

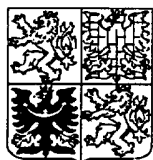
PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

285 479

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **830-96**

(22) Přihlášeno: **20. 09. 94**

(30) Právo přednosti:

22. 09. 93 GB 93/9319606

31. 12. 93 GB 93/9326583

(40) Zveřejněno: **11. 09. 96**

(Věstník č. 9/96)

(47) Uděleno: **16. 06. 99**

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: **11. 08. 99**

(Věstník č. 8/99)

(86) PCT číslo: **PCT/EP94/03129**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 95/08549**

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 D 401/10

C 07 D 211/56

A 61 K 31/445

(73) Majitel patentu:

GLAXO GROUP LIMITED, Greenford, GB;

(72) Původce vynálezu:

Armour Duncan Robert, Stevenage, GB;

Evans Brian, Stevenage, GB;

Middlemiss David, Stevenage, GB;

Naylor Alan, Stevenage, GB;

Pegg Neil Anthony, Stevenage, GB;

Vinader Maria Victoria, Stevenage, GB;

Giblin Gerard Martin Paul, Stevenage, GB;

Hubbard Tania, Fulbourn, GB;

Hann Michael Menteith, Stevenage, GB;

Lewell Xiao Qing, Stevenage, GB;

Watson Stephen Paul, Stevenage, GB;

(74) Zástupce:

Korejzová Zdeňka JUDr., Spálená 29, Praha

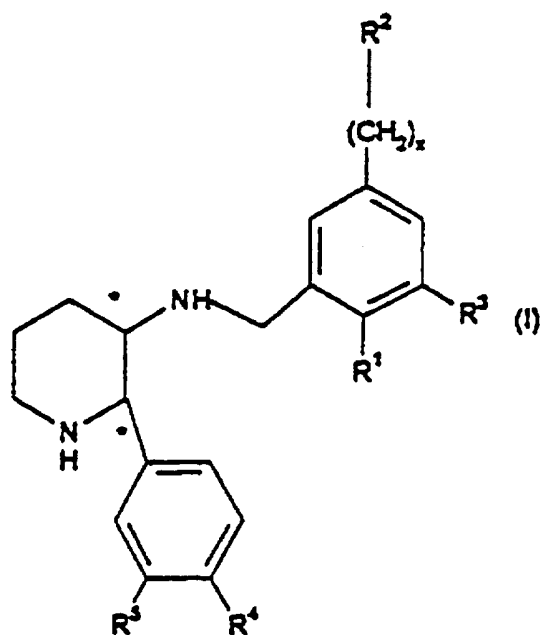
1, 11000;

(54) Název vynálezu:

**Piperidinové deriváty, způsob jejich
výroby a farmaceutické prostředky
s jejich obsahem**

(57) Anotace:

Piperidinové deriváty obecného vzorce I mají antagonistický účinek vzhledem k tachykininům včetně sloučeniny P a dalších neurokininů. Řešení se rovněž týká použití těchto látek pro výrobu farmaceutických prostředků, které rovněž tvoří součást řešení. Uvádí se také způsoby výroby piperidinových derivátů obecného vzorce I.



Piperidinové deriváty, způsob jejich výroby a farmaceutické prostředky s jejich obsahemOblast techniky

5

Vynález se týká piperidinových derivátů s antagonistickým účinkem vzhledem k tachykininům včetně sloučeniny P a dalších neurokininů. Vynález se rovněž týká způsobu výroby těchto látek a farmaceutických prostředků, které tyto látky obsahují.

10

Dosavadní stav techniky

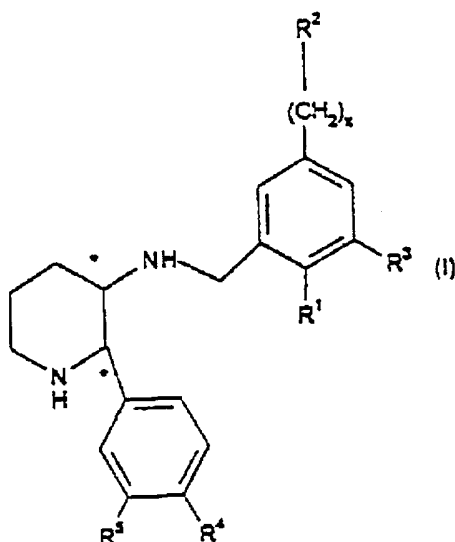
15

3-aminopiperidinové deriváty, u nichž se uvádí antagonistický účinek vzhledem ke sloučenině P, byly popsány například v mezinárodních patentových přihláškách č. WO-A-9109844 a WO-A-9301170.

Podstata vynálezu

20

Podstatu vynálezu tvoří piperidinové deriváty obecného vzorce I

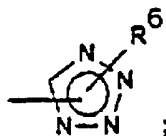


kde

25

R^1 znamená alkokyskupinu o 1 až 4 atomech uhlíku,

R^2 znamená skupinu



30

R^3 znamená atom vodíku nebo halogenu,

35

R^4 a R^5 nezávisle znamenají atom vodíku nebo halogenu, alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, alkoxy-skupinu o 1 až 4 atomech uhlíku nebo trifluormethyl,

- R^6 znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, $(CH_2)_m$ -cyklopropyl, $-S(O)_n$ -alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, fenyl, skupinu NR^7R^8 , $CH_2C(O)CF_3$ nebo trifluormethyl,
- 5 R^7 a R^8 nezávisle znamenají atom vodíku, alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku nebo acyl o 1 až 4 atomech uhlíku,
- x znamená celé číslo 0 nebo 1,
 n znamená celé číslo 0, 1 nebo 2,
 10 m znamená celé číslo 0 nebo 1,

jakož i farmaceuticky přijatelné soli a solváty těchto sloučenin.

- 15 Vhodné farmaceuticky přijatelné soli sloučenin obecného vzorce I zahrnují adiční soli s farmaceuticky přijatelnými organickými nebo anorganickými kyselinami, jako jsou hydrochloridy, hydrobromidy, sulfáty, alkyl- nebo arylsulfonáty, například methansulfonáty nebo p-toluen-sulfonáty, fosfáty, acetáty, citráty, jantarány, vinany, fumaráty a maleáty. Zvláště vhodnou solí je dihydrochlorid.

- 20 Další kyseliny, jako jsou kyselina šťavelová, i když nejsou přijatelné z farmaceutického hlediska, jsou použitelné pro přípravu solí, které se využívají jako meziprodukty při výrobě sloučenin obecného vzorce I a jejich adičních solí s kyselinami, přijatelnými z farmaceutického hlediska. Přijatelnými solváty jsou například hydráty.

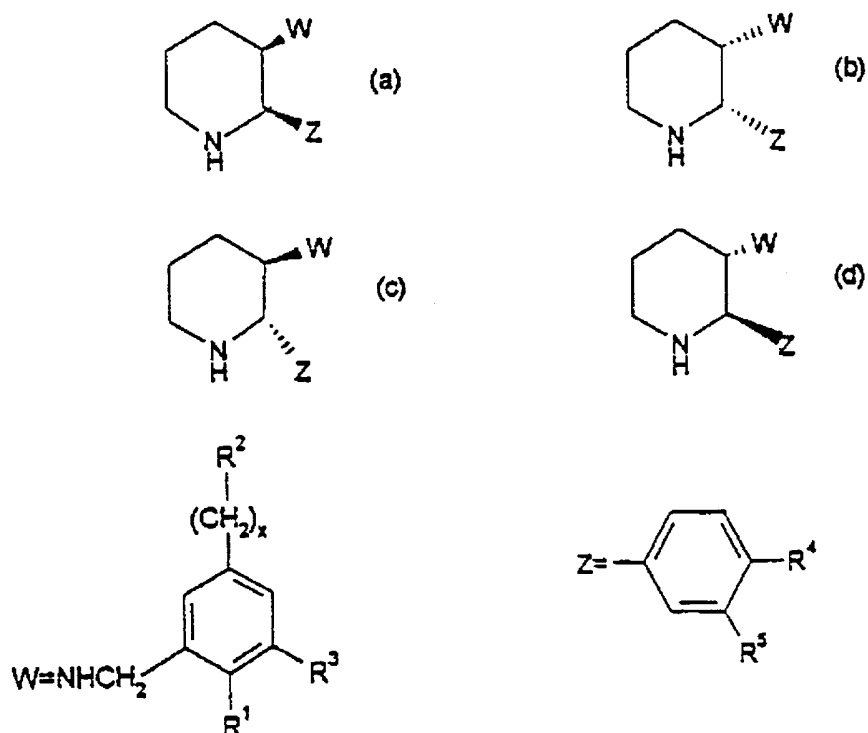
- 25 Pokud budou dále uváděny piperidinové deriváty podle vynálezu, jde vždy jak o sloučeniny obecného vzorce I, tak o jejich farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinami a také o farmaceuticky přijatelné solváty.

- 30 Je zřejmé, že sloučeniny obecného vzorce I obsahují nejméně dva středy chiralit, označené ve vzorci I hvězdičkou a mohou tedy existovat ve formě dvou párů optických izomerů, to znamená enantiomerů a jejich směsí včetně racemických směsí.

- 35 Například se mohou sloučeniny obecného vzorce I vyskytovat jako cis-izomery, představované obecnými vzorci a) a b), nebo jako trans-izomery, jak je znázorněno v obecných vzorcích c) a d), nebo jako směsi těchto látek.

Všechny izomery sloučenin obecného vzorce I, znázorněné ve vzorcích a) a b) a jejich směsí včetně racemických směsí spadají do rozsahu vynálezu.

- 40 Sloučeniny obecného vzorce I mají s výhodou formu cis-izomerů, to znamená formu, uvedenou ve vzorcích a) a b). Zvláště výhodné jsou 2S, 3S-izomery, tak jak jsou znázorněny obecným vzorcem b).

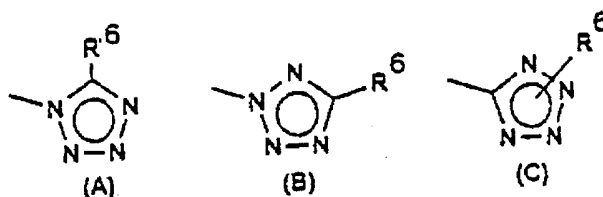


V obecném vzorci I může mít alkoxy skupina o 1 až 4 atomech uhlíku přímý nebo rozvětvený řetězec, může tedy jít například o methoxy-, ethoxy-, propoxy-, prop-2-oxy-, butoxy-, but-2-oxy- nebo 2-methylprop-2-oxyskupinu. Alkylová skupina o 1 až 4 atomech uhlíku může rovněž mít přímý nebo rozvětvený řetězec a může tedy jít například o methyl, ethyl, propyl, prop-2-yl, butyl, but-2-yl, 2-methoxyprop-1-yl nebo 2-methoxyprop-2-yl.

Atomem halogenu v obecném vzorci I může být atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu, s výhodou atom fluoru, chloru nebo bromu.

R^1 ve vzorci I s výhodou znamená methoxyskupinu, ethoxyskupinu nebo prop-2-oxyskupinu.

Vhodným významem pro R^2 v obecném vzorci I jsou následující skupiny A, B nebo C



V případě, že R^3 ve vzorci I znamená atom halogenu, jde ve vhodném významu o atom chloru, s výhodou o atom fluoru.

V případě, že R^4 nebo R^5 ve vzorci I znamenají alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, je vhodným významem methylová skupina, a v případě, že tyto symboly znamenají alkoxy skupinu o 1 až 4 atomech uhlíku, je vhodným významem methoxyskupina. Z vhodných významů pro R^4 je možno uvést vodík, methyl, methoxyskupinu, atom fluoru nebo trifluormethyl. Z vhodných významů pro R^5 je možno uvést atom vodíku, fluoru, chloru nebo bromu. V jednom z vhodných provedení znamenají oba symboly R^4 a R^5 atom vodíku nebo atom fluoru nebo znamená jeden z těchto symbolů methylovou skupinu a druhý znamená atom halogenu, například fluoru nebo bromu.

5 V případě, že R^6 v obecném vzorci I znamená skupinu NR^7R^8 , je jako vhodný význam možno uvést skupinu NH_2 , NH -alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, jako NH -methyl, dále NH -acyl, jako $NHC(O)$ -methyl nebo N -dialkyl o 1 až 4 atomech uhlíku v každé alkylové části, jako N -dimethyl nebo N -diethyl.

V případě, že R^6 v obecném vzorci I znamená alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, je vhodným významem methyl, ethyl nebo propyl.

10 V případě, že R^6 v obecném vzorci I znamená $-S(O)_n$ -alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, je vhodným významem $-S(O)_n$ -methyl, například $-S$ -methyl nebo $-SO_2$ -methyl.

15 V případě, že R_2 v obecném vzorci I znamená svrchu uvedenou skupinu A, je vhodným významem pro R^6 atom vodíku nebo alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, například methyl, ethyl nebo propyl, $(CH_2)_m$ -cyklopropyl, v němž $m = 0$, $S(O)_n$ -alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, například $-S(O)_n$ -methyl, jako $-S$ -methyl, nebo $-SO_2$ -methyl, fenyl, NR^7R^8 , například NH_2 , NH -alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, například NH -methyl, NH -acyl, jako $NHC(O)$ -methyl nebo N -dialkyl o 1 až 4 atomech uhlíku v každé alkylové části, například N -dimethyl nebo N -diethyl, $CH_2C(O)CF_3$ nebo trifluormethyl.

20 V případě, že R^2 v obecném vzorci I znamená svrchu uvedenou skupinu B, znamená R^6 s výhodou atom vodíku. V případě, že R^2 znamená skupinu C, znamená R^6 s výhodou alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, jako methyl nebo ethyl nebo $(CH_2)_m$ -cyklopropyl, v němž $m = 1$.

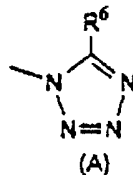
25 V případě, že R^2 v obecném vzorci I znamená svrchu uvedenou skupinu A, je vhodným významem pro x nula nebo jedna. V případě, že R^2 znamená svrchu uvedenou skupinu B, znamená x s výhodou 0 nebo 1. V případě, že R^2 znamená skupinu C, znamená x s výhodou nulu.

30 R^1 s výhodou znamená methoxyskupinu.
 R^2 s výhodou znamená svrchu uvedenou skupinu A.
 R^3 s výhodou znamená atom vodíku.
 R^4 a R^5 s výhodou znamenají atomy vodíku.

35 R^6 s výhodou znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, například methyl nebo trifluormethyl.

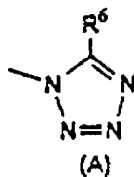
x s výhodou znamená 0.

40 Výhodnou skupinu sloučenin obecného vzorce I tvoří ty látky, v nichž R^1 znamená alkoxy-skupinu o 1 až 4 atomech uhlíku, R^2 znamená skupinu obecného vzorce A



45 v níž R^6 znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, cyklopropyl nebo trifluormethyl, $x = 0$ a R^3 , R^4 a R^5 znamenají atomy vodíku.

Další výhodnou skupinu sloučenin obecného vzorce I tvoří ty látky, v nichž R^1 znamená alkoxy-skupinu o 1 až 4 atomech uhlíku, R^2 znamená skupinu obecného vzorce A



kde R^6 znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, cyklopropyl, $-S(O)_n$ -alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, v němž $n = 0$, nebo trifluormethyl, $x = 0$ a R^3 , R^4 a R^5 znamenají atomy vodíku.

5

Další výhodnou skupinu sloučenin obecného vzorce I tvoří ty látky, v nichž R^1 znamená methoxyskupinu, R^2 znamená svrchu uvedenou skupinu A, $x = 0$, R^3 , R^4 a R^5 znamenají atomy vodíku a R^6 znamená atom vodíku, methyl nebo trifluormethyl.

10 Jako specifické sloučeniny podle vynálezu je možno uvést:

2-methoxy-/5-(5-propyltetrazol-1-yl)benzyl/(cis-2-fenylpiperidin-3-yl)amin,
 /5-(5-ethyltetrazol-1-yl)-2-methoxybenzyl/(cis-2-fenylpiperidin-3-yl)-amin,
 (2-methoxy-5-tetrazol-1-yl-benzyl)-(cis-2-fenylpiperidin-3-yl)amin,
 15 /2-methoxy-5-(5-methyltetrazol-1-yl)benzyl/(cis-2-fenylpiperidin-3-yl)amin,
 2-methoxy-5-(5-trifluormethyltetrazol-1-yl)-benzyl/(cis-2-fenylpiperidin-3-yl)amin,
 /5-(5-cyklopropyltetrazol-1-yl)-2-methoxybenzyl/(cis-2-fenylpiperidin-3-yl)amin,
 2-methoxy-/5-(5-methylsulfanyltetrazol-1-yl)-benzyl/(cis-2-fenylpiperidin-3-yl)amin,

20 jakož i 2S,3S-enantiomery těchto sloučenin a jejich farmaceuticky přijatelné soli a solváty.

Dalšími sloučeninami podle vynálezu jsou:

cis-(2-methoxy-5-tetrazol-1-yl-benzyl)-(2-p-tolylpiperidin-3-yl)amin,
 25 cis-/2-methoxy-5-(5-trifluormethyltetrazol-1-yl)benzyl-/2-p-tolylpiperidin-3-yl/amin,
 cis-/2-methoxy-5-(5-methyltetrazol-1-yl)benzyl/(2-p-tolylpiperidin-3-yl)amin,
 cis-/2-(3-bromfenyl)piperidin-3-yl/(2-methoxy-5-tetrazol-1-yl-benzyl)amin,
 cis-/2-methoxy-5-(5-methyltetrazol-1-yl)benzyl-/2-(4-methoxyfenyl)piperidin-3-yl/amin,
 cis-/2-(3-brom-4-methylfenyl)piperidin-3-yl-/2-methoxy-5-(5-methyltetrazol-1-yl)-
 30 benzyl/amin,
 cis-/2-(3-chlorfenyl)piperidin-3-yl/(2-methoxy-5-tetrazol-1-yl-benzyl)amin,
 cis-/2-(3-fluorfenyl)piperidin-3-yl-/2-methoxy-5-(5-trifluormethyltetrazol-1-yl)-
 benzyl/amin,
 cis-/2-(3-fluor-4-methylfenyl)piperidin-3-yl-/2-methoxy-5-(5-methyltetrazol-1-yl)-
 35 benzyl/amin,
 cis-/2-(3-fluorfenyl)piperidin-3-yl-/2-methoxy-5-(5-methyltetrazol-1-yl)benzyl/amin,
 cis-/2-(4-fluorfenyl)piperidin-3-yl-/2-methoxy-5-(methyltetrazol-1-yl)benzyl/amin,
 cis-/2-(3,4-difluorfenyl)piperidin-3-yl-/2-methoxy-5-(5-methyltetrazol-1-yl)benzyl/amin,
 cis-/2-(3,4-difluorfenyl)piperidin-3-yl-/2-methoxy-5-tetrazol-1-yl-benzyl/amin,

cis-/2-(3,4-difluorfenyl)piperidin-3-yl/-/2-methoxy-5-(5-trifluormethyltetrazol-1-yl)-benzyl/amin,

cis-/2-methoxy-5-(5-methyltetrazol-1-yl)benzyl/-/2-(4-trifluormethylfenyl)piperidin-3-yl/amin,

5 cis-(2-methoxy-5-tetrazol-1-yl-benzyl)/-2-(4-trifluormethylfenyl)piperidin-3-yl/amin,

zvláště 2S,3S-enantiomery těchto sloučenin, a:

/2-methoxy-5-(5-fenyltetrazol-1-yl)benzyl/-(2S-fenylpiperidin-3S-yl)amin,

10 /2-methoxy-5-(5-methylimino-4,5-dihydrotetrazol-1-yl)benzyl/-(2S-fenylpiperidin-3S-yl)-amin,

N-(1-/4-methoxy-3-/(2S-fenylpiperidin-3S-ylamino)methyl/fenyl/-1H-tetrazol-5-yl)-acetamid,

/5-(5-dimethylaminotetrazol-1-yl)-2-methoxybenzyl/-(2S-fenylpiperidin-3S-yl)amin,

15 /5-(5-diethylaminotetrazol-1-yl)-2-methoxybenzyl/-(2S-fenylpiperidin-3S-yl)amin,

1,1,1-trifluor-3-(1-/4-methoxy-3-/(2S-fenylpiperidin-3S-ylamino)methyl/fenyl/-1H-tetrazol-5-yl)propan-2-on,

/5-(5-methansulfonyltetrazol-1-yl)-2-methoxybenzyl/-(2S-fenylpiperidin-3S-yl)amin,

/3-chlor-2-methoxy-5-(5-methyltetrazol-1-yl)benzyl/-(2S-fenylpiperidin-3S-yl)amin,

20 /2S-(4-fluorfenyl)piperidin-3S-yl/-/2-methoxy-5-(5-trifluormethyltetrazol-1-yl)benzyl/amin,

(2S,3S)-/2-(4-fluorfenyl)piperidin-3-yl/-(2-methoxy-5-tetrazol-1-yl-benzyl)amin,

(5-/5-aminotetrazol-1-yl)-2-methoxybenzyl/-(2S-fenylpiperidin-3S-yl)amin,

(2-ethoxy-5-tetrazol-1-yl-benzyl)/-(2S,3S)-2-fenylpiperidin-3-yl/amin,

(2-isopropoxy-5-tetrazol-1-ylbenzyl)/-(2S,3S)-2-fenylpiperidin-3-yl/amin

25

a farmaceuticky přijatelné soli a solváty těchto sloučenin.

Výhodnými sloučeninami podle vynálezu jsou:

30 (2-methoxy-5-tetrazol-1-ylbenzyl)-(2S-fenylpiperidin-3S-yl)amin, a

/2-methoxy-5-(5-trifluormethyltetrazol-1-yl)benzyl/-(2S-fenylpiperidin-3S-yl)amin,

a farmaceuticky přijatelné soli těchto látek, zvláště dihydrochloridy a solváty těchto sloučenin.

35 Je zřejmé, že chemické látky mohou být pojmenovány různými způsoby podle různých názvosloví. Například (2-methoxy-5-tetrazol-1-ylbenzyl)/-(2S,3S)-2-fenylpiperidin-3-yl)aminodihydrochlorid je možno uvádět také jako /(2-methoxy-5-tetrazol-1-ylbenzyl)/-(2S,3S)-2-fenylpiperidin-3-yl)amin/2S/-fenylpiperidin-3S/-ylamindihydrochlorid/ nebo jako (2-methoxy-5-tetrazol-1-ylbenzyl)-(2S-fenylpiperidin-3S-yl)amindihydrochlorid. (2-methoxy-5-tetrazol-1-ylbenzyl)-(cis-2-fenylpiperidin-3-yl)amin je možno pojmenovat také jako cis-(2-methoxy-5-tetrazol-1-ylbenzyl)-(2-fenylpiperidin-3-yl)amin. Obecně je možno tyto látky uvádět jako 3-piperidinaminy nebo piperidin-3-ylaminy. Všechny tyto názvy jsou správné. Označení R, S je možno uvádět v šikmých závorkách, například /2S/ nebo také bez těchto závorek.

40

Sloučeniny podle vynálezu antagonizují tachykininy včetně sloučeniny P a dalších neurokininů in vitro i in vivo a je proto možno je použít k léčení stavů, zprostředkovaných působením tachykininů, včetně sloučeniny P a dalších neurokinů.

- 5 Sloučeniny podle vynálezu mají vaznou afinitu pro receptor NK_1 , jak bylo stanoveno in vitro jejich schopností vytlačit značenou 3H -sloučeninu P (SP) z těchto receptorů v buněčných membránách buněk lidského astrocytomu U-373MG. Membrány těchto buněk (25 až 35 mikrogramů bílkoviny ve zkumavce) byly připraveny a inkubovány s 0,6 až 0,8 nM 3H -SP celkem 40 minut při teplotě 20 °C. Nespecifická vazba byla definována jako vazba, zbývající v přítomnosti 1 mikroM(+)-CP-99,994.

- 15 Afinita vazby na receptor NK_1 byla také určována in vitro na základě schopnosti sloučenin vytlačit značenou 3H -sloučeninu P (SP) z rekombinantního lidského receptoru NK_1 , k jehož expresi dochází v buněčných membránách z buněk vaječníku čínského křečka (CHO). Tyto membrány (3 až 5 mikrogramů bílkoviny ve zkumavce) byly připraveny a inkubovány s 0,6 až 0,8 nM 3H -SP celkem 40 minut při teplotě 20 °C. Nespecifická vazba byla definována jako vazba, zbývající v přítomnosti 1 mikroM(+)-CP99,994.

- 20 Bylo prokázáno, že sloučeniny podle vynálezu mají antiemetickou účinnost, jsou například schopné potlačit zvracení po ozáření u fretek. V tomto modelu dochází ke zvracení přibližně 20 minut po ozáření celého těla dávkou 2 Grey = 200 Rad. Zkoumaná látka se podává i.p., p.o., i.v. nebo s.c. bezprostředně po ozáření a její účinek na zvracení se stanoví srovnáním s kontrolami.

- 25 Účinnost na potlačení zvracení je možno prokázat také při použití látek, které vyvolávají zvracení, jako jsou cisplatin a ipecacianha. Zkoumanou látku je také možno podat před ozářením nebo před podáním látky, která vyvolává zvracení, například 1,5, 3 nebo 6 hodin před ozářením.

- 30 Při svrchu uvedených zkouškách bylo prokázáno, že sloučeniny podle vynálezu potlačují zvracení, které bylo vyvoláno ozářením, v dávkách 0,03 až 3 mg/kg v případě podkožního podání.

