PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

684-98

(19)

ČESKÁ REPUBLIKA



ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **29. 08. 96**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **07.09.95, 26.07.96**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **95/2548, 96/1876**

(33) Země priority: **CH, CH**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **14. 10. 98 (Věstník č. 10/98)**

(86) PCT číslo: **PCT/EP96/03803**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 97/09311**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.[6]:

C 07 D 211/42
C 07 D 401/12
C 07 D 401/04
C 07 D 401/06
A 61 K 31/445

(71) Přihlášovatel:
F. HOFFMANN-LA ROCHE AG, Basle, CH;

(72) Původce:
Binggeli Alfred, Flüh, CH;
Breu Volker, Schliengen, DE;
Bur Daniel, Basel, CH;
Fischli Walter, Allschwil, CH;
Gueller Rolf, Rheánfelden, CH;
Hirth Georges, Huningue, FR;
Maerki Hans Peter, Basel, CH;
Mueller Marcel, Frenkendorf, CH;
Oefner Christian, Freiburg, DE;
Stadler Heinz, Rheinfelden, CH;
Vieira Eric, Basel, CH;
Wilhelm Maurice, Morschwiller-le-Bas, FR;
Wostl Wolfgang, Grenzach-Wyhlen, DE;

(74) Zástupce:
Hořejš Milan Dr. Ing., Národní 32, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Derivát 4-(oxyalkoxyfenyl)-3-oxypiperidinu, způsob jeho přípravy, meziprodukt pro jeho přípravu a farmaceutický prostředek, který ho obsahuje

(57) Anotace:

Derivát 4-/oxyalkoxyfenyl/-3-oxypiperidinu, způsob jeho přípravy, meziprodukt pro jeho přípravu a farmaceutický prostředek zvláště pro ošetřování vysokého krevního tlaku, nedostatečnosti srdce a ledvin, který ho obsahuje.

CZ 684-98 A3

684-98
31.03.98

01-273-98-Ho

Derivát 4-(oxyalkoxyfenyl)-3-oxypiperidinu, způsob jeho přípravy, meziprodukt pro jeho přípravu a farmaceutický prostředek, který ho obsahuje

Oblast techniky

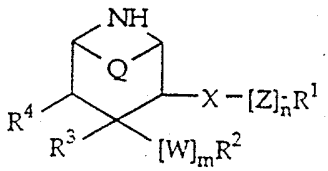
Vynález se týká derivátu 4-(oxyalkoxyfenyl)-3-oxypiperidinu, který je účinnou látkou pro ošetřování nedostatečnosti srdce a ledvin, způsobu jeho přípravy, meziproduktu pro jeho přípravu a farmaceutického prostředku, který ho obsahuje

Dosavadní stav techniky

Nedostatečnost srdce i ledvin jsou velmi rozšířené chorobné stavy, a proto je tomuto problému stále věnována velká pozornost. Jakkoliv jsou známy četné léky pro ošetřování uvedených stavů, hledají se stále nové a účinnější látky a vynález je výsledkem takového úsilí.

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu je derivát 4-(oxyalkoxyfenyl)-3-oxypiperidinu obecného vzorce I



(I)

kde znamená

R^1 skupinu arylovou nebo heterocyklylovou,

R^2 skupinu fenylovou, naftylovou, acenaftylovou, cyklohexylovou, pyridylovou, pyrimidinylovou, pyrazinylovou, oxypyridinylovou, diazinylovou, triazolylovou, thienylovou, oxazolylovou, oxadiazolylovou, thiazoílyl, pyrrolylovou nebo furylovou, přičemž jsou tyto skupiny substituovány jednou až třemi skupinami ze souboru zahrnujícího atom halogenu, hydroxylovou skupinu, kyanoskupinu, skupinu trifluormethylovou, alkylovou, halogenalkylovou, hydroxyalkylovou, alkoxyalkylovou, kyanoalkylovou, karboxyalkylovou, alkanoyloxyalkylovou, alkoxykarbonyloxyalkylovou, alkoxykarbonylovou a alkoxyskupinu, alkylendioxyskupinu a skupinu
L^1-T^1-L^2-T^2-L^3-T^3-L^4-T^4-L^5-U,

L^1, L^2,
L^3, L^4
a L^5 na sobě nezávisle vazbu, alkylenovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, alkenylenovou skupinu s 2 až 8 atomy uhlíku, alkinylenovou skupinu s 2 až 8 atomy uhlíku, nebo chybí

T^1, T^2,
T^3 a T^4 znamená na sobě nezávisle

a) vazbu, nebo chybí, nebo skupinu

(b) -CH(OH)-

(c) -CH(OR^6)-

(d) -CH(NR^5R^6)-

(e) -CO-

(f) -CR^7R^8-

(g) -O- oder -NR^6-,

(h) -$S(O)_{0-2}$-

(i) -SO_2NR^6-

(j) -NR^6 SO_2-

(k) -$CONR^6$-

(l) -NR^6 CO-

(m) -O-CO-

(n) -CO-O-

(o) -O-CO-O-

(p) -O-CO-NR^6-

(q) -N(R^6)-CO-N(R^6)-

(r) -N(R^6)-CO-O-

přičemž ze skupin (b), (d), (e) a (g) až (r) vycházející vazby vedou k atomu uhlíku sousední skupiny a tento atom uhlíku je nasycený, pokud vazba vychází od heteroatomu a přičemž jsou obsaženy ne více než dvě skupiny (b) až (f), tři skupiny (g) až (h) a jedna skupina (i) až (r)

R^3 atom vodíku, hydroxylovou skupinu, alkoxyskupinu nebo alkenyloxyskupinu,

R^4 atom vodíku, alkylovou skupinu, alkenylovou skupinu, alkoxyskupinu, hydroxyalkylovou skupinu, alkoxyalkylovou skupinu, benzylovou skupinu, oxoskupinu nebo skupinu obecného vzorce R^{4a}-Z^1-X^1, kde znamená R^{4a}

(a) atom vodíku,

(b) alkylovou skupinu,

(c) alkenylovou skupinu

(d) hydroxyalkylovou skupinu,

(e) polyhydroxyalkylovou skupinu,

(f) alkyl-O-alkylovou skupinu.

(g) arylovou skupinu,

(h) heterocyklylovou skupinu,

(i) arylalkylovou skupinu,

(j) heterocyklylalkylovou skupinu,

(k) aryloxyalkylovou skupinu,

(l) heterocyklyloxyalkylovou skupinu,

(m) (R^5,R^6)-N-$(CH_2)_{1-3}$-,

(n) (R^5,R^6)-N-,

(o) alkyl-S(O)$_{0-2}$- ,

(p) aryl-S(O)$_{0-2}$- ,

(q) heterocyklyl-S(O)$_{0-2}$- ,

(r) HO-SO_3- popřípadě její sůl,

(s) H_2N-C(NH)-NH-,

(t) NC-,

přičemž vazby, vycházející ze skupin (n) až (t) vedou k atomu uhlíku sousední skupiny a tento atom uhlíku je nasycený, pokud vazba vychází od heteroatomu,

Z^1 (a) vazbu, nebo chybí, nebo skupinu

(b) alkylenovou skupinu,

(c) alkenylenovou skupinu,

(d) - O -, - $N(R^{11})$ -, - $S(O)_{0-2}$ -

(e) - CO -

(f) - O-CO -

(g) - O-CO-O -

(h) - O-CO-$N(R^{11})$ - ,

(i) - $N(R^{11})$-CO-O -

(j) - CO-$N(R^{11})$ -

(k) - $N(R^{11})$-CO -

(l) - $N(R^{11})$-CO-$N(R^{11})$ -

(m) -$CH(OR^{9})$-

přičemž ze skupin (d) a (f) až (m) vycházející vazby vedou k atomu uhlíku sousední skupiny a tento atom uhlíku je nasycený, pokud vazba vychází od heteroatomu,

X^1 (a) vazbu, nebo chybí, nebo skupinu

(b) - O-

(c) - $N(R^{11})$ -,

(d) - $S(O)_{0-2}$ -

(e) - $(CH_2)_{1-3}$

nebo

R^3 a R^4 znamená spolu dohromady vazbu,

R^5 a R^6 znamená atom vodíku, skupinu alkylovou, alkenylovou, arylalkylovou nebo acylovou, nebo spolu s atomem dusí-

ku, na který jsou vázány, pětičlenný nebo šestičlenný heterocyklický kruh, který přídavně popřípadě obsahuje atom dusíku, kyslíku nebo síry nebo skupinu -SO- nebo $-SO_2-$, přičemž je přídavný atom dusíku popřípadě substituován alkylovou skupinou,

R^7 a R^8 spolu s atomem uhlíku, na který jsou vázány, tříčlenný nebo sedmičlenný kruh, který popřípadě obsahuje jeden nebo dva atomy kyslíku nebo síry nebo skupiny -SO- nebo $-SO_2-$,

R^9 atom vodíku, skupinu alkylovou, acylovou nebo arylalkylovou,

R^{10} skupinu karboxyalkylovou, alkoxykarbonylalkylovou, alkylovou nebo atom vodíku,

R^{11} atom vodíku nebo alkylovou skupinu,

U atom vodíku, skupinu alkylovou, cykloakylovou, kyanoskupinu, popřípadě substituovanou cykloalkylovou skupinu, arylovou skupinu nebo heterocyklylovou skupinu,

Q skupinu ethylenovou nebo chybí,

X vazbu, atom kyslíku, síry nebo skupinu $-CH-R^{11}-$, $-CHOR^9-$, -O-CO, -CO- nebo $C=NOR^{10}-$ přičemž z atomu kyslíku nebo síry vycházející vazby vedou k atomu uhlíku skupiny Z nebo k R^1,

W atom kyslíku nebo síry,

Z skupinu alkylenovou, alkenylenovou, hydroxyalkylidenovou, atom kyslíku, atom síry, skupinu -O-alkylenovou, -S-alkylenovou, -Alk-O-skupinu nebo -Alk-S-skupinu, přičemž Alk znamená alkylenovou skupinu a přičemž

a) v případě, kdy Z znamená atom kyslíku nebo síry, znamená X skupinu $-CH-R^{11}-$ a buď R^2 obsahuje substituent obecného vzorce $L^1-T^1-L^2-T^2-L^3-T^3-L^4-T^4-L^5-U$, nebo R^4 má shora uvedený význam s výjimkou atomu vodíku,

b) v případě, kdy Z znamená skupinu -O-alkylenovou nebo -S-alkylenovou, znamená X skupinu $-CH-R^{11}-$ a

c) v případě, kdy X znamená vazbu znamená Z alkenylenovou skupinu -Alk-O- skupinu nebo -Alk-S- skupinu,

n 1 nebo v případě, kdy znamená X skupinu -O-CO-, znmanená 0 nebo 1,

m 0 nebo 1,

přičemž, pokud není uvedeno jinak, se alkylovou skupinou, alkoxyskupinou, alkylenovou skupinou a alkenyloxyskupinou nebo podíly vždy míní odpovídající nižší skupina nebo podíl, tedy skupina s 1 až 6 a s výhodou s 1 až 4 atomy uhlíku a cykloalkylovou skupinou se míní nasycená cyklická uhlovodíková skupina se 3 až 6 atomy uhlíku,

a jeho farmaceuticky vhodné soli,

s výjimkou 4-(4-fluorfenyl)-3-(3,4-methylendioxybenzyloxy)piperidinu a jeho hydrochloridu.

Jak shora uvedeno, pokud není uvedeno jinak, jsou míněny nižší skupiny a výrazem nižší se vždy míní skupina s 1 až 6 a s výhodou s 1 až 4 atomy uhlíku. Jakožto příklady nižší alkylové skupiny a alkoxyskupiny se uvádějí skupina methylová, ethylová, n-propylová, isopropylová, n-butylová, isobutylová, sek.-butylová, terc.-butylová, pentylová nebo hexylová, popřípadě methoxyskupina, ethoxyskupina, propoxyskupina, isopropo-

xyskupina, butoxyskupina, isobutoxyskupina, sek.-butoxyskupina a terc.-butoxyskupina. Nižší alkylendioxyskupinou se míní s výhodou methylendioxyskupina, ethylendioxyskupina a propylendioxyskupina. Jakožto příklady alkanoylové skupiny se uvádějí skupina acetylová, propionylová a butyrylová. Cykloalkylovou skupinou se míní nasycená cyklická uhlovodíková skupina se 3 až 6 atomy uhlíku, to je skupina cyklopropylová, cyklobutylová, cyklopentylová a cyklohexylová. Jakožto příklady alkylenové skupiny s 1 až 8 atomy uhlíku se uvádějí skupina methylenová, ethylenová, propylenová, 2-methylpropylenová, tetramethylenová, pentamethylenová a hexamethylenová skupina. Jakožto příklady alkenylenové skupiny se 2 až 8 atomy uhlíku se uvádějí skupina vinylenová a propenylenová. Jakožto příklad dy alkinylenové skupiny se 2 až 8 atomy uhlíku se uvádí skupina ethinylenová. Acylovými skupinami se míní alkanoylové skupiny, s výhodou nižší alkanoylové skupiny nebo aroylové skupiny, jako je skupina benzoylová. Arylovými skupinami se míní aromatické skupiny s jedním nebo se dvěma kruhy, které mají jeden nebo několik substituentů, jako jsou například skupina fenylová, substituovaná fenylová, naftylová, substituovaná naftylová, tetrahydronaftylová nebo substituovaná tetrahydronaftylová skupina. Jakožto příklady substituentů takových arylových skupin se uvádějí skupina alkylová, trifluormethylová, nitroskupina, aminoskupina, alkenylová skupina, alkoxyskupina, alkylkarbonyloxyskupina, hydroxyskupina, atom halogenu, kyanoskupina, karbamoylová skupina a alkylendioxyskupina, jakož také popřípadě atomem halogenu, alkylovou skupinou, alkoxyskupinou nebo dihydroxyalkylaminokarbonylovou skupinou substituovaná skupina fenylová, fenoxyskupina, fenylthioskupina, fenylalkylová skupina, nebo fenylalkoxyskupina. Jakožto další příklady arylových zbytků se uvádějí alkoxykarbonylfenylová skupina, hydroxyalkylfenylová skupina, benzyloxyskupina, pyridylkarbonylaminoalkylová skupina, alkenyloxyskupina, alkoxyalkoxyskupina, methoxybenzyloxyskupina, hydroxybenzyloxyskupina, fenethyloxyskupina, methylendioxybenzyloxyskupina, dioxolany-

lalkoxyskupina, cyklopropylalkoxyskupina, hydroxyalkoxyskupina, karbamoyloxyalkoxyskupina, pyridylkarbamoyloxyalkoxyskupina, benzoyloxyalkoxyskupina; jakož také popřípadě atomem halogenu, alkylovou skupinou, alkoxyskupinou nebo dihydroxyalkylaminokarbonylovou skupinou substituovaná skupina pyridylová, pyridyloxyskupina, pyridylthioskupina, pyridylaminoskupina, pyridylalkylová skupina, pyridylalkoxyskupina, pyrimidinylová skupina, pyrimidinyloxyskupina, pyrimidinylthioskupina, pyrimidinylaminoskupina, pyrimidinylalkylová skupina, pyrimidinylalkoxyskupina, thienylová skupina, thienylalkylová skupina, thienylalkoxyskupina, furylová skupina, furylalkylová skupina a furylalkoxyskupina. I v těchto případech, jakož i nadále pokud není uvedeno jinak, se alkylovou skupinou, alk- oxyskupinou, alkylenovou skupinou a alkenyloxyskupinou nebo podíly vždy míní odpovídající nižší skupina nebo podíl, tedy skupina s 1 až 6 a s výhodou s 1 až 4 atomy uhlíku,

Výrazem heterocyklylová skupina se míní monocyklická nebo bicyklická nasycená nebo nenasycená heterocyklická skupina s 1 až 4 atomy dusíku a/nebo s 1 nebo se 2 atomy síry nebo kyslíku, která má jeden nebo několik substituentů zvláště (v případě nenasycené heterocyklylové skupiny) ze souboru zahrnujícího alkylovou skupinu, hydroxyskupinu, alkoxyskupinu, nitroskupinu a atom halogenu a substituenty shora uvedené pro arylovou skupinu, nebo (v případě nasycené heterocyklylové skupiny) ze souboru zahrnujícího alkylovou a alkoxyskupinu. Jakožto příklady takových heterocyklylových skupin se uvádějí skupina pyridylová, thienylová, pyrazinylová, triazolylová, imidazolylová, benzthiazolylová, furylová, pyrimidinylová, morfolinylová, chinazolinylová, chinolylová, chinoxalinylová, isochinolylová, benzo[b]thienylová, isobenzofuranylová, benzimidazolylová, 2-oxobenzimidazolylová nebo thiazolylová. Jakožto příklady substituovaných heterocyklylových skupin se uvádějí skupina nitrobenzthiazolylová, fenyltetrazolylová, fenyloxadiazolylová, thienyloxadiazolylová, furanyloxadiazolylová,

benzyloxadiazolylová a fenyloxazolylová skupina. Jakožto příklady nasycených heterocyklylových skupin se uvádějí skupina dioxolanylová, dioxanylová, dithiolanylová, dithianylová, pyrrolidinylová, piperidinylová, piperazinylová, 4-methylpiperazinylová, morfolinylová, thiomorfolinylová, 2-hydroxymethylpyrrolidinylová, 3-hydroxypyrrolidinylová, 3,4-dihydroxypyrrolidinylová, 4-hydroxypiperidinylová, 4-oxopiperidinylová, 3,5-dimethylmorfolinylová, 4,4-dioxothiomorfolinylová, 4-oxothiomorfolinylová, 2,6-dimethylmorfolinylová, 2-oxoimidazolidinylová, 2-oxooxazolidinylová, 2-oxopyrrolidinylová, 2-oxo-[1,3]-oxazinylová a 2-oxotetrahydropyrimidinylová skupina.

V případě skupin symbolu R^1, R^{4a} a R^9 mohou být arylová, aroylová a heterocyklylová skupina případně substituovány heterocyklylalkylovou skupinou, heterocyklylalkoxyskupinou, heterocyklylalkoxyalkylovou skupinou, jako jsou například skupina piperidinoalkylová, piperidinoalkoxyskupina, piperidinoalkoxyalkylová skupina, morfolinoalkylová skupina, morfolinoalkoxyskupina, morfolinoalkoxyalkylová skupina, piperazinoalkylová skupina, piperazinoalkoxyskupina, piperazinoalkoxyalkylová skupina, nebo N-methylpiperazinoalkylová skupina, N-methylpiperazinoalkoxyskupina, N-methylpiperazinoalkoxyalkylová skupina, jakož také alkylaminoalkylová skupina, alkylaminoalkoxyskupina, alkylaminoalkoxyalkylová skupina, mono a polyhydroxyalkylová skupina, mono a polyhydroxyalkoxyskupina, mono a polyhydroxyalkoxyalkylová skupina a mono a polyhydroxyalkoxyalkoxyskupina, karbamoylalkyloxyskupina, alkoxyskupina, aminoalkoxyskupina, hydroxyalkoxyskupina a skupina $-O-CH_2CH(OH)CH_2NR^x$, kde znamená NR^x monoalkylaminoskupinu, dialkylaminoskupinu, piperidinoskupinu, morfolinoskupinu, piperazinoskupinu nebo N-methylpiperazinoskupinu.

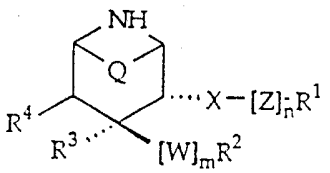
Jakožto příklady pětičlenného nebo šestičlenného kruhu symbolu NR^5R^6 se příkladně uvádějí skupina pyrrolidinylová, piperidinylová, piperazinylová, morfolinylová, thiomorfoliny-

lová, 2-hydroxymethylpyrrolidinylová, 3-hydroxypyrrolidinylová, 3,4-dihydroxypyrrolidinylová, 4-hydroxypiperidinylová, 4-oxopiperidinylová, 3,5-dimethylmorfolinylová, 4,4-dioxothiomorfolinylová, 4-oxothiomorfolinylová, 2,6-dimethylmorfolinylová, 2-oxoimidazolidinylová, 2-oxooxazolidinylová, 2-oxopyrrolidinylová, 2-oxo-[1,3]oxazinylová a 2-oxotetrahydropyrimidinylová skupina. Jakožto příklady tříčlenného až sedmičlenného kruhu symbolu NR^7R^8 se příkladně uvádějí skupina cyklopentylová, cyklohexylová, cykloheptylová, 1,3-dioxolanylová, 1,3-dioxanylová, 1,3-dithiolanylová a 1,3-dithianylová.

Výrazem polyhydroxyalkylová skupina se míní alkylové skupiny s 1 až 7 atomy uhlíku, které jsou substituovány dvěma až šesti hydroxylovými skupinami, například glycerylová, arabitylová a sorbitylová skupina.

Sloučeniny obecného vzorce I mají alespoň dva asymetrické uhlíkové atomy a mohou být proto ve formě opticky čistých diastereomerů, diastereomerních směsí, diastereomerních racemátů, směsí diastereomerních racemátů, nebo v podobě mesosloučenin. Vynález zahrnuje všechny tyto formy. Diastereomerní směsi, diastereomerní racemáty nebo směsi diastereomerních racemátů se mohou dělit o sobě známými způsoby, například sloupcovou chromatografií, chlormatografií v tenké vrstvě a chromatografií HPLC.

Výhodnými jsou podle vynálezu sloučeniny obecného vzorce IA

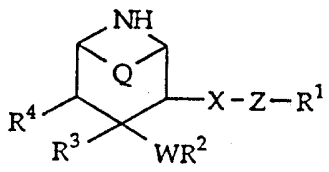


IA

kde R^1 až R^4, Q, W, X, Z, n a m mají shora uvedený význam.

Dalšími výhodnými jsou podle vynálezu sloučeniny obecné-

ho vzorce I-1



I-1

kde znamená

R^1 skupinu arylovou nebo heterocyklylovou,

R^2 skupinu fenylovou, cyklohexylovou, přičemž jsou tyto skupiny substituovány skupinami ze souboru zahrnujícího atom halogenu, hydroxylovou skupinu, kyanoskupinu, skupinu trifluormethylovou, alkylovou, halogenalkylovou, hydroxyalkylovou, alkoxyalkylovou, kyanoalkylovou, karboxyalkylovou, alkanoyloxyalkylovou, alkoxykarbonyloxyalkylovou, alkoxykarbonylovou a alkoxyskupinu, alkylendioxyskupinu a skupinu obecného vzorce L^1-T^1-L^2-T^2-L^3-T^3-L^4-T^4-L^5-U, nebo znamená skupinu cyklohexylovou, naftylovou nebo acenaftylovou,

L^1, L^2, L^3, L^4 a L^5 na sobě nezávisle vazbu, alkylenovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, alkenylenovou skupinu s 2 až 8 atomy uhlíku, alkinylenovou skupinu s 2 až 8 atomy uhlíku, nebo chybí

T^1, T^2, T^3 a T^4 znamená na sobě nezávisle

a) vazbu, nebo chybí, nebo skupinu

(b) -CH(OH)-

(c) -CH(OR^6)-

(d) -CH(NR^5R^6)-

(e) -CO-

(f) $-CR^7R^8-$

(g) -O- oder $-NR^6-$,

(h) $-S(O)_{0-2}-$

(i) $-SO_2NR^6-$

(j) $-NR^6SO_2-$

(k) $-CONR^6-$

(l) $-NR^6CO-$

(m) -O-CO-

(n) -CO-O-

(o) -O-CO-O-

(p) $-O-CO-NR^6-$

přičemž ze skupin (b), (d), (e) a (g) až (p) vycházející vazby vedou k atomu uhlíku sousední skupiny a tento atom uhlíku je nasycený, pokud vazba vychází od heteroatomu a přičemž jsou obsaženy ne více než dvě skupiny (b) až (f), tři skupiny (g) až (h) a jedna skupina (i) až (p)

R^3 atom vodíku, hydroxylovou skupinu, alkoxyskupinu nebo alkenyloxyskupinu,

R^4 atom vodíku, alkylovou skupinu, alkenylovou skupinu, alkoxyskupinu, hydroxyalkylovou skupinu, alkoxyalkylovou skupinu nebo benzylovou skupinu,

R^5 a R^6 znamená atom vodíku, skupinu alkylovou nebo acylovou, nebo spolu s atomem dusíku, na který jsou vázány pětičlenný nebo šestičlenný kruh, který přídavně popřípadě obsahuje atom dusíku, kyslíku nebo síry,

R^7 a R^8 spolu s atomem uhlíku, na který jsou vázány, tříčlenný nebo sedmičlenný kruh, který popřípadě obsahuje jeden

nebo dva atomy kyslíku nebo síry,

U atom vodíku, skupinu alkylovou, cykloakylovou, kyanoskupinu, arylovou nebo heterocyklylovou skupinu,

Q skupinu ethylenovou nebo chybí,

X atom kyslíku, síry nebo skupinu $-CH_2-$, $-CHOR^9-$, -O-CO, přičemž znamená

R^9 atom vodíku, skupinu alkylovou, acylovou nebo arylalkylovou,

W chybí nebo znamená atom kyslíku nebo síry, jestliže R^3 znamená atom vodíku,

Z skupinu alkylenovou nebo chybí,

přičemž, pokud není uvedeno jinak, se alkylovou skupinou, alkoxyskupinou, alkylenovou skupinou a alkenyloxyskupinou nebo podíly vždy míní odpovídající nižší skupina nebo podíl, tedy skupina s 1 až 6 a s výhodou s 1 až 4 atomy uhlíku,

a jeho farmaceuticky vhodné soli,

s výjimkou 4-(4-fluorfenyl)-3-(3,4-methylendioxybenzyloxy)piperidinu a jeho hydrochloridu.

Kromě toho jsou výhodnými sloučeniny obecného vzorce I a IA, kde W chybí a sloučeniny, kde Q chybí. Symbol X znamená s výhodou atom kyslíku, síry nebo skupinu -CO-; Z znamená s výhodou methylenovou skupinu.

S výhodou znamená R^1 skupinu fenylovou substituovanou popřípadě skupinou alkylovou, alkenylovou, alkoxyskupinou, alkylthioskupinou, atomem halogenu, hydroxylovou skupinou, hydroxyalkoxyskupinou, alkoxyalkoxyskupinou, alkylsulfinylovou

skupinou, alkylsulfonylovou skupinou, kyanoskupinou, trifluormethylovou skupinou, trifluormethoxyskupinou, karboxyskupinou, skupinou cyklobutylmethoxyalkylovou, alkylendioxyskupinou, fenylovou, fenoxyskupinou, skupinou alkoxykarbonylfenylovou, hydroxyalkylfenylovou, 2,3-dihydroxypropylaminokarbonylfenylovou, benzyloxyskupinou, benzoylovou, pyridylalkoxylakylovou nebo nikotinoylaminoalkylovou skupinou.

Dalšími výhodnými skupinami symbolu R^1 jsou skupina naftylová substituovaná popřípadě hydroxyskupinou, oxoskupinou, alkoxyskupinou, alkenyloxyskupinou, alkoxyalkoxyskupinou, diakylaminoskupinou, 2,3-dihydroxypropoxyskupinou, 2,3-dihydroxypropoxyalkoxyskupinou, 2,3-dimethoxypropoxyskupinou, alkoxykarbonylalkoxyskupinou, karbamoylalkoxyskupinou, methoxybenzyloxyskupinou, hydroxybenzyloxyskupinou, fenethoxyskupinou, methylendioxybenzyloxyskupinou, dioxolanylalkoxyskupinou, cyklopropylalkoxyskupinou, hydroxyalkoxyskupinou, karbamoyloxyalkoxyskupinou, pyridylkarbamoyloxyalkoxyskupinou, morfolinoalkoxyskupinou, 3-morfolino-2-hydroxypropoxyskupinou, N-methylpiperazino-N-alkoxyskupinou, benzoyloxylakoxyskupinou, nebo pikolyloxyskupinou; dále znamená tetrahydronaftylovou skupinu nebo methylovou skupinou substituovanou tetrahydronaftylovou skupinu nebo indanylovou skupinu.

Rovněž výhodnými skupinami symbolu R^1 jsou skupina pyridylová, benzimidazolylová, dialkoxypyrimidinylová nebo 2- a 5-benzo[b]thienylová, 6- a 7-chinolylová, 6- a 7-isochinolylová, 6- a 7-tetrahydrochinolylová, 6- a 7-tetrahydroisochinolylová, 6-chinoxalinylová, 6- a 7-chinazolinylová jakož také hydroxyskupinou, oxoskupinou, alkoxyskupinou, alkenyloxyskupinou, alkoxyalkoxyskupinou, diakylaminoskupinou, 2,3-dihydroxypropoxyskupinou, 2,3-dihydroxypropoxyalkoxyskupinou, 2,3-dimethoxypropoxyskupinou, alkoxykarbonylalkoxyskupinou, karbamoylalkoxyskupinou, methoxybenzyloxyskupinou, hydroxybenzyloxyskupinou, fenethoxyskupinou, methylendioxybenzyloxyskupinou,

dioxolanylalkoxyskupinou, cyklopropylalkoxyskupinou, hydroxyalkoxyskupinou, karbamoyloxyalkoxyskupinou, pyridylkarbamoyloxyalkoxyskupinou, morfolinoalkoxyskupinou, 3-morfolino-2-hydroxypropoxyskupinou, N-methylpiperazino-N-alkoxyskupinou, benzoyloxyalkoxyskupinou, nebo pikolyloxyskupinou substituovaná skupina 6- a 7-chinolylová, 6- a 7-isochinolylová, 6- a 7-tetrahydrochinolylová, 6- a 7-tetrahydroisochinolylová, 6-chinoxalinylová nebo 6- a 7-chinazolinylová skupina.

S výhodou znamená R^2 skupinu fenylovou substituovanou atomem halogenu, skupinou hydroxylovou, kyanoskupinou, skupinou trifluormethylovou, alkylovou, halogenalkylovou, hydroxyalkylovou, alkoxyalkylovou, kyanoalkylovou, karboxyalkylovou, alkanoyloxyalkylovou, alkoxykarbonyloxyalkylovou, alkoxykarbonylalkoxyskupinou nebo alkylendioxyskupinou.

Rovněž s výhodou znamená R^2 skupinou obecného vzorce L^1-T^1-L^2-T^2-L^3-T^3-L^4-T^4-L^5-U substituovanou fenylovou skupinu, kde L^1 a L^2 s výhodou chybí nebo znamená alkylenovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku a L^3 chybí a U znamená atom vodíku, skupinu alkylovou, cykloalkylovou, fenylovou popřípadě substituovanou alkylovou skupinou, alkoxyskupinou, alkylthioskupinou, alkylsulfinylovou skupinou, alkylendioxyskupinou, atomem halogenu, benzoylalkylovou skupinou, halogenalkylovou skupinou, alkanoyloxyskupinou nebo hydroxyskupinou, nebo znamená naftylovou skupinu nebo skupinu pyridylovou, thienylovou, pyrazinylovou, triazolylovou, imidazolylovou, fenyloxadiazolylovou, thienyloxadiazolylovou, furyloxadiazolylovou, fenyloxazolylovou, benzthiazolylovou, furylovou, pyrimidinylovou, nitrobenzthiazolylovou, fenyltetrazolylovou nebo morfolinylovou skupinu.

Skupiny symbolu T^1 až T^4 znamenají s výhodou skupinu (a) až (c), (e) až (h), (m) a (n).

Jakožto příklady obzvlášť výhodných skupin R^2 se uvádí fenylová skupina nebo fenylová skupina, jejíž substituenty jsou:

2-benzothiazolylthioakyl,
2-benzyloxy-3-methoxypropoxy,
2-benzoyloxy-3-methoxypropoxy,
2,3-dihydroxypropoxy,
2-hydroxy-3-benzylaminopropoxy,
2-hydroxy-3-fenoxypropoxy,
2-hydroxy-3-fenylthiopropoxy,
2-methoxy-3-fenoxypropoxy,
2-methoxy-3-benzyloxypropoxy,
2-methyl-3-fluorfenylbutyryloxy,
2-alkenyloxy-4-fenylbutyl,
3,4,5-trimethoxyfenyloxadiazolylalkoxy,
6-nitro-2-benzothiazolylthioalkyl,
benzamidoalkoxy,
benzamidoalkyl,
benzoylalkoxy a jeho ketaly,
benzoylalkyl a jeho ketaly,
benzoylalkylaminokarbonylalkyl,
benzoylalkoxykarbonylalkyl,
benzoylalkylaminokarbonyl,
benzoyloxy,
benzoyloxyalkylbenzoyloxyalkoxy,
benzoyloxyalkoxy,
benzoyloxyalkyl,
benzthiazolylthioalkoxy,
benzthiazolylthioalkyl,
benzylkarbamoylalkoxy,
benzyloxyalkylkarbonyloxyalkyl
benzyloxyalkoxy,
benzylthioalkoxy,
karbamoyloxyalkoxy,

karbamoyloxyalkyl,
karboxyalkoxy,
karboxyalkyl,
kyano,
kyanoalkoxy,
kyanoalkyl,
kyanofenylalkoxy,
cyklohexylkarbonyloxyalkyl,
cyklopropylkarbonyloxyalkyl,
cyklopropyloxybenzyloxyalkoxy,
dioxolanylalkoxy,
furyloxadiazolylalkoxy,
furoyloxyalkoxy,
halogenfenoxyalkyl,
halogenbenzoylalkoxy,
halogenbenzoyloxyalkyl,
halogenbenzoyloxyalkoxy,
halogenbenzyloxyalkoxy,
halogen,
halogenalkyl,
halogenfenoxy,
halogenfenyloxadiazolylalkoxy,
hydroxy,
hydroxybenzoyloxyalkyl,
hydroxybenzoyloxyalkoxy,
hydroxyalkoxy,
hydroxyalkyl,
imidazolylkarbonyloxyalkyl,
methoxybenzoylalkyl,
methoxybenzyloxyalkoxy,
methylendioxybenzoylalkoxy,
morfolinoalkoxy,
morfolinokarbonyloxyalkoxy,
morfolinokarbonyloxyalkyl,
N-methylaminofenylkarbonyloxyalkyl,

N-methylbenzylaminoalkoxy,
N-methylpyrrolylkarbonyloxyalkoxy,
N-alkylbenzamidoalkyl,
naftylalkoxy,
nikotinoyloxyalkoxy,
nikotinoyloxyalkyl,
alkanoylbenzoyloxyalkyl,
alkanoyloxyalkoxy,
alkynoyloxyalkyl,
alkenylbenzyloxyalkoxy,
alkenyloxy,
alkenyloxybenzyloxyalkoxy,
alkoxy,
alkoxybenzoyloxyalkyl,
alkoxykarbonyl,
alkoxyalkyl,
alkoxybenzoylaminoalkyl,
alkoxybenzylkarbonyloxyalkyl,
alkoxybenzyloxyalkoxy,
alkoxybezylthioalkoxy,
alkoxykarbonyl,
alkoxykarbonylalkoxy,
alkoxykarbonylalkyl,
alkoxyfenyloxadiazolylalkoxy,
alkyl,
alkylbenzyloxyalkoxy,
alkylendioxy,
alkylendioxybenzyloxyalkoxy,
alkylsulfonylbenzoylalkoxy,
alkylthiobenzoyloxyalkoxy,
benzoyloxybenzylalkoxy,
hydroxybenzylalkoxy,
alkoxybenzylalkoxy,
alkoxybenzylkarbonyloxyalkoxy,
fenoxybenzyloxyalkoxy,

fenoxykarbonylalkyl,
fenoxyalkenyloxy,
fenoxyalkinyloxy,
fenylalkanoylaminoalkyl,
fenylalkenyloxy,
fenylalkoxy,
fenoxyalkyl,
fenylalkylaminokarbonyl,
fenoxyalkylkarbonylalkoxy,
fenylalkylaminokarbonylalkyl,
fenylaminokarbonyloxyalkoxy,
fenylaminokarbonyloxyalkyl,
fenylhydroxyalkyl,
fenyloxadiazolylalkoxy,
fenyloxadiazolylalkyl,
fenyloxazolylalkoxy,
fenyloxyalkoxy,
fenylsulfamoylalkyl,
fenylsulfinylalkyl,
fenylsulfonylakoxy,
fenylsulfonylalkyl,
fenyltetrazolylthioalkyl,
fenylthioalkoxy,
fenylthioalkyl,
pyrazinylkarbonyloxyalkyl,
pyridylaminokarbonyloxyalkoxy,
pyridylaminokarbonyloxyalkyl,
pyridylkarbamoyloxy,
pyridylalkoxyalkoxy,
pyridylalkoxyalkyl,
pyridyloxadiazolylalkoxy,
pyridylthioalkyl,
pyrimidinyloxyalkoxy,
pyrimidinylthioalkyl,
thenoyloxyalkoxy,

thenoyloxyalkyl,
thienyloxadiazolylalkoxy,
triazolylalkoxy,
trifluormethylbenzyloxyalkoxy nebo
trifluormethyl.

Výhodnými skupinami R^4 jsou:

2-oxoimidazolidin-1-ylalkyl,
4-hydroxypiperidin-1-ylalkoxy,
4-hydroxypiperidin-1-ylalkoxyalkyl,
4-methylpiperazin-1-ylalkoxy,
4-methylpiperazin-1-ylalkoxyalkyl,
4-methylpiperazin-1-ylalkylkarbamoyloxyalkyl,
1,2,4-triazolylalkyl,
amino,
aminoalkyl,
aminoalkylamino,
aminoalkylaminoalkyl,
aminoalkoxy,
aminoalkoxyalkyl,
aminokarbonyloxyalkyl,
benzyloxyskupina nebo benzyloxyskupina substituovaná skupinou alkylovou, alkenylovou, alkoxyskupinou, trifluormethoxyskupinou, alkythioskupinou, hydroxyskupinou nebo atomem halogenu,
benzyloxy,
benzyloxyalkylskupina nebo benzyloxyalkylskupina substituovaná skupinou alkylovou, alkenylovou, alkoxyskupinou nebo atomem halogenu,
karbamoyloxyalkyl,
kyanoalkyl,
dialkylamino,
dialkylaminoakyl,
dialkylaminoalkyl-(N-alkyl)aminoalkyl,

dialkylaminoalkylaminoalkylamino,
dialkylaminoalkylaminoalkyl,
dialkylaminoalkoxy,
dialkylaminoalkoxyalkyl,
dihydroxyalkoxy,
dihydroxyalkoxyalkyl,
dihydroxyalkylamino,
dihydroxyalkylaminoalkyl,
guanidinylalkoxyalkyl,
guanidinylalkyl,
hydroxy,
hydroxyalkyl,
sulfooxyalkyl,
hydroxyalkoxy,
hydroxyalkoxyalkyl,
morfolin-4-ylalkoxy,
morfolin-4-ylalkoxyalkyl,
morfolin-4-ylalkylkarbamoyloxyalkyl,
naftylalkoxyskupina nebo naftylalkoxyskupina substituovaná,
alkoxyskupinou,
alkoxy,
alkoxyalkoxy,
alkoxyalkoxyalkyl,
alkoxyalkyl,
alkyl,
alkylsufonylaminoalkyl,
fenoxyalkylová skupina nebo fenoxyalkylová skupina substituovaná
alkylovou nebo alkoxyskupinou,
fenylthioalkylová skupina nebo fenylthioalkylová skupina
substituovaná alkylovou nebo alkoxyskupinou,
piperazin-4-ylalkoxy,
piperazin-4-ylalkoxyalkyl,
piperidin-1-ylalkylkarbamoyloxyalkyl,
piperidin-4-ylalkoxy,
piperidin-4-ylalkoxyalkyl,

pyridylalkoxy,
pyridylalkoxyalkyl,
paridylthioalkyl,
pyrimidinyloxyalkylová skupina nebo pyrimidinyloxyalkylová skupina substituovaná alkoxyskupinou,
tetrazolylalkyl,
trifluormethylsulfonylaminoalkyl a
vodík.

Další výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená R^2 skupinu cyklohexylovou nebo benzoyloxymethylcyklohexylovou; dále sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená R^2 skupinu naftylovou, tetrahydronaftylovou nebo acenaftylovou; dále sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená R^2 pyridylovou nebo oxopyridylovou skupinu nebo skupinou 3-H-2-thioxobenzthiazolylovou, alkoxyfenylalkoxyalkoxyskupinou, fenylalkoxyalkoxyskupinou, fenylalkylovou skupinou, cyklohexylalkoxyfenoxyalkylovou nebo fenylalkoxyalkylovou skupinou substituovanou pyridylovou nebo oxopyridylovou skupinu, dále skupinu pyrimidinylovou substituovanou popřípadě skupinou ze souboru zahrnujícího benzodioxanylalkoxyskupinu, bifenylyloxyskupinu, bifenylylalkoxyskupinu, cyklohexylalkoxyskupinu, cyklohexyloxyalkoxyskupinu, halogenfenylalkoxyskupinu, halogenfenyloxadiazolylalkoxyskupinu, indanylalkoxyskupinu, naftylalkoxyskupinu, fenylalkylovou skupinu, N-alkylfenylalkoxyalkylaminoskupinu, N-alkylfenylalkylaminoskupinu, alkylthioskupinu, alkoxyskupinu, alkoxyfenylalkoxyalkoxyskupinu, alkoxyfenylalkylaminoskupinu, alkylfenylalkylaminoskupinu, halogenfenylalkylaminoskupinu, halogenoxyalkoxyskupinu, alkylpyridylalkoxyskupinu, fenylalkoxyalkoxyskupinu, fenylalkoxyalkylthioskupinu, fenylalkoxyalkylaminoskupinu, fenoxyfenylalkoxyskupinu, fenoxyfenoxyskupinu, fenylalkoxyalkoxyskupinu, fenylthioalkoxyskupinu, fenyloxazolylalkoxyskupinu, fenylalkinyloxyskupinu, fenylalkenyloxyskupinu, fenylalkylaminoskupinu, fenylpyridylalkoxyskupinu a fenylpyridylalkylaminoskupinu a konečně sloučeniny obecného

vzorce I, kde znamená R^2 skupinu halogenbenzoyloxyalkyltriazolylovou, fenylalkoxyalkyltriazolylovou nebo fenylalkoxyalkoxyalkyltriazolylovou skupinu.

Obzvlášť výhodnými jsou následující sloučeniny:

4-[2-[7-[(3R,4R)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]piperidin]-3-yloxymethyl]naftalen-2-yloxy]ethyl]morfolin,

(R)-3-[7-[(3R,4R)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]piperidin]-3-yloxymethyl]naftalen-2-yloxy]propan-1,2-diol,

(S)-3-[7-[(3R,4R)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]piperidin]-3-yloxymethyl]naftalen-2-yloxy]propan-1,2-diol,

(R)-3-[2-[7-[(3R,4R)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]piperidin]-3-yloxymethyl]naftalen-2-yloxy]ethoxy]propan-1,2-diol,

(S)-3-[2-[7-[(3R,4R)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]piperidin]-3-yloxymethyl]naftalen-2-yloxy]ethoxy]propan-1,2-diol,

1-[2-[7-[(3R,4R)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]piperidin -3-yloxymethyl]naftalen-2-yloxy]ethyl]-4-methylpiperazin,

1-[(3R,4S)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]piperidin -3-yl]-2-naftalen-2-yl-ethanon,

(3R,4S,5S)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(1,4-dimethoxy-naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-5-ol,

(3R,4R)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-[7-[(R)-2,3-dihyroxypropoxymethyl]naftalen-2-ylmethoxy]piperidin,

(3R,4R)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-[7-[(S)-2,3-dihyroxypropoxymethyl]naftalen-2-ylmethoxy]piperidin,

(3R,4R)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-[6-[(R)-2,3-dihyroxypropoxymethyl]naftalen-2-ylmethoxy]piperidin,

(3R,4R)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-[6-[(S)-2,3-dihyroxypropoxymethyl]naftalen-2-ylmethoxy]piperidin,

4-[(3R,4S,5S)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-5-yloxy]butan-1-ol,

3-[(3R,4S,5S)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-5-yloxy]propan-1-ol,

1-(2-[(3R,4R,5S)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-5-yloxy]ethyl)-4-methyl-piperazin,

4-(2-[(3R,4R,5S)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-5-yloxy]ethyl)morfolin,

(3R,4S,5S)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(4-methoxy-benzyloxy)piperidin-5-ol,

(3R,4S,5S)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3,5-bis-(4-methoxy-benzyloxy)piperidin,

(3S,4R,5R)-4-[2-[4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-5-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-3-ylmethoxy]ethyl]morfolin,

(3S,4R,5R)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-methoxymethyl-5-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin,

(3S,4R,5R)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-5-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-3-ylmethylester [3-(4-methylpiperazin-1-ylpropyl]karbaminové kyseliny,

(3S,4R,5R)-4-[4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-5-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-3-ylmethylsulfanyl]pyridin,

2-(4-cyklohexylbutoxy)-5-[(3R),(4R)-3-(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidin-4-yl]pyrimidin,

((3´R,4´R)-6-(3-cyklohexylpropoxy)-3´-(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)-1´,2´,3´,4´,5´,6´-hexahydro-[3,4´]bipyridin,

(3S,4R,5R)-[4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-5-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-3-yl]methanol,

(3S,4R,5R)-N-[4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-5-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-3-ylmethyl]-N,N´,N´-trimethylethan-1,2-diamin,

(3S,4R,5R)-[4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-5-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-3-ylmethyl]diethylamin,

1-[(3R,4S,5S)-[4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-5-(2-morfolin-4-yl-ethoxymethyl)piperidin-3-yl]-2-naftalen-2-ylethanon,

(3R,4R)-3-(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-[3-(2-methoxyfenoxy)propoxy]fenyl]piperidin,

(3R,4S,5S)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3,5-bis-(3,4,5-trimethoxybenzyloxy)piperidin,

(3R,4R,5S)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-5-[1,2,4]triazol-1-ylmethylpiperidin,

(3R,4R)-4-[4-[3-(2-methoxybenzyloxy)propoxy]fenyl]-3-(chinolin-7-ylmethoxy)piperidin,

2-(7-((3R,4R)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]piperidin-3-

yloxymethyl]naftalen-2-ylmethoxy)ethanol,

7-((3R,4R)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]piperidin-3-yloxymethyl)naftalen-2-ylmethyl)dimethyl]amin,

(3R,4R)-3-(4-benzyloxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-(4-fluorfenyl)-piperidin,

(3´R,4´R)-3´-(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)-6-[3-(2-methoxybenzyloxy)propoxy]-1´,2´,3´,4´,5´,6´-hexahydro-[3,4´]-bipyridin,

(3R,4R)-3-(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-[3-(2-methoxybenzyloxy)propoxy]fenyl]piperidin,

(3S,4R,5R)-1-[4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-5-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-3-ylmethyl]imidazolidin-2-on,

(3R,4R)-4-[4-[3-(2-methoxybenzyloxy)propoxy]fenyl]-3-(2-oxo-1,2-dihydrochinolin-7-ylmethoxy)piperidin,

(3R,4R)-3-(isochinolin-7-ylmethoxy)-4-[4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)propoxy]fenyl]piperidin,

(3R,4R)-4-[4-[3-(2-methoxybenzyloxy)propoxy]fenyl]-3-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-7-ylmethoxy)piperidin,

1-[2-[7-(3R,4R)-4-[4-[3-(2-methoxybenzyloxy)propoxy]-piperidin-3-yloxymethyl]naftalen-2-yloxy]ethyl]-4-methyl-piperazin,

1-[2-[7-(3R,4S,5S)-5-hydroxy-4-[4-[3-(2-methoxybenzyloxy)-propoxy]piperidin-3-yloxymethyl]naftalen-2-yloxy]ethyl]-4-methylpiperazin,

(3R,4S,5S)-3-(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-[3-(2-

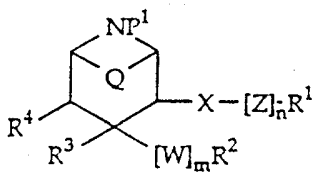
methoxybenzyloxy)propoxy]fenyl]piperidin-5-ol,

(3R,4S,5S)-3-(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-(4-[3-(2-methoxybenzyloxy)propoxy]fenyl)-5-(1H-tetrazol-5-ylmethyl)-piperidin a

(3´S,4´S)-3´-(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-[3-(2-methoxybenzyloxy)propoxy]-1´,2´,3´,4´,5´,6´-hexahydro-[1,4´]-bipyridin-2-on.

Výrazem "farmaceuticky vhodné soli" se vždy míní soli s anorganickými nebo s organickými kyselinami, jako jsou například kyselina chlorovodíková, bromovodíková, dusičná, sírová, fosforečná, citronová, mravenčí, maleinová, octová, jantarová, vinná, methansulfonová a p-toluensulfonová.

Způsob přípravy derivátu 4-(oxyalkoxyfenyl)-3-oxypiperidinu spočívá podle vynálezu v tom, že se ze sloučeniny obecného vzorce II



(II)

kde znamená P^1 chránící skupinu a ostatní smboly mají shora uvedený význam a která obsahuje ve skupinách symbolu R^1, R^2 a R^4 popřípadě obsažené hydroxylové skupiny ve chráněné formě, chránící skupina nebo chránící skupiny odštěpí a v získané sloučenině obecného vzorce I se popřípadě reaktivní skupiny funkčně obmění a/nebo se získaná sloučenina obecného vzorce I převádí na farmaceuticky vhodnou sůl, přičemž se však nepřipravuje 4-(4-fluorfenyl)-3-(3,4-methylendioxybenzyloxy)piperidin a jeho hydrochlorid.

Odštěpení chránící skupiny a případných skupin chránících

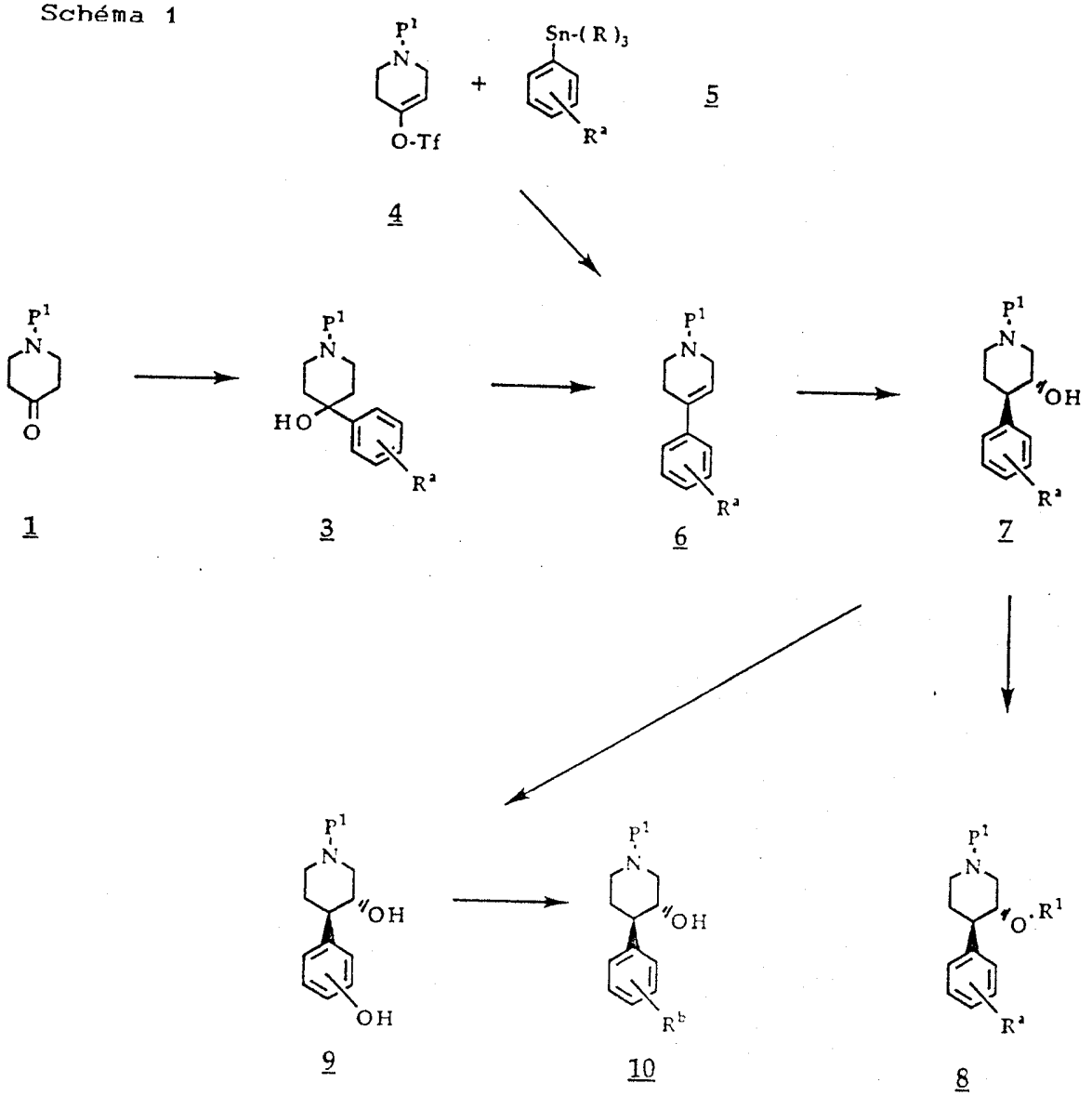
hydroxylové skupiny se může provádět o sobě známým způsobem. Jakožto příklady chránících skupin symbolu P^1 se uvádějí běžné skupiny chránící aminoskupinu, jako jsou například skupina terc.-butoxykarbonylová, benzyloxykarbonylová, vinyloxykarbonylová, alkylsilylalkyloxykarbonylová jako 2-(trimethylsilyl-ethoxykarbonylová a trichlorethoxykarbonylová skupina. Jakožto příklady skupin chránících hydroxylovou skupinu se uvádějí etherové chránící skupiny, jako je skupina tetrahydropyranylová, allylová, 2-(trimethylsilylethoxymethylová, tritylová, terc.-butyldimethylsilylová nebo esterové chránící skupiny, jako je skupina acetylová.

Tyto skupiny se odštěpují kyselou nebo zásdaditou hydrolýzou, hydrogenolýzou, redukčními způsoby nebo použitím Lewisových kyselin. Pro kyselou hydrolýzu se používá s výhodou roztok minerálních kyseliny, jako například kyseliny chlorovodíkové, bromovodíkové, sírové a fosforečné, v inertním rozpouštědle nebo ve směsi rozpouštědel. Vhodnými rozpouštědly jsou alkoholy, jako například methanol nebo ethanol, ethery, jako například tetrahydrofuran nebo dioxan, chlorované uhlovodíky, jako například methylenchlorid. Pro zásaditou hydrolýzu se používají hydroxidy a uhličitany alkalických kovů, jako jsou hydroxid nebo uhličitan sodný nebo draselný, organické aminy, jako je například pyridin. Jako zprostředkovače rozpouštění se mohou použít rozpouštědla uvedená pro kyselou hydrolýzu. Reakční teplota pro kyselou a pro zásaditou hydrolýzu může být 0 °C až teoplota zpětného toku reakční směsi, přičemž se jako výhodná uvádí teplota 0 °C až teplota místnosti. terc.-Butoxykarbonylová skupina se účelně odštěpuje kyselinou chlorovodíkovou, chlorovodíkem, trifluoroctovou kyselinou nebo kyselinou mravenčí v přítomnosti nebo v nepřítomnosti inertního rozpouštědla. terc.-Butoxykarbonylová skupina se může dále účelně odštěpovat bezvodým bromidem zinečnatým v přítomnosti inertního rozpouštědla, s výhodou methylenchloridu. Trichlorethoxykarbonylová skupina se s výhodou odštěpuje redukčně zin-

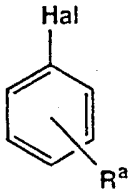
kem v kyselině octové. Reakční teplota může být 0 až 40 °C, přičemž se s výhodou pracuje při teplotě místnosti. Skupina 2-(trimethyl)silylethoxykarbonylová se může odštěpovat fluoridovými ionty v přítomnosti inertního rozpouštědla, jako je acetonitril, dimethylsulfoxid, dimethylformamid nebo tetrahydrofuran, s výhodou tetrabutylamoniumfluoridem v tetrahydrofuranu, při teplotě 0 °C až teplotě místnosti.

Sloučeniny obecného vzorce II jsou nové a vynález se jich rovněž týká. Mohou se připravovat podle následujících schémat 1 až 15, přičemž způsoby přípravy jsou blíže osvětleny v příkladech praktického provedení.

Schéma 1



Podle schéma 1 se mohou získat sloučeniny obecného vzorce 3 tak, že se o sobě známým způsobem nechávají reagovat sloučeniny obecného vzorce 1 s organokovovými deriváty, s výhodou s lithiovými nebo hořečnatými deriváty, ze sloučenin obecného vzorce 2



2,

kde znamená R^a atom vodíku nebo substituent, který je za reakčních podmínek inertní nebo jehož reaktivní skupina je v chráněné formě. S výhodou se vychází ze sloučenin obecného vzorce 2, kde znamená R^a atom halogenu, alkoxyskupinu nebo benzyloxyskupinu a těchto substituentů se používá k vytvoření jiných žádoucích substituentů ve vhodném pozdějším stupni reakčního sledu.

Reakce s takovou organokovovou sloučeninou se provádí o sobě známým způsobem, například v inertním rozpouštědle, jako je ether, při teplotě přibližně -78 až 75 °C. Mohou se získat sloučeniny obecného vzorce 6 v přítomnosti kyseliny nebo jiných vodu odštěpujících činidel, popřípadě v přítomnosti zásady, v organickém rozpouštědle. Jakožto kyseliny přicházejí v úvahu příkladně kyselina chlorovodíková, trifluoroctová nebo p-toluensulfonová, jakožto vodu odštěpující činidla například oxychlorid fosforečný v pyridinu. Reakční teplota je 0 až 120 °C, přičemž se jako rozpouštědel používá například toluen, dimethylformymid nebo alkoholy.

Sloučeniny obecného vzorce 6 se rovněž získají přímo ze sloučenin obecného vzorce 4, kde znamená Tf aktivační skupinu, jako trifluormethylsulfonylovou (triflátovou) skupinu, reakcí s organokovovou sloučeninou, zvláště s derivátem cínu obecného vzorce 5, kde znamená R alkylovou, například butylovou skupinu, nebo s odpovídajícím derivátem arylboritě kyseliny za

použití vhodného katalyzátoru, například tetrakis-trifenylfosfinpalladia v inertním rozpouštědle, jako je dioxan, dimethoxyethan nebo dimethylformamid při teplotě místnosti až 150 °C.

Sloučeniny obecného vzorce 7 se mohou připravovat hydrobromací a následným oxidativním zpracováním sloučenin obecného vzorce 6. Hydrobromace se provádí o sobě známými způsoby, například v prostředí inertního rozpouštědla, jako je ether, například 1,2-dimethoxyethan, při teplotě přibližně 0 až 70 °C a v přítomnosti reakčního činidla obsahujícího nebo uvolňujícího diboran, jako je například boran v tetrahydrofuranu nebo směs natriumborhydridu a bortrifluoridetherátu. Přechodně se vytvářející karboborany se mohou převádět reakcí se zásadami, například s hydroxidem draselným a s oxidačním činidlem, například s peroxidem vodíku při teplotě přibližně místonosti až 120 °C na sekundární alkoholy obecného vzorce 7.

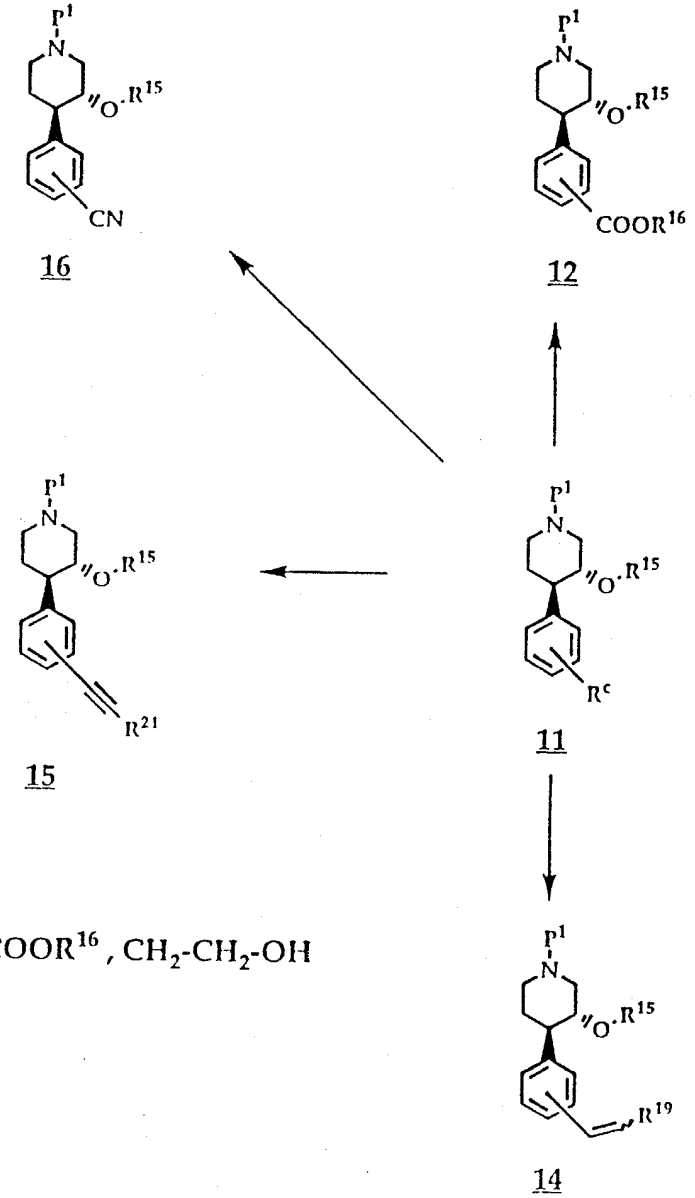
Sloučeniny obecného vzorce 8, kde znamená R^a atom halogenu, kyanoskupinu, skupinu trifluormethylovou, alkylovou, akoxyalkylovou, alkoxyskupinu nebo alkylendioxyskupinu se mohou připravovat ze sloučenin obecného vzorce 7 alkylací sloučeninou obsahující sloučeninu uvolňující skupinu R^1. Alkylace sekundárního alkoholu se provádí o sobě známým způsobem například v prostředí inertního rozpouštědla, jako je ether, například tetrahydrofuran, 1,2-dimethoxyethan nebo dimethylformamid, pomocí alkoholát vytvářející zásady, například hydridu sodného, při teplotě přibližně 0 až 40 °C za použití halogenidu, s výhodou chloridu nebo bromidu nebo esteru sulfonové kyseliny, například mesylátu nebo tosylátu jakožto sloučeniny uvolňující skupinu R^1. Sloučeniny obecného vzorce 7, kde znamená R^a alkoxyskupinu, se mohou převádět alkylaryletherovým štěpením na sloučeniny obecného vzorce 9. Etherové štěpení se provádí o sobě známým způsobem, přičemž se s výhodou vychází ze sloučenin, kde znamená R^a methoxyskupinu, přičemž se alkylaryléther nechává reagovat s minerálními kyselinami, například s ky-

selinou bromovodíkovou nebo jodovodíkovou nebo s výhodou s Lewisovými kyselinami, jako je chlorid boritý nebo bromid boritý v inertním rozpouštědle, jako je například halogenovaný uhlovodík, při teplotě přibližně -10 °C až teplotě místnosti.

Sloučeniny obecného vzorce 9 se mohou používat jako výchozí látky pro přípravu sloučenin obecného vzorce 10, kde znamená R^b skupinu obecného vzorce L^1-T^1-L^2-T^2-L^3-T^3-L^4-T^4-L^5-U, T^1 atom kyslíku, skupinu (m), (o) nebo (p) a ostatní symboly mají shora uvedený význam. Vázání skupiny obecného vzorce -L^2-T^2-L^3-T^3-L^4-T^4 se může selektivně provádět reakcí se vhodným derivátem obsahujícím uvolňovanou skupinu zaváděného zbytku, přičemž se žádaná skupina může vytvářet také stupňovitě. Selektivní vázání s fenolickým alkoholem se provádí o sobě známým způsobem alkylace popřípadě acylace v přítomnosti zásady, jako je například uhličitan draselný. Jakožto alkylační činidla přicházejí v úvahu chloridy, bromidy, jodidy, tosyláty nebo mesyláty. Reakce se provádí v inertním rozpouštědle, jako jsou ether například tetrahydrofuran, aromatické uhlovodíky, například toluen, pyridin, aceton nebo methylethylketon, při teplotě přibližně 0 až 100 °C. Vhodnými acylačními činidly jsou aktivované deriváty, jako například aktivované estery, halogenidy a anhydridy kyselin nebo směsné anhydridy kyselin. Reakce se provádí v inertním rozpouštědle, jako je například ether jako tetrahydrofuran, aromatický uhlovodík jako toluen, chlorovaný uhlovodík jako methylenchlorid nebo chloroform, při teplotě přibližně 0 až 50 °C.

V zaváděném zbytku vedle uvolňované skupiny obsažené reaktivní skupiny jako ketoskupiny a hydroxyskupiny jsou vhodně ve chráněné formě, například ve formě acetalů, esterů, karbamátů, silylových derivátů. Po odštěpení chránících skupin se může pokračovat v postupném vytváření skupiny T^1-L^2-T^2-L^3-T^3-L^4-T^4-L^5-U. V piperidinovém kruhu takto získané sloučeniny obsažené hydroxylové skupiny se mohou alkylovat shora popsaným způsobem pro reakci sloučeniny obecného vzorce 7 na 8.

Schéma 2



R^{16} : Alkyl
R^{17} : H, Alkyl, Benzyl
R^{18} : Alkyl, Benzyl

15 : R^{21} : $COOR^{16}$, CH_2-CH_2-OH

14 : R^{19} : $COOR^{16}$, CN, O R^{20}
R^{20} : Alkyl, Benzyl, Silylalkyl

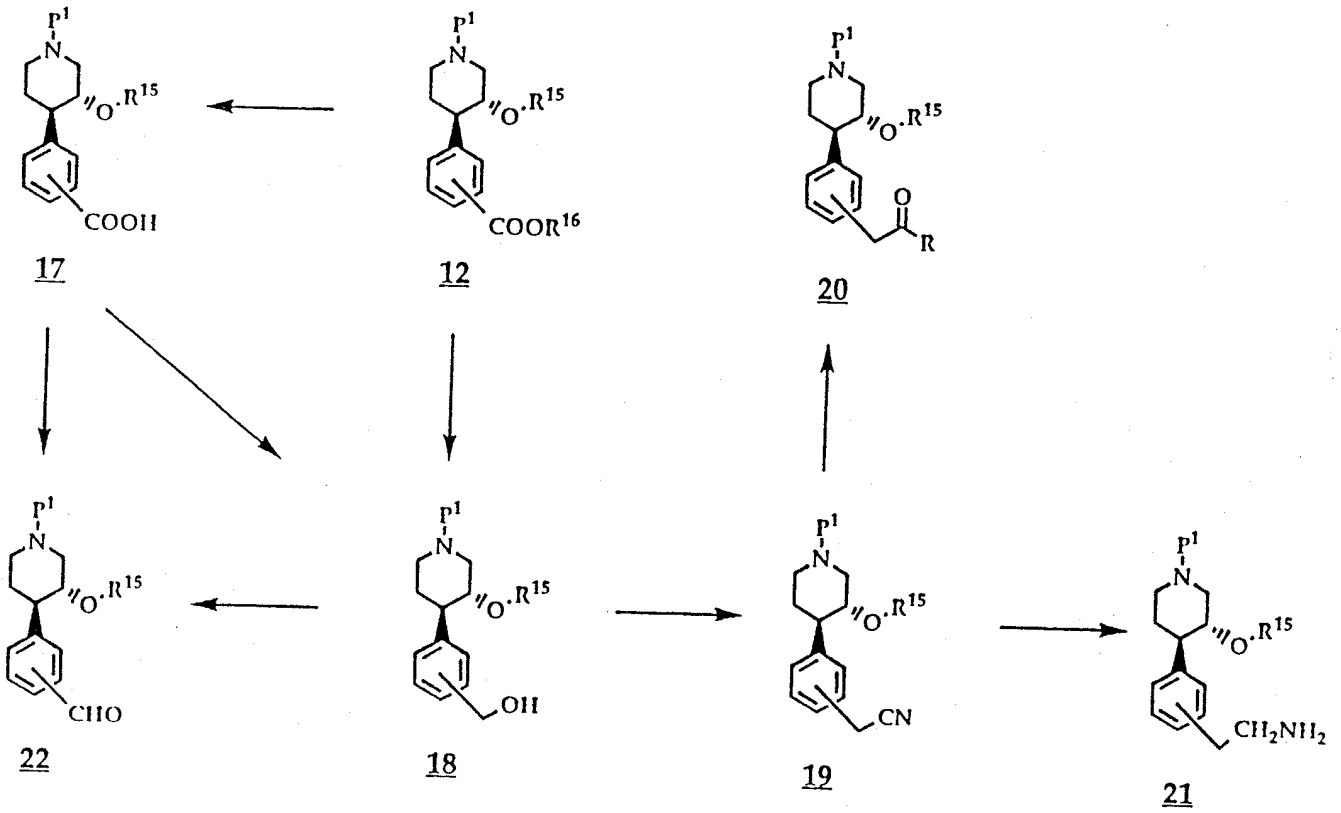
Podle schéma 2 se mohou ze sloučenin obecného vzorce 11, kde znamená R^c atom chloru, bromu, jodu a hydroxyskupinu ve formě aktivovaného derivátu, jako například triflátů, a R^{15} atom vodíku nebo za reakčních podmínek inertní skupinu R^1, připravovat sloučeniny obecného vzorce 12 až 16, přičemž se provádí o sobě známým způsobem palladiem katalyzovaná kopulace s oxidem uhelnatým, s kyanidy, s aminy nebo se sloučeninami obecného vzorce

$$H_2C = CH\text{-}R^{19} \qquad \text{nebo} \qquad HC \equiv C\text{-}R^{19}$$

kde znamená R^{19} skupinu $-COOR^{16}$, $-CN$ nebo $-OR^{20}$. Jakožto palladiové katalyzátory se mohou používat in situ vyrobené komplexy například $PdCl_2(CH_3CN)_2$ nebo $Pd(OAc)_2$ s 1,1´-bis(difenylfosfino)ferrocenem, s 1,3-bis(difenylfosfino)propanem nebo s tri(o-tolyl)fosfinem. V takto získaných sloučeninách se mohou zbytky obecného vzorce $-HC=CH-R^{19}$ nebo $-C \equiv C-R^{19}$ derivatizovat pro další postupné vytváření substituentu obecného vzorce $L^1\text{-}T^1\text{-}L^2\text{-}T^2\text{-}L^3\text{-}T^3\text{-}L^4\text{-}T^4\text{-}L^5\text{-}U$. Trojná vazba $C \equiv C$ se může převádět na dvojnou a dvojná na jednoduchou. Kyanoskupina se může převádět na amid, aldehyd, kyselinu, ester nebo amin. Sloučeniny obecného vzorce 13, kde $R^{17,18}$ = benzyl se mohou debenzylovat a přitom se vytvářející sekundární nebo primární aminoskupina se rovněž může využívat pro další derivatizaci. Všechny tyto reakce nebo derivatizace, které bez záměru na jakémkoliv omezení jsou uvedeny ve schéma 3 až 9, se mohou provádět o sobě známým způsobem.

Podle následujícího schéma 3 se ze sloučenin obecného vzorce 12, získaných reakcí sloučenin obecného vzorce 11 s oxidem uhelnatým v přítomnosti palladiového katalyzátoru, získají sloučeniny obecného vzorce 17 až 22. Podle následujícího schéma 4 se ze sloučenin obecného vzorce 23, získaných reakcí sloučenin obecného vzorce 11 s estery akrylové kyseliny v přítomnosti palladiového katalyzátoru, získají sloučeniny obecného vzorce 24 až 29.

Schéma 3



Schema 4

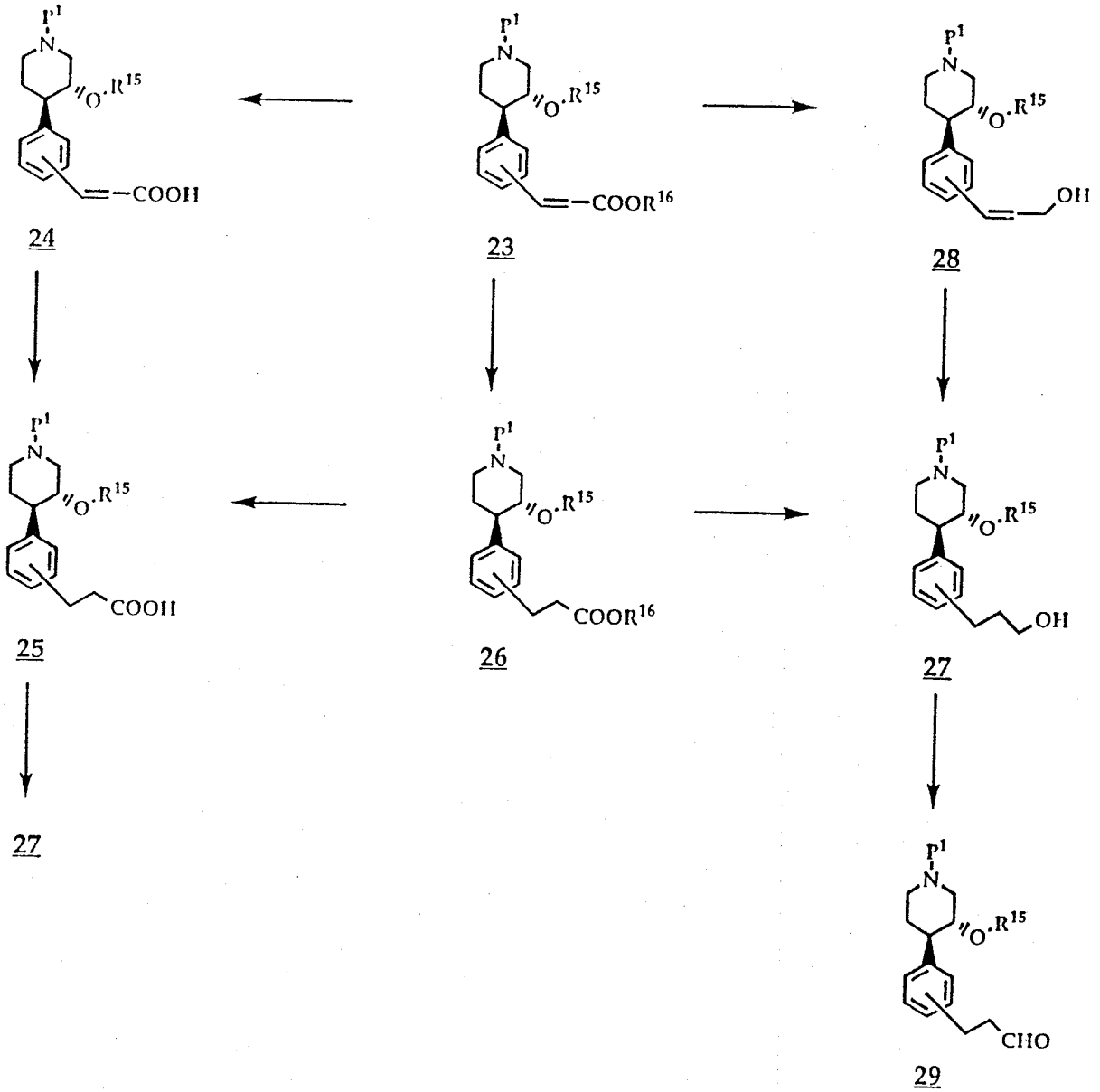
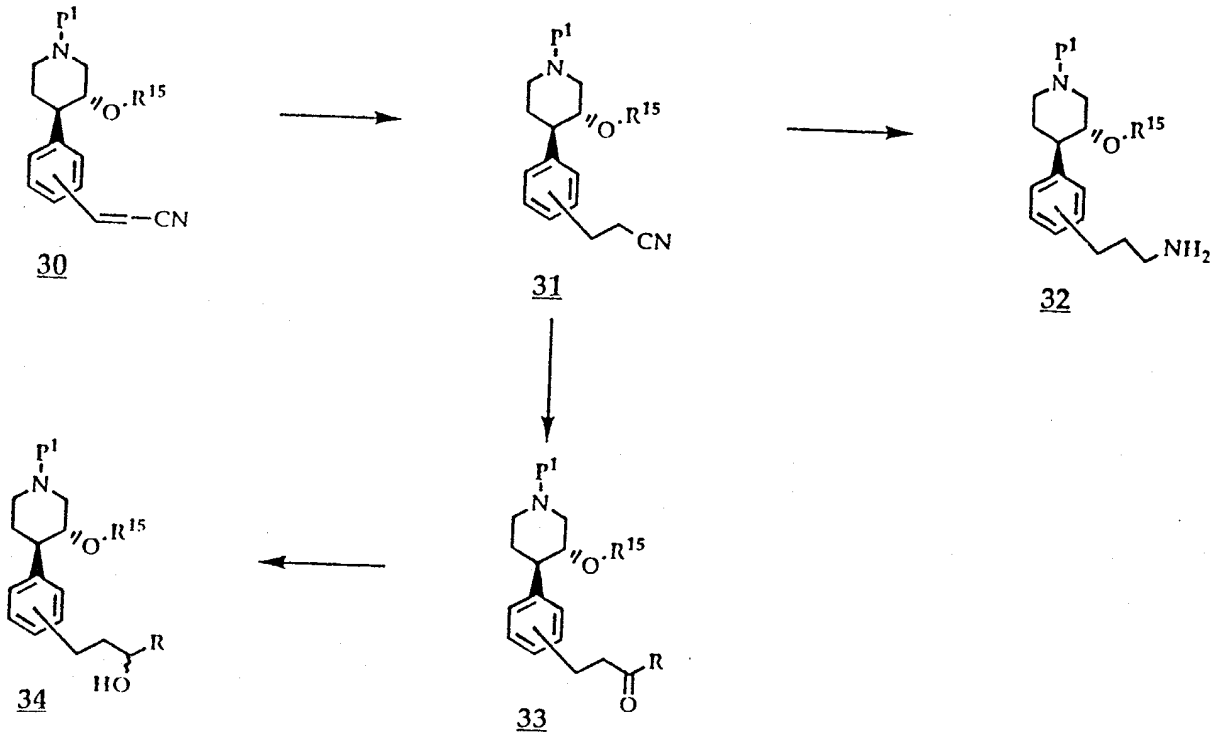
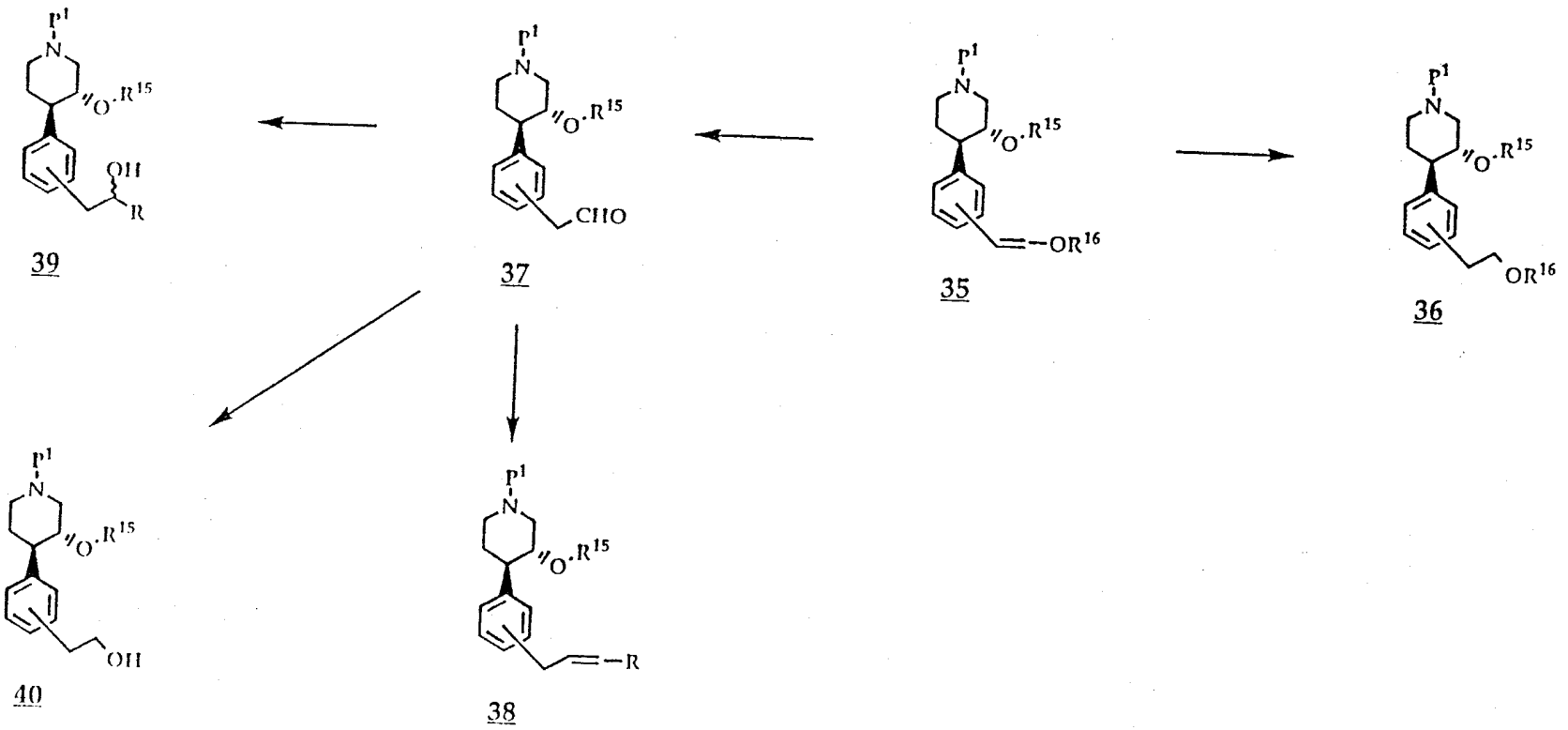


Schéma 5



30 31 32 33 34

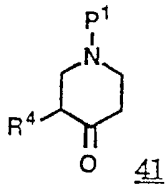
Schema 6



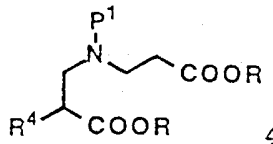
Podle uvedeného schéma 5 se ze sloučenin obecného vzorce 12, získaných reakcí sloučenin obecného vzorce 11 s akrylnitrilem v přítomnosti palladiového katalyzátoru, získají sloučeniny obecného vzorce 31 až 34.

