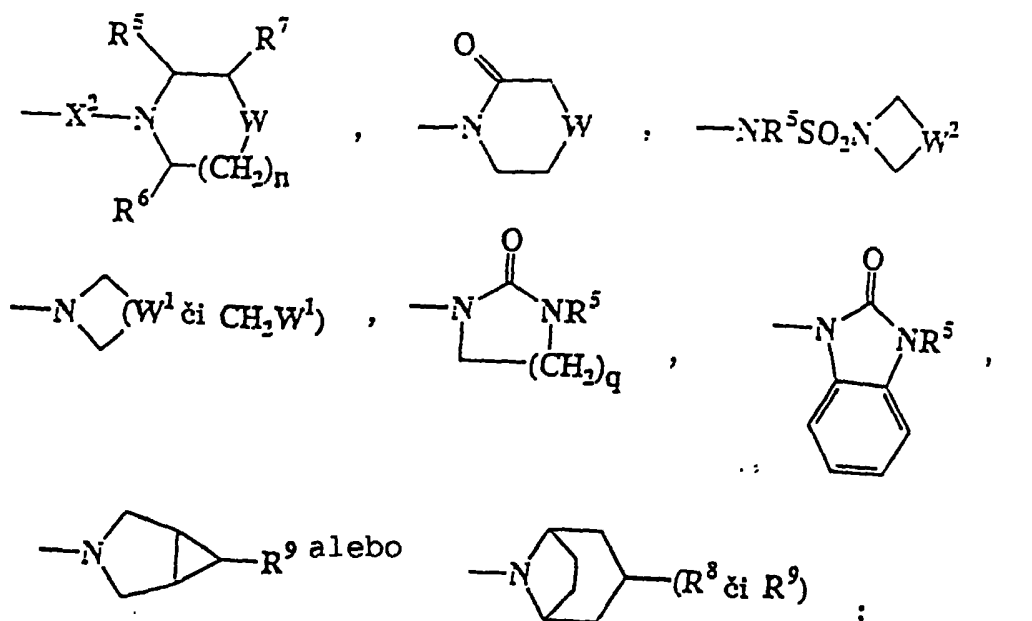
R predstavuje cykloalkylskupinu s 3 až 7 atómami uhlíka, arylskupinu alebo alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, pričom uvedená alkylskupina s 1 až 6 atómami uhlíka je popripade substituovaná fluórom, skupinou vzorca  $-\text{COOH}$  alebo  $-\text{COO}(\text{alkyl})$  s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, cykloalkylskupinou s 3 až 7 atómami uhlíka, adamantylskupinou, arylskupinou alebo skupinou het<sup>1</sup> a uvedená cykloalkylskupina s 3 až 7 atómami uhlíka je popripade substituovaná jedným alebo dvoma substituentmi nezávisle zvolenými zo súboru zahŕňajúceho alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, cykloalkylskupinu s 3 až 7 atómami uhlíka, alkoxy skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, hydroxyskupinu, fluór, fluóralkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka a fluóralkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka;

A predstavuje skupinu  $\text{CO}$  alebo  $\text{SO}_2$ ;

R<sup>1</sup> predstavuje fenylskupinu, benzylskupinu, naftylskupinu, tienylskupinu, benzotienylskupinu alebo indolylskupinu,

z ktorých každá je popripade substituovaná jedným alebo dvoma substituentmi nezávisle zvolenými zo súboru zahŕňajúceho alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, alkoxy skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, halogén a trifluórmetylskupinu;

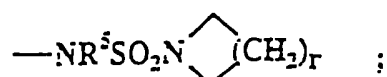
$R^2$  predstavuje skupinu vzorca  $-CO_2H$ ,  $-CONR^3R^4$ ,  $-CONR^5$  (cykloalkyl) s 3 až 7 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti,  $-NR^5$  (alkanoyl) s 2 až 5 atómami uhlíka v alkanoylovej časti,  $-NR^3R^4$ ,  $-NR^5CONR^5R^6$ , (cykloalkylalkyl) $R^5N-$  s 3 až 7 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti a s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, (cykloalkylalkyl) $_2N-$  s 3 až 7 atómami uhlíka v každej z cykloalkylových častí a s 1 až 4 atómami uhlíka každej z alkylových častí,  $-NR^5COCF_3$ ,  $-NR^5SO_2CF_3$ ,  $-NR^5(SO_2alkyl)$  s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti,  $-NR^5SO_2NR^5R^6$ ,  $NR^5(SO_2aryl)$ ,  $-N(aryl)(SO_2alkyl)$  s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti,  $-OR^5$ ,  $-O(cykloalkyl)$  s 3 až 7 atómami uhlíka,  $-SO_2NR^5R^6$ , het<sup>3</sup> alebo skupinu vzorca



- $R^3$  a  $R^4$  predstavuje každý nezávisle atóm vodíka alebo alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, ktorá je poprípade substituovaná hydroxyskupinou, alkoxyskupinou s 1 až 4 atómami uhlíka, skupinou  $-S(O)_F(\text{alkyl})$  s 1 až 4 atómami uhlíka, aminoskupinou, skupinou  $-NH(\text{alkyl})$  s 1 až 4 atómami uhlíka, skupinou  $-N(\text{alkyl})_2$  s 1 až 4 atómami uhlíka v každej z alkylových častí alebo het<sup>2</sup>;
- $R^5$  a  $R^6$  predstavuje každý nezávisle atóm vodíka, alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka alebo cykloalkylalkylskupinu s 3 až 7 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti a s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, pričom alkylskupina s 1 až 4 atómami uhlíka a cykloalkylalkylskupina s 3 až 7 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti a s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti sú poprípade substituované fluórom;
- $R^7$  predstavuje atóm vodíka, alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, hydroxyskupinu, fluóralkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka alebo fenylskupinu, pričom uvedená fenylskupina je poprípade substituovaná jedným alebo dvoma substituentmi nezávisle zvolenými zo súboru zahŕňajúceho alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, fluóralkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, halogén, alkoxyskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka a fluóralkoxylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka;
- $R^8$  predstavuje atóm vodíka, atóm fluóru, hydroxyskupinu, alkoxyskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, alkanoylskupinu s 2 až 5 atómami uhlíka alebo alkanoyloxyskupinu s 2 až 5 atómami uhlíka;



R<sup>9</sup> predstavuje skupinu -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -NR<sup>5</sup>COR<sup>5</sup>, -NR<sup>5</sup>SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -NR<sup>5</sup>(SO<sub>2</sub>-alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, -NR<sup>5</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -NR<sup>5</sup>COO(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, -NR<sup>5</sup>CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -NR<sup>5</sup>(SO<sub>2</sub>morfolino), -NR<sup>5</sup>(SO<sub>2</sub>-aryl), -N(aryl)(SO<sub>2</sub>alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti alebo skupinu vzorca

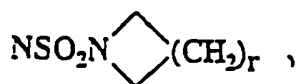


X predstavuje alkylénskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka;

X<sup>1</sup> predstavuje priamu väzbu alebo alkylénskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka;

X<sup>2</sup> predstavuje priamu väzbu alebo skupinu vzorca CO, SO<sub>2</sub> alebo NR<sup>5</sup>CO;

W predstavuje metylénskupinu, skupinu vzorca CO, CH(OH), C(OH)<sub>2</sub>, CH(alkoxy) s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, CHCO<sub>2</sub>H, CHCO<sub>2</sub>(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, CHCONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, CHF, CF<sub>2</sub>, CH(azetidín-1-yl), CH(pyrolidín-1-yl), CH(piperidín-1-yl), CH(morfolino), CH(benzoxazol-2-yl), CHR<sup>9</sup>, O, S(O)<sub>r</sub>, NR<sup>5</sup>, N(cykloalkyl) s 3 až 7 atómami uhlíka, NSO<sub>2</sub>(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka, NSO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, NSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, NSO<sub>2</sub>(morfolino), NSO<sub>2</sub>(aryl),



NCONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, NCOR<sup>5</sup>, NCO(aryl) alebo NCO<sub>2</sub>(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti;