- 35 Sloučeniny podle vynálezu jsou účinnými a specifickými antagonisty receptorů NK_1 . Mimoto je jejich dostupnost při perorálním podání velmi dobrá stejně jako je dlouhodobý jejich účinek.

- 40 Sloučeniny podle vynálezu je možno použít jako analgetické látky, zejména při potlačení bolesti po traumatech, například po operacích, při bolestech pletence pažního, v případě chronických bolestí, například při bolestech kloubů při lupence, v případě revmatoidních bolestí nebo u osteoartritidy, v případě neuropatických bolestí, jako po pásovém oparu, při neuralgii trojklanného nervu, mezižeberních nervů, při bolestech svalů, v případě periferní neuropathie, diabetické neuropatie, neuropatie po chemických látkách a v důsledku AIDS, v případě neurologie okcipitálního původu, u glossofaryngeální neuralgie, u reflexní dystrofie, způsobené sympatikem, u fantomových bolestí končetin, při bolestech hlavy různého původu, například u migrény, u bolesti hlavy z napětí, u bolestí hlavy ve spánkové oblasti nebo v oblasti čelistních dutin, při bolestech zubů, bolestech při zhoubných nádorech, u bolestí vnitřních orgánů, zejména v zažívací soustavě, při bolestech při sportovních úrazech, při skřípnutí nervů, při menstruaci, zánětu mozkových blan, arachnoitidě, při bolestech kosterních svalů, při bolesti v kříži, v případě dislokace meziobratlových plotének, u anginy pectoris, při ankylosující spondylitidě, při dně, při spáleninách, při bolestech v jizvách, případně svědění a u thalamických bolestí, například po mozkové mrtvici.

Sloučeniny podle vynálezu jsou také protizánětlivé látky, které je možno použít k léčení astmatu, chřipkových onemocněních, chronického zánětu průdušek a revmatoidní artritidy, při zánětlivých onemocněních zažívací soustavy, jako jsou Crohnova nemoc, ulcerativní colitis, zánětlivá

onemocnění tlustého střeva a při poškozeních, která byla vyvolána nesteroidními protizánětlivými látkami, v případě oparů a ekzémů, při zánětech močového měchýře, při inkontinenci a při zánětech očních tkání a zubů.

- 5 Sloučeniny podle vynálezu je však také možno použít při alergických onemocněních, zejména na pokožce, například při kopřivce nebo v případě alergických onemocnění dýchacích cest, jako je alergická rýma.

- 10 Sloučeniny podle vynálezu jsou vhodné také při léčení poruch CNS, zvláště u psychóz, jako je schizofrenie, mánie nebo demence, u kognitivních poruch, jako je Alzheimerova choroba, v případě úzkostných stavů, u demence při AIDS, u diabetické neuropathie, roztroušené sklerózy, deprese, Parkinsonovy choroby a při závislosti na některých látkách, uvedené látky však mají také myorelaxační a protikřečové účinky.

- 15 Sloučeniny podle vynálezu je tedy možno použít zejména k léčení zvracení a pocitů nucení ke zvracení v různých stadiích. Zvracení při tom může být vyvoláno nejrůznějším způsobem, například podáním určitých látek, jako chemických látek k léčení zhoubných nádorů, jako jsou alkylační činidla, například cyklofosfamid, carmustin, lomustin a chlorambucil, v případě podání cytotoxických antibiotik, jako dactinomycinu, doxorubicinu, mitomycinu-C a bleomycinu, anti-
20 metabolitů, jako cytarabinu, methotrexátu a 5-fluorouracilu, alkaloidů z rodu Vinca, jako etoposidu, vinblastinu a vincristinu a dalších látek, jako jsou cisplatin, dacarbazin, procarbazin a hydroxymočovina a kombinací těchto látek, v případě nevolnosti po ozáření, zejména v případě ozáření hrudní nebo břišní oblasti, například při léčení zhoubných nádorů, po požití jedů nebo toxinů, například při metabolických poruchách nebo při infekci, například při zánětu žaludeční
25 sliznice nebo v případě bakteriální nebo virové infekce zažívací soustavy, při těhotenství, u vestibulárních poruch, například při mořské nemoci, závratích a u Menierovy choroby, po operacích, při obstrukci zažívací soustavy, při snížení hybnosti zažívací soustavy, v případě útrobních bolestí, například po srdečním infarktu nebo zánětu pobřišnice, u bolestí při migréně nebo při zvýšeném nitrolebním tlaku, u sníženého nitrolebního tlaku, například u tak zvané horské
30 nemoci, po požití opioidních analgetik, například morfinu, při jícnovém refluxu, při přejedení nebo po opití, při překyselení žaludku, při pálení žáhy, například v noci nebo po jídle a při nejrůznějších zažívacích poruchách.

- 35 Sloučeniny podle vynálezu jsou použitelné také k léčení poruch zažívací soustavy, například v případě dráždivého tračníku, při léčení kožních poruch, jako je lupénka, svědivá onemocnění a spáleniny po slunění, v případě onemocnění, způsobených křečemi cév, jako je angina pectoris, bolesti hlavy po cévních křečích a Reynaudova choroba, při nedostatečném prokrvení mozku, včetně subarachnoidálního krvácení, při poruchách vazivové tkáně, jako jsou scleroderma nebo eosinofilní fascioliasis, při potlačení celkové imunity, jako v případě systemického lupus eryth-
40 matusus, u revmatických onemocnění, jako je fibrositis, a u kašle.

Piperidinové deriváty obecného vzorce I nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli nebo solváty jsou proto vhodné pro použití k léčebným účelům, zvláště v lidském lékařství.

- 45 Piperidinové deriváty obecného vzorce I nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli nebo solváty lze zvláště použít pro výrobu farmaceutických prostředků, určených k léčení stavů, zprostředkovaných působením tachykininů včetně sloučeniny P a dalších neurokininů.

- 50 Tyto prostředky obsahují účinné množství piperidinového derivátu obecného vzorce I nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, popřípadě spolu s nosičem nebo s pomocnými látkami.

Farmaceutické prostředky s obsahem piperidinových derivátů obecného vzorce I mohou být zpracovány pro perorální, bukalní, parenterální nebo místní podání včetně podání do oka nebo do

nosu, ve formě depotních prostředků nebo prostředků pro rektální podání nebo také ve formě, vhodné pro inhalaci nebo insuflaci do úst nebo do nosu.

V případě perorálního podání může mít farmaceutický prostředek například formu tablety nebo kapsle, připravené běžným způsobem při použití farmaceuticky přijatelných pomocných látek, jako jsou pojiva, například předem želatinizovaný kukuřičný škrob, polyvinylpyrrolidon nebo hydroxypropylmethylcelulóza, plniva, jako je laktóza, mikrokrystallická celulóza nebo hydrogenfosforečnan vápenatý, kluzné látky, jako stearan hořečnatý, mastek nebo oxid křemičitý, dezintegrační látky, jako bramborový škrob nebo sodná sůl glykolátu škrobu nebo smáčedla, například laurylsíran sodný. Tablety mohou být povlékány běžným způsobem. Kapalně prostředky pro perorální podání mohou mít například formu roztoků, sirupů nebo suspenze, nebo mohou být dodávány jako práškové produkty, určené pro smísení s vodou nebo jiným vhodným nosným prostředím před použitím. Tyto kapalně prostředky je možno připravit běžným způsobem při použití farmaceuticky přijatelných pomocných látek, například suspenzních činidel, jako jsou sorbitolový sirup, deriváty celulózy nebo hydrogenované jedlé oleje, emulgační činidla, jako jsou lecitin nebo akaciová guma, nosná prostředí nevodné povahy, jako jsou mandlový olej, estery typu olejů, ethylalkohol nebo frakcionované rostlinné oleje, nebo také konzervační činidla, jako jsou methyl- nebo propyl-p-hydroxybenzoáty nebo kyselina sorbová. Tyto prostředky mohou obsahovat také pufry, látky pro úpravu chuti, barviva nebo sladidla podle potřeby.

Prostředky pro perorální podání mohou také být upraveny pro řízené uvolnění účinné látky.

V případě podání ústní sliznicí mohou mít tyto prostředky formu tablet nebo kosočtverečných tablet, vyrobených běžným způsobem.

Piperidinové deriváty podle vynálezu mohou být zpracovány také pro parenterální podání ve formě jednorázové injekce nebo kontinuální infuze. Prostředky pro injekční podání mohou obsahovat dávku, určenou pro jednorázové podání například v ampuli nebo mohou obsahovat větší počet dávek například v lahvičkách s konzervačním prostředkem. Farmaceutické prostředky mohou být suspenze, roztoky nebo emulze v olejovém nebo vodném nosném prostředí a mohou obsahovat pomocné látky, například suspenzní, stabilizační a/nebo dispergační činidla. Účinná látka může také mít formu prášku, určeného pro smísení s nosným prostředím, jako sterilní bezpyrogenní vodou těsně před použitím.

Sloučeniny podle vynálezu mohou být zpracovány pro místní podání ve formě mazání, krémů, gelů, suspenzí, pesarů, aerosolových prostředků nebo kapek, například očních, ušních nebo nosních kapek. Mazání nebo krémy mohou být zpracovány například s vodným nebo olejovým základem spolu se zahušťovadly. Prostředky pro oční podání mohou být vyrobeny za sterilních podmínek při použití sterilních složek.

Lotiony mohou být vyrobeny při použití vodného nebo olejového základu a obvykle budou obsahovat také emulgační prostředky, stabilizátory, dispergační činidla, suspenzní činidla, zahušťovadla nebo barviva. Kapky mohou být připraveny s použitím vodného nebo nevodného základu a mohou rovněž obsahovat dispergační činidla, stabilizátory, solubilizační činidla nebo suspenzní činidla a také konzervační prostředky.

Sloučeniny podle vynálezu je možno zpracovat také na prostředky pro rektální podání, jako jsou čípky nebo také retenční nálevy, čípky se vyrábějí při použití běžné báze pro výrobu čípků, například kakaového másla nebo jiných glyceridů.

Sloučeniny podle vynálezu mohou být zpracovány také na depotní prostředky. Tyto prostředky s dlouhodobým účinkem mohou mít formu implantátu, například pod kůži nebo do svalu nebo formu nitrosvalové injekce. Pro tento účel mohou být sloučeniny podle vynálezu například

zpracovány spolu s vhodnými polymerními nebo hydrofobními materiály, například ve formě emulze ve vhodném oleji nebo spolu s iontoměničovou pryskyřicí nebo ve formě nesnadno rozpustných derivátů, například ve formě málo rozpustné soli.

- 5 Pro podání do nosu je možno sloučeniny podle vynálezu zpracovat na roztoky, určené pro podání pomocí vhodného přístroje pro odměření vhodné nebo jednotlivé dávky nebo mohou mít tyto prostředky formu prášku, získaného smísením s vhodným nosičem, rovněž pro podání pomocí vhodného přístroje.
- 10 Farmaceutické prostředky mohou obsahovat například 0,1 až 99 % účinné látky v závislosti na způsobu podání. Navrhovaná dávka je 0,05 až 400 mg/kg tělesné hmotnosti denně, například 0,05 mg až 5 mg/kg denně. Je zřejmé, že může být zapotřebí tyto dávky měnit v závislosti na věku a celkovém stavu nemocného, přesná dávka bude vždy rozhodnuta ošetřujícím lékařem nebo veterinářem. Konečná dávka bude také závislá na způsobu podání a na zvolené účinné
- 15 látce.

Sloučeniny obecného vzorce I je možno podat ještě také spolu s dalšími účinnými látkami běžným způsobem. Příslušné dávky pak může určit každý odborník. Sloučeniny obecného vzorce I je například možno podat v kombinaci se systemickými kortikosteroidy s protizánětlivým

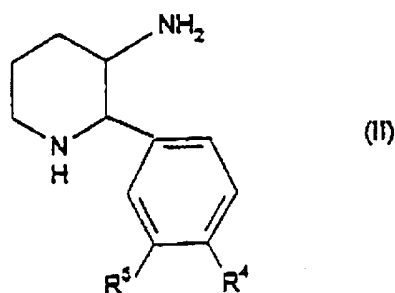
20 účinkem, jako jsou methylprednisolon nebo dexamethason, nebo také s antagonisty 5HT₃, jako jsou ondansetron, granisetron nebo metoclopramid. Sloučeniny obecného vzorce I je možno stejně jako další látky, antagonistující tachykininy, podat také v kombinaci se sympato-

25 mimetickými látkami, jako jsou efedrin, pseudoefedrin a oxymetazolin. Sloučeniny, které jsou specifickými antagonisty receptorů NK₁, jako jsou sloučeniny obecného vzorce I, mohou být podány také v kombinaci se sloučeninami, které jsou specifickými antagonisty receptorů NK₂.

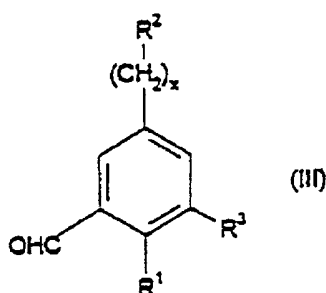
Sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli a solváty je možno připravit obecnými postupy, které budou dále podrobněji uvedeny. V průběhu těchto postupů mají jednotlivé symboly význam,

30 uvedený ve vzorci I, není-li výslovně uvedeno jinak.

Při provádění obecného postupu A je možno připravit sloučeniny obecného vzorce I tak, že se uvede do reakce sloučenina obecného vzorce II



35 se sloučeninou obecného vzorce III



za vzniku iminu jako meziprojektu, který je možno izolovat, načež se tento imin redukuje při použití vhodného redukčního činidla na bázi kovu, například hydridu kovu jako boranu, alanu nebo komplexního hydridu, například lithiualuminiumhydridu nebo hydroborátu sodného nebo také organokovového komplexu, například boranmethylsulfidu, 9-borabicyklononanu (9-BBN), triethylsilanu, triacetoxyhydroborátu sodného, kyanhydroborátu sodného a podobně. Je také možno užít katalytickou hydrogenaci, například v přítomnosti katalyzátoru na bázi platiny ve vhodném rozpouštědle, jako ethanolu.

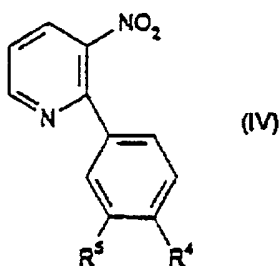
Kondenzační reakce dobře probíhá ve vhodném rozpouštědle, například v alkoholu jako methanolu, v aromatickém uhlovodíku, jako benzenu, toluenu nebo xylenu, nebo také v chlorovaném uhlovodíku, jako dichlormethanu nebo dichlorethanu při teplotě místnosti až teplotě varu reakční směsi pod zpětným chladičem. Reakce s výhodou probíhá v přítomnosti katalytického množství vhodného kondenzačního činidla na bázi kyseliny, například kyseliny p-toluen-sulfonové nebo kyseliny octové a/nebo dehydratačního činidla, například molekulárního síta, nebo je také možno reakci uskutečnit za Dean-Starkových podmínek.

Redukční stupeň dobře probíhá ve vhodném rozpouštědle, například v acetonitrilu, dimethylformamidu, benzenu, chlorovaném uhlovodíku, jako dichlormethanu nebo dichlorethanu, v etheru, například diethyletheru, tetrahydrofuranu, dioxanu a 1,2-dimethoxyethanu, nebo v alkoholu, například ethanolu, při teplotě v rozmezí 0 °C až teplotě varu reakční směsi pod zpětným chladičem.

Postup A je možno provádět také v jednom stupni bez izolace iminu jako meziprojektu v případě, že se kondenzační reakce uskuteční v přítomnosti kyanhydroborátu sodného nebo triacetoxyhydroborátu sodného. V těchto případech není další redukce zapotřebí.

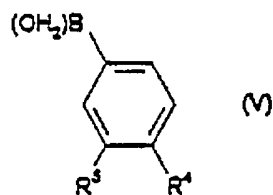
V případě, že se postup A uskuteční při použití sloučeniny obecného vzorce III, v němž R^2 znamená skupinu C ve svrchu uvedeném významu, znamená R^6 s výhodou alkylovou skupinu o 1 až 4 atomech uhlíku.

Sloučeniny obecného vzorce II je možno připravit tak, že se redukuje sloučeniny obecného vzorce IV



za vhodných redukčních podmínek, například katalytickou hydrogenací, například při použití katalyzátoru na bázi platiny, jako oxidu platičitého ve vhodném rozpouštědle, například ethanolu, s výhodou v přítomnosti koncentrované kyseliny chlorovodíkové.

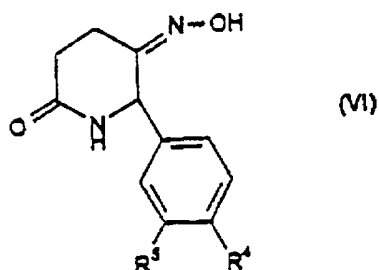
Sloučeniny obecného vzorce IV je možno připravit tak, že se uvede do reakce 2-chlor-3-nitropyridin se sloučeninou obecného vzorce V



5 v přítomnosti katalyzátoru na bázi palladia (O), například tetrakis(trifenylfosfin)palladia (O).
 Reakce dobře probíhá v přítomnosti rozpouštědla, například etheru, jako dimethoxyethanu, při
 vyšší teplotě, s výhodou v přítomnosti báze, například uhličitanu sodného.

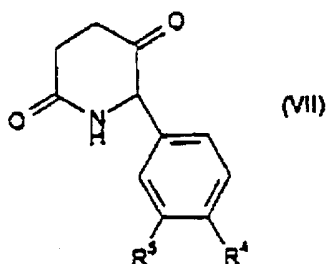
Sloučeniny obecného vzorce V je možno připravit tak, že se uvedou do reakce odpovídající
 bromované sloučeniny za Grignardových podmínek s následnou reakcí s triizopropylboritanem.

10 Sloučeniny obecného vzorce II je možno připravit také tak, že se redukuje sloučeniny obecného
 vzorce VI



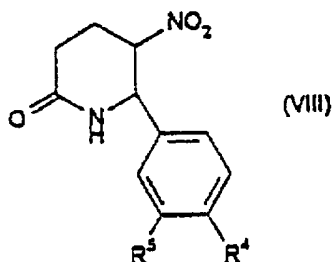
15 za vhodných redukčních podmínek, například při použití komplexního hydridu kovu, jako
 hydroborátu sodného v přítomnosti chloridu zirkoničitého ve vhodném rozpouštědle, například
 v tetrahydrofuranu.

20 Sloučeniny obecného vzorce VI je možno připravit tak, že se uvedou do reakce sloučeniny
 obecného vzorce VII



s hydroxylaminhydrochloridem v přítomnosti pyridinu.

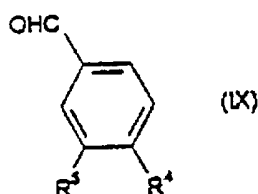
25 Sloučeniny obecného vzorce VII je možno připravit tak, že se uvedou do reakce sloučeniny
 obecného vzorce VIII



s ozonem v přítomnosti terc.butoxidu draslíku ve vhodném rozpouštědle, například ve směsi dichlormethanu a methanolu.

5

Sloučeniny obecného vzorce VIII je možno připravit tak, že se uvedou do reakce sloučeniny obecného vzorce IX

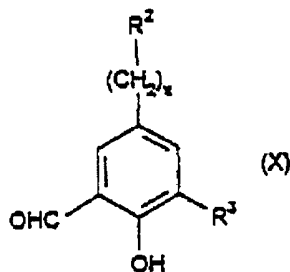


10

s methyl-4-nitrobutyrátem a octanem amonným ve vhodném rozpouštědle, například v alkoholu, jako ethanolu, při zvýšené teplotě.

Sloučeniny obecného vzorce III je možno připravit tak, že se uvedenou do reakce sloučeniny obecného vzorce X

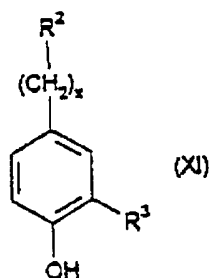
15



20

s alkylačním činidlem o 1 až 4 atomech uhlíku, například s alkyljodidem o 1 až 4 atomech uhlíku v alkylové části, v přítomnosti báze, například uhličitanu draselného.

Sloučeniny obecného vzorce X je možno připravit tak, že se uvedou do reakce sloučeniny obecného vzorce XI



25

s hexamethylentetraminem v přítomnosti kyseliny trifluoroctové při zvýšené teplotě.

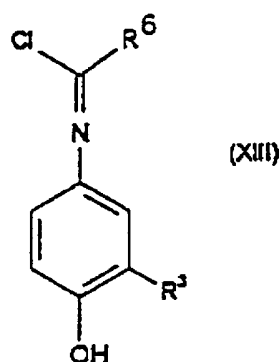
Sloučeniny obecného vzorce XI, v nichž R^2 znamená skupinu A ve svrchu uvedeném významu a $x = 0$, je možno připravit reakcí příslušného p-hydroxyanilinu nebo jeho chráněného derivátu se sloučeninami obecného vzorce XII



kde R^9 znamená methyl nebo ethyl,

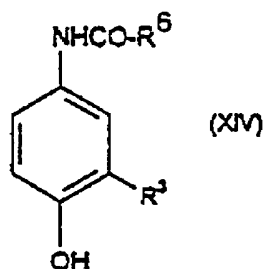
například s triethylorthoacetátem v kyselině octové s následnou reakcí s azidem sodíku při zvýšené teplotě a s případným odstraněním ochranných skupin v případě potřeby.

Sloučeniny obecného vzorce XI, v nichž R^2 znamená skupinu A ve svrchu uvedeném významu a $x = 0$, je možno připravit také tak, že se uvede do reakce sloučenina obecného vzorce XIII



nebo chráněný derivát této látky s azidem sodíku v kyselině octové při zvýšené teplotě s případným následným odstraněním ochranných skupin.

Sloučeniny obecného vzorce XIII je možno připravit tak, že se uvede do reakce sloučenina obecného vzorce XIV



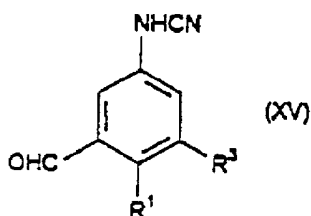
nebo její chráněný derivát s trifenyfosfinem na pryskyřici jako na nosiči v tetrachlormethanu při zvýšené teplotě.

Sloučeniny obecného vzorce XIV je možno připravit reakcí příslušného p-hydroxyanilinu nebo jeho chráněného derivátu s příslušným chloridem nebo anhydridem kyseliny, například obecného vzorce R^6-COCl nebo $R^6-CO.O.CO-R^6$, například s anhydridem kyseliny trifluoroctové nebo s cyklopropankarbonylchloridem.

Sloučeniny obecného vzorce XI, v nichž R^2 znamená skupinu A ve svrchu uvedeném významu a $x = 0$, nebo chráněné deriváty těchto látek je možno připravit také tak, že se uvedou do reakce sloučeniny obecného vzorce XIV nebo jejich chráněné deriváty s anhydridem kyseliny, například

s anhydridem kyseliny trifluoroctové nebo trifluormethansulfonové a s azidem sodíku v acetonitrilu.

- 5 Sloučeniny obecného vzorce III, v nichž R^2 znamená skupinu A ve svrchu uvedeném významu, $x = 0$ a R^6 znamená skupinu $-NH_2$, je také možno připravit tak, že se uvedou do reakce sloučeniny obecného vzorce XV

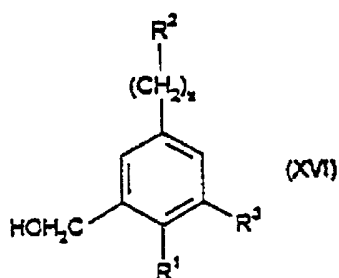


- 10 nebo jejich chráněné deriváty s chloridem amonným a azidem sodíku při zvýšené teplotě, s výhodou v rozpouštědle, například v dimethylformamidu s případným následným odstraněním ochranných skupin.

- 15 Sloučeniny obecného vzorce XV je možno připravit reakcí sloučenin obecného vzorce III, v nichž R^2 znamená skupinu A ve svrchu uvedeném významu, $x = 0$ a R^6 znamená atom vodíku, nebo reakcí chráněných derivátů těchto sloučenin s *n*-butyllithiem ve vhodném rozpouštědle, například v tetrahydrofuranu.

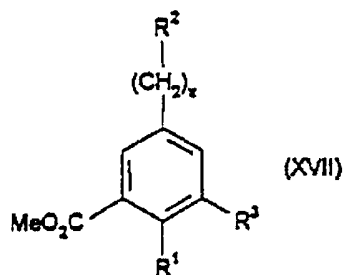
- 20 Sloučeniny obecného vzorce III nebo jejich chráněné deriváty, v nichž R^6 znamená určitou skupinu, je možno převést na další deriváty obecného vzorce III nebo na jejich chráněné deriváty, v nichž R^6 má odlišný význam při použití běžných postupů, například alkylace, acylace nebo oxidace.

- 25 Sloučeniny obecného vzorce III je možno připravit také tak, že se oxidují sloučeniny obecného vzorce XVI



- 30 působením vhodného oxidačního činidla, například oxidu manganičitého ve vhodném rozpouštědle, například etheru, jako tetrahydrofuranu, při zvýšené teplotě.