Podle uvedeného schéma 6 se ze sloučeni obecného vzorce 23, získaných reakcí sloučenin obecného vzorce 11 s vinylethery v přítomnosti palladiového katalyzátoru, získají sloučeniny obecného vzorce 36 až 40.

Piperidony obecného vzorce 41 se mohou používat obdobně, jako je popsáno pro piperidon obecného vzorce 1, jako výchozí látky k přípravě derivátů piperidinu obecného vzorce I. Mohou se připravovat obdobným způsobem jako popsal A.H. Beckett a kol. (Journal of Medicinal and Pharmaceutical Chemistry, svazek 1 (1), str. 37 až 58, 1959). Piperidony obecného vzorce 41 se mohou připravovat intramolekulárním uzavřením kruhu derivátu kyseliny propionové obecného vzorce 42

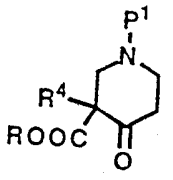


41

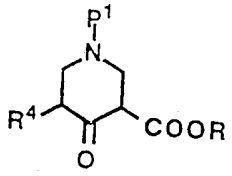


42

kde R^4 má shora uvedený význam nebo znamená substituent, který je za reakčních podmínek inertní, nebo se předkládá ve formě s chráněnými reaktivními skupinami. S výhodou se význam symbolu R^4 volí tak, aby byla možná popřípadě výstavba jiných žádoucích substituentů ve vhodném pozdějším stupni reakčního sledu. Symbol P^1 znamená methylovou nebo benzylovou skupinu. Uzavření kruhu se provádí v přítomnosti zásady, jako je například alkoholát sodný, hydrid sodný nebo dispeze sodíku v xylolu. Následnou dekarboxylací takto získané sloučeniny obecného vzorce 43 nebo 44



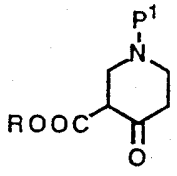
43



44

kyselinou chlorovodíkovou se získá sloučenina obecného vzorce 41.

Deriváty obecného vzorce 43, kde znamená R^4 alkylovou nebo benzylovou skupinu, lze připravit také přímo C-alkylací sodné soli sloučeniny obecného vzorce 45

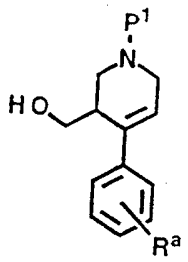


45

pomocí allyldimethylaniliniumbromidu, případně benzyldimethylaniliniumbromidu, obdobným způsobem jako popsal A.H. Beckett a kol. (Journal of Medicinal and Pharmaceutical Chemistry, svazek 1 (1), str. 37 až 58, 1959).

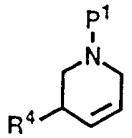
Deriváty obecného vzorce 41, kde znamená R^4 hydroxymethylovou skupinu se vhodně chráněným hydroxylem, se mohou rovněž připravovat ze sloučeniny obecného vzorce 45 redukcí na diol, obdobným způsobem jako je způsob, který popsal E. Jaeger a J. H. Biel (J. Org. Chem. 30 (3), str. 740 až 744, 1965), zavedením vhodné chránicí skupiny pro primární alkohol, například trityl a oxidací sekundárního alkoholu.

Dále se mohou deriváty obecného vzorce 46 připravovat hydroxymethylací sloučenin obecného vzorce 6, obdobně jak popsal K. Willcocks a kol. (Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals, sv.XXXIII, č. 8, str. 783 až 794, 1993).



46

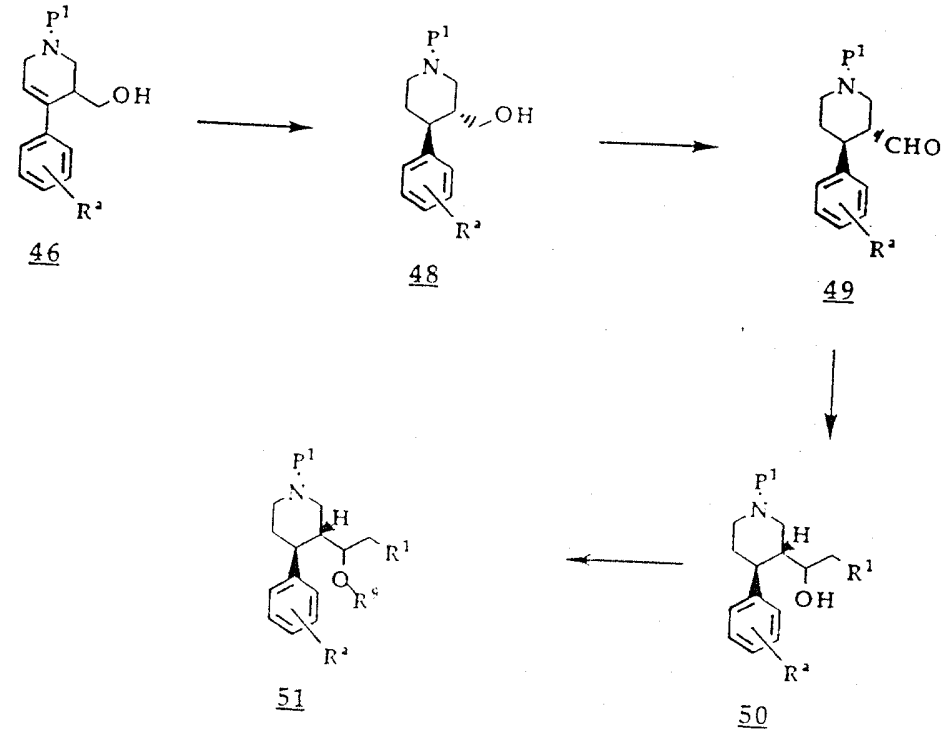
Sloučeniny obecného vzorce II, kde znamená R^3 atom vodíku a W atom kyslíku nebo síry, lze získat epoxidací při vycházení ze sloučenin obecného vzorce 47.



47

Sloučeniny obecného vzorce 47 lze připravit způsobem, který popsal M. Ferles a M. Jankovský (Coll.Czechoslov. Chem. Commun. sv. 35, str. 2802 až 2809, 1970). Epoxidy se mohou pak otevřít reakcí s vhodnými thiofenoláty a fenoláty, jak popsal R.Paioni (německá uveřejněná přihláška vynálezu číslo 2738477). Další výstavba sloučenin obecného vzorce II může pak probíhat podle následujícího schéma 7.

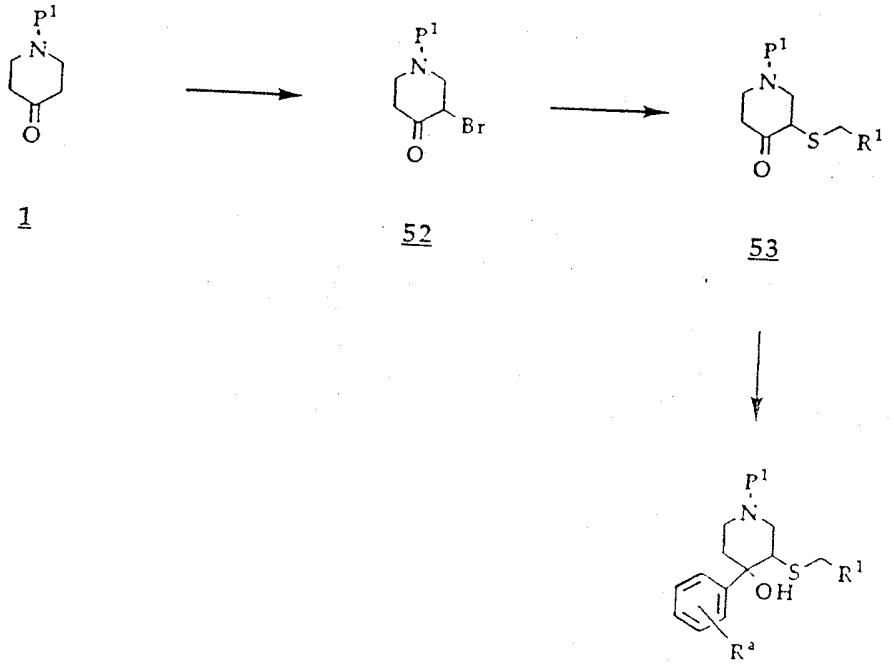
Schéma 7



Podle schéma 7 se mohou sloučeniny obecného vzorce 51 získat ze sloučenin obecného vzorce 46 tak, že se napřed redukuje dvojná vazba za použití komplexních hydridů, jako je lithiumaluminiumhydrid (Lundebeck a kol., evropská zveřejněná přihláška vynálezu číslo EP 0 374 674), nebo natriumdihydro-bis-(2-methoxyethoxy)aluminát v rozpuštědle inertním za reakčních podmínek, jako je tetrahydrofuran, dioxan nebo toluen, při teplotě mezi teplotou místnosti a 110 °C, nebo se hydrogenuje vodíkem v přítomnosti katalyzátoru, čímž se získají sloučeny obecného vzorce 48. Obvyklou oxydací se mohou sloučeniny obecného vzorce 48, například za použití oxalylchloridu a dimethylsulfoxidu (A.J. Mancuso a D.Swern, Synthesis 165, 1981), převést na odpovídající aldehydy obecného vzorce 49.

Kondenzace aldehydů obecného vzorce 49 s Grignardovými nebo s lithiovými sloučeninami v rozpouštědle inertním za reakčních podmínek, jako je ether, tetrahydrofuran nebo dioxan, při teplotách mezi - 80 °C a teplotou místnosti, vede ke sloučeninám obecného vzorce 50, které mohou být o sobě známými způsoby převedeny na odpovídající esterové nebo etherové sloučeniny obecného vzorce 51.

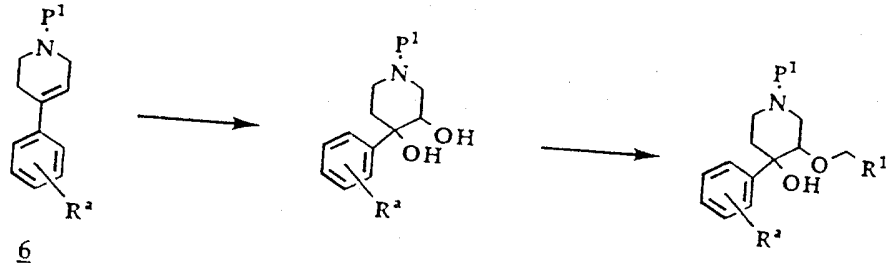
Schéma 8



1 52 53 54

Podle schéma 8 se připravují sloučeniny obecného vzorce 54 tak, že se napřed bromováním sloučenin obecného vzorce I v rozpouštědle inertním za reakčních podmínek, jako je chloroform nebo methylenchlorid a za pomoci pufrové soli jako je dinatriumhydrogenfosfát při teplotě 0 až 50 °C, vytvoří sloučeniny obecného vzorce 52, jejichž reakce se solí alkalického kovu thiolu v rozpouštědle, jako je aceton, acetonitril nebo dimethylformamid, při teplotách mezi teplotou místnosti a 100 °C poskytuje sloučeniny obecného vzorce 53. Jejich kondenzací s Grignardovými nebo s lithiovými sloučeninami v rozpouštědle inertním za reakčních podmínek, jako je ether, tetrahydrofuran nebo dioxan, při teplotách mezi - 80 °C a teplotou místnosti, se získají sloučeniny obecného vzorce 54.

Schéma 9



6 55 56

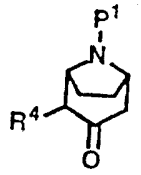
Podle schéma 9 se mohou připravovat sloučeniny obecného vzorce 56 tak, že se sloučeniny obecného vzorce 6 dihydroxylují za získání sloučen obecného vzorce 55. Jejich alkylace poskytuje, podle shora popsaných postupů, sloučeniny obecného vzorce 56. Dihydroxylace se může provádět o sobě známými způsoby například v rozpouštědle inertním za reakčních podmínek, jako je aceton nebo terc.-butanol při teplotě 0 až 50 °C, s výhodou při teplotě místnosti hydroxylačním reakčním činidlem, jako je například směs oxidu osmičelého a peroxidu vodíku.

Sloučeniny, připravené způsoby podle schémat 2 až 9, se mohou používat jako výchozí látky pro další vytváření substituentů popřípadě obsažených ve skupině symbolu R2

L^1-, T^1-, L^2-, T^2-, L^3-, T^3-, L^4-, T^4-U

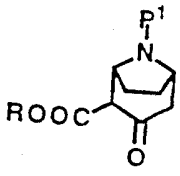
jak shora popsáno.

Dále se mohou sloučeniny obecného vzorce II, mající ethylenový můstek Q, připravovat podle schémat 1 až 9 i způsoby popsanými v příkladech.



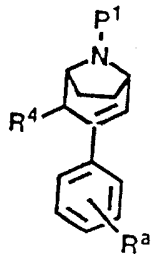
57

Tropinony obecného vzorce 57, použitelné jako výchozí látky, se mohou například připravovat také způsoby, které popsal M.Loudasmaa a C.J. Johansson (Tetrahedron Letters č. 29, str. 2509, 1974) nebo Ö. Kovács a kol. (Helv. Chim. Acta, sv. XXXVII, str. 802, 1954).

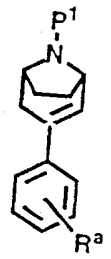


58

Deriváty obecného vzorce 57 se mohou připravovat ze sloučenin obecného vzorce 58 podobným způsobem, jaký popsal Ö. Kovács a kol. (Helv. Chim. Acta, sv. XXXVII, str. 802, 1954) redukcí na diol, zavedením vhodné chránicí skupiny pro primální alkohol, například trityl, a oxidací sekundárního alkoholu. Přitom má symbol R^4 shora uvedený význam, nebo znamená substituent, který je podmínek reakce inertní, nebo ve kterém jsou reakční skupiny ve chráněné formě, s výhodou volené tak, že je možné vytváření dalšího žádoucího substituentu ve vhodném dalším stupni reakčního sledu.



59

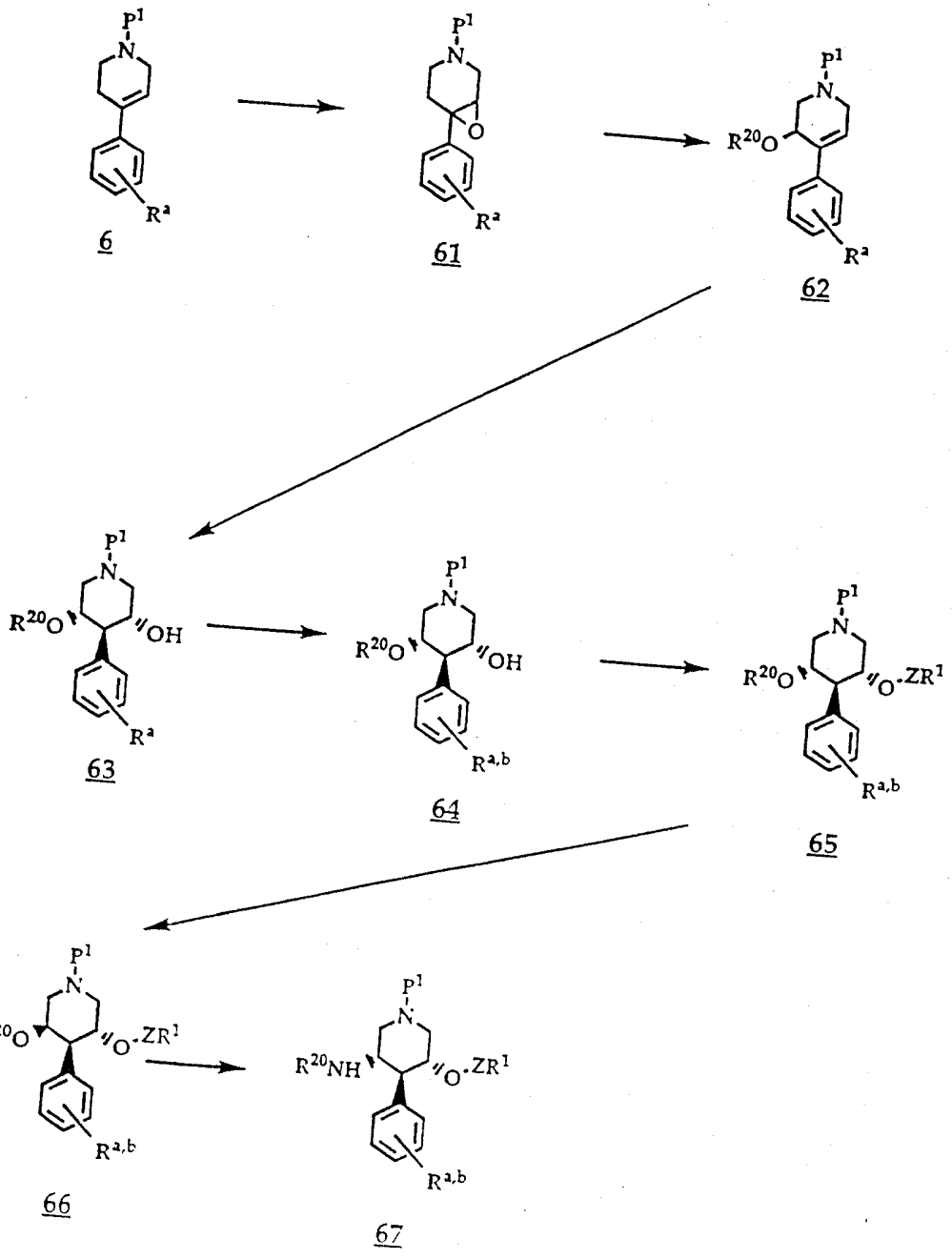


60

Dále se mohou připravovat deriváty obecného vzorce 59, kde znamená R^4 skupinu hydroxymethylovou, hydroxymethylací sloučenin obecného vzorce 60, obdobně jak to popsal K. Willcocks a kol. (Journal of Labeled Compounds and Radiopharmaceuticals sv. XXXIII, č.8, str. 783 až 794, 1993).

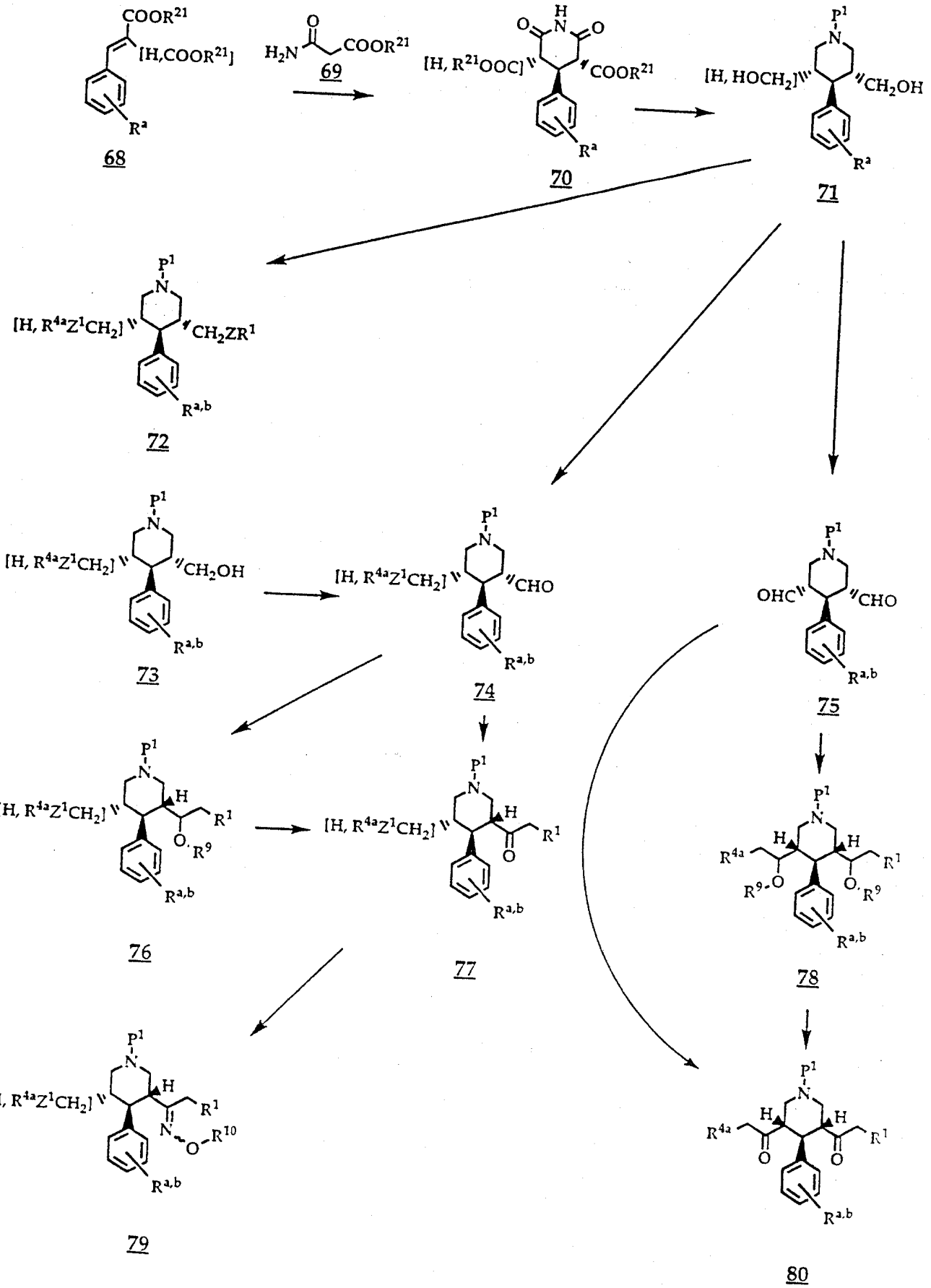
Je dále možné připravovat deriváty obecného vzorce 57 tak, že se z výchozího příslušně substituovaného derivátu acetondikarboxylové kyseliny vytvoří reakcí se sukcinaldehydem a s aminem způsobem známým z literatury odpovídající tropinonderivát. Výchozí derivát acetondikarboxylové kyseliny se může připravit způsobem, který popsali I.Ito a S.I.Nagai (Chem. Pharm. Bull. 22 (9), str. 2131, 1974) nebo T. Arslan a S. A. Benner (J.Org.Chem. 58, str. 2260, 1993).

Schéma 10



Možná syntetická konstrukce 4-arylpiperidinů, které jsou substituovány v poloze 3 a 5 atomem kyslíku nebo dusíku, je naznačena ve schéma 10. Sloučeniny oxiranu obecného vzorce 61 se mohou vytvářet z olefinů obecného vzorce 6, například přes přechodně vytvořený bromhydrin, který lze získat adicí bromu ve vodném dioxanu. Bromhydrin se pak může uzavřít následnou přísadou vodného sodného louhu za vytvoření epoxidu obecného vzorce 61. Zpracováním takového oxiranu methyllithiem, butyllithiem nebo lithiumamidem v aprotických rozpouštědlech, jako je ether nebo tetrahydrofuran, při teplotě -80 až +60 °C se získají allylakoholy obecného vzorce 62, které se mohou dále zpracovávat, pokud mají volnou hydroxylovou skupinu, nebo po zavedení etherové skupiny R^{20}. Hydrobromace těchto allylalkoholových derivátů obecného vzorce 62, jak shora popsáno při přípravě sloučenin obecného vzorce 7, poskytuje volné nebo monosubstituované dihydroxyderiváty obecného vzorce 63. Ke strukturální obměně zbytků R^{20} ($R^{4a}Z^1$ nebo H), -ZR^1 a R^a mohou být podle žádané molekuly zaváděny v různém sledu zbytky R^{20} a -ZR^1 a zbytek R^a může být modifikován na R^b obecného vzorce T^1-L^2-T^2-L^3-T^3-L^4-T^4-U. Podle schéma výstavby může být účelné opatřit jednu z ohou hydroxylových skupin přechodně chránicí skupinou a v pozdějším průběhu výstavby ji opět odštěpit, nebo zbytky -ZR^1 a R^{20} volit tak, aby byla popřípadě možná výstavba jiného požadovaného substituentu ve vhodném pozdějším stupni reakčního sledu. Z derivátů obecného vzorce 65 chráněných monoetherem, může být volný hydroxylová skupina stereochemicky přeměněna reakcí s kyselinou mravenčí, s trifenylfosfinem a s esterem azodikarboxylové kyseliny v inertním rozpouštědle, jako je tetrahydrofuran, podle Mitsunobua (Synthesis 1, 1981), přičemž se získají sloučeniny obecného vzorce 66. Použití difenylfosforylazidu místo kyseliny mravenčí za podobných podmínek umožňuje ze sloučenin obecného vzorce 66, zavést obnovenou přeměnou do stejného centra azidoskupinu, která může být přeměněna redukcí systémem trifenylfosfin/voda v tetrahydrofuranu při teplotě místnosti až 80 °C (Synth.Commun. 17, str. 377, 1987) na primární aminoskupinu. Tím vznikají sloučeniny obecného vzorce 67, které mohou být návazně alkylovány nebo acylovány.

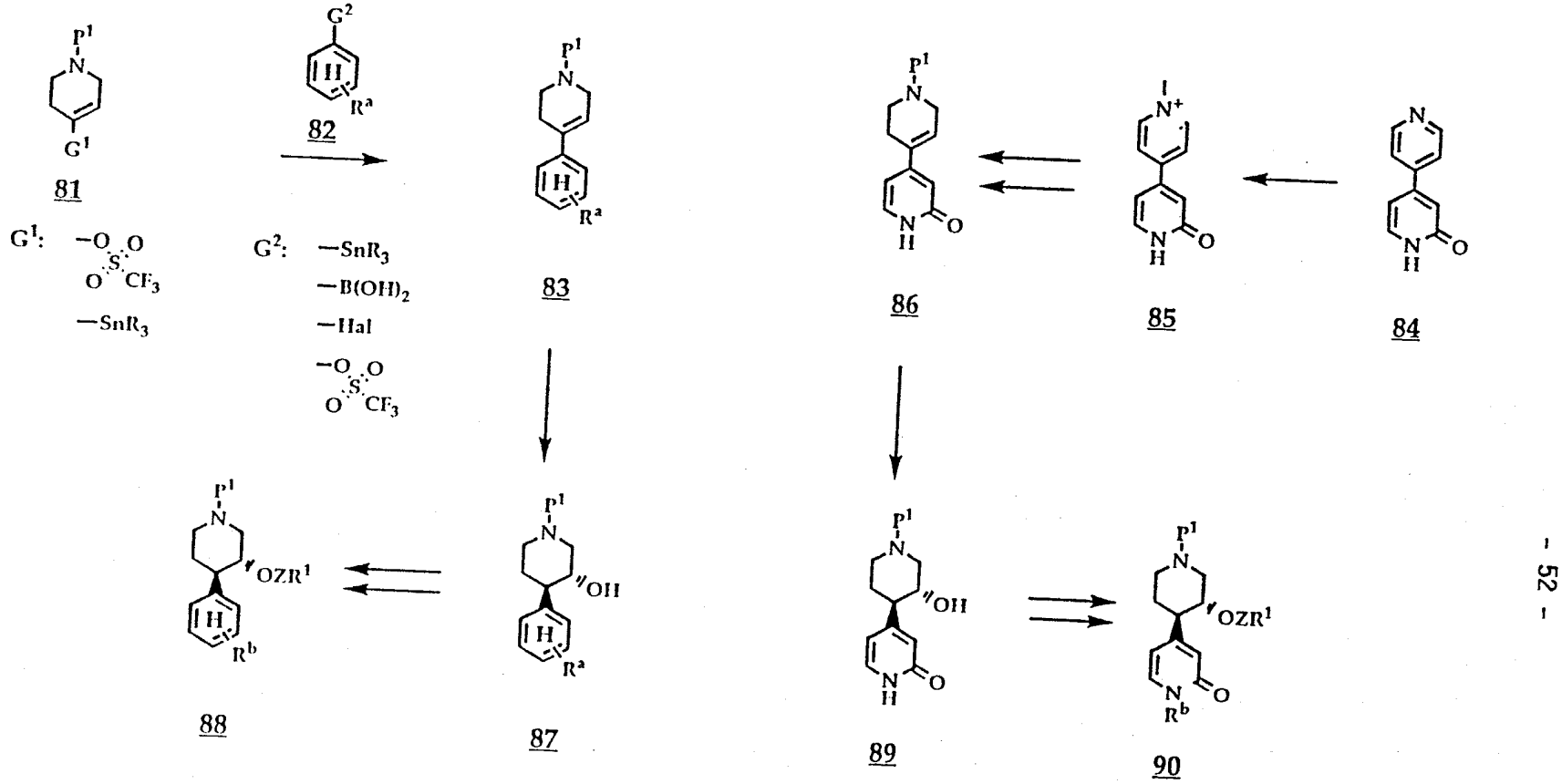
schéma 11

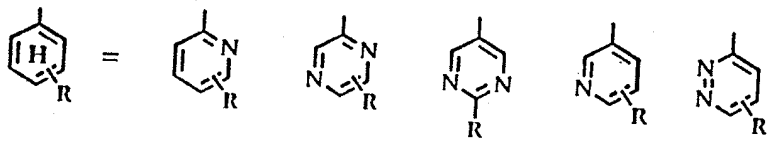

COOR21
[H,COOR21]
Ra
68
H2N
COOR21
69
[H, R21OOC]
COOR21
70
[H, HOCH2]
CH2OH
71
[H, R4aZ1CH2]
CH2ZR1
Ra,b
72
[H, R4aZ1CH2]
CH2OH
73
[H, R4aZ1CH2]
CHO
74
OHC
CHO
75
[H, R4aZ1CH2]
R1
R9
76
77
R4a
78
[H, R4aZ1CH2]
N
R10
79
80

Podle schéma 11 se mohou nechat reagovat deriváty obecného vzorce 68 skořicové kyseliny s monoestermonoamidy obecného vzorce 69 kyseliny malonové v protickém rozpouštědle, jako je ethanol nebo methanol, nebo v aprotických rozpouštědlech, jako je N,N-dimethylformamid, dimethylsulfoxid, tetrahydrofuran nebo acetonitril, v přítomnosti zásad, jako je například kaliumterc.-butylát nebo natriumhydrid při teplotách mezi teplotou místnosti a 130 °C za získání cyklickýc imidů obecného vzorce 70. Redukce takových imidů obecného vzorce 70 hydridovými redukčními činidly jako je lithiumaluminiumhydrid, diisobutylaluminiumhydrid nebo natriumdihydrido-bis-(2-methoxyethoxy)aluminát v aprotických rozpouštědlech, jako je tetrahydrofuran nebo dioxan, při teplotách mezi teplotou místnosti a 120 °C poskytuje piperidinmonomethanol a piperidindimethanol obecného vzorce 71, které mohou mít na piperidinovém dusíku vhodnou chránicí skupinou. Monohydroxysloučeniny a dihydroxysloučeniny obecného vzorce 71 mohou být po stupních selektivně funkcializovány obdobným způsobem jako v případě monohydroxysloučenin a dihydroxysloučenin obecného vzorce 7, 10, 62, 63, 64, nebo mohou být postupně převáděny na příslušné sloučeniny chloru nebo jodu, na arylestery a alkylestery kyseliny sulfonové s navazující nukleofilní substitucí s alkoholáty, s fenoláty a s thiofenoláty o sobě známým způsobem. Při tom mohou ZR^1, Z^1R^{4a} představovat substituenty, definované shora u obecného vzorce 1, nebo vhodné předstupně, které jsou za podmínek reakce inertní nebo ve kterých se vyskytují reakce schopné skupiny v příslušně chráněné formě, volené s výhodou tak, že je popřípadě možné vytvoření jiného žádaného substituentu v některém pozdějším stupni reakčního sledu. Symboly R^a a R^b mají shora uvedený význam. Jinak mohou být monohydroxysloučeniny obecného vzorce 71, dihydroxysloučeniny obecného vzorce 71 nebo deriváty obecného vzorce 73 dihydroxysloučenin obecného vzorce 71, jimž byla jedna hydroxyskupina strukturálně modifikována, převedeny oxidací například podle Swerna (dimethylsulfoxid, oxalylchlorid) (J. Org. Chem. 43, str. 2480,

1978) na aldehydy obecného vzorce 74. Adice Grignardových sloučenin nebo sloučenin lithia o sobě známým způsobem v inertním rozpouštědle, jako je tetrahydrofuran nebo 1,2-dimethoxyethan, při teplotách mezi -78 °C a teplotou místnosti, poskytuje alkoholy obecného vzorce 76 (R^9 znamená atom vodíku), které mohou být alkylovány, acylovány nebo znovu například podle Swerna oxidovány, čímž se získají deriváty obecného vzorce 76 (R^9 neznamená atom vodíku), případně ketony obecného vzorce 77. Vychází-li se z dihydroxysloučenin obecného vzorce 71, může se dospět současnou reakcí obou hydroxyskupin obdobně, jak shora popsáno, přes dialdehyd obecného vzorce 75 ke sloučeninám obecného vzorce 78 a obecného vzorce 80. Transformace aldehydů obecného vzorce 74 a obecného vzorce 75 na ketony obecného vzorce 77 a obecného vzorce 80 může pak probíhat také přes oxidaci na kyselinu (například chloritanem sodným, amidosulfonovou kyselinou a isopropylacetátem v rozpouštědle jako je systém aceton/voda při teplotě °C až při teplotě místnosti podle J. Am. Chem. Soc. 110, str. 2242, 1988), následnou amidokopulací za získání N-methyl-N-methoxyamidů s N,O-dimethylhydroxylaminem o sobě známým způsobem a jejich reakcí s organolithiovými nebo ogranohořčíkovými sloučeninami v inertním rozpouštědle, jako je tetrahydrofuran nebo 1,2-dimethoxyethan, při teplotách mezi -78 °C až teplotou místnosti (například Synthesis 955, 1986). Ketony obecného vzorce 77 mohou být převedeny případně substituovanými hydroxylaminderiváty reakcí s rozpouštědlem, jako je například pyridin, v přítomnosti katalytických nebo stechiometrických množství při teplotě místnosti až 120 °C na oximy obecného vzorce 79, přičemž R^{10} může mít význam uvedený u obecného vzorce 1.

Schéma 12


81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
G1: −O S O CF3
−SnR3
G2: −SnR3
−B(OH)2
−Hal
−O S O CF3
OZR1
OH
Rb
Ra



Podle schéma 12 se mohou postupně konstruovat sloučeniny obecného vzorce 88 a obecného vzorce 90, které obsahují heterocyklické substituenty v poloze 4 piperidinového kruhu například jak dále popsáno:

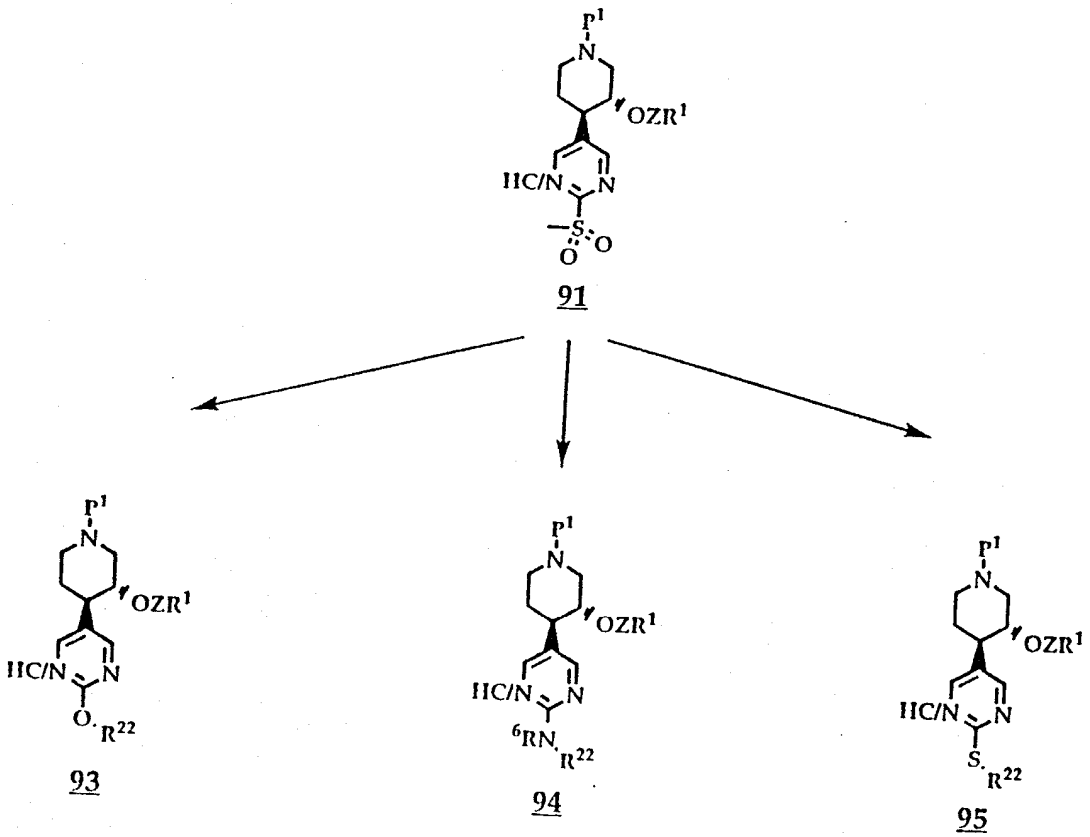
Derivát 4-heteroaryl-1,2,3,6-tetrahydropyridinu obecného vzorce 83 je možno získat například ve formě 1,2,3,6-tetrahydropyridinového derivátu obecného vzorce 81 aktivovaného enoltriftalátem kondenzací vhodně funkcionovaných, například ve formě sloučenin cínu aktivovaných heteroaromatických sloučenin obecného vzorce 82. Kopulační reakce tohoto typu se provádějí s výhodou v inertním rozpouštědle, jako je 1,2-dimethoxyethan, tetrahydrofuran nebo N,N-dimethylformamid, v přítomnosti katalyzátoru, jako je tetrakis-(trifenylfosfin)palladium při teplotě až 130 °C. Místo sloučenin cínu se mohou nechat reagovat také analogické deriváty kyseliny borité obecného vzorce 82 za porovnatelných reakčních podmínek, nebo se mohou necht reagovat enoltriftalátu obecného vzorce 81 analogické vinylcínové sloučeniny obecného vzorce 81 s heterocyklickými halogenovými sloučeninami nebo trifláty 82 rovněž za porovnatelných podmínek; v obou případech vedou obě reakce ke stejným produktům. Deriváty 4-heteroaryl-1,2,3,6-tetrahydropyridinu obecného vzorce 86 je však možno získat také známými způsoby z pyridylheteroarylbiarylderivátů obecného vzorce 84 o sobě známými způsoby: N-methylací, dílčí hydrogenací methylovaného pyridinového kruhu vhodným hydrogenačním činidlem, jako je natriumborhydrid a následným převedením N-methylové skupiny na vhodnou chránicí skupinu demethylační karbamoylací (například J. Org. Chem. 49, str. 2081, 1984).

Sloučeniny obecného vzorce 87 a obecného vzorce 89 je možno získat hydroborací a následným zásaditým oxidačním zpracováním sloučenin obecného vzorce 83 a obecného vzorce 86. Hydroborace může provádět o sobě známým způsobem například v rozpouštědle inertním za reakčních podmínek, jako je ether,

například v 1,2-dimethoxyethanu, při teplotě 0 až 70 °C s reakčním činidlem obsahujícím nebo uvolňujícím diboran, jako je například boran v tetrahydrofuranu, boran-dimethylsulfid nebo směs natriumborhydridu a bortrifluoridetherátu. Přechodně vytvořené karboborany mohou být převedeny reakcí se zásadami, například s kaliumborhydridem a s oxidačním činidlem, například s peroxidem vodíku, s perborátem sodným nebo s perkarbonátem sodným, s kombinací zásady a oxidačního činidla nebo s trimethylamid-N-oxidem bez přísady zásady při teplotě místnosti až 120 °C, na sekundární alkoholy obecného vzorce 87 a obecného vzorce 89.

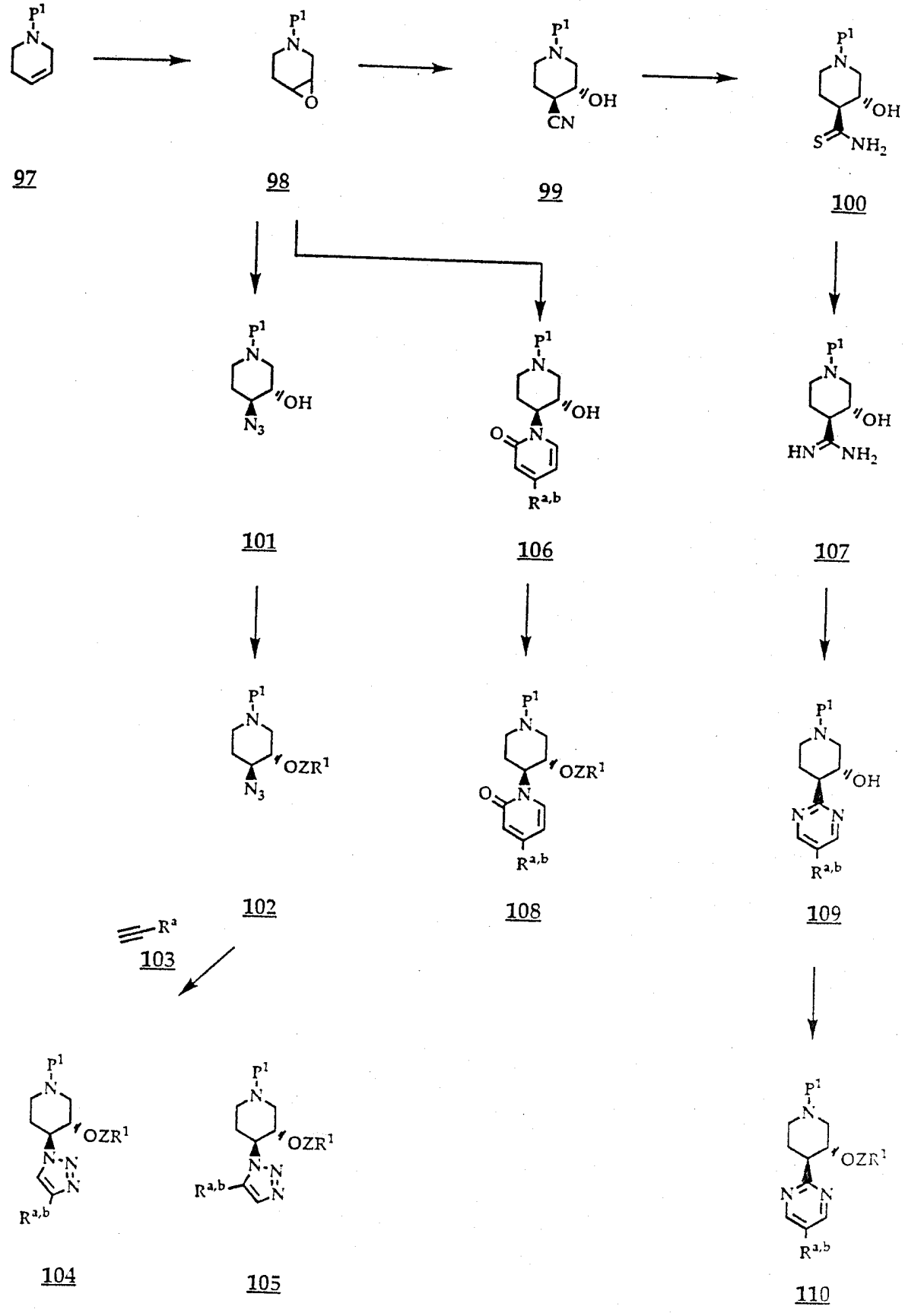
Sloučeniny obecného vzorce 88 a obecného vzorce 90, kde -ZR^1 znamená substituent obsahující arylovou nebo heteroarylovou skupinu, je možno získat ze sloučenin obecného vzorce 87 a 89 alkylací sloučeninou odevzdávající zbytek -ZR^1. Alkylace sekundárního alkoholu se provádí o sobě známým způsobem, například v rozpouštědle inertním za reakčních podmínek, jako je ether, například tetrahydrofuran nebo 1,2-dimetoxyethan, nebo dimethylformamid za pomoci alkohol vytvářející zásady, například natriumhydridu, při teplotě 0 až 40 °C a za pomoci halogenidu, s výhodou chloridu nebo bromidu nebo esteru kyseliny sulfonové, například mesylátu nebo tosylátu, jako sloučeniny odevzdávající zbytek -ZR^1. Zbytek R^a může při tom být strukturálně modifikován před popsanou alkylací nebo také v návaznosti na tuto alkylaci. Modifikační reakce zbytku R^a na R^b, na zbytek obecného vzorce T^1-L^2-T^2-L^3-T^3-L^4-T^4-U zahrnují obvyklé transformační reakce, jako odstranění a znovu zavedení funkční skupiny, alkylace a acylace alkoholových a aminových funkcí, oxidace sulfidů na sulfoxidy a sulfony i další v literatuře dokumentované transformační reakce. Příklady pro specifické přeměny zbytku R^a na zbytek R^b jsou shrnuty ve schema 13.

Schéma 13



Deriváty obecného vzorce 2-methylsulfonylpyridinu 91 a pyrimidinu, které jsou v poloze 3 piperidinu už vhodně substituovány, se mohou přeměnit alkoholáty, thioláty a aminy v tetrahydrofuranu, v 1,2-dimetoxyethan nebo v dimethylformamidu při teplotě mezi teplotou místnosti a přibližně 150 °C na odpovídající substituované heteroarylové sloučeniny. Fenolické deriváty pyridinu nebo pyrazinu obecného vzorce 92, které mají v poloze 3 piperidinu hydroxylovou skupinu nebo skupinu OZR^1, mohou být alkylovány pomocí zásady a alkylačního činidla o sobě známými způsoby za získání fenolové O-skupiny, přičemž mohou vždy vznikat odlišné podíly N-alkylačních produktů. Jestliže naproti tomu probíhá reakce s alkoholem v přítomnosti trifenylfosfinu a esteru kyseliny azodikarboxylové v rozpouštědle, jako je tetrahydrofuran nebo 1,2-dimetoxyethan, podle Mitsunobu (Synthesis 1, 1981), vytvoří se téměř výlučně O-alkylační produkty. V reakčních produktech obecného vzorce 93 a obecného vzorce 96 znamenají tak $-OR^{22}$, $-R^6NR^{22}$, $-SR^{22}$ po jednom zbytku, $-T^1-L^2-T^2-L^3-T^3-L^4-T^4-U$, kde znamená T^1 atom kyslíku, dusíku nebo síry.

schéma 14



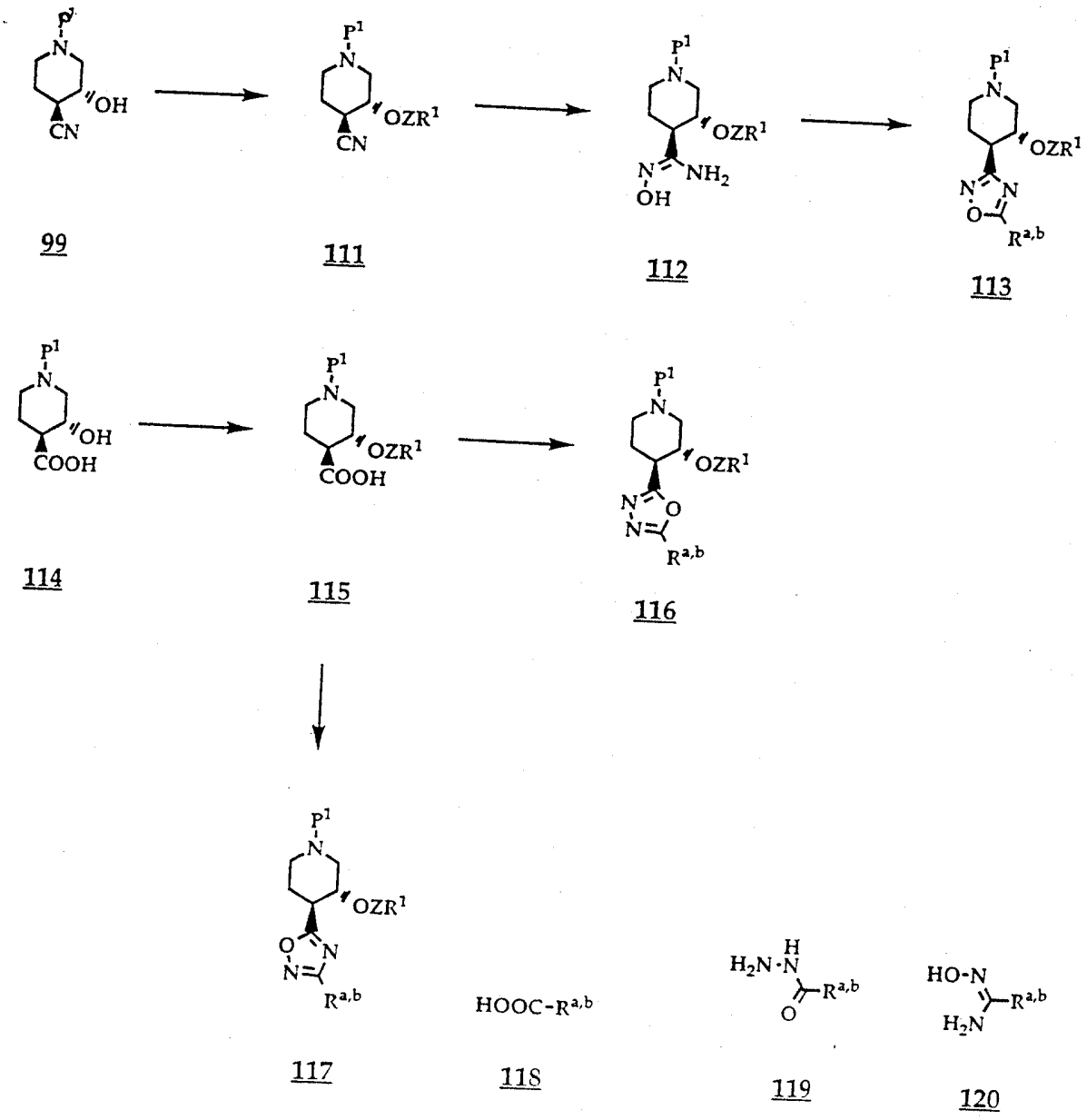
Podle schéma 14 lze získat sloučeniny obecného vzorce obecného vzorce 104, obecného vzorce 105 a obecného vzorce 108 až obecného vzorce 110 z oxiranových sloučenin obecného vzorce 98. Oxiranové sloučeniny obecného vzorce 98 je možno získat oxidací příslušných olefinů pomocí peroxysloučenin, jako je peroxyoctová kyselina nebo peroxybenzoová kyselina, s výhodou 3-chlorperoxybenzoová kyselina. Nechají se regovat s azidovými anionty v protických rozpouštědlech, jako je ethanol nebo methanol, nebo v aprotických rozpouštědlech, jako je N,N-dimethylformamid, acetonitril nebo dimethylsulfoxid popřípadě s přísadou Lewisových kyselin, jako ke lithiumperchlorát nebo magnesiumsulfát při teplotě 50 až 150 °C s rozdílným podílem epoxid otevírajících produktů s azidoskupinou v poloze 3 a s hydroxylovou skupinou v poloze 4 piperidinového kruhu za získání azidosloučeniny obecného vzorce 101. Nežádoucí azidosloučeniny s azidoskupinou v poloze 3 piperidinového kruhu se nechají například oddělit chromatografií na silikagelu. Po zavedení vhodné etherové skupiny v poloze 3 mohou být azidosloučeniny přeměněny kondenzací s vhodnou acetylenovou sloučeninou obecného vzorce 103, jako je například propargylalkohol v polárním rozpouštědle, jako je toluen nebo xylen při teplotě 60 až 160 °C na obě isomerní N-triazolylsloučeniny obecného vzorce 104 a obecného vzorce 105. Po zavedení vhodného bočního řetězce na substituentech triazolového kruhu dávají obě tyto sloučeniny použitím specifických modifikujících reakcí zbytku R^a na R^b, jako je například odstranění a opět zavedení funkční skupiny, alkylace a acylace alkoholových a aminových skupin, oxidace sulfidů na sulfoxidy a sulfony a po odštěpení chránicí skupiny na dusíku piperidinového kruhu mocné brzdiče reninu. Sloučeniny obecného vzorce 106 mohou být syntetizovány nukleofilním otevíráním oxiranů obecného vzorce 98 aniontem, získaným ze substituovaného pyridonu. Nukleofilní otevírání oxiranů se může provádět o sobě známými způsoby, například v rozpouštědle inertním za reakčních podmínek, jako je například acetonitril, 1,2-dimethoxyethan nebo N,N-dimethylformamid, při teplotě místnosti až 120 °C a v přítomnosti katalyzátoru, například

chloridu amonného nebo lithiumperchlorátu, přičemž může být isomerní produkt epoxidového otevření, kterého jsou různé podíly, oddělen účelně chromatografií na silikagelu. Sloučeniny obecného vzorce 109 je možno získat, ze sloučenin obecného vzorce 98, když napřed dojde k nukleofilnímu otevření oxiranů pomocí kyanidových iontů za získání sloučeniny obecného vzorce 99. Nukleofilní otevírání oxiranů se může provádět o sobě známými způsoby, například v rozpouštědle inertním za reakčních podmínek, jako je acetonitril, 1,2-dimethoxyethan nebo N,N-dimethylformamid, při teplotě místnosti až 120 °C a v přítomnosti katalyzátoru, například chloridu amonného, trifluoracetátu zinku nebo lithiumtetrafluorborátu, zvláště lithiumperchlorátu, přičemž může být isomerní produkt epoxidového otevření, kterého jsou různé podíly, oddělen účelně chromatografií na silikagelu. Sloučeniny obecného vzorce 107 je možno získat přímou adicí amoniaku přes příslušné thioamidy obecného vzorce 100 ze sloučenin obecného vzorce 99. Adice může se může provádět o sobě známými způsoby, například reakcí nitrilu s amoniakem a s chloridem amonným pod tlakem, nebo reakcí sirovodíku, s výhodou ve formě hydrogensulfidu, s nitrilem za získání thioamid obecného vzorce 100. Ten je možno převést způsobem popsaným v literatuře (například Helv.Chim.Acta sv. 68, str. 1224, 1986) alkylací methyljodidem nebo ethyljodidem na odpovídající sulfoniumderivát, jehož ammonolysa například chloridem amonným vede k amidinu obecného vzorce 107. Sloučeniny obecného vzorce 109 je možno připravit reakcí uzavírání kruhu amidinu obecného vzorce 107 s odpovídajícím malondialdehydem. Výstavba pyrimidinové jednotky se může provádět o sobě známými způsoby, například reakcí amidinu s diacetalem nebo s enaminem v poloze 2 substituovaného malondialdehydu v rozpouštědle inertním za reakčních podmínek, jako je například methanol, při teplotě místnosti až přibližně 120 °C.

Podle žádané molekuly je možno do sloučenin obecného vzorce 106 a obecného vzorce 109 zavést napřed $-ZR^1$ a pak modifikovat skupinu R^a na R^b, nebo použít opačného stavebního schématu.

31.03.98

Schéma 15



Podle schéma 15 lze získat sloučeniny obecného vzorce 113 ze sloučenin obecného vzorce 99 tím, že se napřed alkyluje sekundární alkohol s jednou ze sloučenin odevzdávajících zbytek $Z\text{-}R^1$, přičemž popřípadě může následovat další výstavba žádaných substituentů v pozdějším stupni reakčního sledu. Alkylace sekundárního alkoholu se provádí o sobě známým způsobem, například v rozpouštědle inertním za reakčních podmínek reakce, jako je například tetrahydrofuran nebo 1,2-dimetoxyethan nebo dimethylformamid, pomocí zásady stabilizující alkohol, například natriumhydridu při teplotě 0 až 40 °C a za použití halogenidu, s výhodou chloridu nebo bromidu nebo esteru kyseliny sulfonové, například mesylátu nebo tosylátu, jako sloučeniny odevzdávající $Z\text{-}R^1$.

Výsledkem reakce sloučenin obecného vzorce 111 s hydroxylaminem v přítomnosti zásady, jako je například natriummethylát, účelně při teplotě 40 až 100 °C jsou amidoximy obecného vzorce 112. Sloučeniny obecného vzorce 113 se získají tím, že se reakce schopné funkční deriváty kyseliny karboxylové obecného vzorce 118 nechají reagovat s amidoximem obecného vzorce 112. Reakce se provádí účelně při několikahodinovém ohřevu na teplotu přibližně 70 až 130 °C v inertním rozpouštědle, například v dimethylformamidu. Přechodně vytvořený necyklovaný kondenzační produkt cyklizuje za daných reakčních podmínek spontánně. Jako reakce schopné funkční deriváty kyseliny karboxylové obecného vzorce 118 se mohou používat odpovídající imidazolidy, které lze připravit o sobě známými způsoby z odpovídajících volných karboxylových kyselin, například reakcí 1,1´-karbonylimidazolu v inertním rozpouštědle, například v dimethylformamidu. Také mohou být jako reakce schopné funkční deriváty kyseliny karboxylové použity chloridy karboxylové kyseliny, které lze připravit z odpovídajících volných karboxylových kyselin pomocí thionylchloridu nebo oxalylchloridu.

Podle schéma 15 je možno získat sloučeniny obecného vzor-

ce 116 ze sloučenin obecného vzorce 114 tím, že se napřed připraví, jak shora uvedeno, alkylací sloučeniny obecného vzorce 115. Sloučeniny obecného vzorce 115 se pak převedou na reakce schopné funkční deriváty kyseliny karboxylové a nechají se reagovat s hydrazidy obecného vzorce 119. Reakce se provádí účelně při teplotě místnosti až 50 °C v inertním rozpouštědle, například v dimethylformamidu. Vznikající necyklovaný kondenzační produkt může být izolován, aby pak několikahodinovým ohřevem s polyfosforečnou kyselinou při teplotě přibližně 100 °C byl cyklizován na sloučeniny obecného vzorce 116.

Podle schéma 15 je možno získat sloučeniny obecného vzorce 117 ze sloučenin obecného vzorce 115 tím, že se reakce schopné funkční deriváty kyseliny karboxylové a nechají reagovat s amidoximy obecného vzorce 120. Reakce se provádí účelně několikahodinovým ohřevem na teplotu přibližně 70 až 130 °C v inertním rozpouštědle, například v dimethylformamidu. Přechodně vytvořený necyklovaný kondenzační produkt cyklizuje za daných reakčních podmínek spontánně.

Sloučeniny obecného vzorce 114, obecného vzorce 118 až obecného vzorce 120 patří ke všeobecně známým třídám sloučenin a jsou proto pro každého prqacovníka v oboru dostupné.

Dále se mohou sloučeniny obecného vzorce II, kde znamená R^2 5-členný aromatický zbytek připravovat velice podobně jako podle schéma 12, přičemž specificky funkcionalizovaný 6-členný aromatický synthon obecného vzorce 82 musí být nahražen odpovídajícím 5-členným aromatickým synthonem.

Piperidiny obecného vzorce I je možno připravovat také v opticky čisté formě. Oddělování antipodů se může provádět o sobě známými způsoby buď s výhodou v syntetický časném stupni vytvářením solí s opticky aktivní kyselinou, jako je například kyselina (+)- nebo (-)- mandlová, oddělováním diasteromerních

solí frakcionovanou krystalizací nebo s výhodou ve spíše pozdějším stupni derivatizací chirální pomocnou sloučeninou, jako je například (+)- nebo (-)- chlorid kyseliny kamfanové a oddělováním diastereomerních produktů chromatografií a/nebo krystalizací a následným štěpením vazby k chirální pomocné sloučenině. Čisté diastereomerní soli a deriváty mohou být analysovány ke stanovení absolutní konfigurace získaného piperidinu běžnými spektroskopickými methodami, přičemž rentgenová spektroskopie krystalových jedinců je obzvlášť vhodným způsobem.

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich farmaceuticky vhodné soli vykazují brzdicí účinek přirozeného enzymu renin. Renin se dostává z ledvin do krve a způsobuje v krvi štěpení anginotensinogenů za vzniku dekapeptidu angiotensin I, který se pak v plicích, ledvinách a dalších orgánech štěpí na oktapeptid angiotensin II. Angiotensin II zvyšuje krevní tlak jednak přímo smršťováním cév, jednak nepřímo uvolňováním hormonu aldosteron zadržujícího sodíkové ionty z nadledvinek, s nímž je spojen nárůst objemu mimobuněčných tekutin. Tento nárůst se přičítá účinku angiotensinu II samotného nebo heptapeptidu angiotensinu III, vytvořeného z něj jako produkt štěpení. Brzdiče enzymatické aktivity reninu způsobují zmenšení tvorby angiotensinu I a jako důsledek vytváření menšího množství angiotensinu II. Zmenšená koncentrace tohoto aktivního peptidového hormonu je bezprostřední příčinou snižování tlaku způsobeného brzdiči reninu.

Schopnost brzdičů reninu in vitro, jak ji popsal W. Fischli a kol. (Hypertension sv. 18 (1) str. 22 až 31, 1991; nebo Hypertension sv. 22 (1), str. 9 až 17, 1993) může být experimenálně předvedena dále popsaným testem. Testy se provádějí obdobným způsobem, jak je popsali D.T. Pals a kol. (Hypertension sv. 8, str. 1105 až 1112, 1986) nebo J. Boger a kol. (J. Med. Chem. 28, str. 1779 až 1790, 1985) nebo J.F. Dellaria a kol. (J. Med. Chem. 30, str. 2137 až 2144, 1987) nebo T. Kokubu

a kol. (Biochem. Biophys. Res. Commun. 118, str. 929 až 933, 1984).

Test in vitro s čistým lidským reninem

Test se provádí v Eppendorfově zkumavce. Inkubační směs sestává z (1) 100 µl lidského reninu v pufru A (0,1M roztok natriumfosfátu, pH 7,4, obsahující 0,1 % albuminu telecího séra, 0,1 % natriumazidu a 1 mM ethylendiaminu tetraoctové kyseliny), postačujícího pro aktivitu reninu 2-3 ng angiotensinu I/ml/h; (2) 145 µl pufru A; (3) 30 µl 10 mM lidského tetradekapeptidreninového substrátu (hTD) v 10 mM chlorovodíkové kyseliny; (4) 15 µl dimethylsulfoxidu popřípadě s brzdičem a (5) 10 µl čistého 0,03-molového roztoku hydroxychinolinsulfátu ve vodě.

Vzorky se inkubují tři hodiny při teplotě 37 °C, případně 4 °C v triplikátech. Pak se použije 2x100 vzorků na zkumavku ke změření produkce angiotensinu I cestou RIA (standardní radioimunotest; kit pevné fáze pro klinické testy). Křížové reaktivity použitých protilátek v RIA jsou: angiotensin I 100 %, angiotensin II 0,0013 %, hTD (angiotensin II-Val-Ile-Ser-OH) 0,09 %. Produkce angiotensinu I se zjistí z rozdílu mezi pokusem při 37 °C a pokusem při 4 °C.

Provedou se následující kontroly:

(a) Inkubace vzorků hTD bez reninu a bez brzdiče při teplotě 37 a 4 °C. Rozdíl těchto obou hodnot udává základní hodnotu pro produkci angiotensinu I.

(b) Inkubace vzorků hTD s reninem avšak bez brzdiče při teplotě 37 a 4 °C. Rozdíl těchto obou hodnot udává maximální hodnotu pro produkci angiotensinu I.

31.03.98

U každého vzorku se ze zjištěné produkce angiotensinu I odečte základní hodnota produkce angiotensinu I. Rozdíl mezi maximální hodnotou a základní hodnotou udává hodnotu maximální hydrolysy substrátu (=100 %) reninem.

Výsledky se udávají jako hodnoty IC_{50}, které znamenají koncentraci tlumiče, při které je utlumeno 50 % enzymatické aktivity. Hodnoty IC_{50} se stanoví z lineární regresní křivky semilogaritmického znázornění.

Výsledky získané tímto testem jsou v následující tabulce:

Tabulka

Sloučenina	Hodnoty IC_{50} v µMol/l
A	0,011
B	0,026
C	0,070
D	0,040
E	0,041
F	0,057
G	0,033
H	0,073
I	0,317
J	0,017
K	0,600
L	0,080
M	0,008
N	0,012
O	0,017
P	0,006
Q	0,005
R	0,003
S	0,002
T	0,005
U	0,024
V	0,002

W	0,002
X	0,003
Y	0,003
Z	0,001
AA	0,001
BB	0,003
CC	0,002
DD	0,001
EE	0,0004
FF	0,0006
GG	0,001
HH	0,006
II	0,002
JJ	0,002
KK	0,012
LL	0,001
MM	0,0005
NN	0,001
OO	0,006
PP	0,002
QQ	0,002
RR	0,270
SS	132,000
TT	0,0005
UU	0,0001
VV	0,002
WW	0,009
XX	0,0008
YY	0,0005
ZZ	0,00003

A = (3RS,4RS)-2-[4-(3-naftalen-2-ylmethoxypiperidin-4-yl)fenoxylethylesterhydrochlorid thiofenkarboxylové kyseliny (příklad 58-4)

B = (3RS,4RS)-2-[4-(3-naftalen-2-ylmethoxypiperidin-4-yl)fenoxy]ethylesterhydrochlorid 2-chlorbenzoové kyseliny (příklad 54-2)

C = (3RS,4RS)-2-[4-[3-[4-(2-methoxybenzyloxy)naftalen-2-ylmethoxy]piperidin-4-yl]fenoxy]ethylesterhydrochlorid benzoové kyseliny (příklad 55-2)

D= (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-ylmethoxy)piperidin (příklad 86-54)

E = (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(3-fenyl-[1,2,4]-oxadiazol-5-ylmethoxy)fenyl]piperidintrifluoracetát (příklad 86 - 34)

F = (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(3-fenylisoxazol-5-ylmethoxy)fenyl]piperidintrifluoracetát (příklad 86 - 36)

G = (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(3-fenylsulfanylpropyl)fenyl]piperidin (příklad 86 - 19)

H =(3RS,4RS)-3-[4-[4-[2-(benzothiazol-2-ylsulfanyl)ethyl]fenyl]-piperidin-3-yloxymethyl]naftalen-1-ol (příklad 86-23)

I = (3RS,4RS,5SR)-3-(4-benzyloxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-(4-fluorfenyl-5-propylpiperidin (příklad 64)

J =(3SR,4RS,5RS)-4-(4-benzyloxymethylfenyl)-3-methoxymethyl-5-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin (příklad 86-60)

K = ethylesterhydrochlorid (SR) nebo (RS)-1-[(3RS,4SR)-4-(4-fluorfenyl)piperidin-3-yl]-2-naftalen-2-ylbenzoové kyseliny (příklad 75 b)

L = (1RS,2RS,3RS,5SR)-2-(4-benzyloxynaftalen-2-ylmethoxy)-3-(4-fluorfenyl)-8-aza-bicyklo[3.2.1]oktan (příklad 84e)

M = (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(naftalen-2-2-ylmethoxy)piperidin

N = 4-[2-[7-[(3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]piperidin-3-yloxymethyl]naftalen-2-yloxy]ethyl]morfolinhydrochlorid (1:2) (příklad 90-07)

O =směs (RS) a (SR)-3-[7-[(3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)-fenyl]piperidin-3-yloxymethyl]naftalen-2-yloxy]propan-1,2-diolu (příklad 90-07)

P = směs (RS) a (SR)-3-[2-[7-[(3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]piperidin-3-yloxymethyl]naftalen-2-yloxy]ethoxy]-propan-1,2-diolhydrochloridu (1:1) (příklad 98)

Q = 1-[2-[7-[(3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]piperidin-3-yloxymethyl]naftalen-2-yloxy]ethyl]-4-methylpiperazinhydrochlorid (1:3) (příklad 90-13)

R =1-[(3RS,4SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]piperidin-3-yl]-2-naftalen-2-ylethanonhydrochlorid (1:1) (příklad 100)

S = (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmetoxy)piperidin-5-ol (příklad 109-04)

T =směs (3RS,4RS) a (3SR,4SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-[7-[(RS)-2,3-dihydroxypropoxymethyl]naftalen-2-ylmethoxy]-piperidinu (příklad 106-02)

U =směs (3RS,4RS) a (3SR,4SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-[6-[(RS)-2,3-dihydroxypropoxymethyl]naftalen-2-ylmethoxy]-piperidinu (příklad 106-01)

V = 4-[(3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmetoxy)piperidin-5-yloxy]butan-1-ol (příklad 110-08)

W = 3-[(3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmetoxy)piperidin-5-yloxy]propan-1-ol (příklad 110-07)

X = 1-(2-[(3RS,4RS,5SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmetoxy)piperidin-5-yloxy]ethyl)-4-methylpiperazin (příklad 110-02)

Y = 4-(2-[(3RS,4RS,5SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmetoxy)piperidin-5-yloxy]ethyl)morfolin (příklad 110-09)

Z =(3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(4-methoxybenzyloxy)piperidin-5-ol (příklad 109-28)

AA =(3R,4S,5S)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3,5-bis-(4-methoxybenzyloxy)piperidin (příklad 109-27)

BB =(3SR,4RS,5RS)-4-[2-[4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-5-(naftalen-2-ylmetoxy)piperidin-3-ylmethoxy]ethyl]morfolin (příklad 149-04)

CC =(3SR,4RS,5RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-metoxymethyl -5-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin (příklad 148)

DD =(3SR,4RS,5RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-5-(naftalen-2-ylmetoxy)piperidin-3-ylmethylester [3-(4-methylpiperazin-1-yl)propyl]karbaminové kyseliny (příklad 150-01)

EE =(3SR,4RS,5RS)-4-[4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-5-(naftalen-2-ylmetoxy)piperidin-3-ylmethylsulfanyl]pyridin (příklad 149-02)

FF = 2-(4-cyklohexylbutoxy)-5-[(3RS,4RS)-3-(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidin-4-yl]pyrimidin (příklad 139-03)

GG =(3´RS,4´RS)-6-(3-cyklohexylpropoxy)-3´-(1,4-dimethoxy-

naftalen-2-ylmethoxy)-1´,2´,3´,4´,5´,6´-hexahydro-[3,4´]-bipyridin (příklad 140-01)

HH =(3SR,4RS,5RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-5-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-3-yl]methanolhydrochlorid (příklad 149-01)

II =(3SR,4RS,5RS)-N-[4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-5-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-3-ylmethyl]-N,N´,N´-trimethyl-ethan-1,2-diamin (příklad 149 - 06)

JJ =(3SR,4RS,5RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-5-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-3-ylmethyl]diethylamin (příklad 149-05)

KK = 1-[(3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-5-(2-morfolin-4-yl-ethoxymethyl)piperidin-3-yl]-2-naftalen-2-yl-ethanon (příklad 101)

LL=(3RS,4RS)-3-(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-[3-(2-methoxyfenoxy)propoxy]fenyl]piperidin (příklad 123-27)

MM =(3R,4S,5S)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3,5-bis-(3,4,5-trimethoxybenzyloxy)piperidin (příklad 109-29)

NN = (3RS,4RS,5SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(naftalen-2-yl-methoxy)-5-[1,2,4]triazol-1-ylmethylpiperidinhydrochlorid (příklad 149-07)

OO =(3RS,4RS)-4-[4-[3-(2-methoxybenzyloxy)propoxy]fenyl]-3-chinolin-7-ylmethoxy)piperidin (příklad 120-07)

PP =2-(7-((3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]piperidin-3-yloxymethyl)naftalen-2-ylmethoxy)ethanol (příklad 106-03)

QQ = 7-((3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]piperidin-

3-yloxymethyl)naftalen-2-ylmetyl)dimethylamin (příklad 106-03)

RR = (3R,4R)-3-(4-benzyloxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-(4-fluorfenyl)piperidin (příklad 154-06)

SS = (3S,4S)-3-(4-benzyloxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-(4-fluorfenyl)piperidin (příklad 154-07)

TT =(3´RS,4´RS)-3´-(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)-6-[3-(2-methoxybenzyloxy)propoxy]-1´,2´,3´,4´,5´,6´-hexahydro-[3,4´]-bipyridin (příklad 140-02)

UU = (3RS,4RS)-3-(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-[3-(2-methoxybenzyloxy)propoxy]fenyl]piperidin (příklad 123-32)

VV =(3SR,4RS,5RS)-1-[4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-5-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-3-ylmethyl]imidazolidin-2-on (příklad 149-08)

WW = (3RS,4RS)-4-[4-[3-(2-methoxybenzyloxy)propyl]fenyl]-3-(2-oxo-1,2-dihydrochinolin-7-ylmethoxy)piperidin (příklad 120-10)

XX =(3RS,4RS)-3-(isochinolin-7-ylmethoxy)-4-[4-[3-(2-methoxybenzyloxy)propoxy]fenyl]piperidin (příklad 120-11)

YY= (3RS,4RS)-4-[4-[3-(2-methoxybenzyloxy)propoxy]fenyl]-3-(1,2,3,4-tetrahydrochinolin-7-ylmethoxy)piperidin (příklad 120-12)

ZZ = (3RS,4SR,5SR)-3-(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-3-(2-methoxybenzyloxy)propoxy]fenyl]piperidin-5-ol (příklad 112-11)

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich farmaceuticky vhodné soli se mohou používat jako léčiva, například ve formě farmaceutických prostředků. Farmaceutické prostředky se mohou

podávat enterálně, jako orálně, například ve formě tablet, lakovaných tablet, dražé, tvrdých a měkkých želatinových kapslí, roztoků, emulzí a suspenzí, nasálně, například ve formě nosních sprejů, nebo rektálně, například ve formě čípků. Podání je však také možné parenterální, jako intramuskulární nebo intravenózní, například ve formě vstřikovatelných roztoků.