- W<sup>1</sup> predstavuje metylénskupinu, skupinu vzorca CO, CH(OH), CH(OH)<sub>2</sub>, CH(alkoxy) s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, CHCO<sub>2</sub>H, CHCO<sub>2</sub>(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, CHCONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, CHF, CF<sub>2</sub>, CH(azetidín-1-yl), CH(pyrolidín-1-yl), CH(piperidín-1-yl), CH(morfolino) alebo CHR<sup>9</sup>;
- W<sup>2</sup> predstavuje skupinu W<sup>1</sup>, -CH<sub>2</sub>W<sup>1</sup>-, -CH<sub>2</sub>WCH<sub>2</sub>- alebo -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>WCH<sub>2</sub>-;
- m predstavuje číslo 0, 1 alebo 2;
- n predstavuje číslo 1 alebo 2, ak W je odlišné od metylénskupiny, alebo číslo 0, 1 alebo 2, ak W predstavuje metylénskupinu;
- p predstavuje číslo 0, 1 alebo 2;
- q predstavuje číslo 1 alebo 2;
- r predstavuje číslo 1, 2, 3 alebo 4;
- aryl ako sa používa v definíciách R, R<sup>2</sup>, R<sup>9</sup> a W, predstavuje naftylskupinu alebo fenylskupinu, z ktorých každá je poprípade substituovaná alkylskupinou s 1 až 4 atómami uhlíka, halogénom, skupinou -OR<sup>5</sup>, fluóralkylskupinou s 1 až 4 atómami uhlíka, alkanoylskupinou s 2 až 5 atómami uhlíka, skupinou -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> alebo fenylskupinou;
- het<sup>1</sup> ako sa používa v definícii R, predstavuje tienylskupinu alebo heteroarylskupinu s päť- alebo šesťčlánkovým kru-

hom, ktorá obsahuje jeden alebo dva dusíkové heteroatómy alebo jeden dusíkový heteroatóm a jeden heteroatóm kyslíka alebo síry, pričom každá z vyššie uvedených skupín je popri prípade substituovaná jedným alebo dvoma substituentmi nezávisle zvolenými zo súboru zahŕňajúceho alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, alkoxy skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, halogén, fluóralkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka a fluóralkoxy skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka;

het<sup>2</sup> ako sa používa v definíciách R<sup>3</sup> a R<sup>4</sup>, predstavuje nearomatickú heterocyklickú skupinu so štvor- až sedemčlankovým kruhom, ktorá obsahuje jeden alebo dva heteroatómy nezávisle zvolené zo súboru zahŕňajúceho dusík, kyslík a S(O)<sub>2</sub>, ktorá je popri prípade substituovaná na uhlíku jedným alebo dvoma substituentmi vždy nezávisle zvolenými zo súboru zahŕňajúceho alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, alkoxy skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka a fluóralkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, a uvedený kruhový dusíkový heteroatóm je popri prípade substituovaný atómom vodíka, alkylskupinou s 1 až 4 atómami uhlíka, alkanoyl skupinou s 2 až 5 atómami uhlíka, skupinou -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> alebo -SO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>; a

het<sup>3</sup> ako sa používa v definícii R<sup>2</sup>, predstavuje N-viazanú heteroarylskupinu s päťčlankovým kruhom, ku ktorej je popri prípade prikondenzovaný benzénový kruh, pričom táto heteroarylskupina obsahuje 1 až 4 dusíkové heteroatómy a je popri prípade substituovaná, vrátane prikondenzovanej benzoskupiny, jedným alebo dvoma substituentmi nezávis-

le zvolenými zo súboru zahŕňajúceho alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, fluór a fluóralkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka;

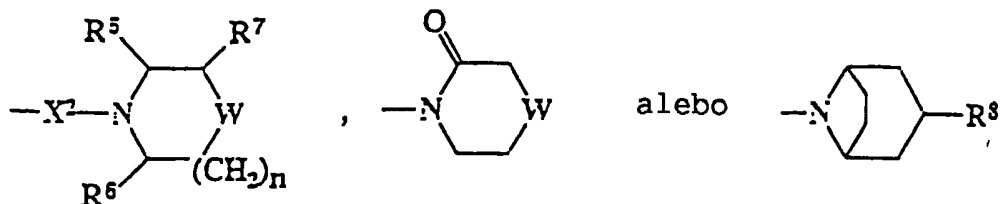
a ich farmaceuticky vhodné soli.

2. 3-Azetidinylalkylpiperidíny alebo pyrrolidíny podľa nároku 1 všeobecného vzorca I, kde R predstavuje arylskupinu, cykloalkylskupinu s 3 až 7 atómami uhlíka, poprípade substituovanú fluórom, alebo alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka substituovanú cykloalkylskupinou s 3 až 7 atómami uhlíka a ich farmaceuticky vhodné soli.

3. 3-Azetidinylalkylpiperidíny alebo pyrrolidíny podľa niektorého z predchádzajúcich nárokov všeobecného vzorca I, kde A predstavuje skupinu CO a ich farmaceuticky vhodné soli.

4. 3-Azetidinylalkylpiperidíny alebo pyrrolidíny podľa niektorého z predchádzajúcich nárokov všeobecného vzorca I, kde R<sup>1</sup> predstavuje fenylskupinu, ktorá je poprípade substituovaná jedným alebo dvoma atómami halogénu a ich farmaceuticky vhodné soli.

5. 3-Azetidinylalkylpiperidíny alebo pyrrolidíny podľa niektorého z predchádzajúcich nárokov všeobecného vzorca I, kde R<sup>2</sup> predstavuje skupinu -CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -CONR<sup>5</sup>(cykloalkyl) s 3 až 7 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti, -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, het<sup>3</sup> alebo skupinu všeobecného vzorca

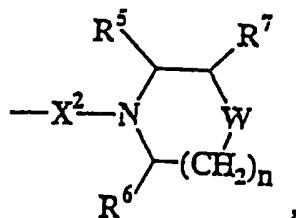


kde  $R^3$  a  $R^4$  predstavuje každý nezávisle alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, ktorá je poprípade substituovaná hydroxyskupinou alebo alkoxyskupinou s 1 až 4 atómami uhlíka;  $R^5$  a  $R^6$  predstavuje každý nezávisle atóm vodíka, alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, ktorá je poprípade substituovaná fluórom, alebo cykloalkylalkylskupinu s 3 až 7 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti a s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti;  $R^7$  predstavuje atóm vodíka, hydroxyskupinu alebo fenylskupinu;  $R^8$  predstavuje hydroxyskupinu alebo alkanoylskupinu s 2 až 5 atómami uhlíka; W predstavuje metylénskupinu, skupinu CH(OH), CHF, CO, CH(alkoxy) s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, CHCO<sub>2</sub>H, CHCO<sub>2</sub>(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, CH(benzoxazol-2-yl), CHNR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, CHNR<sup>5</sup>COR<sup>5</sup>, CHNR<sup>5</sup>(SO<sub>2</sub>alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, CHNR<sup>5</sup>COO(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, O, S(O)<sub>2</sub>, NR<sup>5</sup>, NSO<sub>2</sub>(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, NSO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, NSO<sub>2</sub>(morfolino), NCONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, NCOR<sup>5</sup>, NCO(aryl) alebo NCO<sub>2</sub>(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti; n predstavuje číslo 1 alebo 2, ak W sa líši od metylénu, alebo číslo 0 alebo 1, ak W predstavuje metylén; a predstavuje číslo 0, 1 alebo 2; a ich farmaceuticky vhodné soli.

6. 3-Azetidinylalkylpiperidíny alebo pyrolidíny podľa niektorého z predchádzajúcich nárokov všeobecného vzorca I, kde X predstavuje etylénskupinu alebo propylénskupinu; a ich farmaceuticky vhodné soli.

7. 3-Azetidinylalkylpiperidíny alebo pyrolidíny podľa niektorého z predchádzajúcich nárokov všeobecného vzorca I, kde X<sup>1</sup> predstavuje priamu väzbu; a ich farmaceuticky vhodné soli.

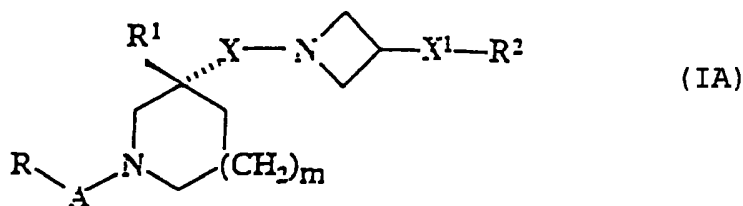
8. 3-Azetidinylalkylpiperidíny alebo pyrolidíny podľa niektorého z predchádzajúcich nárokov všeobecného vzorca I, kde  $R^2$  predstavuje skupinu všeobecného vzorca



$X^2$  predstavuje priamu väzbu a  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $W$  a  $n$  majú význam uvedený v nároku 5 ; a ich farmaceuticky vhodné soli.

9. 3-Azetidinylalkylpiperidíny alebo pyrolidíny podľa niektorého z predchádzajúcich nárokov všeobecného vzorca I, kde parameter  $m$  predstavuje číslo 0 alebo 1; a ich farmaceuticky vhodné soli.

10. 3-Azetidinylalkylpiperidíny alebo pyrolidíny podľa niektorého z predchádzajúcich nárokov všeobecného vzorca I, vykazujúce stereochemiu znázornenú vo všeobecnom vzorci IA



a ich farmaceuticky vhodné soli.