Sloučeniny obecného vzorce XVI je možno připravit tak, že se redukují sloučeniny obecného vzorce XVII

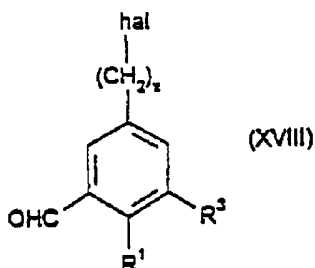


při použití vhodného redukčního činidla, například komplexního hydridu kovu, jako hydroborátu lithného, ve vhodném rozpouštědle, například etheru, jako tetrahydrofuranu, nebo alkoholu, jako ethanolu, nebo ve směsi těchto rozpouštědel.

Sloučeniny obecného vzorce XVII, v nichž R^2 znamená skupinu A ve svrchu uvedeném významu a $x = 0$, je možno připravit z odpovídajícího methylesteru kyseliny 2-alkoxy-5-aminobenzoové reakcí této látky se sloučeninami obecného vzorce XII ve svrchu uvedeném významu, například s triethylorthomravenčanem a azidem sodíku v ledové kyselině octové s dimethylformamidem při zvýšené teplotě.

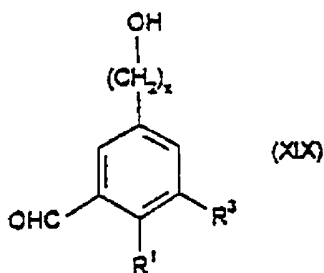
Methylestery kyseliny 2-alkoxy-5-aminobenzoové jsou známé látky nebo je možno je připravit způsobem pro výrobu známých látek, například podle publikace Bergman a další, Can. J. Chem., 1973, 51, 162 - 70.

Sloučeniny obecného vzorce III, v němž R^2 znamená skupinu A nebo B ve svrchu uvedeném významu a $x = 1$, je možno připravit tak, že se uvedou do reakce sloučeniny obecného vzorce XVIII



kde hal znamená atom halogenu, jako chloru nebo bromu, s tetrazolem v přítomnosti báze, například triethylaminu nebo uhličitanu draselného ve vhodném rozpouštědle, například v dichlormethanu nebo dimethylformamidu.

Sloučenina obecného vzorce XVIII, v nichž $x = 1$, je možno připravit tak, že se uvede do reakce sloučenina obecného vzorce XIX

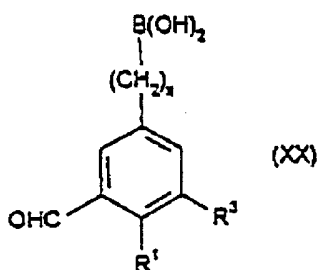


nebo její chráněný derivát s tetrahalogenmethanem, například tetrabrommethanem, v přítomnosti trifenylofosfinu ve vhodném rozpouštědle, například v etheru s případným následným odstraněním ochranných skupin.

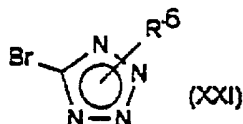
- 5 Sloučeniny obecného vzorce XIX je možno připravit redukcí odpovídajících aldehydů po ochraně aldehydové skupiny v poloze ortho vzhledem k R^1 .

- 10 Sloučeniny obecného vzorce XI, v nichž R^2 znamená skupinu B a $x = 0$, je možno připravit tak, že se uvede do reakce příslušný 1-fluor-4-nitrobenzen s 1H-tetrazolem ve vhodném rozpouštědle při zvýšené teplotě s následnou redukcí nitroskupiny katalytickou hydrogenací a s následnou přeměnou výsledné aminoskupiny na alkoholovou funkci působením kyseliny dusité.

- 15 Sloučeniny obecného vzorce III, v nichž R^2 znamená skupinu C ve svrchu uvedeném významu, je možno připravit tak, že se uvede do reakce sloučenina obecného vzorce XX



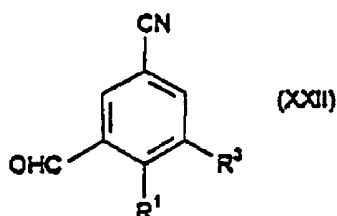
- 20 se sloučeninou obecného vzorce XXI



- 25 v přítomnosti katalyzátoru na bázi palladia (O), například tetrakis(trifenylofosfin)palladia (O) ve vhodném rozpouštědle, například etheru, jako dimethoxyethanu, při zvýšené teplotě.

- Sloučeniny obecného vzorce XXII je možno připravit obdobným způsobem jako sloučeniny obecného vzorce V svrchu.

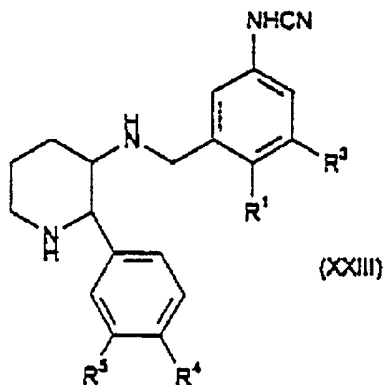
- 30 Sloučeniny obecného vzorce III, v nichž R^2 znamená skupinu C ve svrchu uvedeném významu, $x = 0$ a R^6 znamená atom vodíku, je také možno připravit tak, že se uvedou do reakce sloučeniny obecného vzorce XXII



- 35 nebo jejich chráněné deriváty s azidem tributylcínu při zvýšené teplotě s případným následným odstraněním ochranných skupin.

Sloučeniny obecného vzorce XXII je možno připravit z příslušného p-hydroxybenzonitrilu a hexamethylentetraminu svrchu popsáným způsobem pro přípravu sloučenin obecného vzorce X ze sloučenin obecného vzorce XI.

- 5 Podle dalšího obecného postupu B je možno připravit sloučeniny obecného vzorce I, v nichž R^2 znamená skupinu A ve svrchu uvedeném významu, $x = 0$ a R^6 znamená aminoskupinu tak, že se uvede do reakce sloučenina obecného vzorce XXIII



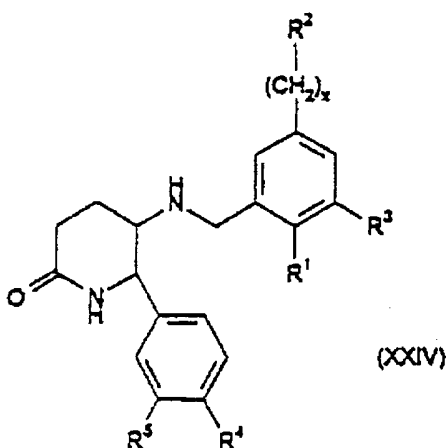
10

s chloridem amonným a azidem sodíku za podmínek, popsáných svrchu pro přípravu sloučenin obecného vzorce III ze sloučenin obecného vzorce XV.

- 15 Sloučeniny obecného vzorce XXIII je možno připravit tak, že se uvedou do reakce sloučeniny obecného vzorce XV se sloučeninami obecného vzorce II za podmínek, které byly svrchu popsány při popisu postupu A.

Podle dalšího obecného postupu C je možno připravit sloučeniny obecného vzorce I tak, že se redukuje sloučeniny obecného vzorce XXIV

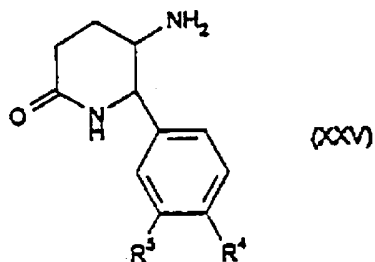
20



působením vhodného redukčního činidla, například hydridu kovu, jako boranu ve vhodném rozpouštědle, například etheru, jako tetrahydrofuranu, při teplotě místnosti.

25

Sloučeniny obecného vzorce XXIV je možno připravit tak, že se uvedou do reakce sloučeniny obecného vzorce III se sloučeninami obecného vzorce XXV



za podmínek, které byly popsány svrchu u postupu A.

- 5 Sloučeniny obecného vzorce XXV jsou známé látky nebo je možno je připravit způsobem pro výrobu známých sloučenin, například podle EP 436 334.

Vhodnými ochrannými skupinami pro hydroxylovou skupinu jsou například benzylové skupiny, které je možno zavést a opět odštěpit známými postupy. Odštěpení je například možno uskutečnit katalytickou hydrogenací.

Aldehydové funkce je možno chránit tvorbou acetalů, které mohou být vytvořeny a pak opět odštěpeny běžnými postupy. Štěpení je například možno uskutečnit hydrolýzou působením kyseliny.

15 Sloučeniny obecných vzorců III, IV, X, XI, XIII, XIV, XV, XVI, XVII, XXIII a XXIV jsou nové látky a tvoří rovněž součást podstaty vynálezu.

20 Sloučeniny obecného vzorce XXIII a XXIV jsou meziprodukty pro výrobu sloučenin obecného vzorce I a současně jsou rovněž účinné jako látky, antagonistující tachykininy a použitelné k léčebným účelům.

25 V případě, že je žádoucí izolovat sloučeninu obecného vzorce I ve formě soli, například ve formě farmaceuticky přijatelné soli, je možno uvést volnou sloučeninu obecného vzorce I do reakce s příslušným množstvím vhodné kyseliny ve vhodném rozpouštědle, například alkoholu, jako methanolu nebo ethanolu, v esteru, jako ethylacetátu, nebo v etheru, jako diethyletheru nebo tetrahydrofuranu.

30 Farmaceuticky přijatelné soli je možno připravit také z jiných solí, včetně jiných farmaceuticky přijatelných solí sloučenin obecného vzorce I běžnými postupy.

Sloučeniny obecného vzorce I je možno snadno izolovat spolu s molekulami rozpouštědla krystalizací nebo odpařením rozpouštědla za vzniku odpovídajících solvátů.

35 V případě, že se požaduje specifický enantiomer sloučeniny obecného vzorce I, je možno tento enantiomer získat například rozdělením odpovídající směsi enantiomerů obecného vzorce I při použití běžných postupů.

40 Je například možno postupovat tak, že se užije příslušná opticky aktivní kyselina ke tvorbě solí se směsí enantiomerů sloučeniny obecného vzorce I. Výslednou směs izomerních solí je pak možno dělit například frakční krystalizací a s takto získaných solí jednotlivých diastereoizomerů je pak možno volnou látku získat běžnou přeměnou solí na volnou bázi.

45 Enantiomer sloučenin obecného vzorce I je také možno přímo syntetizovat z příslušných opticky aktivních meziproduktů při použití běžných postupů.

- Zvláště vhodným způsobem pro výrobu opticky aktivních meziproduktů obecného vzorce II z enantiomerní směsi je frakční krystalizace při použití kyseliny (2R,3R)-bis-(4-methylbenzoyloxy)jantarové. Tímto způsobem je možno získat (S,S)-formu meziproduktu obecného vzorce II z enantiomerní, například racemické, směsi frakční krystalizací se svrchu uvedeným derivátem kyseliny jantarové ve vhodném rozpouštědle, například ve směsi vody a alkoholu, jako vody a ethanolu, s následnou izolací výsledné soli a převedením této soli na odpovídající opticky aktivní volnou bázi běžným způsobem, například při použití vodného amoniaku. Tento postup je nový a tvoří proto rovněž součást podstaty vynálezu.
- Soli meziproduktu obecného vzorce II včetně soli s 2-fenylpiperidin-3-ylaminem a kyselinou (2R,3R)-bis(4-methylbenzoyloxy)jantarovou jsou nové látky a proto rovněž tvoří součást podstaty vynálezu.
- Specifické enantiomery sloučenin obecného vzorce I je možno připravit také tak, že se chromatografuje odpovídající směs enantiomerů na chirálním sloupci, například při použití chirální preparativní HPLC.
- Specifické diastereoizomery sloučenin obecného vzorce I je možno připravit běžnými postupy, například syntézou z příslušného asymetrického výchozího materiálu při použití popsaných postupů nebo přeměnou směsi izomerů sloučeniny obecného vzorce I na příslušné diastereoizomerní deriváty, například soli, které je možno dělit běžnými postupy, jako chromatografií nebo frakční krystalizací. Tyto látky je možno od sebe oddělit bez nutnosti tvorby dalších derivátů.
- Standardní postupy pro dělení jsou uvedeny například v publikaci Stereochemistry of Carbon Compounds, E. L. Eliel, McGraw Hill, 1962, a Tablets of Resolving Agents, S. H. Wilen.
- Různé svrchu popsané obecné postupy je možno použít pro zavedení požadovaných skupin v jakémkoliv stupni tvorby výsledných látek a je zřejmé, že tyto obecné postupy je možno kombinovat různým způsobem na vícestupňové postupy. Postup jednotlivých reakcí v takových postupech je ovšem nutno volit tak, aby reakčními podmínkami nebyly ovlivněny v molekule ty skupiny, jejichž přítomnost je žádoucí ve výsledném produktu.
- Praktické provedení vynálezu bude osvětleno následujícími příklady, v nichž je popsána příprava meziproduktů i výsledných produktů, které však nemají sloužit k omezení rozsahu vynálezu. Všechny teploty jsou uvedeny ve stupních Celsia. Rychlá chromatografie na sloupci, FCC, byla uskutečněna na oxidu křemičitém (Merck 9385).

40 Příklady provedení vynálezu

Meziprodukt 1

45 4-tetrazol-1-yl-fenol

- Do míchaného roztoku 0,1 mol p-aminofenolu ve 140 ml ledové kyseliny octové se při teplotě 70 - 75 °C pod dusíkem přidá 0,1 ml triethylortomravenčanu. Vzniklá směs se míchá při stejné teplotě 4 hodiny a pak se po částech přidá 0,32 mol azidu sodného. Reakce probíhá dalších 18 hodin, pak se reakční směs zchladí na teplotu místnosti, vlije se do 400 ml vody a extrahuje se třikrát 400 ml diethyléteru a jedenkrát 400 ml etylacetátu. Po sušení nad síranem hořečnatým, filtrací a zahuštění vznikne tmavě hnědý zbytek, který se rozetře s 200 ml směsí etanolu a dietyléteru v poměru objemů 1 : 1. Filtrací vznikne výsledná sloučenina s výtěžkem 30. T.l.c (éter) Rf 0,65.

Meziprodukt 2

4-(5-metyltetrazol-1-yl)fenol

- 5 Podle postupu, uvedeného v předchozí části pro přípravu meziproduktu 1, a za použití 0,05 mol p-aminofenolu, 0,05 mol trietylorthoacetátu a 0,16 mol azidu sodného se připraví tmavě hnědá pevná látka výsledné sloučeniny s výtěžkem 8 %.
T.l.c. (éter) Rf 0,8.

10

Meziprodukt 3

4-(5-etyltetrazol-1-yl)fenol

- 15 Podle postupu, uvedeného v předchozí části pro přípravu meziproduktu 1, a za použití 0,05 mol p-aminofenolu, 0,05 mol trietylortopropionátu a 0,16 mol azidu sodného se připraví tmavě hnědá pevná látka výsledné sloučeniny s výtěžkem 9 %.
T.l.c (éter) Rf 0,72.

20

Meziprodukt 4

4-(5-propyltetrazol-1-yl)fenol

- 25 Podle postupu, uvedeného v předchozí části pro přípravu meziproduktu 1, a za použití 6 g p-aminofenolu, 8,1 g trimetylortobutyátu a 10 g azidu sodného se připraví 0,55 g tmavě hnědé kapaliny výsledné sloučeniny.
T.l.c. (éter/dichlormetan, (1:9)) Rf 0,27.

30

Meziprodukt 5

2-hydroxy-5-tetrazol-1-yl-benzaldehyd

- 35 Roztok 0,01 mol 4-tetrazol-1-yl fenolu ve 20 ml kyseliny trifluoroctové a 0,04 mol hexametylentetraminu se 18 hodin zahřívá při teplotě 70 °C, zchladí se na teplotu místnosti a reakce se ukončí přidáním 50 ml 2N roztoku kyseliny sírové. Směs se extrahuje třikrát 100 ml etylacetátu a suší se nad síranem hořečnatým. Po filtraci a zahuštění vznikne zbytek, který se čistí po absorpci na sloupec rychlou chromatografií při eluci směsí dichlormetanu a metanolu
40 v poměru 9:1 za vzniku výsledné sloučeniny s výtěžkem 30 %.
T.l.c. (dichlormetan/metanol (9:1)) Rf 0,6.

Meziprodukt 6

45

2-hydroxy-5-(5-metyltetrazol-1-yl)benzaldehyd

- Podle postupu v přípravě meziproduktu 5 a použitím 3,97 mmol 4-(5-metyltetrazol-1-yl)fenolu jako výchozí sloučeniny se připraví bleděžlutá pevná látka výsledné sloučeniny s výtěžkem
50 70 %.
T.l.c. (dichlormetan/metanol (9:1)) Rf 0,9.

Meziprodukt 7

5-(5-etyltetrazol-1-yl)-2-hydroxybenzaldehyd

- 5 Podle postupu v přípravě meziproduktu 5 a použitím 4,73 mmol 4-(5-etyltetrazol-1-yl)fenolu jako výchozí sloučeniny se připraví bílá pevná látka výsledné sloučeniny s výtěžkem 50 %.
T.l.c. (dichlormetan/metanol (9:1)) Rf 0,9.

10 Meziprodukt 8

2-hydroxy-5-(5-propyltetrazol-1-yl)benzaldehyd

- 15 Podle postupu v přípravě meziproduktu 5 a použitím 0,55 g 4-(5-propyltetrazol-1-yl)fenolu jako výchozí sloučeniny se připraví 0,3 g bleděžluté kapaliny výsledné sloučeniny.
T.l.c. (éter/dichlormetan (1:9)) Rf 0,41.

Meziprodukt 9

20

5-(5-cyklopropyltetrazol-1-yl)-2-hydroxybenzaldehyd

- 25 Podle postupu v přípravě meziproduktu 5 a použitím 1,5 g 4-(5-cyklopropyltetrazol-1-yl)fenolu jako výchozí sloučeniny se připraví 810 mg bílé pevné látky výsledné sloučeniny o teplotě tání 96 °C.

Meziprodukt 10

30 2-hydroxy-5-(5-metylsulfanyltetrazol-1-yl)benzaldehyd

- Podle postupu v přípravě meziproduktu 5 a použitím 10,64 g 4-(5-metylsulfanyltetrazol-1-yl)fenolu jako výchozí sloučeniny se připraví 5,0 g bílé pevné látky výsledné sloučeniny.
T.l.c. (dichlormetan), Rf 0,35.

35

Meziprodukt 11

2-hydroxy-5-(5-fenyltetrazol-1-yl)benzaldehyd

40

- Podle postupu v přípravě meziproduktu 5 a použitím 2,32 g 4-(5-fenyltetrazol-1-yl)fenolu jako výchozí sloučeniny se připraví 1,75 g bílé pevné látky výsledné sloučeniny.
T.l.c. (5% etylacetát/dichlormetan), Rf 0,6.

45

Meziprodukt 12

3-fluor-2-hydroxy-5-(5-metyltetrazol-1-yl)benzaldehyd

- 50 Podle postupu v přípravě meziproduktu 5 a použitím 2,8 g 2-fluor-4-(5-metyltetrazol-1-yl)fenolu jako výchozí sloučeniny se připraví 2,2 g bílé pevné látky výsledné sloučeniny.
T.l.c. (cyklohexan/ethylacetát (1:1)), Rf 0,7.

Meziprodukt 13

2-hydroxy-5-(5-trifluormetyltetrazol-1-yl)benzaldehyd

- 5 Podle postupu v přípravě meziproduktu 5 a použitím 45 mmol 4-(5-trifluormetyltetrazol-1-yl)fenolu jako výchozí sloučeniny se připraví 8,8 g bleděžluté pevné látky.
T.l.c. (hexan/éter (2:1)), Rf 0,36.

10 Meziprodukt 14

2-metoxy-5-tetrazol-1-yl-benzaldehyd

- 15 Do roztoku 2,63 mmol 2-hydroxy-5-tetrazol-1-yl-benzaldehydu v 5 ml dimethylformamidu se přidá 3,95 mmol uhličitanu draselného a 3,95 mmol jodmetanu a směs se 2 hodiny míchá v atmosféře dusíku. Po vlití reakční směsi do 100 ml vody vznikne bílá pevná látka, která se čistí filtrací za vzniku výsledné sloučeniny s výtěžkem 67 %.
T.l.c. (éter), Rf 0,45.

- 20 Podle postupu přípravy meziproduktu 14 se vyrobí:

Meziprodukt 15

25 2-metoxy-5-(5-metyltetrazol-1-yl)-benzaldehyd

- Za použití 2,79 mmol 2-hydroxy-5-(5-metyltetrazol-1-yl)benzaldehydu jako výchozí sloučeniny vzniknou bílé jehličkovité krystaly výsledné sloučeniny s výtěžkem 42 %.
T.l.c. (dichlormetan/metanol (9:1)) Rf 0,5.

30

Meziprodukt 16

5-(5-etyltetrazol-1-yl)-2-metoxybenzaldehyd

35

- Za použití 2,84 mmol 5-(5-etyltetrazol-1-yl)-2-hydroxybenzaldehydu jako výchozí sloučeniny vznikne bílá pevná látka výsledné sloučeniny s výtěžkem 67 %.
T.l.c. (éter) Rf 0,4.

40

Meziprodukt 17

2-metoxy-5-(5-propyltetrazol-1-yl)benzaldehyd

- 45 Za použití 300 mg 2-hydroxy-5-(5-propyltetrazol-1-yl)benzaldehydu jako výchozí sloučeniny vznikne 265 mg bílé pevné látky výsledné sloučeniny.
T.l.c. (éter) Rf 0,27.

Meziprodukt 18

5-(5-cyklopropyltetrazol-1-yl)-2-metoxybenzaldehyd

- 5 Za použití 800 mg 5-(5-cyklopropyltetrazol-1-yl)-2-hydroxybenzaldehydu jako výchozí sloučeniny vznikne 800 mg bílé pevné látky výsledné sloučeniny o teplotě tání 142 °C.

Meziprodukt 19

10

2-metoxy-5-(5-metalsulfanyltetrazol-1-yl)benzaldehyd

- Za použití 5,0 g 2-hydroxy-5-(5-metylsulfanyltetrazol-1-yl)benzaldehydu jako výchozí sloučeniny vznikne 2,1 g žluté pevné látky výsledné sloučeniny.
15 T.l.c. (etylacetát) Rf 0,8.

Meziprodukt 20

- 20 2-metoxy-5-(5-fenyltetrazol-1-yl)benzaldehyd

- Za použití 0,636 g 2-hydroxy-5-(5-fenyltetrazol-1-yl)benzaldehydu jako výchozí sloučeniny vznikne 0,575 g žluté pevné látky výsledné sloučeniny.
T.l.c. (5% etylacetát/dichlormetan) Rf 0,55.

25

Meziprodukt 21

- 30 2-metoxy-5-(5-metylimino-4,5-dihydropyridazol-1-yl)benzaldehyd

- Za použití 0,5 g 1-(3-[1,3]dioxolan-2-yl-4-metoxyfenyl)-1H-tetrazol-5-ylaminu jako výchozí sloučeniny vznikne 0,15 g pevné látky výsledné sloučeniny.
T.l.c. (5% metanol/dichlormetan) Rf 0,6.

35

Meziprodukt 22

3-fluoro-2-metoxy-5-(5-metyltetrazol-1-yl)benzaldehyd

- 40 Za použití 2,2 g 3-fluor-2-hydroxy-5-(5-metyltetrazol-1-yl)benzaldehydu jako výchozí sloučeniny vznikne 1,5 g smetanově bílé pevné látky výsledné sloučeniny.
T.l.c. (etylacetát/cyklohexan (1:1)) Rf 0,4.

45 Meziprodukt 23

2-metoxy-5-(5-trifluormetyltetrazol-1-yl)benzaldehyd

- 50 Za použití 1,56 mmol 2-hydroxy-5-(5-trifluormetyltetrazol-1-yl)benzaldehydu jako výchozí sloučeniny vznikne 0,48 g žluté pevné látky výsledné sloučeniny.
T.l.c. (éter/hexan (2:1)) Rf 0,38.

Meziprodukt 24

2-etoxy-5-tetrazol-1-ylbenzaldehyd

- 5 Za použití 2,6 mmol 2-hydroxy-5-tetrazol-1-ylbenzaldehydu a etyljodidu jako výchozích sloučenin vznikne 0,52 g žluté pevné látky výsledné sloučeniny.
 $v_{\max}(\text{KBr}) 1677 \text{ cm}^{-1}$

10 Meziprodukt 25

2-izopropoxy-5-tetrazol-1-ylbenzaldehyd

- 15 Za použití 2,6 mmol 2-hydroxy-5-tetrazol-1-ylbenzaldehydu a izopropyljodidu jako výchozích sloučenin vznikne 0,40 g žluté pevné látky výsledné sloučeniny.
 $v_{\max}(\text{KBr}) 1681 \text{ cm}^{-1}$

Meziprodukt 26

20

[2S]-fenylpiperidin-[3S]-ylamin-[2R,3R]-bis(4-metylbenzoyloxy)sukcinát (1:1)

- Do míchaného racemického roztoku 66 g 2-fenylpiperidin-3-ylaminu v 5,21 ml etanolu a 783 ml vody se při teplotě 60 °C během 5 minut po částech přidá 143 g kyseliny (2R,3R)-bis-(4-metylbenzoyloxy)jantarové. Roztok se míchá 0,5 hodiny při teplotě 60 - 70 °C a pak se přes noc zchladí na teplotu místnosti. Pevný podíl v množství 80 g se oddělí a suší ve vakuu při teplotě 70 °C. Po opakované krystalizaci 10 g vzorku z 510 ml etanolu a 90 ml vody vznikne 7,6 g téměř bezbarvých krystalů výsledné sloučeniny o teplotě tání 169 - 171 °C.

- 30 Pro $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2 \cdot \text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_8 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$:
 $[\alpha]^{20}_{\text{D}} \alpha = +34,3^\circ$

Vypočteno: C 62,6; H 6,2; N 4,5;
 Nalezeno: C 62,2; H 6,4; N 4,7.