Pro výrobu tablet, lakovaných tablet, dražé a tvrdých želatinových kapslí se sloučeniny obecného vzorce I a jejich farmaceuticky vhodné soli mohou zpracovávat s farmaceuticky inertními anorganickými nebo organickými excipienty. Jako takové excipienty se například pro výrobu tablet, dražeé a tvrdých želatinových kapslí příkladně uvádějí laktóza, kukuřičný škrob nebo jeho deriváty, mastek, kyselina stearová a její soli.

Pro výrobu měkkých želatinových kapslí jsou jako excipienty vhodné například rostlinné oleje, vosky, tuky, polopevné a kapalné polyoly.

Pro výrobu roztoků a sirupů jsou jako excipienty vhodné například voda, polyoly, sacharóza, invertní cukr a glukóza.

Pro vstřikovatelné roztoky jsou jako excipienty vhodné například voda, alkoholy, polyoly, glycerin, rostlinné oleje, žlučové kyseliny a lecithin.

Pro čípky jsou jako excipienty vhodné například přírodní nebo tvrzené oleje, vosky, tuky a polopevné a kapalné polyoly.

Farmaceutické prostředky mohou kromě toho obsahovat konzervační přísady, zprostředkovače rozpouštění, látky zvyšující viskozitu, stabilizační činidla, smáčedla, emulgační činidla, sladidla, barviva, aromatizační činidla, soli k úpravě osmo-

tického tlaku, pufry, povlaky nebo antioxidanty. Mohou obsahovat také další terapeuticky hodnotné látky.

Sloučeniny podle vynálezu obecného vzorce I a jejich farmaceuticky vhodné soli se mohou používat při léčení a při předcházení vysokému krevnímu tlaku, při ošetřování nedostatečnosti srdce, stejně jako glaukomu, infarktu srdce, nedostatečnosti ledvin a restenóz.

Sloučeniny podle vynálezu obecného vzorce I a jejich farmaceuticky vhodné soli se mohou používat v kombinaci s alespoň jednou další kardiovaskulárně účinnou látkou, jako jsou například alfa-blokátory a beta-blokátory, jako je například Fentolamin, Fenoxybenzamin, Prazosin, Terazosin, Tolazin, Atenolol, Metoprolol, Nadolol, Propranolol, Timolol a Carteolol; vasodilatátory, jako je například Hydralazin, Minoxidil, Diazoxid, Nitroprussid, Flosequinan; kalciumantagonisty, jako je například Amrinon, Bencyclan, Diltiazem, Fendilin, Flunarizin, Nicardipin, Nimodipin, Perhexilen, Verapamil, Gallopamil, Nifedipin; ACE-brzdiče, jako je například Cilazapril, Captopril, Enalapril, Lisinopril; kaliové aktivátory, jako je například Pinacidyl; antiserotoninergika, jako je například ketanserin; brzdiče thromboxansynthetázy; angiotensin II antagonisty; jakož také diuretika, jako je například Hydrochlorothiazid, Chlorothiazid, Acetazolamid, Amilorid, Bumetanid, Benzthiazid, Ethakrynová kyselina, Furosemid, Indacrinon, Metolazon, Spironolacton, Triamteren, Chlorthalidon; sympatholytika, jako je například Methyldopa, Clonidin, Guanabenz, Reserpin; a jako jsou další účinné prostředky k ošetřování vysokého krevního tlaku, nedostatečnosti srdce nebo cévní onemocnění související s diabetes nebo s onemocněním ledvin. jako je akutní a chronické selhávání ledvin lidí a zvířat. Takové kombinace se mohou podávat odděleně nebo ve formě hotových farmaceutických prostředků, obsahujících několik účinných látek.

Dávkování může kolísat v širokých mezích a vždy se přizpůsobuje ošetřovanému stavu. Obecně by měla být orální denní dávka přibližně 3 mg až přibližně 3 g, s výhodou přibližně 10 mg až přibližně 1 g, například pro dospělou osobu (o hmotnosti 70 kg) přibližně 300 mg, rozdělená s výhodou na 1 až 3 jednotlivé dávky, které například mohou být stejné, přičemž však uvedenou horní hranici v případě potřeby je možno překračovat. Dětem se podávají snížené dávky se zřetelem na jejich věk a tělesnou hmotnost.

Následující příklady praktického provedení vynález blíže objasňují, nijak však neomezují. Teploty se udávají ve °C. Procenta a díly jsou míněny hmotnostně, pokud není uvedeno jinak. Používá se následujících zkratek:

BOC terc.-butoxykarbonyl
DME 1,2-dimethoxyethan
DMF dimethylformamid
TBAF tetrabutylamoniumfluorid
EDC N-ethyl-N´-(3-dimethyaminopropyl)karbodiimidhydrochlorid
THP tetrahydropyranyl
TROC trichlorethoxykarbonyl
TPTU O-(1,2-dihydro-2-oxo-1-pyridyl)-N,N,N´,N´-tetramethyluroniumtetrafluorborát
HBTU O-(1-H-benzotriazol-1-yl)-N,N,N´,N´-tetramethyluroniumhexafluorborát
SEM 2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

(a) Roztok 23,6 g (100 mmol) 1,3-dibrombenzolu ve 250 ml absolutního etheru se ochladí na teplotu -75 °C. V průběhu 45 minut se přikape roztok 62,5 ml (100 mmol) n-butyllithia (1,6 M v hexanu). Vzniklá suspense se míchá 2,5 hodiny při teplotě -75 °C. Pak se přikape roztok 19,0 g (100 mmol) 1-benzyl-4-pi-

31.03.98

peridonu ve 100 ml absolutního etheru v průběhu 30 minut při teplotě -70 až -75 °C a směs se míchá 2 hodiny. Směs se rozdělí mezi ether a nasycený roztok chloridu amonného, organická fáze se vysuší síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku. Surový produkt se čistí chromatografií na silikagelu za použití jako elučního činidla systému 1:1 methylenchlorid/hexan. Získá se 28,3 g (82 % teorie) 1-benzyl-4-(3-bromfenyl)piperidin-4-olu v podobě žlutého oleje.
MS: 345, 347 $(M)^+$.

(b) Roztok 28,2 g (81,4 mmol) 4-(3-bromfenyl)piperidin-4-olu v 600 ml toluenu se smísí se 30 g (157 mmol) monohydrátu p-toluensulfonové kyseliny a čtyři hodiny se udržuje na teplotě zpětného toku s odlučovačem vody. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti a 3N louhem sodným se upraví na pH 10. Pak se napřed třikrát extrahuje 500 ml methylenchloridu. Spojené organické fáze se promyjí třikrát pokaždé 200 ml vody, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se za sníženého tlaku. Surový produkt se čistí chromatografií na silikagelu za použití jako elučního činidla systému 1:1 methylenchlorid/hexan. Získá se 9,5 g (36 % teorie) 1-benzyl-4-(3-bromfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridinu v podobě lehce žlutého oleje. MS: 327, 329 $(M + H)^+$.

(c) Do suspense 9,5 g (28,9 mmol) 1-benzyl-4-(3-bromfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridinu v 65 ml absolutního dimethoxyethanu (DME) se při teplotě místnosti přidá po částech 3,15 g (83,3 mmol) natriumborhydridu. Pak se přikape při teplotě 15 až 20 °C roztok 17,7 ml (20,0 g, 140,9 mmol) bortrifluoridetherátu v 11 ml DME a směs se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti. Přikape se při teplotě 20 až 25 °C během 30 minut roztok 18,3 g (326 mmol) hydroxidu draselného ve 100 ml vody. Nakonec se přikape při teplotě 20 až 25 °C během 30 minut 55 ml 30% roztoku peroxidu vodíku. Směs se míchá 30 minut při teplotě místnosti a pak se udržuje tři hodiny na teplotě zpětného toku. Po ochlazení reakční směsi se odfiltruje vysrážená kyselina bori-

tá. Filtrát se rozdělí mezi methylenchlorid a vodu, organická fáze se vysuší síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku. Surový produkt se čistí chromatografií na silikagelu za použití jako elučního činidla systému 1:1 ethylacetát/methylenchlorid. Získá se 6,3 g (63 % teorie) (3RS-4RS)-1-benzyl-4-(3-bromfenyl)piperidin-3-olu v podobě bezbarvého oleje. MS: 345, 347 $(M)^+$.

(d) Roztok 691 (2,00 mmol) (3RS,4RS)-1-benzyl-4-(3-bromfenyl)-piperidin-3-olu ve 3 ml absolutního tetrahydrofuranu se smísí se 163 mg (2,20 mmol) lithiumkarbonátu a ochladí se na teplotu -50 °C. Do reakční směsi se při teplotě -50 °C přikape roztok 722 mg (4,00 mmol) beta-trimethylsilylethylesteru chlormravenčí kyseliny (Synthesis 346, 1987) ve 4 ml toluenu. Reakční směs se zahřeje na teplotu místnosti a míchá se 24 hodin. Směs se rozdělí mezi methylenchlorid a vodu, organická fáze se vysuší síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku. Surový produkt (0,8 g) se čistí chromatografií na silikagelu za použití jako elučního činidla methylenchloridu. Získá se 470 mg (43 % teorie) 2-trimethylsilylethylesteru (3RS,4RS)-4-(3-bromfenyl)-3-(2-trimethylsilylethoxykarbonylo-xy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě lehce žlutého oleje, který se použije hned v následujícím stupni.

(e) Roztok 470 mg (0,863 mmol) 2-trimethylsilylethylesteru (3RS,4RS)-4-(3-bromfenyl)-3-(2-trimethylsilylethoxykarbonylo-xy)piperidin-1-karboxylové kyseliny ve 3 ml absolutního tetrahydrofuranu se smísí s 2,65 ml (2,91 mmol) roztoku tetrabutylamoniumfluoridu (1,1 M v tetrahydrofuranu) a míchá se 2,5 hodiny při teplotě místnosti. Směs se rozdělí mezi methylenchlorid a nasycený roztok uhličitanu sodného, organická fáze se vysuší síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku. Surový produkt (440 mg) se čistí chromatografií na silikagelu za použití jako elučního činidla systému 6,5:1:0,1 methylenchlorid/methanol/25% roztok amoniaku. Získá se 180 mg

(81 % teorie) (3RS,4RS)-4-(3-bromfenyl)piperidin-3-olu v podobě lehce žlutého oleje. MS: 255, 257 $(M)^+$.

(f) Roztok 180 mg (0,702 mmol) (3RS,4RS)-4-(3-bromfenyl)piperidin-3-olu v 1 ml absolutního dimethylformamidu se při teplotě 0 °C smísí s 0,1 ml (73 mg, 0,72 mmol) triethylaminu. Do reakční směsi se přidá při teplotě 0 °C roztok 167 mg (76,5 mmol) di-terc.-butyldikarbonátu v 0,5 ml dimethylformamidu. Směs se zahřeje na teplotu místnosti a 20 hodin se míchá. Rozpouštědlo se oddestiluje za tlaku 13,33 Pa při tepotě 50 až 55 °C. Získaný zbytek se rozdělí mezi methylenchlorid a vodu, organická fáze se vysuší síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku. Surový produkt se čistí chromatografií na silikagelu za použití jako elučního činidla systému 4:1 methylenchlorid/etylacetát. Získá se 220 mg (92 % teorie) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(3-bromfenyl)-3-hydroxypiperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky.
MS: 299, 301 $(M-C_4H_8)^+$.

(g) Roztok 168 mg (0,47 mmol) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(3-bromfenyl)-3-hydroxypiperidin-1-karboxylové kyseliny a 157 mg (0,71 mmol) 2-bromethylnaftalenu ve 2 ml dimethylformamidu se smísí se 28 mg (0,7 mmol) natriumhydridu (60% disperse v bílém oleji) a směs se míchá 3 hodiny při teplotě místnosti. Reakční směs se rozdějí mezi ethylacetát a vodu, organická fáze se vysuší síranem hořečnatým, rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku. Surový produkt se čistí chromatografií na silikagelu za použití jako elučního činidla systému 1:4 ethylacetát/hexan. Získá se 173 mg (74 % teorie) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(3-bromfenyl)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě lehce žlutého oleje.
MS: 439, 441 $(M-C_4H_8)^+$.

(h) Roztok 173 mg (0,35 mmol) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(3-bromfenyl)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové

kyseliny v 6 ml methanolu se smíchá se 6 ml 2N roztoku chlorovodíku v methanolu a míchá se po dobu čtyr hodin při teplotě 50 °C. Směs se rozdělí mezi ethylacetát a 5% roztok hydrogenuhličitanu sodného, organická fáze se vysuší síranem hořečnatým a rozpouštědlo se za sníženého tlaku odstraní. Surový produkt se čistí chromatografujií na silikagelu za použití jako elučního činidla systému 10:1:0,1 methylenchlorid/methanol/25% amoniak. Získá se 126 mg (91 % teorie) (3RS,4RS)-4-(3-bromfenyl)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidinu v podobě lehce žlutého oleje. MS: 396, 398 $(M+H)^+$.

Příklad 2

Obdobným způsobem jako podle příkladu 1(h) se získají odštěpením BOC skupiny následující sloučeniny:

1) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(4-methoxybenzyloxy)-4-fenylpiperidin-1-karboxylové kyseliny (3RS,4RS)-3-(4-methoxybenzyloxy)-4-fenylpiperidin v podobě lehce žlutého oleje; MS:298 $(M+H)^+$

2) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(4-bromfenyl-3-(4-methoxybenzyloxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny (3RS,4RS)-4-(4-bromfenyl)-3-(4-methoxybenzyloxy)piperidin v podobě bezbarvého oleje; MS:376, 378 $(M+H)^+$

3) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(4-methoxybenzyloxy)-4-(3-trifluormethylfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny (3RS,4RS)-3-(4-methoxybenzyloxy)-4-(3-trifluormethylfenyl)piperidin v podobě bezbarvého oleje; MS:366 $(M+H)^+$

4) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(4-methoxybenzyloxy)-4-p-tolylpiperidin-1-karboxylové kyseliny (3RS,4RS)-3-(4-methoxybenzyloxy)-4-p-tolylpiperidin v podobě bezbarvé pevné látky; MS:312 $(M+H)^+$

5) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-fenylpiperidin-1-karboxylové kyseliny (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-fenylpiperidin v podobě lehce žlutého oleje; MS:318 (M+H)+

6) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(4-bromfenyl)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny (3RS,4RS)-4-(4-bromfenyl)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin v podobě bezbarvé pevné látky; MS:396, 398 (M+H)+

7) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-(3-trifluormethylfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny (3RS-4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-(3-trifluormethylfenyl)piperidin v podobě bezbarvého oleje; MS:386 (M+H)+

8) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-cyklohexyl-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny (3RS,4RS)-4-cyklohexyl-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin v podobě lehce-žlutého oleje; MS:324 (M+H)+

9) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-p-tolylpiperidin-1-karboxylové kyseliny (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-p-tolylpiperidin v podobě bezbarvé pevné látky; MS:332 (M+H)+

10) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-naftalen-2-yl-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny (3RS,4RS)-4-naftalen-2-yl-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin v podobě bezbarvého oleje; MS:367 (M)+

11) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-(5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)piperidin-1-karboxylové kyseliny (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-(5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)piperidin v podobě bezbarvého oleje; MS:372 (M+H)+

12) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-naftalen-1-yl-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny (3RS,4RS)-4-naftalen-1-yl-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin v podobě bezbarvé pevné látky; MS:367 $(M)^+$

13) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(3,4-dimethoxyfenyl)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny (3RS,4RS)-4-(3,4-dimethoxyfenyl)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-piperidin v podobě bezbarvé pryskyřice; MS:377 $(M+H)^+$

14) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-acenaften-5-yl-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny (3RS,4RS)-4-acenaften-5-yl-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin v podobě bezbarvé pevné látky; MS:394 $(M+H)^+$

15) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(4-chlorfenyl)-3-(3-fenoxybenzyloxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny (3RS,4RS)-4-(4-chlorfenyl)-3-(3-fenoxybenzyloxy)piperidin v podobě bezbarvé pevné látky; MS:394, 396 $(M+H)^+$

16) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-fenylpiperidin-1-karboxylové kyseliny (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-fenylpiperidinhydrochlorid v podobě bezbarvého prášku; MS:318 $(M+H)^+$

Jako výchozí látky používané BOC-sloučeniny se připravují následujícím způsobem:

Obdobným způsobem jako podle příkladu 1(b) až (c) a (f) až (g) se získají následující sloučeniny:

(a) Ze 4-fenylpiperidin-4-olu se eliminací získá 4-fenyl-1,2,3-6-tetrahydropyridin jakožto lehce žlutý olej. MS:159 $(M)^+$. Následnou hydroborací se získá (3RS,4RS)-4-fenylpiperidin-4-ol jako bezbarvá pevná látka. MS:177 $(M)^+$.

Zavedením BOC skupiny se získá terc.-butylester (3RS,4RS)-3-hydroxy-4-fenylpiperidin-1-karboxylové kyseliny jako bezbarvá pevná látka. MS:277 $(M)^+$.
Po alkylaci methoxybenzylbromidem se získá terc.-butylester (3RS,4RS)-3-(4-methoxybenzyloxy)-4-fenylpiperidin-1-karboxylové kyseliny jako bezbarvá pevná látka. MS:340 $(M-C_4H_9)^+$.

(b) Ze 4-(4-bromfenyl)piperidin-4-olu se eliminací získá 4-(4-bromfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin jakožto lehce žlutá pevná látka. MS:237, 239 $(M)^+$.
Následnou hydroborací se získá (3RS,4RS)-4-(4-bromfenyl)piperidin-4-ol jako bezbarvá pevná látka. MS:255, 257 $(M)^+$.
Zavedením BOC skupiny se získá terc.-butylester (3RS,4RS)-4-(4-bromfenyl)-3-hydroxypiperidin-1-karboxylové kyseliny jako bezbarvá pevná látka. MS:299, 301 $(M-C_4H_8)^+$.
Po alkylaci methoxybenzylbromidem se získá terc.-butylester (3RS,4RS)-4-(4-bromfenyl)-3-(4-methoxybenzyloxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny jako lence žlutý olej. MS:418, 420 $(M-C_4H_9)^+$.

(c) Ze 4-(3-trifluormethylfenyl)piperidin-4-olu se eliminací získá 4-(3-trifluormethylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin jakožto bezbarvá pevná látka. MS:227 $(M)^+$.
Následnou hydroborací se získá (3RS,4RS)-4-(3-trifluormethylfenyl)piperidin-4-ol jako bezbarvá pevná látka. MS:245, $(M)^+$.
Zavedením BOC skupiny se získá terc.-butylester (3RS,4RS)-4-(3-trifluormethylfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny jako bezbarvá pevná látka. MS:289 $(M-C_4H_8)^+$.
Po alkylaci 4-methoxybenzylbromidem se získá terc.-butylester (3RS,4RS)-3-(4-methoxybenzyloxy)-4-(3-trifluormethylfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny jako lence žlutý olej. MS:408 $(M-C_4H_9)^+$.

(d) Ze 1-benzyl-4-(p-tolyl)piperidin-4-olu se eliminací získá 1-bnzyl-4-(p-tolyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin jakožto lehce

žlutá pevná látka. MS:263 $(M)^+$.
Následnou hydroborací se získá (3RS,4RS)-1-benzyl-4-(p-tolyl)-piperidin-4-ol jako bezbarvá pevná látka. MS:281 $(M)^+$.

(e) Roztok 2,5 g (8,9 mmol) (3RS,4RS)-1-benzyl-4-(p-tolyl)piperidin-3-olu ve 100 ml methanolu se hydrogenuje při teplotě místnosti po dobu 18 hodin v přítomnosti 10% palladia na uhlí jakožto katalyzátoru za tlaku 0,5 MPa. Pro zpracování se katalyzátor odfiltruje, promyje se methanolem a získaný roztok se za sníženého tlaku odpaří. Zbytek se čistí chromatografií na silikagelu za použití jako elučního činidla systému 5:1:0,1 methylenchlorid/methanol/amoniak. Získá se 1,15 g (68 % teorie) (3RS,4RS)-4-(p-tolyl)piperidin-4-olu jako bezbarvá pevná látka. MS:191 $(M)^+$.

(f) Zavedením BOC-skupiny se ze (3RS,4RS)-4-(p-tolyl)piperidin-4-olu získá terc.-butylester (3RS,4RS)-3-hydroxy-4-(p-tolyl)-piperidin-1-karboxylové kyseliny jako bezbarvá pevná látka. MS:291 $(M)^+$.
Po alkylaci 4-methoxybenzylbromidem se získá terc.-butylester (3RS,4RS)-3-(4-methoxybenzyloxy)-4-(p-tolyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny jako bezbarvý olej. MS:354 $(M-C_4H_9)^+$.

Podobným způsobem jako podle příkladu 1(g) se získají následující sloučeniny:

(g) Alkylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-hydroxy-4-fenylpiperidin-1-karboxylové kyseliny 2-brommethylnaftalenem terc.-butylester (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-fenylpiperidin-1-karboxylové kyseliny jako lehce žlutý olej. MS:417 $(M)^+$.

(h) Alkylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(4-bromfenyl)-3-hydroxypiperidin-1-karboxylové kyseliny 2-brommethylnaftalenem terc.-butylester (3RS,4RS)-4-(4-bromfenyl)-3-(naftalen-2-yl-

methoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny jako bezbarvá pevná látka. MS:495, 497 (M)+.

(i) Alkylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-hydroxy-4-(3-trifluormethylfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny 2-brommethylnaftalenem terc.-butylester (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-(3-trifluormethylfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny jako lehce žlutý olej. MS:485 (M)+.

(j) Roztok 4,0 g (13,8 mmol) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-hydroxy-4-fenylpiperidin-1-karboxylové kyseliny ve 100 ml methanolu se při teplotě 100 °C po dobu 18 hodin hydrogenuje v přítomnosti 5% rhodia na oxidu hlinitém jakožto katalyzátoru za tlaku 15 MPa. Pro zpracování se katalyzátor odfiltruje, promyje se methanolem a získaný roztok se za sníženého tlaku odpaří. Zbytek se čistí chromatografií na silikagelu za použití jako elučního činidla systému 4:1 hexan/ethylacetát. Získá se 2,32 g (59 % teorie) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-cyklohexyl-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny jako bezbarvá pevná látka. MS:283 (M)+.

(k) Alkylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-cyklohexyl-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny 2-brommethylnaftalenem
terc.-butylester (3RS,4RS)-4-cyklohexyl-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny jako lehce žlutý olej.
MS:423 (M)+.

(l) Alkylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-hydroxy-4-(p-tolyl)-piperidin-1-karboxylové kyseliny 2-brommethylnaftalenem
terc.-butylester (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-p-tolylpiperidin-1-karboxylové kyseliny jako bezbarvý olej.
MS:431 (M)+.

Další výchozí látky se získají tímto způsobem:

(m) Ze 2-bromnaftalenu a z 1-beznyl-4-piperidonu se obdobně jako podle příkladu 1a) získá 1-benzyl-4-naftalen-2-ylpiperidin-4-ol v podobě lehce žlutého oleje, MS:317 $(M)^+$. Eliminací obdobně jako podle příkladu 1b) se získá 1-benzyl-4-naftalen-2-yl-1,2,3,6-tetrahydropyridin v podobě lehce hnědého oleje, MS:299 $(M)^+$. Následujícím odštěpením benzylové skupiny obdobně jako podle příkladu 1d) se získá 2-trimethylsilylethylester 4-naftalen-2-yl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky, MS:325 $(M - C_2H_4)^+$. Zpracováním tetrabutylamoniumfluoridem v tetrahydrofuranu obdobně jako podle příkladu 1e) se získá 4-naftalen-2-yl-1,2,3,6-tetrahydropyridin v podobě bezbarvé pevné látky, MS:209 $(M)^+$. Následnou hydroborací obdobně jako podle příkladu 1c) se získá (3RS,4RS)-naftalen-2-yl-4-piperidin-3-ol v podobě bezbarvé pevné látky, MS:227 $(M)^+$. Zavedením BOC skupiny obdobně jako podle příkladu 1f) se získá terc.-butylester (3RS,4RS)-3-hydroxy-4-naftalen-2-ylpiperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje, MS:327 $(M)^+$. Alkylací 2-brommethylnaftalenem obdobně jako podle příkladu 1g) se získá terc.-butylester (3RS,4RS)-4-naftalen-2-yl-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje, MS:467 $(M)^+$.

(n) Obdobným způsobem jako podle příkladu 2e) se katalytickou hydrogenací (3RS,4RS)-1-benzyl-4-naftalen-2-yl-piperidin-3-olu získá (3RS,4RS)-4-(5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl-piperidin-3-ol v podobě bezbarvé pevné látky, MS:231 $(M)^+$. Zavedením BOC skupiny obdobně jako podle příkladu 1f) se získá terc.-butylester (3RS,4RS)-3-hydroxy-4-(5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)-piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje, MS:331 $(M)^+$. Alkylací 2-brommethylnaftalenem obdobně jako podle příkladu 1g) se získá terc.-butylester (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-(5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje, MS:471 $(M)^+$.

(o) Z 1-benzyl-4-naftalen-1-yl-1,2,3,6-tetrahydropyridinu (evropský patentový spis číslo A-372776) se hydroborací

způsobem jako podle příkladu 1c) získá (3RS,4RS)-1-benzyl-4-naftalen-1-ylpiperidin-3-ol v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 317 $(M)^+$. Způsobem jako podle příkladu 2e) se benzylová skupina odstraní katalytickou hydrogenací (10% palladium na uhlí, ethanol, teplota 80 °C, 24 hodin, tlak 5 MPa, 21 % teorie). (3RS,4RS)-4-Naftalen-1-ylpiperidin-3-ol se získá v podobě béžové pevné látky, MS:227 $(M)^+$. Zavedením BOC skupiny obdobně jako podle příkladu 1f) se získá terc.-butylester (3RS,4RS)-3-hydroxy-4-naftalen-1-ylpiperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 327 $(M)^+$. Alkylací 2-brommethylnaftalenem obdobně jako podle příkladu 1g) se získá terc.-butylester (3RS,4RS)-4-naftalen-1-yl-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky, MS:467 $(M)^+$.

(p) Z 1-benzyl-4-(3,4-dimethoxyfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridinu (japonský patentový spis číslo 60 146 872) se hydroborací způsobem jako podle příkladu 1c získá (3RS,4RS)-1-benzyl-(3,4-dimethoxyfenyl)piperidin-3-ol v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 327 $(M)^+$. Způsobem jako podle příkladu 2e) se benzylová skupina odstraní katalytickou hydrogenací (10% palladium na uhlí, methanol, teplota místnosti, 18 hodin, tlak 0,5 MPa, 81 % teorie). (3RS,4RS)-4-(3,4-Dimethoxyfenyl)piperidin-3-ol se získá v podobě bezbarvé pevné látky, MS:237 $(M)^+$. Zavedením BOC skupiny obdobně jako podle příkladu 1f) se získá terc.-butylester (3RS,4RS)-3-hydroxy-4-(3,4-dimethoxyfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě lehce žlutého oleje, MS: 337 $(M)^+$. Alkylací 2-brommethylnaftalenem obdobně jako podle příkladu 1g) se získá terc.-butylester (3RS,4RS)-4-(3,4-dimethoxyfenyl)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě lehce žlutého oleje, MS: 477 $(M)^+$.

(q) Ze 5-bromacenaftenu a z 1-beznyl-4-piperidonu se obdobně jako podle příkladu 1a) získá 4-acenaften-5-yl-1-benzylpiperidin-4-ol v podobě žlutého oleje, MS:343 $(M)^+$.Eliminací obdobně

jako podle příkladu 1b) se získá 4-acenaften-5-yl-1-benzyl-1-2,3,6-tetrahydropyridin v podobě lehce hnědého oleje, MS:325 $(M)^+$. Následnou hydroborací způsobem jako podle příkladu 1c) se získá (3RS,4RS)-1-benzylacenaften-5-yl-4-pyridin-3-ol v podobě žlutého oleje, MS: 343 $(M)^+$. Způsobem jako podle příkladu 2e) se benzylová skupina odstraní katalytickou hydrogenací (10% palladium na uhlí, methanol, teplota místnosti, 18 hodin, tlak 0,5 MPa, 95 % teorie). (3RS,4RS)-4-Acenaften-5-ylpiperidin-3-ol se získá v podobě bezbarvé pevné látky, MS:253 $(M)^+$. Zavedením BOC skupiny obdobně jako podle příkladu 1f) se získá terc.-butylester (3RS,4RS)-4-acenaften-5-yl-3-hydroxypiperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 353 $(M)^+$. Alkylací 2-brommethylnaftalenem obdobně jako podle příkladu 1g) se získá terc.-butylester (3RS,4RS)-4-acenaften-5-yl-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě žluté pevné látky, MS: 493 $(M)^+$.

(r) Ze 4-(4-chlorfenyl)pyperidin-4-olu se získá eliminací obdobně jako podle příkladu 1b) 4-(4-chlorfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin v podobě lehce žluté pevné látky, MS:193, 195 $(M)^+$. Následnou hydroborací způsobem jako podle příkladu 1c) se získá (3RS,4RS)-4-(4-chlorfenyl)piperidin-3-ol v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 211, 213 $(M)^+$. Zavedením BOC skupiny obdobně jako podle příkladu 1f) se získá terc.-butylester (3RS,4RS)- 4- (4-chlorfenyl)-3- hydroxypiperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 255, 257$(M-C_4H_8)^+$. Alkylací 4-fenoxybenzylchloridem obdobně jako podle příkladu 1g) se získá terc.-butylester (3RS,4RS)-4-(4-chlorfenyl)-3-(4-fenoxybenzyloxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje, MS: 437, 439 $(M-C_4H_9)^+$.

(s) Zavedením BOC skupiny se z (3RS,4SR)-4-fenylpiperidin-3-olu (J.A. Gauthier a kol., US 4 132710) získá terc.-butylester (3RS,4SR)-3-hydroxy-4-fenylpiperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky, o teplotě tání 134 až 134,5 °C. Následnou alkylací 2-brommethylnaftalenem se získá terc.-bu-

tylester (3RS,4SR)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-fenylpiperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 417 $(M)^+$.

Příklad 3

Rozpustí se 130 mg (0,31 mmol) ter.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-(4-methoxybenzyloxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v 5 ml methanolu, smíchá se s 5 ml 2N roztoku chlorovodíku v methanolu a míchá se po dobu čtyr hodin při teplotě 50 °C. Směs se rozdělí mezi ethylacetát a vodný 5% roztok hydrogenuhličitanu sodného, organická fáze se vysuší síranem hořečnatým a rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje. Produkt se čistí chromatografií na silikagelu za použití jako elučního činidla systému 10:1:0,1 methylenchlorid/methanol/amoniak. Získá se 76 mg (78 % teorie) (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-(4-methoxybenzyloxy)piperidinu v podobě bezbarvého oleje, MS:316 $(M+H)^+$.

Jakožto výchozí látka používaný ter.-butylester (3RS-4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-(4-methoxybenzyloxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny se připraví tímto způsobem:

(a) Suspenduje se 20 g (93,6 mmol) 4-(4-fluorfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridinhydrochloridu ve 160 ml absolutního dimethoxyethanu. Po částech se při teplotě místnosti přidá 10,6 g (280 mmol) natriumborhydridu. Do reakční směsi se přidá při teplotě 15 až 20 °C roztok 62 ml (500 mmol) bortrifluoridetherátu ve 30 ml dimethoxyethanu po kapkách a míchá se po dobu 2,5 hodin při teplotě místnosti. Při teplotě 20 až 25 °C se v průběhu 60 minut přidá po kapkách roztok 65 g (1,16 mol) hydroxidu draselného ve 340 ml vody. Následně se při teplotě 20 až 25 °C přidá ve 30 minutách 55 ml roztoku peroxidu vodíku (30%) po kapkách. Reakční směs se míchá po dobu 30 minut při teplotě místnosti a tři hodiny se vaří pod zpětných chladičem.

Po ochlazení reakční směsi se vypadlá kyselina boritá odfiltruje. Filtrát se rozdělí mezi methylenchlorid a vodu, organická fáze se vysuší síranem hořečnatým a rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje. Surový produkt se čistí chromatografií na silikagelu za použití jako elučního činidla systému 3:1:0,1 methylenchlorid/methanol/amoniak. Získá se 9,1 g (50 % teorie) (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)piperidin-3-olu v podobě bezbarvého oleje, MS: 195 $(M)^+$.

(b) Rozpustí se 4,10 g (21,0 mmol) (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-piperidin-3-olu ve 35 ml absolutního dimethylformamidu. Při teplotě 0 °C se přidá 3,2 ml (23,0 mmol) triethylaminu a pak po kapkách roztok 5,04 g (23,1 mmol) diterc.-butyldikarbonátu v 15 ml dimethylformamidu. Reakční směs se ohřeje na teplotu místnosti a míchá se po dobu 20 hodin. Rozpouštědlo se oddestiluje za tlaku 13,33 Pa při teplotě 50 až 55 °C. Zbytek se rozdělí mezi methylenchlorid a vodu, organická fáze se vysuší síranem hořečnatým a rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje. Surový produkt (7,09 g) se čistí chromatografií na silikagelu za použití jako elučního činidla systému 2:3 ethylacetát/hexan. Získá se 5,45 g (88 % teorie) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-hydroxypiperidin-1-karboxylové kyseliny. MS: 239 $(M-C_4H_8)^+$.

(c) Rozpustí se 200 mg (0,68 mmol) terc.-butylesteru (3RS-4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-hydroxypiperidin-1-karboxylové kyseliny a 159 mg (1,01 mmol) 4-methoxybenzylchloridu ve 3 ml dimethylformamidu. Přidá se 40 mg (1,01 mmol) 60% suspenze hydridu sodného a reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu tří hodin. Reakční směs se rozdělí mezi ethylacetát a vodu, organická fáze se vysuší síranem hořečnatým a rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje. Surový produkt se čistí chromatografií na silikagelu za použití jako elučního činidla systému 1:3 ethylacetát/hexan. Získá se 250 mg (90 % teorie) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-(4-methoxyben-

zyloxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě lehce žlutého oleje. MS: 358 $(M-C_4H_9)^+$.

Příklad 4

Obdobným způsobem jako podle příkladu 3 se získají následující sloučeniny:

1) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin v podobě bezbarvého oleje; MS:336 $(M+1)^+$

2) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(3-benzyloxybenzyloxy)-4-(4-fluorfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny (3RS,4RS)-3-(3-benzyloxybenzyloxy)-4-(4-fluorfenyl)piperidin v podobě bezbarvé pevné látky; MS:392 $(M+1)^+$

3) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-(4-methoxychinazolin-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-(4-methoxychinazolin-2-ylmethoxy)piperidin v podobě bezbarvé pevné látky; MS:368 $(M+1)^+$

4) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(benzo[b]thiofen-5-ylmethoxy)-4-(4-fluorfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny (3RS,4RS)-3-(benzo[b]thiofen-5-ylmethoxy)-4-(4-fluorfenyl)-piperidin v podobě bezbarvé pevné látky; MS:342 $(M+1)^+$

5) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-(indan-5-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-(indan-5-ylmethoxy)piperidin v podobě bezbarvé pevné látky; MS:326 $(M+1)^+$

6) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-(5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny

(3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-(5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-ylmethoxy)piperidin v podobě bezbarvé pevné látky; MS:340 $(M+1)^+$

7) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-(isochinolin-6-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-(isochinolin-6-ylmethoxy)piperidin v podobě bezbarvé pevné látky; MS:337 $(M+1)^+$

Jako výchozí látky používané BOC-deriváty se připravují podobnými alkylačními způsoby jako podle příkladu 3c:

z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-hydroxypiperidin-1-karboxylové kyseliny a ze 2-naftylmethylbromidu terc.-butylester (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě lehce žlutého oleje, MS: 436 $(M + 1)^+$,

z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-hydroxypiperidin-1-karboxylové kyseliny a ze 3-benzyloxybenzylchloridu (J. Med. Chem. 31 (3), str. 606, 1988), terc.-butylester (3RS,4RS)-3-(3-benzyloxybenzyloxy)-4-(4-fluorfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 492 $(M + 1)^+$,

z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-hydroxypiperidin-1-karboxylové kyseliny a ze 2-brommethyl-4-methoxychinazolinu, terc.-butylester (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-(4-methoxychninazolin-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 492 $(M + 1)^+$,

z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-hydroxypiperidin-1-karboxylové kyseliny a z 5-brommethylbenzo[b]thiofenu (J. Med. Chem. 34 (1), str. 65, 1991), terc.-butylester (3RS,4RS)-3-(benzo[b]thiofen-5-ylmethoxy)-4-(4-fluorfenyl)piperidin-1-karboxylové kyselinyv podobě lehce žluté pryskyřice,

MS: 442 (M + 1)+,

z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-hydroxypiperidin-1-karboxylové kyseliny a z 5-chlormethylindanu [Recl. Trav. Chim. Pay-Bas 77, str.792, 1988), terc.-butylester (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-(indan-5-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 426 (M + 1)+,

z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-hydroxypiperidin-1-karboxylové kyseliny a ze 6-chlormethyl-1,2,3,4-tetrahydronaftalenu [J. Chem. Soc. 684, 1941), terc.-butylester (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-(5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě lehce žluté pryskyřice, MS: 440 (M + 1)+,

z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-hydroxypiperidin-1-karboxylové kyseliny a z 6-brommethylisochinolinhydrobromidu, terc.-butylester (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-(isochinolin-6-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě lehce žluté pryskyřice, MS: 437 (M + 1)+.

Následující sloučeniny, použité jako alkylační prostředky, se připraví takto:

2-Brommethyl-4-methoxychinazolin

(a) Obdobným způsobem jako při přípravě 6-brommethylchinoxalinu (J. Het. Chem. 11, str. 595, 1974) ze 6-methylchinoxalinu bromováním 2-methyl-4-methoxychinazolinu [Recl. Trav. Chim. Pays-Bas 76, str. 401, 1957) N-bromsukcinimidem v tetrachlormethanu se získá 2-brommethyl-4-methoxychinazolin v podobě lehce žluté pevné látky. MS: 252, 254 (M)+.

6-Brommethylisochinolin hydrobromid

(b) Z isochinolin-6-karboxylové kyseliny [J. Amer. Chem. Soc. 61, str. 183 (1939)] se esterováním ethanol/sírovou kyselinou získá ethylester isochinolin-6-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky. MS: 201 $(M)^+$. Výsledkem následné redukce je 6-isochinolinmethanol v podobě žluté pevné látky, který se použije přímo v následujícím stupni.

(c) Roztok 190 mg (1,19 mmol) 6-isochinolinmethanolu v 1 ml ledové kyseliny octové se smísí se 2 ml 30% kyseliny bromovodíkové v ledové kyselině octové a udržuje se 45 minut na teplotě 70 °C. Reakční směs se ochladí, smísí se s 20 ml diethyletheru a míchá se 30 minut při teplotě 0 °C. Vzniklá pevná látka se odfiltruje, promyje se diethyletherem a vysuší se ve vysokém vakuu. Získá se 6-brommethylisochinolinhydrobromid (73 % teorie) v podobě lehce hnědé pevné látky. MS: 221, 223 $(M)^+$.

Příklad 5

Rozpustí se 70 mg (0,141 mmol) beta-trimethylsilylesteru (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-(4-hydroxynaftalen-2-ylmethoxy)-piperidin-1-karboxylové kyseliny v 1,0 ml roztoku tetrabutylamoniumfluoridu (1M v tetrahydrofuranu) a míchá se po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti. Reakční směs se rozdělí mezi methylenchlorid a vodný 5% roztok hydrogenuhličitanu sodného, organická fáze se vysuší síranem hořečnatým a rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje. Surový produkt (72 mg) se chromatografuje na silikagelu za použití jako elučního činidla systému 10:1:0,1 methylenchlorid/methanol/amoniak. Získá se 41 mg (83 % teorie) (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-(4-hydroxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidinu v podobě bezbarvé pevné látky.
MS: 352 $(M+H)^+$

Jakožto výchozí látka používaný beta-trimethylsilylethylester (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-(4-hydroxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny se připravuje tímto způsobem:

(a) Suspenduje se 17,87 g (82,64 mmol) ethylesteru 4-hydroxynaftalen-2-karboxylové kyseliny (J.Agric. Chem. Soc. Japan 24, str. 313, 1950) v 900 ml methylenchloridu, suspenze se ochladí na teplotu 0 až 5 °C a smíchá se se 17,9 ml (91,02 mmol) 2-(trimethylsilyl)ethoxymethylenchloridu (SEM-chlorid) a 28,3 ml (165,31 mmol) N-ethyldiisopropylaminu. Žlutý roztok se nechá ohřát na teplotu místnosti a míchá se po dobu dvou hodin. Rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku a surový produkt (58 g) se bez dalšího zpracování chromatografuje na silikagelu za použití jako elučního činidla systému 3:2 methylenchlorid/hexan. Získá se 15,81 g (99 % teorie) ethylesteru 4-(2-trimethylsilylethoxymethoxy)naftalen-2-karboxylové kyseliny v podobě lehce žlutého oleje. MS:322, 324 (M)+

(b) Do suspenze 3,29 g (86,69 mmol) lithiumaluminiumhydridu ve 230 ml diethyletheru se v prostředí argonu při tevplotě -5 až 0 °C přidá roztok 28,31 g (81,70 mmol) ethylesteru 4-(2-trimethylsilylethoxymethoxy)naftalen-2-karboxylové kyseliny ve 480 ml diethyletheru v průběhu 90 minut po kapkách. Reakční směs se nechá ohřát na teplotu místnosti a míchá se po dobu dvou hodin. Pro zpracování se reakční směs ochladí na teplotu 0 °C a po kapkách se smíchá se 25 ml ethylacetátu a s 50 ml nasyceného roztoku vinanu sodnodraselného. vznikne nažloutlý roztok s bílou sraženinou. Roztok se ohřeje na teplotu místnosti a dekantuje se od sraženiny. Zbytek se třikrát suspenduje s diethyletherem a vždy se rozpouštědlo dekantuje. Spojené organické fáze se promyjí vodou, vysuší se síranem hořečnatým a rozpouštědlo se za sníženého tlaku odstraní. Surový produkt (26,4 g) se chromatografuje na silikagelu za použití jako elučního činidla systému 3:7 ethylacetát/hexan. Získá se 23,72 mg (95 % teorie) [4-(2-trimethylsilylethoxymethoxy)naftalen-2-yl]methanolu v podobě lehce žlutého oleje.MS: 304 (M)+

(c) Rozpustí se 23,72 g (77,91 mmol) [4-(2-trimethylsilylethoxymethoxy)naftalen-2-yl]methanolu ve 350 ml tetrachlormethanu

31.03.98

a roztok se ochladí na teplotu 0 °C. Přidá se 350 ml acetonitrilu a 26,54 g (101,2 mmol) trifenylfosfinu. Lehce žlutý roztok se míchá při teplotě 0 °C po dobu 30 minut, nechá se ohřát na teplotu místnosti a míchá se po dobu dvou hodnin. Přidá se dalších 10,14 g (38,7 mmol) trifenylfosfinu a reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 90. Reakční směs se rozdělí mezi methylenchlorid a vodu, organická fáze se vysuší síranem hořečnatým a rozpouštědlo se za sníženého tlaku odstraní. Surový produkt se chromatografuje na silikagelu za použití jako elučního činidla systému 3:7 methylenchlorid/hexan. Získá se 15,81 g (63 % teorie) 2-chlormethyl-4-(beta-trimethylsilylethoxymethixy)naftalenu v podobě lehce žlutého oleje.
MS:322, 324 $(M)^+$

(d) Roztok 4,00 g (20,5 mmol) (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)piperidin-3-olu ve 150 ml ethanolu se smíchá se 2,80 g (26,4 mmol) uhličitanu sodného a zahřeje se na teplotu zpětného toku. V průběhu jedné hodiny se přidá roztok 2,50 ml (21,1 mmol) benzylbromidu v 50 ml ethanolu po kapkách a udržuje se po dobu dvou hodin na teplotě zpětného toku. Bledě nahnědlá suspenze se odfiltruje, filtrát se za sníženého tlaku zkoncentruje a zbytek se rozdělí mezi methylenchlorid a vodu. Organická fáze se vysuší síranem hořečnatým a rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje. Surový produkt se čistí chromatografií na silikagelu za použití jako elučního činidla systému 2:3 ethylacetát/hexan. Získá se 4,34 mg (74 % teorie) (3RS,4RS)-1-benzyl-4-(4-fluorfenyl)piperidin-3-olu v podobě bezbarvé pevné látky. MS:285 $(M)^+$

(e) Obdobně jako podle příkladu 1g) se alkylací (3RS,4RS)-1-benzyl-4-(4-fluorfenyl)piperidin-3-olu 2-chlormethyl-4-(beta-trimethylsilylethoxymethoxy)naftalenem získá (3RS,4RS)-1-benzyl-4-(4-fluorfenyl)-3-[4-(2-trimethylsilylethoxymethoxy)naftalen-2-ylmethoxylpiperidin v podobě lehce žlutého oleje.
MS:572 $(M+H)^+$

(f) Obdobně jako podle příkladu 1d) se odštěpením benzylové skupiny použitím beta-trimethylsilylethylesteru chlormeravenčí kyseliny ze (3RS,4RS)-1-benzyl-4-(4-fluorfenyl)-3-[4-(2-trimethylsilylethoxymethoxy)naftalen-2-ylmethoxy]piperidinu získá beta-trimethylsilylethylester (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-[4-(2-trimethylsilylethoxymethoxy)naftalen-2-ylmethoxy]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě lehce žlutého oleje. MS:626 $(M+H)^+$

(g) Rozpustí se 4,65 g (7,43 mmol) beta-trimethylsilylethylester (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-[4-(2-trimethylsilylethoxymethoxy)naftalen-2-ylmethoxy]piperidin-1-karboxylové kyseliny ve 40 ml metahnolu, smíchá se se 40 ml 2N roztoku chlorovodíku v methanolu a míchá se po dobu 90 minut při teplotě 50 °C. Reakční směs se rozdělí mezi methylenchlorid a 5% roztok hydrogenuhličitanu sodného, organická fáze se vysuší síranem hořečnatým a rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje. Surový produkt (6,8 g) se čistí chromatografií na silikagelu za použití jako elučního činidla systému 3:7 ethylacetát/hexan. Získá se 2,93 g (80 % teorie) beta-trimethylsilylethylester (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-(4-hydroxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky. MS: 496 $(M)^+$

Příklad 6

Obdobným způsobem jako podle příkladu 5 se získají následující sloučeniny:

1) z beta-trimethylsilylethylesteru (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-(1-hydroxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny 4-(4-fluorfenyl)-3-(1-hydroxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidin 4-(4-fluorfenyl)-3-(isochinolin-6-ylmethoxy)piperidin v podobě lehce hnědé pevné látky: MS:351 $(M)^+$

2) z beta-trimethylsilylethylesteru (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-(5-hydroxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny 4-(4-fluorfenyl)-3-(5-hydroxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidin v podobě bezbarvé pevné látky; MS:351 $(M)^+$

3) z beta-trimethylsilylethylesteru (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-(6-hydroxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny 4-(4-fluorfenyl)-3-(6-hydroxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidin v podobě bezbarvé pevné látky; MS:351 $(M)^+$

4) z beta-trimethylsilylethylesteru (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-(7-hydroxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny 4-(4-fluorfenyl)-3-(7-hydroxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidin v podobě lehce hnědé pevné látky; MS:351 $(M)^+$

5) z beta-trimethylsilylethylesteru (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-(8-hydroxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny 4-(4-fluorfenyl)-3-(8-hydroxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidin v podobě lehce žluté pryskyřice; MS:352 $(M+H)^+$

Jakožto výchozí látka používaný beta-trimethylsilylethylkarbamát se připravuje podobným způsobem jako podle příkladu 5(a) až (f):

(a) Z methylesteru 1-hydroxynaftalen-2-karboxylové kyseliny (J. Chem. Soc. 309, 1948) se zavedením chránící skupiny připravuje methylester 1-(2-trimethylsilylethoxymethoxy)naftalen-2-karboxylové kyseliny v podobě lehce žlutého oleje. MS:333 $(M + H)^+$.

(b) Redukcí methylesteru 1-(2-trimethylsilylethoxymethoxy)naftalen-2-karboxylové kyseliny se získá [1-(2-trimethylsilylethoxymethoxy)naftalen-2-yl]methanol v podobě lehce žlutého oleje. MS:305 $(M + H)^+$.

(c) Chlorováním [1-(2-trimethylsilylethoxymethoxy)naftalen-2-yl]methanolu se získá 2-chlormethyl-1-(beta-trimethylsilylet-

hoxymethoxy)naftalen v podobě bezbarvého oleje.
MS:322, 324 $(M)^+$.

(d) Alkylací (3RS,4RS)-1-benzyl-4-(4-fluorfenyl)piperidin-3-olu 2-chlormethyl-1-(beta-trimethylsilylethoxymethoxy)naftalenem se získá (3RS,4RS)-1-benzyl-3-(4-fluorfenyl)-3-[1-(2-trimethylsilylethoxymethoxy)naftalen-2-ylmethoxy]piperidin v podobě lehce žlutého oleje. MS:572 $(M + H)^+$.

(e) Odštěpením N-benzylové skupiny z (3RS,4RS)-1-benzyl-3-(4-fluorfenyl)-3-[1-(2-trimethylsilylethoxymethoxy)naftalen-2-yl-methoxy]piperidinu beta-trimethylsilylethylesterem chlormravenčí kyseliny se získá beta-trimethylsilylethylester (3RS-4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-[1-(2-trimethylsilylethoxymethoxy)naftalen-2-yl-methoxy]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje. MS:626 $(M + H)^+$.

(f) Odštěpením SEM skupiny z beta-trimethylsilylethylesteru (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-[1-(2-trimethylsilylethoxymetho - xy)naftalen-2-yl-methoxy]piperidin-1-karboxylové kyseliny se získá beta-trimethylsilylethylester (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-(1-hydroxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje. MS:494 $(M-H)^-$.

(g) Z 5-hydroxynaftalen-2-karboxylové kyseliny (Bull. Soc. Chim. Fr., 857, 1953) se získá nejdříve esterifikací systémem methanol/kyselina sírová methylester 5-hydroxynaftalen-2-karboxylové kyseliny v podobě lehce žluté pevné látky, MS:202 $(M)^+$. Zavedením chránící skupiny se získá methylester 5-(2-trimethylsilylethoxymethoxy)naftalen-2-karboxylové kyseliny v podobě lehce žlutého oleje. MS:333 $(M + H)^+$.

(h) Redukcí methylesteru 5-(2-trimethylsilylethoxymethoxy)naftalen-2-karboxylové kyseliny se získá [5-(2-trimethylsilylethoxymethoxy)naftalen-2-yl]methanol v podobě lehce žlutého ole-

je. MS:305 $(M + H)^+$.

(i) Chlorováním [5-(2-trimethylsilylethoxymethoxy)naftalen-2-yl]methanolu se získá 2-chlormethyl-5-(beta-trimethylsilylethoxymethoxy)naftalen v podobě bezbarvého oleje.
MS:322, 324 $(M)^+$.

(j) Alkylací (3RS,4RS)-1-benzyl-4-(4-fluorfenyl)piperidin-3-olu 2-chlormethyl-5-(beta-trimethylsilylethoxymethoxy)naftalenem se získá (3RS,4RS)-1-benzyl-3-(4-fluorfenyl)-3-[5-(2-trimethylsilylethoxymethoxy)naftalen-2-ylmethoxy]piperidin v podobě lehce žlutého oleje. MS:572 $(M + H)^+$.

(k) Odštěpením N-benzylové skupiny z (3RS,4RS)-1-benzyl-3-(4-fluorfenyl)-3-[5-(2-trimethylsilylethoxymethoxy)naftalen-2-ylmethoxy]piperidinu beta-trimethylsilylethylesterem chlormravenčí kyseliny se získá beta-trimethylsilylethylester (3RS-4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-[5-(2-trimethylsilylethoxymethoxy)naftalen-2-ylmethoxy]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje. MS: 626 $(M+H)^+$.

(l) Odštěpením SEM skupiny z beta-trimethylsilylethylesteru (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-[5-(2-trimethylsilylethoxymethoxy)naftalen-2-ylmethoxy]piperidin-1-karboxylové kyseliny se získá beta-trimethylsilylethylester (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-(5-hydroxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje. MS:494 $(M-H)^-$.

(m) Z ethylesteru 6-hydroxynaftalen-2-karboxylové kyseliny (J. Chem. Soc., 123, str. 1654, 1923) se získá zavedením chránící skupiny ethylester 6-(2-trimethylsilylethoxymethoxy)naftalen-2-karboxylové kyseliny v podobě lehce žlutého oleje,
MS:346 $(M)^+$.

(n) Redukcí ethylesteru 6-(2-trimethylsilylethoxymethoxy)naf-

talen-2-karboxylové kyseliny se získá [6-(2-trimethylsilylethoxymethoxy)naftalen-2-yl]methanol v podobě bezbarvé pevné látky. MS:304 $(M)^+$.

(o) Chlorováním [6-(2-trimethylsilylethoxymethoxy)naftalen-2-yl]methanolu se získá 6-chlormethyl-2-(beta-trimethylsilylethoxymethoxy)naftalen v podobě bezbarvého oleje.
MS:322, 324 $(M)^+$.

(p) Alkylací (3RS,4RS)-1-benzyl-4-(4-fluorfenyl)piperidin-3-olu 6-chlormethyl-2-(beta-trimethylsilylethoxymethoxy)naftalenem se získá (3RS,4RS)-1-benzyl-3-(4-fluorfenyl)-3-[6-(2-trimethylsilylethoxymethoxy)naftalen-2-ylmethoxy]piperidin v podobě lehce žlutého oleje. MS:572 $(M + H)^+$.

(q) Odštěpením N-benzylové skupiny z (3RS,4RS)-1-benzyl-3-(4-fluorfenyl)-3-[6-(2-trimethylsilylethoxymethoxy)naftalen-2-ylmethoxy]piperidinu beta-trimethylsilylethylesterem chlormravenčí kyseliny se získá beta-trimethylsilylethylester (3RS-4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-[6-(2-trimethylsilylethoxymethoxy)naftalen-2-ylmethoxy]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje. MS: 626 $(M+H)^+$.

(r) Odštěpením SEM skupiny z beta-trimethylsilylethylesteru (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-[6-(2-trimethylsilylethoxymethoxy)naftalen-2-ylmethoxy]piperidin-1-karboxylové kyseliny se získá beta-trimethylsilylethylester (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-(6-hydroxynaftalen-2-ylmethoxy]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pryskyřice. MS:495 $(M)^+$.

(s) Ze 7-hydroxynaftalen-2-karboxylové kyseliny (Bull. Soc. Chim. Fr., 573, 1952) se získá nejdříve esterifikací systémem methanol/kyselina sírová methylester 7-hydroxynaftalen-2-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky, MS:202 $(M)^+$. Zavedením chránící skupiny se získá methylester 7-(2-trimethylsilylethoxymethoxy)naftalen-2-karboxylové kyseliny v podobě

lehce žlutého oleje. MS:332 $(M)^+$.

(t) Redukcí methylesteru 7-(2-trimethylsilylethoxymethoxy)naftalen-2-karboxylové kyseliny se získá [7-(2-trimethylsilylethoxymethoxy)naftalen-2-yl]methanol v podobě lehce žlutého oleje. MS:304 $(M)^+$.

(u) Chlorováním [7-(2-trimethylsilylethoxymethoxy)naftalen-2-yl]methanolu se získá 2-chlormethyl-7-(beta-trimethylsilylethoxymethoxy)naftalen v podobě lehce žlutého oleje.
MS:322, 324 $(M)^+$.

(v) Alkylací (3RS,4RS)-1-benzyl-4-(4-fluorfenyl)piperidin-3-olu 2-chlormethyl-7-(beta-trimethylsilylethoxymethoxy)naftalenem se získá (3RS,4RS)-1-benzyl-3-(4-fluorfenyl)-3-[7-(2-trimethylsilylethoxymethoxy)naftalen-2-ylmethoxy]piperidin v podobě lehce žlutého oleje. MS:572 $(M + H)^+$.

(w) Odštěpením N-benzylové skupiny z (3RS,4RS)-1-benzyl-3-(4-fluorfenyl)-3-[7-(2-trimethylsilylethoxymethoxy)naftalen-2-ylmethoxy]piperidinu beta-trimethylsilylethylesterem chlormravenčí kyseliny se získá beta-trimethylsilylethylester (3RS-4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-[7-(2-trimethylsilylethoxymethoxy)naftalen-2-ylmethoxy]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje. MS: 626 $(M+H)^+$.

(x) Odštěpením SEM skupiny z beta-trimethylsilylethylesteru (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-[7-(2-trimethylsilylethoxymetho - xy)naftalen-2-ylmethoxy]piperidin-1-karboxylové kyseliny se získá beta-trimethylsilylethylester (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-(7-hydroxynaftalen-2-ylmethoxy]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě lehce žlutého oleje. MS:495 $(M)^+$.

(y) Ze 8-hydroxynaftalen-2-karboxylové kyseliny (Bull. Soc. Chim. Fr., 857, 1953) se získá nejdříve esterifikací systémem

methanol/kyselina sírová methylester 8-hydroxynaftalen-2-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky, MS:202 $(M)^+$. Zavedením chránící skupiny se získá methylester 8-(2-trimethylsilylethoxymethoxy)naftalen-2-karboxylové kyseliny v podobě lehce žlutého oleje. MS:274 $(M-(C_2H_4+CH_2O))^+$.

(z) Redukcí methylesteru 8-(2-trimethylsilylethoxymethoxy)naftalen-2-karboxylové kyseliny se získá [8-(2-trimethylsilylethoxymethoxy)naftalen-2-yl]methanol v podobě bezbarvého oleje. MS:304 $(M)^+$.

(aa) Chlorováním [8-(2-trimethylsilylethoxymethoxy)naftalen-2-yl]methanolu se získá 2-chlormethyl-8-(2-trimethylsilylethoxymethoxy)naftalen v podobě lehce žlutého oleje.
MS:322, 324 $(M)^+$.

(bb) Alkylací (3RS,4RS)-1-benzyl-4-(4-fluorfenyl)piperidin-3-olu 2-chlormethyl-8-(2-trimethylsilylethoxymethoxy)naftalenem se získá (3RS,4RS)-1-benzyl-3-(4-fluorfenyl)-3-[8-(2-trimethylsilylethoxymethoxy)naftalen-2-ylmethoxy]piperidin v podobě lehce žlutého oleje. MS:572 $(M + H)^+$.

(cc) Odštěpením N-benzylové skupiny z (3RS,4RS)-1-benzyl-3-(4-fluorfenyl)-3-[8-(2-trimethylsilylethoxymethoxy)naftalen-2-ylmethoxy]piperidinu beta-trimethylsilylethylesterem chlormravenčí kyseliny se získá beta-trimethylsilylethylester (3RS-4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-[8-(2-trimethylsilylethoxymethoxy)naftalen-2-ylmethoxy]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje. MS: 626 $(M+H)^+$.

(dd) Odštěpením SEM skupiny z beta-trimethylsilylethylesteru (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-[8-(2-trimethylsilylethoxymethoxy)naftalen-2-ylmethoxy]piperidin-1-karboxylové kyseliny se získá beta-trimethylsilylethylester (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-(8-hydroxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové

kyseliny v podobě bezbarvého oleje. MS:494 $(M-H)^-$.

Příklad 7

Obdobným způsobem jako podle příkladu 3 a 5 se získají následující sloučeniny:

1) (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-(3-hydroxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidin

Obdobným způsobem jako podle příkladu 3 a 5g) se získá odštěpením obou chránících skupin methanolickou kyselinou chlorovodíkovou z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-[3-(2-trimethylsilylethoxymethoxy)naftalen-2-ylmethoxy]piperidin-1-karboxylové kyseliny (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-(3-hydroxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidin v podobě bezbarvé pevné látky, MS:351 $(M)^+$.

Jakožto výchozí látka používaný terc.-butylester (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-[3-(2-trimethylsilylethoxymethoxy)naftalen-2-ylmethoxy]piperidin-1-karboxylové kyseliny se připravuje následujícím způsobem:

(a) Obdobně jako podle příkladu 5a) se z methylesteru 3-hydroxynaftalen-2-karboxylové kyseliny zavedením chránící skupiny připravuje methylester 3-(2-trimethylsilylethoxymethoxy)naftalen-2-karboxylové kyseliny v podobě lehce žlutého oleje. MS:274 $(M-(C_2H_4+CH_2O))^+$.

(b) Obdobně jako podle příkladu 5b) se redukcí methylesteru 3-(2-trimethylsilylethoxymethoxy)naftalen-2-karboxylové kyseliny získá [3-(2-trimethylsilylethoxymethoxy)naftalen-2-yl]methanol v podobě lehce žlutého oleje. MS:304 $(M)^+$.

(c) Rozpustí se 400 mg (1,30 mmol) [3-(2-trimethylsilyletho-

xymethoxy)naftalen-2-yl]methanolu a 462 mg (1,81 mmol) tetrabrommethanu v 5 ml absolutního acetonitrilu a roztok se ochladí na teplotu 0 °C. Při teplotě 0 °C se přikape roztok 446 mg (1,68 mmol) trifenylfosfinu v 6 ml absolutního acetonitrilu v průběhu 10 minut a míchá se po dobu 30 minut při teplotě 0 °C. Rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku a surový produkt se bez dalšího zpracování čistí chromatografií na silikagelu za použití jako elučního činidla systému 2:3 methylenchlorid/hexan. Získá se 314 mg (65 % teorie) 2-brommethyl-3-(2-trimethylsilylethoxymethoxy)naftalenu v podobě lehce žlutého oleje, MS 366,368 $(M)^+$

(d) Obdobným způsobem jako podle příkladu 3c) se alkylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-hydroxypiperidin-1-karboxylové kyseliny 2-brommethyl-3-(2-trimethylsilylethoxymethoxy)naftalenem získá terc.-butylester (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-[3-(2-trimethylsilylethoxymethoxy)naftalen-2-ylmethoxy]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě lehce žlutého oleje. MS:523 $(M-(C_2H_4+CH_2O))^+$.

2) (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-(1-methoxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidin

Obdobným způsobem jako podle příkladu 3 se získá odštěpením BOC chránící skupiny z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-[1-methoxynaftalen-2-ylmethoxylpiperidin-1-karboxylové kyseliny (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-(1-methoxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidin v podobě lehce žlutého oleje, MS:365 $(M)^+$.

Jakožto výchozí látka používaný terc.-butylester (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-[1-methoxynaftalen-2-ylmethoxylpiperidin-1-karboxylové kyseliny se připravuje následujícím způsobem:

(e) Obdobným způsobem jako podle příkladu 5b) se redukcí methylesteru 1-methoxynaftalen-2-karboxylové kyseliny (J.Chem.

Soc. 121, str. 1657, 1922) získá [(1-methoxy)naftalen-2-yl]-methanol v podobě bezbarvé pevné látky, MS:188 $(M)^+$.

(f) Obdobným způsobem jako podle příkladu 7c) se bromováním [(1-methoxy)naftalen-2-yl]methanolu získá 2-brommethyl-1-methoxynaftalen v podobě bezbarvé pevné látky, MS:250, 252 $(M)^+$.

(g) Obdobným způsobem jako podle příkladu 3c) se získá alkylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-hydroxypiperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 3b)] 2-brommethyl-1-methoxynaftalenem terc.-butylester (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-[1-methoxynaftalen-2-yl-methoxy]piperidin-1- karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pryskyřice. MS: 465 $(M)^+$.

3) (3RS,4RS)-4-(4-Fluorfenyl)-3-(3-methoxynaftalen-2-yl-methoxy)piperidin

Obdobným způsobem jako podle příkladu 3 se odštěpením chránicí BOC-skupiny získá z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-[3-methoxynaftalen-2-ylmethoxy]piperidin-1-karboxylové kyseliny (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-(3-methoxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidin v podobě lehce žlutého oleje. MS: 365 $(M)^+$.

Terc.-butylester (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-[3-methoxynaftalen-2-ylmethoxy]piperidin-1-karboxylové kyseliny, použitý jako výchozí látka, se získá následujícím způsobem:

(h) Obdobným způsobem jako podle příkladu 5b) se získá redukcí methylesteru 3-methoxynaftalen-2-karboxylové kyseliny (J.Chem. Soc., str. 2351, 1950) [3-methoxy naftalen-2-yl]methanol v podobě bezbarvé pevné látky. MS: 188 $(M)^+$.

(i) Obdobným způsobem jako podle příkladu 7c) se získá bromováním [3-methoxy naftalen-2-yl]methanolu 2-brommethyl-3-methoxynaftalen v podobě bezbarvé pevné látky. MS:250,252 $(M)^+$.

(j) Obdobným způsobem jako podle příkladu 3c) se získá alkylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-hydroxypiperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 3b)] 2-brommethyl-3-methoxynaftalenem terc.-butylester (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-[3-methoxynaftalen-2-ylmethoxy]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pryskyřice. MS: 465 $(M)^+$.

Příklad 8

(a) Do 1,46 g hořčíkových třísek, které byly předem převrstveny tetrahydrofuranem, se přikape roztok 12,06 g (60 mmol) 5-brombenzo[1,3]dioxolu ve 30 ml absolutního tetrahydrofuranu s následující přísadou 11,35 g (60 mmol) 1-benzyl-4-piperidonu. Reakční směs se míchá jednu hodinu při teplotě 50 °C a pak se vlije na led a roztok chloridu amonného. Vytvořený 4-benzo-[1,3]dioxol-5-yl-1-benzylpiperidin-4-ol se extrahuje ethylacetátem a při zahuštění roztoku vykrystaluje. Získá se 10,85 (58 % teorie) bílých krystalů o teplotě tání 144 °C.

(b) Obdobným způsobem jako podle příkladu 2e) se získá katalytickou hydrogenací za normálního tlaku během 4 hodin ze 4-benzo[1,3]dioxol-5-yl-1-benzylpiperidin-4-olu 4-benzo[1,3]dioxol-5-ylpiperidin-4-ol v podobě bezbarvé pevné látky v kvantitativním výtěžku. MS: 221 $(M)^+$.

(c) Obdobným způsobem jako podle příkladu 1b) se získá eliminací ze 4-benzo[1,3]dioxol-5-ylpiperidin-4-olu 4-benzo-[1,3]dioxol-5-yl-1,2,3,6-tetrahydropyridin v podobě béžově zbarvené pevné látky. MS: 203 $(M)^+$.

(d) Obdobným způsobem jako podle příkladu 1f) se získá zavedením BOC-skupiny ze 4-benzo-[1,3]dioxol-5-yl-1,2,3,6-tetrahydropyridinu terc.-butylester 4-benzo[1,3]dioxol-5-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje. MS: 304 $(M + H)^+$.

(e) Obdobným způsobem jako podle příkladu 1c) se získá hydrobromací terc.-butylesteru 4-benzo[1,3]dioxol-5-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-karboxylové kyseliny terc.-butylester (3RS,4RS)-4-benzo[1,3]dioxol-5-yl-3-hydroxypiperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bílých krystalů o teplotě tání 112 °C.

(f) Obdobným způsobem jako podle příkladu 1g) se získá alkylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-benzo[1,3]dioxol-5-yl-3-hydroxypiperidin-1-karboxylové kyseliny 2-brommethylnaftalenem terc.-butylester (3RS,4RS)-4-benzo[1,3]dioxol-5-yl-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny po vykrystalování z hexanu v podobě bílých krystalů o teplotě tání 128 až 129 °C.

(g) Na teplotě zpětného toku se udržuje 1 hodinu roztok 190 mg (0,41 mmol) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-benzo[1,3]dioxol-5-yl-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny ve směsi 5 ml methanolu a 25% vodné chlorovodíkové kyseliny. Nato se za sníženého tlaku směs rozpouštědel oddestiluje. Po překrystalování zbytku ze směsi methanolu a etheru se získá 130 mg (73 % teorie) (3RS,4RS)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidinhydrochlorid v podobě bílého prášku.
MS: 362 $(M + H)^+$.

Příklad 9

Obdobným způsobem jako podle příkladu 8g) se získají odštěpením chránicí BOC-skupiny kyselinou následující sloučeniny:

1) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-fenyl-3-(2-{[(pyridin-3-karbonyl)-amino]methyl}benzyloxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny se získá (3RS,4RS)-2-(4-fenylpiperidin-3-yloxymethyl)benzylamidhydrochlorid pyridin-3-karboxylové kyseliny v podobě béžově zbarveného prášku, MS: 402 $(M + H)^+$,

2) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-benzo[1,3]dioxol-5-yl-3-(2-karbamoylbenzyloxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny se získá (3RS,4RS)-2-(4-[1,3]benzodioxol-5-ylpiperidin-3-yloxymethyl)-benzamidhydrochlorid v podobě bílého prášku. MS: 355 (M+ H)+.

BOC-deriváty použité jako výchozí látky se připraví následujícím způsobem:

(a) Obdobným způsobem jako podle příkladu 1g) se získá alkylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-hydroxy-4-fenylpiperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 2a)] 2-brommethylbenzonitrilem terc.-butylester (3RS,4RS)-3-(2-kyanobenzyloxy)-4-fenylpiperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje.
MS: 393 (M + H)+.

(b) Obdobným způsobem jako popsal H.C. Brown a kol. (Synthesis str. 605 (1981) se redukuje 528 mg (1,35 mmol) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(2-kyanobenzyloxy)-4-fenylpiperidin-1-karboxylové kyseliny 0,3 ml borandimethylsulfidového komplexu. Získá se 480 mg (90 % teorie) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(2-aminomethylbenzyloxy)-4-fenylpiperidin- 1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky. MS: 397 (M + H)+.

(c) Roztok 150 mg (0,38 mmol) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(2-aminomethylbenzyloxy)-4-fenylpiperidin-1-karboxylové kyseliny ve 2 ml methylenchloridu se smísí s 229 mg (2,26 mmol) triethylaminu, 139 mg (1,05 mmol) nikotinové kyseliny, 216 mg (1,13 mmol) EDC a 10 mg (0,08 mmol) 4-dimethylaminopyridinu a míchá se 24 hodin při teplotě místnosti. Nato se reakční roztok zředí methylenchloridem a promyje se nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Organická fáze se oddělí, vysuší se síranem sodným a za sníženého tlaku se odpaří. Zbytek se podrobí chromatografii na silikagelu za použití jako elučního činidla ethylacetátu. Získá se 100 mg (53 % teorie) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-fenyl-3-(2-[[(pyridin-3-karbonyl)amino]-

methyl)benzyloxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky. MS: 502 (M + H)$^+$.

(d) Obdobným způsobem jako podle příkladu 1g) se získá alkylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-benzo[1,3]dioxol-5-yl-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 8f)] 2-brommethylbenzonitrilem terc.-butylester (3RS,4RS)-4-benzo[1,3]dioxol-5-yl-3-(2-kyanobenzyloxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvých krystalů. MS: 455 (M + H)$^+$.

(e) Do roztoku 236 mg (0,54 mmol) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-benzo[1,3]dioxol-5-yl-3-(2-kyanobenzyloxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v 5 ml methanolu se přidá 0,5 ml peroxidu vodíku (33%) a 0,2 ml 2 N roztoku hydroxidu sodného. Reakční směs se udržuje dvě hodiny na teplotě zpětného toku. Nato se přidá stejné množství peroxidu vodíku a roztoku hydroxidu sodného a roztok se zahřívá po další dvě hodiny. Roztok se ochladí a za sníženého tlaku se odpaří. Zbytek se vyčistí chromatografií na silikagelu za použití jako elučního činidla systému 9:1 methylechlorid/ether. Získá se 140 mg (57 % teorie) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-benzo[1,3]dioxol-5-yl-3-(2-karbamoylbenzyloxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky. MS: 455 (M + H)$^+$.

Příklad 10

(a) Obdobným způsobem jako podle příkladu 1g) se získá alkylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(4-fluorefenyl)-3-hydroxypiperidin-1-karboxylové kyseliny 6-chlormethyl-2,3-dihydrobenzo-[1,4]dioxinem (britský patentový spis číslo 566732, 1943) terc.-butylester (3RS,4RS)-3-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-ylmethoxy)-4-(4-fluorfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky. MS: 444 (M + H)$^+$.

(b) Roztok 280 mg (0,63 mmol) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-

(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-ylmethoxy)-4-(4-fluorfenyl)pi - peridin-1-karboxylové kyseliny v 5 ml suchého methylenchloridu se smísí s 808 mg (1,89 mmol) bezvodého bromidu zinečnatého a směs se míchá 5 hodin při teplotě místnosti. Nato se rozpouštědlo oddestiluje za sníženého tlaku, zbytek se vyjme do 10 ml methanolu, smísí se se 2 ml 2 N roztoku hydroxiduvsodného a pevná látka se oddělí. Filtrát se za sníženého tlaku odpaří a zbytek se rozdělí mezi methylechlorid a vodu. Organická fáze se oddělí a za sníženého tlaku se odpaří. Získá se 220 mg (98 % teorie) (3RS,4RS)-3-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-ylmethoxy)-4-(4-fluorfenyl)piperidinu v podobě zažloutlé pevné látky. MS: 344 $(M + H)^+$.

Příklad 11

Obdobným způsobem jako podle příkladu 10b) se získá z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(benzo[b]furan-5-ylmethoxy)-4-(4-fluorfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny (3RS,4RS)-3-(benzo[b]furan-5-ylmethoxy)-4-(4-fluorfenyl)piperidin v podobě bezbarvé pevné látky. MS: 326 $(M + 1)^+$.

Jako výchozí látka použitý terc.-butylester (3RS,4RS)-3-benzo[b]furan-5-ylmethoxy)-4-(4-fluorfenyl)piperidin-1-karbo - xylové kyseliny se získá alkylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-hydroxypiperidin-1-karboxylové kyseliny 5-brommethylbenzo[b]furanem obdobným způsobem jako podle příkladu 1g) v podobě bezbarvé pevné látky. MS:426 $(M+H)^+$.

Jako alkylační činidlo použitý 5-brommethylbenzo[b]furan se získá následujícím způsobem:

Obdobně jako při přípravě 5-brommethylbenzo[b]thiofenu způsobem popsaným v literatuře (J. Med. Chem. 34(1), str. 65, 1991) se bromováním 5-methylbenzo[b]furanu [Synth. Commun. 19, str. 257, 1989) N-bromsukcinimidem v tetrachlormethanu získá

5-brommethylbenzo[b]furan v podobě lehce žluté pevné látky.
MS:210, 212 $(M+H)^+$.

Příklad 12

(a) Obdobným způsobem jako podle příkladu 1c) se získá hydroborací boranem v tetrahydrofuranu ze 4-(4-chlorfenyl)-1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridinu (americký patentový spis číslo 3 320 265) (3RS,4RS)-4-(4-chlorfenyl)-1-methylpiperidin-3-ol, který po překrystalování ze směsi methylechloridu a hexanu má podobu bezbarvých krystalů o teplotě tání 99 až 100 °C.

(b) Do suspense 0,264 g (5 mmol) natriumhydridu (50% diperse v bílém oleji) v 8 ml tetrahydrofuranu se přikape roztok 1,12 g (5 mmol) (3RS,4RS)-4-(4-chlorfenyl)-1-methylpiperidin-3-olu v 5 ml tetrahydrofuranu a suspense se míchá 60 minut při teplotě 50 °C. Po ochlazení na teplotu místnosti se suspense smísí s 1,10 g (5 mmol) 2-brommethylnaftalenu v 5 ml tetrahydrofuranu. Po dvou hodinách při teplotě 50 °C se roztok nalije do ledové vody a 3x se extrahuje vždy 25 ml ethylacetátu. Organické fáze se promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým, zfiltrují a odpaří se. Zbytek se podrobí chromatografii na silikagelu za použití jako elučního činidla systému 95:5 methylenchlorid/methanol. Získá se 0,53 g (28 % teorie) (3RS,4RS)-4-(4-chlorfenyl)-1-methyl-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidinu v podobě lehce žlutého oleje.
MS:366 $(M)^+$.

(c) Roztok 0,526 g (1,43 mmol) (3RS,4RS)-4-(4-chlorfenyl)-1-methyl-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidinu ve 12 ml toluenu se smísí se 100 mg uhličitanu draselného a zahřeje se na teplotu 100 °C. Přidá se 0,423 g (0,288 ml, 2 mmol) 2,2,2-trichlorethylesteru mravenčí kyseliny a směs se míchá 12 hodin při teplotě 100 °C. Reakční roztok se odpaří, vyjme se do ethylacetátu a promyje se 20 ml vody a 20 ml nasyceného roztoku hydro-

genuhličitanu sodného. Po vysušení síranem hořečnatým, zfiltrování a odpaření se získá bezbarvý olej, který se podrobí chromatografii na silikagelu za použití jako elučního činidla systému 3:2 hexan/ethylacetát. Získá se 0,426 g (57 % teorie) 2,2,2-trichlorethylesteru 4-(4-chlorfenyl)-3-(naftalen-2-yl-methoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje. R_f 0,31 (silikagel, hexan,ethylacetát: 3/2).