11. 3-Azetidinylalkylpiperidíny alebo pyrolidíny podľa niektorého z predchádzajúcich nárokov všeobecného vzorca I, kde

(i) R predstavuje fenylskupinu, A predstavuje skupinu CO,  $R^1$  predstavuje 3,4-dichlórfenylskupinu,  $R^2$  predstavuje morfolinoskupinu, X predstavuje propylénskupinu,  $X^1$  predstavuje priamu väzbu a m je číslo 1;

(ii) R predstavuje fenylskupinu, A predstavuje skupinu CO,  $R^1$  predstavuje 3,4-dichlórfenylskupinu,  $R^2$  predstavuje 4-aminosulfonylpiperazin-1-ylskupinu, X predstavuje propylénskupinu,  $X^1$  predstavuje priamu väzbu a m je číslo 1;

(iii) R predstavuje cyklohexylskupinu, A predstavuje skupinu CO,  $R^1$  predstavuje 3,4-dichlórfenylskupinu,  $R^2$  predstavuje morfolinoskupinu, X predstavuje propylénskupinu,  $X^1$  predstavuje priamu väzbu a m je číslo 1;

(iv) R predstavuje cyklohexylskupinu, A predstavuje skupinu CO,  $R^1$  predstavuje 3,4-dichlórfenylskupinu,  $R^2$  predstavuje 4-aminosulfonylpiperazin-1-ylskupinu, X predstavuje propylénskupinu,  $X^1$  predstavuje priamu väzbu a m je číslo 1;

(v) R predstavuje cyklopropylskupinu, A predstavuje skupinu CO,  $R^1$  predstavuje 3,4-dichlórfenylskupinu,  $R^2$  predstavuje morfolinoskupinu, X predstavuje propylénskupinu,  $X^1$  predstavuje priamu väzbu a m je číslo 1;

(vi) R predstavuje cyklopropylskupinu, A predstavuje skupinu CO,  $R^1$  predstavuje 3,4-dichlórfenylskupinu,  $R^2$  predstavuje 4-aminosulfonylpiperazin-1-ylskupinu, X predstavuje propylénskupinu,  $X^1$  predstavuje priamu väzbu a m je číslo 1;

(vii) R predstavuje fenylskupinu, A predstavuje skupinu CO,  $R^1$  predstavuje 3,4-dichlórfenylskupinu,  $R^2$  predstavuje

morfolinoskupinu, X predstavuje etylénskupinu, X<sup>1</sup> predstavuje priamu väzbu a m je číslo 0;

(viii) R predstavuje 2-metoxyfenylskupinu, A predstavuje skupinu CO, R<sup>1</sup> predstavuje 3,4-dichlórfenylskupinu, R<sup>2</sup> predstavuje morfolinoskupinu, X predstavuje etylénskupinu, X<sup>1</sup> predstavuje priamu väzbu a m je číslo 0;

(ix) R predstavuje fenylskupinu, A predstavuje skupinu CO, R<sup>1</sup> predstavuje 3,4-dichlórfenylskupinu, R<sup>2</sup> predstavuje morfolinoskupinu, X predstavuje etylénskupinu, X<sup>1</sup> predstavuje priamu väzbu a m je číslo 1;

(x) R predstavuje 2-metoxyfenylskupinu, A predstavuje skupinu CO, R<sup>1</sup> predstavuje 3,4-dichlórfenylskupinu, R<sup>2</sup> predstavuje morfolinoskupinu, X predstavuje etylénskupinu, X<sup>1</sup> predstavuje priamu väzbu a m je číslo 1;

(xi) R predstavuje fenylskupinu, A predstavuje skupinu SO<sub>2</sub>, R<sup>1</sup> predstavuje 3,4-dichlórfenylskupinu, R<sup>2</sup> predstavuje morfolinoskupinu, X predstavuje etylénskupinu, X<sup>1</sup> predstavuje priamu väzbu a m je číslo 1;

(xii) R predstavuje cyklopropylmetylskupinu, A predstavuje skupinu CO, R<sup>1</sup> predstavuje 3,4-dichlórfenylskupinu, R<sup>2</sup> predstavuje morfolinoskupinu, X predstavuje etylénskupinu, X<sup>1</sup> predstavuje priamu väzbu a m je číslo 1;

(xiii) R predstavuje cyklopropylmetylskupinu, A predstavuje skupinu CO, R<sup>1</sup> predstavuje 3,4-dichlórfenylskupinu, R<sup>2</sup> predstavuje 4-metánsulfonylpiperazin-1-ylskupinu, X pred-



stavuje etylénskupinu,  $X^1$  predstavuje priamu väzbu a m je číslo 1;

a ich farmaceuticky vhodné soli.

12. Farmaceutický prostriedok, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že obsahuje 3-azetidinyalkylpiperidín alebo pyrolidín podľa niektorého z predchádzajúcich nárokov a farmaceuticky vhodné riedidlo alebo nosič.

13. 3-Azetidinyalkylpiperidín alebo pyrolidín a ich farmaceuticky vhodné soli podľa niektorého z nárokov 1 až 11 alebo farmaceutický prostriedok podľa nároku 12 na použitie ako liečivo.

14. Použitie 3-azetidinyalkylpiperidínu alebo pyrolidínu alebo ich farmaceuticky vhodnej soli podľa niektorého z nárokov 1 až 11 alebo farmaceutického prostriedku podľa nároku 12 na výrobu liečiva na liečenie choroby vyvolaním antagonistického účinku proti tachykinínu pôsobiaceho na neurokinínové receptory  $NK_1$ ,  $NK_2$  alebo  $NK_3$  človeka alebo na kombináciu dvoch alebo viacerých týchto receptorov.

15. Použitie podľa nároku 14, kde chorobou je zápalová choroba, ako je artritída, psoriáza, astma alebo zápalová choroba čriev, porucha centrálného nervového systému (CNS), ako je úzkosť, depresia, demencia alebo psychóza, porucha gastrointestinálneho traktu, ako je funkčná choroba čriev, syndróm dráždivého čreva, gastroezofagálny reflux, fekálna inkontinencia, kolitída alebo Crohnova choroba, porucha urogenitálneho traktu, ako je inkontinencia, hyperreflexia alebo cystitída a pľúcna porucha, ako je chronická obštruk-

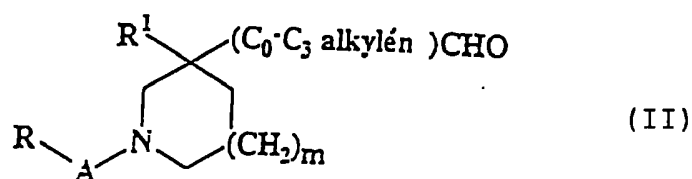
cia dýchacích ciest, alergia, ako sú ekzémy, kontaktná dermatitída alebo rinitída, porucha z hypersenzitivity, ako je hypersenzitivita voči brečtanovému jedu, periférna neuropatia, ako je diabetická neuropatia, neuralgia, kauzalgia, bolestivá neuropatia, popáleniny, herpetická neuralgia alebo postherpetická neuralgia, kašeľ alebo akútna alebo chronická bolesť.

16. 3-Azetidinylalkylpiperidíny alebo pyrolidíny a ich farmaceuticky vhodné soli podľa niektorého z nárokov 1 až 11 alebo farmaceutický prostriedok podľa nároku 12 na použitie pri liečení choroby vyvolaním antagonistického účinku proti tachykinínu pôsobiacemu na neurokinínové receptory NK<sub>1</sub>, NK<sub>2</sub> alebo NK<sub>3</sub> človeka alebo na kombináciu dvoch alebo viacerých týchto receptorov.

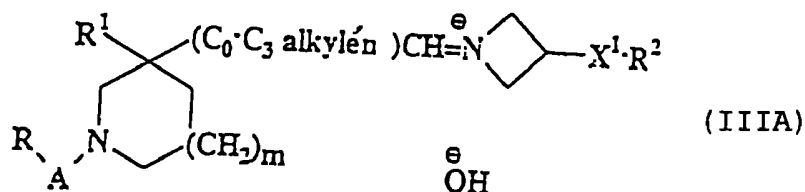
17. 3-Azetidinylalkylpiperidíny alebo pyrolidíny a ich farmaceuticky vhodné soli podľa niektorého z nárokov 1 až 11 alebo farmaceutický prostriedok podľa nároku 12 na použitie podľa nároku 16, kde chorobou je zápalová choroba, ako je artritída, psoriáza, astma alebo zápalová choroba čriev, porucha centrálného nervového systému (CNS), ako je úzkosť, depresia, demencia alebo psychóza, porucha gastrointestinálneho traktu, ako je funkčná choroba čriev, syndróm dráždivého čreva, gastroezofagálny reflux, fekálna inkontinencia, kolitída alebo Crohnova choroba, porucha urogenitálneho traktu, ako je inkontinencia, hyperreflexia alebo cystitída a pľúcna porucha, ako je chronická obštrukcia dýchacích ciest, alergia, ako sú ekzémy, kontaktná dermatitída alebo rinitída, porucha z hypersenzitivity, ako je hypersenzitivita voči brečtanovému jedu, periférna neuropatia, ako je diabetická neuropatia, neuralgia, kauzalgia, bolestivá neuropatia,

tia, popáleniny, herpetická neuralgia alebo postherpetická neuralgia, kašeľ alebo akútna alebo chronická bolesť.