35

Podle postupu přípravy meziproduktu 26 se vyrobí:

Meziprodukt 27

40

2S-(4-fluorfenyl)piperidin-3S-ylamin-2R,3R-bis-(4-metylbenzoyloxy)sukcinát

Použitím 1,0 g racemického 2-(4-fluorfenyl)piperidin-3-ylaminu a 2,0 g kyseliny (2R,3R)-bis-(4-metylbenzoyloxy)jantarové vznikne 803,5 mg bílé krystalické pevné látky.

45

δ (CD_3OD): 1,5 - 2,2 (m, 5H), 2,4 (s, 6H), 2,85 - 3,05 (m, 1H), 3,5 - 3,6 (m, 1H), 4,27 (d, 1H, $J = 2\text{ Hz}$), 5,86 (s, 2H), 7,0 (t, 2H, $J = 8,7\text{ Hz}$), 7,3 (d, 4H, $J = 8,5\text{ Hz}$), 7,45 (dd, 2H, $J = 8,7$ a 5 Hz).

- 50 Po absorpci na sloupec Chiracel-OD-H se vysokofrekvenční rychlou chromatografií při eluci roztokem hexanu, obsahujícím 2 % izopropylalkoholu prokázal pouze jeden enantiomer ($t_{\text{R}} = 35,83$ minut).
 T.l.c. (cyklohexan/ethylacetát (9:1)) R_f 0,36.

Meziprodukt 28

[2S]-fenylpiperidin-[3S]-ylamin

5 Do 100 ml 0,880% vodného roztoku amoniaku se přenese 6,9 g [2S]-(4-fluorfenyl)piperidin-[3S]-ylaminu kyseliny [2S,3S]-bis-(4-metylbenzyloxy)jantarové (1 : 1) a reakční směs se několik minut protřepává. Vzniklý bazický roztok se třikrát extrahuje 150 ml chloroformu, suší se nad síranem sodným a zahustí se ve vakuu za vzniku 1,85 g bezbarvého oleje výsledné sloučeniny.

10

$[\alpha]^{20}_D$ (hydrochlorid) = + 65,48° (C = 0,006 g/ml).

^1H NMR (hydrochlorid, D_2O): δ 2,05 (m, 2H), 2,30 (m, 2H), 3,36 (m, 1H), 3,74 (m, 1H), 4,16 (q, 1H, J = 4 Hz), 4,99 (d, 1H, J = 4Hz), 7,45 (m, 2H), 7,59 (m, 3H).

15

K analýze vysokofrekvenční rychlou chromatografií se použil 50 mg vzorek volných bází, podobně jako jeho trifluoracetylový analog. Vzorek se rozpustí ve 4 ml acetonitrilu a na roztok se působí 0,4 ml 1-(trifluoracetyl)imidazolu. Roztok se míchá 1 hodinu při teplotě 65 °C, zahustí se ve vakuu a zbytek se rozpustí v 5 ml dichlormetanu. Organická vrstva se promyje 2 ml ředěné kyseliny sírové a pak se organická vrstva zahustí a rozpustí ve směsi hexanu a izopropylalkoholu v poměru 98 : 2. Tento roztok se aplikuje na sloupec chiracel-OD chirální vysokofrekvenční kapalinové chromatografie. Chirální HPLC (sloupec Chiracel-OD, šarže č. 09-02-20709, eluční činidlo: hexan-izopropylalkohol 98:2, rychlost průtoku 1 ml/min, detekce uv 230 nm, teplota 40 °C) doba retence 12,93 minut.

25

Meziprodukt 29

N-(4-benzyloxyfenyl)-2,2,2-trifluoracetamid

30

Na směs 0,19 mol 4-benzyloxyanilinhydrochloridu v 750 ml dichlormetanu se pod dusíkem při teplotě 0 °C působí přidáváním po kapkách 27,6 ml anhydridu kyseliny trifluoroctové, a pak 60 ml triethylaminu. Po 24 hodinách se směs vlije do 1,5 l t-butylmethyléteru a promyje se 1 l 2N kyseliny chlorovodíkové. Organický podíl se suší nad síranem hořečnatým a odpařuje se ve vakuu za vzniku 52,3 g bílé pevné látky výsledné sloučeniny.

35

T.l.c. (cyklohexan/etylacetát (9:1)) Rf 0,36.

Meziprodukt 30

40

trans-6-(3-bromfenyl)-5-nitropiperidin-2-on

Pod refluxem se 18 hodin zahřívá směs 82,20 g 3-brombenzaldehydu, 65,3 metyl-4-nitrobutyrátu a roztoku 68,5 g acetátu amonného ve 400 ml etanolu. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a vzniklá směs se rozetře se 400 ml etanolu za vzniku 97,46 g bílé pevné látky výsledné sloučeniny.

45

NMR (CDCl_3): δ 2,30 (1H, m), 2,55 (3H, m), 4,70 (1H, m), 5,25 (1H, m), 6,7 (1H, s), 7,2 - 7,6 (4H, m).

50

Podle postupu přípravy meziproduktu 30 se vyrobí:

Meziprodukt 31

trans-6-(4-metoxyfenyl)-5-nitropiperidin-2-on

- 5 Za použití 5 g p-anisaldehydu a 5,4 g metyl-4-nitrobutyrátu vznikne 7,37 g bílého prášku výsledné sloučeniny.
T.l.c. (etylacetát), Rf 0,35.

10 Meziprodukt 32

trans-6-(3-brom-4-metylfenyl)-5-nitropiperidin-2-on

- 15 Za použití 30 g 3-brom-4-metylbenzaldehydu a 22,17 g metyl-4-nitrobutyrátu vznikne 24,5 g hnědého prášku výsledné sloučeniny.
T.l.c. (etylacetát), Rf 0,4.

Meziprodukt 33

20

6-(3-chlorfenyl)-5-nitropiperidin-2-on

- Za použití 5 g 3-chlorbenzaldehydu a 5,23 g metyl-4-nitrobutyrátu vznikne 6,84 g bílého prášku výsledné sloučeniny.
25 T.l.c. (etylacetát), Rf 0,55.

Meziprodukt 34

30

6-(3-bromfenyl)piperidin-2,5-dion

- Do míchaného roztoku 96,3 g trans-6-(3-bromfenyl)-5-nitropiperidin-2-onu v 500 ml dichlor-
metanu a 500 ml metanolu se přidá 38,7 g t-butoxidu draselného. Vzniklá reakční směs se
zchladí na teplotu -70 °C a za stálého míchání se 7 hodin nechá energicky probublávat ozonem.
35 Po probublávání dusíkem se do směsi přidá 500 ml fosforečnanového pufru s pH 6,5. Po přidání
120 g thiosulfátu sodného a 500 ml vody se vzniklá směs míchá a mícháním se přes noc nechá
ohřát na teplotu místnosti. Proveďte se zkouška na peroxidy a pak se směs třikrát extrahuje
600 ml dichlormetanu. Sloučené organické extrakty se promyjí 500 ml vody a následně 500 ml
nasyceného roztoku chloridu sodného. Po sušení nad síranem hořečnatým se vzniklý zbytek
40 odpařuje ve vakuu. Rozetřením s éterem a hexanem vznikne 70,0 g bílé pevné látky výsledné
sloučeniny.
T.l.c. (etylacetát) Rf 0,43.

Podle postupu přípravy meziproduktu 34 se vyrobí:

45

Meziprodukt 35

6-(4-metoxyfenyl)piperidin-2,5-dion

50

- Za použití 7,37 g trans-6-(4-metoxyfenyl)-5-nitropiperidin-2-onu vznikne 5,53 g žlutého
prášku výsledné sloučeniny.
T.l.c. (etylacetát) Rf 0,3.

Meziprodukt 36

6-(3-brom-4-metylfenyl)piperidin-2,5-dion

5

Za použití 24,5 g trans-6-(3-brom-4-metylfenyl)-5-nitropiperidin-2-onu vznikne 19,9 g hnědého oleje výsledné sloučeniny.

T.l.c. (etylacetát) Rf 0,45.

10

Meziprodukt 37

6-(3-chlorfenyl)piperidin-2,5-dion

15

Za použití 6,8 g 6-(3-chlorfenyl)-5-nitropiperidin-2-onu vznikne 5,27 g bílé pevné látky výsledné sloučeniny.

T.l.c. (etylacetát) Rf 0,47.

20

Meziprodukt 38

6-(3-bromfenyl)piperidin-2,5-dion-5-oxim

25

Pod dusíkem se při teplotě místnosti míchá směs 38,2 g 6-(3-bromfenyl)piperidin-2,5-dionu a 19,8 g hydroxylaminhydrochloridu ve 300 ml pyridinu a po 4 hodinách se směs odpaří ve vakuu. Surová směs se rozdělí do 200 ml chloroformu a 200 ml vody a přidáním přibližně 300 ml 8% roztoku uhličitanu sodného se přivede na bazické pH. Po extrakci dvakrát 300 ml chloroformu se sloučené organické extrakty promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného a odpařují se ve vakuu. Rozetřením s éterem vznikne 34,9 g žluté pevné látky výsledné sloučeniny.

30

T.l.c. (etylacetát) Rf 0,44, 0,28, E/Z směs.

Podle postupu přípravy meziproduktu 38 se vyrobí:

35

Meziprodukt 39

6-(4-metoxyfenyl)piperidin-2,5-dion-5-oxim

40

Za použití 5,27 g 6-(4-metoxyfenyl)piperidin-2,5-dionu a 3,34 g hydroxylaminu jako výchozích sloučenin vznikne 4,38 g bledě hnědého prášku výsledné sloučeniny.

T.l.c. (etylacetát) Rf 0,34, 0,21.

Meziprodukt 40

45

6-(3-brom-4-metylfenyl)piperidin-2,5-dion-5-oxim

Za použití 19,7 g 6-(3-brom-4-metylfenyl)piperidin-2,5-dionu a 9,77 g hydroxylaminhydrochloridu jako výchozích sloučenin vznikne 6,37 g žluté pevné látky výsledné sloučeniny.

50

T.l.c. (etylacetát) Rf 0,56.

Meziprodukt 41

6-(3-chlorfenyl)piperidin-2,5-dion-5-oxim

- 5 Za použití 5,27 g 6-(3-chlorfenyl)piperidin-2,5-dionu a 3,27 g hydroxylaminhydrochloridu jako výchozích sloučenin vznikne 4,57 g žlutého prášku výsledné sloučeniny.
T.l.c. (etylacetát) Rf 0,55, 0,33 E/Z směs.

10 Meziprodukt 42

cis-2-(3-bromfenyl)piperidin-3-ylamin

- 15 Do baňky, obsahující 6,17 g chloridu zirkoničitého, zchlazeného na teplotu 0 °C, se přidá pod dusíkem 100 ml bezvodého tetrahydrofuranu. Po přidání 4,0 g borhydridu sodného se za stálého míchání ohřeje během 15 minut na teplotu místnosti. Po kapkách se přidá suspenze 6-(3-bromfenyl)piperidin-2,5-dion-5-oximu v 50 ml bezvodého tetrahydrofuranu a směs se 18 hodin míchá při teplotě místnosti. Po opatrném přidání 10 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové v 60 ml metanolu se směs zahřívá 3 hodiny pod refluxem a pak se odpařuje ve vakuu. Vzniklý
20 zbytek se rozdělí do roztoku 40 ml 0,88% amoniaku ve 200 ml vody a 100 ml chloroformu. Vodný podíl se třikrát extrahuje 100 ml chloroformu. Sloučené organické extrakty se suší nad síranem sodným a odpařují se za vzniku oleje, který se rozpustí v 50 ml etanolu a okyslí přidáním éterového roztoku chlorovodíku. Roztok se odpaří a vzniklý zbytek se znovu
25 roztoku hydroxidu sodného a extrahuje se třikrát 200 ml dichlormetanu. Sloučené organické extrakty se suší nad síranem sodným a odpařují se ve vakuu za vzniku 1,10 g žlutohnědého oleje výsledné sloučeniny.
T.l.c. (dichlormetan/etanol/amoniak (91:8:1)) Rf 0,51.

- 30 Podle postupu přípravy meziproduktu 42 se vyrobí:

Meziprodukt 43

- 35 cis-2-(4-metoxyfenyl)piperidin-3-ylamindichlorid

Za použití 4,18 g 6-(4-metoxyfenyl)piperidin-2,5-dion-5-oximu jako výchozí sloučeniny vznikne 2,07 g bílého prášku výsledné sloučeniny.
T.l.c. (dichlormetan/etanol/amoniak (150:8:1)) Rf 0,1.

40

Meziprodukt 44

cis-2-(3-brom-4-metylfenyl)piperidin-3-ylamin

- 45 Za použití 6,2 g 6-(3-brom-4-metylfenyl)piperidin-2,5-dionu (5-oximu) jako výchozí sloučeniny vzniknou 2,0 g žlutého oleje výsledné sloučeniny.
T.l.c. (dichlormetan/etanol/amoniak (150:8:1)) Rf 0,3.

Meziprodukt 45

cis-2-(3-chlorfenyl)piperidin-3-ylamindichlorid

- 5 Za použití 4,55 g 6-(3-chlorfenyl)piperidin-2,5-dionu-5-oximu jako výchozí sloučeniny vznikne 361 mg bílé pevné látky výsledné sloučeniny.
T.l.c. (dichlormetan/etanol/amoniak (100:8:1)) Rf 0,49.

10 Meziprodukt 46

2-(3-fluor-4-metylfenyl)-3-nitropyridin

- 15 Na roztok 4,24 g 2-chlor-3-nitropyridinu v 47 ml dimetoxyetanu (zbaveného plynu) se působí pod dusíkem 1,547 g tetrakis(trifenyfosfin)palladiem (O) a vzniklý roztok se 0,75 hodin míchá při teplotě místnosti. Na vzniklý roztok se působí roztokem 6,179 g 3-fluor-4-metylfenylborové kyseliny ve 24 ml etanolu (zbaveného plynu) a následně 47 ml 2M vodného roztoku uhličitany sodného za vzniku světle žluté suspenze, která se zahřívá pod refluxem 5 hodin. Po zchlazení na teplotu místnosti se reakční směs zředí 100 ml etylacetátu a vzniklá směs se filtruje a filtrát se
20 promyje dvakrát 100 ml vody a 150 ml nasyceného roztoku uhličitany sodného. Organický podíl se oddělí a vodný roztok se dále extrahuje etylacetátem. Sloučené organické podíly se promyjí 100 ml nasyceného roztoku chloridu sodného, suší se nad síranem hořečnatým a odpařují se za vzniku 12,106 g červenočerného oleje. Rychlou chromatografií na sloupci při eluci směsí cyklohexanu a etylacetátu v poměru 4:1 vznikne 5,55 g žluté pevné látky výsledné sloučeniny.

- 25 Mikroanalýza pro $C_{12}H_9FN_2O_2$:

vypočteno: C 62,07; H 3,91; N 12,07; F 8,18 %.

nalezeno: C 61,58; H 3,92; N 11,80; F 8,2 %.

- 30 Podle postupu přípravy meziproduktu 46 se vyrobí:

Meziprodukt 47

- 35 2-(3-fluorfenyl)-3-nitropyridin

Za použití 6,371 g 2-chlor-3-nitropyridinu a 8,30 g kyseliny 3-fluorfenylborové vznikne 3,39 g žluté krystalické pevné látky výsledné sloučeniny.

- 40 δ (d^6 -DMSO) 7,40 - 7,56 (m, 3H), 7,59 - 7,69 (m, 1H), 7,83 (dd, 1H, J = 8 a 5 Hz), 8,60 (dd, 1H, J = 7,5 a 1,0 Hz), 9,04 (dd, 1H, J = 4,5 a 1,5 Hz).

45 Meziprodukt 48

2-(4-fluorfenyl)-3-nitropyridin

- 50 Za použití 4,60 g 2-chlor-3-nitropyridinu a 5,99 g kyseliny 4-fluorfenylborové vznikne 5,07 g žluté pevné látky výsledné sloučeniny.

δ (d^6 -DMSO) 7,35 (t, 2H, J = 8,5 Hz), 7,62 (dd, 2H, J = 8,5 a 5,5 Hz), 7,71 (dd, 1H, J = 8,0 a 5,0 Hz), 8,48 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 8,94 (d, 1H, J = 0,5 Hz).

Meziprodukt 49

2-(3,4-difluorfenyl)-3-nitropyridin

5 Za použití 2,24 g 2-chlor-3-nitropyridinu a 2,90 g kyseliny 3,4-difluorfenylborové vznikne 2,84 g výsledné sloučeniny.

δ (d^6 -DMSO) 7,46 - 7,55 (m, 1H), 7,62 - 7,89 (m, 3H), 8,64 (dd, 1H, $J = 7,5$ a 1 Hz), 9,06 (d, 1H, $J = 4,5$ Hz).

10

Meziprodukt 50

cis-2-(3-fluoro-4-metylfenyl)-3-piperidinamin

15

Do roztoku 1,592 g oxidu platiny v 10 ml etanolu se opatrně pod dusíkem přidá roztok 5,514 g 2-(3-fluor-4-metylfenyl)-3-nitropyridinu ve 200 ml etanolu. Na směs se působí 16 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové a pod atmosférickým tlakem vodíku se směs 16 hodin míchá při teplotě místnosti. Reakční směs se zředí 150 ml vody, filtruje se a filtrát se odpaří za vzniku 20 bledě žluté pevné látky, která se za důkladného míchání uvede do suspenze v 200 ml chloroformu a 200 ml vody. Zahuštěný roztok amoniaku se přidává, dokud pH vodného podílu nedosáhne asi pH 9. Organický podíl se oddělí, vodný podíl se dvakrát extrahuje 150 ml chloroformu a sloučené organické extrakty se promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného. Po sušení nad síranem hořečnatým se rozpouštědlo odstraní za vzniku 4,316 g čirého nažloutlého 25 hnědého oleje. Po kapalinové chromatografii na sloupci a při eluci směsí dichlormetanu, metanolu a koncentrovaného amoniaku v poměru 95:4:1 vznikne 2,584 voskově bílé pevné látky výsledné sloučeniny.

δ (d^6 -DMSO) 1,3 - 1,8 (m, 4H), 2,2 (s, 3H), 2,55 - 2,68 (m, 1H), 2,85 (d, 1H, $J = 2$ Hz), 3,01 (dm, 1H, $J = 12$ Hz), 2,7 - 3,8 (široké s, 2H), 3,68 (s, 1H), 6,97 - 7,08 (m, 2H), 7,19 (t, 1H, $J = 8$ Hz).

30

Podle postupu přípravy meziproduktu 50 se vyrobí:

35

Meziprodukt 51

cis-2-(3-fluorfenyl)-3-piperidinamin

40 Za použití 3,292 g 2-(3-fluorfenyl)-3-nitropyridinu vznikne 0,584 g výsledné sloučeniny.

Hmotová spektroskopie pro $C_{11}H_{15}FN_2$ 389 ($2M + H^+$), 195 (MH^+).

45 Meziprodukt 52

cis-2-(4-fluorfenyl)-3-piperidinamin

50 Za použití 4,88 g 2-(4-fluorfenyl)-3-nitropyridinu vznikne 3,08 g bezbarvého oleje výsledné sloučeniny.

Hmotová spektrometrie pro $C_{11}H_{15}FN_2$ m/z 195 (MH^+).

Meziprodukt 53

cis-2-(3,4-difluorfenyl)-3-piperidinamin

5

Za použití 2,83 g 2-(3,4-difluorfenyl)-3-nitropyridinu vznikne 1,69 g bledě žlutého oleje výsledné sloučeniny.

Hmotová spektrometrie pro $C_{11}H_{14}F_2N_2$ m/z 213 (MH^+).

10

Meziprodukt 54

kyselina 3,4-difluorfenylborová

15

Do pod dusíkem 10 minut míchaných 1,32 g hoblin hořčíku se během 5 minut přidá 30 ml bezvodého tetrahydrofuranu a pak během 5 minut 7,0 g 1-brom-3,4-difluorbenzenu. Směs se zahřívá pod refluxem 30 minut a následně se zchladí na teplotu místnosti. Pod dusíkem se zchladí se suchým ledem a acetonem na teplotu -78°C roztok 13,65 g tri-izopropylborátu v 80 ml bezvodého tetrahydrofuranu. Předem vytvořený Grignardův roztok se přidá do reakční směsi během 10 minut. Směs se 2 hodiny míchá, a pak se během 45 minut nechá ohřát na teplotu místnosti. Reakce se ukončí přidáním 80 ml 4M roztoku kyseliny chlorovodíkové a při teplotě místnosti se přes noc míchá. Roztok se třikrát extrahuje 100 ml etylacetátu a sloučené organické roztoky se extrahují čtyřikrát 100 ml 1M vodného roztoku hydroxidu sodného. Sloučené bazické vodné roztoky se okyslí přidáním 4M roztoku kyseliny chlorovodíkové na pH 3. Po extrakci třikrát 150 ml etylacetátu se sloučené organické podíly promyjí 200 ml okyseleného nasyceného roztoku chloridu sodného a suší se nad síranem hořečnatým. Odstraněním rozpouštědla vznikne 2,7 g bílé pevné látky výsledné sloučeniny.

30 δ (d^6 -DMSO + D_2O) 7,42 (dt, 1H, $J = 10,5$ a $7,5$ Hz), 7,60 - 7,78 m, 2H).

Meziprodukt 55

trans-5-nitro-6-(4-trifluormetylfenyl)piperidin-2-on

35

Směs 21,21 g acetátu amonného, 19,61 ml 4-trifluormetylbenzaldehydu a 17,5 ml metyl-4-nitrobutyrátu ve 150 ml etanolu se 3,5 hodiny míchá a zahřívá pod refluxem. Po zchlazení na teplotu místnosti se vzniklá oranžová pevná látka filtruje, promyje dvakrát 100 ml etanolu a suší se ve vakuu za vzniku 30,56 g výsledné sloučeniny.

40

Hmotová spektrometrie pro $C_{12}H_{11}F_3N_2O_3$ m/z 5,77 ($2M + H^+$), 306 ($M + NH_4$), 289 (MH^+).

Meziprodukt 56

45

6-(4-trifluormetylfenyl)piperidin-2,5-dion

Do míchané suspenze 20,18 g trans-5-nitro-6-(trifluormetyl)fenylpiperidin-2-onu ve směsi 100 ml dichlormetanu a 100 ml metanolu se pod dusíkem při teplotě místnosti postupně přidá 8,665 g terc.-butoxidu draselného. Vytvořený oranžový roztok se zchladí na teplotu -70°C a roztok se 4 hodiny probublá ozonem a pak 20 minut dusíkem. Do reakční směsi se přidá 200 ml fosforečnanového pufru o pH a 25,1 g pentahydrátu thiosulfátu sodného. Směs se nechá ohřát na

50

teplotu místnosti a extrahuje se čtyřikrát 200 ml etylacetátu za vzniku 15,82 g žluté pevné látky, která se čistí sloupcovou rychlou chromatografií při eluci etylacetátem a pak směsí metanolu a dichlormetanu v poměru 1:15. Vznikne 8,62 g výsledné sloučeniny.

- 5 δ (d^6 -DMSO) 2,56 - 2,67 (m, 2H), 2,68 - 2,73 (m, 2H), 5,14 (široké d, 1H, $J = 2$ Hz), 7,55 a 7,77 (2d, 4H, $J = 8$ Hz pro oba), 8,29 - 8,36 (široké s, 1H).

Meziprodukt 57

10

6-(4-trifluormetylfenyl)piperidin-2,5-dion-5-oxim

- Pod dusíkem se do míchaného roztoku 5,04 g 6-(4-trifluormetylfenyl)piperidin-2,5-dionu přidá 47 ml pyridinu a 8,18 g hydroxylaminhydrochloridu. Směs se 21 hodin zahřívá pod refluxem, zchladí se na teplotu místnosti, vlije se 100 ml 2M vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové a extrahuje se 100 ml etylacetátu. Organický extrakt se třikrát extrahuje 100 ml vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové a sloučený vodný roztok se extrahuje dvakrát 50 ml etylacetátu. Sloučený organický roztok se suší nad síranem hořečnatým a odpařuje se ve vakuu za vzniku 5,84 g surového produktu, který se azeotropicky třikrát destiluje s 50 ml toluenu. Po absorpci na sloupec se produkt čistí rychlou chromatografií při eluci směsí dichlormetanu a metanolu v poměru 12:1 za vzniku 3,26 g směsi neoddělitelných geometrických izomerů v poměru 2:1.

- 25 δ (d^6 -DMSO) pro hlavní izomer: 2,0 - 2,4 (m, 4H), 5,15 (d, 1H, $J = 3,5$ Hz), 7,49 a 7,75 (2d, 4H, $J = 8$ Hz pro oba), 8,39 (d, 1H, $J = 3,5$ Hz), 11,08 (s, 1H).

- $^1\text{H-NMR}$ pro vedlejší izomer: 5,77 (d, 1H $J = 2,5$ Hz), 7,59 a 7,72 (2d, 4H, $J = 8$ Hz pro oba), 8,10 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz), 11,14 (s, 1H).