(d) Při teplotě místnosti se 12 hodin míchá suspense 0,420 g (0,8 mmol) 2,2,2-trichlorethylesteru (3RS,4RS)-4-(4-chlorfenyl)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny a 300 mg zinku v 10 ml octové kyseliny. Reakční roztok se zředí 40 ml vody a extrahuje se 4x 30 ml methylenchloridu. Organická fáze se promyje 2x vždy 40 ml 1N roztoku hydroxidu sodného, vysuší se síranem sodným, zfiltruje a odpaří se. Zbytek se podrobí chromatografii na silikagelu za použití jako elučního činidla systému 9:1 methylenchlorid/methanol. Získá se 0,210 g (74 % teorie) (3RS,4RS)-4-(4-chlorfenyl)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidinu, MS:210 (M $-C_{11}H_9)^+$, který se převede roztokem chlorovodíku v methanolu na hydrochlorid o teplotě tání 159 až 161 °C (za rozkladu).

Příklad 13

Obdobným způsobem jako podle příkladu 12b) až d) se získají alkylací a následným odštěpením N-methylové skupiny následující sloučeniny:

1) Z (3RS,4RS) 4-(4-chlorfenyl)-1-methylpiperidin-3-olu
a z 1-brommethylnaftalenu
(3RS,4RS)-4-(4-chlorfenyl)-3-(naftalen-1-ylmethoxy)piperidin,
MS:210 (M $-C_{11}H_9)^+$, který se převede roztokem chlorovodíku
v ethanolu na hydrochlorid o teplotě tání 210 až 213 °C
(za rozkladu).

2) Z (3RS,4RS)-4-(4-chlorfenyl)-1-methylpiperidin-3-olu
a z 1-brommethyl-4-terc.-butylbenzolu
(3RS,4RS)-3-(4-terc.butylbenzyloxy)-4-(4-chlorfenyl)piperidin,
MS:358 $(M)^+$, který se převede roztokem chlorovodíku v ethanolu
na hydrochlorid o teplotě tání 164 až 166 °C (za rozkladu).

3) Z (3RS,4RS)-4-(4-chlorfenyl)-1-methylpiperidin-3-olu
a z 5-chlormethylbenzo[1.3]dioxolu
(3RS,4RS)-3-(benzo[1.3]dioxol-5-ylmethoxy)-4-(4-chlorfenyl)-
piperidin, MS:210 $(M-C_8H_7O_2)^+$, který se převede methansulfono-
vou kyselinou ve směsi dioxanu a vody a následnou lyofilizací
na odpovídající methansulfonát; R_f 0,45 (silikagel, methylen-
chlorid/methanol: 9/1).

4) Z (3RS,4RS)-4-(4-chlorfenyl)-1-methylpiperidin-3-olu
a z 1,2-dichlor-4-chlormethylbenzolu
(3RS,4RS)-4-(4-chlorfenyl)-3-(3,4-dichlorbenzyloxy)piperidin,
MS:370 $(M)^+$, který se převede roztokem chlorovodíku v ethanolu
na hydrochlorid o teplotě tání 156 až 158 °C (za rozkladu).

5) Z (3RS,4RS)-4-(4-chlorfenyl)-1-methylpiperidin-3-olu
a z 2,4-dichlor-1-chlormethylbenzolu
(3RS,4RS)-4-(4-chlorfenyl)-3-(2,4-dichlorbenzyloxy)piperidin,
o teplotě tání 83 až 84 °C, MS:370 $(M)^+$.

6) Z (3RS,4RS)-4-(4-chlorfenyl)-1-methylpiperidin-3-olu
a z 1-chlor-4-chlormethylbenzolu
(3RS,4RS)-3-(4-chlorfbenzyloxy)-4-(4-chlorfenyl)piperidin,
MS:210 $(M-C_7H_6Cl)^+$, který se převede roztokem chlorovodíku
v ethanolu na hydrochlorid o teplotě tání 128 až 130 °C
(za rozkladu).

7) Z (3RS,4RS)-4-(4-chlorfenyl)-1-methylpiperidin-3-olu
a z 1-chlormethyl-3-methoxybenzolu
(3RS,4RS)-(4-chlorfenyl)-3-(2-methoxybenzyloxy)piperidin,
MS:332 $(M)^+$, který se převede roztokem chlorovodíku v ethanolu

na hydrochlorid o teplotě tání 116 až 118 °C (za rozkladu).

8) Z (3RS,4RS)-4-(4-chlorfenyl)-1-methylpiperidin-3-olu a z 1-chlor-2-chlormethylbenzolu (3RS,4RS)-3-(2-chlorbenzyloxy)-4-(4-chlorfenyl)piperidin, MS:210 (M -C_7H_6Cl)$^+$, který se převede roztokem chlorovodíku v ethanolu na hydrochlorid o teplotě tání 145 až 147 °C (za rozkladu).

9) Z (3RS,4RS)-4-(4-chlorfenyl)-1-methylpiperidin-3-olu a z 4-chlormethylbifenylu (3RS,4RS)-3-(bifenyl-4-ylmethoxy)-4-(4-chlorfenyl)piperidin, MS:210 (M -$C_{13}H_{11}$)$^+$, který se převede roztokem chlorovodíku v ethanolu na hydrochlorid o teplotě tání 177 až 180 °C (za rozkladu).

10) Z (3RS,4RS)-4-(4-chlorfenyl)-1-methylpiperidin-3-olu a z 2-chlormethylchinolinu (3RS,4RS)-2-[4-(4-chlorfenyl)piperidin-3-yloxymethyl]chinolin, o teplotě tání 109 až 110 °C, MS:353 (M)$^+$.

11) Z (3RS,4RS)-4-(4-chlorfenyl)-1-methylpiperidin-3-olu a z 2-chlormethylbenzofuranu (J. Amer. Chem. Soc. 73, str. 4400, 1951) (3RS,4RS)-3-(benzofuran-2-ylmethoxy)-4-(4-chlorfenyl)piperidin, MS:341 (M)$^+$, který se převede roztokem chlorovodíku v ethanolu na hydrochlorid o teplotě tání 144 až 146 °C (za rozkladu).

12) Z (3RS,4RS)-4-(4-chlorfenyl)-1-methylpiperidin-3-olu a z 2-chlormethylbenzo[b]thiofenu (J.Amer. Chem. Soc. 71, str. 2856, 1949) (3RS,4RS)-3-(benzo[b]thiofen-2-ylmethoxy)-4-(4-chlorfenyl)piperidin, MS:210 (M -C_8H_7S)$^+$, který se převede roztokem chlorovodíku v ethanolu na hydrochlorid o teplotě tání 141 až 144 °C (za rozkladu).

13) Z (3RS,4RS)-4-(4-chlorfenyl)-1-methylpiperidin-3-olu

a z methylesteru 4´-brommethylbifenyl-2-karboxylové kyseliny (J. Med. Chem. 34, str. 2525, 1991) methylester (3RS,4RS)-4´-[4-(4-chlorfenyl)piperidin-3-yloxymethyl]bifenyl-2-karboxylové kyseliny, MS:436 $(M)^+$, který se převede roztokem chlorovodíku v ethanolu na hydrochlorid o teplotě tání 95 až 99 °C (za rozkladu).

14) Z (3RS,4RS)-4-(4-chlorfenyl)-1-methylpiperidin-3-olu a z 3-chlormethylpyridinu (J. Amer. Chem. Soc. 77,str. 1054, 1955) (3RS,4RS)-3-[4-(4-chlorfenyl)piperidin-3-yloxymethyl]-pyridin MS:303 $(M)^+$, který se převede roztokem chlorovodíku v ethanolu na dihydrochlorid o teplotě tání 78 až 81 °C (za rozkladu).

15) Z (3RS,4RS)-4-(4-chlorfenyl)-1-methylpiperidin-3-olu a z 6-chlormethyl-1,1,4,4-tetramethyl-1,2,3,4-tetrahydronaftalenu
(3RS,4RS)-4-(4-chlorfenyl)-3-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-ylmethoxy)piperidin MS:412 $(M)^+$, který se převede roztokem chlorovodíku v ethanolu na hydrochlorid o teplotě tání 118 až 121 °C (za rozkladu).

16) Z (3RS,4RS)-4-(3-chlorfenyl)-1-methylpiperidin-3-olu (americký patentový spis číslo 4 132 710, 1976) a ze 4-methoxybenzylchloridu
(3RS,4RS)-3-(4-methoxybenzyloxy)-4-(3-chlorfenyl)piperidin, MS:332 $(M)^+$.

Příklad 14

Obdobným způsobem jako podle příkladu 1e) se získají odštěpením 2-trimethylsilylethoxakarbonylové skupiny tetrabutylamoniumfluoridem v tetrahydrofuranu následující sloučeniny:

1) z β-trimethylsilethylesteru (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-(4-methoxynaftalen-2-yl-methoxy)piperidin-1-karboxylové kyse-

liny (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-(4-methoxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidin v podobě bezbarvé pevné látky. MS:365 (M)$^+$,

2) z β-trimethylsilylethylesteru (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-(5-methoxynaftalen-2-yl-methoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-(5-methoxynaftalen-2-yl-methoxy)piperidin v podobě bezbarvé pevné látky. MS:365 (M)$^+$,

3) z β-trimethylethylsilylesteru (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-(6-methoxynaftalen-2-yl-methoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-(6-methoxynaftalen-2-yl-methoxy)piperidin v podobě bezbarvé pevné látky. MS:365 (M)$^+$,

4) z β-trimethylethylsilylesteru (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-(7-methoxynaftalen-2-yl-methoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-(7-methoxynaftalen-2-yl-methoxy)piperidin v podobě bezbarvé pevné látky. MS:365 (M)$^+$,

5) z β-trimethylethylsilylesteru (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-(8-methoxynaftalen-2-yl-methoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-(8-methoxynaftalen-2-yl-methoxy)piperidin v podobě bezbarvé pryskyřice. MS:366 (M + H)$^+$,

6) z β-trimethylsilylethylesteru (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-[4-(pyridin-2-ylmethoxy)-naftalen-(2-yl-methoxy]piperidin-1-karboxylové kyseliny (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-[4-(pyridin-2-ylmethoxy)naftalen-2-ylmethoxy]piperidin v podobě bezbarvé pevné látky. MS:442 (M)$^+$,

7) z β-trimethylsilylethylesteru (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-[4-(pyridin-3-ylmethoxy)-naftalen-(2-yl-methoxy]piperidin-1-karboxylové kyseliny (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-[4-(pyridin-3-ylmethoxy)naftalen-2-ylmethoxy]piperidin v podobě bezbarvé pevné látky. MS:443 (M + H)$^+$,

8) z β-trimethylsilylethylesteru (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-[4-(pyridin-4-ylmethoxy)naftalen-(2-ylmethoxy]piperidin-1-karboxylové kyseliny (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-[4-(pyridin-4-ylmethoxy)naftalen-2-ylmethoxy]piperidin v podobě bezbarvé pevné látky, MS:442 (M)+,

9) z β-trimethylsilylethylesteru (3RS,4RS)-3-(4-allyloxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-(4- fluorfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny (3RS,4RS)-3-(4-allyloxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-(4-(fluorfenyl)piperidin v podobě bezbarvé pevné látky, MS:391 (M)+,

10) z β-trimethylsilylethylesteru (3RS,4RS)-3-(6-allyloxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-(4- fluorfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny (3RS,4RS)-3-(6-allyloxynaftalen-2-yl-methoxy)-4-(4-fluorfenyl)piperidin v podobě bezbarvé pevné látky, MS:391 (M)+,

11) z β-trimethylsilylethylesteru (3RS,4RS)-4-(4- fluorfenyl)-3-(4-isobutoxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny (3RS,4RS)-4-(4- fluorfenyl)-3-(4-isobutyloxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidin v podobě bezbarvé pevné látky, MS:407 (M)+,

12) z β-trimethylsilylethylesteru (3RS,4RS)-3-(1-benzyloxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-(4-fluorfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny (3RS,4RS)-3-(1-benzyloxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-(4-fluorfenyl)piperidin v podobě lehce žlutého oleje, MS:441 (M)+,

13) z β-trimethylsilylethylesteru (3RS,4RS)-3-(4-benzyloxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-(4-fluorfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny (3RS,4RS)-3-(4-benzyloxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-(4-fluorfenyl)piperidin v podobě bezbarvé pevné látky, MS:441 (M)+,

14) z β-trimethylsilylethylesteru (3RS,4RS)-3-(5-benzyloxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-(4-fluorfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny (3RS,4RS)-3-(5-benzyloxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-(4-fluorfenyl)piperidin v podobě lehce žlutého oleje,
MS:442 (M + H)$^+$,

15) z β-trimethylsilylethylesteru (3RS,4RS)-3-(7-benzyloxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-(4-fluorfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny (3RS,4RS)-3-(7-benzyloxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-(4-fluorfenyl)piperidin v podobě bezbarvé pevné látky,
MS:441 (M)$^+$,

16) z β-trimethylsilylethylesteru (3RS,4RS)-3-(8-benzyloxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-(4-fluorfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny (3RS,4RS)-3-(8-benzyloxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-(4-fluorfenyl)piperidin v podobě lehce žluté pryskyřice,
MS:442 (M + H)$^+$,

17) z β-trimethylsilylethylesteru (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-[4-(2-methoxyethoxy)naftalen-2-ylmethoxy]piperidin-1-karboxylové kyseliny (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-[4-(2-methoxyethoxy)naftalen-2-ylmethoxy]piperidin v podobě bezbarvé pevné látky, MS:410 (M + H)$^+$,

18) z β-trimethylsilylethylesteru (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-[4-(3-methoxypropoxy)naftalen-2-ylmethoxy]piperidin-1-karboxylové kyseliny (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-[4-(3-methoxypropoxy)naftalen-2-ylmethoxy]piperidin v podobě lehce žluté pevné látky, MS:424 (M + H)$^+$,

19) z β-trimethylsilylethylesteru (3RS,4RS)-3-(4-butoxy)naftalen)-2-ylmethoxy)-4-(4-fluorfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny (3RS,4RS)-3-(4-butoxy)naftalen)-2-yl-methoxy)-4-(4-fluorfenyl)piperidin v podobě bezbarvé pevné látky,
MS:408 (M + H)$^+$,

20) z β-trimethylsilylethylesteru (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-(4-(2-methoxybenzyloxy)naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-(4-(2-methoxybenzyloxy)naftalen-2-ylmethoxy)piperidin v podobě bezbarvé pryskyřice, MS:472 $(M + H)^+$,

21) z β-trimethylsilylethylesteru (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-(4-(3-methoxybenzyloxy)naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-(4-(3-methoxybenzyloxy)naftalen-2-ylmethoxy)piperidin v podobě bezbarvé pevné látky, MS:471 $(M)^+$,

22) z β-trimethylsilylethylesteru (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-(4-methoxybenzyloxy)naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-(4-(4-methoxybenzyloxy)naftalen-2-ylmethoxy)piperidin v podobě bezbarvého oleje, MS:471 $(M)^+$,

23) z β-trimethylsilylethylesteru (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-(1-fenethyloxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-(1-fenethyloxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidin v podobě lehce žlutého oleje, MS:456 $(M + H)^+$,

24) z β-trimethylsilylethylesteru (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-(4-fenethyloxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-(4-fenethyloxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidin v podobě bezbarvé pevné látky, MS:456 $(M + H)^+$,

25) z β-trimethylsilylethylesteru (3RS,4RS)-3-[4-(2-[1,3]dioxolan-2-ylethoxy)naftalen-2-ylmethoxy]-4-(4-fluorfenyl)pipe - ridin-1-karboxylové kyseliny (3RS,4RS)-3-[4-(2-[1,3]-dioxolan-2-ylethoxy)naftalen-2-ylmethoxy]-4-(4-fluorfenyl)piperidin v podobě lehce žlutého oleje, MS:451 $(M)^+$,

26) z β-trimethylsilylethylesteru (3RS,4RS)-3-[1-(2-[1,3]dioxolan-2-ylethoxy)naftalen-2-ylmethoxy]-4-(4-fluorfenyl)pipe - ridin-1-karboxylové kyseliny (3RS,4RS)-3-[1-(2-[1,3]dioxolan-2-ylethoxy)naftalen-2-ylmethoxy]-4-(4-fluorfenyl)piperidin v podobě lehce žlutého oleje, MS:452 $(M + H)^+$,

27) z β-trimethylsilylethylesteru (3RS,4RS)-3-[4-(benzo[1,3]-dioxol-5-ylmethoxy)naftalen-2-ylmethoxy]-4-(4-fluorfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny (3RS,4RS)-3-[4-(benzo[1,3]dioxol-5-ylmethoxy)naftalen-2-ylmethoxy]-4-(4-fluorfenyl)piperi - din v podobě bezbarvé pryskyřice, MS:485 $(M)^+$,

28) z β-trimethylsilylethylesteru (3RS,4RS)-3-[4-(2-cyklopropylethoxy)naftalen-2-ylmethoxy]-4- (4-fluorfenyl)piperidin -1-karboxylové kyseliny (3RS,4RS)-3-[4-(2-cyklopropylethoxy)naftalen-2-ylmethoxy]-4-(4-fluorfenyl)piperidin v podobě bezbarvé pevné látky, MS:419 $(M)^+$,

29) z β-trimethylsilylethylesteru (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-[4-(2-hydroxyethoxy)naftalen-2-ylmethoxy]piperidin-1-karbo - xylové kyseliny (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-[4-(2-hydroxyethoxy)naftalen-2-ylmethoxy]piperidin v podobě bezbarvé pevné látky, MS:395 $(M)^+$.

Sloučeniny použité jako výchozí látky se připraví následujícím způsobem:

(a) V 1 ml dimethylformamidu se rozpustí 99 mg (0,20 mmol) beta-trimethylsilylethylesteru (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-(4-hydroxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny, smísí se s 69 mg (0,50 mmol) bezvodého uhličitanu draselného a s 19 µl (43 mg, 0,30 mmol) methyljodidu a míchá se 4 hodiny při teplotě místnosti. Pak se směs rozdělí mezi methylenchlorid a vodu, organická fáze se vysuší síranem hořečnatým a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Surový produkt se vyčistí chromatografií na silikagelu za použití jako elučního

činidla systému 4:1 hexan/methylenchlorid. Získá se 85 mg (83 % teorie) beta-trimethylsilylethylesteru (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-(4-methoxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě lehce žlutého oleje. MS:509 $(M)^+$.

Obdobným způsobem se připraví následující sloučeniny:

- z β-trimethylsilylethylesteru (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-(5-hydroxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny a z methyljodidu β-trimethylsilylethylester (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-(5-methoxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny, který se bez čištění použije v dalším stupni,

- z β-trimethylsilylethylesteru (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-(6-hydroxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny a z methyljodidu β-trimethylsilylethylester (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-(6-methoxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny, v podobě lehce žlutého oleje, MS:509 $(M)^+$,

- z β-trimethylsilylethylesteru (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-(7-hydroxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny a z methyljodidu β-trimethylsilylethylester (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-(7-methoxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny, který se bez čištění použije v dalším stupni,

- z β-trimethylsilylethylesteru (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-(8-hydroxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny a z methyljodidu β-trimethylsilylethylester (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-(8-methoxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny, který se bez čištění použije v dalším stupni,

- z β-trimethylsilylethylesteru (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-(4-hydroxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseli-

ny a β 2-pyridylmethylchloridu β-trimethylsilylethylester (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-[4-(pyridin-2-ylmethoxy)naftalen-2-ylmethoxy]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě lehce žlutého oleje, MS:587 $(M + H)^+$,

- z β-trimethylsilylethylesteru (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-(4-hydroxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny a ze 3-pyridylmethylchloridu β-trimethylsilylethylester (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-[4-(pyridin-3-ylmethoxy)naftalen-2-ylmethoxy]piperidin-1-karboxylové kyseliny, který se bez čištění použije v dalším stupni,

- z β-trimethylsilylethylesteru (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-(4-hydroxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny a z 4-pyridylmethylchloridu β-trimethylsilylethylester (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-[4-(pyridin-4-ylmethoxy)naftalen-2-ylmethoxy]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě lehce žlutého oleje, MS:587 $(M + H)^+$,

- z β-trimethylsilylethylesteru (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-(4-hydroxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny a z allylbromidu β-trimethylsilylethylester (3RS,4RS)-3-(4-allyoxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-(4-fluorfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny, který se bez čištění použije v dalším stupni,

- z β-trimethylsilylethylesteru (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-(6-hydroxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny a z allylbromidu β-trimethylsilylethylester (3RS,4RS)-3-(6-allyloxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-(4-fluorfenyl)-piperidin-1-karboxylové kyseliny, který se bez čištění použije v dalším stupni,

- z β-trimethylsilylethylesteru (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-(4-hydroxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny a z isobutylbromidu β-trimethylsilylethylester (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-(4-isobutoxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidin-

1-karboxylové kyseliny, který se bez čištění použije v dalším stupni,

- z β-trimethylsilylethylesteru (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-(1-hydroxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny a z benzylbromidu β-trimethylsilylethylester (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-(1-benzyloxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny, který se bez čištění použije v dalším stupni,

- z β-trimethylsilylethylesteru (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-(4-hydroxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny a z benzylbromidu β-trimethylsilylethylester (3RS,4RS)-3-(4-benzyloxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-(4-fluorfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě lehce žlutého oleje,
MS:586 $(M + H)^+$,

- z β-trimethylsilylethylesteru (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-(7-hydroxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny a z benzylbromidu β-trimethylsilylethylester (3RS,4RS)-3-(7-benzyloxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-(4-fluorfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě lehce žlutého oleje, MS:585 $(M)^+$,

- z β-trimethylsilylethylesteru (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-(5-hydroxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny a z benzylbromidu 2-trimethylsilanylethylester (3RS,4RS)-3-(5-benzyloxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-(4-fluorfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě berbarvého oleje.
MS:585 $(M + H)^+$,

- z β-trimethylsilylethylesteru (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-(8-hydroxynaftalin-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny a z benzylbromidu β-trimethylsilylethylester (3RS,4RS)-3-(8-benzyloxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-(4-fluorfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny, který se bez čištění použije v dalším stupni,

- z β-trimethylsilylethylesteru (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-(4-hydroxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny a z 2-methoxyethylbromidu 2-trimethylsilanylethylester (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-[4-(2-methoxethoxy)naftalen-2-ylmethoxylpiperidin-1-karboxylové kyseliny, který se bez čištění použije v dalším stupni,

- z β-trimethylsilylethylesteru (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-(4-hydroxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny a z 3-methoxypropylchloridu [J. Org. Chem. 16, str. 704, 1951) 2-trimethylsilanylethylester (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-[4-(3-methoxypropoxy)naftalen-2-ylmethoxy]piperidin-1-karboxylové kyseliny, který se bez čištění použije v dalším stupni,

- z β-trimethylsilylethylesteru (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-(4-hydroxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny a z butylbromidu 2-trimethylsilanylethylester (3RS,4RS)-3-(4-butylnaftalen-2-ylmethoxy)-4-(4-fluorfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny, který se bez čištění použije v dalším stupni,

- z β-trimethylsilylethylesteru (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-(4-hydroxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny a z 2-methoxybenzylchloridu 2-trimethylsilanylethylester (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-[4-(2-methoxybenzyloxy)naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny, který se bez čištění použije v dalším stupni,

- z β-trimethylsilylethylesteru (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-(4-hydroxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny a z 3-methoxybenzylchloridu 2-trimethylsilanylethylester (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-[4-(3-methoxybenzyloxy)naftalen-2-ylmethoxy]piperidin-1-karboxylové kyseliny,v podobě lehce žlutého oleje. MS:615 $(M)^+$,

- z β-trimethylsilylethylesteru (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-

(4-hydroxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny a z 4-methoxybenzylchloridu 2-trimethylsilanylethylester (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-[4-(4-methoxybenzyloxy)naftalen-2-ylmethoxy]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě lehce žlutého oleje. MS:616 $(M + H)^+$,

- z β-trimethylsilylethylesteru (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-(4-hydroxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny a z fenethylbromidu β-trimethylsilylethylester (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-(4-fenethyloxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny, který se bez čištění použije v dalším stupni,

- z β-trimethylsilylethylesteru (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-(1-hydroxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny a z fenethylbromidu 2-trimethylsilanylethylester (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-(1-fenethyloxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě lehce žlutého oleje. MS:600 $(M + H)^+$,

- z β-trimethylsilylethylesteru (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-(4-hydroxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny a z 2-(2-bromethyl)-1,3-dioxolanu 2-trimethylsilanylethylester (3RS,4RS)-3-[4-(2-[1,3]dioxolan-2-ylethoxy)naftalen-2-ylmethoxy]-4-(4-fluorfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny, který se bez čištění použije v dalším stupni,

- z β-trimethylsilylethylesteru (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-(1-hydroxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny a z 2-(2-bromethyl)-1,3-dioxolanu β-trimethylsilylethylester (3RS,4RS)-3-[1-(2-[1,3]dioxolan-2-ylethoxy)naftalen-2-ylmethoxy]-4-(4-fluorfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny, který se bez čištění použije v dalším stupni,

- z β-trimethylsilylethylesteru (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-(4-hydroxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny a z 3,4-methylendioxybenzylchloridu β-trimethylsilylethyl-

ester (3RS,4RS)-3-[4-(benzo[1,3]dioxol-5-ylmethoxy)naftalen-2-ylmethoxy]-4-(4-fluorfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny, který se bez čištění použije v dalším stupni,

- z β-trimethylsilylethylesteru (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-(4-hydroxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny a ze 2-cyklopropylethylchloridu [Justus Liebigs Ann. Chem. 759, str. 132, 1972) β-trimethylsilylethylester (3RS,4RS)-3-[4-(2-cyklopropylethoxy)naftalen-2-ylmethoxy]-4-(4-fluorfenyl)-piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě lehce růžového oleje, MS:564 $(M + H)^+$,

- z β-trimethylsilylethylesteru (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-(4-hydroxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny a ze 2-(2-bromethoxy)tetrahydropyranu směs β-trimethylsilanylethylesteru (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-{4-[2-[(RS) a (SR)tetrahydropyran-2-yloxy]ethoxy]naftalen-2-ylmethoxy}piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje, MS:624 $(M+ H)^+$.

Výsledkem následného odštěpení chránicí THP-skupiny 1M roztokem chlorovodíku v methanolu (10 minut, teplota místnosti) je β-trimethylsilylethylester (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-[4-(2-hydroxyethoxy)naftalen-2-ylmethoxy]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky. MS:540 $(M+ H)^+$.

Příklad 15

(a) Roztok 63 mg (0,116 mmol) beta-trimethylsilylethylesteru (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-[4-(2-hydroxyethoxy)naftalen-2-ylmethoxy]piperidin-1-karboxylové kyseliny ve 2 ml methylenchloridu se smísí s 38 mg (0,58 mmol) natriumkyanátu. Do této suspense se přidá při teplotě 0 °C 44 µl (67 mg, 0,58 mmol) trifluoroctové kyseliny a reakční směs se míchá dvě hodiny při teplotě místnosti. Směs se rozdělí mezi methylenchlorid a 5% roztok hydrogenuhličitanu sodného, organická fáze se vysuší síranem hořečnatým a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého

tlaku. Získaný surový beta-trimethylsilylethylester (3RS,4RS)-3-[4-(2-karbamoyloxyethoxy)naftalen-2-ylmethoxy]-4-(4-fluorfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny se bez dalšího čištění a chrakterizování použije v následujícím stupni.

(b) Ze surového beta-trimethylsilylethylesteru (3RS,4RS)-3-(4-(2-karbamoyloxyethoxy)naftalen-2-ylmethoxy]-4-(4-fluorfenyl) - piperidin-1-karboxylové kyseliny se obdobně jako podle příkladu 1e) odštěpením chránicí skupiny tetrabutylamoniumfluoridem v tetrahydrofuranu získá (3RS,4RS)-3-[4-(2-karbamoyloxyethoxy)-naftalen-2-ylmethoxy]-4-(4-(fluorfenyl)piperidin v podobě lehce žlutého oleje. MS: 438 $(M)^+$.

Příklad 16

Obdobným způsobem jako podle příkladu 1e) se získají odštěpením chránicí skupiny tetrabutylamoniumfluoridem v tetrahydrofuranu následující sloučeniny:

1) Z β-trimethylsilylethylesteru 4-(4-fluorfenyl)-3-[4-[2-(pyridin-(2-ylkarbamoyloxy)ethoxy]naftalen-2-ylmethoxy]piperidin-1-karboxylové kyseliny
4-(4-fluorfenyl)-3-[4-[2-(pyridin-(2-ylkarbamoyloxy)ethoxy]-naftalen-2-ylmethoxy]piperidin v podobě bezbarvé pevné látky.
MS: 395 $[M-(PyNCO)]^+$.

2) Z β-trimethylsilylethylesteru (3RS,4RS)-3-[4-(2-benzoyloxyethoxy)naftalen-2-ylmethoxy]-4-(4-fluorfenyl)piperidin-1 - karboxylové kyseliny
(3RS,4RS)-3-[4-(2-benzoyloxyethoxy)naftalen-2-ylmethoxy]-4-(4-fluorfenyl)piperidin v podobě bezbarvé pryskyřice.
MS: 500 $(M + H)^+$.

β-Trimethylsilylethylkarbamáty použité jako výchozí látky, se připraví následujícím způsobem:

(a) Roztok 54 mg (0,10 mmol) beta-trimethylsilylethylesteru

(3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-[4-(2-hydroxyethoxy)naftalen-2-ylmethoxy]piperidin-1-karboxylové kyseliny v 5 ml toluenu se smísí se 30 mg (0,20 mmol) 2-pyridylkarbonylazidu [Monatsh. Chem. 33, str. 397, 1912) a s 5 mg 4-dimethylaminopyridinu. Roztok se udržuje dvě hodiny na teplotě zpětného toku v prostředí argonu. Směs se ochladí a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Zbytek se rozdělí mezi methylenchlorid a nasycený roztok chloridu sodného, organická fáze se vysuší síranem hořečnatým a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Surový produkt (103 mg) se vyčistí chromatografií na silikagelu za použití jako elučního činidla systému 1:2 ethylacetát/hexan. Získá se 65 mg (99 % teorie beta-trimethylsilylethylesteru (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-[4-(2-pyridin-2-ylkarbamoyloxy)ethoxy]naftalen-2-ylmethoxy]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky MS: 660 $(M + H)^+$.

(b) Roztok 108 mg (0,20 mmol) beta-trimethylsilylethylesteru (3RS,4RS)-4-(4-(fluorfenyl)-3-[4-(2-hydroxyethoxy)naftalen-2-ylmethoxy]piperidin-1-karboxylové kyseliny ve 2 ml methylenchloridu se smísí s 56 µl (41 mg, 0,40 mmol) triethylaminu. Přidá se 36 µl (42 mg, 0,30 mmol) benzylchloridu. Reakční směs se míchá 6 hodin při teplotě místnosti a 1 hodinu při teplotě 50 °C. Směs se rozdělí mezi methylenchlorid a 5% roztok hydrogenuhličitanu sodného, organická fáze se vysuší síranem hořečnatým a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Surový beta-trimethylsilylethylester (3RS,4RS)-3-[4-(2-benzoyloxyethoxy)naftalen-2-ylmethoxy]-4-(4-fluorfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny se použije přímo v následujícím stupni.

Příklad 17

Obdobným způsobem jako podle příkladu 5a) až 5d) se získají následující sloučeniny:

(a) Z methylesteru salicylové kyseliny se získá zavedením skupiny SEP methylester 2-(2-trimethylsilylethoxymethoxy)ben-

zoové kyseliny v podobě bezbarvého oleje.
MS 224 $[M-(C_2H_4 + CH_2O)]^+$.

(b) Výsledkem redukce methylesteru 2-(2-trimethylsilylethoxymethoxy)benzoové kyseliny je [2-(2-trimethylsilylethoxymethoxy)fenyl]methanol v podobě lehce žlutého oleje.
MS:226 $[M-(C_2H_4]^+$.

(c) Výsledkem chlorování [2-(2-trimethylsilylethoxymethoxy)fenyl]methanolu je 1-chlormethyl-2-(2-trimethylsilylethoxymethoxy)benzen v podobě bezbarvého oleje.
MS:214,216 $[M-(C_2H_4 + CH_2O)]^+$.

(d) Alkylací beta-trimethylsilylethylesteru (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-(4-hydroxynaftalen-2-ylmethoxy]piperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 5g)] 1-chlormethyl-2-(2-trimethylsilylethoxymethoxy)benzenem se získá beta-trimethylsilylethylester (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-[4-[2-(2-trimethylsilylet - hoxymethoxy)benzyloxy]naftalen-2-ylmethoxy]piperidin-1-karbo - xylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje. MS: 749 $(M + NH_4)^+$.

(e) Obdobným způsobem jako podle příkladu 5 se získá z beta-trimethylsilylethylesteru (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-[4-[2-(2-trimethylsilylethoxymethoxy)benzyloxy]naftalen-2-ylmetho - xy]piperidin-1-karboxylové kyseliny odštěpením beta-trimethylsilylethylkarbamátu tetrabutylamoniumfluoridem v tetrahydrofuranu (3RS,4RS)-4-(4-(fluorfenyl)-3-[4-[2-(2-trimethylsilylethoxymethoxy)benzyloxy]naftalen-2-ylmethoxy]piperidin v podobě růžově zbarveného oleje. MS: 588 $(M + H)^+$.

(f) Odštěpením skupiny SEM obdobným způsobem jako podle příkladu 5g) se z (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-[4-[2-(2-trimethylsilylethoxymethoxy)benzyloxy]naftalen-2-ylmethoxy]piperidinu pomocí 2N roztoku chlorovodíku v methanolu, se získá (3RS-4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-[4-[2-hydroxybenzyloxy]naftalen-2-yl -

methoxyl]piperidin v podobě bezbarvé pryskyřice. MS:458 $(M+H)^+$.

Příklad 18

Obdobným způsobem jako podle příkladu 12d) se získají odštěpením 2,2,2-trichlorethylkarbamátu následující sloučeniny:

1) z 2,2,2-trichlorethylesteru (3RS,4RS)-4-(2-fluorfenyl)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny (3RS,4RS)-4-(2-fluorfenyl)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin v podobě lehce žlutého oleje. MS: 336 $(M + H)^+$,

2) z 2,2,2-trichlorethylesteru (3RS,4RS)-4-(3-fluorfenyl)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny (3RS,4RS)-4-(3-fluorfenyl)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin v podobě lehce žlutého oleje. MS: 336 $(M + H)^+$,

3) z 2,2,2-trichlorethylesteru (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[3-(2,2,2-trichlorethoxakarobonyloxy)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny (3RS,4RS)-4-(3-hydroxyfenyl)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin v podobě béžové pevné látky. MS: 333 $(M)^+$.

2,2,2-Trichlorethylkarbamáty, použité jako výchozí látky, se připraví následujícím způsobem:

(a) Postupuje se obdobně jako podle příkladu 1a) až 1c):

Z 2-bromfluorbenzenu a z 1-benzyl-4-piperidonu se získá 1-benzyl-4-(2-fluorfenyl)piperidin-4-ol v podobě žlutého oleje. MS: 285 $(M)^+$. Následující eliminace poskytne 1-benzyl-4-(2-fluorfenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin v podobě lehce žlutého oleje. MS: 267 $(M)^+$. Výsledkem následné hydroborace je (3RS-4RS)-1-benzyl-4-(2-fluorfenyl)piperidin-3-ol v podobě bezbarvé pevné látky. MS: 285 $(M)^+$.

(b) Obdobným způsobem jako podle příkladu 1g) se získá alkylací (3RS,4RS)-1-benzyl-4-(2-fluorfenyl)piperidin-3-olu 2-brommethylnaftalenem (3RS,4RS)-1-benzyl-4-(2-fluorfenyl)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin v podobě žlutého oleje. MS: 284 $(M - C_{11}H_9)^+$. Odštěpením benzylové chránicí skupiny 2,2,2-trichlorethylesterem chlormravenčí kyseliny obdobným způsobem jako podle příkladu 12c) se získá 2,2,2-trichlorethylester (3RS-4RS)-4-(2-fluorfenyl)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě žlutého oleje. MS: 509 $(M)^+$.

(c) Postupuje se obdobně jako podle příkladu 1a) až 1c):

Ze 3-bromfluorbenzenu a 1-benzyl-4-piperidonu se získá 1-benzyl-4-(3-fluorfenyl)piperidin-4-ol v podobě bezbarvé pevné látky. MS: 285 $(M)^+$. Následující eliminace poskytne 1-benzyl-4-(3-fluorfenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin v podobě lehce žlutého oleje. MS: 267 $(M)^+$. Výsledkem následné hydroborace je (3RS,4RS)-1-benzyl-4-(3-fluorfenyl)piperidin-3-ol v podobě bezbarvého oleje. MS: 285 $(M)^+$.

(d) Obdobným způsobem jako podle příkladu 1g) se získá alkylací (3RS,4RS)-1-benzyl-4-(3-fluorfenyl)piperidin-3-olu 2-brommethylnaftalenem (3RS,4RS)-1-benzyl-4-(3-fluorfenyl)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin v podobě bezbarvého oleje. MS: 426 $(M + H)^+$. Odštěpením benzylové chránicí skupiny 2,2,2-trichlorethylesterem chlormravenčí kyseliny obdobným způsobem jako podle příkladu 12c) se získá 2,2,2-trichlorethylester (3RS-4RS)-4-(3-fluorfenyl)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě žlutého oleje. MS: 510 $(M + H)^+$.

(e) Postupuje se obdobně jako podle příkladu 1a) až 1c):

Ze 3-benzyloxyjodbenzenu (J. Chem. Soc., str. 2857, 1932) a z 1-benzyl-4-piperidonu se získá 1-benzyl-4-(3-benzyloxyfenyl)piperidin-4-ol v podobě lehce žlutého oleje MS:373 $(M)^+$.

Následující eliminace poskytne 1-benzyl-4-(3-benzyloxyfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin v podobě bezbarvé pevné látky. MS: 355 $(M)^+$. Výsledkem následné hydroborace je (3RS,4RS)-1-benzyl-4-(3-benzyloxyfenyl)piperidin-3-ol v podobě bezbarvé pevné látky. MS: 373 $(M)^+$.

(f) Obdobným způsobem jako podle příkladu 1g) se získá alkylací (3RS,4RS)-1-benzyl-4-(3-benzyloxyfenyl)piperidin-3-olu 2-brommethylnaftalenem (3RS,4RS)-1-benzyl-4-(3-benzyloxyfenyl)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin v podobě bezbarvé pryskyřice. MS:514 $(M + H)^+$.

(g) Roztok 250 mg (0,487 mmol) (3RS,4RS)-1-benzyl-4-(3-benzyloxyfenyl)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidinu v 1,1 ml methylenchloridu se smísí při teplotě místnosti se 247 µl (236 mg, 1,946 mmol, 4 eq.) N,N-dimethylanilinu a 195 mg (1,46 mmol, 3,0 eq.) chloridu hlinitého a míchá se 2,5 hodiny při teplotě místnosti. Směs se rozdělí mezi methylenchlorid a 5% roztok hydrogenuhličitanu sodného, organická fáze se vysuší síranem hořečnatým a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Surový produkt se vyčistí chromatografií na silikagelu za použití jako elučního činidla systému 4:1 methylenchlorid/hexan. Získá se 65 mg (32 % teorie) (3RS,4RS)-1-benzyl-4-(3-hydroxyfenyl)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidinu v podobě béžově zbarvené pevné látky. MS: 423 $(M)^+$.

(h) Odštěpením benzylové chránicí skupiny 2,2,2-trichlorethylesterem chlormravenčí kyseliny obdobným způsobem jako podle příkladu 12c) se získá 2,2,2-trichlorethylester (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[3-(2,2,2-trichlorethoxykarbonyloxy)-fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny, který se použije jako surový produkt v následujícím stupni.

Příklad 19

Obdobně jako podle příkladu 2e) se získá katalytickou hydrogenací (3RS,4RS)-1-benzyl-4-(3-fluorfenyl)piperidin-3-olu (3RS,4RS)-4-(3-fluorfenyl)piperidin-3-ol v podobě bezbarvé pevné látky. MS: 196 $(M + H)^+$. Zavedení BOC-skupiny obdobně jako podle příkladu 1f) poskytne terc.-butylester (3RS,4RS)-4-(3-fluorfenyl)-3-hydroxypiperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky. MS: 296 $(M + H)^+$. Výsledkem alkylace 4-benzyloxy-2-chlormethylnaftalenem, obdobně jako podle příkladu 1g), je terc.-butylester (3RS,4RS)-3-(benzyloxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-(3-fluorfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky. MS: 541 $(M)^+$. Odštěpení BOC-skupiny roztokem chlorovodíku v methanolu, obdobným způsobem jako podle příkladu 1h), vede ke (3RS,4RS)-3-(4-benzyloxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-(3-fluorfenyl)piperidinu, který se získá v podobě bezbarvé pevné látky. MS: 442 $(M + H)^+$.

4-Benzyloxy-2-chlormethylnaftalen, použitý jako výchozí sloučenina, se získá následujícím způsobem:

(a) Obdobným způsobem jako podle příkladu 14a) se získá alkylací ethylesteru 4-hydroxynaftalen-2-karboxylové kyseliny (J. Agric. Chem. Soc. Japan 24, str. 313, 1950) benzylbromidem ethylester 4-benzyloxynaftalen-2-karboxylové kyseliny v podobě téměř bezbarvé pevné látky. MS: 216 $(M)^+$.

(b) Výsledkem redukce ethylesteru 4-benzyloxynaftalen-2-karboxylové kyseliny podle příkladu 5b) je (4-benzyloxynaftalen-2-yl)methanol v podobě bezbarvé pevné látky. MS: 264 $(M)^+$.

(c) Výsledkem chlorace (4-benzyloxy-naftalen-2-yl)u tetrachlormethanem podle příkladu 7c) je 4-benzyloxy-2-chlormethylnaftalen v podobě bezbarvé pevné látky. MS: 282 $(M)^+$.

Příklad 20

Obdobným způsobem jako podle příkladu 1h) se získají odštěpením chránicí BOC-skupiny roztokem chlorovodíku v methanolu následující sloučeniny:

1) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(4-kyanfenyl)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny
(3RS,4RS)-4-(4-kyanfenyl)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin
v podobě lehce žluté pevné látky. MS: 342 $(M + H)^+$,

2) z terc.-butylesteru 4-[4-(fenylsulfonylaminomethyl)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny
(3RS,4RS)-4-[4-(fenylsulfonylaminomethyl)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin v podobě bezbarvé pevné látky,
MS: 485 $(M - H)^-$,

3) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(4-methoxybenzoylamino)-methyl]fenyl-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny
(3RS,4RS)-4-[4-(4-methoxybenzoylamino)methyl]fenyl-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin v podobě bezbarvé pryskyřice,
MS: 481 $(M + H)^+$,

4) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(fenylacetylaminomethyl)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny
(3RS,4RS)-3-naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(fenylacetylaminomethyl)fenyl]piperidin v podobě bezbarvé pryskyřice, MS: 465 $(M + H)^+$,

5) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(benzoylaminomethyl)fenyl]-3-[4-(2-trimethylsilylethoxymethoxy)naftalen-2-ylmethoxy]-piperidin-1-karboxylové kyseliny současným odštěpením chránicí BOC-skupiny a SEM-skupiny, obdobně jako podle příkladu 3 a 5g)
(3RS,4RS)-4-[4-(benzoylaminomethyl)fenyl]-3-(4-hydroxynaftalen-2-ylmethoxy]piperidin v podobě lehce oranžově zbarvené

pevné látky. MS: 467 $(M + H)^+$.

Boc-Sloučeniny, použité jako výchozí látky, se připraví následujícím způsobem:

(a) Suspense 20 mg (0,30 mmol) aktivovaného zinkového prášku, 76 mg (1,17 mmol), kaliumkyanidu, 52 mg (0,20 mmol) trifenylfosfinu a 74 mg (0,10 mmol) dibromidu bis(trifenylfosfin)nikelnatého ve 2 ml acetonitrilu se udržuje 5 minut na teplotě 60 °C v prostředí argonu. K tomu se přidá 356 mg (1,00 mmol) terc.- butylesteru (3RS,4RS)-4-(4-bromfenyl)-3-hydroxypiperidin-1-karboxylové kyseliny v pevné formě. Zelená suspense se míchá 20 hodin při teplotě 60 °C v prostředí argonu. Vzniklá tmavohnědá suspense se zfiltruje přes Speedex a nerozpuštěný materiál se promyje methylenchloridem. Filtrát se rozdělí mezi methylenchlorid a 5% roztok hydrogenuhličitanu sodného, organická fáze se vysuší síranem hořečnatým, roz- pouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Surový produkt (416 mg) se vyčistí chromatografií na silikagelu za použití jako elučního činidla systému 1:1 ethylacetát/hexan. Získá se 168 mg (56 % teorie) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(kyanfenyl]-3-hydroxypiperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky. MS: 302 $(M)^+$.

(b) Obdobným způsobem jako podle příkladu 1g) se získá alkylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(kyanfenyl]-3-hydroxypiperidin-1-karboxylové kyseliny 2-brommethylnaftalenem terc.-butylester (3RS,4RS)-4-[4-(kyanfenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě lehce žluté pryskyřice. MS: 443 $(M + H)^+$.

(c) Roztok 133 mg (0,301 mmol) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(kyanfenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v 0,5 ml tetrahydrofuranu se smísí s 1,5 ml (1,5 mmol) roztoku komplexu 1M borantetrahydrofuranu v tetrahydro-

furanu a udržuje se 6 hodin na teplotě zpětného toku v prostředí argonu. Reakční směs se rozdělí mezi methylenchlorid a vodu, organická fáze se vysuší síranem hořečnatým, rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Surový produkt (163 mg) se vyčistí chromatografií na silikagelu za použití jako elučního činidla systému 14:1:0,1 methylenchlorid/methanol/25% roztoku amoniaku. Získá se 106 mg (79 % teorie) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(aminomethylfenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pryskyřice. MS: 447 $(M + H)^+$.

(d) Roztok 47 mg (0,105 mmol) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(aminomethylfenyl)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny ve 2 ml methylenchloridu se smísí s 18 µl (12,7 mg, 0,126 mmol, 1,2 eq.) triethylaminu a ochladí se na teplotu 0 °C. Přikape se 15 µl (20,4 mg, 0,116 mmol, 1,1 eq.) benzensulfochloridu, směs se zahřeje na teplotu místnosti a míchá se ještě jednu hodinu. Reakční směs se rozdělí mezi methylenchlorid a 5% roztok hydrogenuhličitnu sodného, organická fáze se vysuší síranem hořečnatým, rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Získá se 47 mg surového produktu terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-fenylsulfonylaminomethyl)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny, který se bez dalšího čištění a charakterizování použije v následném stupni.

(e) Obdobným způsobem popsaným podle (d) se získá z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-aminomethylfenyl)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny acylací p-anisoylchloridem surový terc.-butylester (3RS,4RS)-4-[4-(4-methoxybenzoylamino)methyl)fenyl]-3-(naftalin-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny, který se bez dalšího čištění a charakterizování použije v následném stupni.

(f) Obdobným způsobem popsaným podle (d) se získá z terc.-bu-

tylesteru (3RS,4RS)-4-[4-aminomethylfenyl)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny acylací chloridem fenyloctové kyseliny surový terc.-butylester (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(fenylacetylaminomethyl)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny, který se bez dalšího čištění a charakterizování použije v následném stupni.

(g) Obdobným způsobem jako podle příkladu 1g) se získá alkylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(kyanfenyl]-3-hydroxypiperidin-1-karboxylové kyseliny 2-chlormethyl-4-(beta-trimethylsilylethoxymethoxy)naftalenem terc.-butylester (3RS,4RS)-4-(4-kyanfenyl)-3-[4-(2-trimethylsilyl]ethoxymethoxy)naftalen-2-ylmethoxy]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě lehce žlutého oleje. MS:530 [M-(C_2H_4+CH_2O)$^+$].

(h) Obdobným způsobem jako podle příkladu (c) se získá redukcí nitrilové skupiny z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(4-kyanfenyl)-3-[4-(2-trimethylsilyl]ethoxymethoxy)naftalen-2-ylmetho - xy]piperidin-1-karboxylové kyseliny terc.-butylester (3RS-4RS)-4-(4-aminomethylfenyl)-3-[4-(2-trimethylsilyl]ethoxymet - hoxy)naftalen-2-ylmethoxy]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě lehce žlutého oleje. MS:593 (M + H)$^+$.

(i) Obdobným způsobem jako podle příkladu (d) se získá z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(4-(aminomethylfenyl)-3-[4-(2-trimethylsilylethoxymethoxy)naftalen-2-ylmethoxy]piperidin- 1-karboxylové kyseliny acylakcí benzylchloridem surový terc.-butylester (3RS,4RS)-4-(4-benzoylaminomethyl)fenyl]-3-[4-(2-trimethylsilylethoxymethoxy)naftalen-2-ylmethoxy]piperidin-1-karboxylové kyseliny, který se bez dalšího čištění a charakterizování použije v následném stupni.

Příklad 21

Obdobným způsobem jako podle příkladu 1h) se získají od-

štěpením BOC-skupiny roztokem chlorovodíku v methanolu následující sloučeniny:

1) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(4-chlorfenyl)-4-hydroxy-3-(4-methoxybenzyloxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny (3RS,4RS)-4-(4-chlorfenyl)-4-hydroxy-3-(4-methoxybenzyloxy)-piperidin v podobě bezbarvé pevné látky, MS:348 $(M + H)^+$,

2) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(4-chlorfenyl)-4-hydroxy-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny (3RS,4RS)-4-(4-chlorfenyl)-4-hydroxy-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-piperidin v podobě bezbarvé pevné látky, MS:226,228 $[M -(C_{11}H_9)]^+$.

Sloučeniny, použité jako výchozí látky, se připraví následujícím způsobem:

(a) Roztok 3,0 g (15,5 mmol) 4-(4-chlorfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridinu ve 20 ml absolutního dimethylformmidu se smísí se 2,37 ml (1,72 g, 17,0 mmol) triethylaminu, ochladí se na teplotu 0 °C. Při teplotě 0 °C se přikpe roztok 3,7 g (17,0 mmol) di-terc.-butyldikarbonátu v 8 ml dimethylformmidu. Směs se zahřeje na teplotu místnosti a míchá se 20 hodin. Rozpouštědlo se oddestiluje za tlaku 13,33 Pa při teplotě 50 až 55 °C. Získaný zbytek se rozdělí mezi methylenchlorid a vodu, organická fáze se vysuší síranem hořečnatým, rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Surový produkt (5,0 g) se vyčistí chromatografií na silikagelu za použití jako elučního činidla systému 95:5 methylenchlorid/ethylacetát. Získá se 4,5 g (99 % teorie) terc.-butylesteru 4-(4-chlorfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje. MS: 236, 238 $[M -(C_4H_9)]^+$.

(b) Roztok 2,5 g (8,5 mmol) terc.-butylesteru 4-(4-chlorfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-karboxylové kyseliny ve 20 ml

acetonu se smísí s roztokem 0,425 ml (0,0085 mmol, 0,01 eq.) oxidu osmičelého (0,02 M v terc.-butanolu) a s 8,6 ml peroxidu vodíku (30% vodný roztok) a směs se míchá 18 hodin při teplotě místnosti. Směs se rozdělí mezi ethylacetát a vodu, organická fáze se promyje 10% roztokem hydrogensiřičitanu sodného a vodou, vysuší se síranem hořečnatým, rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Surový produkt (2,2 g) se vyčistí chromatografií na silikagelu za použití jako elučního činidla systému 3:1 methylenchlorid/ethylacetát. Získá se 544 mg (20 % teorie) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(4-chlorfenyl)-3,4-dihydroxypiperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pryskyřice. MS: 270, 272 [M -(C_4H_9)]$^+$.

(c) Do suspense 16 mg (0,4 mmol) natriumhydridu (60% disperse v bílém oleji) ve 3 ml dimethylsulfoxidu se přikape roztok 128 mg (0,392 mmol) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(4-chlorfenyl)-3,4-dihydroxypiperin-1-karboxylové kyseliny v 1,5 ml dimethylsulfoxidu. Po 15 minutách se přikape při teplotě místnosti během 10 minut roztok 61 mg (0,39 mmol) p-methoxybenzylchloridu v 1 ml dimethylsulfoxidu a směs se míchá 18 hodin. Pak se směs rozdělí mezi ethylacetát a vodu, vysuší se síranem hořečnatým a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Surový produkt (200 mg) se vyčistí chromatografií na silikagelu za použití jako elučního činidla systému 3:1 hexan/ethylacetát. Získá se (vedle výchozího materiálu a bisalkylovaného produktu) 63 mg (38 % teorie) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(4-chlorfenyl)-4-hydroxy-3-(4-methoxybenzyloxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje. MS: 448, 450 (M + H)$^+$.

(d) Obdobným způsobem jako podle příkladu (c) se získá alkylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(4-chlorfenyl)-3,4-dihydroxypiperidin-1-karboxylové kyseliny 2-brommethylnaftalenem terc.-butylester (3RS,4RS)-4-(4-chlorfenyl)-4-hydroxy-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě lehce žlutého oleje. MS: 411, 413 [M -(C_4H_8)]$^+$.

Příklad 22

(a) Do roztoku 112,5 g (0,48 mol) 1,4-dibrombenzenu ve 1200 ml diethyletheru ochlazeného na teplotu -70 °C se během 45 minut přikape 400 ml 1,2M roztoku n-butyllithia v hexanu tak, že teplota nepřesáhne -60 °C. Po ukončeném přidání se směs míchá 2,5 hodiny při teplotě -70 °C. Pak se během jedné hodiny přikape roztok 90,84 g (0,48 mol) 1-benzyl-4-piperidonu ve 300 ml etheru při teplotě -70 až -65 °C. Po ukončeném přidání se směs míchá dvě hodiny při teplotě -70 °C. Pro zpracování se studená reakční směs vlije na 1200 ml 15% roztoku amoniuchloridu, směs se převede do dělicí nálevky a organická fáze se oddělí. Vodná fáze se 2x extrahuje etherem a nakonec se spojené organické fáze extrahují 2x vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného. Organická fáze se vysuší síranem hořečnatým, odpaří se za sníženého tlaku, přičemž se surový produkt vysráží v podobě žlutavé pevné látky. K vyčištění se rozpustí v horkém methylenchloridu, roztok se smísí s hexanem až do zakalení a za míchání se ochladí na teplotu místnosti. Vzniklá sraženina se odsaje a vysuší. Získá se 121,65 g (73 % teorie) 1-benzyl-4-(4-bromfenyl)piperidin-4-olu v podobě žlutavé pevné látky o teplotě tání 106 °C. MS: 346, 348 $(M + H)^+$.

(b) Směs 121,6 g (0,35 mol) 1-benzyl-4-(4-bromfenyl)piperidin-4-olu a 121,6 g monohydrátu p-toluensulfonové kyseliny (0,64 mol) v 1200 ml toluenu se udržuje 4,5 hodiny na teplotě zpětného toku. Pak se reakční směs ochladí na teplotu místnosti a nastaví se 3N roztokem hydroxidu sodného na hodnotu pH 10. Pak se extrahuje napřed 2000 ml a pak 500 ml methylenchloridu. Spojené organické fáze se promyjí 2x vždy 1000 ml vody, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se za sníženého tlaku. Získá se 109,1 g (99 % teorie) 1-benzyl-4-(4-bromfenyl)- 1,2,3,6-tetrahydropyridinu v podobě zažloutlé pevné látky.
MS: 328, 330 $(M + H)^+$.

(c) Do roztoku 51,1 g (0,156 mol) 1-benzyl-4-(4-bromfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridinu ve 350 ml dimethoxyethanu se přidá 16,9 g natriumborhydridu a reakční směs se míchá 15 minut při teplotě místnosti. Během 30 minut se přikape 95,2 ml bortrifluoridetherátu při teplotě 25 až 30 °C, reakční směs se míchá po dobu dvou hodin při teplotě místnosti. Postupně se přikape pomalu roztok 98,4 g hydroxidu draselného v 530 ml vody a pak během 15 minut 80,7 ml 30% roztoku peroxidu vodíku. Směs se vaří dvě hodiny pod zpětným chladičem. Pro zpracování se vychladlá reakční směs zfiltruje přes Dicalit, který se promyje methylenchloridem. Získaný roztok se smísí se 700 ml methylenchloridu, organická fáze se oddělí a vodná fáze se dodatečně extrahuje 300 ml methylenchloridu. Spojené organické fáze se promyjí 2x vždy 200 ml vody, vysuší se síranem hořečnatým a za sníženého tlaku se odpaří. Výsledkem krystalizace surového produktu z acetonu je 31 g (57 % teorie) (3RS,4RS)-1-benzyl-4-(4-bromfenyl)piperidin-3-olu v podobě bezbarvých krystalů o teplotě tání 125 až 129 °C.

(d) Do třepačky se v prostředí argonu vnese 74,9 mg (0,29 mmol) $PdCl_2(CH_3CN)_2$, 168 mg (0,303 mmol) 1,1´-bis(difenylfosfino)ferrocenu a 10 ml methanolu (destilovaného v prostředí argonu) a reakční směs se 30 minut míchá při teplotě místnosti. Tmavohnědá suspense se přenese v prostředí argonu do 185 ml ocelového autoklávu opatřeného skleněným nástavcem. Přidá se 10,0 g (29 mmol) (3RS,4RS)-1-benzyl-4-(4-bromfenyl)piperidin-3-olu (předem zpracovaného aktivním uhlím), 60 ml methanolu a 6 ml (43 mmol) triethylaminu. Autokláv se uzavře, natlakuje se oxidem uhelnatým na 1,5 MPa a reakční směs se míchá 20 hodin při teplotě 110 °C a při konstantním tlaku. Po vychladnutí autoklávu a odtlakování plynů se oranžově zbarvená reakční směs odpaří za sníženého tlaku. Pevný oranžový zbytek se rozpustí ve 20 ml methylenchloridu. Roztok se promyje 2x vždy 100 ml 5% roztoku uhličitanu sodného, případně 100 ml vody a odpaří se za sníženého tlaku. Žlutohnědý pevný zbytek se pod-

robí chromatografii na silikagelu za použití jako elučního činidla systému 1:1 ethylacetát/hexan. Získá se 7,74 g (82 % teorie) methylesteru (3RS,4RS)-4-(1-benzyl-3-hydroxypiperidin-4-yl)benzoové kyseliny v podobě bílé pevné látky o teplotě tání 103 až 104 °C. MS: 326 $(M + H)^+$.

(e) Roztok 5,0 g (15,3 mmol) methylesteru (3RS,4RS)-4-(1-benzyl-3-hydroxypiperidin-4-yl)benzoové kyseliny v 50 ml tetrahydrofuranu se smísí při teplotě místnosti se 720 mg (32,9 mmol) lithiumbromidu. Pak se reakční směs udržuje 15 hodin na teplotě 60 °C. Ke zpracování se reakční směs smísí za chlazení ledem se 20 ml vody a nato se 2x protřepe vždy s 50 ml ethylacetátu. Organické fáze se spojí, vysuší se síranem sodným a za sníženého tlaku se odpaří. Získaný surový (3RS,4RS)-1-benzyl-4-(4-hydroxymethylfenyl)piperidin-3-ol (Rf: 0,23, oxid křemičitý, methylenchlorid/methanol/amoniak=95:5:0,1) se bez dalšího čištění použije v následujícím stupni.

(f) Roztok 2,0 g (6,72 mmol) (3RS,4RS)-1-benzyl-4-(4-hydroxymethylfenyl)piperidin-3-olu ve 100 ml ethanolu se hydrogenuje čtyři hodiny v přítomnosti 1,0 g palladia na uhlí (20%) při teplotě místnosti a za tlaku 0,3 MPa. Ke zpracování se katalyzátor odsaje přes Dicalit a zbytek se promyje 2x, vždy 50 ml ethanolu. Ethanolový roztok se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se vyčistí chromatografií na silikagelu za použití jako elučního činidla systému 65:10:1 methylenchlorid/methanol/amoniak. Získá se 1,1 g (79 % teorie) (3RS,4RS)-4-(4-hydroxymethylfenyl)piperidin-3-olu v podobě bezbarvé pevné látky.
MS: 207 $(M)^+$.

(g) Roztok 1,1 g (5,31 mmol) (3RS,4RS)-4-(4-hydroxymethylfenyl)piperidin-3-olu ve 20 ml dimethylformamidu se smísí při teplotě 0 °C s 0,59 g (5,82 mmol) triethylaminu a s 1,22 g (5,57 mmol) di-terc.-butylkarbonátu a míchá se 15 hodin při teplotě místnosti. Dimethylformamid se oddestiluje ve vakuu o-

lejové vývěvy a k vyčištění se zbytek podrobí chromatografii na silikagelu za použití jako elučního činidla systému 98:2 methylenchlorid/methanol. Získá se 1,51 g (92 % teorie) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-hydroxy)-4-(4-hydroxymethylfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pěny. MS: 233 $(M-C_4H_{10}O)^+$.

(h) Roztok 1,50 g (5,14 mmol) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-hydroxy)-4-(4-hydroxymethylfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny, 1,73 g (6,16 mmol) trifenylchlormethanu a 674 mg (6,68 mmol) triethylaminu ve 20 ml methylenchloridu se míchá 5 hodin při teplotě místnosti. Ke zpracování se reakční směs promyje 10 ml vody a 10 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, organická fáze se vysuší síranem sodným a odpaří se za sníženého tlaku. Zbytek se podrobí chromatografii na silikagelu za použití jako elučního činidla systému 95:5 toluen/ethylacetát. Získá se 2,08 g (77,5 % teorie) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-hydroxy)-4-(4-trityloxymethylfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pěny. MS: 567 $(M+NH_4)^+$.

(i) Do roztoku 2,08 g (3,78 mmol) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-hydroxy)-4- (4-trityloxymethylfenyl)piperidin-1- karboxylové kyseliny a 1,0 g (4,54 mmol) 2-brommethylnaftalenu ve 30 ml dimethylformamidu se přidá 290 mg (6,05 mmol) natriumhydridu (50% disperse v bílém oleji) a reakční směs se 2 hodiny míchá při teplotě místnosti. Ke zpracování se reakční směs odpaří ve vakuu olejové vývěvy, zbytek se rozdělí mezi 100 ml nasyceného roztoku chloridu amonného a 100 ml ethylacetátu a oddělená vodná fáze se protřepe dvakrát vždy s 50 ml ethylacetátu. Spojené ethylacetátové extrakty se vysuší síranem sodným a odpaří se za sníženého tlaku.Surový produkt se vyčistí chromatografií na silikagelu za použití jako elučního činidla systému 4:1 methylenchlorid/hexanu. Získá se 2,27 g (87 % teorie) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-naftalen-2-ylmethoxy-4-(4-trityloxy - methylfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé

pevné látky. MS: 707 $(M+NH_4)^+$.

(j) Roztok 1,07 g (1,48 mmol) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-naftalen-2-ylmethoxy-4-(4-trityloxymethylfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny v 15 ml methylenchloridu se při teplotě místnosti smísí se 2 ml 2N chlorovodíku v methanolu a míchá se 15 minut při teplotě místnosti. Nato se roztok nalije do 30 ml nasyceného roztoku uhličitanu sodného a protřepe se 2x vždy 50 ml ethylacetátu. Spojené organické fáze se vysuší síranem sodným a za sníženého tlaku se odpaří. Surový produkt se vyčistí chromatografií na silikagelu za použití jako elučního činidla systému 99:1 methylenchlorid/methanol. Získá se 580 mg (82 % teorie) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(4-hydroxymethylfenyl)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje. MS: 447 $(M)^+$.

(k) Roztok 45 mg (0,1 mmol) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(4-hydroxymethylfenyl)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny, 12 mg (0,12 mmol) triethylaminu a 12 mg (0,1 mmol) chloridu pivalové kyseliny v 5 ml methylenchloridu se míchá 15 hodin při teplotě místnosti. Ke zpracování se reakční roztok zředí 10 ml methylenchloridu, promyje se 5 ml vody, vysuší se síranem sodným a za sníženého tlaku se odpaří. Zbytek se vyčistí chromatografií na silikagelu za použití jako elučního činidla systému 4:1 hexan/ethylacetát. Získá se 39 mg (73 % teorie) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(4-(2,2-dimethylpropionylmethyl)fenyl-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje.MS: 549 $(M+NH_4)^+$.

(l) Roztok 35 mg (0,07 mmol) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(4-(2,2-dimethylpropionylmethyl)fenyl-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny ve 2 ml 2M chlorovodíku v methanolu se míchá 4,5 hodiny při teplotě místnosti. Nato se reakční roztok za sníženého tlaku odpaří. Zbytek se vyjme do diethyletheru, přičemž se část (15 mg, 49 % teorie) (3RS,4RS)-3-

(naftalen-2-ylmethoxy)-piperidinbenzylesterhydrochloridu 2,2-dimethylpropionové kyseliny získá v podobě bílých krystalů. MS: 432 $(M+H)^+$.

Příklad 23

Roztok 1,10 g (1,59 mmol) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-naftalen-2- ylmethoxy-4- (4-trityloxymethylfenyl)piperidin-1 -karboxylové kyseliny v 50 ml methanolu se při teplotě místnosti smísí se 30 ml 2N roztoku chlorovodíku v methanolu a míchá se čtyři hodiny při teplotě místnosti. Roztok se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se rozdělí mezi 30 ml nasyceného roztoku uhličitanu sodného a 50 ml ethylacetátu. Vodná fáze se protřepe znovu s 50 ml ethylacetátu, načež se spojené organické fáze vysuší síranem sodným a za sníženého tlaku se odpaří. Surový produkt se vyčistí chromatografií na silikagelu za použití jako elučního činidla systému 90:10 methylenchlorid/methanol. Získá se 462 mg (83 % teorie) (3RS,4RS)-[4-[3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-4-yl]fenyl]methanol v podobě bezbarvé pevné látky. MS: 348 $(M+H)^+$.

Příklad 24

Obdobným způsobem jako podle příkladu 221) se získají odštěpením BOC-skupiny kyselinou následující sloučeniny:

1) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(4-benzoyloxymethylfenyl)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny (3RS,4RS)-4-[3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-4-yl]benzylester benzoové kyseliny v podobě bezbarvé pěny, MS: 452 $(M+H)^+$,

2) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-methoxybenzoyloxymethyl)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxypiperidin]-1-karboxylové kyseliny hydrochlorid (3RS,4RS)-4-[3-(naftalen-2-ylmethoxypiperidin-4-yl)benzylesteru methoxybenzoové kyseliny v podobě bez-

barvé pevné látky, MS: 482 $(M+H)^+$,

3) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3,5-dimethoxybenzyloxymethyl)fenyl-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny, hydrochlorid (3RS,4RS)-4-(3-naftalen-2-ylmethoxypiperidin-4-yl)benzylesteru 3,5-dimethoxybenzoové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 512 $(M+H)^+$,

4) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(4-cyklohexankarbonyloxymethylfenyl)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny za použití trifluoroctové kyseliny v methylenchloridu trifluoracetát (3RS,4RS)-4-[3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-4-yl]benzylester cyklohexankarboxylové kyseliny, MS: 458 $(M+H)^+$,

5) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-[4-(2-chlorbenzoyloxymethylfenyl]-3-naftalen-2-ylmethoxypiperidin-1-karboxylové kyseliny za použití trifluoroctové kyseliny v methylenchloridu trifluoracetát (3RS,4RS)-4-[3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-4-yl]benzylester 2-chlorbenzoové kyseliny, MS: 486 $(M+H)^+$,

6)z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(4-methoxykarbonyloxymethylfenyl)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny hydrochlorid (3RS,4RS)-4-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-4-yl)benzylester methylesteru kyseliny uhličité v podobě bezbarvého oleje, MS: 406 $(M+H)^+$,

7) z (3RS,4RS)-[4-(1-terc.-butoxykarbonyl-3-(naftalen-2-ylmethoxypiperidin-4-yl)benzylesteru pyridin-4-karboxylové kyseliny hydrochlorid (3RS,4RS)-4-[3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-4-yl]benzylesteru pyridin-4-karboxylové kyseliny v podobě zažloutlého oleje, MS: 453 $(M+H)^+$,

8) z (3RS,4RS)-[4-(1-terc.-butoxykarbonyl-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-4-yl]benzylesteru pyrazin-2-karboxylové kyseliny hydrochlorid (3RS,4RS)-4-(3-(naftalen-2-ylmethoxypiperidin-

4-yl)benzylesteru pyrazin-2-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 454 $(M+H)^+$,

9) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(2-chlorbenzoyloxymethyl)fenyl]-3-(1-methoxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny za použití trifluoroctové kyseliny v methylenchloridu trifluoracetát (3RS,4RS)-4-[3-(1-methoxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidin-4-yl]benzylesteru 2-chlorbenzoové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 516 $(M+H)^+$,

10) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(4-hydroxybenzoyloxymethyl)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny za použití trifluoroctové kyseliny v methylenchloridu hydrochlorid (3RS,4RS)-4-(3-(naftalen-2-ylmethoxypiperidin-4-yl)]benzylesteru 4-hydroxybenzoové kyseliny v podobě zažloutlé pevné látky, MS: 468 $(M+H)^+$,

11) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-naftalen-2-ylmethoxy-4-[4-(pyridin-2-ylkarbamoyloxymethyl)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny, hydrochlorid (3RS,4RS)-4-[3-(naftalen-2-ylmethoxypiperidin-4-yl]benzylesteru pyridin-2-yl-karbaminové kyseliny v podobě bezbarvé pěny. R_f:0,15 (oxid křemičitý, methylenchlorid/methanol/amoniak = 90:10:0,1),

12) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-hydroxypropenyl)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny, (3RS,4RS)-4-[4-(3-methoxypropenyl)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin v podobě žlutého oleje, MS: 388 $(M+H)^+$,

13) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzoyloxypropenyl)-fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny, (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropenyl)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin v podobě žlutého oleje, MS: 478 $(M+H)^+$,

14) z terc.-butyllesteru (3RS,4RS)-4-[4-[3-(2-chlorbenzoyloxy)-

propyl]fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny, 3-[4-[3-naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-4-yl]fenyl]-propylester (3RS,4RS)-2-chlorbenzoové kyseliny v podobě zažloutlého oleje, MS: 514, 516 $(M+H)^+$.

Výchozí látky se získají způsobem podle příkladu 22k):

(a) z terc.-butyllesteru (3RS,4RS)-4-(4-hydroxymethylfenyl)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny a benzoylchloridu terc.-butylester (3RS,4RS)-4-(4-benzoyloxymethylfenyl)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin 1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje, MS: 552 $(M+H)^+$,

(b) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(4-hydroxymethylfenyl)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny a z 3-methoxybenzoylchloridu terc.-butylester (3RS,4RS)-4-[4-(3-methoxybenzoyloxymethyl)fenyl]-3-naftalen-2-ylmethoxypiperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje,
MS: 582 $(M+H)^+$,

(c) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(4-hydroxymethylfenyl)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny a 3,5-dimethoxybenzoyloxychloridu, terc.-butylester (3RS,4RS)-4-[4-(3,5-dimethoxybenzoyloxymethyl)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmet - hoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje, MS: 612 $(M+H)^+$

(d) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(4-hydroxymethylfenyl)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny a z chloridu cyklohexankarboxylové kyseliny terc.-butylester (3RS,4RS)-4-(4-cyklohexankarbonyloxymethylfenyl)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje, MS: 558 $(M+H)^+$,

(e) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(4-hydroxymethylfenyl)-3-

(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny a ze 2-chlorbenzoyloxychloridu terc.-butylester (3RS,4RS)-[4-(2-chlorbenzoyloxymethyl)fenyl]-3-naftalen-2-ylmethoxypiperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje,
MS: 586 $(M+H)^+$,

(f) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(4-hydroxymethylfenyl)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny a z methylesteru chlormravenčí kyseliny, terc.-butylester (3RS,4RS)-4-(4-methoxykarbonyloxymethylfenyl)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje.

(g) Roztok 60 mg (0,13 mmol) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(4-hydroxymethylfenyl)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny, 16 mg (0,13 mmol) isonikotinové kyseliny, 34 mg (0,26 mmol) ethyldiisopropylaminu a 58 mg (0,13 mmol) benzotriazol-1-yloxy-tris(dimethylamino)fosfoniumhexafluorfosfátu (BOP) v 5 ml acetonitrilu se míchá dvě hodiny při teplotě místnosti. Reakční směs se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se bez dalšího zpracování vyčistí chromatografií na silikagelu za použití jako elučního činidla systému 3:1 hexan/ethylacetát. Získá se 15 mg (21 % teorie) benzylesteru (3RS-4RS)-4-(1-terc.-butoxykarbonyl-3-naftalen-2-ylmethoxypiperidin-4-yl)pyridin-4-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky. MS: 552 $(M)^+$.

(h) Obdobným způsobem jako podle příkladu (g) se získá kondenzací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(4-hydroxymethylfenyl)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny a pyrazinkarboxylové kyseliny za použití 1,1-karbonyldiimidazolu jako kondenzačního činidla 4-[1-terc.-butoxykarbonyl-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-4-yl]benzylester (3RS,4RS)pyrazin-2-karboxylové kyseliny. MS: 554 $(M + H)^+$.

Obdobným způsobem jako v příkladech 22i) až 22k) se postupuje dále takto:

(i) Alkylací (3RS,4RS)-4-(1-benzyl-3-hydroxypiperidin-4-ylmethylesteru kyseliny benzoové 2-brommethyl-1-methoxynaftalenem se získá terc.-butylester (3RS,4RS)-3-(1-methoxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-(4-trityloxymethylfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje. MS: 720 $(M + H)^+$.

(j) Výsledkem odštěpení tritylové skupiny z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(1-methoxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-(4-trityloxymethylfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny je terc.-butylester (3RS,4RS)-4-(4-hydroxymethylfenyl)-3-(1-methoxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje. MS: 478 $(M + H)^+$.

(k) Acylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(4-hydroxymethylfenyl)-3-(1-methoxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny 2-chlorbenzoylchloridem se získá terc.-butylester (3RS,4RS)-4-[4-(2-chlorbenzoyloxymethyl)fenyl]-3-(1-methoxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje. MS: 615 $(M + H)^+$.

(l) Obdobným způsobem jako podle příkladu (g) se získá kondenzací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(4-hydroxymethylfenyl)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny a 4-(2-trimethylsilanylethoxymethoxy)benzoové kyseliny za použití N-ethyl-N´-(3-dimethylaminopropyl)karbodiimidhydrochloridu (EDC) jako kondenzačního činidla terc.-butylester (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-(4-[4-(2-trimethylsilanylethoxymethoxy)benzoyloxymethyl]fenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny. MS: 715 $(M + NH_4)^+$.

4-(2-Trimethylsilanylethoxymethoxy)benzoová kyselina se získá obdobným způsosobem jako podle příkladu 5a) reakcí 4-

hydroxymethylesteru kyseliny benzoové se 2-(trimethylsilyl)ethoxymethylchloridem a následným zásaditým zmýdelněním esteru v podobě bezbarvé pevné látky.

(m) Na teplotě 90 °C se udržuje po dobu tří hodin roztok 57 mg (0,13 mmol) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(4-hydroxymethylfenyl)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny, 20 mg (0,14 mmol) pyridin-2-karbonylazidu (H. Saikachi a T. Kitgawa, Chem. Pharm. Bull 25 (7), str. 1651 až 1657, 1977) a 3 mg 4-dimethylaminopyridinu ve 3 ml toluenu. Toluen se odpaří za sníženého tlaku, zbytek se vyjme do 15 ml methylenchloridu a roztok se promyje 5 ml vody. Organická fáze se vysuší síranem sodným a odpaří se za sníženého tlaku. Olejovitý zbytek se vyjme do etheru a hexanu a nechá se vykrystalovat. Získá se 64 mg (88 % teorie) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(pyridin-2-ylkarbamoyloxymethyl)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky.
MS: 568 $(M + H)^+$.

(n) Třepačka se naplní v prostředí argonu 25,6 mg (0,114 mmol) $Pd(OAc)_2$, 69,6 mg (0,229 mmol) tri(o-tolyl)fosfinu a 20 ml dimethylformamidu (destilováno v prostředí argonu) a reakční směs se míchá 15 minut při teplotě místnosti. Sulfidační baňka o obsahu 200 ml se v prostředí argonu za míchání naplní 8,15 g (22,9 mmol) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(4-bromfenyl)-3-hydroxypiperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 25c)], 100 ml dimethylformamidu, 3,73 ml (34,3 mmol) ethylesteru akrylové kyseliny, 2,25 g (27,5 mmol) natriumacetátu a žlutým roztokem katalyzátoru. Reakční směs se za míchání udržuje 6 hodin na teplotě 120 °C.K ukončení reakce se přidá po 5 hodinách 5,1 mg $Pd(PAc)_2$ a 14,3 tri(otolyl)fosfinu v 5 ml dimethylformamidu. Tmavá reakční směs se na odaprce odpaří. Šedý pevný zbytek se vyjme do etheru a kalný roztok se promyje 3x vodou, vysuší se síranem sodným a za sníženého tlaku se odpaří. Žlutý pevný zbytek se podrobí chromatografii na silikagelu se směsí 2:1

hexanu a ethylacetátu jakožto elučním činidlem. Po vykrystalování z ethyalacetátu se získá 6,66 g (77 % teorie terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(2-ethoxykarbonylvinyl)fenyl]-3-hydroxypiperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvých krystalů, MS: 376 $(M + H)^+$.