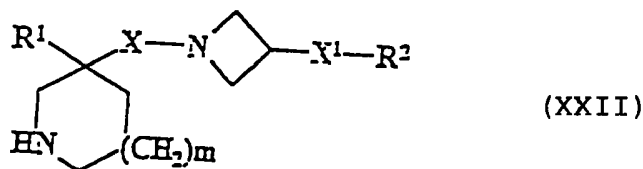
18. Zlúčeniny vzorca II, IIIA, XXII, XXIII, XXIV, XXV, XXVI, XXVII, XXVIII, XXIX a XXX



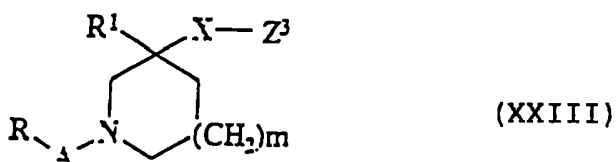
kde R, A, R<sup>1</sup> a m majú význam uvedený v nároku 1;



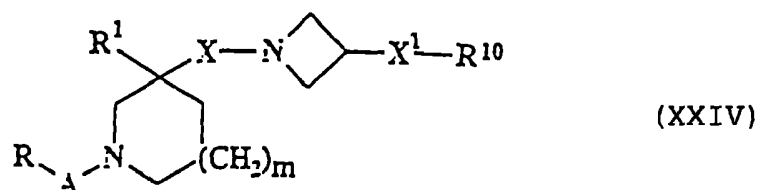
kde R, A, R<sup>1</sup>, m, X<sup>1</sup> a R<sup>2</sup> majú význam uvedený v nároku 1;



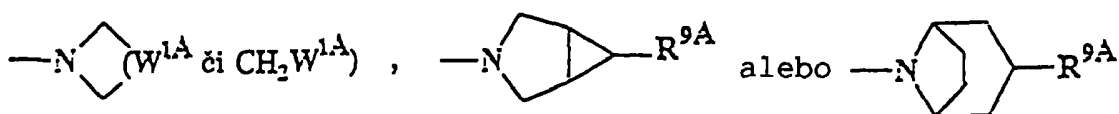
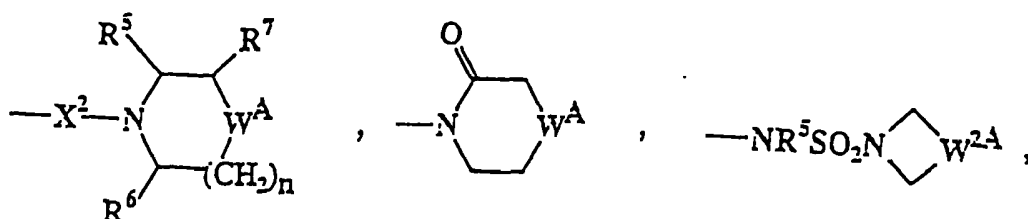
kde R<sup>1</sup>, m, X, X<sup>1</sup> a R<sup>2</sup> majú význam uvedený v nároku 1;



kde X, R, A, R<sup>1</sup> a m majú význam uvedený v nároku 1, a Z<sup>3</sup> predstavuje odstupujúcu skupinu, napríklad chlór, bróm, jód, metánsulfonyloxyskupinu, trifluórmetánsulfonyloxyskupinu alebo p-toluénsulfonyloxyskupinu;

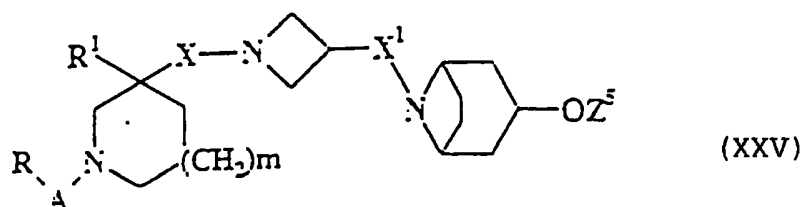


kde R<sup>10</sup> predstavuje skupinu vzorca -NZ<sup>4</sup>R<sup>4</sup>, (cykloalkylalkyl)-Z<sup>4</sup>N s 3 až 7 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti a s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti,

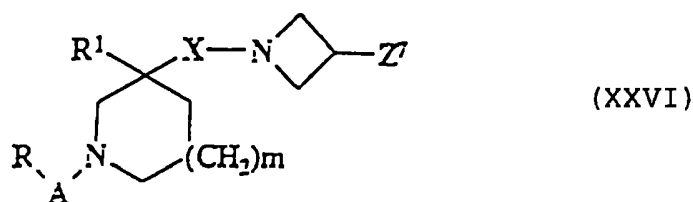


R<sup>9A</sup> predstavuje skupinu -NZ<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, W<sup>A</sup> predstavuje skupinu NZ<sup>4</sup> alebo CHNZ<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, W<sup>1A</sup> predstavuje skupinu CHNZ<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, W<sup>2A</sup> predstavuje skupinu W<sup>1A</sup>, -CH<sub>2</sub>W<sup>1A</sup>-, -CH<sub>2</sub>W<sup>A</sup>CH<sub>2</sub>- alebo -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>W<sup>A</sup>CH<sub>2</sub>-, X, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, R, A, R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, m a n majú význam uvedený vyššie

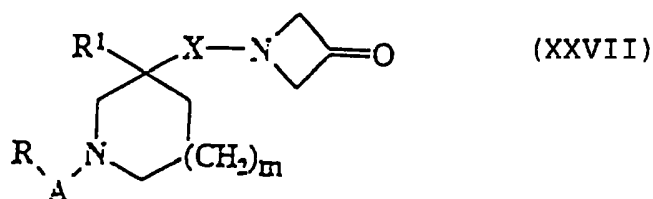
pri zlúčenine všeobecného vzorca I a  $Z^4$  predstavuje vhodnú chrániacu skupinu, napríklad terc-butoxykarbonylskupinu;



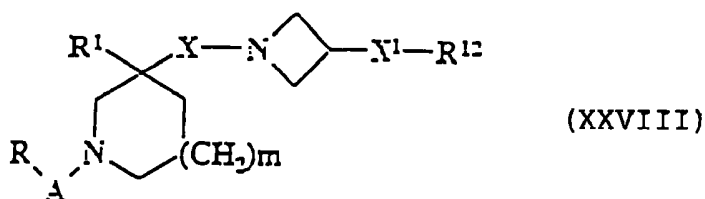
kde  $Z^5$  predstavuje vhodnú chrániacu skupinu, napríklad acetyl skupinu alebo tetrahydropyran-2-ylskupinu a  $X$ ,  $X^1$ ,  $R$ ,  $A$ ,  $R^1$  a  $m$  majú význam uvedený v nároku 1;



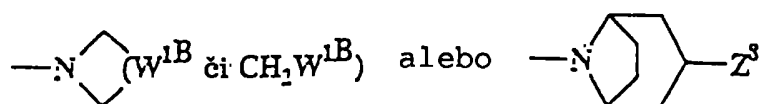
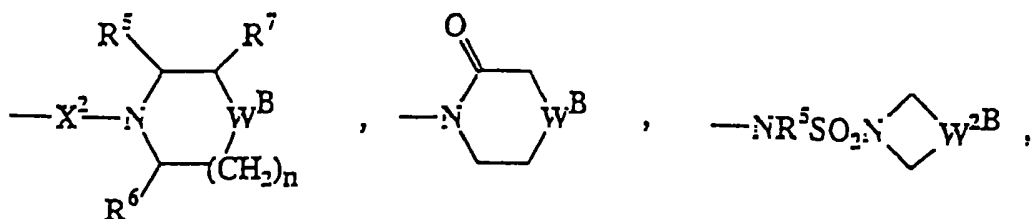
kde  $X$ ,  $R$ ,  $A$ ,  $R^1$  a  $m$  majú význam uvedený v nároku 1 a  $Z^7$  predstavuje odstupujúcu skupinu, napríklad metánsulfonyloxyskupinu alebo p-toluénsulfonyloxyskupinu;



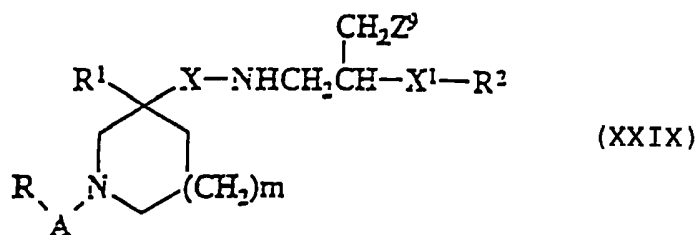
kde  $X$ ,  $R$ ,  $A$ ,  $R^1$  a  $m$  majú význam uvedený v nároku 1;



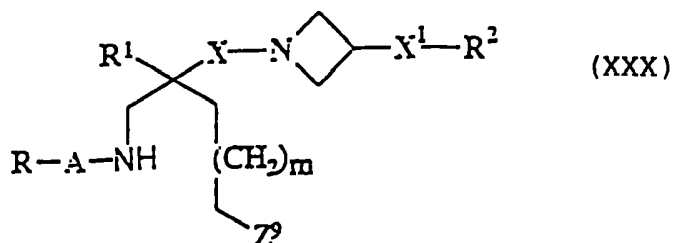
kde  $R^{12}$  predstavuje skupinu všeobecného vzorca



kde  $W^B$  a  $W^{1B}$  predstavujú vždy skupinu  $CHZ^B$ ;  $W^{2B}$  predstavuje skupinu  $W^{1B}$ ,  $-CH:W^{1B}-$ ,  $-CH_2W^BCH_2-$  alebo  $-CH_2CH_2W^BCH_2-$ ;  $Z^8$  predstavuje vhodnú odstupujúcu skupinu, napríklad atóm halogénu metánsulfonyloxyskupinu, trifluórmotánsulfonyloxyskupinu alebo p-toluénsulfonyloxyskupinu, a  $X$ ,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $A$ ,  $R$ ,  $R^1$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $m$  a  $n$  majú význam uvedený v nároku 1;



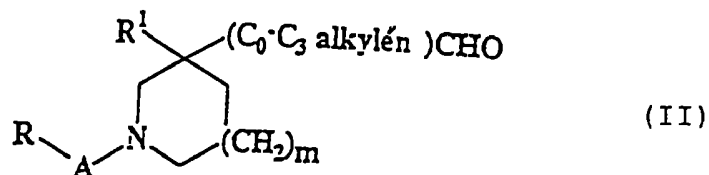
kde  $X$ ,  $X^1$ ,  $A$ ,  $R$ ,  $R^1$ ,  $R^2$  a  $m$  majú význam uvedený v nároku 1 a  $Z^9$  predstavuje odstupujúcu skupinu, napríklad halogén, metánsulfonyloxyskupinu alebo p-toluénsulfonyloxyskupinu;



kde X, X<sup>1</sup>, A, R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> a m majú význam uvedený v nároku 1 a Z<sup>9</sup> predstavuje odstupujúcu skupinu, napríklad skupinu uvedenú v odstavci (j).