30 Meziprodukt 58

cis-5-amino-6-(4-trifluormetylfenyl)piperidin-2-on

- Ve směsi 15 ml metanolu a 60 ml etanolu se rozpustí 2,6 g 6-(4-trifluormetylfenyl)piperidin-2,5-on-5-oximu a vzniklá reakční směs se pod dusíkem přidá do 0,05 g dvakrát promyté 25 ml vody a jedenkrát 25 ml etanolu 50% suspenze Raney niklu ve vodě. Směs se 40 hodin hydrogenuje při tlaku vodíku 0,350 MPa a při teplotě místnosti. Po filtraci se filtrát odpaří ve vakuu za vzniku 2,43 g surového produktu. Po absorpci na sloupec se produkt čistí rychlou chromatografií při eluci směsí 10% metanolu a dichlormetanu a následně 10% metanolu, dichlormetanu a 0,5% amoniaku. Vznikne 1,262 g výsledné sloučeniny.

Hmotová spektrometrie pro $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$ m/z 259 (MH^+).

45 Meziprodukt 59

[4-metoxy-3-(2S-fenylpiperidin-3S-ylaminometyl)fenyl]-kyanamid dichlorid

- Do suspenze 0,238 g (3-formyl-4-metoxyfenyl)-kyanamidu v 10 ml dichlormetanu se přidá 0,225 g 2S-fenylpiperidin-3S-ylaminu, 0,5 g triacetoxymorhydridu sodného a 0,14 ml kyseliny octové a směs se míchá 18 hodin pod dusíkem při teplotě místnosti. Na vzniklý roztok se působí 20 ml 8% vodného roztoku uhličitanu sodného a třikrát se extrahuje 30 ml dichlormetanu. Sloučené organické podíly se suší nad síranem sodným a odpařují se ve vakuu. Vzniklý zbytek se

po absorpci na sloupec čistí chromatografií při eluci směsí dichlormetanu, etanolu a amoniaku v poměru 100:10:5. Vzniklý produkt ve formě oleje se rozpustí v 10 ml dichlormetanu a na roztok se působí 3 ml 1M roztoku chlorovodíku v éteru za vzniku vysrážené pevné látky. Rozpouštědlo se odstraní a vzniklý produkt se suší ve vakuu za vzniku 0,175 g bílé pevné látky výsledné sloučeniny o teplotě tání za rozkladu 255 - 258 °C.

Podle postupu přípravy meziproduktu 59 se vyrobí:

10 Meziprodukt 60

cis-5-(2-metoxy-5-tetrazol-1-yl)benzylamino-6-(4-trifluormetylfenyl)piperidin-2-on

15 Za použití 404 mg cis-5-amino-6-(4-trifluormetylfenyl)piperidin-2-onu a 411 g 2-metoxy-5-tetrazol-1-ylbenzaldehydu vznikne 273 mg výsledné sloučeniny.

δ (d^6 -DMSO) 1,59 - 1,86 (m, 3H), 2,16 - 2,31 (m, 1H), 2,35 - 2,46 (m, 1H), 2,95 - 3,09 (m, 1H), 3,53 - 3,82 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 4,78 (s, 1H), 7,12 (d, 1H, $J = 9,5$ Hz), 7,47 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 7,64 - 7,76 (m, 4H), 7,84 (s, 1H), 9,93 (s, 1H).

20

Meziprodukt 61

25 cis-5-[2-metoxy-5-(5-metyltetrazol-1-yl)benzylamino]-6-(4-trifluormetylfenyl)piperidin-2-on

Za použití 207 mg cis-5-amino-6-(4-trifluormetylfenyl)piperidin-2-onu a 155 mg 2-metoxy-5-(5-metyltetrazol-1-yl)benzaldehydu vznikne 217 mg výsledné sloučeniny.

30 Hmotová spektrometrie pro $C_{22}H_{23}F_3N_6O_2$ m/z 461 (MH^+).

Meziprodukt 62

35 4-(5-fenyltetrazol-1-yl)fenol

40 Do suspenze 10,28 g 4-benzolylaminofenylesteru kyseliny octové ve 200 ml acetonitrilu se při teplotě 0 °C přidá 2,62 g azidu sodného. V atmosféře dusíku se po kapkách přidá 6,8 ml anhydridu kyseliny trifluorooctové. Směs se 18 hodin míchá při teplotě místnosti, přidá se 200 ml 35% vodného roztoku amoniaku a směs se 16 hodin míchá. Po extrakci třikrát 150 ml dichlormetanu se organické podíly sloučí, suší se nad síranem sodným a odpařují se ve vakuu. Vzniklé zbytky se čistí po absorpci na sloupec chromatografií při eluci 10% roztokem etylacetátu v dichlormetanu za vzniku 2,5 g pevné látky výsledné sloučeniny.

T.l.c. (5% etylacetát/dichlormetan) R_f 0,28.

45

Meziprodukt 63

N-[1-(3-formyl-4-metoxyfenyl)-1H-tetrazol-5-yl]acetamid

50

Do suspenze 0,5 g 1-(3-[1,3]dioxolan-2-yl-4-metoxyfenol)-1H-tetrazol-5-ylaminu v 5 ml dichlormetanu se postupně přidá 0,53 ml triethylaminu, 0,18 ml anhydridu kyseliny octové a 10 mg dimethylaminopyridinu. Směs se 2 hodiny míchá v atmosféře dusíku, a pak se přidá

10 ml pyridinu a vzniklá reakční směs se 18 hodin míchá. Rozpouštědla se odstraní odpařováním dosucha a zbytek se rozpustí v 10 ml tetrahydrofuranu. Po přidání 10 ml 2N vodného roztoku chlorovodíku se směs míchá 30 minut. Směs se zředí 50 ml dichlormetanu a přidá se 20 ml nasyceného roztoku chloridu sodného. Podíly se oddělí a vodný podíl se dvakrát extrahuje 50 ml dichlormetanu. Organické podíly se sloučí, suší se nad síranem sodným a odpařují se ve vakuu za vzniku zbytku, který se po absorpci na sloupec čistí chromatografií při eluci směsí etylacetátu a dichlormetanu. Oddělí se hlavní produkt, který se nechá krystalizovat rozetřením v éteru za vzniku 155 mg žluté pevné látky výsledné sloučeniny.
T.l.c. (5% metanol/dichlormetan) Rf 0,3.

Meziprodukt 64

1-(3-[1,3]dioxolan-2-yl-4-metoxyfenyl)-1H-tetrazol

Do suspenze 8 g 2-metoxy-5-tetrazol-1-yl-benzylaldehydu ve 400 ml toluenu se přidá 8 ml etylenglykolu a 50 mg kyseliny paratoluensulfonové. Směs se při dodržování Dean-Starkých podmínek 12 hodin zahřívá pod refluxem a v atmosféře dusíku, dokud se neukončí vývoj vody. Směs se nechá zchladit, kapalina se dekantuje a extrahuje 100 ml 8% vodného roztoku uhličitanu vodného. Pevná látka, vzniklá vysrážením, se rozpustí v 200 ml dichlormetanu a extrahuje se vodným podílem. Vodný podíl se pak extrahuje 100 ml dichlormetanu. Organický podíl se sloučí, suší se nad síranem sodným a odpařuje se ve vakuu. Vznikne 9,12 g žluté pevné látky výsledné sloučeniny.
T.l.c. (5% metanol/metyl-terc.butyléter) Rf 0,5.

Podle postupu přípravy meziproduktu 64 se vyrobí:

Meziprodukt 65

1-(3-[1,3]dioxolan-2-yl-4-metoxyfenyl)-5-metyl-1H-tetrazol

Za použití 400 mg 2-metoxy-5-(5-metyltetrazol-1-yl)benzylaldehydu a 0,32 ml etylenglykolu vznikne 500 mg bledě oranžové pevné látky výsledné sloučeniny s teplotou tání 103 °C.

Meziprodukt 66

1-(3-[1,3]dioxolan-2-yl-4-metoxyfenyl)-5-metyl-sulfanyl-1H-tetrazol

Za použití 2,1 g 2-metoxy-5-(5-metylsulfanyl-tetrazol-1-yl)benzylaldehydu a 9,3 ml etylenglykolu vznikne 2,3 g špinavě bílé pevné látky výsledné sloučeniny.
T.l.c. (etylacetát/cyklohexan (1:1)) Rf = 0,8.

Meziprodukt 67

(2-[1,3]dioxolan-2-yl-4-metoxyfenyl)kyanamid

Do roztoku 9,09 g 1-(3-[1,3]dioxolan-2-yl-4-metoxyfenyl)-1H-tetrazolu v 200 ml bezvodého tetrahydrofuranu se pod dusíkem při teplotě -78 °C přidá 30 ml 1,6 mol dm⁻³ roztoku n-butyllithia v hexanu za vývoje plynného dusíku. Po 5 minutách míchání pod dusíkem se směs nechá během 10 minut ohřát na teplotu 0 °C, a pak se přidá 200 ml 8% vodného roztoku uhličitanu sodného. Po 10 minutách míchání se přidá 150 ml etylacetátu a podíly se oddělí. Vodný podíl se

extrahuje dvakrát 200 ml dichlormetanu, organické podíly se sloučí, suší se nad síranem sodným a odpařují se ve vakuu za vzniku 8,0 g oleje výsledné sloučeniny.
T.l.c. (5% metanol/metylterc.butyléter) Rf 0,7.

5

Meziprodukt 68

1-(3-[1,3]dioxolan-2-yl-4-metoxyfenyl)-1H-tetrazol-5-ylamin

- 10 Do roztoku 7,82 g (2-[1,3]dioxolan-2-yl-4-metoxyfenyl)kyanamidu ve 150 ml dimethylformamidu se přidá 22,8 g chloridu amonného a 18,5 g azidu sodného a vzniklá reakční směs se v atmosféře dusíku míchá 2,5 hodiny při teplotě 80 °C. Po zchlazení směsi se přidá 250 ml nasyceného roztoku chloridu sodného a 100 ml vody a směs se extrahuje třikrát 250 ml a jedenkrát 100 ml dichlormetanu. Organické vrstvy se sloučí, suší se nad síranem sodným a odpařují se
15 ve vakuu. Vzniklý zbytek jako pevná látka se promyje 100 ml éteru a suší se ve vakuu za vzniku 7,2 g světle žluté pevné látky výsledné sloučeniny.
T.l.c. (5% metanol/metyl terc.butyléter) Rf 0,13.

- 20 Meziprodukt 69

5-(5-dimethylaminotetrazol-1-yl)-2-metoxybenzaldehyd

- Při teplotě místnosti se do suspenze 500 mg 1-(3-[1,3]dioxolan-2-yl-4-metoxyfenyl)-1H-tetrazol-5-ylaminu v 5 ml bezvodého tetrahydrofuranu pod dusíkem přidá 2 ml 1,0 M roztoku hexametyldisilazidu sodného v tetrahydrofuranu. Po 5 minutách míchání se přidá 0,15 ml metyljodidu a směs se 10 minut míchá. Přidají se další 2 ml 1,0 M roztoku hexametyldisilazidu sodného v tetrahydrofuranu a směs se míchá 5 minut. Po přidání 0,15 ml metyljodidu se směs
25 18 hodin míchá, přidá se 10 ml 2M vodného roztoku chlorovodíku a reakční směs se míchá
30 30 minut. Po přidání 20 ml nasyceného roztoku chloridu sodného a 50 ml dichlormetanu se vrstvy oddělí a vodný podíl se extrahuje dvakrát 50 ml dichlormetanu. Organické vrstvy se sloučí, suší se nad síranem sodným a odpařují se ve vakuu. Vzniklý zbytek se po absorpci na sloupec čistí chromatografií při eluci 10% roztokem etylacetátu v dichlormetanu za vzniku 230 mg žluté pevné látky výsledné sloučeniny.
35 T.l.c. (5% metanol/dichlormetan) Rf 0,45.

Podle postupu přípravy meziproduktu 69 se vyrobí:

- 40 Meziprodukt 70

5-(5-diethylaminotetrazol-1-yl)-2-metoxybenzaldehyd

- Za použití 0,5 g 1-(3-[1,3]dioxolan-2-yl-4-metoxyfenyl)-1H-tetrazol-5-ylaminu a 0,32 ml etyljodidu ve dvou dávkách se vyrobí 0,224 g žluté pevné látky výsledné sloučeniny.
45 T.l.c. (5% metanol/dichlormetan) Rf 0,5.

Meziprodukt 71

50

(3-formyl-4-metoxyfenyl)kyanamid

Při teplotě 0 °C se do roztoku 0,46 g 1-(3-[1,3]dioxolan-2-yl-4-metoxyfenyl)-1H-tetrazolu v 10 ml tetrahydrofuranu přidá pod dusíkem 1,7 ml 1,6 M roztoku n-butyllithia. Po 5 minutách

míchání se přidá 5 ml ředěného vodného roztoku chlorovodíku a 2 ml acetonu. Směs se 1 hodinu míchá, přidá se 30 ml dichlormetanu a 20 ml 8% vodného roztoku uhličitany sodného. Vrstvy se oddělí, vodná vrstva se třikrát extrahuje 30 ml dichlormetanu a organické vrstvy se sloučí, suší nad síranem sodným a odpařují se za vzniku oranžové pevné látky, která se promyje malým množstvím éteru a cyklohexanu. Po sušení ve vakuu vznikne 0,31 g oranžové pevné látky výsledné sloučeniny.

T.l.c. (5% metanol/metyl terc.butyléter) Rf 0,6.

10 Meziprodukt 72

2-metoxy-5-[5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropyl)-tetrazol-1-yl]benzaldehyd

Do roztoku 100 mg 1-(3-[1,3]dioxolan-2-yl-4-metoxyfenyl)-5-metyl-1H-tetrazolu v 5 ml tetrahydrofuranu se při teplotě -78 °C přidá 0,25 ml 1,6 M roztoku n-butyllithia v hexanu. Po 10 minutách se přidá 0,064 ml anhydridu kyseliny trifluoroctové a při teplotě místnosti se reakční směs míchá pod dusíkem 72 hodin. Po přidání 20 ml 8% vodného roztoku hydrogen-uhličitany sodného se produkt extrahuje třikrát 20 ml dichlormetanu. Sloučené organické podíly se zahustí ve vakuu za vzniku žlutého oleje. Roztok tohoto oleje ve 3 ml acetonu a 3 ml 2N roztoku kyseliny chlorovodíkové se 2 hodiny míchá při teplotě místnosti. Aceton se odstraní ve vakuu a produkt se třikrát extrahuje 20 ml dichlormetanu. Sloučené organické podíly se suší nad síranem sodným a zahustí se ve vakuu za vzniku žluté pryže. Čištěním chromatografií při eluci směsí metanolu a metyl t-butyléteru v poměru 2,5 : 97,5 vznikne 50 mg bledě žluté pevné látky výsledné sloučeniny s teplotou tání 128 °C.

25

Meziprodukt 73

1-(3-[1,3]dioxolan-2-yl-4-metoxyfenyl)-5-metansulfonyl-1H-tetrazol

30

Do roztoku 800 mg 1-(3-[1,3]dioxolan-2-yl-4-metoxyfenyl)-5-metylsulfanyl-1H-tetrazolu v 15 ml chloroformu se pod dusíkem při teplotě místnosti přidá 1,2 g kyseliny m-chlorperbenzoové (MCPBA). Po 3 hodinách se přidá dalších 1,2 g kyseliny m-chlorperbenzoové (MCPBA) a reakční směs se míchá 24 hodin. Po vlití do 200 ml vodného roztoku siřičitanu sodného se reakční směs míchá 30 minut, a pak se třikrát extrahuje 60 ml chloroformu, suší se nad síranem sodným a odpařuje se. Vznikne 800 mg žlutého oleje výsledné sloučeniny. T.l.c. (etylacetát/cyklohexan (1:1)) Rf = 0,5.

35

40 Meziprodukt 74

5-(5-metansulfonyltetrazol-1-yl)-2-metoxybenzaldehyd

Při teplotě místnosti se 1,5 hodiny míchá roztok 800 mg 1-(3-[1,3]dioxolan-2-yl-4-metoxyfenyl)-5-metansulfonyl-1H-tetrazolu ve 13 ml tetrahydrofuranu a 7,5 ml 2N roztoku kyseliny chlorovodíkové. Přidáním 8% roztoku uhličitany sodného se přivede směs na bazické pH a po přidání 50 ml nasyceného roztoku chloridu sodného se směs třikrát extrahuje 50 ml éteru. Po sušení nad síranem sodným a odpařování vznikne 307 mg oranžové pevné látky výsledné sloučeniny.

50 T.l.c. (etylacetát/cyklohexan (1:1)) Rf = 0,5.

Meziprodukt 75

1-(4-benzyloxy-3-fluorfenyl)-5-metyl-1H-tetrazol

- 5 Pod dusíkem se zahřívá na teplotu 75 °C roztok 4-benzyloxy-3-fluorfenylaminu v 50 ml kyseliny octové. Přidá se 10,3 ml triethylortoacetátu a po dalších 45 minutách při teplotě 75 °C se po částech přidá 7,8 g azidu sodného. Směs se zahřívá další 3 hodiny, reakční směs se přes noc zchladí a vlije se do přibližně 500 ml 8% roztoku uhličitanu sodného. Po extrakci třikrát 100 ml dichlormetanu, sušení nad síranem sodným a odpařování se vzniklý zbytek čistí rychlou chromatografií na sloupci při eluci směsí dichlormetanu a metanolu v poměru 995:5 za vzniku 4,6 g pevné látky výsledné sloučeniny.
- 10 T.l.c. (dichlormetan/metanol (995:5)) Rf 0,45.

15 Meziprodukt 76

2-fluor-4-(5-metyltetrazol-1-yl)fenol

- Při teplotě místnosti se hydrogenuje suspenze 4,6 g 1-(4-benzyloxy-3-fluorfenyl)-5-metyl-1H-tetrazolu ve 300 ml etanolu při použití 1,4 g předem redukované suspenze palladia na aktivním uhlí jako 10% pasty tak dlouho, dokud se nezastaví příjem vodíku. Katalyzátor se oddělí filtrací a filtrát se odpaří za vzniku 3,6 g béžové pevné látky výsledné sloučeniny.
- 20 T.l.c. (dichlormetan/metanol (995:5)), Rf 0,45.

25 Meziprodukt 77

(4-benzoxifyfenyl)amid kyseliny cyklopropankarboxylové

- 30 Do míchané roztoku 11,8 g 4-benzyloxyanilinu a 15,33 ml triethylaminu v 60 ml dichlormetanu se během 5 minut po kapkách přidá 4,54 ml cyklopropankarbonylchloridu. Reakční směs se 2 hodiny míchá pod dusíkem při teplotě místnosti. Po zředění roztoku 100 ml 2N kyseliny chlorovodíkové a 200 ml dichlormetanu se organická vrstva promyje 100 ml 2N uhličitanu sodného, 100 ml vody, 50 ml 10% nasyceného roztoku chloridu sodného a sušení probíhá nad bezvodým síranem sodným. Zahustěním ve vakuu vznikne bledě hnědá pevná látka, která se
- 35 třikrát promyje 50 ml dietyléteru za vzniku 12 g bílé pevné látky výsledné sloučeniny o teplotě tání 162 °C.

40 Meziprodukt 78

1-(4-benzyloxyfenyl)-5-cyklopropyl-1H-tetrazol

- Při teplotě 0 °C se do roztoku 15 g (4-benzyloxyfenyl)amidu kyseliny cyklopropankarboxylové a 3,64 g azidu sodného ve 250 ml acetonitrilu po kapkách během 10 minut přidá anhydrid kyseliny trifluormetansulfonové. Reakční směs se pod dusíkem 16 hodin míchá při teplotě místnosti a po přidání 80 ml 10% vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného se oddělí organická vrstva. Vodný podíl se dále extrahuje dvakrát 100 ml etylacetátu, sloučené organické podíly se suší nad bezvodým síranem sodným a zahustí se ve vakuu za vzniku hnědého oleje.
- 45 Po čištění chromatografií při eluci směsí etylacetátu a izohexanu v poměru 1:1 vznikne 2,4 g žluté pevné látky výsledné sloučeniny o teplotě tání 118 °C.
- 50

Meziprodukt 79

4-(5-cyklopropyltetrazol-1-yl)fenol

- 5 Do suspenze 400 mg 10% palladia na aktivním uhlí jako katalyzátoru v 10 ml etanolu se přidá roztok 2,3 g 1-(4-benzyloxyfenyl)-5-cyklopropyl-1H-tetrazolu v 75 ml etanolu a směs se 1 hodinu míchá v atmosféře vodíku. Katalyzátor se oddělí filtrací a roztok se zahustí ve vakuu za vzniku 1,57 g bledě žluté pevné látky výsledné sloučeniny o teplotě tání 184 °C.
- 10 Podle postupu přípravy meziproduktu 79 se vyrobí:

Meziprodukt 80

- 15 4-tetrazol-2-ylfenylamin

Za použití 7,3 g 2-(4-nitrofenyl)-2H-tetrazolu jako výchozí sloučeniny se připraví 5,4 g béžové pevné látky výsledné sloučeniny.

T.l.c. (cyklohexan/etylacetát (3:1)) R_f 0,65.

20

Meziprodukt 81

4-(5-metylsulfanyltetrazol-1-yl)fenol

25

Do roztoku 10 g 1-(4-hydroxyfenyl)-1H-tetrazol-5-thiolu ve 30 ml tetrahydrofuranu se přidá 2,06 g hydroxidu sodného ve 120 ml vody, a pak 3,5 ml metyljodidu. Vzniklá reakční směs se 5 hodin míchá při teplotě místnosti a následně se vlije do 120 ml nasyceného roztoku chloridu sodného, třikrát se extrahuje 60 ml etylacetátu, suší se nad síranem sodným a odpařuje se.

30

Vznikne 10,64 g hnědé pevné látky výsledné sloučeniny.

T.l.c. (dichlormetan/metanol (990:10)) R_f 0,42.

Meziprodukt 82

35

3-nitro-2-p-tolylpyridin

- 40 Za stálého míchání se směs 10,6 g 2-chlor-3-nitropyridinu, 19,69 g kyseliny p-tolylborové a roztoku 0,16 g tetrakis(trifenylfosfin)palladia (O) ve 100 ml 2N roztoku uhličitanu sodného a 100 ml dimetoxyetanu pod dusíkem refluxuje. Po 64 hodinách se směs zchladí a filtruje přes hyflo při eluci dalším množstvím dimetoxyetanu. Filtrát se odpařuje ve vakuu za vzniku oleje, který se rozpustí ve 300 ml éteru a promyje se 300 ml 5N roztoku hydroxidu sodného. Vodný podíl se dvakrát extrahuje 300 ml éteru. Sloučené organické extrakty se promyjí 200 ml vody, dvakrát 100 ml 1N kyseliny chlorovodíkové a nasyceným roztokem chloridu sodného. Po sušení nad síranem hořečnatým a odpařování ve vakuu se vzniklá krystalická pevná látka rozetře s hexanem za vzniku 11,66 g žluté krystalické pevné látky výsledné sloučeniny.

45

T.l.c. (hexan/etylacetát/2:1)) R_f 0,52.

Podle postupu přípravy meziproduktu 82 se vyrobí:

50

Meziprodukt 83

5-(1-etyl-1H-tetrazol-5-yl)-2-metoxybenzaldehyd

- 5 Za použití 620 mg 5-brom-1-etyl-1H-tetrazolu a 0,69 g 3-formyl-4-metoxyfenylborové kyseliny jako výchozích sloučenin se připraví 483 mg bílé pevné látky výsledné sloučeniny.
T.l.c. (éter) Rf 0,2.

10 Meziprodukt 84

5-(1-cyklopropylmetyl-1H-tetrazol-5-yl)-2-metoxybenzaldehyd

- 15 Výsledná sloučenina se připraví ze směsi 1,91 g 5-brom-1-cyklopropylmetyl-1H-tetrazolu s 5-brom-2-cyklopropyl-2H-tetrazolem a s 1,86 g kyseliny 3-formyl-4-metoxyfenylborové. Vznikne 657 mg žluté pevné látky výsledné sloučeniny.

NMR (CDCl₃) δ 0,45 (2H, m), 0,70 (2H, m), 1,3 (1H, m), 4,05 (3H, s), 4,3 (2H, d), 7,2 (1H, d), 8,0 (1H, m), 8,15 (1H, d), 10,55 (1H, s).

20

Meziprodukt 85

cis-2-p-tolylpiperidin-3-ylamin

25

- Za přítomnosti 1,5 g předem redukované suspenze oxidu palladia jako katalyzátoru se při teplotě 23 °C a tlaku 0,1 MPa hydrogenuje míchaný roztok 5,0 g 3-nitro-2-p-tolylpyridinu ve 200 ml etanolu a 15 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové tak dlouho, dokud se nezastaví příjem vodíku. Směs se filtruje přes hyflo, síto hyflo se promyje vodou a filtrát se pak odpařuje ve vakuu. Krystalizací ze směsi izopropanolu a vody vznikne béžová pevná látka, na kterou se působí 2N roztokem hydroxidu sodného a pětkrát se extrahuje 200 ml dichlormetanu. Sloučené organické extrakty se suší nad síranem sodným, odpařují se ve vakuu za vzniku 2,20 g oranžovo-hnědého oleje, který stáním částečně krystalizuje.
T.l.c. (dichlormetan/etanol/amoniak (100:8:1)) Rf 0,43.