(o) Výsledkem alkylace terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(2-ethoxykarbonylvinyl)fenyl]-3-hydroxypiperidin-1-karboxylové kyseliny 2-brommethylnaftalenem, obdobným způsobem jako podle příkladu 22i) je terc.-butylester (3RS,4RS)-4-[4-(2-ethoxykarbonylvinyl)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě lehce žluté pryskyřice. MS: 516 $(M+H)^+$.

(p) Do roztoku 698 mg (1,35 mmol) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(2-ethoxykarbonylvinyl)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v 15 ml toluenu se při teplotě -50 °C přikape 5 ml (5 mmol) roztoku diisobutylaluminiumhydridu (DIBAH) (1M v hexanu) a směs se míchá 30 minut při teplotě -50 °C. Po kapkácxh se reakční směs smísí při teplotě -50 °C s 10 ml ethanolu a zahřeje se na teplotu místnosti. Ke zpracování se reakční směs za chlazení ledem smísí s 20 ml vody a 20 ml nasyceného roztoku vinanu sodnodraselného a 3x se protřepe s 50 ml ethylecetátu. Organické fáze se spojí, vysuší se síranem sodným a za sníženého tlaku se odpaří. Surový produkt se podrobí chromatografii na silikagelu se směsí 6:4 hexanu a ethylacetátu jakožto elučním činidlem. Získá se 354 mg (55 % teorie) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-hydroxypropenyl)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky. MS: 474 $(M + H)^+$.

(q) Acylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-hydroxypropenyl)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny benzoylchloridem podobně jako podle příkladu 22k) se získá terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzoyloxypropenyl)-fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseli-

ny v podobě bezbarvé pryskyřice. MS: 578 (M + H)+.

(r) Roztok 2,0 g (5,35 mmol) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(2-ethoxykarbonylvinyl)fenyl]-3-hydroxypiperidin-1-karboxylové kyseliny ve 100 ml ethanolu se smíchá s 200 mg palladia na uhlí (typ E101R) a hydrogenuje se po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti. Katalyzátor se odfiltruje a promyje se ethanolem. Filtrát se odpaří za sníženého tlaku a lehce šedý zbytek (1,97 g) se spojí třemi analogickými hydrogenačními násadami (celkem 3,08 g). Pro čištění se surový produkt chromatografuje na silikagelu za použití jako elučního činidla systému 2:1 hexan/ethylacetát a překrystaluje se ze systému ethylacetát/hexan. Získá se 2,67 g (87 % teorie) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(2-ethoxykarbonylethyl)fenyl]-3-hydroxypiperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvých krystalů.
MS: 378 (M + H)+.

(s) Obdobným způsobem jako podle příkladu 22i) se získá alkylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(2-ethoxykarbonylethyl)-fenyl]-3-hydroxypiperidin-1-karboxylové kyseliny 2-brommethylnaftalenem terc.-butylester (3RS,4RS)-4-[4-(2-ethoxykarbonylethyl)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny. MS: 518 (M + H)+.

(t) Obdobným způsobem jako podle příkladu 22e) se získá redukcí terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(2-ethoxykarbonylethyl)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny lithiumborhydridem terc.-butylester (3RS,4RS)-4-[4-(3-hydroxypropyl)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-kar - boxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky.
MS: 476 (M + H)+.

(u) Acylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-hydroxypropyl)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny 2-chlorbenzoylchloridem obdobným způsobem jako podle

příkladu 22k) se získá terc.-butylester (3RS,4RS)-4-[4-[3-(2-chlorbenzoyloxy)propyl]fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé, amorfní pevné látky. MS: 614,6, 616 $(M + H)^+$.

Příklad 25

(a) Směs 1,0 g (2,9 mmol) (3RS,4RS)-1-benzyl-4-(4-bromfenyl)-piperidin-3-olu [příklad 22c)], 1,36 ml (10,2 mmol) 2,2,2-trichlorethylesteru chlormravenčí kyseliny a 0,90 g (12,6 mmol) uhličitanu lithného ve 20 ml toluenu se udržuje 18 hodin na teplotě 105 °C. Ke zpracování se vychladlá reakční směs vlije na 20 ml ledové vody a nato se 3x extrahuje 25 ml ethylacetátu. Spojené organické fáze se vysuší síranem sodným a za sníženého tlaku se odpaří. Surový produkt se vyčistí chromatografií na silikagelu za použití jako elučního činidla systému 2:3 methylenchlorid/hexan. Získá se 1,3 g (76 % teorie) 2,2,2-trichlorethylester (3RS,4RS)-4-(4-bromfenyl)-3-(2,2,2-trichlorethoxykarbonyloxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky. R_f:0,17 (oxid křemičitý), methylenchlorid/hexan, 1:1), MS:622 624, 626 $(M + NH_4)^+$.

(b) Směs 1,3 g (2,1 mmol) 2,2,2-trichlorethylesteru (3RS,4RS)-4-(4-bromfenyl)-3-(2,2,2-trichlorethoxykarbonyloxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny a 1,54 g aktivovaného zinku ve 20 ml ledové kyseliny octové se míchá 5 hodin při teplotě místnosti. Ke zpracování se zinek odfiltruje, zbytek se promyje ledovou kyselinou octovou a roztok se odpaří k suchu za sníženého tlaku. Zbytek se rozdělí mezi 20 ml nasyceného roztoku uhličitanu sodného a 30 ml ethylacetátu, načež se oddělená vodná fáze 2x protřepe se 30 ml ethylacetátu. Spojené organické fáze se vysuší síranem sodným a za sníženého tlaku se odpaří. Výsledkem krystalizace zbytku za použití 1:2 směsi ethylacetátu a hexanu je 250 mg (46 % teorie) (3RS,4RS)-4-(4-bromfenyl)piperidin-3-olu v podobě bezbarvé pevné látky. MS:255, 257 $(M)^+$. Matečný

louh se vyčistí chromatografií na silikagelu za použití jako elučního činidla systému 4:1 methylenchlorid/methanol. Získá se dalších 101 mg (18 % teorie) produktu.

(c) Roztok 351 mg (1,37 mmol) (3RS,4RS)-4-(4-bromfenyl)piperidin-3-olu ve 12 ml dimethylformamidu se smísí se 139 mg (1,37 mmol) triethylaminu a 300 mg (1,37 mmol) diterc.-butylkarbonátu a míchá se 15 hodin při teplotě místnosti. Dimethylformamid se oddestiluje ve vakuu olejové vývěvy a zbytek se nechá vykrystalovat ze směsi 1:1 etheru a hexanu. Získá se 318 mg (65 % teorie) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(4-bromfenyl)-3-hydroxypiperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky. MS:299, 301 $(M-C_4H_8)^+$. Mateřný louh se vyčistí chromatografií na silikagelu za použití jako elučního činidla systému 98:2 methylechlorid/methanol, čímž se získá dalších 96 mg (19 % teorie) produktu.

(d) Obdobným způsobem jako podle příkladu 22d) se získá karbonylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(4-bromfenyl)-3-hydroxy-piperidin-1-karboxylové kyseliny za použití $PdCl_2(CH_3CN)_2$ a 1,3-bis(difenylfosfin)propanu jako katalyzátoru v přítomnosti triethylaminu pod tlakem 1 MPa oxidu uhličitého při teplotě 100 °C v průběhu 40 hodin terc.-butylester (3RS,4RS)-3-hydroxy-4-(4-methoxykarbonylfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bílých krystalů o teplotě tání 145,5 až 146 °C. MS:279 $(M-C_4H_8)^+$.

(e) Obdobným způsobem jako podle příkladu 22i) se získá alkylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-hydroxy-4-(4-methoxykarbonylfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny 2-brommethylnaftalenem terc.-butylester (3RS,4RS)-4-(4-methoxykarbonylfenyl)-3-naftalen-2-ylmethoxypiperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje MS:476 $(M+H)^+$.

(f) Obdobným způsobem jako podle příkladu 22l) se získá odště-

ný surový methylester (3RS,4RS)-3-(3-hydroxypiperidin-4-yl)-benzoové kyseliny se bez dalšího čištění a charakterizování nechá reagovat obdobně jako podle příkladu 22g) s diterc.-butyldikarbonátem za získání terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(3-hydroxy-4-(3-methoxykarbonylfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny. MS:304 $(M-OCH_3)^+$.

(c) Obdobným způsobem jako podle příkladu 22i) se alkylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-hydroxy-4-(3-methoxykarbonylfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny 1-benzyloxy-3-chlormethylnaftalenem získá terc.-butylester (3RS,4RS)-3-(4-benzyloxynaftalen- 2-ylmethoxy)-4-(3-methoxykarbonylfenyl)piperidin-1 -karboxylové kyseliny v podobě světle žlutého amorfního prášku. MS:582 $(M+H)^+$.

(d) Obdobným způsobem jako podle příkladu 22e) se redukcí terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(4-benzyloxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-(3-methoxykarbonylfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny lithiumborhydridem získá terc.-butylester (3RS,4RS)-3-(4-benzyloxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-(3-hydroxymethylfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky.
MS:554 $(M+H)^+$.

(e) Obdobným způsobem jako podle příkladu 22i) se alkylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-hydroxy-4-(3-methoxykarbonylfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny 2-brommethylnaftalenem získá terc.-butylester (3RS,4RS)-4-(3-methoxykarbonylfenyl)-3-naftalen-2-ylmethoxypiperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje. MS:493 $(M+NH_4)^+$.

(f) Obdobným způsobem jako podle příkladu 22e) se redukcí terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(3-methoxykarbonylfenyl)-3-naftalen-2-ylmethoxypiperidin-1-karboxylové kyseliny lithiumborhydridem získá terc.-butylester (3RS,4RS)-4-(3-hydroxymethylfenyl)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseli-

ny v podobě bezbarvého oleje. MS:448 $(M+H)^+$.

(g) Obdobným způsobem jako podle příkladu 22k) se acylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(3-hydroxymethylfenyl)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny benzoylchloridem získá terc.-butylester (3RS,4RS)-4-(3-benzoyloxymethylfenyl)-3-naftalen-2-ylmethoxypiperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje. MS:569 $(M+NH_4)^+$.

Příklad 27

Obdobným způsobem jako podle příkladu 221) se odštěpením BOC-skupiny získají následující sloučeniny:

1) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(4-benzyloxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-(3-methoxykarbonylfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny, methylester (3RS,4RS)-[3-[3-(4-benzyloxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidin-4-yl]benzoové kyseliny v podobě bezbarvého amorfního prášku, MS:482 $(M+H)^+$,

2) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(3-methoxykarbonylfenyl)-3-naftalen-2-ylmethoxypiperidin-1-karboxylové kyseliny methylester (3RS,4RS)-3-[3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-4-yl] benzoové kyseliny v podobě bezbarvého oleje, MS:376 $(M+H)^+$.

Příklad 28

Z 57 mg surového terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(4-benzyloxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-(3-fluormethylfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny se získá obdobným způsobem jako podle příkladu 22 odštěpením BOC-skupiny (3RS,4RS)-3-(4-benzyloxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-(3-fluormethylfenyl)piperidin v podobě lehce žluté pryskyřice. MS: 456 $(M + H)^+$.

Terc.-butylester (3RS,4RS)-3-(4-benzyloxynaftalen-2-yl-

31.03.98

methoxy)-4-(3-fluormethylfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny, použitý jako výchozí látka, se připraví následujícím způsobem:

Roztok 18 mg (0,106 mmol) diethylaminotrifluoridu síry (DAST) v 1 ml methylenchloridu se ochladí na teplotu -65 °C a při teplotě -60 až -65 °C se do něj během tří minut přikape roztok 56 mg (0,101 mmol) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(4-benzyloxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-(3-hydroxymethylfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny v 1 ml methylenchloridu. Vzniklý žlutý roztok se zahřeje na teplotu místnosti a míchá se jednu hodinu. Směs se rozdělí mezi methylenchlorid a 5% roztok hydrogenuhličitanu sodného, organická fáze se vysuší síranem hořečnatým a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Získá se 57 mg surového terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(4-benzyloxynaftalen-2-yl-methoxy)-4-(3-fluormethylfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny, který se bez dalšího čištění a charakterizování použije v následujícím stupni.

Příklad 29

(a) Obdobným způsobem jako podle příkladu 22a) se při použití 1-benzyl-4-piperidonu a rac.-2-[2-(4-bromfenyl)ethoxyl]tetrahydropyranu jako výchozích sloučenin, získá (RS)-1-benzyl-4-[4-[2-(tetrahydropyran-2-yloxy)ethyl]fenyl]piperidin-4-ol v podobě žlutého oleje. MS: 396 $(M + H)^+$.

(b) Roztok 78 g (197 mmol) (RS)-1-benzyl-4-[4-[2-(tetrahydropyran-2-yloxy)ethyl]fenyl]piperidin-4-olu ve 400 ml methanolu se smísí se 470 ml 2N kyseliny chlorovodíkové a míchá se 5 hodin při teplotě místnosti. Ke zpracování se reakční roztok vlije do 1500 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a následně se 3x extrahuje vždy 1000 ml ethylacetátu. Spojené organické fáze se vysuší síranem hořečnatým a za sníženého tlaku se odpaří. K vyčištění surové látky se použije bleskové

chromatografie na silikagelu za použití jako elučního činidla systému 95:5 methylenchlorid/methanol. Získá se 51,6 g (84 % teorie) 1-benzyl-4-[4-(2-hydroxyethyl)fenyl]piperidin-4-olu v podobě zažloutlé pevné látky. MS: 312 $(M + H)^+$.

(c) Obdobným způsobem jako podle příkladu 22b) se eliminační reakcí z 1-benzyl-4-[4-(2-hydroxyethyl)fenyl]piperidin-4-olu pomocí p-toluensulfonové kyseliny získá 2-[4-(1-benzyl-1,2,3-6-tetrahydropyridin-4-yl)fenyl]ethanol v podobě bezbarvého oleje. MS: 312 $(M)^+$.

(d) Obdobným způsobem jako podle příkladu 22c) se získá z 2-[4-(1-benzyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)fenyl]ethanolu hydroborací (3RS,4RS)-1-benzyl-4-[4-(2-hydroxyethyl)fenyl]piperidin-3-ol v podobě bezbarvého oleje. MS: 311 $(M)^+$.

(e) Obdobným způsobem jako podle příkladu 2e) a 22g) se katalytickou hydrogenací z (3RS,4RS)-1-benzyl-4-[4-(2-hydroxyethyl)fenyl]piperidin-3-olu získá (3RS,4RS)-4-[4-(2-hydroxyethyl)fenyl]piperidin-3-ol, který se bez dalšího čištění a charakterizování převede reakcí s diterc.-butyldikarbonátem na terc.-butylester (3RS,4RS)-3-hydroxy-4-[4-(2-hydroxyethyl)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny, v podobě bezbarvého oleje. MS: 322 $(M + H)^+$.

(f) Obdobným způsobem jako podle příkladu 22h) se zavedením tritylové skupiny z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-hydroxy-4-[4-(2-hydroxyethyl)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny, získá terc.-butylester (3RS,4RS)-3-hydroxy-4-[4-(2-trityloxyethyl)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pěny. MS: 581 $(M + NH_4)^+$.

(g) Obdobným způsobem jako podle příkladu 22i) se alkylací 2-brommethylnaftalenem z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-hydroxy-4-[4-(2-trityloxyethyl)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyse-

liny získá terc.-butylester (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(2-trityloxyethyl)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje. MS: 721 (M + H)$^+$.

(h) Obdobným způsobem jako podle příkladu 22j) se z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(2-trityloxyethyl)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny odštěpením tritylové skupiny získá terc.-butylester (3RS,4RS)-4-[4-(2-hydroxyethyl)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxypoperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky. MS: 462 (M + H)$^+$.

(i) Obdobným způsobem jako podle příkladu 22k) se acylací terc. - butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(2-hydroxyethyl)fenyl]-3 -(naftalen-2-ylmethoxypiperidin-1-karboxylové kyseliny chloridem cyklopropankarboxylové kyseliny získá terc.-butylester (3RS,4RS)- 4-[4-(2-cyklopropylkarbonyloxyethyl)fenyl]-3-naftalen-2-ylmethoxypiperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje. MS: 572 (M + H)$^+$.

(j) Obdobným způsobem jako podle příkladu 22l) se odštěpením BOC - skupiny trifluoroctovou kyselinou v methylenchloridu z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(2-cyklopropylkarbonyloxyethyl)fenyl]-3-naftalen-2-ylmethoxypiperidin-1-karboxylové kyseliny získá trifluoracetát (3RS,4RS)-2-[4-(3-naftalen-2-ylmethoxypiperidin-4-yl)fenyl]ethylesteru cyklopropankarboxylové kyseliny v podobě bílé pevné látky. MS:430 (M + H)$^+$.

Příklad 30

Obdobným způsobem jako podle příkladu 23 se současným odštěpením BOC-skupiny a tritylové skupiny z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4- (2-trityloxyethyl)fe -nyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny získá (3RS,4RS)-2-[4-[3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-4-yl]fenyl]ethanolhydrochlorid v podobě bílého prášku MS:362 (M + H)$^+$.

Příklad 31

Obdobným způsobem jako podle příkladu 221) se odštěpením BOC-skupiny kyselinou získají následující sloučeniny:

1) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(2-benzyloxyethyl)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny hydrochlorid (3RS,4RS)-4-[4-(3-(naftalen-2-yl-methoxypiperidin-4-yl)fenyl]ethylesteru benzoové kyseliny v podobě bílé pevné látky, MS:466 $(M + H)^+$,

2) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(4-[2-(3-methoxybenzyloxy)-ethyl]fenyl)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny,
hydrochlorid (3RS,4RS)-2-[4-(3-(naftalen-2-ylmethoxypiperidin-4-yl)fenyl]ethylesteru 3-methoxybenzoové kyseliny v podobě bez barvého oleje, MS:496 $(M + H)^+$,

3) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(4-[2-(2-methoxybenzyloxy)-ethyl]fenyl)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny,
hydrochlorid (3RS,4RS)-2-[4-(3-(naftalen-2-ylmethoxypiperidin-4-yl)fenyl]ethylesteru 2-methoxybenzoové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky, MS:496 $(M + H)^+$,

4) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(2-benzyloxyacetoxyethyl)fenyl]-3-naftalen-2-ylmethoxypiperidin-1-karboxylové kyseliny,
hydrochlorid (3RS,4RS)-2-[4-(3-(naftalen-2-ylmethoxypiperidin-4-yl)fenyl]ethylesteru benzyloxyoctové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky. MS:510 $(M + H)^+$,

5) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-[2-[(4-methoxyfenyl)acetoxy]ethyl]fenyl]-3-naftalen-2-ylmethoxypiperidin-1-karboxylové kyseliny za použití trifluoroctové kyseliny v methylenchlo-

ridu
trifluoracetát (3RS,4RS)-2-[4-(3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-4-yl)fenyl]ethylesteru (4-methoxyfenyl)octové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky. MS:510 $(M + H)^+$,

6) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-[2-cyklohexylkarbonyloxyethyl)fenyl]-3-naftalen-2-ylmethoxypiperidin-1-karboxylové kyseliny za použití trifluoroctové kyseliny v methylenchloridu trifluoracetát (3RS,4RS)-2-[4-(3-(naftalen-2-ylmethoxypiperidin-4-yl)fenyl]ethylesteru cyklohexankarboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky. MS:472 $(M + H)^+$,

7) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(4-[2-(2,6-dichlorbenzoyloxyethyl]fenyl)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny za použití trifluoroctové kyseliny v methylenchloridu trifluoracetát (3RS,4RS)-2-[4-(3-(naftalen-2-ylmethoxypiperidin-4-yl)fenyl]ethylesteru 2,6-dichlorbenzoové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky. MS:534 $(M + H)^+$,

8) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-[2-(2,6-dimethoxybenzyloxy)ethyl]fenyl]-3-naftalen-2-ylmethoxypiperidin-1-karboxylové kyseliny za použití trifluoroctové kyseliny v methylenchloridu trifluoracetát (3RS,4RS)-2-[4-(3-(naftalen-2-ylmethoxypiperidin-4-yl)fenyl]ethylesteru 2,6-dimethoxybenzoové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky. MS:526 $(M + H)^+$,

9) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-[4-[4-[2-(2-acetoxybenzoyloxy)ethyl]fenyl]-3-naftalen-2-ylmethoxypiperidin-1-karboxylové kyseliny za použití trifluoroctové kyseliny v methylenchloridu trifluoracetát (3RS,4RS)-2-[4-(3-(naftalen-2-ylmethoxypiperidin-4-yl)fenyl]ethylesteru 2-acetoxybenzoové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky. MS:524 $(M + H)^+$,

10) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-[4-[2-(2-chlorbenzoyloxy)ethyl]fenyl]-3-naftalen-2-ylmethoxypiperidin-1-karboxylové kyse-

liny, za použití trifluoroctové kyseliny v methylenchloridu trifluoracetát (3RS,4RS)-2-[4-(3-(naftalen-2-ylmethoxypiperidin-4-yl)fenyl]ethylesteru 2-chlorbenzoové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky. MS:500 $(M + H)^+$,

11) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-naftalen-2-ylmethoxy-4-[4-(2-pyridin-2-ylkarbamoyloxyethyl)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny
hydrochlorid (3RS,4RS)-2-[4-(3-(naftalen-2-ylmethoxypiperidin-4-yl)fenyl]ethylesteru pyridin-2-yl-karbaminové kyseliny v podobě bezbarvé pěny. MS:482 $(M + H)^+$,

12) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-naftalen-2-ylmethoxy-4-[4-(2-fenylkarbamoyloxyethyl)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny
hydrochlorid (3RS,4RS)-2-[4-(3-(naftalen-2-ylmethoxypiperidin-4-yl)fenyl]ethylesteru fenylkarbaminové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky. MS:598 $(M + H)^+$,

13) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-naftalen-2-ylmethoxy-4-[4-(2-pyridin-3-ylkarbonyloxyethyl)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny
hydrochlorid (3RS,4RS)-2-[4-(3-(naftalen-2-ylmethoxypiperidin-4-yl)fenyl]ethylesteru pyridin-3-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky. MS:467 $(M + H)^+$,

14) z 2-{4-[1-terc.-butoxykarbonyl-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-4-yl]fenyl}ethylesteru (3RS,4RS)-pyridin-2-karboxylové kyseliny
(3RS,4RS)-2-[4-(3-(naftalen-2-ylmethoxypiperidin-4-yl)fenyl]-ethylester pyridin-2-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje. MS:467 $(M + H)^+$,

15) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-naftalen-2-ylmethoxy-4-[4-(2-thiofen-3-ylkarbonyloxyethyl)fenyl]piperidin-1-karboxylové

kyseliny za použití trifluoroctové kyseliny v methylenchloridu trifluoracetát (3RS,4RS)-2-[4-(3-(naftalen-2-ylmethoxypiperidin-4-yl)fenyl]ethylesteru thiofen-3-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 472 $(M + H)^+$,

16) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-naftalen-2-ylmethoxy-4-[4-(2-thiofen-3-ylacetoxyethyl)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny za použití trifluoroctové kyseliny v methylenchloridu trifluoracetát (3RS,4RS)-2-[4-(3-(naftalen-2-ylmethoxypiperidin-4-yl)fenyl]ethylesteru thiofen-2-yloctové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 486 $(M + H)^+$,

17) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(2-imidazol-2-ylkarbonyloxyethyl)fenyl]-3-naftalen-2-ylmethoxy]piperidin-1-karboxylové kyseliny za použití trifluoroctové kyseliny v methylenchloridu trifluoracetát (3RS,4RS)-2-[4-(3-(naftalen-2-ylmethoxypiperidin-4-yl)fenyl]ethylesteru imidazol-2-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky, MS:456 $(M + H)^+$,

18) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(2-benzoyloxyethyl)fenyl]-3-(4-benzyloxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny (3RS,4RS)-2-[4-[3-(4-benzyloxynaftalen-2-ylmethoxypiperidin-4-yl]fenyl]ethylesterhydrochlorid benzoové kyseliny v podobě nažloutlé pevné látky, MS: 572 $(M + H)^+$.

Následující výchozí látky se získají podobně jako podle příkladu 22 (k):

a) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(2-hydroxyethyl)fenyl]-3-naftalen-2-ylmethoxypiperidin-1-karboxylové kyseliny a z benzoylchloridu terc.-butylester (3RS,4RS)-4-[4-(2-benzoyloxyethyl)fenyl]-3-naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karbxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje, MS: 583 $(M + NH_4)^+$,

b) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(2-hydroxyethyl)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny a

z 3-methoxybenzoylchloridu terc.-butylester (3RS,4RS)-4-{4-[2-(3-methoxybenzoyloxy)ethyl]fenyl}-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karbxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje, MS: 593 $(M + H)^+$,

c) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(2-hydroxyethyl)fenyl]-3-naftalen-2-ylmethoxypiperidin-1-karboxylové kyseliny a z 2-methoxybenzoylchloridu terc.-butylester (3RS,4RS)-4-{4-[2-(2-methoxybenozyloxy)ethyl]fenyl}-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karbxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje, R_f: 0,35 (oxid křemičitý:ethylacetát = 2:1),

d) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(2-hydroxyethyl)fenyl]-3-naftalen-2-ylmethoxypiperidin-1-karboxylové kyseliny a z benzyloxyacetylchloridu terc.-butylester (3RS,4RS)-4-[4-(2-benzyloxyacetoxyethyl)fenyl]-3-naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karbxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje, MS: 627 $(M + NH_4)^+$,

e) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(2-hydroxyethyl)fenyl]-3-naftalen-2-ylmethoxypiperidin-1-karboxylové kyseliny a z 4-methoxyfenylacetylchloridu terc.-butylester (3RS,4RS)-4-[4-[2-[(4-methoxyfenyl)acetoxy]ethyl]fenyl]-3-naftalen-2-ylmethoxy)-piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje, MS: 627 $(M + NH_4)^+$,

f) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(2-hydroxyethyl)fenyl]-3-naftalen-2-ylmethoxypiperidin-1-karboxylové kyseliny a z chloridu karboxylové kyseliny terc.-butylester (3RS,4RS)-4-[4-(2-cyklohexylkarbonyloxyethyl)fenyl]-3-naftalen-2-ylmethoxypiperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje, MS: 572 $(M + H)^+$,

g) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(2-hydroxyethyl)fenyl]-3-naftalen-2-ylmethoxypiperidin-1-karboxylové kyseliny a z 2,6-dichlorbenzoylchloridu terc.-butylester (3RS,4RS)-4-{4-[2-(2,6-dichlorbezoyloxy)etyhl]fenyl}-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje,

MS: 651 $(M + NH_4)^+$,

h) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(2-hydroxyethyl)fenyl]-3-naftalen-2-ylmethoxypiperidin-1-karboxylové kyseliny a z 2,6-dimethoxybenzoylchloridu terc.-butylester (3RS,4RS)-4-{4-[2-(2,6-dimethoxybezoyloxy)etyhl]fenyl}-3-naftalen-2-ylmethoxypiperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé amorfní pevné látky, MS: 643 $(M + NH_4)^+$,

i) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(2-hydroxyethyl)fenyl]-3-naftalen-2-ylmethoxypiperidin-1-karboxylové kyseliny a z chloridu O-acetylsalicylové kyseliny terc.-butylester (3RS-4RS)-[4-[4-[2-(2-acetoxybezoyloxy)etyhl]fenyl]-3-naftalen-2-ylmethoxypiperidin]-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje, MS: 641 $(M + NH_4)^+$,

j) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(2-hydroxyethyl)fenyl]-3-naftalen-2-ylmethoxypiperidin-1-karboxylové kyseliny a z 2-chlorbenzoylchloridu terc.-butylester (3RS,4RS)-4-[4-[2-(2-chlorbezoyloxy)etyhl]fenyl]-3-naftalen-2-ylmethoxypiperidin]-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje, MS: 617 $(M + NH_4)^+$.

k) Obdobným způsobem jako podle příkladu 24(m) se získá reakcí terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(2-hydroxyethyl)fenyl]-3-naftalen-2-ylmethoxypiperidin-1-karboxylové kyseliny s pyridin-2-karbonylazidem terc.-butylester (3RS,4RS)-3-naftalen-2-ylmethoxy-4-[4-(2-pyridin-2-ylkarbamoyloxyethyl)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvých krystalů, MS: 582 $(M+H)^+$.

l) Obdobným způsobem jako podle příkladu 24(m) se získá reakcí terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(2-hydroxyethyl)fenyl]-3-naftalen-2-ylmethoxypiperidin-1-karboxylové kyseliny s fenylisokyanátem terc.-butylester (3RS,4RS)-3-naftalen-2-ylmethoxy-4-[4-(2-fenylkarbamoyloxyethyl)fenyl]piperidin-1-karboxylové

kyseliny v podobě bezbarvého oleje, MS: 481 $(M+H)^+$.

m) Obdobným způsobem jako podle příkladu 24(g) se získá kondenzací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(2-hydroxyethyl)fenyl]-3-naftalen-2-ylmethoxypiperidin-1-karboxylové kyseliny a nikotinové kyseliny terc.-butylester (3RS,4RS)-3-naftalen-2-ylmethoxy-4-[4-(2-pyridin-3-ylkarbonyloxyethyl)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje, MS: 567 $(M+H)^+$.

n) Obdobným způsobem jako podle příkladu 24(g) se získá kondenzací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(2-hydroxyethyl)fenyl]-3-naftalen-2-ylmethoxypiperidin-1-karboxylové kyseliny a pyridin-2-karboxylové kyseliny za použití 1,1-karbonyldiimidazolu jako kondenzačního činidla 2-{4-[1-terc.-butoxykarbonyl-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-4-yl]-fenyl}ethylester (3RS-4RS)-pyridin-2-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje, MS: 467 $(M+H)^+$.

o) Obdobným způsobem jako podle příkladu 24(g) se získá kondenzací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(2-hydroxyethyl)fenyl]-3-naftalen-2-ylmethoxypiperidin-1-karboxylové kyseliny a thiofen-3-karboxylové kyseliny za použití 1,1-karbonyldiimidazolu jako kondenzačního činidla terc.-butylester (3RS,4RS)-3-naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(2-thiofen-3-ylkarbonyloxyethyl)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bílých krystalů, MS: 572 $(M+H)^+$.

p) Obdobným způsobem jako podle příkladu 24(g) se získá kondenzací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(2-hydroxyethyl)fenyl]-3-naftalen-2-ylmethoxypiperidin-1-karboxylové kyseliny a 3-thiofenoctové kyseliny za použití 1,1-karbonyldiimidazolu jako kondenzačního činidla terc.-butylester (3RS,4RS)-3-naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-2-thiofen-3-ylacetoxyethyl)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 603 $(M+NH_4)^+$.

q) Obdobným způsobem jako podle příkladu 24(g) se získá kondenzací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(2-hydroxyethyl)fenyl]-3-naftalen-2-ylmethoxypiperidin-1-karboxylové kyseliny a imidazol-2-karboxylové kyseliny za použití 1,1-karbonyldiimidazolu jako kondenzačního činidla terc.-butylester (3RS,4RS)-4-[4-(2-imidazol-2-ylkarbonyloxyethyl)fenyl]-3-naftalen-2-ylmethoxy]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 556 $(M + H)^+$.

Postupuje se obdobně jako podle příkladů 22 (i až k):

r) Výsledkem alkylace terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-hydroxy-4-[4-(2-trityloxyethyl)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny 1-benzyloxy-3-chlormethylnaftalenem je terc.-butylester (3RS-4RS)-3-(4-benzyloxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(2-trityloxyethyl)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje, MS: 827 $(M+NH_4)^+$.

s) Výsledkem odštěpení tritylové skupiny z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(4-benzyloxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(2-trityloxyethyl)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny je terc.-butylester (3RS,4RS)-3-(4-benzyloxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(2-hydroxyethyl)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje, MS: 568 $(M+H)^+$.

t) Výsledkem acylace terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(4-benzyloxynaftalen-2-ylmethoxy-4-[4-(2-hydroxyethyl)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny s benzoylchloridem je terc.-butylester (3RS,4RS)-4-[4-(2-benzoyloxyethyl)fenyl-3-(4-benzyloxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje, MS: 689 $(M+NH_4)^+$.

Příklad 32

Obdobným způsobem jako podle příkladu 22 (l) se odštěpe-

ním chránicí BOC-skupiny kyselinou získají následující sloučeniny:

1) Z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy-4-[4-(naftalen-2-ylmethoxymethylfenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy-4-[4-(naftalen-2-ylmethoxymethylfenyl]piperidinhydrochlorid v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 488 $(M + H)^+$.

2) Z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(4-methoxyfenoxymethyl)-fenyl]-3-naftalen-2-ylmethoxypiperidin-1-karboxylové kyseliny (3RS,4RS)-4-[4-(4-methoxyfenoxymethyl)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxypiperidin v podobě žluté pěny, MS: 454 $(M + H)^+$.

3) Z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(1-methoxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(2-fenoxyethyl)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny za použití trifluoroctové kyseliny v methylenchloridu (3RS,4RS)-3-(1- methoxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(2-fenoxyethyl)fenyl]piperidintrifluoracetát v podobě bezbarvého oleje, MS: 468 $(M + H)^+$.

4) Z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(2-methoxyethyl)fenyl]-3-naftalen-2-ylmethoxypiperidin-1-karboxylové kyseliny (3RS-4RS)-4-[4-(2-methoxyethyl)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxypipe - ridin v podobě bezbarvé pevné látky, MS:376 $(M + H)^+$.

BOC-deriváty, použité jako výchozí látky, se připraví následujícím způsobem:

a) Obdobně jako podle příkladu 22(i) se získá alkylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-hydroxy-4-(4-hydroxymethylfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny 2-brommethylnaftalenem terc.-butylester (3RS,4RS)-3-naftalen-2-ylmethoxy-4-[4-(naftalen-2-ylmethoxymethyl)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje, R_f:0,31 (oxid křemičitý, hexan/ethylacetát = 2:1).

b) Smísí se roztok 200 mg (0,45 mmol) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(4-hydroxymethyl-fenyl)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-piperidin-1-karboxylové kyseliny v 10 ml tetrahydrofuranu postupně se 143 mg (0,58 mmol) trifenylfosfinu, 94 mg (0,58 mmol) diethylsteru azodikarboxylové kyseliny a 166 mg (1,35 mmol) hydrochinonmonomethyletheru a reakční směs se míchá 15 hodin při teplotě místnosti. Ke zpracování se reakční směs zředí 20 ml methylenchloridu a protřepe se s nasyceným roztokem uhličitanu sodného. Organická fáze se vysuší síranem sodným a za sníženého tlaku se odpaří. K čištění surového produktu se použije chromatografie na silikagelu za použití methylenchloridu jako elučního činidla. Získá se 245 mg bezbarvého oleje, který vedle terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(4-methoxyfenoxymethyl)fenyl]-3-naftalen-2-ylmethoxypiperidin-1-karboxylové kyseliny, R_f 0,08 (oxid křemičitý, methylenchlorid) obsahuje také terc.-butylester (3RS,4RS)-4-(4-hydroxymethylfenyl)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny.

Obdobně jako podle příkladu 22 (i až j) se postupuje následujícím způsobem:

c) Výsledkem alkylace terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-hydroxy-4-(4-(2-trityloxyethyl-fenyl)-piperidin-1-karboxylové kyseliny 2-brommethyl-1-methoxynaftalenem je terc.-butylester (3RS-4RS)-3-(1-methoxy-naftalen-2-ylmethoxy-4-[4-(2-trityloxyethyl)fe-nyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny, ze kterého se po odštěpení tritylové skupiny získá terc.-butylester (3RS,4RS)-4-(4-(2-hydroxyethylfenyl]-3-(1-methoxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny a po reakci s fenolem, obdobně jako podle (b) se získá terc.-butylester (3RS,4RS)-3-(1-methoxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(2-fenoxyethyl)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje. R_f: 0,34 (oxid křemičitý, hexan:ethylacetát= 2:1).

d) Obdobným způsobem jako podle příkladu 22 (i) se získá

alkylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(2-hydroxyethylfenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-piperidin-1-karboxylové kyseliny methyljodidem terc.-butylester (3RS,4RS)-4-[4-(2-methoxyethylfenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje. MS: 493 $(M + NH_4)^+$.

Příklad 33

Obdobným způsobem jako podle příkladu 22 (1) se po odštěpení chránicí BOC-skupiny kyselinou získají následujíxcí sloučeniny:

1) Z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy-4-[4-(2-fenylsulfanylethyl)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy-4-[4-(2-fenylsulfanylethyl)-fenyl]piperidinhydrochlorid v podobě bílých krystalů, MS: 454 $(M + H)^+$.

2) Ze směsi terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-naftalen-2-ylmethoxy-4-[4-[(RS) a [(SR)-2-fenylsulfinylethyl]fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny, směs (3RS,4RS)-3-naftalen-2-ylmethoxy-4-[4-[(RS)- a -[(SR)-2-fenylsulfinylethyl]-fenyl]-piperidinu v podobě bezbarvé, amorfní pevné látky, MS: 470 $(M + H)^+$.

3) Z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-naftalen-2-ylmethoxy-4-[4-(2-fenylsulfonylethyl)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny (3RS,4RS)-3-naftalen-2-ylmethoxy-4-[4-(2-fenylsulfonylethyl)-fenyl]piperidin hydrochlorid v podobě bílých krystalů, MS: 486 $(M + H)^+$.

4) Z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(2-benzothiazol-2-ylsulfanylethyl)-fenyl]-3-naftalen-2-ylmetoxypiperidin-1-karboxylové kyseliny (3RS,4RS)-4-[4-(2-benzothiazol-2-ylsulfanylethyl)-fenyl]-3-naftalen-2-ylmethoxypiperidin v podobě bezbarvé pěny, MS: 511 $(M + H)^+$.

5) Z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(benzothiazol-2-ylsulfanylmethyl)-fenyl]-3-naftalen-2-ylmetoxypiperidin-1-karboxylové kyseliny (3RS,4RS)-2-[4-(3-naftalen-2-ylmethoxy-piperidin-4-yl)benzylsulfanyl]benzothiazol v podobě žluté pěny , MS: 497 $(M + H)^+$.

6) Z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-naftalen-2-ylmethoxy-4-[4-(1-fenyl-1H-tetrazol-5-ylsulfanylmethyl)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny (3RS,4RS)-3-naftalen-2-ylmethoxypiperidin-4-[4-(1-fenyl-1H-tetrazol-5-ylsulfanylmethyl]fenyl]piperidinhydrochlorid v podobě bezbarvého oleje , MS:508 $(M + H)^+$.

7) Z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(2-fenoxyethyl)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny (3RS,4RS)-(3-naftalen-2-ylmethoxy-4-[4-(2-fenoxyethyl)fenyl]-piperidin v podobě zažloutlé pěny, MS:438 $(M + H)^+$.

BOC-deriváty, použité jako výchozí látky, se připraví následujícím způsobem:

a) Při teplotě místnosti se 18 hodin míchá aměs 200 mg (0,43 mmol) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(2-hydroxyethyl-fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny, 263 mg (1,29 mmol) tributylfosfinu a 284 mg (1,29 mmol) difenylsulfidu v 1 ml pyridinu. Reakční směs se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se bez dalšího zpracování podrobí chromatografii na silikagelu s methylenchloridem jako elučním činidlem. Terc.-butylester (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(2-fenylsulfanylethyl)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny se získá v podobě bezbarvého oleje ve kvantitativním výtěžku, MS: 554 $(M + H)^+$.

b) Do roztoku 128 mg (0,23 mmol) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(2-fenylsulfanylethyl)fenyl]pi - peridin-1-karboxylové kyseliny v 10 ml methylenchloridu se

velmi pomalu přikape za teploty místnosti roztok 216 mg (0,23 mmol) tetrabutylamoniumoxonu. Po šesti hodinách se reakční směs odpaří za sníženého tlaku a surový produkt se k oddělení právě vzniklého sulf onu podrobí chromatografii na silikagelu za použití směsi hexan/ethylacetát 2:1 jako elučního činidla. Získá se 100 mg (76 % teorie) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-[(RS) a [(SR)-(2-fenylsulfinylethyl)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje, který postupně vykrystaluje, MS: 570 $(M + H)^+$.

c) Obdobným způsobem jako podle (b) se z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(2-fenylsulfanylethyl)-fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny jako výchozí sloučeniny za použití přebytku tetrabutylamoniumoxonu získá terc.-butylester (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(2-fenylsulfo - nylethyl)-fenyl]-piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pěny, MS: 603 $(M + NH_4)^+$.

d) Obdobným způsobem jako podle (a) se získá reakcí terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(2-hydroxyethyl)-fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny s bis-(benzothiazol-2-yl)-disulfidem terc.-butylester (3RS,4RS)-4-[4-(2-benzothiazol-2-ylsulfanylethyl)-fenyl]-3-naftalen-2-ylmethoxy-piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě zažloutlé pevné látky, MS: 611 $(M + H)^+$.

e) Obdobným způsobem jako podle (a) se získá reakcí terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(4-hydroxymethylfenyl)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny s bis-(benzothiazol-2-yl)-disulfidem terc.-butylester (3RS,4RS)-4-[4-(benzothiazol-2-ylsulfanylmethyl)fenyl]-3-naftalen-2-ylmethoxypiperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě zažloutlé pěny, MS: 597 $(M + H)^+$.

f) Obdobným způsobem jako podle (a) se získá reakcí terc.-

butylesteru (3RS,4RS)-4-(4-hydroxymethylfenyl)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny s bis-(1-fenyl-1H-tetrazol-5-yl)disulfidem terc.-butylester (3RS,4RS)-3-naftalen-2-ylmethoxy-4-[4-(1-fenyl-1H-tetrazol-5-ylsulfanylmethyl)-fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pěny, MS:630 $(M + Na)^+$.

g) Obdobným způsobem jako podle (b) se získá reakcí terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(2-hydroxyethylfenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny terc.-butylester (3RS,4RS)-3-naftalen-2-ylmethoxy-4-[4-(2-fenoxyethyl)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje,
MS: 555 $(M + NH_4)^+$.

Příklad 34

a) Do roztoku 100 mg (0,22 mmol) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-hydroxymethylfenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v 10 ml tetrahydrofuranu se přidá 68 mg (0,66 mmol) triethylaminu a pak se při teplotě 0 °C přikape 25 mg (0,26 mmol) chloridu methansulfonové kyseliny. Reakční roztok se míchá při teplotě místnosti po dobu 90 minut a po přidání 38 mg (0,33 mmol) 2-merkaptopyrimidinu se míchá dalších 18 hodin při teplotě místnosti. Ke zpracování se reakční směs za sníženého tlaku odpaří, zbytek se vyjme do 20 ml methylenchloridu a pak se protřepe s vodou. Organická fáze se vysuší síranem sodným a za sníženého tlaku se odpaří. K vyčištění surového produktu se použije chromatografie na silikagelu se směsí hexan/ethylacetát 5:1 jako elučním činidlem. Získá se 100 mg (82 % teorie) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-naftalen-2-ylmethoxy-4- [4-(pyrimidin-2-ylsulfanylmethyl)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě zažloutlého oleje,
MS: 542 $(M + H)^+$.

b) Obdobným způsobem jako podle příkladu 22 (1) se odštěpením

chránicí BOC-skupiny získá (3RS,4RS)-2-[4-(3-naftalen-2-ylmethoxy-piperidin-4-yl)-benzylsulfanyl]-pyrimidin v podobě žluté pěny, MS: 442 (M + H)$^+$.

Příklad 35

Obdobným způsobem jako podle příkladu 22 (1) se odštěpením chránicí BOC-skupiny kyselinou získají následující sloučeniny:

1) Z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-naftalen-2-yl-methoxy-4-[4-(6-nitrobenzothiazol-2-ylsulfanylmethyl)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny (3RS,4RS)-2-[4-(3-naftalen-2-ylmethoxypiperidin-4-yl)benzylsulfanyl]-(6-nitrobenzothiazolhydrochlorid v podobě zažloutlé pěny, MS: 542 (M + H)$^+$.

2) Z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(2-kyanoethyl)-fenyl]-3-naftalen-2-ylmethoxypiperidin-1-karboxylové kyseliny za použití trifluoroctové kyseliny v methylenchloridu (3RS,4RS)-3-[4-[3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-4-yl]fenyl]propionitriltrifluoracetát v podobě bílého prášku, MS: 371 (M + H)$^+$.

BOC-deriváty použité jako výchozí látky se připraví následujícím způsobem

a) Obdobným způsobem jako podle příkladu 34 (a) se získá reakcí terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(4-hydroxymethyl-fenyl)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny s 6-nitro-2-merkaptobenzothiazolem přes mesylát připravený in situ terc.-butylester (3RS,4RS)-3-naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(6-nitrobenzothiazol- 2-ylsulfanylmethyl)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě žluté pevné látky, MS: 642 (M + H)$^+$.

b) Obdobným způsobem jako podle příkladu 34 (a) se získá reakcí terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(2-hydroxyethyl)fenyl]-3-

(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny s kaliumkyanidem v dimethylformamidu přes odpovídající mesylát terc.-butylester (3RS,4RS)-4-[4-(2-kyanoethyl)fenyl]3-naftalen-2-yl-methoxy-piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bílého prášku, MS: 471 $(M + H)^+$.

Příklad 36

a) Do roztoku 5,0 g (10,83 mmol) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(2-hydroxyethyl)-fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v 500 ml benzolu se přidá 6,95 g (44 mmol) práškového manganistanu draselného, rozpuštěného ve směsi 100 ml vody a 100 ml ledové kyseliny octové a 0,73 g (2 mmol) tetrabutylamoniumjodidu. Reakční směs se míchá intenzivně 48 hodin. Ke zpracování se fáze oddělí. Organická fáze se promyje 100 ml nasyceného roztoku natriumthiosulfátu. Vodná fáze se odbarví přísadou nasyceného roztoku natriumthiosulfátu a protřepe se 100 ml ethylacetátu a 100 ml methylenchloridu. Organické fáze se sloučí, vysuší se síranem sodným a za sníženého tlaku se odpaří. K vyčištění surového materiálu se použije chromatografie na silikagelu za použití směsi methylenchlorid/methanol 9:1 jako elučního činidla poté, když byl sloupec napřed preparován směsí methylenchlorid/methanol/amoniak 90:10:0,1. Získá se 2,6 g (50 % teorie) (3RS,4RS)-[4-(1-terc.-butoxykarbonyl-3-naftalen-2-ylmethoxypiperidin-4-yl)fe - nyl]-octové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky,
MS: 476 $(M+H)^+$.

b) Roztok 150 mg (0,32 mmol) (3RS,4RS)-[4-(1-terc.-butoxykarbonyl-3-naftalen-2-ylmethoxypiperidin-4-yl)-fenyl]octové kyseliny a 55 mg (0,32 mmol) 2-amino-1-fenylethanonu v 5 ml dimethylformamidu se smísí postupně se 44,6 µl (0,32 mmol) triethylaminu a 96 mg (0,32 mmol) O-(1,2-dihydro-2-oxo-1-pyridyl)-N,N,N´,N´-tetramethyluroniumtetrafluorborátu (TPTU) a míchá se 18 hodin při teplotě místnosti. Ke zpracování se reakční směs

odpaří ve vakuu olejové vývěvy, zbytek se vyjme do 20 ml methylenchloridu a promyje se 5 ml vody. Organická fáze se vysuší síranem sodným a za sníženého tlaku se odpaří. K vyčištění surového produktu se použije chromatografie na silikagelu se směsí methylenchlorid:methanol 95:5 jako elučním činidlem. Získá se 120 mg (64 % teorie) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-[(2-oxo-2-fenyl-ethylkarbamoyl)-methyl]fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje MS: 615 $(M + Na)^+$.

c) Obdobným způsobem jako podle příkladu 22 (1) se z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-[(2-oxo-2-fenylethylkarbamoyl)methyl]fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny jako výchozí sloučeniny získá odštěpením chránicí BOC-skupiny pomocí trifluoroctové kyseliny v methylenchloridu (3RS,4RS)-2-(4-[3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-4-yl]fenyl)-N-[(2-oxo-2-fenylethyl)acetamidtrifluoracetát v podobě bílého prášku, MS: 493 $(M + H)^+$.

Příklad 37

Obdobným způsobem jako podle příkladu 36 (b až c) se získají následující sloučeniny:

1) Z (3RS,4RS)-[4-(1-terc.-butoxykarbonyl]-3-naftalen-2-ylmethoxypiperidin-4-yl)fenyl]octové kyseliny a z 3-amino-1-fenylpropan-1-onu (H. Zinner a G. Brossmann, J. Prakt. Chem. 5, str. 91, 1958) se získá terc.-butylester (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-(4-[(3-oxo-3-fenylpropylkarbamoyl)methyl] -fenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny, MS: 607 $(M + H)^+$, který po odštěpení BOC-skupiny poskytuje (3RS,4RS)-2-[4-[3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-4-yl]fenyl]-N-[(3-oxo-3-fenylpro -pyl)acetamidtrifluoracetát v podobě bílého prášku,
MS: 507 $(M + H)^+$.

2) Z (3RS,4RS)-[4-(1-terc.-butoxykarbonyl]-3-naftalen-2-ylmethoxypiperidin-4-yl)fenyl]octové kyseliny a z 2-hydroxy-1-fenylethanonu za použití 1,1-karbonyldimidazolu jako kondenzačního činidla se získá terc.-butylester (3RS,4RS)-(3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(2-oxo-2-fenylethoxykarbnonylmethyl)fe - nyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny, který po odštěpení BOC-skupiny poskytuje 2-oxo-2-fenylethylestertrifluoracetát (3RS-4RS)-[4-[3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-4-yl]fenyl]octové kyseliny v podobě bílého prášku, MS: 494 $(M + H)^+$.

3) Z (3RS,4RS)-[4-(1-terc.-butoxykarbonyl]-3-naftalen-2-ylmethoxy-piperidin-4-yl)-fenyl]-octové kyseliny a z fenolu za použití 1,1-karbonyldiimidazolu jako kondenzačního činidla se získá terc.-butylester (3RS,4RS)-3-naftalen-2-ylmethoxy)-4-(4-fenoxykarbonylmethylfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny, který po odštěpení BOC-skupiny poskytuje fenylestertrifluoracetát (3RS,4RS)-[4-[3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-4-yl]fenyl]octové kyseliny v podobě bílých krystalů, MS: 452 $(M + H)^+$.

Příklad 38

a) Roztok 100 mg (0,21 mmol) (3RS,4RS)-[4-(1-terc.-butoxykarbonyl-3-naftalen-2-ylmethoxypiperidin-4-yl]fenyl]octové kyseliny v 5 ml dimethylformamidu se smísí s 50 mg (0,31 mmol) 1,1-karbonyldiimidazolu a míchá se 1 hodinu při teplotě 50 °C. Po ochlazení na teplotu místnosti se přidá roztok 45 mg (0,33 mmol) benzamidoximu ve 2 ml dimethylformamidu a směs se míchá 1 hodinu při teplotě 50 °C. Ke zpracování se směs ochladí na teplotu místnosti a ve vakuu olejové výměvy se dimethylformamid oddestiluje. Zbytek se podrobí chromatografii na silikagelu za použití systému methylenchlorid/methanol/amoniak 98:2:0,1 jako elučního činidla. Získá se 90 mg (72 % teorie) bezamidoximesteru v podobě bezbarvé pěny, MS 594 $(M + H)^+$,
R_f: 0,68 oxid křemičitý, methylenchlorid/methanol/amoniak 95:5:0,1.

b) Na teplotě 130 °C se udržuje 18 hodin roztok 90 mg (0,15 mmol) benzamidoximesteru v 10 ml dimethylformamidu. Ke zpracování se roztok odpaří za sníženého tlaku a podrobí se chromatografii na silikagelu za použití systému hexan/ethylacetát 4:1 jako elučního činidla. Získá se 63 mg (72 % teorie) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(3-fenyl-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethyl)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje, MS: 592 $(M + NH_4)^+$.

c) Obdobným způsobem jako podle příkladu 22 (1) se získá z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(3-fenyl-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethyl)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny odštěpením BOC-skupiny trifluoroctovou kyselinou v methylenchloridu (3RS,4RS)-3-(3-naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(3-fenyl-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethyl)fenyl]piperidin-trifluoracetát v podobě bílého prášku, MS: 476 $(M + H)^+$.

Příklad 39

a) Roztok 100 mg (0,21 mmol) (3RS,4RS)-[4-(1-terc.-butoxykarbonyl-3-naftalen-2-ylmethoxypiperidin-4-yl]fenyl]octové kyseliny v 5 ml methylenchloridu se smísí při teplotě místnosti s 1 ml etherického roztoku diazomethanu a míchá se 2 hodiny. Reakční roztok se odpaří za sníženého tlaku a terc.-butylester (3RS,4RS)-[4-(4-methoxykarbonylmethyl-fenyl)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny, získaný v kvantitativním výtěžku, R_f: 0,5 (oxid křemičitý, hexan/ethylacetát 2:1) se použije bez dalšího čištění a charakterizování v následujícím stupni.

b) Roztok 102 mg (0,21 mmol) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-[4-(4-methoxykarbonylmethyl-fenyl)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v 0,5 ml hydrazinhydrátu se udržuje 18 hodin na teplotě 120 °C. Ke zpracování se reakční směs ochladí na teplotu místnosti, smísí se se 3 ml ledové vody a

extrahuje se dvakrát 5 ml methylenchloridu. Sloučené organické fáze se vysuší síranem sodným a za sníženého tlaku se odpaří. Získá se 63 mg (63 % teorie) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(4-hydrazinkarbonylmethylfenyl)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pěny. R_f: 0,22 (oxid křemičitý, methylenchlorid/methanol/amoniak =95:5:0,1).

c) Směs 60 mg (0,12 mmol) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(4-hydrazinkarbonylmethylfenyl)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny a 27,7 µl (0,12 mmol) triethylortobenzoátu v 5 ml ethanolu se vaří 18 hodin pod zpětným chladičem. Po vychladnutí se směs odpaří za sníženého tlaku a zbytek se podrobí chromatografii na silikagelu za použití systému hexan/ethylacetát 2:1 jako elučního činidla. Získá se 30 mg (44 % teorie) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(5-fenyl-[1,3,4]oxadiazol-2-ylmethyl)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podohě bezbarvé pěny,
MS: 575 $(M + H)^+$.

d) Obdobným způsobem jako podle příkladu 22 (1) se získá z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(5-fenyl-[1,3,4]oxadiazol-2-ylmethyl)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny odštěpením BOC-skupiny pomocí trifluoroctové kyseliny v methylenchloridu (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(5-fenyl-[1,3,4]oxadiazol-2-ylmethyl)-fenyl]-piperidin-trifluoracetát v podobě bílého prášku, MS: 476 $(M + H)^+$.

Příklad 40

a) Do roztoku 80 mg (0,17 mmol) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(2-kyanoethyl)fenyl]-(3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny (příklad 35) v 10 ml toluenu se injekční stříkačkou přidá 70 mg (0,51 mmol) fenylmagnesiumchloridu. Reakční směs se vaří 3 hodiny pod zpětným chladičem, pak se ochladí na teplotu místnosti a hydrolyzuje se 4 ml 1N chlorovodí-

kové kyseliny. Pak se směs míchá jednu hodinu při teplotě 80 °C, ochladí se na teplotu místnosti a dvakrát se extrahuje ethylacetátem. Spojené organické fáze se vysuší síranem sodným a za sníženého tlaku se odpaří. Zbytek se podrobí chromatografii na silikagelu za použití systému methylenchlorid/methanol/amoniak 90:10:0,1 jako elučního činidla. Získaná směs (3RS,4RS)-3-[4-(3-naftalen-2-ylmethoxypiperidin-4-yl)fenyl]-1-fenylpro-pan-1-onu a (3RS,4RS)-3-[4-(3-naftalen-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-fenylpropionové kyseliny se převede obdobně jako podobně příkladu 1 (f) na odpovídající deriváty BOC a návazně se podrobí chromatografii na silikagelu za použití systému hexan/ethylacetát 2:1 jako elučního činidla. Získá se 13 mg (14 % teorie) terc.-butylester (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(3-oxo-3-fenylpropyl)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pěny. R_f: 0,38 (hexan/ethylacetát = 2:1).

b) Obdobným způsobem jako podle příkladu 22 (l) se získá z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(3-oxo-3-fenylpropyl)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny jako výchozí látky odštěpením BOC-skupiny trifluoroctovou kyselinou v methylenchloridu (3RS,4RS)-3-[4-(3-naftalen-2-ylmethoxypiperidin-4-yl)fenyl]-1-fenyl-propan-1-ontrifluoracetát v podobě bílého prášku, MS: 450 $(M + H)^+$.

Příklad 41

a) Roztok 60 mg (0,13 mmol) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(3-methoxykarbonylfenyl)-3-naftalen-2-ylmethoxypiperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 26(e)] a 0,26 ml (0,26 mmol) 1N sodného louhu ve 2 ml methanolu se míchá 18 hodin při teplotě 30 °C. Ke zpracování se reakční směs neutralizuje 1N chlorovodíkovou kyselinou a dvakrát se prootřepe s 10 ml methylenchloridu. Organické fáze se spojí, vysuší se síranem sodným a za sníženého tlaku se odpaří. Zbytek vykrystaluje ze směsi hexanu a diethyletheru. Získá se 45 mg (75 % teorie) (3RS,4RS)-3-(1-

terc.-butoxykarbonyl-3-naftalen-2-ylmethoxypiperidin-4-yl)benzoové kyseliny v podobě bezbarvých krystalů, MS: 462 (M + H)$^+$.

b) Obdobným způsobem jako podle příkladu 36 (b) se získá kondenzací (3RS,4RS)-3-(1-terc.-butoxykarbonyl-3-naftalen-2-ylmethoxypiperidin-4-yl)benzoové kyseliny s benzylaminem za použití 1,1-karbonyldiimidazolu jako kondezačního činidla terc.-butylester (3RS,4RS)-4-(3-benzylkarbamoylfenyl)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje, MS: 551 (M + H)$^+$.

c) Obdobným způsobem jako podle příkladu 22 (l) se získá odštěpením BOC-skupiny z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(3-benzylkaramoylfenyl)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-piperidin-1-karbo - xylové kyseliny (3RS,4RS)-N-benzyl-3-(3-naftalen-2-yl-methoxy)piperidin-4-yl)benzamidhydrochlorid v podobě bhílého prášku, MS: 451 (M + H)$^+$.

Příklad 42

Obdobným způsobem jako podle příkladu 22 (l) se získají odštěpením BOC-skupiny za použití kyseliny trifluoroctové v methylenchloridu následující sloučeniny:

1) Z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(4-benzylkaramoyl-fenyl)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny (3RS-4RS)-N-benzyl-4-(3-naftalen-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl)benzamid v podobě bílého prášku, MS: 453 (M + H)$^+$.

2) Z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(3-oxo-3-fenylpropylkarbamoyl)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny (3RS,4RS)-4-[3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-4-yl]-N-(3-oxo-3-fenylpropyl)-benzamidtrifluoracetát v podobě bílého prášku, MS: 493 (M + H)$^+$.

3) Z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(2-oxo-2-fenylethylkarbamoyl)fenyl]piperidin-1- karboxylové kyseliny (3RS,4RS)-4-[3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-4-yl - N-(2-oxo-2-fenylethyl)-benzamid trifluoracetát v podobě bílého prášku, MS: 479 $(M + H)^+$.

BOC-deriváty, použité jako výchozí sloučeniny, se připraví tímto způsobem:

a) Obdobným způsobem jako podle příkladu 41 (b) se získá alkalickým zmýdelněním terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(4-methoxykarbonylfenyl)-3-naftalen-2-ylmethoxypiperidin-1-karboxylové kyseliny (3RS,4RS)-4-(1-terc.-butoxykarbonyl-3-naftalen-2-ylmethoxypiperidin-4-yl)benzoová kyselina v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 461 $(M)^+$.

b) Obdobným způsobem jako podle příkladu 36 (b) se získá kondenzací (3RS,4RS)-4-(1-terc.-butoxykarbonyl-3-naftalen-2-ylmethoxypiperidin-4-yl)benzoové kyseliny s benzylamidem terc.-butylester (3RS,4RS)-4-(4-benzylkarbamoylfenyl)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pěny, MS: 551 $(M)^+$.

c) Obdobným způsobem jako podle příkladu 36 (b) se získá kondenzací (3RS,4RS)-4-(1-terc.-butoxykarbonyl-3-naftalen-2-ylmethoxypiperidin-4-yl)benzoové kyseliny se 3-amino-1-fenylpropan-1-onem terc.-butylester (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(3-oxo-3-fenylpropylkarbamoyl)fenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pěny, MS: 593 $(M + H)^+$.

d) Obdobným způsobem jako podle příkladu 36 (b) se získá kondenzací (3RS,4RS)-4-(1-terc.-butoxykarbonyl-3-naftalen-2-ylmethoxypiperidin-4-yl)benzoové kyseliny s 2-amino-1-fenylethanonem terc.-butylester (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(2-oxo-2-fenylethylkarbamoyl)fenyl]piperidin-1-karboxylové

kyseliny v podobě bezbarvé pěny, MS: 579 $(M + H)^+$.

Příklad 43

a) Roztok 1,0 g (3 mmol) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-hydroxy-4-(4-methoxykarbonylfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny ve 100 ml methanolu se smísí se 100 mg rhodia (5%) na oxidu hlinitém a po dobu pěti hodin se hydrogenuje při teplotě 50 °C za tlaku 1 MPa vodíku. Reakční směs se pak zfiltruje přes 30 g Dicalitu, filtrační pomocná látka se promyje 200 ml methanolu a získaný roztok se za sníženého tlaku odpaří. V kvantitativním výtěžku se získá směs 2:1 nebo 1:2 terc.-butylesteru (3RS-4RS)-3-hydroxy-4-(trans- a -(cis-4-methoxykarbonylcyklohexyl)-piperidin-4-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 342 $(M + H)^+$.

Postupuje se obdobným způsobem jako podle příkladu 22 (e) a (h).(1):

b) Redukcí lithiumbromhydridu se získá ze směsi 2:1 nebo 1:2 z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-hydroxy-4-(trans- a -(cis-4-methoxykarbonylcyklohexyl)piperidin-4-karboxylové kyseliny směs 2:1 nebo 1:2 terc.-butylesteru (3RS,4RS)-cis- a -trans-3-hydroxy-4-(4-hydroxymethylcyklohexyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pěny, MS: 314 $(M + H)^+$.

c) Zavedeném tritylové skupiny se získá ze směsi 2:1 nebo 1:2 terc.-butylesteru (3RS,4RS)-cis- a -trans-3-hydroxy-4-(4-hydroxymethylcyklohexyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny směs 2:1 nebo 1:2 terc.-butylesteru (3RS,4RS)-cis- a -trans.-3-hydroxy-4-(4-trityloxymethylcyklohexyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pěny, MS: 573 $(M + H)^+$.

d) Výsledkem alkylace 2-brommethylnaftalenem ze směsi 2:1 nebo 1:2 terc.-butylesteru (3RS,4RS)-cis- a -trans-3-hydroxy-4-(4-

trityloxymethyl-cyklohexyl)-piperidin-1-karboxylové kyseliny je směs 2:1 nebo 1:2 terc.-butylesteru (3RS,4RS)-cis- a -trans-3-naftalen-2-ylmethoxy)-4-(4-trityloxymethylcyklohexyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pěny, MS: 713 $(M + NH_4)^+$.

e) Ze směsi 2:1 nebo 1:2 terc.-butylesteru (3RS,4RS)-cis- a -trans-3-naftalen-2-ylmethoxy)-4-(4-trityloxymethylcyklohexyl)-piperidin-1-karboxylové kyseliny se odštěpením tritylové skupiny chlorovodíkem v methanolu získá směs 2:1 nebo 1:2 terc.-butylesteru (3RS,4RS)-cis- a -trans-3-naftalen-2-ylmethoxy)-4-(4-hydroxymethylcyklohexyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pěny, MS: 543 $(M + H)^+$.

f) Acylací směsi 2:1 nebo 1:2 terc.-butylesteru (3RS,4RS)-cis- a -trans-3-naftalen-2-ylmethoxy)-4-(4-hydroxymethylcyklohexyl)-piperidin-1-karboxylové kyseliny benzoylchloridem se získá směs 2:1 nebo 1:2 terc.-butylesteru (3RS,4RS)-cis- a -trans-4-(4-benzoyloxymethylcyklohexyl)-3-naftalen-2-ylmethoxypiperi -din-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje, MS: 558 $(M + H)^+$.

g) Odštěpením BOC-skupiny chlorovodíkem v methanolu se získá ze směsi 2:1 nebo 1:2 terc.-butylesteru (3RS,4RS)-cis- a -trans-4-(4-bezoyloxymethylcyklohexyl)-3-naftalen-2-ylmethoxy-piperidin-1-karboxylové kyseliny směs 2:1 nebo 1:2 cyklohexyl-methylesteru (3RS,4RS)-cis- a -trans-4-(3-naftalen-2-ylmethoxypiperidin-4-yl)-benzoové kyseliny v podobě bezbarvé pěny, MS: 458 $(M + H)^+$.

Příklad 44

Postupuje se obdobným způsobem jako podle příkladu 22 (a) až (c):

a) Z 1-benzyl-4-piperidonu a z 4-jodanisolu se získá 1-benzyl-4-(4-methoxy-fenyl)-piperidin-4-ol v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 298 $(M + H)^+$.

b) Z 1-benzyl-4-(4-methoxy-fenyl)-piperidin-4-olu se získá eliminací 1-benzyl-4-(4-methoxyfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin v podobě béžové pevné látky, MS: 280 $(M + H)^+$.

c) Výsledkem hydroborace 1-benzyl-4-(4-methoxy-fenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridinu je (3RS,4RS)-1-benzyl-4-(4-methoxy-fenyl)-piperidin-3-ol v podobě bezbarvých krystalů, MS: 297 $(M)^+$.

d) Do roztoku 7,38 g (24,82 mmol) (3RS,4RS)-1-benzyl-4-(4-methoxyfenyl)piperidin-3-olu ve 248 ml methylenchloridu se přikape během 10 minut při teplotě 3 až 7 °C (49,6 mmol, 2 ekv.) přibližně 1 M roztoku bromidu boritého v methylenchloridu. Tato suspense se míchá 3 hodiny při teplotě místnosti. Reakční směs se nalije na 750 ml směsi ledu a vody upravené 2 N louhem sodným na hodnotu pH 8 a třikrát se extrahuje 500 ml methylenchloridu. Organické fáze se promyjí malým množstvím vody, vysuší se síranem hořečnatým, odpaří se za sníženého tlaku a ve vysokém vakuu se vysuší. Získá se 6,42 g (3RS,4RS)-1-benzyl-4-(4-hydroxyfenyl)piperidin-3-olu v podobě bílé pěny,
MS: 283 $(M)^+$.

e) Roztok 3,0 g (10,6 mmol) (3RS,4RS)-1-benzyl-4-(4-hydroxyfenyl)piperidin-3-olu v 75 ml ethylmethylketonu se smísí postupně s 10,84 g (42,4 mmol, 4,8 ekv) rac.-2-(2-jodoethoxy)-tetrahydropyranu a 5,25 g (53 mmol, 5 ekv.) uhličitanu draselného. Tato směs se míchá 25 hodnin při teplotě 95 °C. Směs se zahustí na několik mililitrů, nalije se na 200 ml směsi ledu a vody a třikrát se extrahuje 300 ml methylenchloridu. Spojené organické fáze se promyjí jednou malým množstvím vody, vysuší se síranem hořečnatým, odpaří se za sníženého tlaku a ve vysokém vakuu se vysuší. Získaný surový produkt (11,81 g) se roz-

dělí chromatografií na silikagelu za použití jako elučního činidla systému methylechlorid/methanol 99:1 a získá se 3,2 g (73 % teorie) směsi (3RS,4RS)-1-benzyl-4-[4-[2-[(RS)- a -[(SR)-tetrahydropyran-2-yloxy]ethoxyfenyl]piperidin-3-olu v podobě bezbarvého oleje, R_f: 0,55 (oxid křemičitý, methylenchlorid/methanol =9:1).

f) Obdobným způsobem jako podle příkladu 22 (i) se získá alkylací směsi (3RS,4RS)-1-benzyl-4-[4-[2-[(RS)- a -[(SR)-tetrahydropyran-2-yloxy]ethoxyfenyl]piperidin-3-olu za použití 2-brommethylnaftalenu směs (3RS,4RS)-1-benzyl-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-[2-[(RS)- a -[(SR)-tetrahydropyran-2-yloxy]ethoxyfenyl]piperidinu v podobě bezbarvého oleje, R_f: 0,46 (oxid křemičitý, methylenchlorid/ethylacetát =1:1).

g) Obdobným způsobem jako podle příkladu 25 (a) se získá odštěpením benzylové skupiny za použití 2,2,2-trichlorethylesteru chlormravenčí kyseliny a uhličitanu draselného směs 2,2,2-trichlorethylesteru (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-[2-[(RS)- a -[(SR)-tetrahydropyran-2-yloxy]ethoxyfenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje, MS: 653,3, 655 $(M + H)^+$.

h) Roztok 500 mg (0,785 mmol) směsi 2,2,2-trichlorethylesteru (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-[2-[(RS)- a -[(SR)-tetrahydropyran-2-yloxy]ethoxyfenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny v 10 ml methanolu se smísí s 1 ml vody a 1,120 g (5,888 mmol) mohohydrátu p-toluensulfonové kyseliny. Tato suspense se míchá 1,5 hodiny při teplotě místnosti, pak za sníženého tlaku se zahustí na poloviční objem a čtyřikrát se extrahuje methylenchloridem proti vodě. Organické fáze se promyjí vždy jednou nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým, odpaří se za sníženého tlaku a ve vysokém vakuu se vysuší. Surový produkt (465 mg) se dělí na silikagelu za pou-

žití systému methylenchlorid/methanol 9:1 jako elučního činidla. Získá se 344 mg (79 % teorie) 2,2,2-trichlorethylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(2-hydroxyethoxy)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmetho - xy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého, amorfního prášku, MS: 569,3, 571 $(M + NH_4)^+$.

i) Obdobným způsobem jako podle příkladu 24 (m) se získá z 2,2,2-trichlorethylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(2-hydroxyethoxy)-fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny a z pyridin-2-karbonylazidu 2,2,2-trichlorethylester (3RS-4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(2-hydroxyethoxy)fenyl]pi - peridin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje, MS: 672,2, 674 $(M + H)^+$.

j) Obdobným způsobem jako podle příkladu 25 (b) se získá z 2,2,2-trichlorethylesteru (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(2-pyridin-2-ylkarbamoyloxyethoxy)fenyl]piperidin-1-kar - boxylové kyseliny se zinkem v ledové octové kyselině ethylester (3RS,4RS)-2-[4-(3-naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-4-yl]fenoxy]pyridin-2-yl-karbaminové kyseliny.

Příklad 45

Obdobným způsobem jako podle příkladu 25 (b) se získají následující sloučeniny:

1) Z 2,2,2-trichlorethylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(2-karbamoyloxy-ethoxy)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny (3RS,4RS)-2-[4-(3-naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-4-yl]fenoxy]ethylester karbaminové kyseliny v podobě bezbarvého oleje, MS: 421 $(M + H)^+$.

2) Z 2,2,2-trichlorethylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(2-morfolin-4-ylkarbonyloxy)ethoxy)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny ethylester (3RS,4RS)-2-[4-(3-naftalen-3-ylmethoxy)piperidin-4-yl]-fenoxy]morfolin-4-karboxylové ky-

seliny, v podobě bezbarvého oleje, MS: 491 $(M + H)^+$.

3) Z 2,2,2-trichlorethylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(methoxyfenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny (3RS-4RS)-4-(4-methoxy-fenyl)-3-naftalen-2-ylmethoxy)-piperidin, v podobě bezbarvého oleje, MS: 348 $(M + H)^+$.

4) Ze směsi 2,2,2-trichlorethylesteru (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-[2-[(RS)- a -[(SR)-tetrahydro-pyran-2-yloxy]ethoxy]fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny při současném odštěpení THP-skupiny (3RS,4RS)-2-[4-[3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-4-yl]-fenoxy]-ethanol v podobě bezbarvé amorfní pevné látky, MS: 378 $(M + H)^+$.

Deriváty, použité jako výchozí sloučeniny, se připraví tímto způsobem:

a) Obdobným způsobem jako podle příkladu 24 (m) se získá z 2,2,2-trichlorethylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(2-hydroxyethoxy)-fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny a z natriumkyanátu 2,2,2-trichlorethylester (3RS,4RS)-4-[4-(2-karbamoylethoxy)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje. R_f: 0,28 (oxid křemičitý, methylenchlorid/aceton =1:1).

b) Roztok 250 mg (0,56 mmol) 2,2,2-trichlorethylesteru (3RS-4RS)-4-[4-(2-hydroxyethoxy)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)pi - peridin-1-karboxylové kyseliny ve 20 ml toluenu se postupně smísí s 250 ml (2,8 mmol, 5,0 ekv.) morfolin-4-karbonylchloridu, 375 mg (3,08 mmol, 5,5 ekv.) 4-dimethylaminopyridinu a 200 µl (0,075 mmol), 0,13 ekv.) dibutylcíndiacetátu. Tato směs se vaří 64 hodin pod zpětným chladičem. V průběhu reakce se znovu přidá 125 ml (1,40 mmol, 5,0 ekv.) morfolin-4-karbonylchloridu a 188 mg (1,56 mmol, 2,3 ekv.) 4-dimethylaminopyridinu a vaří se dalších 24 hodin pod zpětným chladičem. Reakční

xy-4-(4-hydroxyfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny, 20,8 g (91,8 mmol, 6,0 ekv.) 2-(3-chlorpropyl)-2-fenyl-[1,3]dioxolanu (J.Med.Chem. 34, str. 12, 1991), 14,6 g (105,5 mmol, 6,9 ekv.) uhličitanu draselného a 2,0 g (0,012 mmol, 0,078 ekv.) jodidu draselného v 50 ml ethylmethylketonu se míchá 60 hodin při teplotě 100 °C v uzavřené tlakové nádobě. Reakční směs se nalije na směs ledu a vody a třikrát se extrahuje ethylacetátem. Organické fáze se promyjí vždy jednou vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým, zahustí se za sníženého tlaku a vysuší se ve vysokém vakuu. Žlutý olej (25,72 g) se dělí na silikagelu za použití jako elučního činidla gradientu 4:1 až 1:1 systému hexan:ethylacetát. Získá se 5,34 g (72 % teorie) bílého krystalického terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-hydroxy-4-(4-[3-(2-fenyl-[1,3]dioxolan-2-yl)propoxy]-fenyl]-piperidin-1-karboxylové kyseliny, MS: 484 $(M + H)^+$.

d) Obdobným způsobem jako podle příkladu 22 (i) se získá alkylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-hydroxy-4-(4-[3-(2-fenyl-[1,3]dioxolan-2-yl)propoxy]-fenyl]-piperidin-1-karboxylové kyseliny 2-brommethylnaftalenem terc.-butylester (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-(4-[3-(2-fenyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-propoxy]-fenyl]-piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bílých krystalů, MS: 624 $(M + H)^+$.

e) Roztok 193 mg (0,31 mmol) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-naftalen-2-ylmethoxy-4-[4-[3-(2-fenyl-[1,3]dioxolan-2-yl)pro - poxy]fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny ve 3 ml tetrahydrofuranu a 3 ml 2N chlorovodíkové kyseliny se míchá 12 hodin při teplotě místnosti a 24 hodin při teplotě 50 °C. Nato se směs nalije na směs 1:1 vody a nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a třikrát se extrahuje ethylacetátem. Organické fáze se promyjí vždy vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým, za sníženého tlaku se zahustí a vysuší se ve vysokém vakuu. Bezbarvý olej (165 mg) se oddělí na silikagelu za použití jako elučního činidla sys-

směs ochlazená na teplotu místnosti se nalije na směs ledu a vody, míchá se 5 minut a třikrát se extrahuje methylenchloridem. Organické fáze se promyjí jednou vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým, odpaří se za sníženého tlaku a ve vysokém vakuu se suší. Surový produkt se rozdělí na silikagelu za pomoci směsi hexanu a acetonu 9:1 jako elučního činidla. Získá se 42 mg (14 % teorie) 2,2,2-trichlorethylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(2-morfolin-4-ylkarbonyloxy)-ethoxy)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje, MS: 665,3, 667 $(M + H)^+$.

c) Obdobným způsobem jako podle příkladu 12 (b) se získá alkylací (3RS,4RS)-1-benzyl-4-(4-methoxy-fenyl)-piperidin-3-olu (příklad 44(c)) 2-brommethylnaftalenem (3RS,4RS)-1-benzyl-4-(4-methoxyfenyl)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin v podobě béžové pevné látky, MS: 437 $(M)^+$. Navazující reakce s chlormravenčí kyselinou poskytuje 2,2,2-trichlorethylester (3RS-4RS)-4-(4-methoxyfenyl)-3-(naftalen-2-yl-methoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě zažloutlého oleje, MS: 539, 541 $(M + NH_4)^+$.