19. Spôsob výroby 3-azetidinylalkylpiperidínov alebo pyrrolidínov a ich farmaceuticky vhodných solí podľa niektorého z nárokov 1 až 11, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa

(a) na výrobu zlúčenín všeobecného vzorca I, kde X predstavuje skupinu (alkylén)CH<sub>2</sub>- s 0 až 3 atómami uhlíka v alkylénovej časti, ktorej metylénskupina je viazaná k azetidínovému dusíkovému atómu a kde R, R<sup>1</sup>, A, R<sup>2</sup>, X<sup>1</sup> a m majú význam uvedený v nároku 1, uskutoční aminácia za použitia zlúčeniny všeobecného vzorca II

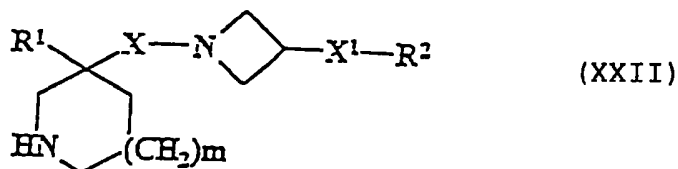


kde R, A, R<sup>1</sup> a m majú význam uvedený vyššie pri všeobecnom vzorci I, a zlúčeniny všeobecného vzorca III

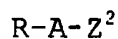


kde R<sup>2</sup> a X<sup>1</sup> majú význam uvedený v nároku 1, alebo jej adičnej soli s kyselinou ako východiskových látok;

b) na výrobu zlúčenín všeobecného vzorca I, kde X, A, X<sup>1</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> a m majú význam uvedený v nároku 1, nechá reagovať zlúčenina všeobecného vzorca XXII

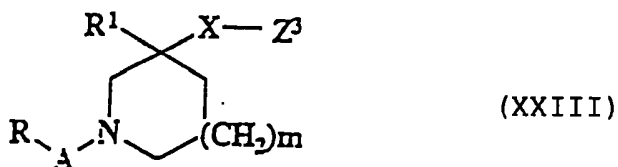


so zlúčeninou všeobecného vzorca



kde R má význam uvedený v nároku 1, pričom zlúčeninou R-A-Z<sup>2</sup> je zlúčenina vzorca R-CO<sub>2</sub>H, alebo jej derivát vhodný na acyláciu amínov alebo zlúčenina vzorca RSO<sub>2</sub>Z<sup>2</sup> vhodná na sulfonyláciu amínov, kde Z<sup>2</sup> je vhodná odstupujúca skupina, ako chlór, bróm alebo jód;

c) na výrobu zlúčenín všeobecného vzorca I, kde X, X<sup>1</sup>, R, A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> a m majú význam uvedený v nároku 1, sa nechá reagovať zlúčenina vzorca XXIII



kde X, R, A, R<sup>1</sup> a m majú význam uvedený v nároku 1, Z<sup>3</sup> predstavuje odstupujúcu skupinu, napríklad chlór, bróm, jód, metánsulfonyloxyskupinu, trifluórmotánsulfonyloxyskupinu



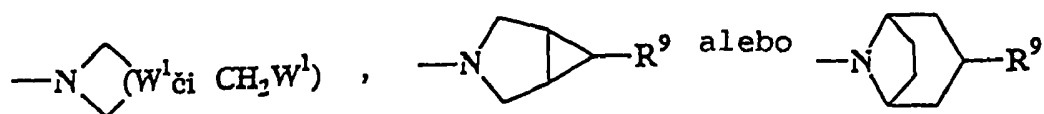
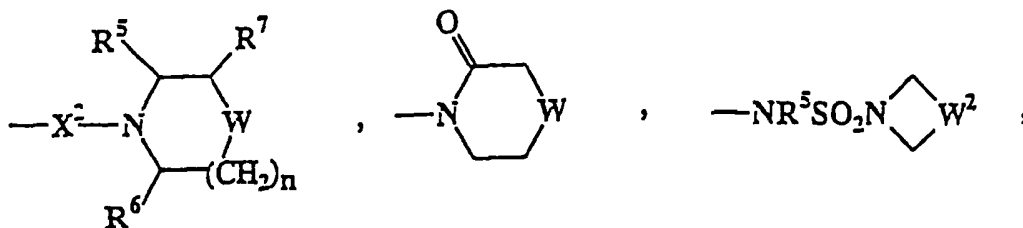
alebo p-toluénsulfonyloxyskupinu, so zlúčeninou všeobecného vzorca III



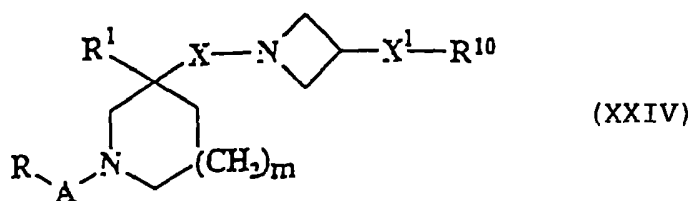
kde  $\text{R}^2$  a  $\text{X}^1$  majú význam uvedený v nároku 1;

d) na výrobu zlúčenín všeobecného vzorca I, kde  $\text{R}^1$  predstavuje fenylskupinu a  $\text{X}$ ,  $\text{X}^1$ ,  $\text{R}$ ,  $\text{A}$ ,  $\text{R}^2$  a  $m$  majú význam uvedený v nároku 1, hydrogenolyzuje zlúčenina všeobecného vzorca I, kde  $\text{R}^1$  predstavuje fenylskupinu substituovanú chlóróm, brómóm alebo jódom a  $\text{X}$ ,  $\text{X}^1$ ,  $\text{R}$ ,  $\text{R}^2$  a  $m$  majú význam uvedený v nároku 1;

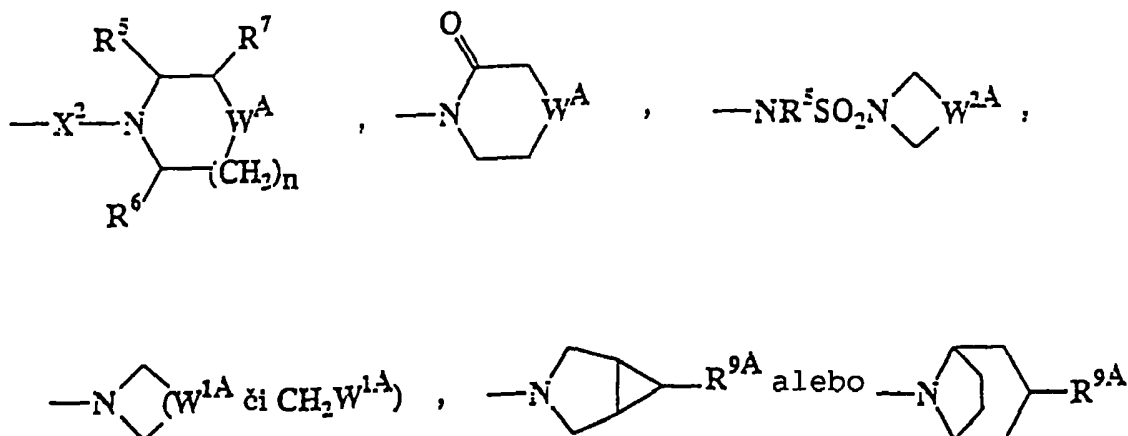
d) na výrobu zlúčenín všeobecného vzorca I, kde  $\text{R}^2$  predstavuje skupinu vzorca  $-\text{NHR}^4$ , (cykloalkylalkyl)NH- s 3 až 7 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti a s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti,



$R^9$  predstavuje skupinu  $-NHR^5$ ,  $W$  predstavuje skupinu  $NH$  alebo  $CHNHR^5$ ,  $W^1$  predstavuje skupinu  $CHNHR^5$ ,  $W^2$  predstavuje  $W^1$ ,  $-CH_2W^1-$ ,  $-CH_2W^1CH_2-$  alebo  $-CH_2CH_2W^1CH_2-$  a  $X$ ,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $R$ ,  $R^1$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $m$  a  $n$  majú význam uvedený vyššie pri zlúčenine všeobecného vzorca I, podrobí deprotekcii zlúčenina vzorca XXIV