35

Meziprodukt 86

(4-benzyloxyfenyl)-(1-chlor-2,2,2-trifluoretyliden)amin

40

- Směs 58,6 g trifenylofosfinu na pryskyřici jako nosiči s koncentrací 3 mmol trifenylofosfinu / 1 g pryskyřice a 800 ml N-(4-benzyloxyfenyl)-2,2,2-trifluoracetamidu v 800 ml tetrachlormetanu se 18 hodin zahřívá pod refluxem v atmosféře dusíku. Směs se nechá zchladit, pak se filtruje, pryskyřice se promyje 1 l dichlormetanu a 1 l éteru. Organické podíly se zahustí ve vakuu za vzniku 20,7 g žluté pevné látky výsledné sloučeniny.
T.l.c. (cyklohexan/etylacetát (9:1)) Rf 0,81

45

Meziprodukt 87

1-(4-benzyloxyfenyl)-5-trifluormetyl-1H-tetrazol

- 5 Za stálého míchání při teplotě 70 °C se do baňky, obsahující 250 ml ledové kyseliny octové, přidá pod dusíkem 66 mmol (4-benzyloxyfenyl)-(1-chlor-2,2,2-trifluoretyliden)aminu. Po 4 minutách se přidá 210 ml azidu sodného a zahřívání pokračuje 3 hodiny. Směs se po zchlazení filtruje, filtrát se vlije do 750 ml vody a extrahuje se třikrát 500 ml dichlormetanu. Sloučené organické extrakty se suší nad síranem sodným a odpařují se ve vakuu. Po absorpci na
- 10 sloupec se vzniklý zbytek čistí rychlou chromatografií při eluci směsí hexanu a etylacetátu v poměru 19:1. Vznikne 14,5 g bílé pevné látky výsledné sloučeniny. T.l.c. (cyklohexan/ethylacetát (19:1)) Rf 0,22.

15 Meziprodukt 88

4-(5-trifluormetyltetrazol-1-yl)fenol

- 20 Za přítomnosti 6 g 10% palladia na aktivním uhlí jako katalyzátoru se při teplotě místnosti a atmosférickém tlaku hydrogenuje roztok 45,3 mmol 1-(4-benzyloxyfenyl)-5-trifluormetyl-1H-tetrazolu ve 100 ml etanolu a 100 ml tetrahydrofuranu. Po 2 hodinách se směs filtruje, filtrát se odpařuje za vzniku 10,4 g béžové pevné látky výsledné sloučeniny. T.l.c. (dichlormetan/etanol/amoniak (200:8:1)) Rf 0,3.

25 Meziprodukt 89

2-metoxy-5-tetrazol-2-ylmethylbenzaldehyd (A) a
2-metoxy-5-tetrazol-1-ylmethylbenzaldehyd (B)

- 30 Při teplotě místnosti se 48 hodin míchá směs 0,5 g 5-brommethyl-2-metoxybenzaldehydu s 0,5 g 5-chlormethyl-2-metoxybenzaldehydem, 306 mg tetrazolu a roztoku 608 µl triethylaminu v 10 ml dichlormetanu. Směs se promyje 20 ml 2N kyseliny chlorovodíkové, 20 ml 2N roztoku uhličitany sodného a suší se nad síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se odstraní za vzniku
- 35 373 mg surového produktu, který se po absorpci na sloupec čistí chromatografií při eluci éterem. Vznikne 103 mg výsledné sloučeniny (A) a 170 mg výsledné sloučeniny (B). T.l.c. (A): (éter) Rf 0,47
(B): (éter) Rf 0,05

40 Meziprodukt 90

2-(4-nitrofenyl)-2H-tetrazol

- 45 Pod dusíkem se na teplotu 100 °C 24 hodin zahřívá směs 20 g 1-fluor-4-nitrobenzenu, 23,5 g uhličitany draselného a roztoku 12 g 1H-tetrazolu v 60 ml dimethylformamidu. V průběhu chlazení se rozpouštědlo odpaří, zbytek se rozpustí ve vodě a čtyřikrát se extrahuje 100 ml dichlormetanu. Po sušení nad síranem sodným a odpařování vznikne oranžová pevná látka, která se po absorpci na sloupec čistí rychlou chromatografií při eluci směsí cyklohexanu a etylacetátu
- 50 v poměru 3:1. Vznikne 6,5 g pevné látky výsledné sloučeniny. T.l.c. (cyklohexan/ethylacetát (3:10)) Rf 0,43.

Meziprodukt 91

4-tetrazol-2-ylfenol

- 5 Suspenze 5,4 g 4-tetrazol-2-ylfenylaminu ve 42 ml vody a 10 ml koncentrované kyseliny sírové se pomalu přidá při teplotě 5 °C do roztoku 2,3 g dusičnanu sodného v 8,5 ml vody. Vzniklý zelený roztok se při stejné teplotě míchá asi 30 minut a pak se na něj působí 50 ml vody a 67 ml koncentrované kyseliny sírové. Po 1 hodině zahřívání na teplotu 120 °C se přidá 170 ml vody. Reakční směs se zchladí, přidá se 100 ml nasyceného roztoku chloridu sodného a třikrát se
 10 extrahuje 100 ml dichlormetanu. Po sušení nad síranem sodným a odpařování vznikne 1,6 g oranžové pevné látky výsledné sloučeniny.
 T.l.c. (etylacetát/cyklohexan (1:1)) Rf 0,55.

15 Meziprodukt 92

2-hydroxy-5-tetrazol-2-ylbenzaldehyd

- Do roztoku 1,6 g 4-tetrazol-2-ylfenolu ve 40 ml kyseliny trifluoroctové se přidá 5,6 g
 20 hexametylentetraminu a vzniklá směs se 24 hodin zahřívá na teplotu 60 °C. V průběhu chlazení se roztok vlije do 100 ml 2N roztoku kyseliny sírové, třikrát se extrahuje 100 ml éteru a suší se nad síranem sodným. Po odpařování a absorpci na sloupec se vzniklý zbytek čistí rychlou chromatografií při eluci dichlormetanem za vzniku 930 mg žluté pevné látky výsledné sloučeniny.
 25 T.l.c. (dichlormetan) Rf 0,56.

Meziprodukt 93

30 2-metoxy-5-tetrazol-2-ylbenzaldehyd

- Do roztoku 930 mg 2-hydroxy-5-tetrazol-2-ylbenzaldehydu v 6 ml dimetylformamidu se při teplotě místnosti přidá 1,06 g uhlíčitanu draselného a 0,5 ml metyljodidu. Směs se 2 hodiny míchá a pak se odpařuje za vzniku oranžové pevné látky, která se rozpustí ve 40 ml vody, třikrát
 35 se extrahuje 30 ml dichlormetanu a suší se nad síranem sodným. Po odpařování a absorpci vzniklého zbytku na sloupec se čistí rychlou chromatografií při eluci dichlormetanem za vzniku 423 mg žluté pevné látky výsledné sloučeniny.
 T.l.c. (etylacetát/cyklohexan (1:1)) Rf 0,44.

40

Meziprodukt 94

2-metoxy-5-(1H-tetrazol-5-yl)benzaldehyd

- 45 Do 500 mg 3-[1,3]dioxolan-2-yl-4-metoxybenzonitrilu se přidá 1,7 g tributylcínazidu, a pak se přidá po částech dvakrát 1,7 g tributylcínazidu. Vzniklá směs se 2 hodiny míchá při teplotě 160 °C a po zchlazení se vzniklý hustý olej rozdělí do 30 ml 2N roztoku hydroxidu sodného a třikrát 30 ml éteru. Vodný podíl se okyslí přidáním koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Směs se třikrát extrahuje 70 ml etylacetátu. Etylacetátové podíly se suší nad síranem hořečnatým
 50 a zahustí se za vzniku 530 mg bledě žluté pevné látky výsledné sloučeniny.

δ CDCl₃ 4,04 (3H, s), 7,18 (1H, d), 8,43 (1H, dd), 8,57 (1H, d), 10,53 (1H, s).

Meziprodukt 95

- 2-metoxy-5-(1-metyl-1H-tetrazol-5-yl)benzaldehyd (A) a
 5 2-metoxy-5-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)benzaldehyd (B)

Po 0,5 hodině míchání směsi 400 mg uhličitany draselného a 400 mg 2-metoxy-5-(1H-tetrazol-5-yl)benzaldehydu v 10 ml dimetylformamidu se do ní přidá 0,18 ml jodmetanu a míchání trvá 20 hodin. Přidá se 20 ml vody a směs se třikrát extrahuje 20 ml etylacetátu. Organické podíly se
 10 suší nad síranem hořečnatým a zahustí se ve vakuu za vzniku 370 mg žluté pevné látky, která se po absorpci na sloupec čistí rychlou chromatografií při eluci petroléterem v poměrech od 1:1 do 0:1. Vznikne 320 mg výsledné sloučeniny (B) a sloučenina (A).

T.l.c. (A): (dichlormetan /etanol/ amoniak (200:8:1)) Rf 0,37

(B): (dichlormetan /etanol/ amoniak (200:8:1)) Rf 0,62.

15

Meziprodukt 96

- 1-cyklopropylmetyl-1H-tetrazol a 2-cyklopropylmetyl-2H-tetrazol

20

Směs 15 g cyklopropylmetylbromidu, 12 g tetrazolu, 23,8 ml triethylaminu a 25 mg 4-dimethylaminopyridinu v 500 ml dichlormetanu se nechá přes noc stát při teplotě místnosti. Směs se promyje 250 ml vody a dvakrát 250 ml 2N vodného roztoku uhličitany sodného. Po sušení nad síranem hořečnatým a zahuštění ve vakuu vznikne 8,0 g směsi v poměru přibližně 1:1 výsledných
 25 sloučenin.

Meziprodukt 97

- 30 5-brom-1-cyklopropylmetyl-1H-tetrazol a 5-brom-2-cyklopropyl-2H-tetrazol

V atmosféře dusíku se do roztoku, zahřívaného pod refluxem, směsi 8,0 g 1-cyklopropylmetyl-1H-tetrazolu a 2-cyklopropylmetyl-2H-tetrazolu v 50 ml kyseliny octové a 100 ml chloroformu po kapkách přidá 21,5 g roztoku bromu ve 20 ml chloroformu. Po 18 hodinách zahřívání se směs
 35 zchladí a odpařuje ve vakuu za vzniku červeného oleje, který se rozpustí ve 200 ml etylacetátu a promyje se vodným roztokem metabisulfitu sodného, 100 ml vody a nasyceným roztokem chloridu sodného. Po sušení nad síranem hořečnatým a odpařování ve vakuu se zbytek rozetře s éterem za vzniku 1,91 g šedé pevné látky výsledné sloučeniny.

T.l.c. (hexan/ethylacetát (9:1)) Rf 0,87.

40

Odpařováním rozetřeného materiálu vznikne druhá část výsledné sloučeniny jako 7,52 g černého oleje.

- 45 Meziprodukt 98

Metylester kyseliny 2-metoxy-5-(tetrazol-1-yl)benzoové

Do míchaného roztoku 1 g metylesteru kyseliny 2-metoxy-5-aminobenzoové a 1,38 ml triethyl-
 50 ortomravenčanu v 8 ml ledové kyseliny octové a 2 ml dimetylformamidu se přidá 0,54 g azidu sodného. Směs se zahřívá na teplotu 79 - 80 °C a po 1,25 hodině se roztok nechá zchladit v lázni ledu a vody. Po pomalém přidání roztoku 0,57 g dusičnanu sodného v 10 ml vody se reakční směs 30 minut míchá, přidá se 40 ml vody a po 2 hodinách se směs filtruje. Vzniklý zbytek jako

bílá pevná látka se promyje vodou a suší se ve vakuu při teplotě 25 °C za vzniku 0,83 g výsledné sloučeniny o teplotě tání 185 - 187 °C.

5 Meziprodukt 99

2-metoxy-5-(tetrazol-1-yl)fenylmetanol

Do míchané a v lázni vody a ledu chlazené suspenze 1 g metylesteru kyseliny 2-metoxy-5-(tetrazol-1-yl)benzoové v 15 ml tetrahydrofuranu se přidá 196 mg borhydridu lithného. Po 2 minutách se přidá během 1 minuty roztok 288 mg metanolu ve 2 ml tetrahydrofuranu. Chladicí lázeň se odstraní a směs se 86 minut míchá. Roztok se zchladí v lázni ledu a vody a přidá se 0,5 až 1 ml 3M vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové za vzniku hustého gelu. Přidá se 5 ml vody, 5 ml 3M vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové a nakonec roztok 325 mg dusičnanu sodného v 1 ml vody. Po 1,25 hodině se přidá 15 ml vody a vzniklý roztok se extrahuje etylacetátem. Organický podíl se dostatečně promyje ředěnou kyselinou chlorovodíkovou a vodou a suší se nad síranem hořečnatým. Odpařováním vznikne žlutá pevná látka, která se míchá s přibližně 3 ml etylacetátu. Filtrací vznikne šedobílá pevná látka, z které po promytí směsí etylacetátu a petroléteru o teplotě varu 60 - 80 °C v poměru 1:1 a sušením vznikne 331 mg výsledné sloučeniny.

NMR δ (d^6 -DMSO) 3,8 (s, 3H), 4,58 (d, 2H, J = asi 8 Hz), 5,34 (t, 1H, J = asi 8 Hz), 7,20 (d, 1H, J = 10 Hz), 7,75 (dd, 1H, J = asi 10 Hz, J = asi 4 Hz), 7,86 (d, 1H, J = asi 4 Hz), 10,01 (s, 1H).

25

Meziprodukt 100

2-metoxy-5-(tetrazol-1-yl)benzaldehyd

Do míchaného roztoku 40 mg 2-metoxy-5-(tetrazol-1-yl)fenylmetanolu v 1 ml tetrahydrofuranu se přidá 77 mg aktivního oxidu manganičitého. Po 30 minutách se směs zahřeje v lázni oleje na teplotu 70 °C. Po dalších 30 minutách se přidá 67 mg oxidu manganičitého. Za další 1 hodinu se směs nechá zchladit a pak se filtruje. Filtrát se odpaří za vzniku 33 mg žluté pevné látky výsledné sloučeniny.

35

NMR δ (d^6 -DMSO) 4,4 (s, 3H), 7,53 (d, 1H, J = asi 10 Hz), 8,12 - 8,23 (m, 2H), 10,12 (s, 1H), 10,40 (s, 1H).

40 Příklad 1

(2-metoxy-5-tetrazol-1-ylbenzyl)-(cis-2-fenylpiperidin-3-yl)amindihydrochlorid

Do roztoku 1,22 mmol cis-2-fenylpiperidin-3-ylaminu a 1,22 mmol 2-metoxy-5-tetrazol-1-ylbenzaldehydu v 25 ml dichlormetanu se přidá 1,70 mmol triacetoxyborhydridu sodného a 2 kapky ledové kyseliny octové. Směs se 18 hodin míchá pod dusíkem při teplotě místnosti, rozpouštědlo se odstraní odpařováním ve vakuu a reakce se ukončí přidáním 20 ml 2N roztoku uhličitanu sodného. Po extrakci třikrát 50 ml etylacetátu se na organické podíly působí 20 ml 2N roztoku kyseliny chlorovodíkové a kyselá část se přivede na bazické pH přidáním 2N roztoku uhličitanu sodného a extrahuje se třikrát 100 ml dichlormetanu. Organické extrakty se suší nad síranem hořečnatým, filtrují se a zahustí ve vakuu za vzniku zbytku, který se po absorpci na sloupec čistí rychlou chromatografií při eluci směsí dichlormetanu, etanolu a amoniaku v poměru 200:8:1. Vznikne bílá pěna, která se rozpustí v 15 ml etanolu. Po působení 2,5 ml 1M roztoku

kyseliny chlorovodíkové v éteru se rozpouštědlo odstraní odpařováním ve vakuu. Vzniklá bílá pevná látka se roztře s izopropanolem a filtruje se za vzniku výsledné sloučeniny o teplotě tání 242 - 243 °C s výtěžkem 49 %.

T.l.c. (dichlormetan/etanol/amoniak (200:8:1)) Rf 0,5.

5

Podle postupu, uvedeném v příkladě 1, se připraví:

Příklad 2

10

(2-metoxy-5-tetrazol-1-ylbenzyl)-([2S,3S])-2-fenylpiperidin-3-yl)amindihydrochlorid

Za použití 0,55 g 2-metoxy-5-(tetrazol-1-yl)benzaldehydu a 0,47 g [2S]-fenylpiperidin-[3S]-ylaminu vznikne bílá pevná látka výsledné sloučeniny o teplotě tání 243 - 244 °C s výtěžkem 81 %.

15

T.l.c. (dichlormetan/etanol/amoniak (200:8:1)) Rf 0,5.

Příklad 3

20

[2-metoxy-5-(5-metyltetrazol-1-ylbenzyl)-(cis-2-fenylpiperidin-3-yl)amindihydrochlorid

Za použití 1,14 mmol 2-metoxy-5-(5-metyltetrazol-1-yl)benzaldehydu vznikne bílá pevná látka výsledné sloučeniny o teplotě tání 247 - 248 °C s výtěžkem 60 %.

25

T.l.c. (dichlormetan/etanol/amoniak (100:8:1)) Rf 0,55.

Příklad 4

30

[5-(5-etyltetrazol-1-yl)-2-metoxybenzyl)-(cis-2-fenylpiperidin-3-yl)amindihydrochlorid

Za použití 1,07 mmol 5-(5-etyltetrazol-1-yl)-2-metoxybenzaldehydu vznikne bílá pevná látka výsledné sloučeniny o teplotě tání 245 - 246 °C s výtěžkem 68 %.

T.l.c. (dichlormetan/etanol/amoniak (200:8:1)) Rf 0,6.

35

Příklad 5

2-metoxy-[5-(5-propyltetrazol-1-yl)benzyl)-(cis-2-fenylpiperidin-3-yl)amindihydrochlorid

40

Za použití 260 mg 2-metoxy-5-(5-propyltetrazol-1-yl)benzaldehydu vznikne 343 mg bílé pevné látky výsledné sloučeniny o teplotě tání 247 - 249 °C.

T.l.c. (dichlormetan/etanol/amoniak (200:8:1)) Rf 0,47.

45

Příklad 6

[2-metoxy-5-(5-metyltetrazol-1-yl)benzyl)-([2S,3S])-2-fenylpiperidin-3-yl)amindihydrochlorid

50

Do roztoku 4,6 mmol [2S]-fenylpiperidin-[3S]-ylaminu a 4,6 mmol 2-metoxy-5-(5-metyltetrazol-1-yl)benzaldehydu v 50 ml dichlormetanu se přidá 6,9 mmol triacetoxborhydridu sodného a 5 kapek ledové kyseliny octové. Směs se 18 hodin míchá pod dusíkem při teplotě místnosti, rozpouštědlo se odstraní odpařováním ve vakuu a reakce se ukončí přidáním 30 ml 2N

roztoku uhličitanu sodného. Po extrakci 50 ml etylacetátu se na organické podíly působí 50 ml 2N roztoku kyseliny chlorovodíkové a kyselá část se přivede na bazické pH přidáním 2N roztoku uhličitanu sodného a extrahuje se třikrát 100 ml dichlormetanu. Organické extrakty se suší nad uhličitanem draselným, filtrují se a zahustí ve vakuu za vzniku zbytku, který se po absorpci na sloupec čistí rychlou chromatografií při eluci směsí dichlormetanu, etanolu a amoniaku v poměru 150:8:1. Vznikne bleděžlutý olej, který se rozpustí v 50 ml etanolu. Po působení 10 ml 1M roztoku kyseliny chlorovodíkové v éteru se rozpouštědlo odstraní odpařováním ve vakuu. Vznikne bílá pevná látka výsledné sloučeniny o teplotě tání 244 - 246 °C s výtěžkem 92 %.

T.l.c. (dichlormetan/etanol/amoniak (150:8:1)) Rf 0,30.

Příklad 7

[2-metoxy-5-(5-trifluormetyltetrazol-1-yl)benzyl]-([2S,3S])-2-fenylpiperidin-3-yl)amin-dihydrochlorid

Směs 1,14 mmol [2S]-fenylpiperidin-[3S]-ylaminu, 1,2 mmol 2-metoxy-5-(5-trifluormetyltetrazol-1-yl)benzaldehydu, 2,37 mmol triacetoxymorhydridu sodného a roztoku 3 kapek ledové kyseliny octové ve 25 ml dichlormetanu se 64 hodin míchá pod dusíkem při teplotě 23 °C. Po přidání 50 ml 2N roztoku uhličitanu sodného se směs třikrát extrahuje 25 ml dichlormetanu. Sloučené organické extrakty se promyjí 50 ml nasyceného roztoku chloridu sodného, suší se nad síranem hořečnatým a odpařují se. Po absorpci na sloupec se zbytek čistí rychlou chromatografií při eluci směsí dichlormetanu, etanolu a amoniaku v poměrech od 400:10:1 do 100:10:1 za vzniku bezbarvého viskózního oleje. Olej se rozpustí v 10 ml metanolu a na roztok se působí přibližně 10 ml 2N éterového roztoku chlorovodíku. Odpařováním ve vakuu a rozetřením s i-propylacetátem vznikne 210 mg bílé pevné látky výsledné sloučeniny.

T.l.c. (dichlormetan/etanol/amoniak (200:10:1)) Rf 0,39.

Optická otáčivost (c 0,003 g/ml vody) +50,35°.

Podle postupu, uvedeného v příkladě 7, se připraví:

Příklad 8

[5-(5-cyklopropyltetrazol-1-yl)-2-metoxybenzyl]-([2S]-fenylpiperidin-3S-yl)amin-dihydrochlorid

Za použití 176 mg [2S]-fenylpiperidin-[3S]-ylaminu a 244 mg 5-(5-cyklopropyltetrazol-1-yl)-2-metoxybenzaldehydu vznikne 300 mg bledě žluté pevné látky výsledné sloučeniny s teplotou tání 272 °C.

T.l.c. (dichlormetan/metanol/kyselina octová/voda (120:15:3:2)) Rf 0,22.

Příklad 9

[2-metoxy-5-(5-metylsulfanyltetrazol-1-yl)benzyl]-([2S]-fenylpiperidin-3S-yl)amin-dihydrochlorid

Za použití 282 mg [2S]-fenylpiperidin-[3S]-ylaminu a 400 mg 2-metoxy-5-(5-metylsulfanyltetrazol-1-yl)benzaldehydu vznikne 484 mg špinavě bílé pevné látky výsledné sloučeniny s teplotou tání 245 °C.

T.l.c. (dichlormetan/metanol/amoniak (945:50:5)) Rf 0,3.

Příklad 10

[2-metoxy-5-(5-fenyltetrazol-1-yl)benzyl]-(2S-fenylpiperidin-3S-yl)amindihydrochlorid

5

Za použití 0,218 mg [2S]-fenylpiperidin-[3S]-ylaminu a 0,35 g 2-metoxy-5-(5-fenyltetrazol-1-yl)benzaldehydu vznikne 0,525 g bílé pevné látky výsledné sloučeniny s teplotou tání 248 - 250 °C.

T.l.c. (dichlormetan/etanol/amoniak (200:8:1)) Rf 0,25.

10

Příklad 11

[2-metoxy-5-(5-metylimino-4,5-dihydrotetrazol-1-yl)benzyl]-(2S-fenylpiperidin-3S-yl)amintrihydrochlorid

15

Za použití 93 mg [2S]-fenylpiperidin-[3S]-ylaminu a 117 mg 2-metoxy-5-(5-metylimino-4,5-dihydrotetrazol-1-yl)benzaldehydu vznikne 200 mg bílé pevné látky výsledné sloučeniny s teplotou tání 260 - 263 °C za rozkladu.

20

T.l.c. (dichlormetan/etanol/amoniak (100:8:1)) Rf 0,05.

Příklad 12

25

N-(1-/4-metoxy-3-[(2S-fenylpiperidin-3S-ylamino)metyl]fenyl/-1H-tetrazol-5-yl)acetamid-dihydrochlorid

Za použití 100 mg [2S]-fenylpiperidin-[3S]-ylaminu a 141 mg [1-(3-formyl-4-metoxyfenyl)-1H-tetrazol-5-yl]acetamidu vznikne 150 mg bílé pevné látky výsledné sloučeniny s teplotou tání 228 - 230 °C.

30

T.l.c. (dichlormetan/etanol/amoniak (100:8:1)) Rf 0,1.

Příklad 13

35

[5-(5-dimetylamino-tetrazol-1-yl)-2-metoxybenzyl]-(2S-fenylpiperidin-3S-yl)amin-trihydrochlorid

Za použití 150 mg [2S]-fenylpiperidin-[3S]-ylaminu a 200 mg 5-(5-dimetylamino-tetrazol-1-yl)-2-metoxybenzaldehydu vznikne 307 mg bílé pevné látky výsledné sloučeniny s teplotou tání 266 - 269 °C za rozkladu.

40

T.l.c. (dichlormetan/etanol/amoniak (100:8:1)) Rf 0,21.

45

Příklad 14

[5-(5-dietylamino-tetrazol-1-yl)-2-metoxybenzyl]-(2S-fenylpiperidin-3S-yl)amin-trihydrochlorid

Za použití 0,137 g [2S]-fenylpiperidin-[3S]-ylaminu a 0,215 g 5-(5-dietylamino-tetrazol-1-yl)-2-metoxybenzaldehydu vznikne 0,34 g bílého prášku výsledné sloučeniny s teplotou tání 229 - 231 °C za rozkladu.

50

T.l.c. (dichlormetan/etanol/amoniak (100:8:1)) Rf 0,24.

Příklad 15

5 1,1,1-trifluor-3-(1-/4-metoxy-3-[(2S-fenylpiperidin-3S-ylamino)metyl]fenyl)-1H-tetrazol-5-yl)propan-2-onidihydrochlorid

Za použití 28 mg [2S]-fenylpiperidin-[3S]-ylaminu a 50 mg 2-metoxy-5-[5-(3,3,3-trifluor-oxopropyl)tetrazol-1-yl]benzaldehydu vznikne 30 mg bílé pevné látky výsledné sloučeniny s teplotou tání 284 °C.