Příklad 46

a) Obdobným způsobem jako podle příkladu 2 (e) se získá hydrogenolytickým odštěpením benzylové skupiny z (3RS,4RS)-1-benzyl-4-(4-hydroxyfenyl)piperidin-3-olu [příklad 44(d)] (3RS-4RS)-4-(4-hydroxyfenyl)piperidin-3-ol v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 194 $(M + H)^+$.

b) Obdobným způsobem jako podle příkladu 22 (g) se získá ze 4-(4-hydroxyfenyl)piperidin-3-olu zavedením BOC-skupiny terc.-butylester (3RS,4RS)-4-(4-hydroxyfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pěny, MS: 237 $(M + C_4H_8)^+$.

c) Směs 4,5 g (15,3 mmol) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-hydro-

tému 9:1 methylenchlorid/methanol (extrakce proti objemově 5 % koncentrovaného hydroxidu amonného). Získá se 127,4 mg (82 % teorie) (3RS,4RS)-4-[4-(3-naftalen-2-ylmethoxypiperidin-4-yl)-fenoxy]-1-fenylbutan-1-onu v podobě bezbarvého oleje,
MS: 502 $(M + Na)^+$.

Příklad 47

Obdobným způsobem jako podle příkladu 46(d až e), popřípadě 3(c až e) se získají následující sloučeniny:

1) Z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-hydroxy-4-[4-[3-(2-fenyl-[1,3]dioxolan-2-yl)propoxy]fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny se získá alkylací 5-brommethyl-benzo[b]thiofenem terc.-butylester (3RS,4RS)-3-benzo[b]thiofen-5-ylmethoxy-4-[4-[3-(2-fenyl-[1,3]dioxolan-2-yl)propoxy]fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny, MS: 630 $(M + H)^+$v podobě světle žluté pryskyřice. Výsledkem odštěpení BOC-skupiny a acetalové skupiny je (3RS-4RS)-4-[4-[3-(benzo[b]thiofen-5-ylmethoxypiperidin-4-yl]feno - xy]-1-fenylbutan-1-on v podobě bezbarvé pryskyřice,
MS: 486 $(M +H)^+$.

2) Z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-hydroxy-4-[4-[3-(2-fenyl-[1,3]dioxolan-2-yl)propoxy]fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny se získá alkylací 5-(chlormethyl)indanem terc.-butylester (3RS,4RS)- 3-(indan-5-ylmethoxy)-4-[4-[3-(2-fenyl-[1,3]dioxo - lan-2-yl)propoxy]fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny, MS: 614 $(M +H)^+$ v podobě světle žluté pryskyřice. Výsledkem odštěpení BOC-skupiny a acetalové skupiny je (3RS,4RS)-4-[4-[3-indan-5-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-fenoxy]-1-fenyl-butan-1-on v podobě bezbarvé pryskyřice, MS: 470 $(M +H)^+$.

3) Z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-hydroxy-4-[4-[3-(2-fenyl-[1,3]dioxolan-2-yl)propoxy]fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny se získá alkylací 3-(chlormethyl)-1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethoxy)-naftalenem terc.-butylester (3RS,4RS)-4-[4-[3-(2-fenyl-[1,3]dioxolan-2-yl)propoxy]fenyl]-3-[4-(2-trimethyl -

silanylethoxymethoxy)naftalen-2-ylmethoxy]piperidin-1-karboxylové kyseliny, MS: 770 (M + H)$^+$ v podobě bezbarvé pryskyřice. Výsledkem odštěpení BOC-skupiny a obou acetalových skupin je (3RS,4RS)-4-[4-[3-(4-hydroxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidin-4-yl]fenoxy]-1-fenyl-butan-1-on v podobě bezbarvé pryskyřice, R_f:0,17 (oxid křemičitý, methylenchlorid/methanol =9:1, extrahovaný proti 5% amoniaku).

4) Z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-hydroxy-4-(4-hydroxyfenyl)-piperidin-1-karboxylové kyseliny se získá alkylací 1-brom-4-(2-bromethyl)benzolem, obdobně jako podle příkladu 46 (c), terc.-butylester (3RS,4RS)-4-[4-[2-(4-bromfenoxy)ethoxy]fenyl]-3-hydroxypiperidin-1-karboxylové kyseliny, v podobě bezbarvé pryskyřice. Výsledkem další alkylace 2-brommethylnaftalenem je terc.-butylester (3RS,4RS)-4-[4-[2-(4-bromfenoxy)ethoxy]fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny, ze kterého se odštěpením BOC-skupiny získá (3RS,4RS)-4-[4-[2-(4-bromfenoxy)ethoxy]fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin v podobě bezbarvé pryskyřice, MS: 532, 534 (M +H)$^+$.

5) Z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-hydroxy-4-(4-hydroxyfenyl)-piperidin-1-karboxylové kyseliny se získá alkylací 2-brommethyl-5-fenyl-[1,3,4]oxadiazolem, obdobně jako podle příkladu 44 (e), terc.-butylester (3RS,4RS)-3-hydroxy-4-[4-(5-fenyl-[1,3,4]oxadiazol-2-ylmethoxy)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny, v podobě zažloutlé pevné látky. Výsledkem další alkylace 2-brommethylnaftalenem je terc.-butylester (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(5-fenyl-[1,3,4]oxadiazol)-2-ylmethoxy)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny, ze kterého se odštěpením BOC-skupiny získá (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(5-fenyl-[1,3,4]oxadiazol-2-ylmethoxy)fenyl]piperidin v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 492 (M + H)$^+$.

6) Z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-hydroxy-4-(4-hydroxyfenyl)-piperidin-1-karboxylové kyseliny se získá alkylací beta-brom-

fenetholem, obdobně jako podle příkladu 46 (c), terc.-butylester (3RS,4RS)-3-hydroxy-4-[4-(2-fenoxyethoxy)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny, MS: 414 $(M + H)^+$. Výsledkem další alkylace 2-brommethylnaftalenem je terc.-butylester (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(2-fenoxyethoxy)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny, MS: 554 $(M + H)^+$, ze kterého se odštěpením BOC-skupiny získá (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(2-fenoxyethoxy)fenyl]piperidin, MS: 454 $(M + H)^+$.

7. Z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-hydroxy-4-[4-(2-fenoxyethoxyfenyl)]piperidin-1-karboxylové kyseliny se získá alkylací 3-chlormethyl-1-(2-trimethylsilanylethoxymethoxy)naftalenem, terc.-butylester (3RS,4RS)-4-[4-(2-fenoxyethoxy)fenyl]-3-[4-(2-trimethylsilanylethoxymethoxy)naftalen-2-ylmethoxy]piperi - din-1-karboxylové kyseliny, MS: 700 $(M + H)^+$. Výsledkem odštěpení BOC-skupiny a acetalové skupiny je (3RS,4RS)-3-[4-[4-(2-fenoxyethoxy)-fenyl]-piperidin-3-yloxymethyl]-naftalen-1-ol, MS: 470 $(M + H)^+$.

Příklad 48

Do roztoku 44 mg (0,074 mmol) (3RS,4RS)-4-[4-[3-(4-hydroxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidin-4-yl]fenoxy]-1-fenylbutan-1 - onu v 1,5 ml dioxanu se injekční stříkačkou přidá roztok 18,7 mg (0,494 mmol, 6,7 ekv.) natriumborhydridu ve 0,35 ml vody. Tato směs se míchá 1,5 hodiny při teplotě místnosti. Reakční směs se pak smísí se stejným objemem ledové vody a 2N chlorovodíkovou kyselinou se upraví na hodnotu pH 1. Po 5 až 10-minutovém míchání při teplotě místnosti se hodnota pH nastaví koncentrovaným amoniakem na 9 a vodný roztok se extrahuje stejným objemovým ekvivalentem methylenchloridu. Spojené organické fáze se vysuší síranem hořečnatým, zahustí se za sníženého tlaku při teplotě 45 °C a vysuší se ve vysokém vakuu. Zahnědlá pevná látka (40,1 mg) se rozdělí na silikagelu za použití směsi methylenchloridu a methanolu 9:1 (extrakce proti

objemově 5 % koncentrovaného vodného roztoku amoniaku) jako elučního činidla. Získá se 13 mg (35 % teorie) (3RS,4RS)-3-[4-[4-(4-hydroxy-4-fenylbutoxy)fenyl]piperidin-4-yloxymethyl]naftalen-1-olu. (Konfigurace v butanolovém podílu neznámá) v podobě bezbarvého oleje, MS: 498 $(M + H)^+$.

Příklad 49

Obdobným způsobem jako podle příkladu 48 se redukcí ketonů získají následující alkoholy:

1) Z (3RS,4RS)-[4-[4-(3-indan-5-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]fenoxy]-1-fenylbutan-1-onu, směs 2:1 nebo 1:2 (RS)- a -(SR)-4-[4-[(3RS,4RS)-[4-[4-(3-indan-5-ylmethoxy)piperidin-4-yl]feno - xy]-1-fenylbutan-1-olu, v podobě bezbarvé pryskyřice,
MS: 472 $(M + H)^+$.

2) Z (3RS,4RS)-[4-[4-(3-benzo[b]thiofen-5-ylmethoxy)piperidin-4-yl]fenoxy]-1-fenylbutan-1-onu, směs (RS)- a -(SR)-4-[4-[(3RS,4RS)-(3-benzo[b]thiofen-5-ylmethoxy)piperidin-4-yl]fenoxy]-1-fenyl-butan-1-olu, v podobě bezbarvé pryskyřice,
MS: 488 $(M + H)^+$.

3) Z (3RS,4RS)-[4-[4-(3-naftalen-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-fenoxy]-1-fenylbutan-1-onu, 4-[4-[(3RS,4RS)-(3-naftalen-2-ylmethoxypiperidin-4-yl]fenoxy]-1-fenylbutan-1-ol, (konfigurace v butanolovém podílu neznámá) v podobě bezbarvé pryskyřice,
MS:482 $(M + H)^+$.

Příklad 50

a) Obdobným způsobem jako podle příkladu 22(g) se zavedením BOC-skupiny z (3RS,4RS)-4-[4-(3-naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-4-yl]fenoxy]-1-fenylbutan-1-onu získá terc.-butylester (3RS,4RS)-(3-naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(4-oxo-4-fenyl-buto - xy)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé

pevné látky MS:580 (M + H)$^+$.

b) Výsledkem redukce terc.-butylesteru (3RS,4RS)-(3-naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(4-oxo-4-fenylbutoxy)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny, obdobně jako podle příkladu 48, je terc.-butylester (3RS,4RS)-4-[4-(4-hydroxy-4-fenylbutoxy)fenyl]-3-naftalen-2-ylmethoxy-piperidin-1-karboxylové kyseliny (konfigurace v butoxy podílu neznámá) v podobě bezbarvé pevné látky, MS:582 (M + H)$^+$.

C) Výsledkem alkylace terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(4-hydroxy-4-fenylbutoxy)fenyl]-3-naftalen-2- ylmethoxypiperidin-1-karboxylové kyseliny methyljodidem, obdobně jako podle příkladu 22 (i), je terc.-butylester (3RS,4RS)-4-[4-(4-methoxy-4-fenylbutoxy)fenyl]-3-naftalen-2-ylmethoxy-piperidin-1-karboxylové kyseliny (konfigurace v butoxy podílu neznámá), v podobě bezbarvého oleje. R_f = 0,61 (oxid křemičitý, hexan/ethylacetát =2:1).

d) Obdobným způsobem jako podle příkladu 22(l) se odštěpením BOC-skupiny z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(4-methoxy-4-fenylbutoxy)fenyl)-3-naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny získá (3RS,4RS)-4-[4-(4-methoxy-4-fenylbutoxy)-fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin (konfigurace v butoxy podílu neznámá), v podobě bezbarvé pryskyřice MS:496 (M + H)$^+$.

Příklad 51

Roztok 30 mg (0,052 mmol) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(4-hydroxy-4-fenylbutoxy)fenyl]-3-naftalen-2-ylmethoxy)-piperidin-1-karboxylové kyseliny (konfigurace v butoxy podílu neznámá), 25,5 µl (0,186 mmol, 3,6 ekv.) triethylaminu a 1,7 ml methylenchloridu se postupně smísí s 21,6 µl (0,186 mmol, 3,6 ekv.) benzoylchloridu a 2 mg (0,016 mmol) 4-dimethylaminopyridinu. Tento reakční roztok se míchá 10 hodin při teplotě místnosti, pak se nalije na 5 ml vody a třikrát se extrahuje

10 ml ethylacetátu. Spojené organické fáze se vysuší síranem hořečnatým, odpaří se za sníženého tlaku a vysuší se ve vysokém vakuu. Světle žlutá pryskyřice (62 mg) se rozpustí v methanolu, znovu se zahustí a vysuší se ve vysokém vakuu. Získaný surový produkt se bez dalšího čištění a charakterizování nechá regovat způsobem podle příkladu 22 (1) s chlorovodíkem v methanolu. Hnědožlutá pryskyřice (56 mg) se rozdělí na silikagelu za použití směsi methylechloridu a methanolu 95:5 (extrakce proti objemově 5 % koncentrovaného amoniaku) jako elučního činidla. Získá se 15 mg (50 % teorie) 4-[4-[(3RS,4RS)]-3-naftalen-2-ylmethoxypiperidin-4-yl]fenoxy]-1-fenylbutylesteru benzoové kyseliny (konfigurace v butanolovém podílu neznámá), v podobě bezbarvé pryskyřice, MS: 586 $(M + H)^+$.

Příklad 52

Směs 600 mg (0,962 mmol) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-[3-(2-fenyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-propoxy]fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny ve 3,0 ml methylenchloridu a 433 mg (1,92 mmol, 2,0 ekv.) bromidu zinečnatého se míchá 4 hodiny při teplotě místnosti. Reakční směs se nalije na vodu a extrahuje se třikrát ethylacetátem. Oganické fáze se promyjí vždy jednou vodou, nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým, odpaří se za sníženého tlaku a vysuší se ve vysokém vakuu. Amorfní, světle žlutý surový produkt se rozdělí na silikagelu za použití jako elučního činidla systému methylechlorid/methanol/amoniak 95:5:0,1. Získá se 355 mg (71 % teorie) (3RS,4RS)-3-naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-[3-(2-fenyl-[1,3]dioxolan-2-yl)propoxy]fenyl]piperidinu v podobě bezbarvé pryskyřice, MS: 524 $(M + H)^+$.

Příklad 53

a) Obdobným způsobem jako podle příkladu 44 (e až f)) se získá alkylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-hydroxy-4-(4-hydroxyfe-

nyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny 2-(2-jodethoxytetrahydropyranem směs terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-hydroxy-4-[4-[2-[(RS)- a -(SR)]-tetrahydropyran-2-yloxy]ethoxy]fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě žlutého oleje, R_f: 0,45 (oxid křemičitý, hexan/ethylacetát =1:1).

b) Obdobným způsobem jako podle příkladu 22 (i) se získá alkylací směsi terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-hydroxy-4-[4-[2-[(RS)- a -(SR)]-tetrahydropyran-2-yloxy]ethoxy]fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny 2-brommethylnaftalenem směs terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy-4-[4-[2-[(RS)- a -(SR)]-tetrahydropyran-2-yloxy]ethoxy]fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 579 $(M + H)^+$.

c) Roztok 1,99 g (3,54 mmol) směsi terc.-butylesteru (3RS-4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy-4-[4-[2-[(RS)- a -(SR)]-tetrahydropyran-2-yloxy]ethoxy]fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny v 11,3 ml methanolu se míchá 5 minut s 11,3 ml 2N chlorovodíkovou kyselinou v methanolu při teplotě místnosti. Reakční směs se nalije na 200 ml směsi ledu a nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a třikrát se extrahuje ethylacetátem. Organické fáze se promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým, odpaří se za sníženého tlaku a suší se ve vysokém vakuu. Žlutá pryskyřice (1,80 g) se překrystaluje z hexanu. Získá se 950 mg (56 % teorie) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy-4-[4-[2-hydroxyethoxy)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1- karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 478 $(M + H)^+$.

d) Obdobným způsobem jako podle příkladu 22 (k) se získá acylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(2-hydroxyethoxyfenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-piperidin-1-karboxylové kyseliny 4-chlorbenzoylchloridem terc.-butylester (3RS,4RS)-4-[4-[2-(4-chlorbezoyloxy]ethoxy]fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje,

MS: 616 (M + H)$^+$.

e) Obdobným způsobem jako podle příkladu 22 (1) se získá odštěpením BOC-skupiny z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-[2-(4-chlorbenzoyloxy)ethoxy]fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny (3RS,4RS)-2-[4-(3-naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-4-yl)fenoxylethylester hydrochlorid 4-chlorbenzoové kyseliny, v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 516 (M + H)$^+$.

Příklad 54

Obdobným způsobem jako příkladu 22(1) se odštěpením BOC-skupiny získají následující sloučeniny:

1) Z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-[2-(4-methoxybenzyloxy)ethoxy]fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny (3RS,4RS)-2-[4-[3-naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-4-yl]fenoxylethylesterhydrochlorid 4-methoxybenzoové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 512 (M + H)$^+$.

2) Z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-[2-(2-chlorbenzoyloxy)ethoxy]fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny (3RS,4RS)-2-[4-(3-naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-4-yl]-fenoxylethylesterhydrochlorid 2-chlorbenzoové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 516 (M + H)$^+$.

3) Z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-[2-benzyloxyethoxy]-fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny (3RS,4RS)-2-[4-(3-naftalen-2-yloxy)piperidin-4-yl]fenoxyl-ethylester benzoové kyseliny v podobě amorfní pevné látky, MS: 340 (M-naftylmethyl)$^+$.

4) Z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-[2-(2-benzoyloxymethyl-benzyloxy)ethoxy]fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny (3RS,4RS)-2-[4-[3-(naftalen-2-ylmethoxy)-

piperidin-4-yl]fenoxylethylesterhydrochlorid 2-benzoyloxymethyl benzoové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky,
MS: 616 (M + H)$^+$.

5) Z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-[2-fenylsulfanylethoxy]fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-[2-fenylsulfanylethoxy]fenyl]piperidinhydrochlorid v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 470 (M + H)$^+$.

6. Z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-[2-fenylsulfonylethoxy]fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-[2-fenylsulfonylethoxy]fenyl]piperidin v podobě zažloutlé pěny,
MS: 502 (M + H)$^+$.

7. Z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-[2-benzoylaminoethoxy]-fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny (3RS,4RS)-N-[2-[4-[3-naftalen-2-yloxy)piperidin-4-yl]fenoxylethylbenzamid v podobě amorfní bezbarvé pevné látky,
MS: 481 (M + H)$^+$.

8) Z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(2-[1,2,4]triazol-1-ylethoxy)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(2-[1,2,4]-triazol-1-yl-ethoxy)fenylpiperidinhydrochlorid v podobě bílého prášku, MS: 428 (M + H)$^+$.

9) Z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(2-benzoloxyethoxy)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny (3RS,4RS)-4-[4-(2-benzyloxy-etoxy)fenyl-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin, MS: 468 (M + H)$^+$.

Deriváty BOC, použité jako výchozí sloučeniny, se připraví tímto způsobem:

chlorkarbonylbenzylesterem benzoové kyseliny terc.-butylester (3RS,4RS)-4-[4-[2-(2-benzoylethyl]benzyloxyethoxy]fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 716 $(M + H)^+$.

e) Obdobným způsobem jako podle příkladu 33 (a) se získá z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(2-hydroxyethoxyfenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny a z difenylsulfidu terc.-butylester (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(2-fenylsulfanylethoxy)fenyl]piperidin-1- karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 570 $(M + H)^+$.

f) Obdobným způsobem jako podle příkladu 33 (c) se získá oxidací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(2-fenylsulfanylethoxy-fenyl]-piperidin-1-karboxylové kyseliny terc.-butylester (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(2-fenylsulfonylethoxy)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pěny, MS: 619 $(M + NH_4)^+$.

g) Roztok 478 mg (1,00 mmol) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(2-hydroxyethoxyfenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny a 93 ml mesylchloridu v 5 ml pyridinu se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti. Nato se reakční roztok nalije na 50 ml směsi vody a ledu a extrahuje se třikrát methylenchloridem. Organické fáze se promyjí dvakrát vodou, vysuší se síranem hořečnatým, odpaří se za sníženého tlaku a suší se ve vysokém vakuu. Získá se 569 mg surového terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(2-methylsulfonyloxyethoxyfenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-piperidin-1-karboxylové kyseliny, který se bez dalšího čištění a chrakterizování použije v následujícím stupni.

h) Směs 569 mg surového terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(2-methylsulfonyloxy-ethoxy-fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny, a 650 mg natriumazidu ve 20 ml dimethylsulfoxidu se míchá 3,5 hodiny při teplotě 80 °C. Reak-

a) Roztok 150 mg (0,314 mmol) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(2-hydroxyethoxyfenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny, 3,7 mg (0,031 mmol) , 0,1 ekv.) 4-dimethylaminopyridinu, 65,9 mg (0,375 mmol, 1,2 ekv.) 4-methoxybenzoylchloridu a 51,7 µl triethylaminu v 10 ml methylenchloridu se míchá 15 hodin při teplotě místnosti. Reakční roztok se nalije na 50 ml směsi ledu a vody a třikrát se extrahuje ethylacetátem. Organické fáze se promyjí vždy jednou vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým, odpaří se za sníženého tlaku a vysuší se ve vysokém vakuu. Surový produkt se rozdělí na silikagelu za použití jako elučního činidla systému hexan/aceton 95:5. Získá se 104 mg (51 % teorie) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-[2-(4-methoxybenzyloxy)-ethoxy]fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje, MS: 612 $(M + H)^+$.

b) Obdobným způsobem jako podle příkladu 22 (k) se získá acylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(2-hydroxyethoxyfenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny 2-chlorbenzoylchloridem terc.-butylester (3RS,4RS)-4-[4-[2-(2-chlorbezoyloxy]ethoxy]fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě žlutého oleje,
MS: 616 $(M + H)^+$.

c) Obdobným způsobem jako podle příkladu 22 (k) se získá acylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(2-hydroxyethoxyfenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny benzoylchloridem terc.-butylester (3RS,4RS)-4-[4-(2-benzoyloxyethoxy)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě amorfní pevné látky,
R_f: 0,61 (oxid křemičitý hexan/aceton=95:5).

d) Obdobným způsobem jako podle příkladu 22 (k) se získá acylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(2-hydroxy-ethoxyfenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny 2-

ční roztok se nalije na 50 ml směsi vody a ledu a extrahuje se třikrát ethylacetátem. Organické fáze se promyjí vodou, vysuší se síranem hořečnatým, odpaří se za sníženého tlaku a suší se ve vysokém vakuu. Žlutý olej (670 mg) se rozdělí na silikagelu za použití jako elučního činidla systému 9:1 hexan/ethylacetát. Získá se 271 mg (54 % teorie přes oba stupně) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(2-azidoethoxyfenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 503 $(M + H)^+$.

i) Směs 115,9 mg (0,231 mmol) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(2-azidoethoxyfenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny, 87,4 mg (0,330 mmol, 1,43 ekv.) trifenylfosfinu a 6,1 µl (6,1 mg, 0,339 mmol, 1,47 ekv.) deionizované vody se míchá 4 hodiny při teplotě místnosti. Přidají se 3 ml octové kyseliny a směs se míchá 17 hodin při teplotě místnosti. Reakční směs se nalije na 50 ml směsi vody a ledu, alkalizuje se nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje se třikrát ethylacetátem. Organické fáze se promyjí vždy jednou vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a za sníženého tlaku se suší ve vysokém vakuu. Získá se 192,3 mg surového terc.-butylesteru (3RS-4RS)-4-[4-(2-aminoethoxyfenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny, který se bez dalšího čištění použije v další reakci. R_f: 0,10 (oxid křemičitý, methylenchlorid/aceton = 95:5 + 0,1 % amoniaku).

j) Roztok 192,4 mg surového terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(2-aminoethoxyfenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1karboxylové kyseliny ve 3 ml methylenchloridu se smísí při tepotě 0 °C s 51,7 ml triethylaminu a s 64,9 mg (0,462 mmol, 2,0 ekv.) benzoylchloridu a míchá se 0,75 hodiny při teplotě 0 °C a 3 hodiny při teplotě místnosti. Reakční směs se nalije na směs vody a ledu, alkalizuje se nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje se třikrát ethylacetátem. Organické

fáze se promyjí vždy jednou vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a za sníženého tlaku se suší ve vysokém vakuu. Bezbarvý olej se rozdělí na silikagelu za použití jako elučního činidla systému 95:5 methylchlorid/aceton. Získá se 44,9 mg (33 % teorie) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(2-benzoylaminoethoxyfenyl]-3-(naftalen-2-yl-methoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě žlutého oleje, MS: 581 $(M + H)^+$.

k) Roztok 110 mg (0,2 mmol) surového terc.-butylesteru (3RS-4RS)-4-[4-(2-methylsulfonyloxyethoxyfenyl]-3-(naftalen-2-yl-methoxy)-piperidin-1-karboxylové kyseliny v 5 ml dimethylformamidu se smísí se 70 mg (1,0 mmol) sodné soli 1,2,4-triazolu a reakční směs se udržuje 6 hodin na teplotě 100 °C. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti a dimethylformamid se oddestiluje ve vakuu olejové vývěvy. Zbytek se vyjme do methylenchloridu, promyje se 2 ml vody, organická fáze se vysuší síranem sodnám a za sníženého tlaku se odpaří se. Zbytek se podrobí chromatografii na silikagelu za použití jako elučního činidla systému 95:5:0,1 methylenchlorid/methanol/amoniak. Získá se 90 mg (85 % teorie) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(2-[1,2,4]triazol-1-ylethoxy)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje, MS: 529 $(M + H)^+$.

l) Obdobným způsobem jako podle příkladu 3 (c) se získá alkylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(2-hydroxyethoxy)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny benzylbromidem terc.-butylester (3RS,4RS)-4-[4-(2-benzyloxyethoxy)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny MS: 568 $(M + H)^+$.

Příklad 55

Obdobným způsobem jako podle příkladu 22(l) se získají

následující sloučeniny:

1) Z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-[2-(2-chlormethylbenzoyloxyethoxy)fenyl]-3-[4-(2-trimethylsilanylethoxymethoxy)-naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny se současným odštěpením BOC-skupiny a acetalové skupiny získá (3RS-4RS)-2-(4-[3-(4-hydroxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidin-4-yl]-fenoxyethylester 2-chlormethylbenzoové kyseliny v podobě bezbarvého oleje.

2) Z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-[2-benzoyloxyethoxy)fenyl]-3-[4-(2-methoxybenzyloxy)naftalen-2-ylmethoxy]piperidin-1-karboxylové kyseliny se získá (3RS,4RS)-2-(4-[3-[4-(2-methoxybenzyloxy)naftalen-2-ylmethoxy]piperidin-4-yl]-fenoxy]ethylesterhydrochlorid benzoové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 618 $(M + H)^+$.

3) Z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-[2-benzyloxy-ethoxy)fenyl]-3-(4-benzyloxy-naftalen-2-ylmethoxy]-piperidin-1-karboxylové kyseliny se získá (3RS,4RS)-4-[4-(2-benzyloxy)ethoxy)fenyl]-3-(4-benzyloxynaftalen-2-ylmethoxy]piperidin.
MS: 574 $(M + H)^+$.

Deriváty BOC, použité jsko výchozí látky, se připraví tímto způsobem:

a) Obdobným způsobem jako podle příkladu 44 (e) se získá alkylací směsi terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-hydroxy-4-[4-[2-(RS)- a -[(SR)-tetrahydropyran-2-yloxy]ethoxy]fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny chlorfenyl-1-(2-trimethylsilanylethoxymethoxy)-naftalenem směs terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-[2-(RS)- a -[(SR)-tetrahydropyran-2-yl]-ethoxy]-fenyl]-3-[4-(2-trimethylsilanylethoxymethoxy]naftalen-2-ylmethoxy]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje,
MS: 725 $(M + NH_4)^+$.

b) Obdobným způsobem jako podle příkladu 53 (c) se získá ze směsi terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-[2-(RS)- a -[(SR)-tetrahydropyran-2-yl]ethoxy]fenyl]-3-[4-(2-trimethylsilanyletho - xymethoxy)naftalen-2-ylmethoxy]piperidin-1-karboxylové kyseliny terc.-butylester (3RS,4RS)4-[4-(2-hydroxyethoxy)fenyl]-3-[4-(2-trimethylsilanylethoxymethoxy]naftalen-2-ylmethoxy]piperidin-1-karboxylové kyseliny, v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 624 $(M + H)^+$.

c) Obdobným způsobem jako podle příkladu 22 (k) se získá acylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(2-hydroxyethoxyfenyl]-3-[4-(2-trimethylsilanylethoxymethoxy)naftalen-2-ylmethoxy]piperidin-1-karboxylové kyseliny 2-chlormethylbenzoylchloridem terc.-butylester (3RS,4RS)-4-[4-[2-(2-chlormethyl-benzoyloxy)-ethoxy]fenyl]-3-[4-(2-trimethylsilanylethoxymethoxy)naftalen - 2-ylmethoxy]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 776 $(M + H)^+$.

d) V 7,6 ml 0,1M chlorovodíku v methanolu se rozpustí 200 mg (0,28 mmol) směsi terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-[2-(RS)-a -[(SR)-tetrahydropyran-2-yl]ethoxy]fenyl]-3-[4-(2-trimethylsilanylethoxymethoxy)naftalen-2-ylmethoxy]piperidin-1-karboxylové kyseliny a míchá se 2 hodiny při teplotě místnosti. Znovu se přidá 0,36 ml 2M chlorovodíku v methanolu a míchá se dále dvě hodiny při teplotě místnosti. Reakční roztok se nalije na zpola nasycený roztok hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje se třikrát ethylacetátem. Organické fáze se promyjí vždy jednou vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým, odpaří se za sníženého tlaku a suší se ve vysokém vakuu. Zažloutlý olej (204 mg) se rozdělí na silikagelu za použití jako elučního činidla systému 1:1 hexan/ethylacetát (extrakce proti koncentrovanému amoniaku). Získá se 111 mg (80 % teorie) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(2-hydroxyethoxyfenyl]-3-[4-hydroxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje, R_f: 0,26 (oxid

křemičitý, hexan/ethylacetát = 1:1).

e) Obdobným způsobem jako podle příkladu 44 (e) se získá alkylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-[2-hydroxyethoxyfenyl]-3-(4-hydroxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1- karboxylové kyseliny 2-methoxybenzylchloridem terc.-butylester (3RS,4RS)-4-[4-[2-hydroxyethoxy]fenyl]-3-[4-(2-methoxybenzyloxy)nafta-len-2-yl-methoxy]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje, MS: 652 $(M + K)^+$.

f) Obdobným způsobem jako podle příkladu 22 (k) se získá acylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(2-hydroxyethoxyfenyl]-3-[4-(2-methoxybenzyloxy)naftalen-2-ylmethoxy]piperidin-1-karboxylové kyseliny benzoylchloridem terc.-butylester (3RS,4RS)-4-[4-(2-benzoyloxyethoxy)-fenyl]-3-[4-(2-methoxybenzyloxy)naftalen-2-ylmethoxy]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje, MS: 736 $(M + H)^+$.

g) Obdobným způsobem jako podle příkladu 1 (g) se získá dvojnásobnou alkylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(2-hydroxyethoxy)-fenyl]-3-[4-hydroxynaftalen-2-ylmethoxy]piperidin-1-karboxylové kyseliny benzylbromidem terc.-butylester (3RS,4RS)-4-[4- (2-benzyloxy-ethoxy)fenyl]-3-[4- benzyloxynaftalen-2-ylmethoxy]-piperidin-1-karboxylové kyseliny.

Příklad 56

Obdobným způsobem jako podle příkladu 22 (l) se odštěpením BOC-skupiny a SEM-skupiny kyselinou získají následující sloučeniny:

1) Z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-[2-[4-(2-trimethylsilanylethoxymethoxy)benzoyloxy]ethoxy] -fenyl]-piperidin-1-karboxylové kyseliny se získá (3RS,4RS)-2-(4-[3-naftalen-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-fenoxy]ethylester-

hydrochlorid 4-hydroxybenzoové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 498 $(M + H)^+$.

2) Z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-[2-benzyloxyethoxy)fenyl]-3-(4- hydroxynaftalen-2-ylmethoxy]piperidin-1-karboxylové kyseliny se získá (3RS,4RS)-3-[4-[4-(2-benzyloxy)ethoxy)fenyl]-piperidin-3-yloxymethyl)naftalen-1-ol, MS: 484 $(M + H)^+$.

Deriváty BOC, použité jsko výchozí látky, se připraví tímto způsobem:

a) Obdobným způsobem jako podle příkladu 22 (l) se získá za použití N-ethyl-N´-(3- dimethylaminopropyl)karbodiimidhydrochloridu (EDC) jako kondenzačního činidla z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(2-hydroxy-ethoxy-fenyl]-3-naftalen-2-ylmethoxy)-piperidin-1-karboxylové kyseliny a ze 4-(2-trimethylsilanylethoxymethoxy)benzoové kyseliny terc.-butylester (3RS,4RS)-3-naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-[2-[4-(2-trimethylsilanylethoxymethoxy)benzoyl]ethoxy]fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě amorfní, bezbarvé pevné látky, MS: 728 $(M + H)^+$.

b) Obdobným způsobem jako podle příkladu 1 (g) se získá alkylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(2-hydroxyethoxyfenyl]-3-[4-(2-trimethylsilanylethoxymethoxy)naftalen-2-ylmethoxy]piperidin-1-karboxylové kyseliny benzylbromidem terc.-butylester (3RS,4RS)-4-[4-(2-benzyloxyethoxy)fenyl]-3-[4-hydroxynaftalen-2-ylmethoxy]-piperidin-1-karboxylové kyseliny.

Příklad 57

a) Obdobným způsobem jako podle příkladu 44 (e) se získá alkylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-hydroxy-4-[4-hydroxyfenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny rac.-2-(3-brom-propoxy)-tetrahydropyranem směs terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-hydroxy-4-[4-[3-(RS)- a -[(SR)-tetrahydro-pyran-2-yloxy]propoxy]fenyl]-

piperidin-1-karboxylové kyseliny, v podobě bezbarvé pevné látky, R_f: 0,23 (oxid křemičitý, hexan:ethylacetát=4:1).

b) Alkylací směsi terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-hydroxy-4-[4-[3-(RS)- a -[(SR)-tetrahydropyran-2-yloxy]propoxy]fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny 2-brommethylnaftalenem, obdobně jako podle příkladu 22 (i), se získá směs terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-[3-(RS)- a -[(SR)-tetrahydropyran-2-yloxy]propoxy]fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě žlutého oleje, R_f: 0,35 (oxid křemičitý, hexan/aceton = 4:1).

c) Roztok 5,22 g surové směsi terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-[3-(RS)- a -[(SR)-tetrahydropyran-2-yloxy]propoxy]fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny ve 30 ml tetrahydrofuranu a 30 ml 2N chlorovodíkové kyseliny se míchá 14 hodin při teplotě 40 °C. Tetrahydrofuran se za sníženého tlaku oddestiluje a zbylá vodná fáze se extrahuje methylenchloridem, organická fáze se vysuší síranem hořečnatým, a za sníženého tlaku se rozpouštědlo oddestiluje. Získaný žlutý olej (2,9 g) se podrobí chromatografii na silikagelu za použití jako elučního činidla systému 9:1 methylenchlorid/ethylacetát. Získá se 1,08 g (34 % teorie přes oba stupně) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-hydroxypropoxy)-fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bílé amorfní pevné hmoty, MS:491 $(M)^+$.

d) Výsledkem reakce terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-hydroxypropoxy)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxy - lové kyseliny s mesylchloridem, obdobně jako podle příkladu 54 (h), je terc.-butylester (3RS,4RS)-4-[4-(3-methylsulfonyloxypropoxyfenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin- 1-karboxylové kyseliny, R_f: 0,50 (oxid křemičitý, hexan/ethylacetát = 1:1).

e) Roztok 850 mg surového terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-

methylsulfonyloxypropoxyfenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v 6,1 ml (48,98 mmol, 32,4 ekv.) 33% roztoku methylaminu v ethanolu se míchá 14 hodin při teplotě místnosti. Nato se roztok odpaří za sníženého tlaku. Žlutá pevná látka (932 mg) se podrobí chromatografii na silikagelu za použití jako elučního činidla systému methylechlorid/methanol/amoniak 90:10:0,1. Získá se 610 mg (80 % teorie přes oba stupně) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-methylaminopropoxyfenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1- karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné hmoty, MS: 505 $(M + H)^+$.

f) Acylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-methylaminopropoxyfenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1- karboxylové kyseliny benzoylchloridem, obdobně jako podle příkladu 22 (k), se získá terc.-butylester (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzoylmethylaminopropoxyfenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje, MS: 609 $(M + H)^+$.

g) Obdobným způsobem jako podle příkladu 22 (l) se získá z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzoylmethylaminopropoxyfenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny odštěpením BOC-skupiny (3RS,4RS)-N-methyl-N-3-[4-[3-naftalen-2-yloxy)piperidin-4-yl]propyl]benzamid, v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 509 $(M + H)^+$.

Příklad 58

Obdobným způsobem jako podle příkladu 8 (g) se odštěpením BOC-skupiny chlorovodíkem v methanolu získají následující sloučeniny:

1) Z 2-[4-[1-terc.-butoxykarbonyl-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-4-yl]-fenoxy]ethylesteru (3RS,4RS)-nikotinové kyseliny (3RS,4RS)-2-[4-[3-naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-4-yl]fenoxy - ethylesterhydrochlorid pyridin-3-karboxylové kyseliny v podobě

bezbarvé pevné látky, MS: 483 (M + H)$^+$,

2) Z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(4-[2-(benzo[1,3]dioxol-5-karbonyloxy)ethoxy]fenyl)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny, ethylesterhydrochlorid (3RS,4RS)-2-[4-[3-naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-4-yl)-1,3-benzodioxol-5-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky,
MS: 526 (M + H)$^+$,

3) Z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-(4-[2-(thiofen-3-karbonyloxy)ethoxy]fenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny, (3RS,4RS)-2-[4-(3-naftalen-2-ylmethoxy-piperidin-4-yl)fenoxy]ethylesterhydrochlorid thiofen-3-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 488 (M + H)$^+$,

4) Z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-(4-[2-(thiofen-2-karbonyloxy)ethoxy]fenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny, ethylester hydrochlorid (3RS,4RS)-2-[4-(3-naftalen-2-ylmethoxypiperidin-4- yl)fenoxy]ethylesterhydrochlorid thiofen-2-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 488 (M + H)$^+$,

5) Z terc.-butylesteru 4-[4-[2-furan-3-karbonyloxy)ethoxy]fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin)-1-karboxylové kyseliny, 2-(3RS,4RS)-[4-(3-naftalen-2-ylmethoxypiperidin-4-yl)fenoxy]ethylesterhydrochloridfuran-3-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 472 (M + H)$^+$,

6) Z terc.-butylesteru 4-[4-[2-furan-2-karbonyloxy)ethoxy]-fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin)-1-karboxylové kyseliny 2-(3RS,4RS)-[4-(3-naftalen-2-ylmethoxypiperidin-4-yl)fenoxy]ethylesterhydrochlorid furan-2-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 472 (M + H)$^+$,

7) Ze směsi terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[2-[(RS)- a -(SR)-

methoxyfenyl-acetoxy]-ethoxy]-fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-piperidin-1-karboxylové kyseliny, směs (3RS,4RS)-2-[4-(2-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-4-yl)-fenoxylethylesterhydrobromidu (RS)- a -(SR)-methoxyfenyloctové kyseliny v podobě zahnědlé pevné látky, MS: 526 $(M + H)^+$,

8) Z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-[2-(2-methylsulfanylbenzyloxy)ethoxy]fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin -1 -karboxylové kyseliny, (3RS,4RS)-2-[4-(3-naftalen-2-ylmethoxypiperidin-4-yl)fenoxylethylesterhydrochlorid 2-methylsulfanylbenzoové kyseliny v podobě béžově zabarvené pevné látky, MS: 528 $(M + H)^+$,

9) Z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-[2-[(RS)- a -(SR)-2-methylsulfinylbenzoyloxy]ethoxy]fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy) -piperidin-1-karboxylové kyseliny, směs (RS)- a -(SR)-(3RS-4RS)-2-[4- (2-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-4-yl)fenoxylet -hylesterhydrochloridu 2-methylsulfinylbenzoové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 544 $(M + H)^+$.

BOC-deriváty, použité jako výchozí látky, se připraví obdobně jako podle příkladu 24 (1) použitím N-ethyl-N´-(3-dimethylaminopropyl)-karbodiimid hydrochloridu (EDC) jako kondenzačního činidla takto:

a) Z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(2-hydroxyethoxy)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny a z pyridin-3-karboxylové kyseliny, 2-[4-(1 terc.-buthoxykarbonyl-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-4-yl]fenoxylethylester (3RS,4RS)-nikotinové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 481 $(M + C_4H_9COO)^+$.

b) Z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(2-hydroxyethoxy)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-piperidin-1-karboxylové kyseliny a a z piperonylové kyseliny, terc.-butylester (3RS,4RS)-4-(4-(2-

ru (3RS,4RS)-4-[4-[2-[(RS)- a -(SR)-methoxyfenylacetoxy]etho - xy]fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje, MS: 648 $(M + Na)^+$.

h) Z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(2-hydroxyethoxy)-fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-piperidin-1-karboxylové kyseliny a z 2-methylsulfanylbenzoové kyseliny, terc.-butylester (3RS-4RS)-4-[4-[2-(2-methylsulfanylbenzoyloxy)ethoxy)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 628 $(M + H)^+$.

i) Do roztoku 250 mg (0,4 mmol) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-[2-(2-methylsulfanylbenzoyloxy)ethoxy]fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-piperidin-1-karboxylové kyseliny v 25 ml methanolu se přidá roztok 170 mg (0,8 mmol) natriummetaperjodátu ve 2 ml vody. Výsledná směs se míchá 8 hodin při teplotě 50 °C. Pak se rozpouštědlo oddestiluje za sníženého tlaku, zbytek se rozdělí mezi ethylacetát a vodu, organická fáze se vysuší síranem sodným a za sníženého tlaku se odpaří. Získá se 230 mg (90 % teorie) surového terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(4-[2-[(RS)- a -(SR)- 2-methylsulfinylbenzoyloxy)ethoxy]fenyl)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 644 $(M + H)^+$.

Příklad 59

Obdobným způsobem jako podle příkladu 22(l) se odštěpením BOC-skupiny získají následující sloučeniny:

1) Z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-morfolin-4-yl-propoxyfenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny, (3RS,4RS)-4-[4-(3-morfolin-4-yl-propoxyfenyl]-3-(naf - talen-2-ylmethoxy)-piperidin v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 461 $(M + H)^+$.

2) Z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-[3-(2,2-dimethylpropio-

nyloxy)propoxy]fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny, (3RS,4RS)-3-[4-(3-naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-4-yl)-fenoxy]propylester 2,2-dimethylpropionové kyseliny v podobě amorfní bezbarvé pevné látky, MS: 476 $(M + H)^+$.

3) Z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzoyloxypropoxy)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-piperidin-1-karboxylové kyseliny, (3RS,4RS)-3-[4-(3-naftalen-2-yl-methoxy)piperidin-4-yl)fenoxy]propylesterhydrochlorid benzoové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 496 $(M + H)^+$.

4) Z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(4-benzyloxyfenyl)-3-(naftalen-2-yloxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny, (3RS,4RS)-4-(4-benzyloxy-fenyl)-(3-naftalen-2-yl-oxy)piperidin v podobě amorfní pevné látky, MS: 424 $(M + H)^+$.

5) Z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(2-methoxy-benzyloxy)-4-(4-naftalen-2-ylmethoxy)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny, (3RS,4RS)-3-(2-methoxybenzyloxy)-4-(4-naftalen-2-ylmethoxy)fenyl)piperidinhydrochlorid v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 454 $(M + H)^+$.

Deriváty BOC, použité jako výchozí látky, se připraví tímto způsobem:

a) Roztok 200 mg (0,35 mmol) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-methylsulfonyloxy-propoxy)-fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-piperidin-1-karboxylové kyseliny v 1 ml ethylacetátu se smísí se 60 µl morfolinu a vaří se 3 hodiny pod zpětným chladičem. Reakční roztok se zředí 5 ml ethylacetátu a extrahuje se dvakrát 1 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Organické fáze se vysuší síranem hořečnatým, odpaří se za sníženého tlaku a suší se ve vysokém vakuu. Bezbarvý olej (169 mg) se podrobí chromatografii na silikagelu za použití ethylacetátu jako elučního činidla. Získá se 142 mg terc.-butylesteru (3RS-

4RS)-4-[4-(3-morfolin-4-ylpropoxy)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmet - hoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bílých krystalů, MS: 561 $(M + H)^+$.

b) Obdobným způsobem jako podle příkladu 22 (k) se získá acylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-hydroxy-propoxy)-fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-piperidin-1-karboxylové kyseliny chloridem kyseliny pivalinové terc.-butylester (3RS,4RS)-4-[4- [3-(2,2-dimethylpropionyloxy)propoxy]fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje, MS: 576 $(M + H)^+$.

c) Obdobným způsobem jako podle příkladu 22 (k) se získá acylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-hydroxy-propoxy)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-piperidin-1-karboxylové kyseliny benzoylchloridem terc.-butylester (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzoyl-propoxy)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje, R_f:0,84 (oxid křemičitý, hexan/ethylacetát = 1:1).

d) Směs 1,0 g (3,41 mmol) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(4-hydroxy-fenyl)-piperidin-1-karboxylové kyseliny, 471 mg (34,1 mmol, 10 ekv.) uhličitanu draselného a 607 ml (5,11 mmol, 1,5 ekv.) benzylbromidu ve 30 ml dimethylformamidu se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti a 15 hodin při teplotě 80 °C. Přidá se znovu 471 mg (34,1 mmol, 10 ekv.) uhličitanu draselného a 607 ml (5,11 mmol, 1,5 ekv.) benzylbromidu a směs se míchá dalších 6 hodin při teplotě 80 °C. Reakční směs, ochlazená na teplotu místnosti, se vlije na směs ledu a vody a extrahuje se třikrát 250 ml ethylacetátu. Organické fáze se promyjí vždy jednou vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým, odpaří se za sníženého tlaku a suší se ve vysokém vakuu. Žlutý olej (1,82 g) se podrobí chromatografii na silikagelu za použití jako elučního činidla systému hexan:ethylacetát 4:1 až 3:2. Získá se 620 mg (72 % teorie)

terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(4-benzyloxyfenyl)-3-hydroxypiperidin-1-karboxylové kyseliny, přičemž výtěžek po překrystalování ze směsi methylenchlorid/hexan je 361 mg (28 % teorie) bílých krystalů, MS: 383 $(M)^+$.

e) Obdobným způsobem jako podle příkladu 22 (i) se získá alkylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(4-benzyloxyfenyl)-3-hydroxypiperidin-1-karboxylové kyseliny 2-brommethylnaftalenem terc.-butylester (3RS,4RS)-4-(4-benzoyloxyfenyl)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé, amorfní pevné látky, MS: 523 $(M)^+$.

f) Obdobným způsobem jako podle příkladu 14 se získá alkylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-hydroxy-4-(4-hydroxyfenyl)-piperidin-1-karboxylové kyseliny 2-brommethylnaftalenem v přítomnosti uhličitanu draselného terc.-butylester (3RS,4RS)-4-[4-(naftalen-2-ylmethoxy)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 434 $(M + H)^+$.

g) Obdobným způsobem jako podle příkladu 3(c) se získá alkylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-hydroxy-4-(4-naftalen-2-ylmethoxy)fenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny 2-methoxybenzylchloridem terc.-butylester (3RS,4RS)-3-(2-methoxy-benzyloxy)-4-[4-naftalen-2-ylmethoxy)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 554 $(M + H)^+$.

Příklad 60

Obdobným způsobem jako podle příkladu 25(b) se odštěpením 2,2,2-trichlorethylkarbamátu zpracováním zinkem v ethylacetátu získají následující sloučeniny:

1) Z 2,2,2-trichlorethylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-karbamoyloxypoxy)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny 3-(4-[3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-4-yl]fenoxy)-

propylester (3RS,4RS)karbaminové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 435 (M + H)$^+$.

2) Z 2,2,2-trichlorethylesteru (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-{4-[3-(pyridin-2-ylkarbamoyloxy)propoxy]fenyl}piperidin-1-karboxylové kyseliny 3-{4-[3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-4-yl]fenoxy}propylester (3RS,4RS)pyridin-2-ylkarbaminové kyseliny v podobě bezbarvého oleje, MS: 512 (M + H)$^+$.

3) Z 2,2,2-trichlorethylesteru (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-[4-(3-(2-pyridin-2-ylkarbamoyloxyethoxy]fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny (3RS,4RS)-2-[3-[3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-4-yl]fenoxy]ethylester pyridin-2-yl-karbaminové kyseliny v podobě bezbarvého oleje, MS: 498 (M + H)$^+$.

4) Z 2,2,2-trichlorethylesteru (3RS,4RS)-4-[3-(2-karbamoyloxyethoxy)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1- karboxylové kyseliny (3RS,4RS)-2-[3-[3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-4-yl]fenoxy]ethylester karbaminové kyseliny v podobě bezbarvé amorfní pevné látky, MS: 421 (M + H)$^+$.

5) Ze směsi 2,2,2-trichlorethylesteru (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[3-[2-[(RS)- a -[(SR)tetrahydropyran-2-yloxy]ethoxy]fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny při současném odštěpení THP-skupiny, (3RS,4RS)-2-[3-[3-(naftalen-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]fenoxy]ethanol v podobě bezbarvé amorfní pevné látky, MS: 378 (M + H)$^+$.

6) Z 2,2,2-trichlorethylesteru (3RS,4RS)-4-[3-(2-benzoyloxyethoxy)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny (3RS,4RS)-2-[3-(3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-4-yl]fenoxy]ethylester benzoové kyseliny v podobě bezbarvé amorfní pevné látky, MS: 482 (M + H)$^+$.

7) Z 2,2,2-trichlorethylesteru (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-{3-[3-(pyridin-2-ylkarbamoyloxy)propoxy]fenyl}piperi-

din-1-karboxylové kyseliny 3-(3-[3-(naftalen-2-yl-methoxy)piperidin-4-yl]fenoxy)propylester (3RS,4RS)-pyridin-2-yl-karbaminové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 512 $(M + H)^+$.

8) Z 2,2,2-trichlorethylesteru (3RS,4RS)-4-[3-(4-(benzoyloxybutoxy)fenyl)-3- (naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny, (3RS,4RS)-4-[3-[3-(naftalen-2-yloxy)piperidin-4-yl]-fenoxy]butylester benzoové kyseliny v podobě bezbarvé amorfní pevné látky, MS: 510 $(M + H)^+$.

2,2,2-Trichlorethylkarbamáty, použité jako výchozí látky, se připraví následujícím způsobem:

Postupuje se obdobným způsobem jako podle příkladu 22 (a až c) Wos:

a) Z 1-benzyl-4-piperidonu a 3-jodanisolu se získá 1-benzyl-4-(3-methoxyfenyl)piperidin-4-ol v podobě bezbarvé pevné látky, R_f: 0,18 (oxid křemičitý, methylenchlorid/ethylacetát = 1:1). Výsledkem navazující eliminace p-toluolsulfonovou kyselinou je 1-benzyl-4-(3-methoxyfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 279 $(M)^+$. Výsledkem následující hydroborace je 1-benzyl-4-(3-methoxyfenyl)piperidin-3-ol v podobě bezbarvého prášku, MS: 297 $(M)^+$.

Dále se postupuje obdobně jako podle příkladu 44 (d až i):

b) Štěpením methyletheru bortribromidem v methylenchloridu se získá z 1-benzyl-4-(3-methoxyfenyl)piperidin-3-olu (3RS,4RS)-1-benzyl-4-(3-hydroxyfenyl)piperidin-3-ol v podobě světle žluté pevné látky, MS:283 $(M)^+$. Alkylací rac.-2-(2-jodethoxy)tetrahydropyanem v přítomnosti uhličitanu draselného, vznikne směs (3RS,4RS)-1-benzyl-4-[3-[2-[(RS)- a -[(SR)tetrahydropyran-2-yloxy]ethoxy]fenyl]piperidin-3-olu v podobě bezbarvého oleje, MS: 410 $(M - H)^+$. Obdobně jako podle příkladu 22 (i) se

navazující alkylací 2-brommethylnaftalenem získá směs (3RS-4RS)-1-benzyl-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[3-[2-[(RS)- a -[(SR)tetrahydropyran-2-yloxy]ethoxy]fenyl]piperidinu v podobě bezbarvého oleje, MS: 552 $(M)^+$. Obdobným způsobem jako podle příkladu 25 (a) se odštěpením benzylové skupiny pomocí trichlorethylesteru 2,2,2-chlormravenčí kyseliny a uhličitanu draselného získá směs 2,2,2-trichlorethylesteru (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[3-[2-[(RS)- a -[(SR)tetrahydropyran-2-yloxy]ethoxy]fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny, R_f: 0,6 (oxid křemičitý, methylenchlorid/ethylacetát = 2:1). Odštěpením THP skupiny za použití p-toluensulfonové kyseliny se získá 2,2,2-trichlorethylester (3RS,4RS)-4-[3-(2-hydroxyethoxy)fenyl]-3-naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny. Nakonec se obdobným způsobem jako podle příkladu 24 (m) reakcí s pyridin-2-karbonylazidem získá 2,2,2-trichlorethylester (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[3-(2-pyridin-2-ylkarbamoyloxy]ethoxy]fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny. R_f: 0,45 (oxid křemičitý, methylenchlorid/ethylacetát = 9:1).

c) Obdobným způsobem jako podle příkladu 44 (e) se získá alkylací (3RS,4RS)-1-benzyl-4-(4-hydroxyfenyl)piperidin-3-olu rac.-2-(3-brompropoxy)tetrahydropyranem (3RS,4RS)-1-benzyl-4-[4-[3-[(RS)- a -[(SR)tetrahydropyran-2-yloxy]propoxy]fenyl]-piperidin-3-ol v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 426 $(M + H)^+$. Výsledkem následené alkylace 2-brommethylnaftalenem podle příkladu 12 (b) je (3RS,4RS)-1-benzyl-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-[3-[(RS)- a -[(SR)tetrahydropyran-2-yloxy]propoxy]fenyl]-piperidin-3-ol v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 566 $(M + H)^+$. Výsledkem reakce s trichlorethylesterem 2,2,2-chlormravenčí kyseliny je 2,2,2-trichlorethylester (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-(4-[3-[(RS)- a -[(SR)tetrahydropyran-2-yloxy]propoxy]fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 672 $(M + Na)^+$. Odštěpením THP-skupiny toluensulfonovou kyselinou obdobně jako podle příkladu 44 (h) se získá 2,2,2-trichlorethylester (3RS,4RS)-4-[4-(3-hydroxypropo-

xy)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 583 $(M + NH_4)^+$. Nakonec se obdobným způsobem jako podle příkladu 24 (m) reakcí s natriumisokyanátem získá 2,2,2-trichlorethylester (3RS,4RS)-4-[4-(3-karbamoyloxypropoxy)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 609 $(M + H)^+$.

d) Obdobným způsobem jako podle příkladu 24 (m) se získá reakcí 2,2,2-trichlorethylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-hydroxypropoxy)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny s pyridin-2-karbonylazidem 2,2,2-trichlorethylester (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-[3-pyridin-2-ylkarbamoyloxypropoxy)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky.

e) Obdobným způsobem jako podle příkladu 24 (m) se získá reakcí 2,2,2-trichlorethylesteru (3RS,4RS)-4-[3-(2-hydroxyethoxy)-fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny s natriumisokyanátem 2,2,2-trichlorethylester (3RS,4RS)-4-[3-[2-karbamoyloxyethoxy)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky. R_f: 0,40 (oxid křemičitý, methylenchlorid/methanol = 9:1).

f) Obdobným způsobem jako podle příkladu 22 (k) se získá acylací 2,2,2-trichlorethylesteru (3RS,4RS)-4-[3-(2-hydroxyethoxy)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny benzoylchloridem 2,2,2-trichlorethylester (3RS,4RS)-4-[3-[2- benzoyloxyethoxy)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje.

g) Obdobným způsobem jako podle příkladu 14 se získá alkylací (3RS,4RS)-1-benzyl-4-(3-hydroxyfenyl)piperidin-3-olu rac.-2-(3-brompropoxy)tetrahydropyranem v přítomnosti uhličitanu draselného směs diastereomerních racemátů (3RS,4RS)-1-benzyl-

4-(3-[3-tetrahydropyran-2-yloxy)propoxy]fenyl]piperidin-3-olu v podobě bezbarvého oleje, R_f: 0,38 (hexan/aceton=1:1). Výsledkem následené alkylace 2-brommethylnaftalenem podle příkladu 12 (b) je směs diastereomerních racemátů (3RS,4RS)-1-benzyl-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-(3-[3-tetrahydropyran-2-yl - oxy)propoxy]fenyl]piperidinu v podobě bezbarvého oleje, MS: 566 $(M + H)^+$. Výsledkem následné reakce s 2,2,2-trichlorethylesterem chlormravenčí kyseliny obdobně jako v příkladu 12 (c) je směs diastereomerních racemátů 2,2,2-trichlorethylesteru (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-(3-[3-tetrahydropyran-2 - yloxy)propoxy]fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny, který se bez dalšího čištění a charakterizování nechá reagovat s p-toluensulfonovou kyselinou, obdobně jako podle příkladu 53 (c), s 2,2,2-trichlorethylesterem (3RS,4RS)-4-(3-[3-hydroxypropoxy]fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny. Nakonec se získá reakcí s pyridin-2-karbonylazidem, obdobně jako podle příkladu 24 (m), 2,2,2-trichlorethylester (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-(3-[3- pyridin-2-ylkarbamoyloxy)propoxy]fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje, R_f: 0,55 (oxid křemičitý, methylenchlorid/ethylacetát = 1:1).

h) Obdobným způsobem jako podle příkladu 14 se získá alkylací (3RS,4RS)-1-benzyl-4-(3-hydroxyfenyl)piperidin-3-olu rac.-2-(4-brombutoxy)tetrahydropyranem (S.W. Baldwin a kol., J. Org. Chem. 50, str. 4432 až 4439, 1985) a dále, jak popsáno v odstavci (g), se získá 2,2,2-trichlorethylester (3RS,4RS)-4-[3-(4-hydroxybutoxy)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1 - karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky, R_f: 0,50 (methylenchlorid/ethylacetát = 9:1). Výsledkem následné acylace benzoylchloridem, obdobně jako v příkladu 22(k), je 2,2,2-trichlorethylester (3RS,4RS)-4-[3-(4-benzoyloxybutoxy)fenyl]-3-(nftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky, R_f: 0,85 (oxid křemičitý, methylenchlorid/ethylacetát = 95:5).

Příklad 61

Obdobným způsobem jako podle příkladu 10(b) se odštěpením BOC-skupiny bromidem zinečnatým v nethylenchloridu získají následující sloučeniny:

1) Z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(2-oxo-2-fenyletoxy)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny (3RS,4RS)-2-[4-[3-(naftalen-2-yloxy)piperidin-4-yl]fenoxy]-1-fenylethanonhydrobromid v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 452 $(M + H)^+$,

2) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(2-benzoyloxyethoxy)fenyl]-3-(2-methoxybenzyloxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny (3RS,4RS)-2-[4-[3-(2-methoxybenzyloxy)piperidin-4-yl]fenoxyethylesterhydrochlorid benzoové kyseliny v podobě béžově zbarvené pevné látky, MS: 462 $(M + H)^+$,

3) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-([1,3]dioxolan-2-ylmethoxy)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny (3RS,4RS)-4-(4-([1,3]dioxolan-2-ylmethoxyfenyl)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin, v podobě zažloutlé pevné látky, MS: 420 $(M + H)^+$,

Deriváty BOC, použité jako výchozí látky, se připraví následujícím způsobem:

a) Obdobným způsobem jako podle příkladu 14 se získá alkylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-hydroxy-4-(4-hydroxyfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny allylbromidem v přítomnosti uhličitanu draselného terc.-butylester (3RS,4RS)-4-(4-allyloxyfenyl)-3-hydroxypiperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky o teplotě tání 113 °C (hexan).

b) Obdobným způsobem jako podle příkladu 3(c) se získá alkylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(4-allyloxyfenyl)-3-hydroxy-

piperidin-1-karboxylové kyseliny 2-brommethylnaftalenem terc.-butylester (3RS,4RS)-4-(4-allyloxyfenyl)-3-naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje, MS: 474 $(M + H)^+$.

c) Směs 400 mg (0,8 mmol) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(4-allyloxyfenyl)-3-naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1- karboxylové kyseliny, 0,2 ml triethylaminu, 0,5 ml vody a 78 mg tris-(trifenylfosfin)rhodium(I)chloridu v 10 ml ethanolu se míchá jednu hodinu při teplotě zpětného toku. Částečně vytvořený terc.-butylester (3RS,4RS)-4-(4-hydroxyfenyl)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny (30 % teorie), MS: 434 $(M + H)^+$, se chromatograficky oddělí a použije se v dalším stupni.

d) Obdobným způsobem jako podle příkladu 14 se získá alkylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(4-hydroxyfenyl)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny fenacylbromidem v přítomnosti uhličitanu draselného terc.-butylester (3RS-4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy-4-[4-(2-oxo-2-fenylethoxy)fenyl]-piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě zažloutlé pevné látky, MS: 551 $(M)^+$.

e) Způsobem obdobným jako v příkladu 3(c) se získá alkylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-hydroxy-4-[4-[2-[(RS)- a -[(SR)-tetrahydropyran-2-yloxy]ethoxy]fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 53(a)] methoxybenzylchloridem terc.-butylester (3RS,4RS)-3-(2-methoxybenzyloxy)-4-(4-[2-[(RS)- a -[(SR)-tetrahydropyran-2-yloxy]ethoxy]fenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje.

f) Obdobným způsobem jako podle příkladu 53(c) se získá odštěpením THP-etheru z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(2-methoxybenzyloxy)-4-(4-[2-[(RS)- a -[(SR)-tetrahydropyran-2-yloxy]ethoxy]fenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny terc.-butylester

v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 252 (M-naftylmethyl)$^+$.

Terc.-butylester (3RS,4RS, 5SR))-4-(4-chlorfenyl)-3-naftalen-2-ylmethoxy-5-propylpiperidin-1-karboxylové kyseliny, použitý jako výchozí sloučenina, se připraví následujícím způsobem:

a) Obdobným způsobem jako popsal A. Ziering (J. Org. Chen. 22, str. 1521 až 1528, 1957) k výrobě piperidin-4-onů z odpovídajících esterů kyseliny akrylové reakcí s methylaminem nebo s benzylaminem, reakcí s ethylesterem nebo s methylesterem kyseliny akrylové, cyklizací a nakonec dekarbalkoxylací se získá z ethylesteru 2-propylakrylové kyseliny a z methylaminu (3RS)-1-methyl-3-propylpiperidin-4-on v podobě bezbarvého oleje, R_f:0,38 (oxid křemičitý, methylenchlorid/methanol=95:5).

b) Do roztoku 25,68 g (134 mmol) 1-brom-4-chlorbenzenu v terc.-butylmethyletheru, ochlazeného na teplotu -78 °C, se během 30 minut přikape 83,8 ml (134 mmol) n-butyllithia (1,6 N v hexanu). Po ukončení přísady se roztok míchá jednu hodinu při teplotě -78 °C. Přikape se roztok 10,41 g (67,05 mmol) (3RS)-1-methyl-3-propylpiperidin-4-onu ve 100 ml terc.-butylmethyletheru při teplotě -70 až -65 °C. Roztok se míchá dvě hodiny při teplotě -78 °C. Ke zpracování se reakční směs vlije na led, směs se vnese do dělovací nálevky a organická fáze se oddělí. Vodná fáze se extrahuje ethylacetátem, načež se spojené organické fáze vysuší síranem sodným a za sníženého tlaku se odpaří. K čištění se surový produkt podrobí chromatografii na silikagelu za použití jako elučního činidla systému methylenchlorid/methanol/amoniak 95:5:0,1. Získá se 15,9 g (88 % teorie) (3RS,4RS)- a (3RS,4SR)-4-(4-chlorfenyl)-1-methyl-3-propylpiperidin-4-olu v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 267 (M)$^+$.

c) Roztok 13,68 g (51,06 mmol) (3RS,4RS)- a (3RS,4SR)-4-(4-

(3RS,4RS)-4-[4-[2-hydroxyethoxy)fenyl]-3-(2-methoxybenzyloxy)-piperidin-1-karboxylové kyseliny.

g) Obdobným způsobem jako podle příkladu 22(k) se získá acylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(2-hydroxyethoxyfenyl]-3-(2-methoxybenzyloxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny terc.-butylester (3RS,4RS)-4-[4-(2-benzoyloxyethoxy)fenyl)-3-(2-methoxybenzyloxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé viskosní tekutiny, MS: 562 $(M + H)^+$.

h) Obdobným způsobem jako podle příkladu 14 se získá alkylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-hydroxy-4-(4-hydroxyfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny 2-brommethyl-1,3-dioxolanem v přítomnosti uhličitanu draselného terc.-butylester (3RS,4RS)-4-[4- ([1,3]dioxolan-2-ylmethoxy)fenyl]-3- hydroxypiperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky o teplotě tání 136 až 137 °C (hexan).

i) Obdobným způsobem jako podle příkladu 3(c) se získá alkylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-([1,3]dioxolan-2-ylmethoxy)fenyl]-3-hydroxypiperidin-1-karboxylové kyseliny 2-brommethylnaftalenem terc.-butylester (3RS,4RS)-4-[4-([1,3]dioxolan-2-ylmethoxy)fenoxy]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 520 $(M + H)^+$.

Příklad 62

Roztok 210 mg (0,425 mmol) terc.-butylesteru (3RS,4RS,5SR)-4-(4-chlorfenyl)-3-naftalen-2-ylmethoxy-5-propylpiperidin-1-karboxylové kyseliny v 18 ml methanolu se smísí s 12 ml 1N chlorovodíkové kyseliny a míchá se přes noc při teplotě 50 °C. Pak se roztok za sníženého tlaku odpaří, zbytek se vyjme do teplého toluenu a znovu se odpaří, přičemž se produkt začne vysrážet. Získá se 153 mg (84 % teorie) (3RS,4RS, 5SR))-4-(4-chlorfenyl)-3-naftalen-2-ylmethoxy-5-propylpiperidinhydrochloridu

chlorfenyl)-1-methyl-3-propylpiperidin-4-olu v 67 ml trifluoroctové kyseliny se vaří 18 hodin pod zpětným chladičem. Reakční roztok se za sníženého tlaku odpaří. Zbytek se rozdělí mezi nasycený roztok uhličitanu sodného a ether, oddělená vodná fáze se extrahuje etherem a spojené organické fáze se vysuší síranem sodným a za sníženého tlaku se odpaří. K vyčištění surového produktu a k oddělení isomerních olefinů se použije chromatografie na silikagelu za použití jako elučního činidla systému methylenchlorid/methanol 96:4. Získá se 9,71 g (76 % teorie) (RS)-4-(4-chlorfenyl)-1-methyl-3-propyl-1,2,3,6-tetrahydropyridinu, MS: 249 $(M)^+$ a 1,74 g 4-(4-chlorfenyl)-1-methyl-5-propyl-1,2,3,6-tetrahydropyridinu v podobě zažloutlého oleje, MS: 248 $(M - H)^+$.

d) Do suspense 9,7 g (39 mmol) (RS)-4-(4-chlorfenyl)-1-methyl-3-propyl-1,2,3,6-tetrahydropyridinu v 80 ml 1,2-dimethoxyethanu se lopatkou přidá 2,23 g (60 mmol) natriumborhydridu tak, aby teplota nestoupla nad 35 °C. Pak se přikape během 45 minut 13,2 ml bortrifluoridetherátu, rozpuštěného v 15 ml 1,2-dimethoxyethanu, a reakční směs se pak míchá dvě hodiny při teplotě místnosti. Postupně se pomalu přikape roztkok 15,65 g (277 mmol) hydroxidu draselného, rozpuštěného v 60 ml vody, při teplotě 30 °C a během 15 minut 11,22 ml 30% vodného roztoku peroxidu vodíku, přičemž se teplota zvýší na 40 °C. Pak se směs vaří 2,5 hodiny pod zpětným chladičem. Ke zpracování se vychladlá reakční směs zfiltruje přes dicalit a promyje se ethylacetátem. Získaný roztok se smísí vždy se 100 ml ethylacetátu a vody, organická fáze se oddělí a vodná fáze se pak dodatečně extrahuje 100 ml ethylacetátu. Spojené organické fáze se vysuší síranem sodným a za sníženého tlaku se odpaří. K vyčištění surového produktu se použije chromatografie na silikagelu se systémem methylenchlorid/methanol 95:5 jako elučním činidlem. Získá se 8,64 g (73 % teorie) (3RS,4RS,5SR)-4-(4-chlorfenyl)-1-methyl-5-propylpiperidin-3-olu v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 267 $(M)^+$.

e) Směs 7,19 g (26,85 mmol) (3RS,4RS,5SR)-4-(4-chlorfenyl)-1-methyl-5-propylpiperidin-3-olu, 5,96 g (80,7 mmol) uhličitanu lithného a 14,22 g (67,1 mmol) 2,2,2-trichlorethylesteru kyseliny chlormravenčí ve 200 ml toluenu, se míchá 8 hodin při teplotě 105 °C. Ke zpracování se vychladlá reakční směs smísí s vodným roztokem uhličitanu sodného a s ethylacetátem. Organická fáze se oddělí, vysuší se síranem sodným a za sníženého tlaku se odpaří. K vyčištění surového produktu se použije chromatografie na silikagelu za použití jako elučního činidla systému methylenchlorid/hexan 1:1. Získá se 13,05 g (80 % teorie) 2,2,2-trichlorethylesteru (3RS,4SR,5SR)-4-(4-chlorfenyl)-3-propyl-5-(2,2,2-trichlorethoxykarbonyloxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny, v podobě zažloutlého oleje, MS: 621 $(M + NH_4)^+$.

f) Směs 13,05 g (21,6 mmol) 2,2,2-trichlorethylesteru (3RS-4SR,5SR)-4-(4-chlorfenyl)-3-propyl-5-(2,2,2-trichlorethoxykarbonyloxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny a 14,5 g zinku ve 200 ml ledové kyseliny octové se zpracovává 15 hodin ultrazvukem. K dokončení reakce se opět přidá 5 g zinku a ultrazvuk se nechá působit po dalších 5 hodin. Ke zpracování se zinek odsaje, zbytek se promyje ledovou kyselinou octovou a roztok se za sníženého tlaku odpaří k suchu. Zbytek se rozdělí mezi 1N louh sodný a ethylacetát, oddělená vodná fáze se znovu extrahuje ethylacetátem a nakonec se spojené organické fáze odpaří za sníženého tlaku. Získaný surový produkt se nechá vykrystalovat z diethyletheru a získá se 3,0 g (55 % teorie) (3RS,4RS,5SR)-4-(4-chlorfenyl)-5-propylpiperidin-3-olu v podobě bezbarvých krystalů, MS: 253 $(M)^+$. K vyčištění se matečný louh podrobí chromatografii na silikagelu za použití jako elučního činidla systému methylenchlorid/methanol/amoniak 90:10:0,1. Získá se dalších 1,1 g (20 % teorie) (3RS,4RS,5SR)-4-(4-chlorfenyl)-5-propylpiperidin-3-olu.

g) Roztok 3,05 g (12,0 mmol) (3RS,4RS,5SR)-4-(4-chlorfenyl)-5-propylpiperidin-3-olu ve 20 ml dimethylformamidu se při teplo-

tě 0 °C smísí s 1,34 g (13,2 mmol) triethylaminu a 3,02 g (13,8 mmol) di-terc.-butyldikarboxylátu a 15 minut se míchá při teplotě místnosti. Dimethylformamid se oddestiluje ve vakuu olejové vývěvy zbytek se k vyčištění podrobí chromatografii na silikagelu za použití jako elučního činidla systému methylenchlorid/methanolu 99:1. Získá se 3,92 g (92 % teorie) terc.-butylesteru (3RS,4RS,5SR)-4-(4-chlorfenyl)-3-hydroxy-5-propylpiperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 297 (M - C_4H_8).

h) Do roztoku 200 mg (0,56 mmol) terc.-butylesteru (3RS,4RS-5SR)-4-(4-chlorfenyl)-3-hydroxy-5-propylpiperidin-1-karboxylové kyseliny a 188 mg (0,85 mmol) 2-brommethylnaftalenu v 10 ml dimethylformamidu se přidá 37 mg (0,85 mmol) natriumhydridu (55% disperse v bílém oleji) a reakční směs se pět hodin míchá při teplotě místnosti. Pro zpracování se reakční směs destiluje ve vakuu olejové vývěvy, zbytek se rozdělí mezi vodu a ether, načež se oddělená vodná fáze protřepe pětkrát vždy s 50 ml etheru. Spojené etherové extrakty se promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem sodným a za sníženého tlaku se odpaří. K vyčištění se surový produkt podrobí chromatografii na silikagelu za použití systému toluen/ethylacetát 96:4 jako elučního činidla. Získá se 215 mg (77 % teorie) terc.-butylesteru (3RS,4RS,5SR)-4-(4-chlorfenyl)-3-naftalen-2-ylmethoxy-5-propylpiperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje, MS: 494 $(M + H)^+$.

Příklad 63

Obdobným způsobem jako podle příkladu 62 se získají následující sloučeniny:

1) Z terc.-butylesteru (3RS,4RS,5SR)-4-(4-chlorfenyl)-3-(4-methoxybenzyloxy)-5-propylpiperidin-1-karboxylové kyseliny (3RS,4RS,5SR)-4-(4-chlorfenyl)-3-(4- methoxybenzyloxy)- 5-pro-

pylpiperidin v podobě zažloutého oleje, MS: 252 (M-methoxybenzyl)$^+$.

2) Z terc.-butylesteru (3RS,4RS,5SR)-4-(4-chlorfenyl)-3-(1-ethyl-1H-benzimidazol-2-ylmethoxy)-5-propylpiperidin- 1-karboxylové kyseliny (3RS,4RS,5SR)-4-(4-chlorfenyl)- 3-(1-ethyl-1H-benzimidazol-2-ylmethoxy)-5-propylpiperidinhydrochlorid v podobě bezbarvé pevné látky, MS 412 (M + H)$^+$.

Deriváty BOC, použité jako výchozí látky, se získají tímto způsobem:

Obdobným způsobem jako podle příkladu 62 (h) se získá alkylací terc.-butylesteru (3RS,4RS,5SR)-4-(4-chlorfenyl)-3-hydroxy-5-propylpiperidin-1-karboxylové kyseliny 4-methoxybenzylchloridem terc.-butylester (3RS,4RS,5SR)-4-(4-chlorfenyl)-3-(4-methoxybenzyloxy)-5-propylpiperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky, MS 416 (M - C_4H_9)$^+$.

Obdobným způsobem jako podle příkladu 62 (h) se získá alkylací terc.-butylesteru (3RS,4RS,5SR)-4-(4-chlorfenyl)-3 -hydroxy-5-propylpiperidin-1-karboxylové kyseliny 2-chlormethyl-1-ethyl-1H-benzoimidazolem (Acta Pol. Pharm. 34 (4), str. 359 až 369, 1977) terc.-butylester (3RS,4RS,5SR)-4-(4-chlorfenyl)-3-(1-ethyl-1H-benzimidazol-2-ylmethoxy)-5-propylpiperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje, MS 495 (M + H)$^+$.

Příklad 64

Obdobným způsobem jako podle příkladu 5 se získá zpracováním 2-trimethylsilanylethylesteru (3RS,4RS,5SR)-3-(4-benzyloxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-(4-fluorfenyl)-5-propylpiperidin-1-karboxylové kyseliny roztokem tetrabutylamoniumfluoridu (3RS,4RS-5SR)-3-(4-benzyloxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-(4-fluorfenyl)-5-

propylpiperidin v podobě téměř bezbarvé pevné látky,
MS 484 $(M + H)^+$.

Jako výchozí sloučenina použitý 2-trimethylsilanylethylester (3RS,4RS,5SR)-3-(4-benzyloxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-(4-fluorfenyl)-5-propylpiperidin-1-karboxylové kyseliny se získá tímto způsobem:

a) Obdobným způsobem jako podle příkladu 62 (a až d) se získá za použití (RS)-1-benzyl-3-propylpiperidin-4-onu, MS: 231 $(M)^+$ a 1-brom-4-fluorbenzenu (3RS,4RS,5SR)-1-benzyl-4-(4-fluorfenyl-5-propylpiperidin-3-ol v podobě bezbarvé pevné látky,
MS 327 $(M)^+$.

b) Obdobným způsobem jako podle příkladu 62 (h) se získá alkylací (3RS,4RS,5SR)-1-benzyl-4-(4-fluorfenyl-5-propylpiperidin-3-olu 1-benzyloxy-3-chlormethylnaftalenem (3RS,4RS,5SR)-1-benzyl-3-(4-benzyloxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-(4- fluorfenyl-5-propylpiperidin v podobě žluté pryskyřice,
MS (ISP): 574 $(M + H)^+$.

c) Obdobným způsobem jako podle příkladu 1 (d) se získá reakcí (3RS,4RS,5SR)-1-benzyl-4-(4-benzyloxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-(4-fluorfenyl)-5-propylpiperidinu s beta-trimethylsilylethylesterem chlormravenčí kyseliny (Synthesis 346, 1987) 2-trimethylsilanylethylester (3RS,4RS,5SR)-3-(4-benzyloxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-(4-fluorfenyl)-5-propylpiperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě světle žlutého sirupu MS: 628 $(M + H)^+$.