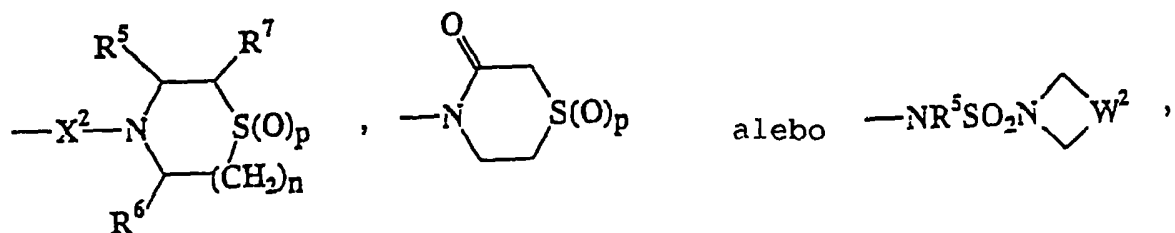
kde  $R^{10}$  predstavuje skupinu vzorca  $-NZ^4R^4$ , (cykloalkylalkyl)- $Z^4N$  s 3 až 7 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti a s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti,



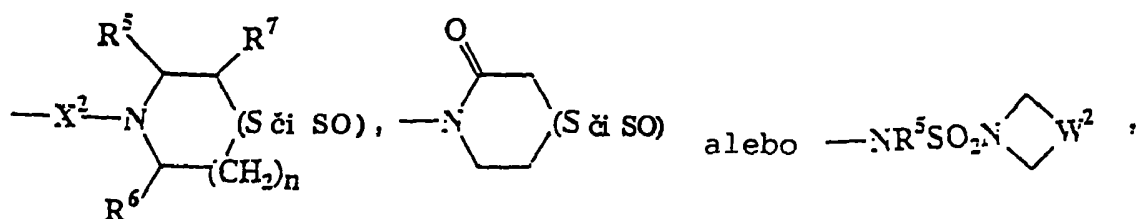
$R^{9A}$  predstavuje skupinu  $-NZ^4R^5$ ,  $W^A$  predstavuje skupinu  $NZ^4$  alebo  $CHNZ^4R^5$ ,  $W^{1A}$  predstavuje skupinu  $CHNZ^4R^5$ ,  $W^{2A}$  predstavuje skupinu  $W^{1A}$ ,  $-CH_2W^{1A}-$ ,  $-CH_2W^A CH_2-$  alebo  $-CH_2CH_2W^A CH_2-$ ,  $X$ ,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $R$ ,  $A$ ,  $R^1$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $m$  a  $n$  majú význam uvedený vyššie

pri zlúčenine všeobecného vzorca I a  $Z^+$  predstavuje vhodnú chrániacu skupinu, napríklad terc-butoxykarbonylskupinu alebo benzyloxykarbonylskupinu;

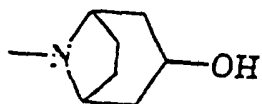
f) na výrobu zlúčenín všeobecného vzorca I, kde  $R^2$  predstavuje skupinu všeobecného vzorca



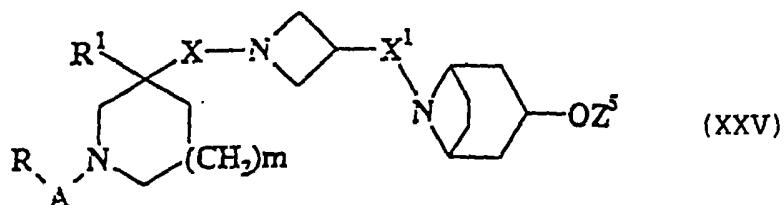
kde  $p$  predstavuje číslo 1 alebo 2,  $W^2$  predstavuje skupinu  $-CH_2S(O)_2CH_2-$  alebo  $-CH_2CH_2S(O)_2CH_2-$  a  $X, X^1, X^2, R, R^1, R^5, R^6, R^7, m$  a  $n$  majú význam uvedený v nároku 1; oxiduje zlúčenina všeobecného vzorca I, kde  $R^2$  predstavuje skupinu všeobecného vzorca



g) na výrobu zlúčenín všeobecného vzorca I, kde  $R^2$  predstavuje skupinu vzorca

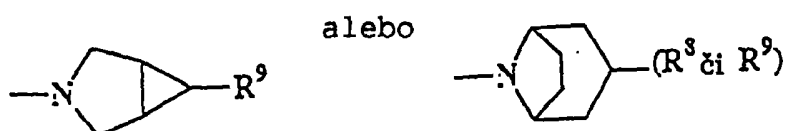
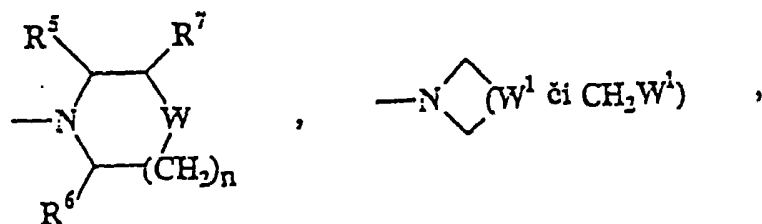


a X, X<sup>1</sup>, R, A, R<sup>1</sup> a m majú význam uvedený v nároku 1; podro-  
bí deprotekcii zlúčenina všeobecného vzorca XXV

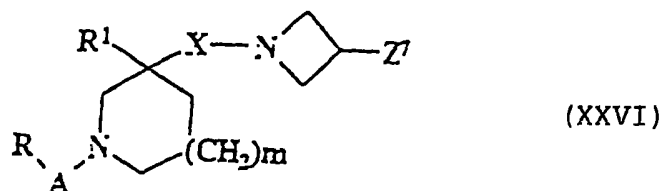


kde Z<sup>5</sup> predstavuje vhodnú chrániacu skupinu, napríklad ace-  
tylskupinu alebo tetrahydropyran-2-ylskupinu a X, X<sup>1</sup>, R, A,  
R<sup>1</sup> a m majú význam uvedený v nároku 1;

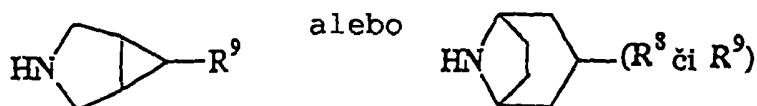
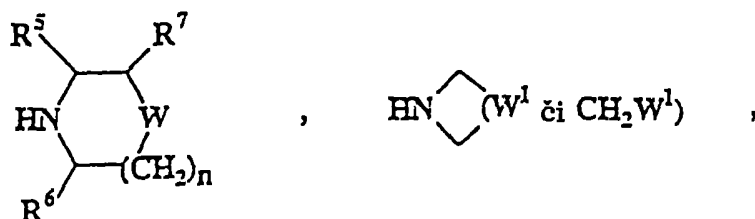
h) na výrobu zlúčenín všeobecného vzorca I, kde X<sup>1</sup>  
predstavuje priamu väzbu a R<sup>2</sup> predstavuje skupinu -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>,  
(cykloalkylalkyl)R<sup>5</sup>N s 3 až 7 atómami uhlíka v cykloalkylovej  
časti a s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, (cyklo-  
alkylalkyl)<sub>2</sub>N s 3 až 7 atómami uhlíka v každej cykloalkylovej  
časti a s 1 až 4 atómami uhlíka v každej alkylovej časti,  
alebo skupinu všeobecného vzorca



a X, W, W<sup>1</sup>, R, A, R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, m a n majú význam uvedený vyššie pri všeobecnom vzorci I, nechá reagovať zlúčenina všeobecného vzorca XXVI



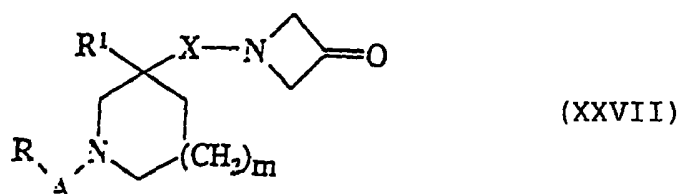
kde X, R, A, R<sup>1</sup> a m majú význam uvedený v nároku 1 a Z<sup>7</sup> predstavuje vhodnú odstupujúcu skupinu, napríklad metánsulfonyloxyskupinu alebo p-toluénsulfonyloxyskupinu, so zlúčeninou všeobecného vzorca NHR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, (cykloalkylalkyl)R<sup>5</sup>NH s 3 až 7 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti a s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, (cykloalkylalkyl)<sub>2</sub>NH s 3 až 7 atómami uhlíka v každej cykloalkylovej časti a s 1 až 4 atómami uhlíka v každej alkylovej časti,