10 T.l.c. (dichlormetan/etanol/amoniak (100:8:1)) Rf 0,32.

Příklad 16

15 [5-(5-metansulfonyltetrazol-1-yl)-2-metoxybenzyl]-(2S-fenylpiperidin-3S-yl)aminidihydrochlorid

Za použití 125 mg [2S]-fenylpiperidin-[3S]-ylaminu a 200 mg 5-(5-metansulfonyltetrazol-1-yl)-2-metoxybenzaldehydu vznikne 173 mg bílé pevné látky výsledné sloučeniny s teplotou tání 235 °C.

20 T.l.c. (dichlormetan/metanol/amoniak (967:30:3)) Rf 0,12.

Příklad 17

25 [3-fluor-2-metoxy-5-(5-metyltetrazol-1-yl)benzyl]-(2S-fenylpiperidin-3S-yl)aminidihydrochlorid

30 Za použití 313 mg [2S]-fenylpiperidin-[3S]-ylaminu a 755 mg 3-fluor-2-metoxy-5-(5-metyltetrazol-1-yl)benzaldehydu vznikne 275 mg bílé pevné látky výsledné sloučeniny s teplotou tání 222 °C.

T.l.c. (dichlormetan/metanol/amoniak (967:30:3)) Rf 0,23.

35 Příklad 18

cis-(2-metoxy-5-tetrazol-1-yl)benzyl)-(2-p-tolylpiperidin-3-yl)amindihydrochlorid

40 Za použití 0,167 g cis-2-p-tolylpiperidin-3-ylaminu a 0,180 g 2-metoxy-5-(5-tetrazol-1-yl)benzaldehydu vznikne 237 mg bílé pevné látky výsledné sloučeniny s teplotou tání 152 - 153 °C.

T.l.c. (dichlormetan/etanol/amoniak (200:8:1)) Rf 0,20.

Příklad 19

45 cis-[2-metoxy-5-(5-trifluormetyltetrazol-1-yl)benzyl]-(2-p-tolylpiperidin-3-yl)aminidihydrochlorid

50 Za použití směsi 300 mg cis-2-p-tolylpiperidin-3-ylaminu a 429 mg 2-metoxy-5-(5-trifluormetyltetrazol-1-yl)benzaldehydu vznikne 145 mg bleděžluté pevné látky výsledné sloučeniny s teplotou tání 240 °C.

T.l.c. (dichlormetan/etanol/amoniak (100:8:1)) Rf 0,35.

Příklad 20

cis-[2-metoxy-5-(5-metyltetrazol-1-yl)benzyl]-(2-p-tolylpiperidin-3-yl)amindihydrochlorid

- 5 Za použití směsi 500 mg cis-2-p-tolylpiperidin-3-ylaminu a 573 mg 2-metoxy-5-(5-metyltetrazol-1-yl)benzaldehydu vznikne 191 mg bílé pevné látky výsledné sloučeniny s teplotou tání 252 - 253 °C.
T.l.c. (dichlormetan/etanol/amoniak (95:4:1)) Rf 0,22.

10

Příklad 21

cis-[2-(3-bromfenyl)piperidin-3-yl]-(2-metoxy-5-tetrazol-1-yl)benzyl)amindihydrochlorid

- 15 Za použití směsi 500 mg cis-2-(3-bromfenyl)piperidin-3-ylaminu a 403 mg 2-metoxy-5-tetrazol-1-ylbenzaldehydu vznikne 145 mg béžové pevné látky výsledné sloučeniny s teplotou tání 245 °C za rozkladu.
T.l.c. (dichlormetan/etanol/amoniak (100:8:1)) Rf 0,40.

20

Příklad 22

cis-[2-metoxy-5-(5-metyltetrazol-1-yl)benzyl]-[2-(4-metoxyfenyl)piperidin-3-yl]amin-dihydrochlorid

25

- Do 50 ml dichlormetanu a 10 ml 0,88% amoniaku se rozdělí 677 mg cis-2-(4-metoxyfenyl)-piperidin-3-ylamindihydrochloridu. Vrstvy se oddělí, vodná fáze se extrahuje dvakrát 30 ml dichlormetanu a sloučené organické podíly se promyjí 20 ml vody a 20 ml nasyceného roztoku chloridu sodného. Po sušení nad síranem sodným a odpařování ve vakuu vznikne 443 mg volné báze, cis-(4-metoxyfenyl)piperidin-3-ylaminu, který se použije spolu s 469 mg 2-metoxy-5-(5-metyltetrazol-1-yl)benzaldehydu jako výchozí sloučenina. Vznikne 115 mg bílého prášku výsledné sloučeniny s teplotou tání větší než 145 °C (tmavnutí) a za rozkladu větší než 190 °C.
T.l.c. (dichlormetan/etanol/amoniak (150:8:1)) Rf 0,23.

35

Příklad 23

cis-[2-(3-brom-4-metylfenyl)piperidin-3-yl]-[2-metoxy-5-(5-metyltetrazol-1-yl)benzyl]-amindihydrochlorid

40

- Za použití směsi 1,03 g cis-[2-(3-brom-4-metylfenyl)piperidin-3-ylaminu a 812 mg 2-metoxy-5-(5-metyltetrazol-1-yl)benzaldehydu vznikne 752 mg bílého prášku výsledné sloučeniny s teplotou tání větší než 220 °C za rozkladu.
T.l.c. (dichlormetan/etanol/amoniak (150:8:1)) Rf 0,27.

45

Příklad 24

cis-[2-(3-chlorfenyl)piperidin-3-yl]-(2-metoxy-5-tetrazol-1-ylbenzyl)amindihydrochlorid

50

- Do 30 ml dichlormetanu a 10 ml 0,88% amoniaku se rozdělí 360 mg cis-2-(3-chlorfenyl)-piperidin-3-ylamindihydrochloridu. Vrstvy se oddělí, vodná fáze se extrahuje dvakrát 20 ml dichlormetanu a sloučené organické podíly se promyjí 30 ml vody a 30 ml nasyceného roztoku chloridu sodného. Po sušení nad síranem sodným a odpařování ve vakuu vznikne 260 mg volné

báze, cis-2-(3-chlorfenyl)piperidin-3-ylaminu, který se spolu s 300 mg 2-metoxy-5-tetrazol-1-ylbenzaldehydu použije jako výchozí sloučenina. Vznikne 279 mg bílého prášku výsledné sloučeniny s teplotou tání větší než 218 °C (tmavnutí) a za rozkladu větší než 245 °C.
T.l.c. (dichlormetan/etanol/amoniak (150:8:1)) Rf 0,24.

5

Příklad 25

[2S-(4-fluorfenyl)piperidin-3S-yl]-[2-metoxy-5-(5-trifluormetyltetrazol-1-yl)benzyl]-
amindihydrochlorid

10

Za použití 300 mg 2S-(4-fluorfenyl)piperidin-3S-ylaminu a 418 mg 2-metoxy-5-(5-trifluormetyltetrazol-1-yl)benzaldehydu vznikne 450 mg bleděžluté pevné látky výsledné sloučeniny s teplotou tání 274 °C.

15 T.l.c. (dichlormetan/etanol/amoniak (100:8:1)) Rf 0,57.

Příklad 26

20 cis-[2-(3-fluorfenyl)piperidin-3-yl]-[2-metoxy-5-(5-trifluormetyltetrazol-1-yl)benzyl]-
amindihydrochlorid

Za použití 361 mg cis-2-(3-fluorfenyl)piperidin-3-ylaminu a 506 mg 2-metoxy-5-(5-trifluormetyltetrazol-1-yl)benzaldehydu vznikne 140 mg bleděžluté pevné látky výsledné sloučeniny s teplotou tání 239 °C.

25

T.l.c. (dichlormetan/etanol/amoniak (100:8:1)) Rf 0,51.

Příklad 27

30

cis-[2-(3-fluor-4-metylfenyl)-piperidin-3-yl]-[2-metoxy-5-(5-metyltetrazol-1-yl)benzyl]-
amindihydrochlorid

35 Za použití 0,407 g cis-2-(3-fluor-4-metylfenyl)-3-piperidinaminu a 0,452 g 2-metoxy-5-(5-metyltetrazol-1-yl)benzaldehydu vznikne 0,603 g béžové pevné látky výsledné sloučeniny.

40 δ (D₂O) 2,00 - 2,40 (m, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,43 - 2,58 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 3,27 - 3,40 (m, 1H), 3,60 - 3,74 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 4,00 - 4,08 (m, 1H), 4,15 (d, 1H, J = 13,5 Hz) 4,48 (d, 1H, J = 13,5 Hz), 4,95 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 6,93 - 7,09 (m, 2H), 7,13 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,36 - 7,47 (m, 2H), 7,68 (dd, 1H, J = 8,5 a 2 Hz).

Mikroanalýza pro C₂₂H₂₇FN₆O.2HCl.0,11H₂O:

45 vypočteno: C 54,44; H 6,07; N 17,31; Cl 14,61; H₂O 0,4 %;
získáno: C 53,98; H 5,98; N 17,05; Cl 14,6; H₂O 0,4 %.

Příklad 28

cis-[2-(3-fluorfenyl)piperidin-3-yl]-[2-metoxy-5-(5-metyltetrazol-1-yl)benzyl]aminodihydrochlorid

5

Za použití 0,390 g cis-2-(3-fluorfenyl)-3-piperidinaminu a 0,46 g 2-metoxy-5-(5-metyltetrazol-1-yl)benzaldehydu vznikne 0,6 g volné báze, na jejíž část 0,376 g se působí chlorovodíkem. Vznikne 0,409 g bílé pevné látky výsledné sloučeniny.

10

δ D₂O 2,05 - 2,4 (m, 3H), 2,45 - 2,58 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 3,28 - 3,41 (m, 1H), 3,66 - 3,74 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 4,01 - 4,09 (m, 1H), 4,15 (d, 1H, J = 13 Hz), 4,45 (d, 1H, J = 13 Hz), 5,01 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 7,07 - 7,26 (m, 3H), 7,30 (dt, 1H, J = 8 a 2 Hz), 7,46 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 7,52 - 7,60 (m, 1H), 7,67 (dd, 1H, J = 9 a 2 Hz).

15

Mikroanalýza pro C₂₁H₂₅FN₆O.2HCl.0,1H₂O:

vypočteno: C 53,52; H 5,82; N 17,83; Cl 15,05; H₂O 0,4;

získáno: C 53,53; H 5,72; N 17,85; Cl 14,9; H₂O 0,4.

20

Příklad 29

(2S,3S)-[2-(4-fluorfenyl)piperidin-3-yl]-[2-metoxy-5-tetrazol-1-ylbenzyl]amindihydrochlorid

25

Nejprve se 2,14 g 2S-(4-fluorfenyl)piperidin-[3S]-ylaminu kyseliny [2R3R]-bis-(4-metylbentyloxy)jantarové rozpustí v roztoku 25 ml koncentrovaného amoniaku ve 25 ml vody a extrahuje třikrát 40 ml chloroformu. Vznikne 0,642 g volné báze jako čiré kapaliny, která se použije s 710 mg 2-metoxy-5-tetrazol-1-ylbenzaldehydem jako výchozí sloučeniny. Vznikne

30

δ (D₂O) 2,05 - 2,37 (m, 3H), 2,45 - 2,59 (m, 1H), 3,26 - 3,49 (m, 1H), 3,6 - 3,75 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,98 - 4,07 (m, 1H), 4,17 a 4,41 (2d, 2H, J = 12,5 Hz pro oba), 4,98 (d, 1H, J = 2 Hz), 7,22 (q, 3H, J = 8 Hz), 7,39 (dd, 2H, J = 7,5 a 5 Hz), 7,66 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 7,85 (dd, 1H, J = 8 a 2 Hz).

35

Mikroanalýza pro C₂₀H₂₃FN₆O.2HCl.0,3H₂O:

vypočteno: C 52,14; H 5,60; N 18,24; H₂O 1,2 %;

40

získáno: C 51,95; H 5,46; N 18,09; H₂O 1,2 %.

Příklad 30

45

cis-[2-(4-fluorfenyl)piperidin-3-yl]-[2-metoxy-5-(5-metyltetrazol-1-yl)benzyl]-amindihydrochlorid

Za použití 96 mg cis-2-(4-fluorfenyl)-3-piperidinaminu a 113 mg 2-metoxy-5-(5-metyltetrazol-1-yl)benzaldehydu vznikne 34 mg výsledné sloučeniny.

50

δ (D₂O) 2,03 - 2,35 (m, 3H), 2,42 - 2,55 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 3,25 - 3,39 (m, 1H), 3,60 - 3,73 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,94 - 4,03 (m, 1H), 4,13 a 4,39 (2d, 1H, J = 13 Hz pro oba), 4,98 (d, 1H,

J = 4 Hz), 7,18 (d, 1H, J = 9 Hz), 7,27 (t, 2H, J = 8,5 Hz), 7,36 - 7,46 (m, 3H), 7,65 (dd, 1H, J = 8,5 a 2,5 Hz).

Mikroanalýza pro $C_{21}H_{25}FN_6O \cdot 0,2HCl \cdot 0,7H_2O$:

5

vypočteno: C 52,33; H 5,94; N 17,44; H_2O 2,6 %;

získáno: C 52,14; H 5,94; N 17,28; H_2O 2,6 %.

10 Příklad 31

cis-[2-(3,4-difluorfenyl)piperidin-3-yl]-[2-metoxy-5-(5-metyltetrazol-1-yl)benzyl]aminodihydrochlorid

15 Za použití 1,49 g cis-2-(3,4-difluorfenyl)-3-piperidinaminu a 218 mg 2-metoxy-5-(5-metyltetrazol-1-yl)benzaldehydu vznikne 187 mg produktu, na jehož 120 mg část se působí 3 kapkami koncentrované kyseliny chlorovodíkové za vzniku 64 mg výsledné sloučeniny.

20 δ (D_2O) 2,03 - 2,36 (m, 3H), 2,42 - 2,56 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 3,26 - 3,40 (m, 1H), 3,62 - 3,74 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,97 - 4,06 (m, 1H), 4,15 a 4,42 (2d, 2H, J = 13,5 Hz pro oba), 4,98 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 7,18 - 7,52 (m, 5H), 7,68 (dd, 1H, J = 9,0 a 2,5 Hz).

Mikroanalýza pro $C_{21}H_{24}F_2N_6O \cdot 2HCl$:

25 vypočteno: C 51,75; H 5,38; N 17,25 %;

získáno: C 51,74; H 5,17; N 17,31 %.

Příklad 32

30

cis-[2-(3,4-difluorfenyl)piperidin-3-yl]-[2-metoxy-5-tetrazol-1-ylbenzyl]amindihydrochlorid

Za použití 356 mg cis-2-(3,4-difluorfenyl)-3-piperidinaminu a 360 mg 2-metoxy-5-tetrazol-1-ylbenzaldehydu vznikne 529 mg výsledné sloučeniny.

35

δ (D_2O) 2,05 - 2,38 (m, 3H), 2,42 - 2,59 (m, 1H), 3,25 - 3,39 (m, 1H), 3,62 - 3,95 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,95 - 4,05 (m, 1H), 4,16 a 4,41 (2d, 2H, J = 13 Hz pro oba), 4,95 (d, 1H, J = 3 Hz), 7,13 - 7,30 (m, 3H), 7,41 (q, 1H, J = 8 Hz), 7,69 (d, 1H, J = 2 Hz), 7,86 (dd, 1H, J = 8 a 2 Hz), 9,59 (s, 1H).

40

Mikroanalýza pro $C_{20}H_{22}F_2N_6O \cdot 2HCl \cdot 0,4H_2O$:

vypočteno: C 49,99; H 5,20; N 17,49; H_2O 1,5 %;

získáno: C 49,89; H 5,03; N 17,38; H_2O 1,5 %.

45

Příklad 33

cis-[2-(3,4-difluorfenyl)piperidin-3-yl]-[2-metoxy-5-(5-trifluormetyltetrazol-1-yl)benzyl]-amindihydrochlorid

5

Za použití 93 mg cis-2-(3,4-difluorfenyl)-piperidin-3-ylaminu a 120 mg 2-metoxy-5-(5-trifluormetyltetrazol-1-yl)benzaldehydu vznikne 46 mg výsledné sloučeniny jako bílé pevné látky o teplotě tání 266 °C.

T.l.c. (dichlormetan/etanol/amoniak (100:8:1)) Rf 0,42.

10

Příklad 34

cis-[2-metoxy-5-(5-metyltetrazol-1-yl)benzyl]-[2-(4-trifluormetylfenyl)piperidin-3-yl]-amindihydrochlorid

15

Do míchaného roztoku 193,8 mg cis-5-[2-metoxy-5-(5-metyltetrazol-1-yl)benzylamino]-6-(4-trifluormetylfenyl)piperidin-2-onu v 10 ml bezvodého tetrahydrofuranu se přidá 2,53 ml 1M roztoku boranu v tetrahydrofuranu. Směs se míchá pod dusíkem při teplotě místnosti 70 hodin a reakce se ukončí přidáním nasyceného vodného roztoku uhličitanu sodného, extrahuje se etylacetátem a suší se nad síranem hořečnatým. Odstraněním rozpouštědla vznikne zbytek, na který se působí roztokem 1 ml kyseliny trifluoroctové ve 25 ml metanolu a vzniklá směs se 30 minut zahřívá v parní lázni. Odpařováním vznikne sůl kyseliny trifluoroctové, která se rozdělí do 50 ml 2M vodného roztoku uhličitanu sodného a 50 ml etylacetátu. Organický roztok se oddělí, promyje se dvakrát 50 ml 2M vodného roztoku uhličitanu sodného, suší se nad síranem hořečnatým a zahustí se vakuu. Vytvoří se 199 mg surového produktu, který se po absorpci na sloupec čistí rychlou chromatografií při eluci směsí 5% metanolu a dichlormetanu. Vznikne 115,8 mg produktu, který se v množství 107,3 mg rozpustí ve směsi 0,7 ml dioxanu a 0,3 ml etylacetátu. Po přidání 0,26 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové vznikne bílá sraženina, která se oddělí filtrací, promyje se éterem a suší se. Vznikne 98,5 mg hydrochloridu, který se rozpustí ve směsi 5 ml metanolu a 0,6 ml vody a přidá se 20 ml acetonu. Vzniklá pevná látka se postupně filtruje a suší za teploty 40 - 45 °C ve vakuu. Vytvoří se 43,9 mg béžově bílé pevné látky výsledné sloučeniny.

35 δ (D₂O) 2,08 - 2,42 (m, 3H), 2,46 - 2,56 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 3,28 - 3,43 (m, 1H), 3,72 (s, 1H), 3,70 - 3,82 (m, 1H), 4,05 - 4,16 (m, 2H), 4,44 (d, 1H, J = 13,5 Hz), 5,07 (d, 1H, J = 3 Hz), 7,09 (d, 1H, J = 9 Hz), 7,41 (d, 1H, J = 2 Hz), 7,49 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,64 (dd, 1H, J = 9 a 2 Hz), 7,81 (d, 2H, J = 8 Hz).

40 Hmotové spektrometrie: C₂₂H₂₅F₃N₆O, m/z 447 (MH⁺).

Podle postupu přípravy sloučeniny příkladu 34 se vyrobí:

45 Příklad 35

cis-(2-metoxy-5-tetrazol-1-ylbenzyl)-[2-(4-trifluormetylfenyl)piperidin-3-yl]amindihydrochlorid

50 Za použití 273,1 mg cis-5-(2-metoxy-5-tetrazol-1-yl)benzylamino-6-(4-trifluormetylfenyl)-piperidin-2-onu a 3,7 ml 1M roztoku boranu v tetrahydrofuranu vznikne 98,8 mg výsledné sloučeniny.

δ (D_2O) 2,05 - 2,60 (m, 4H), 3,27 - 3,44 (m, 1H), 3,67 - 3,83 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 4,08 - 4,21 (m, 2H), 4,44 (d, 1H, $J = 13$ Hz), 5,05 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 7,09 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 7,45 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 7,66 (d, 1H, $J = 2$ Hz), 7,78 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 7,83 (dd, 1H, $J = 8,5$ a 2 Hz), 9,95 (s, 1H).

Hmotová spektrometrie: $C_{21}H_{23}F_3N_6O$, m/z 443 (MH^+).

Příklad 36

[5-(5-aminotetrazol-1-yl)-2-metoxybenzyl]-(2S-fenylpiperidin-3S-yl)aminotrihydrochlorid

Do roztoku 0,08 g [4-metoxy-3-(2S-fenylpiperidin-3S-ylaminometyl)fenyl]kyanamididihydrochloridu v 1 ml dimetylformamidu se přidá 0,13 g azidu sodného a 0,16 g chloridu amonného. Vzniklá směs se 18 hodin zahřívá na teplotu 100 °C v atmosféře dusíku. Po zchlazení se přidá 10 ml nasyceného roztoku chloridu sodného a roztok se třikrát extrahuje 10 ml dichlormetanu. Organické podíly se sloučí, suší se nad síranem sodným a odpařují se ve vakuu. Vzniklý zbytek se čistí po absorpci na sloupec chromatografií při eluci směsí dichlormetanu, etanolu a amoniaku v poměru 200:8:1. Oddělený produkt se rozpustí v 5 ml dichlormetanu a po působení 1 ml 1M roztoku chlorovodíku v éteru se vytvoří bílá sraženina. Rozpouštědlo se odstraní odpařováním za vzniku 0,048 g výsledné sloučeniny o teplotě tání 228 - 230 °C. T.l.c. (dichlormetan/etanol/amoniak (100:8:1)) R_f 0,1.

Příklad 37

(2-etoxy-5-tetrazol-1-ylbenzyl)-([2S,3S]-2-fenylpiperidin-3-yl)amindihydrochlorid

Do roztoku 1,9 mmol [2S]-fenylpiperidin-[3S]-ylaminu ve 20 ml dichlormetanu se přidá 2,7 mmol kyseliny octové. Po přidání 2,7 mmol triacetoxyborhydridu se směs 2 hodiny míchá. Rozpouštědlo se odstraní a vzniklý zbytek se rozdělí do 50 ml etylacetátu a 2N roztoku uhličitanu sodného. Vodný podíl se znovu extrahuje dvakrát 50 ml etylacetátu a sloučené organické podíly se suší nad síranem sodným. Vzniklá pryž se rozpustí v 10 ml horkého etanolu a na roztok se působí koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou. Po oddělení krystalů a jejich sušení se vytvoří 0,68 g bílé krystalické pevné látky výsledné sloučeniny.

δ (D_2O) 1,32 (3H, t, $J = 9$ Hz), 2,15 (2H, m), 2,35 (1H, m), 2,56 (1H, m), 3,33 (1H, m), 3,74 (1H, m), 4,00 (2H, m), 4,20 (1H, d, $J = 16$ Hz), 4,47 (1H, d, $J = 16$ Hz), 4,98 (1H, d, $J = 4$ Hz), 7,12 (1H, d, $J = 9$ Hz), 7,25 (2H, m), 7,45 (3H, m), 7,63 (1H, d, $J = 3$ Hz), 7,82 (1H, dd, $J = 3, 9$ Hz), 9,58 (1H, s).

Analýza pro $C_{21}H_{26}N_6O \cdot 2HCl$:

vypočteno: C 55,88 %, H 6,25 %; N 18,26 %; Cl 15,7 %.

získáno: C 55,51 %; H 6,14 %; N 18,41 %; Cl 15,6 %.

Podle postupu přípravy výsledné sloučeniny příkladu 37 se vyrobí:

Příklad 38

(2-izopropoxy-5-tetrazol-1-ylbenzyl)-([2S,3S]-2-fenylpiperidin-3-yl)amindihydrochlorid

- 5 Za použití 1,29 mmol 2-izopropyl-5-tetrazol-1-ylbenzaldehydu se připraví 0,44 g bílé krystalické pevné látky výsledné sloučeniny.

10 δ (D₂O) 1,30 (6H, m), 2,14 (2H, m), 2,38 (1H, m), 2,55 (1H, m), 3,33 (1H, m), 3,72 (1H, m), 4,02 (1H, m), 4,18 (1H, d, J = 16 Hz), 4,40 (1H, d, J = 16 Hz), 4,63 (1H, m), 4,93 (1H, d, J = 3 Hz), 7,19 (3H, m), 7,39 (3H, m), 7,60 (1H, d, J = 3 Hz), 7,82 (1H, d, J = 3, 9 Hz), 9,58 (1H, s).

Analýza pro C₂₂H₂₈N₆O.2HCl.0,8H₂O:

- 15 vypočteno: C 55,07 %; H 6,64 %; N 17,51 %; Cl 14,8 %.
získáno: C 55,13 %; H 6,64 %; N 17,47 %; Cl 14,8 %.

Příklad 39

20

(2-metoxy-5-tetrazol-2-ylbenzyl)-(2S-fenylpiperidin-3S-yl)amindihydrochlorid

- Za použití 173 mg [2S]-fenylpiperidin-[3S]-ylaminu a 200 mg 2-metoxy-5-tetrazol-2-ylbenzaldehydu se připraví 285 mg bílé krystalické pevné látky výsledné sloučeniny o teplotě tání 222 °C.

25 T.l.c. (dichlormetan/metanol/amoniak (945:50:5)) R_f 0,3.

Příklad 40

30

(2-metoxy-5-tetrazol-1-ylmethylbenzyl)-(2S-fenylpiperidin-3S-yl)amindihydrochlorid

- Za použití 134 mg [2S]-fenylpiperidin-[3S]-ylaminu a 165 mg 2-metoxy-5-tetrazol-1-ylmethylbenzaldehydu se připraví 235 mg bílé krystalické pevné látky výsledné sloučeniny.