Jako výchozí sloučenina použitý 1-benzyloxy-3-chlormethylnaftalen se získá následujícím způsobem:

a) Obdobným způsobem jako podle příkladu 14 (a) se získá alkylací ethylesteru 4-hydroxynaftalen-2-karboxylové kyseliny (J. Agric. Chem Soc. Japan 24, str. 313, 1950) benzylbromidem

ethylester 4-benzyloxynaftalen-2-karboxylové kyseliny v podobě téměř bezbarvé pevné látky, R_f:0,53 (oxid křemičitý, hexan/ethylacetát = 4:1).

b) Redukcí ethylesteru 4-benzyloxynaftalen-2-karboxylové kyseliny, obdobným způsobem jako podle příkladu 7 (b), se získá (4-benzyloxynaftalen-2-yl)methanol v podobě bezbarvé pevné látky, R_f:0,42 (oxid křemičitý, hexan/ethylacetát=2:1).

c) Chlorováním (4-benzyloxynaftalen-2-yl)methanolu, obdobným způsobem jako podle příkladu 7 (c), se získá 1-benzyloxy-3-chlormethylnaftalen v podobě bezbarvé pevné látky,
MS: 282 $(M)^+$.

Příklad 65

Obdobným způsobem jako podle příkladu 62 se připraví následující sloučeniny:

1) z terc.-butylesteru (3RS,4RS,5SR)-4-(4-chlorfenyl)-5-isopropyl-3-naftalen-2-ylmethoxypiperidin-1-karboxylové kyseliny (3RS,4RS,5SR)-4-(4-chlorfenyl)-5-isopropyl-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidinhydrochlorid v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 394 $(M+H)^+$;

2) z terc.-butylesteru (3RS,4RS,5SR)-4-(4-bromfenyl)-5-isobutyl-3-naftalen-2-ylmethoxypiperidin-1-karboxylové kyseliny (3RS,4RS,5SR)-4-(4-bromfenyl)-5-isobutyl-3-naftalen-2-ylmethoxypiperidinhydrochlorid v podobě bezbarvé pevné látky,
MS 310 (M-naftylmethyl)$^+$;

3) z terc.-butylesteru (3RS,4RS,5SR)-4-(4-fluorfenyl)-5-methyl-3-naftalen-2-ylmethoxypiperidin-1-karboxylové kyseliny (3RS,4RS,5SR)-4-(4-fluorfenyl)-5-methyl-3-naftalen-2-ylmethoxypiperidinhydrochlorid v podobě bezbarvé pevné látky, R_f:0,37 (oxid křemičitý, methylenchlorid/methanol/amoniak = 95:5:0,1);

4) z terc.-butylesteru (3RS,4RS,5SR)-5-benzyl-4-(4-fluorfenyl)-3-naftalen-2-ylmethoxypiperidin-1-karboxylové kyseliny (3RS,4RS,5SR)-5-benzyl-4-(4-fluorfenyl)-3-naftalen-2-ylmethoxypiperidinhydrochlorid v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 426 $(M+H)^+$.

Deriváty BOC, použité jako výchozí látky, se získají následujícím způsobem:

Postupuje se obdobným způsobem jako podle příkladu 62 (a) až (h):

a) Z ethylesteru 2-isopropylakrylové kyseliny a z methylaminu se získá (3RS)-1-methyl-3-isopropylpiperidin-4-on v podobě bezbarvého oleje; MS: 155 $(M)^+$. Reakcí s 1-brom-4-chlorbenzenem se získá (3RS,4RS)- a (3RS,4SR)-4-(4-chlorfenyl)-3-isopropyl-1-methylpiperidin-4-ol v podobě bezbarvé pevné látky; MS: 267 $(M)^+$. Následnou eliminací trifluoroctovou kselinou a následným chromatografickým dělením se získají oba izomerní olefiny, (RS)-4-(4-chlorfenyl)-3-isopropyl-1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin, MS: 249 $(M)^+$ a 4-(4-chlorfenyl)-5-isopropyl-1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin vždy v podobě bezbarvého oleje. Hydroborací (RS)-4-(4-chlorfenyl)-3-isopropyl-1-methyl-1-2,3,6-tetrahydropyridinu se získá (3RS,4RS,5SR)-4-(4-chlorfenyl)-5-isopropyl-1-methylpiperidin-3-ol v podobě pevné látky, MS: 267 $(M)^+$. Další reakcí s 2,2,2-trichlorethylesterem chlormravenčí kyseliny se získá 2,2,2-trichlorethylester (3RS,4RS-5SR)-4-(4-chlorfenyl)-3-isopropyl-5-(2,2,2-trichlorethoxykarbonyloxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě nažloutlého oleje; MS 619, 621, 623, 625 $(M+NH_4)^+$. Odštěpením TROC skupiny zinkem v ledové kyselině octové se získá (3RS,4RS,5SR)-4-(4-chlorfenyl)-5-isopropylpiperidin-3-ol v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 253 $(M)^+$. Zavedením BOC skupiny se získá terc.-butylester (3RS,4RS,5SR)-4-(4-chlorfenyl)-3-hydroxy-5-isopropylpiperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné lát-

ky, MS: 297 $(M-C_4H_8)^+$. Nakonec alkylací 2-brommethylnaftalenem se získá terc.-butylester (3RS,4RS,5SR)-4-(4-chlorfenyl)-5-isopropyl-3-naftalen-2-ylmethoxypiperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 437 $(M-C_4H_8)^+$.

Postupuje se obdobným způsobem jako podle příkladu 62 (a) až (h) se:

b) Z methylesteru 2-isobutylakrylové kyseliny a z benzylaminu se získá (3RS)-1-benzyl-3-isobutylpiperidin-4-on v podobě nažloutlého oleje; MS: 245 $(M)^+$. Reakcí s 1,1-dibrombenzenem a následnou eliminací trifluoroctovou kselinou a následným chromatografickým dělením se získají oba izomerní olefiny, (RS)-1-benzyl-4-(4-bromfenyl)-3-isobutyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin, MS: 383 $(M)^+$ a 1-benzyl-4-(4-bromfenyl)-5-isobutyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin, vždy v podobě nahnědlého oleje. Hydroborací (RS)-1-benzyl-4-(4-bromfenyl)-3-isobutyl-1,2,3,6-tetrahydropyridinu se získá (3RS,4RS,5SR)-1-benzyl-4-(4-bromfenyl)-5-isobutylpiperidin-3-ol v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 401 $(M)^+$. Další reakcí s 2,2,2-trichlorethylesterem chlormravenčí kyseliny se získá 2,2,2-trichlorethylester (3RS,4RS-5SR)-4-(4-bromfenyl)-5-isobutyl-3-(2,2,2-trichlorethoxykarbonyloxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky; R_f 0,25 (oxid křemičitý, methylenchlorid/hexan = 1:1). Odštěpením TROC skupiny zinkem v ledové kyselině octové se získá (3RS,4RS,5SR)-4-(4-bromfenyl)-5-isobutylpiperidin-3-ol v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 311 $(M)^+$. Zavedením BOC skupiny se získá terc.-butylester (3RS,4RS,5SR)-4-(4-bromfenyl)-3-hydroxy-5-isobutylpiperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 412 $(M+H)^+$. Nakonec alkylací 2-brommethylnaftalenem se získá terc.-butylester (3RS,4RS,5SR)-4-(4-bromfenyl)-5-isobutyl-3-naftalen-2-ylmethoxypiperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pěny, MS: 552 $(M+H)^+$.

Postupuje se obdobným způsobem jako podle příkladu 62

(b) až (d):

c) Z (RS)-1-benzyl-3-methylpiperidin-4-onu a z 1-brom-4-fluorbenzenu se získá (3RS,4RS)- a (3RS,4SR)-1-benzyl-4-(4-fluorfenyl)-3-methylpiperidin-4-ol v podobě bezbarvé pevné látky; MS: 299 $(M)^+$. Následnou eliminací trifluoroctovou kselinou a následným chromatografickým dělením se získají oba izomerní olefiny, (RS)-1-benzyl-4-(4-fluorfenyl)-3-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin, MS: 281 $(M)^+$ a 1-benzyl-4-(4-fluorfenyl)-5-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridinmethyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin, MS: 281 $(M)^+$ vždy v podobě nahnědlého oleje. Hydroborací (RS)-1-benzyl-4-(4-fluorfenyl)-3-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridinu se získá (3RS,4RS,5SR)-1-benzyl-4-(4-fluorfenyl)-5-methylpiperidin-3-ol v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 299 $(M)^+$.

d) Roztok 600 mg (2 mmol) (3RS,4RS,5SR)-1-benzyl-4-(4-fluorfenyl)-5-methylpiperidin-3-olu ve 20 ml methanolu se hydrogenuje v přítomnoti 60 mg palladia na uhlí (10%) při teplotě místnosti a za tlaku okolí. Pro zpracování se katalyzátor odfiltruje, vymíchá se s teplým methanolem a znova se odfiltruje. Spojené methanolové roztoky se odpaří za sníženého tlaku. Získaný surový produkt (410 mg) se bez dalšího čištění používá v následujícím stupni. K analytickým účelům se vzorek překrystaluje ze systému ether/hexan. (3RS,4RS,5SR)-4-(4-Fluorfenyl)-5-methylpiperidin-3-olhydrochlorid se získá v podobě bezbarvých krystalů, MS 209 $(M)^+$.

e) Zavedením BOC chránící skupiny se získá z (3RS,4RS,5SR)-4-(4-fluorfenyl)-5-methylpiperidin-3- olhydrochloridu terc.-butylester (3RS,4RS,5SR)-4-(4-fluorfenyl)-3- hydroxy-5-methylpiperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje, MS: 253 $(M-C_4H_8)^+$. Nakonec alkylací 2-brommethylnaftalenem se získá terc.-butylester (3RS,4RS,5SR)-4-(4-fluorfenyl)-5-methyl-3-naftalen-2-ylmethoxypiperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 393 $(M-C_4H_8)^+$.

Postupuje se obdobným způsobem jako podle příkladu 62 62 (a) až (d) a (g) až (h):

a) Z ethylesteru 2-benzylakrylové kyseliny a z benzylaminu se získá (3RS)-1,3-dibenzylpiperidin-4-on v podobě nažloutlého oleje; MS: 279 $(M)^+$. Reakcí s 1-brom-4-fluorbenzenem se získá (3RS,4RS)- a (3RS,4SR)-1,3-dibenzyl-4-(4-fluorfenyl)piperidin-4-ol v podobě bezbarvé pevné látky; MS: 375 $(M)^+$. Následnou eliminací trifluoroctovou kselinou a následným chromatografickým dělením se získají oba izomerní olefiny, (RS)-1,3-dibenzyl-4-(4-fluorfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin v podobě žluté pevné látky, MS 357 $(M)^+$ a 1,5-dibenzyl-4-(4-fluorfenyl)-1,2-3,6-tetrahydropyridin. Hydroborací (RS)-1,3-dibenzyl-4-(4-fluorfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridinu se získá (3RS,4RS,5SR)-1,3-dibenzyl-4-(4-fluorfenyl)piperidin-3-ol v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 375 $(M)^+$. Odštěpení beznylové skupiny katalytickou hydrogenací podobně jako shora popsáno se získá (3RS-4RS,5SR)-5-benzyl-4-(4-fluorfenyl)piperidin-3-ol v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 285 $(M)^+$. Zavedením BOC skupiny se získá terc.-butylester (3RS,4SR,5SR)-3-benzyl-4-(4-fluorfenyl)-5-hydroxypiperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 329 $(M-C_4H_8)^+$. Nakonec alkylací 2-brommethylnaftalenem se získá terc.-butylester (3RS,4RS,5SR)-5-benzyl-4-(4-fluorfenyl)-3-naftalen-2-ylmethoxypiperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pěny, R_f: 0,32 (oxid křemičitý, toluen/ethylacetát = 95:5).

Příklad 66

Podobným způsobem, jako popsali A. Mann a kol. (Synth. Comm. 19(18), str. 3139 až 3142, 1989) se rozpustí 40 mg (0,08 mmol) terc.-butylester (3SR,4RS,5RS)-4-(4-chlorfenyl)-3-(1-ethylpropyl)-5-naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v 5 ml suchého methylenchloridu a smíchá se s 35 mg (0,16 mmol) bezvodého bromidu zinečnatého. Reakční směs se míchá po dobu pěti hodin při teplotě místnosti. Pro zpracování

se reakční směs zahustí za sníženého tlaku a získaný surový produkt se za účelem čištění chromatografuje na silikagelu za použití jako elučního činidla systému 90:10:0,1 methylenchlorid/methanol/amoniak. Získá se 28 mg (86 % teorie) (3SR,4RS-5RS)-4-(4-chlorfenyl)-3-(1-ethylpropyl)-5-naftalen-2-ylmetho - xy)piperidinu v podobě bezbarvého oleje, MS: 422 $(M+H)^+$.

Jakožto výchozí látka použitý terc.-butylester (3SR-4RS,5RS)-4-(4-chlorfenyl)-3-(1-ethylpropyl)-5-naftalen-2-yl-methoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny se získá podobně jako podle příkladu 62 (a) až (h) tímto způsobem:

Z methylesteru 2-(1-ethylpropyl)akrylové kyseliny a z methylaminu se získá (3RS)-3-(1-ethylpropyl)1-methylpiperidin-4-on v podobě bezbarvého oleje, MS: 183 $(M)^+$. Reakcí (3RS)-3-(1-ethylpropyl)1-methylpiperidin-4-onu s 1-brom-4-chlorbenzenem se získá (3RS,4RS)- a (3RS,4SR)-4-(4-chlorfenyl)-3-(1-ethylpropyl)-1-methylpiperidin-4-ol v podobě bezbarvé pevné látky; MS: 295 $(M)^+$. Následnou eliminací trifluoroctovou kselinou a následným chromatografickým dělením se získají oba izomerní olefiny, (RS)-4-(4-chlorfenyl)-3-(1-ethylpropyl-1-methyl-1,2-3,6-tetrahydropyridin, MS 277 $(M)^+$ a 4-(4-chlorfenyl)-5-(1-ethylpropyl-1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin v podobě bezbarvého oleje. Hydroborací (RS)-4-(4-chlorfenyl)-3-(1-ethylpropyl-1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridinu se získá (3RS,4RS,5SR)-4-(4-chlorfenyl)-5-(1-ethylpropyl)-1-methylpiperidin-3-ol v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 296 $(M+H)^+$. Reakcí s 2,2,2-trichlorethylesterem chlormravenčí kyseliny se získá 2,2,2-trichlorethylester (3SR,4RS,5RS)-4-(4-chlorfenyl)-3-(1-ethylpropyl)-5-(2,2,2-trichlorethoxykarbonyloxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje MS: 653 $(M+Na)^+$. Odštěpením TROC skupiny zinkem v ledové kyselině octové se získá (3RS,4RS,5SR)-4-(4-chlorfenyl)-5-(1-ethylpropyl)piperidin-3-ol v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 281 $(M)^+$. Zavedením BOC chránící skupiny se získá terc.-butylester (3SR,4RS,5RS)-4-(4-

chlorfenyl)-3-(1-ethylpropyl)-5-hydroxypiperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje, MS: 325 $(M-C_4H_8)^+$. Nakonec alkylací 2-brommethylnaftalenem se získá terc.-butylester (3SR,4RS,5RS)-4-(4-chlorfenyl)-3-(1-ethylpropyl)-5-hydroxypi - peridin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje, MS: 325 $(M-C_4H_8)^+$. Alkylací 2-brommethylnaftalenem se získá terc.-butylester (3SR,4RS,5RS)-4-(4-chlorfenyl)-3-(1-ethylpropyl)-5-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny, R_f: 0,41 (oxid křemičitý, toluen/ethylacetát =95:5).

Příklad 67

Obdobným způsobem jako podle příkladu 66 se získá z terc.-butylesteru (3SR,4RS,5RS)-4-(4-chlorfenyl)-3-isopropyl-5-(4-methoxybenzyloxy)piperidinkarboxylové kyseliny (3SR,4RS,5RS)-4-(4-chlorfenyl)-3-isopropyl-5-(4-methoxybenzyloxy)piperidin v podobě bezbarvého oleje, R_f: 0,21 (oxid křemičitý/methylenchlorid/methanol/amoniak =95:5:0,1).

Jakožto výchozí látka používaný terc.-butylester (3SR,4RS-5RS)-4-(4-chlorfenyl)-3-isopropyl-5-(4-methoxybenzyloxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny se připraví podobným způsobem jako podle příkladu 62 (h) alkylací terc.-butylesteru (3RS,4RS-5SR)-4-(4-chlorfenyl)-3-hydroxy-5-isopropylpiperidin-1-karboxylové kyseliny (příklad 65) 4-methoxybenzylchloridem, R_f: 0,39 (oxid křemičitý, toluen/ethylacetát = 9:1).

Příklad 68

Roztok 60 mg (0,11 mmol) terc.-butylesteru (3RS,4RS,5SR)-4-(4-bromfenyl-5-methoxymethyl-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v 5 ml methylenchloridu se smísí se 2 ml roztoku 2N kyseliny chlorovodíkové v methanolu a po dobu dvou hodin se míchá při teplotě místnosti. Pro zpracování se reakční roztok odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se překrysta-

luje z diethyletheru, čímž se získá 53 mg (98 % teorie) (3RS-4RS,5SR)-4-(4-bromfenyl-5-methoxymethyl-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidinhydrochloridu v podobě bezbarvé pevné látky,
MS: 442 $(M+H)^+$.

Jakožto výchozí látka použitý terc.-butylesteru (3RS,4RS-5SR)-4-(4-bromfenyl-5-methoxymethyl-3-(naftalen-2-ylmethoxy) -piperidin-1-karboxylové kyseliny se získá následujícím způsobem:

a) Roztok 7,45 g (33,7 mmol) (3RS,4RS)-1-benzyl-3-hydroxymethylpiperidin-4-olu (E. Jaeger a J.H. Biel, J. Org.Chem. 30(3), str. 740 až 744, 1965), 10,89 g (39,6 mmol) terc.-butyldifenylchlorsilanu, 3,44 g (50,5 mmol) imidazolu a 0,2 g (1,6 mmol) 4-dimethylaminopyridinu v 80 ml dimethylformamidu se v přítomnosti molekulového síta (0,4 nm) míchá po dobu pěti dnů při teplotě místnosti. Pro zpracování se molekulové síto odsaje a roztok se odpaří ve vakuu olejové vývěvy. Zbytek se digeruje čtyřikrát ve směsi etheru a methylenchloridu, získané roztoky se spojí, vysuší se síranem sodným a odpaří se za sníženého tlaku. Surový produkt se pro čištění chromatografuje na silikagelu za použití jako elučního činidla systému 98:2 methylenchlorid/methanol, čímž se získá 8,23 mg (53 % teorie) směsi (3RS,4RS)- a (3RS,4SR)-1-benzyl-3-(terc.-butyldifenylsilanyloxymethyl)piperidin-4-olu v podobě bezbarvého oleje,
MS: 459 $(M)^+$.

b) Roztok 2,45 g (19,33 mmol) oxalylchloridu v 60 ml methylenchloridu se ochladí na teplotu -70 °C, po kapkách se přidá 3,02 g (38,66 mmol) dimethylsulfoxidu a míchá se po dobu pěti minut při teplotě -70 °C. Přikape se roztok 8,08 g (17,6 mmol) směsi 3RS,4RS)- a (3RS,4SR)-1-benzyl-3-(terc.-butyldifenylsilanyloxymethyl)piperidin-4-olu v 15 ml methylenchloridu a

míchá se po dobu 15 minut. Při teplotě -70 °C se přikape 8,86 g (87,6 mmol) triethylaminu. Reakční směs se nechá ohřát na teplotu místnosti (přibližně 15 minut), hydrolyzuje se v ledové vodě a třikrát se extrahuje vždy 200 ml methylenchloridu. Spojené organické fáze se vysuší síranem sodným a odpaří se za sníženého tlaku. Surový produkt se pro čištění chromatografuje na silikagelu za použití jako elučního činidla methylenchloridu, čímž se získá 6,5 g (81 % teorie) (3RS)-1-benzyl-3-(terc.-butyldifenylsilanyloxymethyl)piperidin-4-on v podobě bezbarvého oleje, MS: 458 $(M+H)^+$.

c) Podobným způsobem jako podle příkladu 62 (b) se z (3RS)-1-benzyl-3-(terc.-butyldifenylsilanyloxymethyl)piperidin-4-onu a z 1,4-dibrombenzenu získá (3RS,4RS)- a/nebo (3RS,4SR)-1-benzyl-4-(4-bromfenyl)-3-(terc.-butyldifenylsilanyloxymethyl)piperidin-4-ol v podobě bezbarvé pěny, MS: 616 $(M+H)^+$.

d) Podobným způsobem jako podle příkladu 62 (c) se eliminací terc.-alkoholu a současným odštěpením silylové skupiny trifluoroctovou kyselinou získá z (3RS,4RS)- a/nebo z (3RS,4SR)-1-benzyl-4-(4-bromfenyl)-3-(terc.-butyldifenylsilanyloxymethyl)piperidin-4-olu (3RS)-[1-benzyl-4-(4-bromfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-3-yl]methanol v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 360 $(M+H)^+$.

e) Podobným způsobem jako podle příkladu 62 (d) se hydroborací (3RS)-[1-benzyl-4-(4-bromfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-3-yl]methanolu získá směs (3RS,4RS,5SR)-[1-benzyl-4-(4-bromfenyl)-5-hydroxymethylpiperidin-3-olu a (3RS,4RS)- a/nebo (3RS,4SR)-[1-benzyl-4-(4-bromfenyl)-3-hydroxymethylpiperidin-3-olu v podobě bezbarvé pěny.

f) Podobným způsobem jako podle příkladu 62 (e) se zpracováním směsi podle odstavce (d) 2,2,2-trichlorethylesterm získá směs 2,2,2-trichlorethylesteru (3RS,4RS,5SR)-4-(4-bromfenyl)-

3-(2,2,2- trichlorethoxykarbonyloxy)-5-(2,2,2-trichlorethoxy - karbonyloxymethyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny a 2,2,2-trichlorethylesteru (3RS,4RS)- a/nebo (3RS,4SR)-4-(4-bromfenyl)-4-(2,2,2-trichlorethoxykarbonyloxy)-3-(2,2,2-trichloret - hoxykarbonyloxymethyl)piperidin -1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pěny.

g) Podobným způsobem jako podle příkladu 62 (f) se reakcí směsi podle odstavce (f) se zinkem v kyselině octové získá 4:1 směs (3RS,4RS,5SR)-4-(4-bromfenyl)-5-hydroxymethylpiperidin-3-olu a (3RS,4RS)- a/nebo (3RS,4SR)-4-(4-bromfenyl)-3-hydroxymethylpiperidin-4-olu v podobě bezbarvé pěny.

h) Podobným způsobem jako podle příkladu 62 (g) se zavedením chránící BOC-skupiny a následným chromatografickým dělením směsi získá terc.-butylester (3RS,4RS,5SR)-4-(4-bromfenyl)-3-hydroxymethylpiperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé směsi, MS: 386 $(M+H)^+$ a terc.-butylester (3RS,4RS)- a/nebo (3RS,4SR)-4-(4- bromfenyl)-4-hydroxy-3-hydroxymethylpiperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky,
MS: 386 $(M+H)^+$.

i) Roztok 735 mg (1,91 mmol) terc.-butylesteru (3RS,4RS,5SR)-4-(4-bromfenyl)-3-hydroxy-5-hydroxymethylpiperidin-1-karboxy - lové kyseliny, 766 mg (2,75 mmol) trifenylchlormethanu a 324 mg (3,20 mmol) triethylaminu v 8 ml methylenchloridu se míchá po dobu 15 hodin při teplotě místnosti. Pro zpracování se reakční směs za sníženého tlaku odpaří a surový produkt se přímo chromatografuje na křemelině za použití jako elučního činidla methylenchloridu. Získá se 1,01 g (84,5 % teorie) terc.-butylesteru (3RS,4RS,5SR)-4-(4-bromfenyl)-3-hydroxy-5-trityloxymethylpiperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pěny,
MS: 646 $(M+NH_4)^+$.

j) Podobným způsobem jako podle příkladu 62 (h) se alkylací

terc.-butylesteru (3RS,4RS,5SR)-4-(4-bromfenyl)-3-hydroxy-5-trityloxymethylpiperidin-1-karboxylové kyseliny 2-brommethylnaftalenem získá terc.-butylester (3RS,4RS,5SR)-4-(4-bromfenyl)-3-naftalen-2-ylmethoxy-5-trityloxymethylpiperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pěny, MS: 785 $(M+NH_4)^+$.

k) Roztok 990 mg (1,29 mmol) terc.-butylesteru (3RS,4RS,5SR)-4-(4-bromfenyl)-3-naftalen-2-ylmethoxy-5-trityloxymethylpiperidin-1-karboxylové kyseliny a 4 ml roztoku 2N chlorovodíkové kyseliny v methanolu v 5 ml methylenchloridu se míchá po dobu 45 minut při teplotě místnosti. Pro pracování se reakční směs vlije do 40 ml nasycenbého roztoku uhličitanu sodného a tento roztok se extrahuje dvakrát vždy 40 ml methylenchloridu. Spojené organické fáze se vysuší síranem sodným a odpaří se za sníženého tlaku. Pro čištění a dělení se získaný produkt chromatografuje na silikagelu za použití jako elučního činidla nejdříve systému 98:2 methylenchlorid/methanol, čímž se získá 360 mg (54 % teorie) terc.-butylesteru (3RS,4RS,5SR)-4-(4-bromfenyl)-5-hydroxymethyl-3-naftalen-2-ylmethoxypiperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 528 $(M+H)^+$. Pak se jako elučního činidla použije systému 90:10:1 methylenchlorid/methanol/amoniak, čímž se získá (3SR,4RS,5RS)-4-(4-bromfenyl)-5-naftalen-2-ylmethoxypiperidin-3-ylmethanol v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 426 $(M+H)^+$.

l) Podobným způsobem jako podle příkladu 62 (h) se alkylací terc.-butylesteru (3SR,4RS,5RS)-4-(4-bromfenyl)-5-naftalen-2-ylmethoxypiperidin-3-ylmethanolu methyljodidem získá terc.-butylester (3RS,4RS,5SR)-4-(4-bromfenyl)-5-methoxymethyl-3-naftalen-2-ylmethoxypiperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 540 $(M+H)^+$.

Příklad 69

a) Roztok 32,5 g (163 mmol) terc.-butylesteru 4-oxopiperidin-1-karboxylové kyseliny ve 200 ml chloroformu se smíchá se 24,0

g (168 mmol) dinatriumhydrogenfosfátu a ochladí se na teplotu 5 °C. Přikape se roztok 27,9 g (175 mmol) bromu v 75 ml chloroformu v průběhu jedné hodiny, reakční směs se nechá ohřát na teplotu místnosti a míchá se po dobu 18 hodin. Reakční směs se extrahuje ledovou vodou a přidá se methylenchlorid, organická fáze se vysuší síranem hořečnatým, zfiltruje se a rozpouštědlo se oddestiluje ve vakuu vodní vývěvy. Surový produkt (38 g) se chromatografuje na silikagelu za použití jako elučního činidla methylenchloridu a ethylacetátu. Získaný produkt se překrystaluje z ethylacetátu a z n-hexanu. Získá se 19,1 g (42 % teorie) terc.-butylesteru 3-brom-4-oxopiperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě světle žluté pevné látky,
MS: 277, 279 $(M)^+$.

b) Roztok 2,78 g (10 mmol) terc.-butylesteru 3-brom-4-oxopiperidin-1-karboxylové kyseliny a 2,09 g (12 mmol) 2-merkaptomethylnaftalenu ve 100 ml absolutního acetonitrilu se smíchá s 13,8 g (100 mmol) bezvodého uhličitanu draselného a míchá se po dobu 18 hodin při teplotě místnosti. Reakční směs se zfiltruje, filtrát se vlije do ledové vody a koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou se hodnota pH upraví na 2 až 3. Vodná fáze se extrahuje třikrát vždy 200 ml ethylacetátu, organická fáze se promyje 200 ml vody, vysuší se síranem hořečnatým, zfiltruje se a rozpouštědlo se oddestiluje ve vakuu vodní vývěvy. Surový produkt (5,5 g) se chromatografuje na silikagelu za použití jako elučního činidla hexanu a ethylacetátu. Získaný produkt se překrystaluje z ethylacetátu a z hexanu. Získá se 2,27 g (61 % teorie) terc.-butylesteru (3RS)-3-(naftalen-2-ylmethylthio)-4-oxopiperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 371 $(M)^+$.

c) Suspenduje se 0,31 g (12,8 mmol) hořčíkových třísek v 5 ml absolutního tetrahydrofuranu a při teplotě zpětného toku se nechá reagovat s roztokem 1,75 g (10 mmol) 4-bromfluorbenzenu v 10 ml tetrahydrofuranu. Po odeznění reakce se při teplotě

místnosti přikape roztok 1,86 g (5 mmol) terc.-butylesteru (3RS)-3-(naftalen-2-ylmethylthio)-4-oxopiperidin-1-karboxylové kyseliny v 10 ml tetrahydrofuranu a míchá se po dobu čtyr hodin. Po hydrolýze 10 ml vody se reakční směs extrahuje ethylacetátem. Organická fáze se vysuší síranem hořečnatým, zfiltruje se a rozpouštědlo se oddestiluje ve vakuu vodní výměvy. Surový produkt (2,6 g) se chromatografuje na silikagelu za použití jako elučního činidla hexanu a ethylacetátu. Získá se 1,45 g (62 % teorie) terc.-butylesteru (3RS,4SR)- nebo (3SR,4SR-4-(4-fluorfenyl)-4-hydroxy-3-(naftalen-2-ylmethylthio)piperi - din-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 468 $(M+H)^+$ a 0,37 g (16 % teorie) terc.-butylesteru (3RS,4RS)- nebo (3RS,4SR-4-(4-fluorfenyl)-4-hydroxy-3-(naftalen-2-ylmethylthio)piperidin-1-karboxylové kyseliny, MS: 468 $(M+H)^+$.

c) Roztok 0,23 g (0,5 mmol) terc.-butylesteru (3RS,4SR nebo (3RS,4RS-4-(4-fluorfenyl)-4-hydroxy-3-(naftalen-2-ylmethylthio)piperidin-1-karboxylové kyseliny v 5 ml absolutního methanolu se smíchá s 1 ml roztoku kyseliny chlorovodíkové v methanolu (1,4 molární) a míchá se po dobu tří hodin při teplotě 50 °C. Po oddestilování rozpouštědla ve vakuu vodní výměvy se produkt překrystaluje z methanolu. Získá se 0,18 g (89 % teorie) (3RS,4RS nebo (3RS,4SR-4-(4-fluorfenyl)-4-hydroxy-3-(naftalen-2-ylmethylthio)piperidinhydrochloridu v podobě světle žluté pevné látky, MS: 368 $(M+H)^+$.

Příklad 70

Roztok 0,23 g (0,5 mmol) terc.-butylesteru (3RS,4RS nene (3RS,4SR-4-(4-fluorfenyl)-4-hydroxy-3-(naftalen-2-ylmethylthio)piperidin-1-karboxylové kyseliny (podle příkladu 69 (c)) v 5 ml absolutního methanolu se smíchá s 1 ml roztoku kyseliny chlorovodíkové v methanolu (1,4 molární) a míchá se po dobu tří hodin při teplotě 50 °C. Po oddestilování rozpouštědla ve vakuu vodní výměvy se zbytek rozdělí mezi methylenchlorid a

vodu, neutralizuje se nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje se. Organická fáze se vysuší síranem hořečnatým, zfiltruje se a rozpouštědlo se oddestiluje. Surový produkt (2,6 g) se chromatografuje na silikagelu za použití jako elučního činidla methylenchloridu a methanolu. Získá se 0,041 g (22 % teorie) terc.-butylesteru (3RS,4RS nebo (3RS,4SR-4-(4-fluorfenyl)-4-methoxy-3-(naftalen-2-ylmethylthio)piperidinu v podobě žlutého oleje, MS: 381 $(M)^+$ a 0,67 g (37 % teorie) (3RS,4SR)-4-(4-fluorfenyl)-4-hydroxy-3-(naftalen-2-ylmethylthio)piperidinu v podobě žlutého oleje, MS: 367 $(M)^+$.

Příklad 71

a) Rozpustí se 2,33 g (10,0 mmol) benzylesteru rac-3-aza-7-oxabicyklo[4.1.0]heptan-3-karboxylové kyseliny (S.V.D' Andrea a kol., J. Org. Chem. 56(9), str. 3133 až 3137, 1991) a 1,88 g (20,0 mmol, 2 ekv.) fenolu v 30 ml acetonitrilu a při teplotě místnosti se smíchá s 10,0 ml 2N sodného louhu. Roztok se míchá při teplotě 95 °C po dobu pěti hodin. Ochladí se na teplotu místnosti, smíchá se s 60 ml vody a třikrát se extrahuje methylenchloridem. Vysuší se síranem hořečnatým, odpaří se za sníženého tlaku a suší se ve vysokém vakuu. Surový produkt (3,05 g) se chromatografuje na silikagelu za použití jako elučního činidla systému 7:3 hexan/ethylacetát. Získá se 2,06 g (63 % teorie) benzylesteru (3RS,4RS)-3-hydroxy-4-fenoxypiperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje,
MS: 327 $(M)^+$.

b) Disperze 262 mg (6,0 mmol, 2 ekv.) hydridu sodného (60% disperze v bílém oleji) ve 40 ml dimethylsulfoxidu se smíchá s roztokem 982 mg (3,0 mmol, 1 ekv.) benzylesteru (3RS,4RS)-3-hydroxy-4-fenoxypiperidin-1-karboxylové kyseliny v 67 ml dimethylsulfoxidu. Směs se míchá při teplotě 40 °C po dobu dvou hodin, ochladí se na teplotu místnosti a po kkapkách se smíchá s roztokem 1326 mg (6,0 mmol, 2 ekv.) 2-bromnaftalenu ve 40 ml

dimethylsulfoxidu a míchá při teplotě místnosti po dobu čtyr hodin. Reakční směs se vlije do 1 litru směsi vody a ledu, míchá se 10 monut a třikrát se extrahuje diethyletherem. Organická fáze se promyje jednou vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořenatým, za sníženého tlaku se odpaří a suší se ve vysokém vakuu. Slabě žlutý olej (1,75 g) se dělí na silkagelu za použití jako elučního činidla 4:1 systému hexan/ethylacetát. Získá se 647 mg (46 % teorie) benzylesteru (3RS,4RS)-3-naftalen-2-ylmethoxy)-4-fenylpiperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě amorfní pevné látky, MS 476 (M-benzyl)$^+$.

c) Rozpustí se 30 mg (0,065 mmol) benzylesteru (3RS,4RS)-3-naftalen-2-ylmethoxy)-4-fenoxypiperidin-1-karboxylové kyseliny v 1,6 ml tetrahydrofuranu, reakční směs se ochladí na teplotu 0 °C a postupně se v průběhu 25 minut smísí s roztokem 96 ml (0,32 mmol, přibližně 5 ekv.) 70% roztoku natriumdihydridobis-(2-methoxyethoxy)aluminátu (SDMA) v toluenu a 1,6 ml tetrahydrofuranu. Reakční roztok se míchá po dobu 2,5 hodin při teplotě 0 °C. Reakční směs se vlije na směs nasyceného roztoku vinanu sodnodraselného a ledu a extrahuje se čtyřikrát vždy 50 ml methylenchloridu. Organická fáze se promyje dvakrát vodou, odpaří se za sníženého tlaku a suší se ve vysokém vakuu. Oranžově zabarvená pryskyřice se dělí na silikagelu za použití jako elučního činidla systému 95:5 methylenchlorid/methanol. Získá se 10 mg (47 % teorie) (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-fenoxypiperidinu v podobě bezbarvé amorfní pevné látky, R_f: 0,38 (oxid křemičitý, methylenchlorid/methanol = 9:1).

Příklad 72

Obdobným způsobem jako podle příkladu 71 se odštěpením benzyloxykarbonylové skupiny získají následující sloučeniny:

1) Z benzylesteru (3RS,4RS)-4-(4-bromfenoxy)-3-naftalen-2-yl-

methoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny (3RS,4RS)-4-(4-brom - fenoxy)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin v podobě bezbarvé amorfní pevné látky, MS: 412,4, 414 $(M+H)^+$.

2) Z benzylesteru (3RS,4RS)-4-(4-chlorfenylsulfanyl)-3-naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny (3RS,4RS)-4-(4-chlorfenylsulfanyl)-3-(naftalen-2-yl-methoxy)piperidin v podobě bezbarvé amorfní pevné látky, MS: 384 $(M+H)^+$.

Jakožto výchozí látky používané deriváty se připraví následujícím způsobem:

a) Obdobně jako podle příkladu 71 (a) až (b) se reakcí benzylesteru rac-3-aza-7-oxa-bicyklo[4.1.0]heptan-3-karboxylové kyseliny s 4-bromfenolem získá benzylester (3RS,4RS)-4-(4-bromfenoxy)-3-hydroxypiperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky, R_f: 0,40 (oxid křemičitý, methylenchlorid/ethylacetát = 2:1), jehož alkylací 2-brommethylnaftalenem se získá benzylester (3RS,4RS)-4-(4-bromfenoxy)-3-naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 454, 456 $(M\text{-benzyl})^+$.

b) Směs 2,33 g (10,0 mmol) benzylesteru rac-3-aza-7-oxa-bicyklo[4.1.0]heptan-3-karboxylové kyseliny, 2,89 g (20,0 mmol, 2 ekv.) p-chlorthiofenolu a 10,0 ml 2N sodného louhu v 20,5 ml acetonitrilu se vaří pod zpětným chladičem po dobu čtyr hodin. Roztok se nechá ochladit na teplotu místnosti, smíchá se s 25 ml vody a třikrát se extrahuje methylenchloridem. Organická fáze se promyje jednou 1N sodným louhem a dvakrát vodou, vysuší se síranem hořečnatým, odpaří se za sníženého tlaku a suší se ve vysokém vakuu. Surový produkt (3,55 g) se dělí na silikagelu za použití jako elučního činidla systému 9:1 methylenchlorid/ethylacetát. Získá se 1,89 g (46 % teorie) benzylesteru (3RS,4RS)-4-(4-chlorfenylsulfanyl)-3-hydroxypiperidin-1 - karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 377

$(M)^+$ a 169 mg (4 % teorie) benzylesteru (3RS,4SR)-4-(4-chlorfenylsulfanyl)-3-hydroxypiperidin-1-karboxylové kyseliny.

c) Obdobným způsobem jako podle příkladu 71 (b) se z benzylesteru (3RS,4RS)-4-(4-chlorfenylsulfanyl)-3-hydroxypiperidin-1-karboxylové kyseliny alkylací 2-brommethylnaftalenem získá benzylester (3RS,4RS)-4-(4-chlorfenylsulfanyl)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 518 $(M+H)^+$.

Příklad 73

a) Roztok 5,0 g (16,9 mmol) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-hydroxypiperidin-1-karboxylové kyseliny v 50 ml methylenchloridu se smíchá se 240 mg (1,96 mmol) 4-dimethylaminopyridinu a 4,2 ml (29 mmol) triethylaminu a ochladí se na teplotu 0 °C. Přidá se po částech 4,65 g (24,4 mmol) 2-naftoylchloridu a reakční směs se míchá po dobu 18 hodin při teplotě místnosti. Reakční směs se smíchá s ledovou vodou a extrahuje se methylenchloridem. Spojené methylenchloridové fáze se vysuší síranem hořečnatým, zfiltrují se a rozpouštědlo se oddestiluje ve vakuu vodní vývěvy. Surový produkt se chromatografuje na silikagelu za použití jako elučního činidla methylenchloridu. Frakce, obsahující produkt, se překrystaluje z etheru a z n-hexanu. Získá se 7,4 g (97 % teorie) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-(naftalen-2-ylkarbonyloxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 450 $(M+H)^+$.

b) V prostředí argonu a s vyloučenin vlhkosti se přikape roztok 2,7 ml (24,6 mmol) chloridu titaničitého v 18 ml methylenchloridu při teplotě 0 °C do 30 ml tetrahydrofuranu, čímž se získá žlutá suspenze. Po zahřátí na teplotu místnosti se přidá 15 ml (95 mmol) tetramethylethylendiaminu a reakční směs se míchá po dobu 10 minut. Po přidání 3,6 g (55 mmol) zinkového

prychu se míchá dalších 30 minut při teplotě místnosti. Přikape se roztok 2,1 ml (30 mmol) dibrommethanu a 2,7 g (6,0 mmol) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-(naftalen-2-ylkarbonyloxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny rozpuštěného v 30 ml tetrahydrofuranu tak, aby teplota nestoupla nad 36 °C. Reakční směs se míchá po dobu 60 hodin při teplotě místnosti, vlije se na nasycený roztok chloridu amonného a extrahuje se etherem. Spojené etherové fáze se vysuší síranem hořečnatým, zahustí se a zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití jako elučního činidla systému 99:1 methylenchlorid/triethylamin. Získá se 1,23 g (46 % teorie) terc.-butylesteru (3RS-4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-(1-naftalen-2-ylvinyloxy)piperidin-1 - karboxylové kyseliny v podobě amorfní bezbarvé pevné látky, MS: 448 $(M+H)^+$.

c) Roztok 70 mg (0,156 mmol) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-(1-naftalen-2-ylvinyloxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v 10 ml tetrahydrofuranu se smíchá s 0,2 ml triethylaminu a 100 mg palladia na uhlí a hydrogenuje se v prostředí vodíku při teplotě a tlaku okolí. Reakční směs se odsaje přes 0,8 µm celulózový filtr a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu vodní vývěvy. Získá se 68,4 mg (97 % teorie) směsi terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-[(RS)- a -[(SR)-(1-naftalen-2-ylethoxyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě amorfní bezbarvé pevné látky, MS: 450 $(M+H)^+$.

d) Rozpustí se 69 mg (0,153 mmol) směsi terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-[(RS)- a [(SR)-(1-naftalen-2-ylethoxy]piperidin-1-karboxylové kyseliny ve 2 ml methylenchloridu, smíchá se se 104 mg (0,46 mmol) bezvodého bromidu zinečnatého a míchá se po dobu 2,5 hodin při teplotě místnosti. Reakční směs se vlije na vodný roztok uhličitanu sodného a získaná směs se extrahuje methylenchloridem. Spojené methylenchloridové fáze se vysuší síranem hořečnatým, zahustí se a zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití jako eluč-

ního činidla systému 9:1 methylenchlorid/methanol. Získá se 22,1 g (41 % teorie) (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-[(RS)- nebo -[(SR)-(1-naftalen-2-yl-ethoxyl]piperidinu v podobě nažloutlé pevné látky, MS: 350 $(M+H)^+$ a 13,6 mg (25 % teorie) (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-[(SR)- nebo -[(RS)-(1-naftalen-2-yletho-xyl]piperidinu v podobě amorfní bezbarvé pevné látky, MS: 350 $(M+H)^+$

Příklad 74

a) Do roztoku 10,0 g (46,8 mmol) 4-(4-fluorfenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridinhydrochloridu ve 400 ml ethanolu se přidá 13,8 g (100 mmol) uhličitanu draselného a reakční směs se zahřeje na teplotu zpětného toku. V průběhu jedné hodiny se přikape roztok 5,8 ml (49 mmol) benzylbromidu ve 100 ml ethanolu a míchá se dále po dobu jedné hodiny při této teplotě. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti a zfiltruje se, filtrát se extrahuje vodou a ethylacetátem a organická fáze se vysuší síranem hořečnatým. Po odpaření ve vakuu vodní vývěvy se surový produkt se chromatografuje na silikagelu za použití jako elučního činidla hexanu a ethylacetátu, Získá se 8,90 g (71 % teorie) 1-benzyl-4-(4-fluorfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridinu, MS: 267 $(M)^+$.

b) Suspenduje se 4,5 g (16,8 mmol) 1-benzyl-4-(4-fluorfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridinu v 55 ml vody, přidáním 70 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové se částečně rozpustí, přidá se 1,36 g (45,3 mmol) paraformamdehydu a míchá se po dobu pěti hodin při teplotě 100 °C. Po ochlazení na teplotu místnosti se hodnota pH upraví sodným louhem na 5 až 6 a produkt se extrahuje dvakrát ethylacetátem. Organická fáze se promyje jednou 100 ml vody, vysuší se síranem hořečnatým, zfiltruje se a zahustí se ve vakuu vodní vývěvy. Surový produkt se chromatografuje na silikagelu za použití jako elučního činidla hexanu a ethylacetátu, Získá se 3,91 g (78 % teorie)

(RS)-[1-benzyl-4-(4-fluorfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-3-yl]methanolu, MS: 297 $(M)^+$.

c) Do roztoku 17,4 g (58,5 mmol) (RS)-[1-benzyl-4-(4-fluorfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-3-yl]methanolu v 580 ml absolutního toluenu se přikape v prostředí argonu při teplotě místnosti a za míchání 58 ml (203 mmol) natriumdihydro-bis-(2-methoxyethoxy)aluminátu (70% roztok v toluenu). Míchá se po dobu čtyr hodin při teplotě 80 °C. Do reakční směsi se při teplotě místnosti přikape 100 ml vody a reakční směs se extrahuje vodou a ethylacetátem. Surový produkt se chromatografuje na silikagelu za použití jako elučního činidla hexanu a ethylacetátu. Získá se 3,9 g (44 % teorie) (3RS,4SR)-[1-benzyl-4-(4-fluorfenyl)piperidin-3-yl]methanolu, MS: 300 $(M+H)^+$.

d) Hydrogenuje se 6,86 g (22,9 mmol) (3RS,4SR)-[1-benzyl-4-(4-fluorfenyl)piperidin-3-yl]methanolu v 70 ml methanolu za přidání 1,5 g palladia na uhlí (10%) při teplotě místnosti. Po odfiltrování katalyzátoru se rozpouštědlo oddestiluje ve vakuu vodní vývěvy. Získá se 4,79 g (100 % teorie) (3RS,4SR)-[4-(4-fluorfenyl)piperidin-3-yl]methanolu, MS: 210 $(M+H)^+$.

e) Do roztoku 4,89 g (23,4 mmol) (3RS,4SR)-[4-(4-fluorfenyl)-piperidin-3-yl]methanolu v 60 ml dioxanu se přidá 4,20 g (50 mmol) natriumhydrogenuhličitanu a 20 ml vody, po částech se vnese 6,10 g (28 mmol) di-terc.-butyldikarbonátu a míchá se po dobu čtyr hodin při teplotě místnosti. Reakční směs se vlije na ledovou vodu a produkt se extrahuje dvakrát 200 ml ethylacetátu. Organická fáze se promyje jednou 300 ml vody, vysuší se síranem hořečnatým, zfiltruje se a zahustí se ve vakuu vodní vývěvy. Surový produkt se chromatografuje na silikagelu za použití jako elučního činidla methylenchloridu a methanolu. Získá se 7,03 g (97 % teorie) terc.-butylesteru (3RS,4SR)-[4-(4-fluorfenyl)-3-hydroxymethylpiperidin-1-karboxylové kyseliny MS: 309 $(M)^+$.

f) Do roztoku 2,34 ml (27,3 mmol) oxalylchloridu ve 250 ml methylenchloridu se v prostředí argonu při teplotě -70 °C přikape 3,28 ml (46,2 mmol) dimethylsulfoxidu. Po 30 minutách se přikape 6,50 g (21 mmol) terc.-butylesteru (3RS,4SR)-[4-(4-fluorfenyl)-3-hydroxymethylpiperidin-1-karboxylové kyseliny, rozpuštěného v 75 ml methylenchloridu a míchá se po dobu dvou hodin při teplotě -70 °C. Reakční směs se v průběhu tří hodin zahřeje na teplotu místnosti a extrahuje se vodou a methylenchloridem. Organická fáze se vysuší síranem hořečnatým a odpaří se ve vakuu vodní vývěvy. Surový produkt se čistí překrystalováním z n-hexanu. Získá se 5,51 g (85 % teorie) terc.-butylesteru (3RS,4SR)-[4-(4-fluorfenyl)-3-formylpiperidin-1-karboxylové kyseliny, MS: 279 $(M-CO)^+$.

g) Předloží se 28,0 ml (54 mmol) hexabutyldiciničitanu ve 150 ml tetrahydrofuranu při teplotě 0 °C v prostředí argonu. Přikape se 31,3 ml (50 mmol) roztoku n-butyllithia (1,6 M v n-hexanu). Po 30 minutách se přikape roztok 11,1 g (50 mmol) 2-brommethylnaftalenu v 50 ml tetrahydrofuranu a míchá se při teplotě místnosti. Po dvou hodnách se rozpouštědlo ve vakuu vodní vývěvy oddestiluje a zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití jako elučního činidla hexanu a ethylacetátu. Získá se 16,8 g (78 % teorie) tributylnaftalen-2-ylmethylciničitanu, MS: 432 $(M+H)^+$.

h) Rozpustí se 16,8 g (38,9 mmol) tributylnaftalen-2-ylmethylciničitanu ve 150 ml tetrahydrofuranu v prostředí argonu. Přikape se při teplotě -78 °C 12,5 ml (20 mmol) roztoku n-butallithia (1,6 M v n-hexanu). Po 30 minutách se přikape roztok 4,80 g (15,6 mmol) terc.-butylesteru (3RS,4SR)-[4-(4-fluorfenyl)-3-formylpiperidin-1-karboxylové kyseliny v 70 ml tetrahydrofuranu při teplotě -78 °C a reakční směs se míchá po dobu dvou hodin. Reakční směs se v průběhu tří hodin zahřeje na teplotu místnosti a míchá se po dobu dalších 18 hodin. Po oddestilování rozpouštědla ve vakuu vodní vývěvy se reakční

směs rozdělí mezi vodu a methylenchlorid. Organická fáze se vysuší síranem hořečnatým a zahustí se. Surový produkt se chromatografuje na silikagelu za použití jako elučního činidla hexanu a ethylacetátu. Získá se 5,50 g (78 % teorie) směsi terc.-butylesteru (3RS,4SR)-[4-(4-fluorfenyl)-3-[(RS)- a -[(SR)-1-hydroxy-2-naftalen-2-ylethyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny, MS: 450 $(M+H)^+$.

i) Rozpustí se 0,45 g (1 mmol) směsi terc.-butylesteru (3RS,4SR)-[4-(4-fluorfenyl)-3-[(RS)- a -[(SR)-1-hydroxy-2-naftalen-2-ylethyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny v 10 ml methanolu. Do roztoku se přidá 2,0 ml (2,8 mmol) kyseliny chlorovodíkové v methanolu a reakční směs se míchá po dobu jedné hodiny při teplotě 50 °C. Po oddestilování rozpouštědla ve vakuu vodní vývěvy se zbytek překrystaluje z methanolu a z etheru. Získá se 0,16 g (42 % teorie) směsi (RS)- a (SR)-1-(3RS,4SR)-[4-(4-fluorfenyl)piperidin-3-yl]-2-naftalen-2-ylethanolhydrochloridu (1:1) v podobě bezbarvých krystalů, MS: 350 $(M+H)^+$.

Příklad 75

a) Rozpustí se 0,45 g (1 mmol) směsi terc.-butylesteru (3RS,4SR)-4-(4-fluorfenyl-3-[(RS)- a -[(SR)-1-hydroxy-2-naftalen-2-ylethyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny v 5 ml dimethylformamidu v prostředí argonu a postupně se smíchá s 0,16 g (1,2 mmol) 4-dimethylaminopyridinu a 0,14 ml (1,2 mmol) benzoylchloridu a míchá se po dobu 16 hodin při teplotě místnosti. Reakční směs se extrahuje ledovou vodou a zpracuje se methylenchloridem. Získaný surový produkt se chromatografuje na silikagelu za použití jako elučního činidla hexanu a ethylacetátu. Získá se 0,27 g (49 % teorie) terc.-butylesteru (3RS,4SR)-3-[(RS)- a -[(SR)-1-benzoyloxy-2-naftalen-2-ylethyl]-4-(4-fluorfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny, MS: 554 $(M+H)^+$ a 0,19 g (34 % teorie) (3RS,4SR)-3-[(SR)- a -[(RS)-1-benzoyl-

oxy-2-naftalen-2-ylethyl]-4-(4-fluorfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny, MS: 554 $(M+H)^+$.

b) Míchá se 0,15 g (0,27 mmol) terc.-butylesteru (3RS,4SR)-3-[(SR)- nebo -[(RS)-1-benzoyloxy-2-naftalen-2-ylethyl]-4-(4-fluorfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny v 10 ml methanolu za přísady 1,0 ml (1,4 mmol) kyseliny chlorovodíkové v methanolu po dobu jedné hodiny při teplotě 50 °C. Po oddestilování rozpouštědla ve vakuu vodní vývěvy a následném sušení ve vysokém vakuu se získá 0,12 g (91 % teorie) (SR)- nebo -(RS)-1-[(3RS,4SR)-4-(4-fluorfenyl)piperidin-3-yl]-2-naftalen-2-yletylesterhydrochlorid benzoové kyseliny v podobě bezbarvé pěny, MS: 454 $(M+H)^+$.

Příklad 76

a) Nechává se reagovat 0,25 g (0,45 mmol) terc.-butylesteru (3RS,4SR)-3-[(RS)- nebo -[(SR)-1-benzyloxy-2-naftalen-2-ylethyl]-4-(4-fluorfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny podobně jako podle příkladu 75 (b) s 1,2 ml (1,68 mmol) kyseliny chlorovodíkové v methanolu. Získá se 0,21 g (95 % teorie) (RS)- a -(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(4-fluorfenyl)piperidin-3-yl]-2-naftalen-2-ylethylesterhydrochloridu benzoové kyseliny (1:1) v podobě bezbarvé pěny, MS: 454 $(M+H)^+$.

Příklad 77

a) Nechává se reagovat 0,45 g (1 mmol) směsi terc.-butylesteru (3RS,4SR)-4-(4-fluorfenyl-3-[(RS)- a -[(SR)-1-hydroxy-2-naftalen-2-ylethyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny podobně jako podle příkladu 75 (a) s 0,09 ml (1,26 mmol) acetylchloridu a 0,16 g (1,3 mmol) 4-dimethylaminopyridinu. Získá se 0,38 g (77 % teorie) směsi terc.-butylesteru (3RS,4SR)-3-[(RS)- a -[(SR)-1-acetyloxy-2-naftalen-2-ylethyl]-4-(4-fluorfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny, která se přímo používá v následujícím

stupni.

b) Smíchá se 0,15 g (0,31 mmol) směsi terc.-butylesteru (3RS-4SR)-3-[(RS)- a -[(SR)-1-acetyloxy-2-naftalen-2-ylethyl]-4-(4-fluorfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny v 10 ml methylenchloridu s 0,5 ml (6,5 mmol) trifluoroctové kyseliny a míchá se po dobu 16 hodin při teplotě místnosti. Po oddestilování rozpouštědla ve vakuu vodní výměvy a následném sušení ve vysokém vakuu se získá 0,15 g (96 % teorie) směsi (RS)- a -(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(4-fluorfenyl)piperidin-3-yl]-2-naftalen-2-ylethylestertrifluoracetátu kyseliny octové (1:1) v podobě bezbarvé pěny, MS: 392 $(M+H)^+$.

Příklad 78

a) Rozpustí se 0,45 g (1 mmol) směsi terc.-butylesteru (3RS,4SR)-4-(4-fluorfenyl)-3-[(RS)- a -[(SR)-1-hydroxy-2-naftalen-2-ylethyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny v 10 ml dimethylformamidu v prostředí argonu a přidá se 0,07 g (1,6 mmol) natriumhydridové disperze (55% v minerálním oleji) při teplotě místnosti za míchání. Po jedné hodině se přikape 0,14 ml (1,2 mmol) benzylbromidu a reakční směs se míchá po dobu 18 hodin při teplotě místnosti. Reakční směs se extrahuje ledovou vodou a zpracuje se methylenchloridem. Získaný surový produkt se chromatografuje na silikagelu za použití jako elučního činidla hexanu a ethylacetátu. Získá se 0,21 g (39 % teorie) terc.-butylesteru (3RS,4SR)-3-[(RS)- nebo -[(SR)-1-benzyloxy-2-naftalen-2-ylethyl]-4-(4-fluorfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny, MS: 540 $(M+H)^+$ a 0,17 g (31 % teorie) terc.-butylesteru (3RS,4SR)-3-[(SR)- nebo -[(RS)-1-benzyloxy-2-naftalen-2-ylethyl]-4-(4-fluorfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny, MS: 540 $(M+H)^+$

b) Nechává se reagovat 0,12 g (0,22 mmol) terc.-butylesteru (3RS,4SR)-3-[(SR)- nebo -[(RS)-1-benzyloxy-2-naftalen-2-ylet-

hyl]-4-(4-fluorfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny podobně jako podle příkladu 75 (b) s 1,0 ml (1,40 mmol) chlorovodíkové kyseliny v methanolu. Po odestilování rozpouštědla ve vakuu vodní vývěvy se zbytek překrystaluje z methanolu a z diethyletheru. Získá se 0,085 g (60 % teorie) (3RS,4SR)-3-[(SR)- nebo -[(RS)-1-benzyloxy-2-naftalen-2-ylethyl]-4-(4-fluorfenyl)piperidinhydrochloridu (1:(v podobě bílé pevné látky, MS: 440 $(M+H)^+$.

Příklad 79

a) Nechává se reagovat 0,16 g (0,3 mmol) terc.-butylesteru (3RS,4SR)-3-[(SR)- nebo -[(RS)-1-benzyloxy-2-naftalen-2-ylethyl]-4-(4-fluorfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny podobným způsobem jako podle příkladu 75 (b) s 1,0 ml (1,4 mmol) kyseliny chlorovodíkové v methanolu. Po oddestilování rozpouštědla ve vakuu vodní vývěvy se zbytek překrystaluje z methanolu a z diethyletheru. Získá se 0,085 g (60 % teorie) (3RS,4SR)-3-[(SR)- nebo -[(RS)-1-benzyloxy-2-naftalen-2-ylethyl]-4-(4-fluorfenyl)piperidinhydrochlorid (1:1) v podobě bílé pevné látky, MS: 440 $(M+H)^+$

Příklad 80

a) Rozpustí se 0,45 g (1 mmol) směsi terc.-butylesteru (3RS,4SR)-4-(4-fluorfenyl-3-[(RS)- nebo -[(SR)-1-hydroxy-2-naftalen-2-ylethyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny v 10 ml dimethylformamidu v prostředí argonu a přidá se 0,07 g (1,6 mmol) natriumhydridové disperze (55% v minerálním oleji) za míchání při teplotě místnosti. Po jedné hodině se přidá 0,27 g (1,2 mmol) 2-(brommethyl)naftalenu a reakční směs se míchá po dobu 72 hodin při teplotě místnosti. Přidá se ledová voda a reakční směs se extrahuje ethylacetátem. Organická fáze se vysuší síranem hořečnatým a odpaří se ve vakuu vodní vývěvy. Surový produkt se chromatografuje na silikagelu za použití jako

elučního činidla hexanu a ethylacetátu. Získá se 0,19 g (32 % teorie) terc.-butylesteru (3RS,4SR)-[4-(4-fluorfenyl)-3-[(SR)- nebo -[(RS)-2-naftalen-2-yl-1-(naftalen-2-ylmethoxy)ethyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny, kterého se přímo používá v dalším stupni a 0,09 g (15 % teorie) terc.-butylesteru (3RS-4SR)-[4-(4-fluorfenyl)-3-[(RS)- nebo -[(SR)-2-naftalen-2-yl-1-(naftalen-2-ylmethoxy)ethyl]piperidin-1- karboxylové kyseliny, kterého se rovněž přímo používá v dalším stupni.

b) Nechává se reagovat 0,19 g (0,32 mmol) terc.-butylesteru (3RS,4SR)-[4-(4-fluorfenyl)-3-[(SR)- nebo -[(RS)-2-naftalen-2-yl-1-(naftalen-2-ylmethoxy)ethyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny podobně jako podle příkladu 75 (b) s 1,0 ml (1,40 mmol) kyseliny chlorovodíkové v methanolu. Reakční roztok se vlije na ledovou vodu, neutrlizuje se nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a produkt se dvakrát extrahuje 50 ml methylenchloridu. Organické fáze se vysuší síranem hořečnatým, zfiltrují se a rozpouštědlo se oddestiluje ve vakuu vodní výměvy. Získaný surový produkt se chromatografuje na silikagelu za použití jako elučního činidla methylenchloridu a methanolu. Získá se 0,028 g (18 % teorie) (3RS,4SR)-[4-(4-fluorfenyl)-3-[(SR)- nebo -[(RS)-2-naftalen-2-yl-1-(naftalen-2-ylmethoxy)ethyl]piperidinu v podobě amorfní bezbarvé pevné látky,
MS: 490 $(M+H)^+$.

Příklad 81

a) Nechává se reagovat 0,09 g (0,15 mmol) terc.-butylesteru (3RS,4SR)-[4-(4-fluorfenyl)-3-[(RS)- nebo -[(SR)-2-naftalen-2-yl-1-(naftalen-2-ylmethoxy)ethyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny podobně jako podle příkladu 75 (b) s 1,0 ml (1,40 mmol) kyseliny chlorovodíkové v methanolu. Reakční roztok se vlije na ledovou vodu, neutrlizuje se nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a produkt se dvakrát extrahuje 50 ml methylenchloridu. Organické fáze se vysuší síranem hořečnatým,

zfiltrují se a rozpouštědlo se oddestiluje ve vakuu vodní výměvy. Získaný surový produkt se chromatografuje na silikagelu za použití jako elučního činidla methylenchloridu a methanolu. Získá se 0,036 g (49 % teorie) (3RS,4SR)-[4-(4-fluorfenyl)-3-[(RS)- nebo -[(SR)-2-naftalen-2-yl-1-(naftalen-2-ylmethoxy)ethyl]piperidinu v podobě amorfní bezbarvé pevné látky,
MS: 490 $(M+H)^+$.

Příklad 82

a) Do suspenze 0,206 g (4,3 mmol) natriumhydridu (50% disperze v bílém oleji) v 6 ml tetrahydrofuranu se přikape roztok 1,08 g (4,3 mmol) (1RS,2RS,3RS,5SR)-3-(4-chlorfenyl)-8-methyl-8-aza-bicyklo[3.2.1]oktan-2-olu (J.Org. Chem. 35, str. 802, 1970) v 5 ml tetrahydrofuranu a míchá se 60 minut při teplotě 50 °C. Ochladí se na teplotu místnosti a smíchá se s 0,95 g (4,3 mmol) 2-brommethylnaftalenu v 5 ml tetrahydrofuranu. Po dvou hodinách na teplotě 50 °C se reakční roztok vlije na 60 ml ledové vody a třikrát se extrahuje vždy 25 ml ethylacetátu. Organické fáze se promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým, zfiltrují se a odpaří se. Zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití jako elučního činidla systému 95:5 methylenchlorid/methanol. Získá se 1,04 g (62 % teorie) (1RS,2RS,3RS,5SR)-3-(4-chlorfenyl)-8-methyl-2-(naftalen-2-ylmethoxy)-8-aza-bicyklo[3.2.1]oktanu v podobě světle žlutého oleje, R_f: 0,43 (silikagel, methylenchlorid/methanol = 95:5), MS: 392 $(M)^+$.

b) Roztok 1,02 g (2,6 mmol) (1RS,2RS,3RS,5SR)-3-(4-chlorfenyl)-8-methyl-2-(naftalen-2-ylmethoxy)-8-aza-bicyklo[3.2.1]oktanu ve 40 ml toluenu se smíchá se 150 mg uhličitanu draselného a reakční směs se zahřeje na teplotu 100 °C. Přidá se 0,635 g (0,4 ml) (3 mmol) 2,2,2-trichlorethylesteru chlormravenčí kyseliny a míchá se po dobu 12 hodin při teplotě 100 °C. Reakční roztok se odpaří za sníženého tlaku, zbytek se vy-

jme do 70 ml ethylacetátu a promyje se 30 ml vody a 30 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Roztok se vysuší síranem hořečnatým, zfiltruje se a odpaří se, čímž se získá bezbarvý olej, který se chromatografuje na silikagelu za použití jako elučního činidla systému 3:2 hexan/ethylacetát. Získá se 1,14 g (79 % teorie) 2,2,2-trichlorethylesteru (1RS,2RS-3RS,5SR)-3-(4-chlorfenyl)-2-(naftalen-2-ylmethoxy)-8-aza-bi - cyklo[3.2.1]oktan-8-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje, R_f: 0,48 (silikagel, hexan/ethylacetát = 3:2).

c) Suspenze 1,14 g (2,06 mmol) 2,2,2-trichlorethylesteru (1RS,2RS,3RS,5SR)-3-(4-chlorfenyl)-2-(naftalen-2-ylmethoxy)-8-aza-bicyklo[3.2.1]oktan-8-karboxylové kyseliny a 400 mg zinku v 10 ml kyseliny octové se míchá při teplotě místnosti po dobu 12 hodin. Reakční roztok se zředí 50 ml vody a čtyřikrát se extrahuje 40 ml methylenchloridu. Organická fáze se promyje dvakrát 50 ml 1N sodného louhu, vysuší se síranem sodným, zfiltruje se a zahustí se. Zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití jako elučního činidla systému 9:1 methylenchlorid/methanol. Získá se 0,480 g (61 % teorie) (1RS,2RS,3RS-5SR)-3-(4-chlorfenyl)-2-(naftalen-2-ylmethoxy)-8-aza-bicyklo-[3.2.1]oktanu o teplotě tání 184 až 185 °C, MS: 379 $(M+H)^+$.

Příklad 83

Obdobným způsobem jako podle příkladu 82 (a) až (c) se připraví následující sloučeniny:

1) Z (1RS,2RS,3RS,5SR)-3-(4-chlorfenyl)-8-methyl-8-aza-bicyklo[3.2.1]oktan-2-olu a z 4-chlormethylbifenylu (1RS,2RS,3RS-5SR)-2-(bifenyl-4-ylmethoxy)-3-(4-chlorfenyl)-8-aza-bicyklo[3.2.1]oktan, MS: 236 $(M-C_{13}H_{11})^+$, který se převádí chlorovodíkem v ethanolu na hydrochlorid o teplotě tání 175 až 177 °C (za rozkladu).

2) Z (1RS,2RS,3RS,5SR)-3-(4-chlorfenyl)-8-methyl-8-aza-bicyklo[3.2.1]oktan-2-olu a z 3,4-dichlor-1-chlormethylbenzenu (1RS,2RS,3RS,5SR)-3-(4-chlorfenyl)-2-(3,4-dichlorbenzyloxy)-8-azabicyklo[3.2.1]oktan, MS: 236 $(M-C_7H_5Cl_2)^+$, který se převádí chlorovodíkem v ethanolu na hydrochlorid o teplotě tání 211 až 213 °C.

3) Z (1RS,2RS,3RS,5SR)-3-(4-chlorfenyl)-8-methyl-8-aza-bicyklo[3.2.1]oktan-2-olu a z 1-chlormethyl-4-methoxybenzenu (1RS-2RS,3RS,5SR)-3- (4-chlorfenyl)-2-(4-methoxybenzyloxy)-8-azabicyklo[3.2.1]oktan, MS: 358 $(M+H)^+$, který se převádí methansulfonovou kyselinou v systému dioxan/voda a následnou lyofilizací na odpovídající methansulfonát, R_f: 0,26 (silikagel, methylenchlorid/methanol/amoniak = 200:10:1).

4) Z (1RS,2RS,3RS,5SR)-3-(4-chlorfenyl)-8-methyl-8-aza-bicyklo[3.2.1]oktan-2-olu a z 3-chlormethylbenzo[b]thiofenu (J. Am. Chem. Soc. 71, str. 2856, 1949) (1RS,2RS,3RS,5SR)-2-(benzo[b]-thiofen-2-ylmethoxy)-3-(4-chlorfenyl)-8-azabicyklo[3.2.1]ok - tan, MS: 236 $(M-C_8H_7S)^+$, který se převádí chlorovodíkem v ethanolu na hydrochlorid o teplotě tání 196 až 198 °C (za rozkladu).

5) Z (1RS,2RS,3RS,5SR)-3-(4-chlorfenyl)-8-methyl-8-aza-bicyklo[3.2.1]oktan-2-olu a z methylesteru 4'-brommethylbifenyl-2-karboxylové kyseliny (J.Med.Chem. 34, str. 2525, 1991) methylester (1RS,2RS,3RS,5SR)-4'-[3-(4-chlorfenyl)-8-azabicyklo-[3.2.1]okt-2-yloxymethyl]bifenyl-2-karboxylové kyseliny, MS: 236 $(M-C_{15}H_{13}O_2)^+$ který se převádí chlorovodíkem v ethanolu na hydrochlorid o teplotě tání 101 až 103 °C (za rozkladu).

6) Z (1RS,2RS,3RS,5SR)-3-(4-chlorfenyl)-8-methyl-8-aza-bicyklo[3.2.1]oktan-2-olu a z 6-chlormethyl-1,1,4,4-tetramethyl-1-2,3,4-tetrahydronaftalenu (1RS,2RS,3RS,5SR)-3-(4-chlorfenyl)-2-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl-metho -

xy)-8-azabicyklo[3.2.1]oktan, MS: 437 $(M)^+$ který se převádí chlorovodíkem v ethanolu na hydrochlorid o teplotě tání 87 až 90 °C (za rozkladu).

Příklad 84

a) Obdobným způsobem jako podle příkladu 12 (c) se odštěpuje N-methylskupina reakcí 2,2,2-trichlorethylesteru chlormravenčí kyseliny s (1RS,2RS,3RS,5SR)-3-(4-fluorfenyl)-8-methyl-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-2-olem, který se získá podobně jako 4-chlorfenylový derivát (J. Org. Chem. 35, str. 802, 1970). Získá se 2,2,2-trichlorethylester (1RS,2RS,3RS,5RS)-3-(4-fluorfenyl)-2-(2,2,2-trichlorethoxykarbonyloxy)-8-azabicyklo[3.2.1]-oktan-8-karboxylová kyseliny v podobě nažloutlé pevné látky, MS: 587, 589, 591, 593 $(M+NH_4)^+$.

b) Odštěpením 2,2,2-trichlorethylkarbamátu a 2,2,2-trichlorethylkarbonátu se obdobným způsobem jako podle příkladu 12 (d) z 2,2,2-trichlorethylesteru (1RS,2RS,3RS,5RS)-3-(4-fluorfenyl)-2-(2,2,2-trichlorethoxykarbonyloxy)-8-azabicyklo[3.2.1]-oktan-8-karboxylové kyseliny získá (1RS,2RS,3RS,5RS)-3-(4-fluorfenyl)-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-2-ol v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 221 $(M)^+$.

c) Obdobným způsobem jako podle příkladu 12 (f) se zavedením BOC skupiny získá z (1RS,2RS,3RS,5RS)-3-(4-fluorfenyl)-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-2-olu terc.-butylester (1RS,2RS,3RS,5RS)-3-(4-fluorfenyl)-2-hydroxy-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-8-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pěny, MS: 265 $(M-C_4H_8)^+$.

d) Alkylací terc.-butylesteru (1RS,2RS,3RS,5RS)-3-(4-fluorfenyl)-2-hydroxy-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-8-karboxylové kyseliny 1-benzyloxy-3-chlormethylnaftalenem (příklad 19) se podobně jako podle příkladu 1 (g) získá terc.-butylester (1RS-2RS,3RS,5SR)-2-(4-benzyloxynaftalen-2-ylmethoxy)-3-(4-fluorfe-

nyl)-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-8-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 568 $(M+H)^+$.

e) Odštěpením BOC skupiny chlorovodíkovou kyselinou v ethanolu podobně jako podle příkladu 22 (1) se získá (1RS,2RS,3RS,5SR)-2-(4-benzyloxynaftalen-2-ylmethoxy)-3-(4-fluorfenyl)-8-azabicyklo[3.2.1]oktan v podobě béžově zabarvené pevné látky, MS: 468 $(M+H)^+$.

Příklad 85

Roztok 0,330 g (0,71 mmol) methylesteru (1RS,2RS,3RS,5RS)-4'-[3-(4-chlorfenyl)-8-azabicyklo[3.2.1]okt-2-yloxymethyl]bifenyl-2-karboxylové kyseliny v 10 ml etheru se přikape pomalu do suspenze 33 mg lithiumaluminiumhydridu v 5 ml etheru a čtyři hodiny se míchá při teplotě místnosti. Po přidání vodného etheru a nakonec vody se fáze oddělí, organická fáze se promyje nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem sodným, zfiltruje se a odpaří se. Zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití jako elučního činidla systému 140:10:1 methylenchlorid/methanol/amoniak. Získá se 0,210 g (68 % teorie) (1RS,2RS,3RS,5RS)-[4'-[3-(4-chlorfenyl)-8-azabicyklo-[3.2.1]okt-2-yloxymethyl]bifenyl-2-yl]methanolu v podobě bezbarvé pěny, R_f: 0,18 (oxid křemičitý, methylenchlorid/methanol/amoniak = 140:10:1). MS: 434 $(M+H)^+$.

Příklad 86

Odštěpením BOC skupiny se získají následující sloučeniny:

1) Z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-(4-prop-2-inyloxyfenyl)piperidinkarboxylové kyseliny působením kyseliny trifluoroctové (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(prop-2-inyloxy)fenyl]piperidintrifluoracetát v podobě bezbarvé pevné látky, teplotě tání 186 °C (za rozkladu).

2) Z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(4-allyloxyfenyl)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny působením kyseliny chlorovodíkové v methanolu (3RS,4RS)-4-(4-allyloxyfenyl)-3-naftalen-2-ylmethoxypiperidin v podobě lehce žlutého oleje. MS: 374 $(M+H)^+$.

3) Ze směsi terc.-butylesteru (3RS,4RS)- a (3SR,4SR)-4-[4-[(RS)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-ylmethoxy]fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny působením kyseliny chlorovodíkové v methanolu za současného odštěpení isopropylidenové skupiny směs (RS)- a (SR)-3-[(3RS,4RS)-4-[3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-4-yl]fenoxy]propan-1,2-diolu v podobě zažloutlé pevné látky. MS: 408 $(M+H)^+$.

4) Ze směsi terc.-butylesteru (3RS,4RS)- a (3SR,4SR)-4-[4-[(RS)-2-hydroxy-3-fenoxypropoxy]fenyl-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny působením kyseliny trifluoroctové směs (RS)- a (SR)-1-[4-[(3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-4-yl]fenoxy]-3-fenoxypropan-2-oltrifluoracetátu v podobě bílé pevné látky. MS: 484 $(M+H)^+$.

5) Ze směsi terc.-butylesteru (3RS,4RS)- a (3SR,4SR)-4-[4-[(RS)-2-benzyloxy-3-methoxypropoxy]fenyl-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny působením kyseliny trifluoroctové směs (RS)- a (SR)-4-[(3RS,4RS)-4-(2-benzyloxy-3-methoxypropoxy)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidintrifluoracetátu v podobě bílé pevné látky o teplotě tání 138 až 139 °C.

6) Ze směsi terc.-butylesteru (3RS,4RS)- a (3SR,4SR)-4-[4-[(RS)-2-hydroxy-3-fenylsulfanylpropoxy]fenyl-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny působením kyseliny trifluoroctové směs (RS)- a (SR)-1-[(3RS,4RS)-4-[3-(naftalen-2-yloxymethyl)piperidin-4-yl]fenoxy-3-fenylsulfanylpropan-2-oltrifluoracetátu v podobě bílé pevné látky. MS:500 $(M+H)^+$.

7) Ze směsi terc.-butylesteru (3RS,4RS)- a (3SR,4SR)-4-[4-[(RS)-2-methoxy-3-fenoxypropoxy)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny působením kyseliny trifluoroctové směs (3RS,4RS)-4-[4-[(RS)- a -[(SR)-2-methoxy-3-fenoxypropoxylfenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidintrifluoracetátu v podobě bílé pevné látky, MS:498 $(M+H)^+$.

8) Ze směsi terc.-butylesteru (3RS,4RS)- a (3SR,4SR)-4-[4-[(RS)-2-benzoyloxy-3-methoxypropoxy]fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny působením kyseliny trifluoroctové směs 1-methoxymethyl-2-[4-[(3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-4-yl]fenoxylethylestertrifluoracetátu (RS)- a (SR)benzoové kyseliny v podobě bílé pevné látky, MS:526 $(M+H)^+$.

9) Ze směsi terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-[(RS)- a [(SR)-(3-benzyloxy-2-methoxypropoxy]fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-piperidin-1-karboxylové kyseliny směs (3RS,4RS)-4-[4-[(RS)- a -[(SR)-3-benzyloxy-2-methoxypropoxy]fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidintrifluoracetátu, v podobě bílé pevné látky, MS:512 $(M+H)^+$.

10) Z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-[2-pyridin-3-ylmethoxy)ethoxy]fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny chlorovodíkem v methanolu (3RS,4RS)-3-(2-[4-[3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-4-yl]fenoxylethoxymethyl)pyridin v podobě bezbarvé pryskyřice, MS:469 $(M+H)^+$.

11) Z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(4-[2-pyridin-3-ylmethoxy)-ethoxy]fenyl]-3-[4-(2-trimethylsilanylethoxymethoxy)naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny chlorovodíkem v methanolu za současného odštěpení SEM-skupiny (3RS,4RS)-3-(4-[4-[2-(pyridin-3-ylmethoxy)ethoxy]fenyl]piperidin-3-yloxymethyl)naftalen-1-ol v podobě bezbarvé pryskyřice, MS:485 $(M+H)^+$.

12) Z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-{4-[2-pyridin-4-ylmethoxy)ethoxy]fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny chlorovodíkem v methanolu (3RS,4RS)-4-(2-{4-[3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-4-yl]fenoxy}ethoxymethyl)pyridin v podobě bezbarvé pryskyřice, MS:469 $(M+H)^+$.