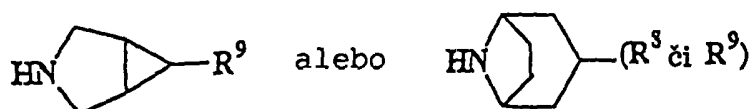
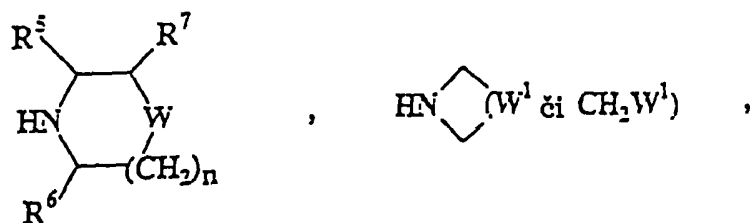
kde W, W<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> a n majú význam uvedený v nároku 1;

i) na výrobu zlúčenín všeobecného vzorca I, kde X, X<sup>1</sup>, R, A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> a m majú význam uvedený vyššie v odstavci h),

uskutoční redukčná aminácia za použitia východiskovej zlúčeniny všeobecného vzorca XXVII



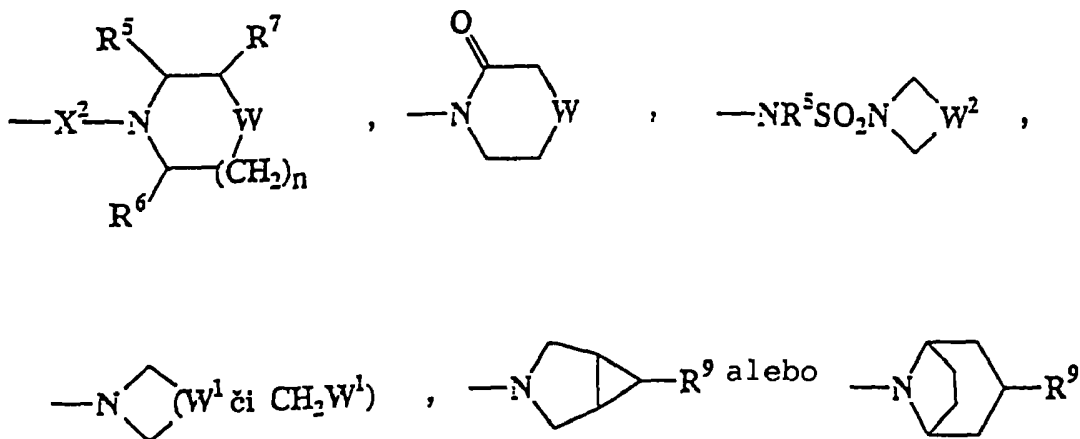
kde X, R, A, R<sup>1</sup> a m majú význam uvedený v nároku 1; a príslušnej zlúčeniny všeobecného vzorca NHR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, (cykloalkylalkyl)R<sup>5</sup>NH s 3 až 7 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti a s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, (cykloalkylalkyl)<sub>2</sub>NH s 3 až 7 atómami uhlíka v každej cykloalkylovej časti a s 1 až 4 atómami uhlíka v každej alkylovej časti,



kde W, W<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> a n majú význam uvedený v nároku 1, alebo jej adičnej soli s kyselinou;

j) na výrobu zlúčenín všeobecného vzorca I, kde  $R^2$  predstavuje morfolinoskupinu a  $X, X^1, R, R^1, A$  a  $m$  majú význam uvedený v nároku 1, nechá reagovať zlúčenina všeobecného vzorca I, kde  $R^2$  predstavuje skupinu  $-NH_2$  a  $X, X^1, R, R^1, A$  a  $m$  majú význam uvedený v nároku 1, s bis(2-chlóretyl)éterom;

k) uskutoční derivatizácia určitých amínov všeobecného vzorca I, kde  $R^2$  predstavuje skupinu všeobecného vzorca



kde  $W$  predstavuje skupinu  $NH$  alebo  $CHNHR^5$ ;  $W^1$  predstavuje skupinu  $CHNHR^5$ ;  $W^2$  predstavuje skupinu  $W^1, -CH_2W^1-, -CH_2WCH_2-$  alebo  $-CH_2CH_2WCH_2-$  alebo  $R^9$  predstavuje skupinu  $-NHR^5$  a  $X, X^1, X^2, A, R, R^1, R^5, R^6, R^7, m$  a  $n$  majú význam uvedený v nároku 1;

(i) na zlúčeninu všeobecného vzorca I, kde  $W$  predstavuje skupinu  $NR^5$  alebo  $CHNR^5R^6$ ;  $W^1$  predstavuje skupinu  $CHNHR^5$  alebo  $R^9$  predstavuje skupinu  $-NHR^5$ , alebo na jej adičnú soľ s kyselinou, ak je to vhodné, kde  $R^5$  a  $R^6$  majú význam uvedený v nároku 1, pričom však  $R^5$  nepredstavuje atóm vodíka a jej metylénskupina je naviazaná na atóm dusíka, redukčnou amináciou aldehydom všeobecného vzorca  $(\text{alkyl})\text{CHO}$  s 1 až 3 atóma-

mi uhlíka v alkylovej časti alebo (cykloalkylalkyl)CHO s 3 až 7 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti a s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovej časti, kde uvedená alkylskupina s 1 až 3 atómami uhlíka a cykloalkylalkylskupina s 3 až 7 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti a 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovej časti je popřípade substituovaná fluórom;

(ii) na zlúčeninu všeobecného vzorca I, kde W predstavuje skupinu  $\text{NCONHR}^6$  alebo  $\text{CHNR}^5\text{CONHR}^6$ ;  $W^1$  predstavuje skupinu  $\text{CHNR}^5\text{CONHR}^6$  alebo  $R^9$  predstavuje skupinu  $-\text{NR}^5\text{CONHR}^6$ , podľa toho, ak je to vhodné, kde  $R^5$  a  $R^6$  majú význam uvedený v nároku 1, pričom však  $R^6$  nepredstavuje atóm vodíka; reakciou s izokyanátom všeobecného vzorca



kde  $R^6$  má význam uvedený vyššie v nároku 1;

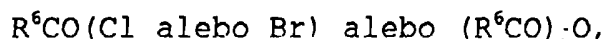
(iii) na zlúčeninu všeobecného vzorca I, kde W predstavuje skupinu  $\text{NSO}_2\text{CF}_3$  alebo  $\text{CHNR}^5\text{SO}_2\text{CF}_3$ ;  $W^1$  predstavuje skupinu  $\text{CHNR}^5\text{SO}_2\text{CF}_3$  alebo  $R^9$  predstavuje skupinu  $-\text{NR}^5\text{SO}_2\text{CF}_3$ , podľa toho, ak je to vhodné, kde  $R^5$  má význam uvedený v nároku 1, reakciou s trifluórmétánsulfonylchloridom alebo anhydridom kyseliny trifluórmétánsulfónovej popřípade za prítomnosti vhodného akceptora kyseliny, napríklad trietylaminu, pyridínu alebo uhličitanu draselného;

(iv) na zlúčeninu všeobecného vzorca I, kde W predstavuje skupinu  $\text{NSO}_2(\text{alkyl})$  s 1 až 4 atómami uhlíka,  $\text{NSO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ ,  $\text{NSO}_2(\text{morfolino})$ ,  $\text{NSO}_2(\text{aryl})$ ,  $\text{CHNR}^5(\text{SO}_2\text{alkyl})$  s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti alebo  $\text{CHNR}^5\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ ;  $W^1$  predstavuje



skupinu  $\text{CHNR}^5(\text{SO}_2\text{alkyl})$  s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti alebo  $\text{CHNR}^5\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ , alebo  $\text{R}^9$  predstavuje skupinu  $-\text{NR}^5(\text{SO}_2\text{alkyl})$  s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti alebo  $-\text{NR}^5\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$  podľa toho, ak je to vhodné, kde  $\text{R}^5$  a  $\text{R}^6$  má význam uvedený v nároku 1; reakciou s alkánsulfonylchloridom alebo alkánsulfonylbromidom vždy s 1 až 4 atómami uhlíka v alkánovej časti, anhydridom alkánsulfónovej kyseliny s 1 až 4 atómami uhlíka v alkánovej časti alebo zlúčeninou všeobecného vzorca  $\text{R}^5\text{R}^6\text{NSO}_2(\text{Cl}$  alebo  $\text{Br})$ , (morfolino) $\text{SO}_2(\text{Cl}$  alebo  $\text{Br})$  alebo (aryl) $\text{SO}_2(\text{Cl}$  alebo  $\text{Br})$  podľa toho, ak je to vhodné, poprípade za prítomnosti vhodného akceptora kyseliny, napríklad trietylamínu;

(v) na zlúčeninu všeobecného vzorca I, kde W predstavuje skupinu  $\text{NCOR}^6$  alebo  $\text{CHNR}^5\text{COR}^6$ ;  $\text{W}^1$  predstavuje skupinu  $\text{CHNR}^5\text{COR}^6$  alebo  $\text{R}^9$  predstavuje skupinu  $-\text{NR}^5\text{COR}^6$  podľa toho, ak je to vhodné, kde  $\text{R}^5$  a  $\text{R}^6$  má význam uvedený v nároku 1, pričom však  $\text{R}^6$  nepredstavuje atóm vodíka; reakciou so zlúčeninou všeobecného vzorca



kde  $\text{R}^6$  má význam uvedený v nároku 1, poprípade za prítomnosti vhodného akceptora kyseliny, napríklad trietylamínu;