35 T.l.c. (dichlormetan/etanol/amoniak (100:8:1)) R_f 0,29.

Optická otáčivost $[\alpha]_D = +53,13^\circ$ (c = 0,002 g/ml vody).

Příklad 41

40

(2-metoxy-5-tetrazol-2-ylmethylbenzyl)-(2S-fenylpiperidin-3S-yl)amindihydrochlorid

- Za použití 81 mg [2S]-fenylpiperidin-[3S]-ylaminu a 100 mg 2-metoxy-5-tetrazol-2-ylmethylbenzaldehydu se připraví 122 mg bílé krystalické pevné látky výsledné sloučeniny.

45 T.l.c. (dichlormetan/etanol/amoniak (100:8:1)) R_f 0,36.

v_{max} (KBr) 3412, 2927, 1561, 1510, 1455, 1259, 1029 cm⁻¹.

Příklad 42

[2-metoxy-5-(1-metyl-1H-tetrazol-5-yl)benzyl]-(cis-2-fenylpiperidin-3-yl)amindihydrochlorid

5

Za použití 81 mg 2-fenylpiperidin-3-ylaminu a 100 mg 2-metoxy-5-(1-metyl-1H-tetrazol-5-yl)benzaldehydu se připraví 50 mg výsledné sloučeniny.
T.l.c. (dichlormetan/etanol/amoniak (200:8:1)) Rf 0,06.

10

(δ , CDCl₃) 1,45 (1H, dq), 1,59 (1H, tt), 1,69 (2H, brs), 1,87 (1H, tt), 2,14 (1H, brd), 2,73 - 2,87 (2H, td a q), 3,26 (1H, ddd), 3,53, 3,73 (2H, AB), 3,62 (3H, s), 3,89 (1H, d), 4,0 (3H, s), 6,84 (1H, d), 7,12 - 7,31 (6H, m), 7,56 (1H, dd).

15

Příklad 43

[2-metoxy-5-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)benzyl]-(cis-2-fenylpiperidin-3-yl)amindihydrochlorid

20

Za použití 240 mg 2-fenylpiperidin-3-ylaminu a 300 mg 2-metoxy-5-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)benzaldehydu se připraví 370 mg výsledné sloučeniny.
T.l.c. (dichlormetan/etanol/amoniak (200:8:1)) Rf 0,10.

25

(δ , CDCl₃) 1,41 (1H, dq), 1,61 (1H, tt), 1,91 (1H, tt), 1,69 (2H, brs), 2,16 (1H, brd), 2,8 (1H, td), 2,84 (1H, q), 3,28 (1H, ddd), 3,44, 3,75 (2H, AB), 3,47 (3H, s), 3,88 (1H, d), 4,39 (3H, s), 6,75 (1H, d), 7,16 - 7,33 (5H, m), 7,81 (1H, d), 7,94 (1H, dd).

Příklad 44

30

[5-(1-etyl-1H-tetrazol-5-yl)-2-metoxybenzyl]-(2S-fenylpiperidin-3S-yl)amindihydrochlorid

35

Za použití 326 mg [2S]-fenylpiperidin-[3S]-ylaminu a 430 mg 5-(1-etyl-1H-tetrazol-5-yl)-2-metoxybenzaldehydu se připraví 434 mg bílé pevné látky výsledné sloučeniny o teplotě tání 273 - 274 °C.
T.l.c. (dichlormetan/etanol/amoniak (100:8:1)) Rf 0,43.

Příklad 45

40

[5-(1-cyklopropylmetyl-1H-tetrazol-5-yl)-2-metoxybenzyl]-(2S-fenylpiperidin-3S-yl)-amindihydrochlorid

45

Za použití 204 mg [2S]-fenylpiperidin-[3S]-ylaminu a 300 mg 5-(1-cyklopropylmetyl-1H-tetrazol-5-yl)-2-metoxybenzaldehydu se připraví 320 mg žluté pevné látky výsledné sloučeniny o teplotě tání 250 - 252 °C.
T.l.c. (dichlormetan/etanol/amoniak (94:5:1)) Rf 0,34.

Příklady farmaceutických prostředků

Příklad A

5

Sterilní kapalný prostředek

složka	mg/ml
dihydrochlorid sloučeniny z příkl. 2	0,3
chlorid sodný USP	6,0
octan sodný USP	2,6
kyselina octová	1,1
voda pro injekční podání USP do	1 ml

10 Složky se rozpustí v části vody pro injekční podání a roztok se doplní na konečný objem tak, aby výsledný roztok obsahoval volnou látku z příkladu 2 v množství 0,25 mg/ml.

15 Roztok je možno balit způsobem, vhodným pro injekční roztoky, například plněním do ampulí, lahviček nebo přímo do injekčních stříkaček s následným uzavřením nebo zatavením. Ampule, lahvičky nebo injekční stříkačky je možno asepticky plnit a/nebo po naplnění sterilizovat, například v autoklávu při teplotě 121 °C.

20 Obdobným způsobem je možno připravit další sterilní prostředky, obsahující 6 mg dihydrochloridu sloučeniny z příkladu 2, takže výsledný prostředek pak obsahuje volnou látku z příkladu 2 v množství 5 mg/ml.

Tablety pro perorální podání

25 Tablety je možno připravit běžnými postupy, například přímým lisováním nebo granulací za vlhka.

Tablety je možno povlékat vhodnými materiály, tvořícími film, jako jsou běloba Opadry typ YS-1-7027, při použití běžných postupů. Tablety mohou být také povlékány cukerným povlakem.

30

Příklad B

Tablety, vyrobené přímým lisováním

složka	mg/tableta
dihydrochlorid sloučeniny z příkl. 2	0,6
stearan hořečnatý	0,75
Avicel PH102	do 150,00

35

40 Dihydrochlorid sloučeniny z příkladu 2 se nechá projít sítím s průměrem otvorů 30 mesh a pak se smísí s prostředkem Avicel PH102 a stearanem hořečnatým. Výsledná směs se lisuje na tablety v tabletovacím stroji při použití raznic s průměrem 7,14 mm, čímž se získají tablety, obsahující 0,5 mg sloučeniny z příkladu 2 jako volné báze.

Tablety s jiným obsahem účinné látky, například 2,4, 6,0 nebo 12,0 mg dihydrochloridu sloučeniny z příkladu 2 je možno připravit obdobným způsobem, tyto tablety pak obsahují 2, 5 a 10 mg volné látky z příkladu 2 v jedné tabletě.

5

Příklad C

Tablety, vyrobené granulací za vlhka

- 10 Při výrobě tablet je možno použít směs z příkladu B. Dihydrochlorid sloučeniny z příkladu 2 se rozpustí ve vhodném objemu granulačního roztoku, kterým je čištěná voda nebo 10% PVP K29/32 ve vodě. Po usušení se granulát protlačí sítím, například s průměrem ok 20 mesh, a smísí se se stearamem hořečnatým. Pak se granulát lisuje na tablety způsobem podle příkladu B.
- 15 I v tomto případě je stejně jako v příkladu B možno připravit tablety s odlišným obsahem účinné látky.

Příklad D

20

Čípky

Dihydrochlorid sloučeniny z příkladu 2	10,0 mg
tuhý tuk Witepsol W32	do 2000,0 mg

- 25 Mikronizovaná účinná látka se rozptýlí v části roztaveného tuku Witepsol W32 při teplotě přibližně 36 °C v mísicím zařízení s vysokou rychlostí, míchání trvá přibližně 15 minut. Homogenizovaná suspenze se pak smísí se zbývajícím podílem roztaveného tuku Witepsol W32 a promíchá se rovněž při teplotě přibližně 36 °C až do dosažení disperze. Pak se vždy 2000 mg materiálu naplní do formy pro výrobu čípků, čímž se získají čípky s obsahem 10 mg hydrochloridu sloučeniny z příkladu 2 v jednom čípku.

30

Příklad E

Kapsle

35

složka	mg/kapsle
dihydrochlorid sloučeniny z příkl. 2	12,0
polyethylenglykol	92,89
propylenglykol	do 200,0

- Smísí se polyethylenglykol a propylenglykol, popřípadě za zahřátí. Směs se míchá až do vzniku homogenní směsi. Pak se přidá mikronizovaný dihydrochlorid sloučeniny z příkladu 2 a směs se opět míchá až do homogenity a pak se plní do kapslí z měkké želatiny, z nichž každá obsahuje 200 mg směsi, to znamená 10 mg volné sloučeniny z příkladu 2 v jedné kapsli. Obdobným způsobem je možno připravit také kapsle s jiným obsahem účinné látky, například 0,5, 2,0 nebo 5,0 mg účinné látky/kapsle.

40

Příklad F

Sirup pro perorální podání

složka	mg/ml
dihydrochlorid sloučeniny z příkl. 2	6,0
sacharóza	200,0
methylparaben	1,2
propylparaben	0,15
látky pro úpravu chuti	1,5
kyselina citronová	0,1
čištěná voda	do 1,0 ml

Parabeny se rozpustí v malém podílu vody, zahřáté na přibližně 90 °C. Vzniklý roztok se pak přidá do zbývajícího většího podílu vody za míchání a přidají se ostatní složky. Směs se doplní vodou na konečný objem a míchá se až do homogenity. Pak se směs plní například do lahviček, výsledná směs obsahuje 5 mg volné látky z příkladu 2 v 1 ml roztoku.

Příklad G

Transdermální systém

Dihydrochlorid sloučeniny z příkl. 2	5 %
kapalný silikon	90 %
koloidní oxid křemičitý	5 %

Kapalný silikon se smísí s účinnou látkou a přidá se koloidní oxid křemičitý ke zvýšení viskozity. Materiál se pak uloží do polymerního laminátu, později zataveného teplem a tvořeného polyesterovou krycí vrstvou, kterou je možno oddělit, lepivou vrstvou pro styk s pokožkou, tvořenou silikonovými nebo akrylovými polymery, řídicí membránou z polyolefinu, například polyethylenu nebo polyvinylacetátu nebo z polyurethanu, a nepropustnou základní membránou z vícevrstevného polyesteru.

Příklad H

Lyofilizovaný produkt

Dihydrochlorid sloučeniny z příkl. 2	6,0 mg
mannitol	50,0 mg
acetátový pufr	8,2 mg
voda pro injekční podání	do 1 ml.

Složky se rozpustí v části vody pro injekční podání. Pak se prostředek doplní na konečný objem a mísí až do homogenity. Pak se směs zfiltruje přes sterilizační filtr, naplní do skleněných lahviček, v těchto lahvičkách se lyofilizuje a lahvičky se těsně uzavřou. Před použitím se přidává příslušné rozpouštědlo.

Příklad I

Kapsle z tvrdé želatiny

Dihydrochlorid sloučeniny z příkl. 2	12,00 mg
laktóza	80,00 mg
stearan hořečnatý	0,75 mg
Avicel pH 102	do 150,00 mg

5

10 Dihydrochlorid sloučeniny z příkladu 2 se nechá projít sítem s průměrem otvorů 30 mesh a smísí se s laktózou, prostředkem Avicel pH 102 a stearanem hořečnatým. Výsledná směs se pak plní do kapslí z tvrdé želatiny při použití vhodného zařízení pro výrobu kapslí, čímž se získají kapsle s obsahem 10 mg volné sloučeniny z příkladu 2/kapsle.

Obdobným způsobem je možno připravit také kapsle a jiným obsahem účinné látky, kapsle mohou obsahovat například 0,5, 2 nebo 5 mg volné látky z příkladu 2/kapsle.

15 Výsledky biologických pokusů

20 Jak již bylo svrchu uvedeno, je možno prokázat, že piperidinové deriváty obecného vzorce I jsou schopné způsobit inhibici zvracení, které bylo u fretek vyvoláno ozářením, účinek je možno prokázat na základě svrchu uvedených pokusů. Zvláště vhodnou sloučeninou pro toto použití je sloučenina z příkladu 2, (2-methoxy-5-tetrazol-1-ylbenzyl)-(2S,3S)-2-fenylpiperidin-3-yl)-amindihydrochlorid, tato látka způsobí inhibici zvracení po ozáření v případě, že je podána 1,5 hodin před ozářením v dávce 0,1 mg/kg podkožně. Podobně sloučenina z příkladu 7, /2-methoxy-5-(5-trifluormethyltetrazol-1-yl)benzyl)-(2S,3S)-2-fenylpiperidin-3-yl)amindi- hydrochlorid způsobí inhibici zvracení po ozáření v případě, že je podán 1,5 hodiny před 25 ozářením v podkožní dávce 0,03 mg/kg hmotnosti.

V průběhu pokusů in vivo nebylo možno při podávání použitých dávek pozorovat žádné nepříznivé nebo toxické účinky těchto sloučenin.

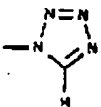
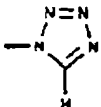
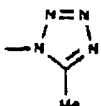
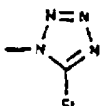
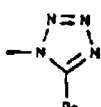
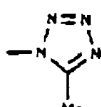
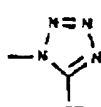
30 Dále budou uvedeny výsledky pokusů, prokazujících antagonistickou účinnost sloučenin podle vynálezu proti tachykininu. Zkoušky byly prováděny metodou, popsanou na str. 12 popisu přihlášky.

35 V 1. sloupci následující tabulky, shrnující tyto výsledky, je uvedeno číslo příkladu, v němž je popsána příprava zkoumané látky. Ve druhém sloupci je uvedeno, zda šlo o chirální formu sloučeniny nebo o směs forem. V posledním sloupci je uvedena účinnost zkoumané látky.

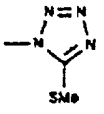
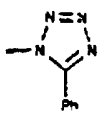
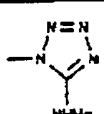
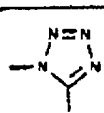
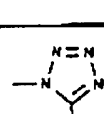
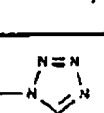
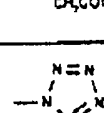
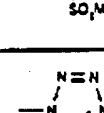
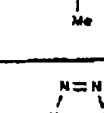
Tabulka

Antagonistická účinnost sloučeniny z příkladů 1 až 45 proti tachykininu, stanovená metodou, popsanou na str. 12 popisu přihlášky

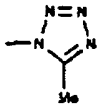
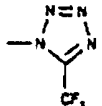
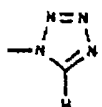
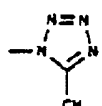
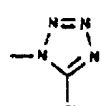
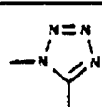
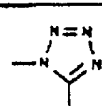
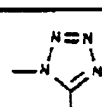
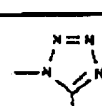
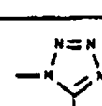
5

Příkl. č.	Směs/ chiráln.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X	CHO-1/ pK _i
1	směs	OMe		H	H	H	0	10.2
2	chiral	OMe		H	H	H	0	10.3
3	směs	OMe		H	H	H	0	9.2 U373M
4	směs	OMe		H	H	H	0	9.5 U373M
5	směs	OMe		H	H	H	0	9 U373M
6	chiral	OMe		H	H	H	0	10.3
7	chiral	OMe		H	H	H	0	10.5
8	chiral	OMe		H	H	H	0	10

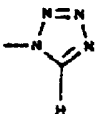
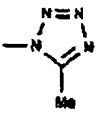
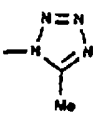
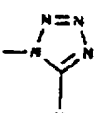
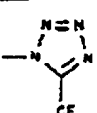
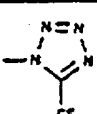
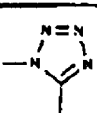
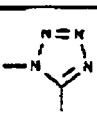
Příkl. Směs/ R^1 R^2 R^3 R^4 R^5 X CHO-1/
č. chirál. pK_1

9	chiral	OMe		H	H	H	0	10.3
10	chiral	OMe		H	H	H	0	9.5
11	chiral	OMe		H	H	H	0	7.4
12	chiral	OMe		H	H	H	0	8.9
13	chiral	OMe		H	H	H	0	9.2
14	chiral	OMe		H	H	H	0	8.1
15	chiral	OMe		H	H	H	0	8.9
16	chiral	OMe		H	H	H	0	10.2
17	chiral	OMe		F	H	H	0	10.2
18	směs	OMe		H	Me	H	0	9.2 U373M

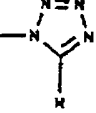
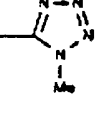
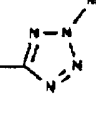
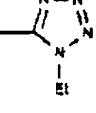
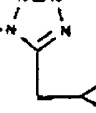
Příkl. Směs/ R^1 R^2 R^3 R^4 R^5 X CHO-1/
č. chirál. pK_1

19	směs	OMe		H	Me	H	0	9.3
20	směs	OMe		H	Me	H	0	9.8
21	směs	OMe		H	H	Br	0	9.8
22	směs	OMe		H	OMe	H	0	8.3
23	směs	OMe		H	Me	Br	0	10.2
24	směs	OMe		H	H	Cl	0	9.4
25	chiral	OMe		H	F	H	0	10.0
26	směs	OMe		H	H	F	0	10.3
27	směs	OMe		H	Me	F	0	9.5
28	směs	OMe		H	H	F	0	10.1

Příkl. Směs/ R^1 R^2 R^3 R^4 R^5 X CHO-1/
č. chirál. pK_1

29	chiral	OMe		H	F	H	0	9.7
30	směs	OMe		H	F	H	0	8.6
31	směs	OMe		H	F	F	0	9.7
32	směs	OMe		H	F	F	0	9.8
33	směs	OMe		H	F	F	0	9.4
34	směs	OMe		H	CF ₃	H	0	7.7
35	směs	OMe		H	CF ₃	H	0	7.4
36	chiral	OMe		H	H	H	0	9.0
37	chiral	OBt		H	H	H	0	10.2
38	chiral	OPi		H	H	H	0	10.2

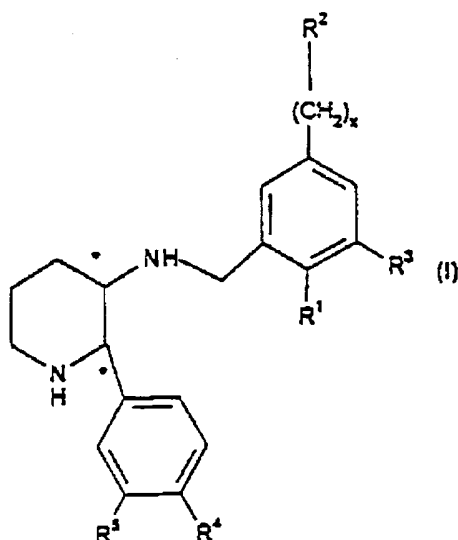
Příkl. Směs/
č. chirál. R^1 R^2 R^3 R^4 R^5 X CHO-1/
pK_i

39	chiral	OMe		H	H	H	0	9.5
40	chiral	OMe		H	H	H	1	9.4
41	chiral	OMe		H	H	H	1	10.4
42	směs	OMe		H	H	H	0	9.7
43	směs	OMe		H	H	H	0	8.6
44	chiral	OMe		H	H	H	0	10.4 U373M
45	chiral	OMe		H	H	H	0	9.0 U373M

PATENTOVÉ NÁROKY

5

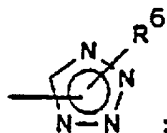
1. Piperidinové deriváty obecného vzorce I



10 kde

R¹ znamená alkoxy skupinu o 1 až 4 atomech uhlíku,R² znamená skupinu

15

R³ znamená atom vodíku nebo halogenu,20 R⁴ a R⁵ nezávisle znamenají atom vodíku nebo halogenu, alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, alkoxy-
skupinu o 1 až 4 atomech uhlíku nebo trifluormethyl,R⁶ znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, (CH₂)_m-cyklopropyl, -S(O)_n-alkyl
o 1 až 4 atomech uhlíku, fenyl, skupinu NR⁷R⁸, CH₂C(O)CF₃ nebo trifluormethyl,

25

R⁷ a R⁸ nezávisle znamenají atom vodíku, alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku nebo acyl o 1 až
4 atomech uhlíku,

x znamená celé číslo 0 nebo 1,

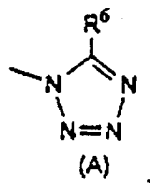
30 n znamená celé číslo 0, 1 nebo 2,

m znamená celé číslo 0 nebo 1,

jakož i farmaceuticky přijatelné soli a solváty těchto sloučenin.

35

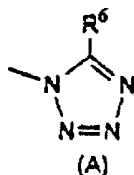
2. Piperidinové deriváty podle nároku 1 obecného vzorce I, v němž R^1 znamená alkoxykupinu o 1 až 4 atomech uhlíku, R^2 znamená skupinu obecného vzorce A



kde R^6 znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, cyklopropyl nebo trifluormethyl, $x = 0$ a R^3 , R^4 a R^5 znamenají atomy vodíku.

3. Piperidinové deriváty podle nároku 1 nebo 2 obecného vzorce I, v němž R^1 znamená methoxykupinu.

4. Piperidinové deriváty podle některého z nároků 1 až 3, obecného vzorce I, v němž R^2 znamená skupinu vzorce A



5. Piperidinové deriváty podle některého z nároků 1 až 4, obecného vzorce I, v němž R^3 znamená atom vodíku.

6. Piperidinové deriváty podle některého z nároků 1 až 5, obecného vzorce I, v němž R^4 a R^5 znamenají atomy vodíku.

7. Piperidinové deriváty podle některého z nároků 1 až 6, obecného vzorce I, v němž R^6 znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, nebo trifluormethyl.

8. Piperidinové deriváty podle některého z nároků 1 až 7, obecného vzorce I, v němž $x = 0$.

9. Piperidinový derivát podle nároku 1, jímž je (2-methoxy-5-tetrazol-1-ylbenzyl)-(2S-fenylpiperidin-3S-yl)amin a jeho farmaceuticky přijatelné soli nebo solváty.

10. Piperidinový derivát podle nároku 1, jímž je /2-methoxy-5-(5-trifluormethyltetrazol-1-yl)-benzyl/-(2S-fenylpiperidin-3S-yl)amin a jeho farmaceuticky přijatelné soli nebo solváty.

11. Piperidinový derivát podle nároku 9 nebo 10 ve formě dihydrochloridu.

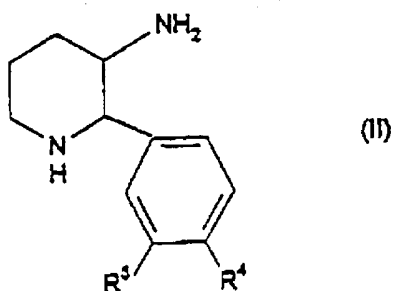
12. Piperidinové deriváty obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 11 pro použití k léčebným účelům.

13. Farmaceutický prostředek, vyznačující se tím, že jako svou účinnou složku obsahuje piperidinový derivát obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 11 nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl nebo solvát spolu s farmaceuticky přijatelným nosičem.

14. Použití piperidinových derivátů obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 11, nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí nebo solvátů pro výrobu farmaceutického prostředku pro léčení stavů, zprostředkovaných tachykininy včetně sloučeniny P a dalších neurokininů.

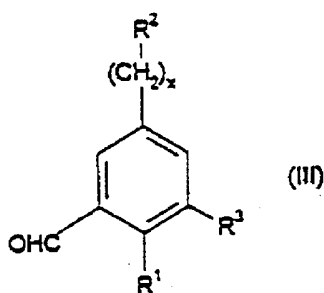
- 5 15. Způsob výroby piperidinových derivátů obecného vzorce I podle nároku 1 a jejich farmaceuticky přijatelných solí nebo solvátů, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se

A) uvede do reakce sloučenina obecného vzorce II



10

se sloučeninou obecného vzorce III

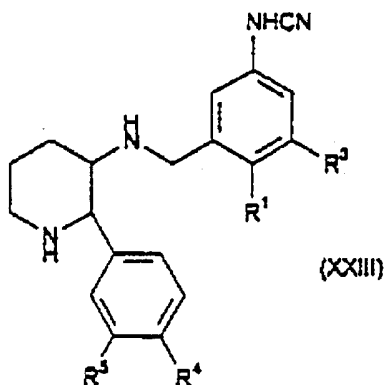


15

s následnou redukcí, nebo se

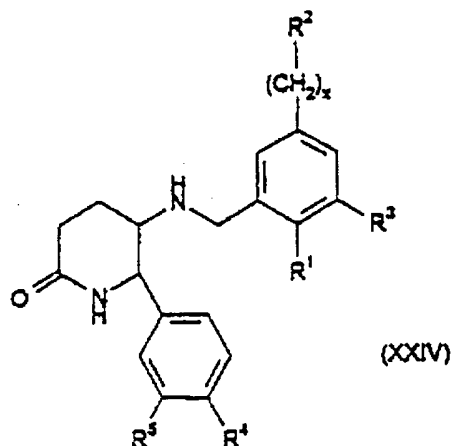
B) při výrobě sloučenin obecného vzorce I, v nichž R^2 znamená skupinu A ve svrchu uvedeném významu, $x = 0$ a R^6 znamená aminoskupinu, uvede do reakce sloučenina obecného vzorce XXIII

20



s chloridem amonným a azidem sodíku, nebo se

C) redukuje sloučenina obecného vzorce XXIV



5

působením redukčního činidla.

10

16. Farmaceutický prostředek, **vyznačující se tím**, že jako svou účinnou složku obsahuje piperidinový derivát podle některého z nároků 1 až 11 v kombinaci s 5HT₃-antagonistickou látkou.

15

17. Farmaceutický prostředek podle nároku 16, **vyznačující se tím**, že se 5HT₃-antagonistická látka volí ze skupiny ondansetron, granisetron nebo metoclopramid.

20

Konec dokumentu