(vi) na zlúčeninu všeobecného vzorca I, kde W,  $\text{W}^1$  alebo  $\text{R}^9$  majú význam uvedený vyššie v odstavci (v) podľa toho, ak je to vhodné, kondenzáciou so zlúčeninou všeobecného vzorca

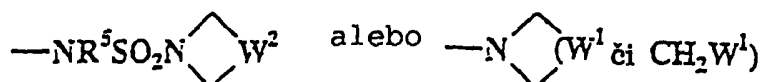
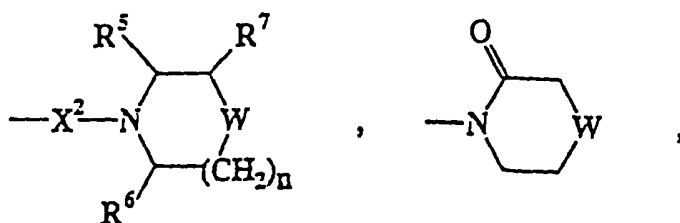


kde  $\text{R}^6$  má význam uvedený v nároku 1; alebo

(vii) na zlúčeninu všeobecného vzorca I, kde W predstava-  
 vuje skupinu  $\text{NSO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$  alebo  $\text{CHNR}^5\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ ;  $\text{W}^1$  predstavuje  
 skupinu  $\text{CHNR}^5\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$  alebo  $\text{R}^9$  predstavuje skupinu  $-\text{NR}^5\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$   
 podľa toho, ak je to vhodné, kde  $\text{R}^5$  a  $\text{R}^6$  má význam uvedený v  
 nároku 1; reakciou so zlúčeninou všeobecného vzorca

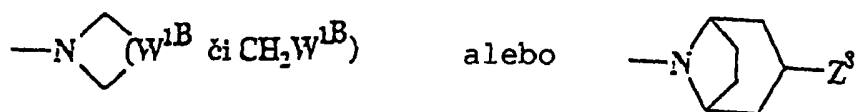


1) na výrobu zlúčenín všeobecného vzorca I, kde  $\text{R}^2$  pred-  
 stavuje skupinu všeobecného vzorca

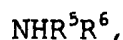


kde W a  $\text{W}^1$  predstavujú skupinu  $\text{CHCO}_2\text{H}$  a  $\text{W}^2$  predstavuje skupi-  
 nu  $\text{W}^1$ ,  $-\text{CH}_2\text{W}^1-$ ,  $-\text{CH}_2\text{WCH}_2-$  alebo  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{WCH}_2-$  a X,  $\text{X}^1$ ,  $\text{X}^2$ , A, R,  
 $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^7$ , m a n majú význam uvedený v nároku 1;  
 hydrolyzuje zlúčenina všeobecného vzorca I, kde W a  $\text{W}^1$  pred-  
 stavujú skupinu  $\text{CHCO}_2(\text{alkyl})$  s 1 až 4 atómami uhlíka v alky-  
 lovej časti;  $\text{W}^2$  predstavuje skupinu  $\text{W}^1$ ,  $-\text{CH}_2\text{W}^1-$ ,  $-\text{CH}_2\text{WCH}_2-$   
 alebo  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{WCH}_2-$  a X,  $\text{X}^1$ ,  $\text{X}^2$ , A, R,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^7$ , m a n  
 majú význam uvedený v nároku 1;



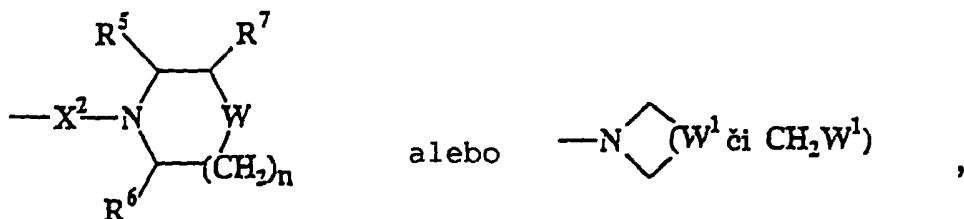


kde  $\text{W}^{\text{B}}$  a  $\text{W}^{1\text{B}}$  predstavujú vždy skupinu  $\text{CHZ}^8$ ;  $\text{W}^{2\text{B}}$  predstavuje skupinu  $\text{W}^{1\text{B}}$ ,  $-\text{CH}_2\text{W}^{1\text{B}}-$ ,  $-\text{CH}_2\text{W}^{\text{B}}\text{CH}_2-$  alebo  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{W}^{\text{B}}\text{CH}_2-$ ;  $\text{Z}^8$  predstavuje vhodnú odstupujúcu skupinu, napríklad atóm halogénu, metánsulfonyloxyskupinu, trifluórmotánsulfonyloxyskupinu alebo p-toluénsulfonyloxyskupinu, a  $\text{X}$ ,  $\text{X}^1$ ,  $\text{X}^2$ ,  $\text{A}$ ,  $\text{R}$ ,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^7$ ,  $m$  a  $n$  majú význam uvedený v nároku 1; so zlúčeninou všeobecného vzorca

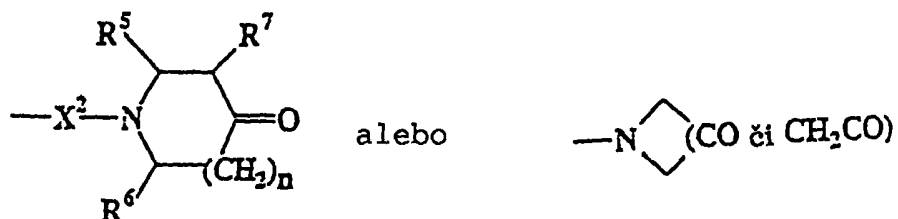


kde  $\text{R}^5$  a  $\text{R}^6$  majú význam uvedený v nároku 1, poprípade za prítomnosti vhodného prídavného akceptora kyseliny, napríklad trietylamínu alebo uhličitanu draselného;

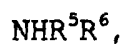
n) na výrobu zlúčenín všeobecného vzorca (I), kde  $\text{R}^2$  predstavuje skupinu všeobecného vzorca



kde  $\text{W}$  a  $\text{W}^1$  predstavujú vždy skupinu  $\text{CHNR}^5\text{R}^6$  a  $\text{X}$ ,  $\text{X}^1$ ,  $\text{X}^2$ ,  $\text{A}$ ,  $\text{R}$ ,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^7$ ,  $m$  a  $n$  majú význam uvedený v nároku 1; uskutočnení redukčná aminácia za použitia zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde  $\text{R}^2$  predstavuje skupinu všeobecného vzorca

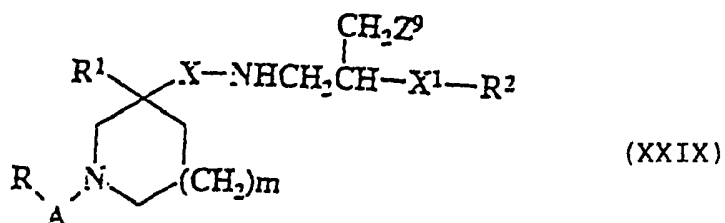


a  $X$ ,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $A$ ,  $R$ ,  $R^1$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $m$  a  $n$  majú význam uvedený v nároku 1; a zlúčeniny všeobecného vzorca



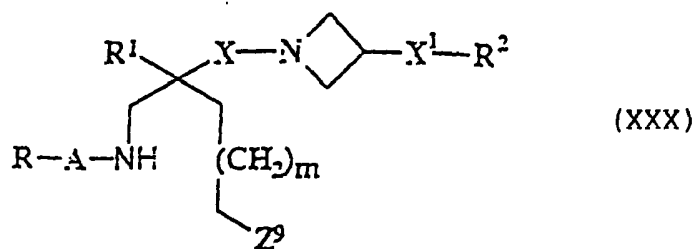
kde  $R^5$  a  $R^6$  majú význam uvedený v nároku 1, ako východiskových látok;

o) intramolekulovo cyklizuje zlúčenina všeobecného vzorca XXIX



kde  $X$ ,  $X^1$ ,  $A$ ,  $R$ ,  $R^1$ ,  $R^2$  a  $m$  majú význam uvedený v nároku 1 a  $Z^9$  predstavuje vhodnú odstupujúcu skupinu, napríklad atóm halogénu, metánsulfonyloxyskupinu alebo p-toluénsulfonyloxyskupinu, poprípade za prítomnosti vhodného akceptora kyseliny, napríklad trietylaminu; a/alebo

p) na výrobu zlúčenín všeobecného vzorca I, kde  $A$  predstavuje skupinu  $CO$ , intramolekulovo cyklizuje zlúčenina všeobecného vzorca XXX



kde X, X<sup>1</sup>, A, R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> a m majú význam uvedený vyššie v odstavci (o), pričom táto reakcia sa uskutočňuje za použitia vhodnej zásady, napríklad n-butyllítia;

a potom sa popripade takto získaná zlúčenina všeobecného vzorca I premení na svoju farmaceuticky vhodnú soľ.

01-939-98-Ho