13) Z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-{4-[2-pyridin-2-ylmethoxy)ethoxy]fenyl}piperidin-1-karboxylové kyseliny chlorovodíkem v methanolu (3RS,4RS)-2-(2-{4-[3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-4-yl]fenoxy}ethoxymethyl)pyridin v podobě bezbarvé pryskyřice, MS:469 $(M+H)^+$.

14) Z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-[3-benzyloxyporpoxy)-fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny chlorovodíkem v methanolu (3RS,4RS)-4-{4-[3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin v podobě bezbarvé pryskyřice, MS:482 $(M+H)^+$.

15) Z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-[3-(pyridin-2-ylmethoxy)porpoxy]fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny chlorovodíkem v methanolu (3RS,4RS)-2-(3-{4-[3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-4-yl]fenoxy}propoxymethyl)pyridin v podobě bezbarvé pevné látky, MS:483 $(M+H)^+$.

16) Z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-[3-(pyridin-2-ylmethoxy)porpyl]fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny chlorovodíkem v methanolu (3RS,4RS)-2-(3-[4-[3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-4-yl]fenyl]propoxymethyl]pyridin v podobě bezbarvé, amorfní pevné látky, MS:467 $(M+H)^+$.

17) Z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-[3-(benzylmethylamino)propoxylfenyl]-3-naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny chlorovodíkem v methanolu (3RS,4RS)-benzylmethyl-(3-{4-[3-naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-4-yl]fenoxy}propyl)amin v podobě bezbarvé pevné látky, MS:495 $(M+H)^+$.

18) Z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-[3-(benzothiazol-2-ylsulfonyl)propoxy]fenyl]-3-(1-methoxynaftalen-2-ylmetoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny chlorovodíkem v methanolu (3RS-4RS)-2-[3-[4-[3-(1-methoxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidin-4-yl]fenoxy]propylsulfonyl]benzthiazol v podobě bezbarvé pěny, MS: 571 $(M+H)^+$.

19) Z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(3-fenylsulfanylpropyl)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny chlorovodíkem v methanolu (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(3-fenylsulfanylpropyl)fenyl]piperidin v podobě bílé pevné látky. MS:468 $(M+H)^+$.

20) Z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-{4-[3-(benzothiazol-2-ylsulfanyl)propyl]fenyl}-3-(naftalen-2-ylmetoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny chlorovodíkem v methanolu (3RS,4RS)-2-(3-{4-[3-naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-4-yl]fenyl}propylsulfanyl)-benzthiazol v podobě bílé pevné látky, MS: 525 $(M+H)^+$.

21) Z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-{4-[2-(pyrimidin-2-ylsulfanyl)ethyl]fenyl}-3-[4-(2-trimethylsilanylethoxymethoxy)naftalen-2-ylmetoxy]piperidin-1-karboxylové kyseliny chlorovodíkem v methanolu za současného odštěpení SEM-skupiny (3RS,4RS)-3-[4-[4-[2-(pyrimidin-2-ylsulfanyl)ethyl]fenyl]piperidin-3-yloxymethyl]naftalen-1-ol v podobě bezbarvé pěny, MS:472 $(M+H)^+$.

22) Z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-{4-[2-(pyridin-2-ylsulfanyl)ethyl]fenyl}-3-[4-(2-trimethylsilanylethoxymethoxy)naftalen-2-ylmetoxy]piperidin-1-karboxylové kyseliny chlorovodíkem v methanolu za současného odštěpení SEM-skupiny, (3RS,4RS)-3-(4-{4-[2-(pyridin-2-ylsulfanyl)ethyl]fenyl}piperidin-3-yloxymethyl]naftalen-1-ol, MS:471 $(M+H)^+$.

23) Z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-[2-(benzothiazol-2-ylsulfanyl)ethyl]fenyl}-3-[4-(2-trimethylsilanylethoxymethoxy)-

naftalen-2-ylmetoxy]piperidin-1-karboxylové kyseliny chlorovodíkem v methanolu za současného odštěpení SEM-skupiny (3RS-4RS)-3-[4-[4-[2-(benzothiazol-2-ylsulfanyl)ethyl]fenyl]piperidin-3-yl-oxymethyl]naftalen-1-ol v podobě bezbarvé pevné látky, MS:527 $(M+H)^+$.

24) Z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmetoxy)-4-[4-(pyridin-3-ylmethoxymethyl)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny chlorovodíkem v methanolu (3RS,4RS)-3-[4-[3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-4-yl]benzyloxymethyl]pyridin v podobě bezbarvé pěny, MS:438 $(M+H)^+$.

25) Ze směsi terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(4-(2-[(RS)-2- a -(SR)-2-(4-fluorfenyl)-3-methylbutyryloxy]ethoxy}fenyl)-(3-naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny bromidem zinečnatým v methylenchloridu směs ethylesterhydrobromidu (RS)- a (SR)-2-(4-fluorfenyl)methylmáselné kyseliny (3RS,4RS)-2-[4-(3-naftalen-2-yl-methoxypiperidin-4-yl)fenoxylethylesterhydrobromidu (RS)- a (SR)-2-(4-fluorfenyl)-3-methylmáselné kyseliny v podobě bílé pevné látky, MS: 556 $(M+H)^+$.

26) Z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-[2-(1-methyl-1H-pyrrol-2-karbonyloxy)ethoxy]fenyl]-3-(naftalen-2-ylmetoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny bromidem zinečnatým v methylenchloridu, (3RS,4RS)-[4-[3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-4-yl]fenoxy]-ethylesterhydrobromid 1-methyl-1H-pyrrol-2-karboxylová kyselina v podobě béžové pevné látky, MS:485 $(M+H)^+$.

27) Z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzoyloxypropyl)-fenyl]-3-(naftalen-2-ylmetoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny chlorovodíkem v methanolu 3-{4-[3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-4-yl]fenyl}propylester (3RS,4RS)benzoové kyseliny v podobě žlutého sirupu, MS:480 $(M+H)^+$.

28) Z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-(3-methoxybenzoylo-

xy)propyl]fenyl]-3-(naftalen-2-ylmetoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny chlorovodíkem v methanolu 3-(4-[3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-4-yl]fenyl)propylester (3RS,4RS)-3-methoxybenzoové kyseliny v podobě žluté pevné látky, MS:510 $(M+H)^+$.

29) Z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-methoxybenzoyloxymethyl)fenyl]-3-[1-(2-trimethylsilanylethoxymethoxy)naftalen-2-ylmetoxy]piperidin-1-karboxylové kyseliny chlorovodíkem v methanolu,při současném odštěpení SEM-skupiny 4-[3-(1-hydroxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidin-4-yl]benzylester (3RS,4RS)-3-methoxybenzoové kyseliny v podobě bezbarvé pěny,
MS:498 $(M+H)^+$.

30) Z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(4-ethoxykarbonylmethoxyfenyl)-3-(naftalen-2-ylmetoxy]piperidin-1-karboxylové kyseliny trifluoroctovou kyselinou ethylestertrifluoracetát (3RS,4RS)-[4-[3-naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-4-yl]fenoxy]octové kyseliny v podobě bílé pevné látky, MS:420 $(M+H)^+$.

31) Z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(benzylkarbamoylmethoxy)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny trifluoroctovou kyselinou (3RS,4RS)-N-benzyl-2-[4-[3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-4-yl]fenoxylacetamidtrifluoracetát v podobě bílé pevné látky o teplotě tání 185 °C.

32) Z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(pyridin-2-yl-karbamoyloxy)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny trifluoroctovou kyselinou (3RS,4RS)-4-[3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-4-yl]-3-fenylestertrifluoracetát pyridin-2-yl-karbaminové kyseliny v podobě bílé pevné látky o teplotě tání 158 °C.

33) Z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(4-karboxymethoxyfenyl)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 86 (ee)] trifluoroctovou kyselinou trifluoracetát (3RS-

4RS)-[4-[3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-4-yl]fenoxy]octové kyseliny v podobě bílé pevné látky o teplotě tání 183 až 184 °C.

34) Z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(2-oxo-3-fenoxypropoxy)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny trifluoroctovou kyselinou (3RS,4RS)-1-[4-[3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-4-yl]fenoxy]-3-fenoxypropan-2-ontrifluoracetát v podobě bílé pevné látky o teplotě tání 145 až 146 °C.

35) Z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(2-ethoxykarbonylethyl)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny trifluoroctovou kyselinou [příklad 24(s)] bromidem zinečnatým v methylenchloridu ethylester (3RS,4RS)-3-[4-[3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-4-yl]fenyl]propionové kyseliny v podobě zažloutlého sirupu o teplotě tání 418 °C.

36) Ze směsi terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-[(RS)-2- a -[(SR)-(2-hydroxy-2-fenylethyl]fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-piperidin-1-karboxylové kyseliny chlorovodíkem v methanolu směs (RS)- a (SR)-2-[4-[(3RS,4RS)-3-naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-4-yl]-1-fenyl]ethanolhydrochloriduu, MS:438 $(M+H)^+$.

37) Z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-(2-[[(pyridin-2-karbonyl)amino]methyl]benzyloxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny chlorovodíkem v methanolu dihydrochlorid (3RS,4RS)-2-[4-(4-fluorfenyl)piperidin-3-yloxymethyl]benzylamidpyridin-2-karboxylové kyseliny v podobě bílé pevné látky. MS:420 $(M+H)^+$.

38) Z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(3-benzoylbenzyloxy)-4-(4-(fluorfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny chlorovodíkem v methanolu (3RS,4RS)-3-[4-[4-fluorfenyl)piperidin-3-yloxymethyl]fenyl]fenylmethanonhydrochlorid v podobě amorfní bílé pevné látky, MS:390 $(M+H)^+$.

39) Z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-[2-(5-fenyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)ethyl]fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny chlorovodíkem v methanolu (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-[2-(5-fenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)ethyl]fenyl]piperidin v podobě bílé pevné látky, MS:490 $(M+H)^+$.

40) Z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-[2-(3-fenyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)ethyl]fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny chlorovodíkem v methanolu (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-[2-(3-fenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)ethyl]fenyl]piperidin v podobě bílé pevné látky, MS:490 $(M+H)^+$.

41) Z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(3-fenyl-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethoxy)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny trifluoroctovou kyselinou (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(3-fenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-methoxy)fenyl]piperidintrifluoracetát v podobě bílé pevné látky o teplotě tání 195-196 °C.

42) Z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(3-pyridin-3-yl-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethoxy)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny trifluoroctovou kyselinou (3RS-4RS)-3-(5-[4-[3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-4-yl]fenoxymethyl]-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)pyridintrifluoracetát v podobě bílé pevné látky, MS:493 $(M+H)^+$.

43) Z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(3-fenylisoxazol-5-ylmethoxy)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny trifluoroctovou kyselinou (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(3-fenylisoxazol-5-ylmethoxyl]fenyl]piperidintrifluoracetát v podobě bílé pevné látky, MS:491 $(M+H)^+$.

44) Z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)-

fenyl]-3-(3-methoxybenzyloxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny chlorovodíkem v methanolu (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)-fenyl-3-(3-methoxybenzyloxy)piperidinhydrochlorid v podobě bezbarvého oleje, MS:462 $(M+H)^+$.

45) Z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)-fenyl]-3-[3-(2-trimethylsilanylethoxymethoxybenzyloxy]piperi -din-1-karboxylové kyseliny chlorovodíkem v methanolu za současného odštěpení SEM-skupiny (3RS,4RS)-3-(4-[4-(3-benzyloxy-propoxy)fenyl]piperidin-3-yloxymethyl)fenol v podobě bezbarvého oleje, MS:448 $(M+H)^+$.

46) Z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)-fenyl]-3-(3-chlor-4- methoxybenzyloxy)piperidin-1- karboxylové kyseliny bromidem zinečnatým v methylenchloridu (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(3-chlor-4-methoxybenzyloxy) -piperidinhydrobromid v podobě bezbarvého oleje, MS:497 $(M+H)^+$.

47) Z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)-fenyl]-3-(3,4-dichlorbenzyloxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny chlorovodíkem v methanolu (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(3,4-dichlorbenzyloxy)piperidinhydrochlorid v podobě bezbarvého oleje, MS:500 $(M)^+$.

48) Z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)-fenyl]-3-(2,5-dichlorbenzyloxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny chlorovodíkem v methanolu (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(2,5-dichlorbenzyloxy)piperidinhydrochlorid v podobě bezbarvého oleje, MS:500 $(M)^+$.

49) Z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-benzyloxy-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny bromidem zinečnatým v methylenchloridu (3RS,4RS)-3-benzyloxy-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]piperidinhydrobromid v podobě bezbarvé pevné látky, MS:432 $(M + H)^+$.

50) Z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)-fenyl]-3-(2,5-dimethylbenzyloxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny bromidem zinečnatým v methylenchloridu (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(2,5-dimethylbenzyloxy)piperidinhydrobromid v podobě bezbarvého oleje, MS:460 (M + H)$^+$.

51) Z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)-fenyl]-3-(4-ethylbenzyloxy)piperidin- 1-karboxylové kyseliny bromidem zinečnatým v methylenchloridu (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(4-ethylbenzyloxy)piperidin v podobě bezbarvého oleje, MS:460 (M + H)$^+$.

52) Ze směsi terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(3- a 4-vinylbenzyloxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny bromidem zinečnatým v methylenchloridu směs (3RS-4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(3- a 4-vinylbenzyloxy)piperidinhydrobromidu, v podobě bezbarvé pevné látky, MS:458 (M + H)$^+$.

53) Z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)-fenyl]-3-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6- ylmethoxy)piperidin -1-karboxylové kyseliny bromidem zinečnatým v methylenchloridu (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(2,3-dihydrobenzo-[1,4]dioxin-6-ylmethoxy)piperidin v podobě bezbarvé pryskyřice MS:490 (M + H)$^+$.

54) Z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)-fenyl]-3-(5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1 -karboxylové kyseliny bromidem zinečnatým v methylenchloridu (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-ylmethoxy)piperidin v podobě bezbarvé pryskyřice MS:486 (M + H)$^+$.

55) Z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-[4-(2-trimethylsilanylethoxymethoxy)naftalen-2-ylmetho-

xylpiperidin-1-karboxylové kyseliny chlorovodíkem v methanolu za současného odštěpení SEM-skupiny (3RS,4RS)-3-{4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]piperidin-3-yloxymethyl}naftalen-1-ol v podobě bezbarvé pryskyřice, MS:498 (M + H)$^+$.

56) Z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(4-benzyloxybutoxy)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny chlorovodíkem v methanolu (3RS,4RS)-4-[4-(4-benzyloxybutoxy)-fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin v podobě bezbarvého oleje, MS:496 (M + H)$^+$.

57) Z terc.-butylesteru (3SR,4RS,5RS)-4-[4-(2-chlorbenzoyloxymethyl)fenyl]-3-methoxymethyl-5-(naftalen-2-ylmethoxy)piperazin-1-karboxylové kyseliny chlorovodíkem v methanolu terc.-benzylester (3SR,4RS,5RS)-4-[3-methoxymethyl-5-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-4-yl]-2-chlorbenzoové kyseliny v podobě bezbarvé pěny, MS:530 (M + H)$^+$.

58) Z terc.-butylesteru (3SR,4RS,5RS)-4-(4-methoxykarbonylfenyl)-3-methoxymethyl-5-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny chlorovodíkem v methanolu terc.-butylester (3SR,4RS,5RS)-4-[3-methoxymethyl-5-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-4-yl]benzoové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky, MS:420 (M + H)$^+$.

59) Z terc.-butylesteru (3SR,4RS,5RS)-4-(4-benzyloxymethylfenyl)-3-methoxymethyl-5-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny chlorovodíkem v methanolu (3SR,4RS,5RS)-4-(4-benzyloxymethylfenyl)-3-methoxymethyl-5-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin v podobě bezbarvé pěny, MS:482 (M + H)$^+$.

60) Z terc.-butylesteru (1RS,2RS,3RS,5SR)-3-[4-(2-benzyloxypropoxymethyl)fenyl]-2-(naftalen-2-ylmethoxy)-8-azabicyklo-[3,2,1]oktan-8-karboxylové kyseliny chlorovodíkem v methanolu (1RS,2RS,3RS,5SR)-2-(naftalen-2-ylmethoxy)-3-[4-(3-fenoxypropoxymethyl)fenyl]-8-azabicyklo[3,2,1]oktan v podobě bezbarvého

oleje, MS:508 $(M + H)^+$.

Deriváty BOC, použité jako výchozí látky, se připraví následujícím způsobem:

a) Obdobným způsobem jako podle příkladu 44(e) se alkylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-hydroxy-4-(4-hydroxyfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny [(příklad 46(b)] propargylbromidem v přítomnosti uhličitanu draselmého v acetonu získá terc.-butylester (3RS,4RS)-3-hydroxy-4-(4-prop-2-ynyloxyfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny, jehož alkylací 2-brommethylnaftalenem, obdobně jako podle příkladu 1(q), se získá terc.-butylester (3RS,4RS)-3-naftalen-2-ylmethoxy)-4-(4-prop-2-ynyloxyfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě světle žluté pevné látky, MS:472 $(M + H)^+$.

b) Obdobným způsobem jako podle příkladu 44(e) se alkylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-hydroxy-4-(4-hydroxyfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny [(příklad 46(b)] allylbromidem v přítomnosti uhličitanu draselmého v acetonu získá terc.-butylester (3RS,4RS)-3-hydroxy-4-(4-allyloxyfenyl)-3-hydroxypiperidin-1-karboxylové kyseliny, jehož alkylací 2-brommethylnaftalenem, obdobně jako podle příkladu 1(q), se získá terc.-butylester (3RS,4RS)-4-(4-allyloxyfenyl)-3-naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pryskyřice, MS:474 $(M + H)^+$.

c) Obdobným způsobem jako podle příkladu 1(q) se alkylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-hydroxy-4-(4-hydroxyfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny [(příklad 46(b)] (RS)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-ylmethylesterem methansulfonové kyseliny v přítomnosti hydridu sodného získá směs terc.-butylesteru (3RS,4RS)- a (3SR,4SR)-4-[4-(RS)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-ylmethoxy]fenyl]-3-hydroxypiperidin-1-karboxylové kyseliny, jehož alkylací 2-brommethylnaftalenem, obdobně jako podle příkladu 1(q), se získá směs terc.-butylesteru (3RS,4RS)- a (3SR-

4SR)-4-[4-(RS)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-ylmethoxyfenyl] -3-naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bílé pevné látky, MS:547 $(M)^+$.

d) Obdobným způsobem jako podle příkladu 1(g) se alkylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-hydroxy-4-(4-hydroxyfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny [(příklad 46(b)] (RS)-2,3-epoxypropyl-p-toluensulfonátem v přítomnosti hydridu sodného získá směs terc.-butylesteru (3RS,4RS)- a (3SR,4SR)-3-hydroxy-4-[(RS)-4-oxiranylmethoxyfenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny, jehož alkylací 2-brommethylnaftalenem, obdobně jako podle příkladu 1(g), se získá směs terc.-butylesteru (3RS,4RS) a (3SR-4SR)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[(RS)-4-oxiranylmethoxyfenyl]-piperidin-1-karboxylové kyseliny. Následným otevřením epoxidu fenolátem draselným, obdobně jako podle příkladu 71(a), se získá směs terc.-butylesteru (3RS,4RS)- a (3SR,4SR)-4-[4-[(RS)-2-hydroxy-3-fenoxypropoxyfenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bílé pevné látky, MS:584 $(M+H)^+$.

e) Výsledkem otevření epoxidu směsi terc.-butylesteru (3RS,4RS)- a (3SR,4SR)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(RS)-4-oxiranylmethoxyfenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 86 (d)] natriummethylátem v N,N-dimethylformamidu je směs terc.-butylesteru (3RS,4RS)- a (3SR,4SR)-4-[4-[(RS)-2-hydroxy-3-methoxypropoxyl]fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny, jejíž alkylací benzylbromidem, obdobně jako podle příkladu 1(g), se získá směs terc.-butylesteru (3RS,4RS)- a (3SR,4SR)-4-[4-[(RS)-2-benzyloxy-3-methoxypropoxyl]fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pryskyřice, MS:612 $(M+H)^+$.

f) Výsledkem otevření epoxidu směsi terc.-butylesteru (3RS,4RS)- a (3SR,4SR)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[(RS)-4-oxiranylmethoxyfenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 86

(d)] natriumfenolátem, obdobně jako podle příkladu 71(a), je směs terc.-butylesteru (3RS,4RS)- a (3SR,4SR)-4-[4-[(RS)-2-hydroxy-3-fenylsulfanylpropoxy]fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bílé pevné látky, MS:600 $(M + H)^+$.

g) Alkylací směsi terc.-butylesteru (3RS,4RS) a (3SR,4SR)-4-[4-[(RS)-2-hydroxy-3-fenoxypropoxy]fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny [(příklad 86(d)] methyljodidem, obdobně jako podle příkladu 1(g), se získá směs terc.-butylesteru (3RS,4RS)- a (3SR,4SR)-4-[4-[(RS)-2-methoxy-3-fenoxypropoxy]fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pryskyřice, MS:598 $(M + H)^+$.

h) Obdobně jako podle příkladu 22(k) se získá benzoylací směsi terc.-butylesteru (3RS,4RS)- a (3SR,4SR)-4-[4-[(RS)-2-hydroxy-3-methoxypropoxy]fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny [(příklad 86(e)] směs terc.-butylesteru (3RS,4RS)- a (3SR,4SR)-4-[4-[(RS)-2-benzoyloxy-3-methoxypropoxy]fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pryskyřice, MS:626 $(M + H)^+$.

i) Výsledkem otevření epoxidu směsi terc.-butylesteru (3RS,4RS)- a (3SR,4SR)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[(RS)-4-oxiranylmethoxyfenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 86(d)] natriumbenzylátem v N,N-dimethylformamidu je směs terc.-butylesteru (3RS,4RS)- a (3SR,4SR)-4-[4-[(RS)-3-benzyloxy-2-hydroxypropoxy]fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny, jejíž alkylací methyljodidem se získá obdobně jako podle příkladu 1(g), směs terc.-butylesteru (3RS-4RS)- a (3SR,4SR)-4-[4-[(RS)-3-benzyloxy-2-methoxypropoxy]fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pryskyřice, MS:612 $(M + H)^+$.

j) Obdobně jako podle příkladu 1(g) se získá alkylací terc.-

butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-[2-hydroxyethoxy)fenyl]-3-(nafta-len-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 53(c)] 3-chlormethylpyridinem terc.-butylester (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-[2-(pyridin-3-ylmethoxy)ethoxylfenyl]-piperidin-1-karboxylové kyseliny, MS:569 $(M + H)^+$.

k) Obdobně jako podle příkladu 1(q) se získá alkylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-[2-hydroxyethoxy)fenyl]-3-[4-[2-trimethylsilanylethoxymethoxy)naftalen- 2-ylmethoxylpiperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 55(b)] 3-chlormethylpyridinem terc.-butylester (3RS,4RS)-4-[4-[2-(pyridin-3-ylmethoxy)ethoxylfenyl]-3-[4-[2-trimethylsilanylethoxymethoxy)naftalen-2-ylmethoxylpiperidin-1-karboxylové kyseliny.

l) Obdobně jako podle příkladu 1(q) se získá alkylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(2-hydroxyethoxy)fenyl]-3-naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 53(c)] 4-chlormethylpyridinem terc.-butylester (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-(4-[2-(pyridin-3-ylmethoxy)ethoxylfenyl]-piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje.

m) Obdobně jako podle příkladu 1(q) se získá alkylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(2-hydroxyethoxy)fenyl]-3-naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 53(c)] 2-chlormethylpyridinem terc.-butylester (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-[2-(pyridin-2-ylmethoxy)ethoxylfenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje.

n) Obdobně jako podle příkladu 44(e) se získá alkylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-hydroxy-4-(4-hydroxyfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 46(b)] benzyl-3-brompropyletherem v přítomnosti uhličitanu draselného v butan-2-onu terc.-butylester (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-hydroxypiperidin-1-karboxylové kyseliny, jehož alkylací 2-brommethylnaftalenem, obdobně jako podle příkladu 1 (q), se získá

terc.-butylester (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje, MS:582 $(M + H)^+$.

o) Obdobně jako podle příkladu 1(q) se získá alkylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-[3-hydroxypropoxy)fenyl]-3-naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 57 (c)] 2-chlormethylpyridinem terc.-butylester (3RS,4RS)-3-(naftalen-2- ylmethoxy)-4-[4-[3- (pyridin-2- ylmethoxy)propoxy]fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pryskyřice, MS:583 $(M + H)^+$.

p) Obdobně jako podle příkladu 1(q) se získá alkylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-hydroxypropyl)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 24 (t)] 2-chlormethylpyridinem terc.-butylester (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-[3-(pyridin-2-ylmethoxy)propyl]fenyl] - piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné amorfní látky, které se bez dalšího čištění a charakterizování použije v dalším stupni.

q) Obdobně jako podle příkladu 44(e) se získá alkylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-methylaminopropoxy)fenyl]-3 - (naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 57 (e)] benzylbromidem terc.-butylester (3RS,4RS)-4-[4-[3-benzylmethylamino)propoxy]fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy) - piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 595 $(M + H)^+$.

r) Obdobným způsobem jako podle příkladu 1(q) se získá alkylací směsi terc.-butylesteru (3RS,4RS)- a (3SR,4SR)-3-hydroxy-4-[4-[3-[(RS)-tetrahydropyran-2-yloxy]propoxy]fenyl]piperidin - 1-karboxylové kyseliny [(příklad 57(a)] 1-methoxy-2-brommethylnaftalenem [(příklad 7(f)] směs terc.-butylesteru (3RS-4RS)- a (3SR,4SR)-3-(1-methoxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-[3-

[(RS)-tetrahydropyran-2-yloxylpropoxy]fenyl])piperidin-1-karboxylové kyseliny. Výsledkem odštěpení THP-skupiny pyridinium-(toluen-4-sulfonátem) v ethanolu, obdobně jako podle příkladu 53 (c), je terc.-butylester (3RS,4RS)-4-[4-(3-hydroxypropoxy)-fenyl]-3-(1-methoxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny, jehož reakcí s bis-(benzothiazol-2-yl-disulfidem, obdobně jako podle příkladu 33(a), se získá terc.-butylester (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzothiazol-2-ylsulfonyl)propoxylfenyl]-3-(1-methoxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé kapaliny, MS:671 $(M+H)^+$.

s) Obdobně jako podle příkladu 33(a) se získá reakcí terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-hydroxypropyl)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 24 (t)] s difenyldisulfidem terc.-butylester (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-[3-fenylsulfanylpropyl)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky, MS:568 $(M+H)^+$.

t) Obdobně jako podle příkladu 33(a) se získá reakcí terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-hydroxypropyl)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 24 (t)] s bis-benzothiazol-2-yldisulfidem terc.-butylester (3RS-4RS)-4-[4-[3-(benzothiazol-2-ylsulfanyl)propyl]fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny, který se bez dalšího čištění a charakterizování použije v následujícím stupni.

u)(alfa) Obdobně jako podle příkladu 1(g) se získá alkylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-hydroxy-4-[4-(2-trityloxyethyl]-fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 29(t)] 3-chlormethyl-1-(2-trimethylsilanylethoxymethoxy)naftalenem [příklad 5(c)] terc.-butylester (3RS,4RS)-3-[4-(2-trimethylsilanylethoxymethoxy)naftalen-2-ylmethoxy]-4-[4-(2-trityloxyethyl]fenyl]-piperidin-1-karboxylové kyseliny.

(beta) Selektivní odštěpení tritylové skupiny probíhá potom způsobem, který popsal E. Krainer a kol. (Tetrahedron Letters, str. 1713-1716, 1993), při kterém se smísí roztok 780 mg (0,92 mmol) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-[4-(2-trimethylsilanylethoxymethoxy)naftalen-2- ylmethoxy]-4-[4-(2-trityloxyethyl]fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny v 15 ml methylenchloridu s roztokem 436 mg (3,68 mmol) trifluoroctové kyseliny a s 803 mg (3,68 mmol) anhydridu trifluoroctové kyseliny ve 2 ml methylenchloridu. Po 30 sekundách se reakční směs ochladí na teplotu 0 °C a smísí se se 4 ml triethylaminu. Po 5 minutách se přidá 10 ml methanolu a směs se míchá 10 minut. Reakční směs se promyje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vodná fáze se dodatečně extrahuje 10 ml methylenchloridu. Spojené organické fáze se vysuší síranem sodným a za sníženého tlaku se odpaří. Surový produkt se podrobí chromatografii na silikagelu se systémem hexan/ethylacetát 4:1 jako elučním činidlem. Získá se 553 mg terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(2-hydroxyethyl)fenyl]-3-[4-(2-trimethylsilanylethoxymethoxy)naftalen-2-ylmethoxy]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje.

(gama) Obdobným způsobem jako podle příkladu 34, se z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(2-hydroxyethyl)fenyl]-3-[4-(2-trimethylsilanylethoxymethoxy)naftalen-2-ylmethoxy]piperidin-1-karboxylové kyseliny získá přes odpovídající mesylát reakcí se 2-merkaptopyrimidinem terc.-butylester (3RS,4RS)-4-[4-(2-pyrimidin-2-ylsulfanyl)ethyl)fenyl]-3-[4-(2-trimethylsilanylethoxymethoxy)naftalen-2-ylmethoxy]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje, kterého se bez dalšího čištění a charakterizování použije v následujícím stupni.

v) Obdobným způsobem jako podle příkladu 33(a), se z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(2-hydroxyethyl)fenyl]-3-[4-(2-trimethylsilanylethoxymethoxy)naftalen-2- ylmethoxy]piperidin-1-

karboxylové kyseliny získá reakcí s 2,2 -dithiopyridinem terc.-butylester (3RS,4RS)-4-[4-[2-pyridin-2-ylsulfanyl)ethyl]-fenyl]-3-[4-(2-trimethylsilanylethoxymethoxy)naftalen-2-ylmethoxy]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje, kterého se bez dalšího čištění a charakterizování použije v následujícím stupni.

w) Obdobným způsobem jako podle příkladu 33(a), se z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(2-hydroxyethyl)fenyl]-3-[4-(2-trimethylsilanylethoxymethoxy)naftalen- 2- ylmethoxy]piperidin-1-karboxylové kyseliny získá reakcí s bis-(benzothiazol-2-yl)disulfidem terc.-butylester (3RS,4RS)-4-[4-[2-benzothiazol-2-ylsulfanyl)ethyl]fenyl]-3-[4-(2-trimethylsilanylethoxymethoxy) -naftalen-2-yl-methoxy]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pěny, MS: 757 $(M + H)^+$.

x) Obdobně jako podle příkladu 1(g) se získá alkylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(4-hydroxymethylfenyl)-3-naftalen-2 -ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 24 (j)] 3-chlormethylpyridinem terc.-butylester (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(pyridin-3-ylmethoxy)propylfenyl]piperidin-1 -karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje,
MS: 539 $(M + H)^+$.

y) Obdobně jako podle příkladu 9(c) se získá esterizací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(2-hydroxyethoxy)fenyl)-3-(nafta -len-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 53 (c)] (RS-2-(4-fluorfenyl)-3-methylmáselnou kyselinou (DE 2 365555) v přítomnosti EDC směs terc.-butylesteru (3RS,4RS)-a (3SR,4SR)-4-(4-2-[(RS)-2-(4-fluorfenyl)-3-methylbutyrylo -xylethoxy]fenyl-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 656 $(M + H)^+$.

z) bdobně jako podle příkladu 9(c) se získá esterizací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(2-hydroxyethoxy)fenyl]-3-(nafta -

len-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 53 (c)] 1-methylpyrrol-2-karboxylovou kyselinou v přítomnosti EDC, terc.-butylester (3RS,4RS)-4-[4-[2-(1-methyl-1H-pyrrol-2-kar - bonyloxy)ethoxy]fenyl-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-kar- boxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje, MS: 585 (M + H)$^+$.

aa) Obdobně jako podle příkladu 22(k) se získá acylací terc.- butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-hydroxypropyl)fenyl]-3-(nafta - len-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 24 (t)] benzoylchloridem terc.-butylester (3RS,4RS)-4-[4-(3-ben- zoyloxypropyl)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-kar - boxylové kyseliny v podobě téměř bezbarvé pevné látky, MS: 580 (M + H)$^+$.

bb) Obdobně jako podle příkladu 22(k) se získá acylací terc.- butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-hydroxypropyl)fenyl]-3-(nafta - len-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 24 (t)] 3-methoxybenzoylchloridem terc.-butylester (3RS,4RS)-4- [4-[3-(3-methoxybenzoyloxy)propyl]fenyl]-3-(naftalen-2-ylmet - hoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé, amor- fní pevné látky, MS: 610 (M + H)$^+$.

cc) Obdobně jako podle příkladu 1(q) se získá acylací terc.- butylesteru (3RS,4RS)-3-hydroxy-4-(4-trityloxymethylfenyl]pi- peridin-1-karboxylové kyseliny [příklad 22(h)] 2-chlormethyl- 1-(2-trimethylsilanylethoxymethoxy)naftalenem [příklad 6(c)] terc.-butylester (3RS,4RS)-3-[1-(2-trimethylsilanylethoxymet- hoxy)naftalen-2-ylmethoxy]-4-(4-trityloxymethylfenyl)piperi - din-1-karboxylové kyseliny. Výsledkem selektivního odštěpení tritylové skupiny, obdobně jako podle příkladu 86 (u)(beta), je terc.-butylester (3RS,4RS)-4-(4-hydroxymethylfenyl]-3-[1- (2-trimethylsilanylethoxymethoxy)naftalen-2-ylmethoxypiperi - din-1-karboxylové kyseliny, jehož acylací 3-methoxybenzoyl- chloridem, obdobně jako podle příkladu 22 (k), se získá terc.- butylester (3RS,4RS)-4-[4-(3-methoxybenzoyloxymethyl)fenyl]-

3-[1-(2-trimethylsilanylethoxymethoxy)naftalen-2-ylmethoxyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje.
MS: 745 $(M + NH_4)^+$.

dd) Obdobně jako podle příkladu 44(e) se získá alkylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(4-hydroxyfenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 61(c)] ethylesterem kyseliny bromoctové terc.-butylester (3RS,4RS)-4-(4-ethoxykarbonylmethoxyfenyl)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky.
MS: 520 $(M + H)^+$.

ee) Výsledkem zmýdelnění terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(4-ethoxykarbonylmethoxyfenyl)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 86 (dd)] 1N louhem sodným v methanolu je terc.-butylester (3RS,4RS)-4-(4-karboxymethoxyfenyl)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny, jehož kondenzací s benzylaminem v přítomnosti HBTU, obdobně jako podle příkladu 36 (b), se získá terc.-butylester (3RS-4RS)-4-(4-benzylkarbamoylmethoxyfenyl)-3-(naftalen-2-ylmetho - xy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě zažloutlé pevné látky, MS: 598 $(M + NH_4)^+$.

ff) Obdobně jako podle příkladu 24(m) se získá reakcí terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(4-hydroxyfenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny se 2-pyridylisokyanátem terc.-butylester (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(pyridin-2-ylkarbamoyloxyfenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bílé pevné látky, MS: 554 $(M + H)^+$.

gg) Obdobně jako podle příkladu 68(b) se získá Swernovou oxydací směsi terc.-butylesteru (3RS,4RS) a (3SR,4SR)-4-[4-[(RS)-2-hydroxy-3-fenoxypropoxyl]fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)pi - peridin-1-karboxylové kyseliny terc.-butylester (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(2-oxo-3-fenoxypropoxy)fenyl]pipe-

ridin-1-karboxylové kyseliny v podobě bílé pevné látky, MS: 582 $(M + H)^+$.

hh)(alfa) Do roztoku 0,270 g (0,58 mmol) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(2-hydroxyethylfenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-piperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 29(h)], v 10 ml methylenchloridu se za míchání v prostředí argonu při teplotě místnosti přidá roztok 5 mg (0,04 mmol) bromidu draselného a 20 mg (0,24 mmol) hydrogenuhličitanu sodného v 10 ml vody. Reakční směs se ochladí na teplotu 0 °C a smísí se s 2 mg (0,01 mmol) 2,2,6,6-tetramethyl-1-piperidinyloxylu (TEMPO). Za stálého míchání se pak do reakční směsi vstříkne 1 ml (0,658 ml) Javelova louhu. Po přísadě se reakční směs míchá při teplotě 0 °C přibližně 30 minut. Ke zpracování se přidá 20 ml směsi 1:2 methylenchloridu a vody a reakční směs se promyje 10 ml nasyceného roztoku chloridu sodného a vodná fáze se dodatečně extrahuje 10 ml methylenchloridu. Spojené organické fáze se vysuší síranem sodným a odpaří se za sníženého tlaku. Surový produkt se vyčistí chromatografií na silikagelu za použití systému hexan/ethylacetát 2:1 jako elučního činidla. Získá se 200 mg (75 % teorie) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(2-oxoethyl)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě pěny, MS:460 $(M+H)^+$.

(beta) Obdobně jako podle příkladu 40(a) se získá Grignardovou reakcí terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(2-oxoethyl)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny s fenylmagnesiumchloridem směs terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-[(RS)-2- a -[(SR)-2-hydroxy-2-fenylethyl]fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje.

ii) Obdobně jako podle příkladu 9 (a až c) se získá alkylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-hydroxypiperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 3(b)] 2-brommethylbenzonitrilem terc.-butylester (3RS,4RS)-3-(2-kyanobenzyloxy)-4-(4-

fluorfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny, jehož redukcí komplexem boran/dimethylsulfid se získá terc.-butylester (3RS-4RS)-3-(2- aminomethylbenzyloxy)-4-(4-fluorfenyl)piperidin-1 - karboxylové kyseliny. Výsledkem následné acylace pyridin-2-karboxylovou kyselinou v přítomnosti EDC je terc.-butylester (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-(2-{[(pyridin-2-karbonyl)amino] - methyl]benzyloxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky.

jj) Obdobně jako podle příkladu 1(g) se získá alkylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-hydroxypiperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 3(b)] (3-brommethylfenyl)fenylmethanonem [J. Med. Chem. 27, str. 1682-1690, 1984] terc.-butylester (3RS,4RS)-3-(3-benzoylbenzyloxy)-4-(4-fluorfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě zažloutlé tekutiny, MS: 490 $(M + H)^+$.

kk) (alfa) Při teplotě 65 °C se pět hodin míchá roztok 470 mg (1,0 mmol) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(2-kyanoethyl)fenyl]-3-naftalen-2-ylmethoxypiperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 35 (b)] a 348 mg (5,0 mmol) hydroxylaminhydrochloridu v 6 ml 1M roztoku natriummethylátu v methanolu se míchá po dobu pěti hodin při teplotě 65 °C. Pro zpracování se reakční směs rozdělí mezi 40 ml ethylacetátu a 40 ml vody a organická fáze se oddělí. Vodná fáze se extrahuje dvakrát vždy 40 ml ethylacetátu. Spojené organické fáze se vysuší síranem hořečnatým a rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje. Surový produkt (550 mg) se čistí chromatografií na silikagelu za použití jako elučního činidla systému 20:1:0,1 methylenchlorid/methanol/28% roztok amoniaku. Získá se 502 mg (99 % teorie) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(4-[2-(N-hydroxykarbamimidoyl)ethyl]fenyl)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě žlutého oleje, který se přímo používá v následujícím stupni.

(beta) Podobně jako podle příkladu 38 se kondenzací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-{4-[2-(N-hydroxykarbamimidoyl)ethyl]fenyl}-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny s benzoovou kyselinou v přítomnosti EDC a následnou cyklizací získá terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-[2-(5-fenyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)ethyl]fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny, MS: 590 $(M+H)^+$.

ll) Alkalickým zmýdelněním terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(2-ethoxykarbonylethyl)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 24(s)] vodným sodným louhem v tetrahydrofuranu se získá terc.-butylester (3RS,4RS)-4-[4-(2-karboxyethyl)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny, jehož kondenzací s N-hydroxybenzamidinem v přítomnosti EDC se obdobně jako podle příkladu 38 získá odpovídající N-hydroxybenzamidinester a jeho cyklizací terc.-butylester (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-[2-(3-fenyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)ethyl]]fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě žlutavé amorfní pevné látky, MS: 590 $(M+H)^+$.

mm) Zmýdelněním terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(4-ethoxykarbonylmethoxyfenyl)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 86(dd)] 1N roztokem hydroxidu sodného v methanolu se získá terc.-butylester (3RS,4RS)-4-(4-karboxymethoxyfenyl)-3-naftalen-2-ylmethoxypiperidin-1-karboxylové kyseliny, jehož kondenzací s N-hydroxybenzamidinem v přítomnosti HBTU se obdobně jako podle příkladu 38 získá odpovídající N-hydroxybenzamidinester a jeho cyklizací terc.-butylester (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(3-fenyl-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethoxy)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje, MS: 592 $(M+H)^+$.

nn) Obdobným způsobem jako podle příkladu 38 se získá kondenzací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(4-karboxymethoxyfenyl)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny [přík-

lad 86 (mm)] 3-pyridinamidoximem v přítomnosti HBTU a následnou cyklizací terc.-butylester (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(3-pyridin-3-yl-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethoxy)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě zažloutlé pevné látky, MS: 593 $(M + H)^+$.

oo) Obdobným způsobem jako podle příkladu 44(e) se získá alkylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(4-hydroxyfenyl)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 61 (c)] mesylátem 5-hydroxymethyl-3-fenyl-4,5-dihydroisoxazolu, který se připravuje obecně známým způsobem, terc.-butylester (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(3-fenylizoxazol-5-ylmethoxy)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 591 $(M + H)^+$.

Následující deriváty BOC se získají, když se obdobným způsobem jako podle příkladu 1 (g) alkyluje terc.-butylester (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(hydroxypiperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 86 (n)] následovně:

pp) 3-methoxybenzylchloridem na terc.-butylester (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(3-methoxybenzyloxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny získaný v podobě bezbarvého oleje, MS: 579 $(M + NH_4)^+$.

qq) 1-chlormethyl-3-(2-trimethylsilanyletoxymethoxy)benzenem na terc.-butylester (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-[3-(2-trimethylsilanylethoxymethoxy)benzyloxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny získaný v podobě bezbarvého oleje, MS: 695 $(M + NH_4)^+$.

1-Chlorethyl-3-(2-trimethylsilanylethoxymethoxy)benzen, používaný jako alkylační činidlo, se připraví, jestliže se obdobně jako podle příkladu 5 (a) až (d) nechá reagovat methylester 3-hydroxybenzoové kyseliny zavedením skupiny SEM za zís-

kání methylesteru 3-(2-trimethylsilanylethoxymethoxy)benzoové kyseliny. Výsledkem následující redukce lithiumaluminiumhydridem je [3-(2-trimethylsilanylethoxymethoxy)fenyl]methanol a jeho chlorací 1-chlormethyl-3-(2-trimethylsilanylethoxymethoxy)benzen v podobě bezbarvého oleje, MS: 272 $(M)^+$,

rr) 3-chlor-4-methoxybenzylchloridem na terc.-butylester (3RS-4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(3-chlor-4-methoxybenzyloxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny, který se bez dalšího čištění a charakterizování použije v následujícím stupni,

ss) 3,4-dichlorbenzylchloridem na terc.-butylester (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(3,4-dichlorbenzyloxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny, který se bez dalšího čištění a charakterizování použije v následujícím stupni,

tt) 2,5-dichlorbenzylchloridem na terc.-butylester (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(2,5-dichlorbenzyloxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny, který se bez dalšího čištění a charakterizování použije v následujícím stupni,

uu) benzylchloridem na terc.-butylester (3RS,4RS)-3-benzyloxy-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny, který se bez dalšího čištění a charakterizování použije v následujícím stupni,

vv) 2,5-dimethylbenzylchloridem na terc.-butylester (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(2,5-dimethylbenzyloxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny, který se bez dalšího čištění a charakterizování použije v následujícím stupni,

ww) 4-ethylbenzylchloridem na terc.-butylester (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(4-ethylbenzyloxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny, který se bez dalšího čištění a charakterizování použije v následujícím stupni,

xx) směsí 3- a 4-vinylbenzylchloridu na směs terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(3- a 4-vinylbenzyloxy)-piperidin-1-karboxylové kyseliny, který se bez dalšího čištění charakterizování použije v následujícím stupni,

yy) 6-chlormethyl-2,3-dihydrobenzo-[1,4]dioxinem na terc.-butylester (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(2,3 -dihydrobenzo-[1,4]dioxin- 6-ylmethoxy)piperidin-1- karboxylové kyseliny, získaný v podobě bezbarvé pryskyřice,
MS: 607 $(M + NH_4)^+$,

zz) 6-chlormethyl-1,2,3,5-tetrahydronaftalenem na terc.-butylester (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny, získaný v podobě bezbarvé pryskyřice, MS: 603 $(M + NH_4)^+$,

aaa) 3-chlormethyl-1-(2-trimethylsilanylethoxymethoxy)naftalenem [příklad 5(c)] na terc.-butylester (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-[4-(2-trimethylsilanylethoxymethoxy)naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny, získaný v podobě bezbarvé pryskyřice, MS: 745 $(M + NH_4)^+$,

bbb) Obdobným způsobem jako podle příkladu 44 (e) se získá alkylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-hydroxy-4-(4-hydroxyfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 46 (b)] 2-(4-chlorbutoxy)tetrahydro-2H-pyranem směs terc.-butylesteru (3RS-4RS)- a (3SR,4SR)-3-hydroxy-4-[4-(4-[(RS)-tetrahydropyran-2-yloxy]butoxyfenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny, jejíž alkylací 2-brommethylnaftalenem, obdobně jako podle příkladu 1 (g), se získá směs terc.-butylesteru (3RS,4RS)- a (3SR,4SR)-3-naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(4-[(RS)-tetrahydropyran-2-yloxy] -butoxyfenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny. Výsledkem odštěpení THP-skupiny chlorovodíkem v methanolu, obdobně jako podle příkladu 53 (c), se získá terc.-butylester (3RS,4RS)-4-[4-(4-hydroxybutoxy)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-kar -

boxylové kyseliny, jehož alkylací benzylbromidem, obdobně jako podle příkladu 1 (g), se získá terc.-butylester (3RS,4RS)-4-[4-(4-benzyloxybutoxy)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperi - din-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje, MS: 613 $(M + NH_4)^+$,

ccc) Obdobným způsobem jako podle příkladu 22 (d) se získá z terc.-butylesteru (3RS,4RS,5SR)-4-(4-bromfenyl)-5-methoxymethyl-3-naftalen-2-ylmethoxypiperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 68 (l)] karbonylací oxidem uhelnatým v methanolu, katalyzovanou palladiem, terc.-butylester (3SR,4RS,5RS)-4-(4-methoxykarbonylfenyl)-3-methoxymethyl-5-(naftalen-2-ylmethoxy)-piperidin-1-karboxylové kyseliny, jehož redukcí lithiumborhydridem, obdobně jako podle příkladu 22 (e), se získá terc.-butylester (3SR,4RS,5RS)-4-(4-hydroxymethylfenyl)-3-methoxymethyl-5-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny. Výsledkem následné acylace 2-chlorbenzoylchloridem, obdobně jako podle příkladu 22 (k), je terc.-butylester (3SR,4RS,5RS)-4-[4-(2-chlorbenzoyloxymethyl)fenyl]-3-methoxymethyl-5-(naftalen-2-ylmethoxy)piperazin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pěny, MS: 630 $(M + H)^+$.

ddd) Obdobným způsobem jako podle příkladu 1 (g) se získá alkylací terc.-butylesteru (3SR,4RS,5RS)-4-(4-hydroxymethylfenyl)-3-methoxymethyl-5-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-kar - boxylové kyseliny benzylbromidem terc.-butylester (3SR,4RS-5RS)-4-(4-benzyloxymethylfenyl)-3-methoxymethyl-5-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny, v podobě bezbarvého oleje, MS: 582 $(M + H)^+$.

eee) Obdobným způsobem jako podle příkladu 12 (c) až (d) se získá odštěpením N-methylové skupiny (1RS,2RS,3RS,5SR)-3-(4-bromfenyl)-8-methyl-8-aza-bicyklo[3,2,1]oktan-2-ol, který se získá obdobně jako 4-chlorfenylderivát (J. Org. Chem. 35, str. 802, 1970), když se napřed reakcí s trichlorethylesterem

chlormravenčí kyseliny syntetizuje 2,2,2-trichlorethylester (1RS,2RS,3RS,5SR)-3-(4-bromfenyl)-2-(2,2,2-trichlorethoxykar - bonyloxy)-8-azabicyklo[3,2,1]oktan-8-karboxylové kyseliny a reakcí se zinkem v ledové kyselině octové se získá (1RS,2RS-3RS,5SR)-3-(4-bromfenyl)-8-aza-bicyklo[3,2,1]oktan-2-ol. Následným zavedením BOC-skupiny, obdobně jako podle příkladu 1 (f), se získá terc.-butylester (1RS,2RS,3RS,5SR)-3-(4-bromfenyl)-2-hydroxy-8-azabicyklo[3,2,1]oktan-8-karboxylové kyseliny, jehož karbonylací oxidem uhelnatým v methanolu, katalyzovanou palladiem, obdobně jako podle příkladu 22 (d), se získá terc.-butylester (1RS,2RS,3RS,5SR)-2-hydroxy-3-(4-methoxykarbonylfenyl)-8-azabicyklo[3,2,1]oktan-8-karboxylové kyseliny. Následující redukce lithiumbromidem, obdobně jako podle příkladu 22 (e) vede k terc.-butylesteru (1RS,2RS,3RS,5SR)-2-hydroxymethylfenyl)-8-aza-bicyklo[3,2,1]oktan-8-karboxylové kyseliny, jehož reakcí s tritylchloridem, obdobně jako podle příkladu 22 (h), se získá terc.-butylester (1RS,2RS,3RS,5SR)-2-hydroxy-3-(4-trityloxymethyl)fenyl)-8-aza-bicyklo[3,2,1]ok - tan-8-karboxylové kyseliny. Výsledkem další reakce s 2-brommethylnaftalenem, obdobně jako příkladu 1 (g), je terc.-butylester (1RS,2RS,3RS,5SR)-2-(naftalen-2-ylmethoxy)-3-(4-trityloxymethyl)fenyl)-8-azabicyklo[3,2,1]oktan-8-karboxylové kyseliny. Obdobným způsobem jako podle příkladu 86 (u) (beta) se získá odštěpením tritylové skupiny směsí trifluoroctové kyseliny a anhydridu trifluoroctové kyseliny terc.-butylester (1RS,2RS,3RS,5SR)-3-(4-hydroxymethylfenyl)-2-(naftalen-2-yl - methoxy)-8-aza-bicyklo-[3,2,1]oktan-8-karboxylové kyseliny, jehož alkylací benzyl-3-brompropyletherem, obdobně jako podle příkladu 44 (e), se získá terc.-butylester (1RS,2RS,3RS,5SR)-3-[4-(2-benzyloxypropoxymethyl)fenyl]-2-(naftalen-2-ylmetho - xy)-8-azabicyklo[3,2,1]oktan-8-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje.

Příklad 87

Obdobným způsobem jako podle příkladu 73 (d) se získají odštěpením BOC-skupiny bezvodým bromidem zinečnatým následující sloučeniny:

1) Z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-karbonyloxy)-4-[4-(2-fenoxyethoxy)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny (3RS,4RS)-4-[4-(2-fenoxyethoxy)fenyl]piperidin-3-yl-ester naftalen-2-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 468 $(M + H)^+$.

2) Ze směsi terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-fluorfenyl)-3-[(RS)- a -(SR)-2-hydroxy-1-naftalen-2-ylethoxy]piperidin-1-karboxylové kyseliny směs (RS)- a (SR)-2-[(3RS,4RS)-4-[4-fluorfenyl)piperidin-3-yloxy]-2-naftalen-2-ylethanolu v podobě bezbarvé amorfní pevné látky, MS: 366 $(M + H)^+$.

BOC-deriváty použité jako výchozí látky se připraví následujícím způsobem:

a) Do roztoku 5,50 g (13,3 mmol) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-hydroxy- 4-[4-(2- fenoxyethoxy)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny (příklad 47.6) v 50 ml methylenchloridu se přidá 250 mg 4-dimethylaminopyridinu a 2,5 ml triethylaminu a návazně se za chlazení ledem přidá 2,77 g (14,5 mmol) 2-naftoylchloridu v pevném stavu. Reakční směs se míchá 20 hodin při teplotě místnosti, reakční roztok se rozdělí mezi vodu a methylenchlorid, spojené methylenchloridové fáze se vysuší síranem hořečnatým, zahustí se a takto získaný zbytek se podrobí chromatografii na silikagelu za použití jako elučního činidla systému methylechlorid/ether (95:5). Získá se 7,3 g (97 % teorie) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-karbonyloxy)-4-[4-(2-fenoxyethoxy)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě amorfní, bezbarvé pevné látky, MS: 568 $(M+H)^+$.

b) V prostředí argonu a s vyloučením vlhkosti se rozpustí 255 mg (0,57 mmol) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-(1-naftalen-2-ylvinyloxy)piperidin-1- karboxylové kyseliny [příklad 73 (b)] ve 3 ml tetrahydrofuranu, při teplotě 0 °C se smísí s 50 mg triethylaminu a následně s 0,11 ml (přibližně 1,1 mmol) komplexu borandimethylsulfidu a míchá se 30 minut při teplotě místnosti. Přidá se znovu za chlazení ledem 1,5 ml 50% roztoku hydroxidu draselného ve vodě, následovaného 1,5 ml 30% vodného roztoku peroxidu vodíku a reakční směs se zahřívání udržuje 1,5 hodin na teplotě zpětného toku. Reakční roztok se rozdělí mezi vodu a methylenchlorid, spojené methylenchloridové fáze se vysuší síranem hořečnatým, zahustí se a takto vzniklý zbytek se podrobí chromatografii na silikagelu za použití jako elučního činidla systému hexan/ethylacetát (1:1). Získá se 30 mg (11 % teorie) směsi terc.-butylesteru (3RS-4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-[(RS)- a -(SR)-2-hydroxy-1-naftalen-2-ylethoxy]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě amorfní, bezbarvé pevné látky, MS: 466 $(M + H)^+$.

Příklad 88

a) Ve 200 ml 1,2-dimethoxyethanu se suspenduje 25,23 g (91 mmol) terc.-butylesteru 4-(4-fluorfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-karboxylové kyseliny [připraveného ze 4-(4-fluorfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridinu a di-terc.-butyldikarbonátu, obdobně jako v příkladu 1 (f)], k tomu se přidá při teplotě 20 °C 5,1 g (135 mmol) natriumborhydridu a přikape se roztok 22,85 ml (182 mmol) bortrifluoridethyletherátu ve 35 ml 1,2-dimethoxyethanu během 45 minut za chlazení na 20 °C. Po 2ň hodinovém míchání při teplotě místnosti se za intenzivního míchání přikape během jedné hodiny při teplotě místnosti roztok 82 g (1,26 mol) hydroxidu draselného (86%) ve 430 ml destilované vody. Nato se inertně přikape během 30 minut 69,3 ml (0,68 mol) 30% peroxidu vodíku při teplotě místnosti a pak se směs míchá tři hodiny pod zpětným chladičem. Po vychladnutí na

teplotu místnosti se násada nalije na ledovou vodu, produkt se extrahuje třikrát vždy 200 ml ethylacetátu, organické fáze se promyjí dvakrát vždy 300 ml destilované vody, vysuší se síranem hořečnatým, zfiltrují se a ve vakuu vodní vývěvy se zahustí. Po 90 minutách dodatečného sušení ve vysokém vakuu při teplotě místnosti se získá 24,4 g (91 % teorie) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-hydroxypiperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvých krystalů, MS: 296 $(M + H)^+$.

b) Při teplotě zpětného toku se osm hodin míchá 39,2 g (0,2 mol) 3-methylbenzofenon a 38,4 g (0,24 mol) bromu v 1 l tetrachlormethanu. Po oddestilování rozpouštědla ve vakuu vodní vývěvy se takto získaný surový produkt podrobí chromatografii na 500 g silikagelu za použití jako elučního činidla systému hexan/methylenchlorid. Takto vyčištěný produkt se překrystaluje z n-hexanu. Získá se 21,76 g (40 % teorie) (3-brommethylfenyl)fenylmethanonu v podobě bezbarvých krystalů,
MS: 274, 276 $(M)^+$.

c) V 10 ml dimethylformamidu se při teplotě místnosti v prostředí argonu rozpustí 0,29 g (1 mmol) terc.-butylesteru (3RS-4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-hydroxypiperidin-1-karboxylové kyseliny a 0,30 g (1,1 mmol) (3-brommethylfenyl)fenylmethanonu a pak se smísí za přísady 0,25 g (1,5 mmol) jodidu raselného s 0,056 g (1,3 mmol) disperse natriumhydridu (55 % v minerálním oleji) a míchá se 18 hodin při teplotě místnosti. Reakční směs se vlije na ledovou vodu, produkt se třikrát extrahuje methylenchloridem, organické fáze se promyjí dvakrát destilovanou vodou, vysuší se síranem hořečnatým, zfiltrují se a ve vysokém vakuu se zahustí. Tak získaný surový produkt se podrobí chromatografii na silikagelu za použití jako elučního činidla systému methylenchlorid/methanol. Získá se 0,42 g (86 % teorie) terc.butylesteru (3RS,4RS)-3-(3-benzoylbenzyloxy)-4-(4-fluorfenyl)-3-hydroxypiperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje, MS: 490 $(M + H)^+$.

d) Obdobným způsobem jako podle příkladu 22 (1) se získá z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(3-benzoylbenzyloxy)-4-(4-fluorfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny odštěpením BOC-skupiny chlorodíkem v methanolu [3-[(3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)piperidin-3-yloxymethyl]fenyl]fenylmethanonhydrochlorid (1:1) v podobě bezbarvých krystalů, MS: 390 $(M + H)^+$.

Příklad 89

Obdobným způsobem jako podle příkladu 73 (d) se získají odštěpením BOC-skupiny bezvodým bromidem zinečnatým následující sloučeniny:

1) Z terc.-butylesteru (E)-(3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-(3-fenylallyloxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny (E)-(3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-(3-fenylallyloxy)piperidin v podobě světle žlutého oleje, MS: 312 $(M + H)^+$.

2) Z terc.-butylesteru (3R,4s,5S)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)-fenyl]-3,5-bis-(4,5-dimethoxypyrimidin-2-yloxymethyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny 2-[(3R,4s,5S)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)-fenyl]-5-(4,5-dimethoxypyrimidin-2-yloxymethyl)piperidin-3-yl-methoxy)-4,5-dimethoxypyrimidin v podobě světle žluté pryskyřice, MS: 662 $(M + H)^+$.

3) Z terc.-butylesteru (3R,4s,5S)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)-fenyl]-3,5-bis-(4- methoxyfenoxymethyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny (3R,4s,5S)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3,5-bis-(4-methoxyfenoxymethyl)piperidin v podobě světle žlutého oleje MS: 598 $(M + H)^+$.

4) Z terc.-butylesteru (3R,4s,5S)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)-fenyl]-3,5-bis-p-tolylsulfanylmethylpiperidin-1-karboxylové kyseliny (3R,4s,5S)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3,5-bis-

p-tolylsulfanylmethylpiperidin v podobě světležlutého oleje, MS: 598 (M + H)$^+$.

5) Z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-[3-(2-methoxybenzyloxy)-propoxyl]fenyl]-3-[7-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxyl]naftalen-2-ylmethoxyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny 1-[2-[7-[(3RS-4RS)-4-[4-[3-(2-methoxybenzyloxy)propoxyl]piperidin-3-yloxymethyl]naftalen-2-yloxyl]ethyl]-4-methylpiperazin v podobě bezbarvé, amorfní pevné látky, MS: 654 (M + H)$^+$.

BOC-deriváty, použité jako výchozí látky, se připraví následujícím způsobem:

a) V 10 ml dimethylformamidu se v prostředí argonu rozpustí při teplotě místnosti 1,48 g (5 mmol) terc.-butylesteru (3RS-4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-hydroxypiperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 88 (a)] a 1,08 g (5,5 mmol) 3-brom-1-fenylpropenu a pak se smísí za přidání 1,25 g (7,5 mmol) jodidu draselného s 0,284 g (6,5 mmol) disperse natriumhydridu (55% v minerálním oleji) a míchá se 18 hodin při teplotě místnosti. Reakční směs se vlije na ledovou vodu, produkt se extrahuje třikrát methylenchloridem, organické fáze se promyjí 2x destilovanou vodou, vysuší se síranem hořečnatým, zfiltrují se a zahustí se ve vakuu vodní vývěvy. Takto získaný surový produkt se podrobí chromatografii na silikagelu za použití jako elučního činidla systému methylenchlorid/methanol jako elučním činidlem. Získá se 1,01 g (49 % teorie) terc.-butylesteru (E)-(3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-(3-fenylallyloxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje, MS: 412 (M + H)$^+$.

b) V 5 ml dimethylformamidu v prostředí argonu se při teplotě 5 °C předloží 0,49 g (1 mmol) terc.-butylesteru (3R,4s,5S)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3,5-bishydroxymethylpiperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 101 (f)] a 0,45 g (2 mmol) 4,5-dimethoxy-2-methylsulfonylpyrimidinu [získaného z 4,5-dimetho-

xy-2-methylsulfanylpyrimidinu oxidací m-chlorperbenzoovou kyselinou obdobným způsobem jako v příkladu 129 (c)], za míchání se smísí s 0,10 g (2,2 mmol) disperse natriumhydridu (55% v minerálním oleji) a míchá se dvě hodiny při teplotě místnosti. Reakční směs se vlije na ledovou vodu, produkt se extrahuje třikrát methylenchloridem, organické fáze se promyjí dvakrát destilovanou vodou, vysuší se síranem hořečnatým, zfiltrují se a zahustí se ve vakuu vodní výměny. Takto získaný surový produkt se podrobí chromatografii na silikagelu za použití jako elučního činidla systému methylenchlorid/methanol. Získá se 0,47 g (61 % teorie) terc.-butyesteru (3R,4s,5S)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl)-3,5-bis-(4,5-dimethoxypyrimidin-2-yloxy-methyl)-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje,
MS: 762 $(M + H)^+$.

c)(alfa) Ve 30 ml acetonitrilu v prostředí argonu se při teplotě 5 °C předloží 2,91 g (6 mmol) terc.-butyesteru (3R,4s,5S)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl)-3,5-bis-hydroxymethylpiperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 101 (f)] a 1,93 ml (24 mmol) pyridinu, za míchání se vnese po částech 8 g (18 mmol) trifenylfosfindibromidu a směs se pak míchá při teplotě místnosti. Po 90 minutách se reakční směs vlije na ledovou vodu, produkt se extrahuje třikrát ethylacetátem, organické fáze se promyjí dvakrát destilovanou vodou, vysuší se síranem hořečnatým, zfiltrují se a zahustí se ve vakuu vodní výměny. Takto získaný surový produkt se podrobí chromatografii na silikagelu za použití jako elučního činidla systomu n-hexan/ethylacetát. Získá se 2,81 g (77 % teorie) terc.-butyesteru (3R,4s,5S)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl)-3,5-bis-brommethylpiperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje,
MS: 610 $(M + H)^+$.

c)(beta) Míchá se 18 hodin v prostředí argonu při teplotě zpětného toku 0,30 g (0,5 mmol) terc.-butyesteru (3R,4s,5S)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl)-3,5-bis-brommethylpiperidin-1-

karboxylové kyseliny a 0,19 g (1,5 mmol) hydrochinonmonomethyletheru za přidání 0,69 g (5 mmol) bezvodého uhličitanu draselného v 15 ml acetonitrilu. Po vychladnutí na teplotu místnosti se reakční směs vlije na ledovou vodu, produkt se extrahuje třikrát methylenchloridem, organické fáze se promyjí dvakrát destilovanou vodou, vysuší se síranem hořečnatým, zfiltrují se a zahustí se ve vakuu vodní vývěvy. Takto získaný surový produkt se podrobí chromatografii na silikagelu s methylenchloridem a methanolem jako elučním činidlem. Získá se 0,15 g (43 % teorie) terc.-butyesteru (3R,4s,5S)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl)-3,5-bis-(4-methoxyfenoxymethyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě světle žlutých krystalů,
MS: 698 $(M + H)^+$.

d) Obdobným způsobem jako podle příkladu 89 (c) (beta) se získá z terc.-butyesteru (3R,4s,5S)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)-fenyl)-3,5-bis-brommethylpiperidin-1-karboxylové kyseliny a ze 4-methylthiofenolu terc.-butyester (3R,4s,5S)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl)-3,5-bis-p-tolylsulfanylmethylpiperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje,
MS: 698 $(M + H)^+$.

e) Obdobným způsobem jako podle příkladu 95 (a) se získá z terc.-butyesteru (3RS,4RS)-3-hydroxy-4-[4-[3-(2-methoxybenzyloxypropoxy]fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 120 (g)(alfa)] a ze 2-chlormethyl-7-(2-trimethylsilanylethoxymethoxy)naftalenu [příklad 6(u)] terc.-butyester 3RS,4RS)-4-[4-[3-(2-methoxybenzyloxypropoxy]fenyl]-3-[7-(2-trimethylsilanylethoxymethoxy)naftalen-2-ylmethoxy]piperidin-1- karboxylové kyseliny v podobě světle žlutého oleje, MS: 758 $(M + H)^+$. Nato se terc.-butyester (3RS,4RS)-4-[4-[3-(2-methoxybenzyloxypropoxy]fenyl]-3-[7-(2-trimethylsilanylethoxymethoxy)naftalen-2-ylmethoxy]piperidin-1-karboxylové kyseliny obdobným způsobem jako podle příkladu 95 (b) odštěpením SEM-chránicí skupiny převede na terc.-butyester (3RS,4RS)-4-[4-[3-(2-methoxybenzyloxy-

propoxy]fenyl]-3-[7-hydroxynaftalen-2-ylmethoxy]piperidin-1-karboxylové kyseliny [žlutý olej, MS: 628 (M + H)$^+$], jehož alkylací 1-(2-chlorethyl-4-methylpiperazinhydrochloridem (1:2) (Chim. Ther. 4, str. 283, 1969) se získá obdobným způsobem jako podle příkladu 90 (n) terc.-butylester (3RS,4RS)-4-[4-[3-(2-methoxybenzyloxypropoxy]fenyl]-3-[7-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy]naftalen-2-ylmethoxy]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě světle hnědého oleje, MS: 754 (M + H)$^+$.

Příklad 90

Obdobným způsobem jako podle příkladu 22 (l) se získají odštěpením BOC-skupiny chlorovodíkem v methanolu následující sloučeniny:

1) Ze směsi terc.-butylesteru (3RS,4SR)-4-(4-fluorfenyl)-3-[(RS)- a -(SR)]-1-[4-(2-morfolin-4-ylethoxy)benzoyloxy]-2-naftalen-2-ylethyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny směs (RS)- a (SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(4-fluorfenyl)piperidin-3-yl]-2-naftalen-2-ylethylesteru 4-(2-morfolin-4-ylethoxy)benzoové kyseliny v podobě bezbarvého oleje, MS: 583 (M + H)$^+$.

2) Z terc.-butylesteru (3RS,4SR)-4-(4-fluorfenyl)-3-naftalen-2-ylacetyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny, 1-[(3RS,4SR)-4-(4-fluorfenyl)piperidin-3-yl]-2-naftalen-2-ylethanonhydrochlorid (1:1) v podobě bezbarvých krystalů, MS: 348 (M + H)$^+$.

3) Ze směsi terc.-butylesteru (E)- a (Z)-(3RS,4SR)-3-(1-karboxymethoxyimino-2-naftalen-2-ylethyl-4-(4-fluorfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny směs 3:1 methylesteru (E)- a (Z)-[1-[(3RS,4SR)-4-(4-fluorfenyl)piperidin-3-yl]-2-naftalen-2-ylethylidenaminoxyloctové kyseliny v podobě žlutého oleje, MS: 435 (M + H)$^+$.

4) Z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-[2-(3H-benzoimidazol-5-

yloxy)ethoxy]-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]piperidin-1-kar - boxylové kyseliny 6-[2-[(3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)- fenyl]piperidin-3-yloxylethoxy]-1H-benzoimidazol v podobě žlutého oleje, MS: 502 (M + H)+.

5) Z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)- fenyl]-3-[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzoimidazol-5-yloxy)etho - xyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny 5-[2-[(3RS,4RS)-4-[4-(3- benzyloxypropoxy)fenyl]piperidin-3-yloxylethoxy]-1,3-dihydro- benzoimidazol-2-on v podobě žlutých krystalů, MS: 518 (M + H)+.

6) Z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)- fenyl]-3-[2-(3,4-dinitrofenoxy)ethoxy]piperidin-1- karboxylové kyseliny [příklad 94(d)], (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)- fenyl]-3-[2-(3,4-dinitrofenoxy)ethoxy]piperidin v podobě žluté amorfní pěny MS: 552 (M + H)+.

7) Z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fe- nyl]-3-[7-(2-morfolin-4-ylethoxy)naftalen-2-ylmethoxy]piperi - din-1-karboxylové kyseliny 4-[2-[7-[(3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyl- oxypropoxy)fenyl]piperidin-3-yloxymethyl]naftalen-2-yloxy]et - hyl]morfolinhydrochlorid (1:2) v podobě béžových krystalů, MS: 611 (M + H)+.

8) Ze směsi terc.-butylesteru (3RS,4RS) a (3SR,4SR)-4-[4-(3- benzyloxypropoxy)fenyl]-3-[7-[(RS)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan- 4-ylmethoxy]naftalen-2-ylmethoxy]piperidin-1-karboxylové kyse- liny směs (RS)- a (SR)-3-[7-[(3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropo- xy)fenyl]piperidin-3-yloxymethyl]naftalen-2-yloxy]propan-1,2 - diolu v podobě bezbarvého oleje, MS: 572 (M + H)+.

9) Z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fe- nyl]-3-[6-(2-trimethylsilanylethoxymethoxy)naftalen-2-ylmet - hoxy]piperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 97(a)] 6-[(3RS- 4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]piperidin-3-yloxymethyl] - naftalen-2-olhydrochlorid (1:1) v podobě bezbarvých krystalů,

MS: 498 (M + H)$^+$.

10) Ze směsi terc.-butylesteru [3RS,4RS]- a [3SR,4SR]-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-[6-[(RS)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-ylmethoxy]naftalen-2-ylmethoxy]piperidin-1-karboxylové kyseliny za současného odštěpení dioxolanové chránicí skupiny směs (RS)- a (SR)-3-[6-[(3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl] -piperidin-3-yloxymethyl]naftalen-2-yloxy]propan-1,2-diolhydrochloridu (1:1) v podobě světle hnědých krystalů,
MS: 572 (M + H)$^+$.

11) Ze směsi terc.-butylesteru (3RS,4RS)- a (3SR,4SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-[6-[2-[(RS)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-ylmethoxy]ethoxy]naftalen-2-ylmethoxy]piperidin-1-karboxylové kyseliny za současného odštěpení dioxolanové chránicí skupiny směs [RS]- a [SR]-3-[2-[6-[(3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]piperidin-3-yloxymethyl]naftalen-2-yloxy]ethoxy]-propan-1,2-diolhydrochloridu (1:1) v podobě bezbarvých krystalů, MS: 616 (M + H)$^+$.

12) Ze směsi terc.-butylesteru (3RS,4SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-[(RS)- a -[(SR)-1-hydroxy-2-naftalen-2-ylethyl]-piperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 100 (b)] směs (RS)- a (SR)-1-[(3RS,4SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]piperidin-3-yl]-2-naftalen-2-ylethanolhydrochloridu (1:1) v podobě béžových krystalů, MS: 496 (M + H)$^+$.

13) Z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)-fenyl]-3-[7-[2- (4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy]naftalen -2-ylmethoxy]piperidin-1-karboxylové kyseliny 1-[2-[7-[(3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]piperidin-3-yloxymethyl]nafta -len-2-yloxy]ethyl]-4-methylpiperazinhydrochlorid (1:3) v podobě bezbarvých krystalů, MS: 624 (M + H)$^+$.

14) Ze směsi terc.-butylesteru (E)- a (Z)-(3RS,4SR)-4-[4-(3-

benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(1-methoxykarbonylmethoxyimino-2-naftalen-2-ylethyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny směs methylesteru (E)- a (Z)-(1-[(3RS,4SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]piperidin-3-yl]-2-naftalen-2-ylethylidenaminoxy)octové kyseliny v podobě světle žlutého oleje, MS: 581 $(M + H)^+$.

15) Z terc.-butyesteru (3R,4s,5S)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)-fenyl)-3,5-bis-(2-morfolin-4-ylethoxymethyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 101 (g)] (3R,4s,5S)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl)-3,5-bis-(2-morfolin-4-ylethoxymethyl)piperi - din v podobě žlutého oleje, MS: 612 $(M + H)^+$.

Deriváty BOC, použité jako výchozí látky, se připraví následujícím způsobem:

a) V 15 ml methylenchloridu v prostředí argonu se rozpustí 0,45 g (1 mmol) směsi terc.-butylesteru (4RS,4SR)-4-(4-fluorfenyl)-3-[(RS)- a -[(SR)-1-hydroxy-2-naftalen-2-ylethyl]pipe - ridin-1-karboxylové kyseliny [příklad 74 (h)] a 0,28 g (1,1 mmol) 4-(2-morfolin-4-ylethoxy)benzoové kyseliny (připravené alkylací 4-hydroxymethylesteru benzoové kyseliny 4-(2-chlorethyl)morfolinem v dimethylformamidu za přítomnosti uhličitanu draselného při teplotě 100 °C a následným bazickým zmýdelněním). Přidá se 0,23 g (1,2 mmol) N-ethyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)karbodiimidhydrochloridu a 0,04 g (0,33 mmol) 4-dimethylaminopyridinu a směs se míchá 70 hodin při teplotě místnosti. Po oddestilování rozpouštědla ve vakuu vodní vývěvy se surový produkt podrobí chromatografii na silikagelu za použití jako elučního činidla systému n-hexan/methylenchlorid/methanol. Získá se 0,54 g (79 % teorie) směsi terc.-butylesteru (3RS,4SR)-4-(4-fluorfenyl)-3-[(RS)- a -[(SR)-1-[4-(2-morfolin-4-yletho - xy)benzoyloxy]-2-naftalen-2-ylethyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě světle žlutého oleje, MS: 683 $(M + H)^+$.

b) Obdobným způsobem jako podle příkladu 74 (f) se ze směsi

terc.-butylesteru (4RS,4SR)-4-(4-fluorfenyl)-3-[(RS)- a -[(SR)-1-hydroxy-2-naftalen-2-ylethyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 74 (h)] získá oxidací systémem dimethylsulfoxid/oxalylchlorid v methylenchloridu terc.-butylester (3RS,4SR)-4-(4-fluorfenyl)-3-(naftalen-2-ylacethyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě žlutého oleje, MS: 447 $(M)^+$.

c) Ve 2 ml pyridinu se 18 hodin míchá v prostředí argonu při teplotě 60 °C 0,22 g (0,5 mmol) terc.-butylesteru (3RS,4SR)-4-(4-fluorfenyl)-3-(naftalen-2-ylacethyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny a 0,11 g (1 mmol) hydrochloridu aminoxyoctové kyseliny (1:0,5) (Organic Synthesis Collect., sv. III, str. 172, 1955). Reakční směs se vlije na ledovou vodu, produkt se extrahuje třikrát ethylacetátem, organické fáze se promyjí dvakrát destilovanou vodou, vysuší se síranem hořečnatým, zfiltrují se a zahustí se ve vakuu vodní vývěvy. Takto získaný surový produkt se podrobí chromatografii na silikagelu za použití jako elučního činidla systému methylenchlorid/methanol. Získá se 0,24 g (92 % teorie) směsi terc.-butylesteru (E)- a (Z)-(3RS,4SR)-3-(1-karboxymethoxyimino-2-naftalen-2-ylethyl) -4-(4-fluorfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě světle žlutého oleje. MS: 521 $(M+H)^+$.

d) V 5 ml triethylesteru ortomravenčí kyseliny se míchá jednu hodinu v prostředí argonu při teplotě 50 °C 0,55 g (0,93 mmol) terc.-butylesteru (4RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-[2-(3,4-diaminofenoxy)ethoxy]piperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 94 (e)]. Reakční směs se vlije na ledovou vodu, produkt se extrahuje třikrát methylenchloridem, organické fáze se promyjí dvakrát destilovanou vodou, vysuší se uhličitanem draselným, zfiltrují se a zahustí se ve vakuu vodní vývěvy. Takto získaný surový produkt se podrobí chromatografii na silikagelu za použití jako elučního činidla systému methylenchlorid/methanol. Získá se 0,38 g (68 % teorie) terc.-butylesteru 3-[2-(3H-benzoimidazol-4-yloxy)ethoxy-4-(3RS,4RS)-4-(3-benzyloxypropo -

xy)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě světle hnědého oleje, MS: 602 (M + H)$^+$.

e) V 5 ml dimethylformamidu v prostředí argonu se při teplotě místnosti rozpustí 0,60 g (1,0 mmol) terc.-butylesteru (3RS-4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-[2-(3,4-diaminofenoxy)-ethoxyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 94 (e)] a přidá se 0,18 g (1,1 mmol) 1,1´-karbonyldiimidazolu. Po jedné hodině se reakční směs vlije na ledovou vodu, produkt se extrahuje třikrát methylenchloridem, organické fáze se promyjí dvakrát destilovanou vodou, vysuší se síranem hořečnatým, zfiltrují se a zahustí se ve vakuu vodní vývěvy. Získaný surový produkt se podrobí chromatografii na silikagelu s methylenchloridem a methanolem jako elučním činidlem. Získá se 0,46 g (74 % teorie) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzylpropoxy)fenyl]-3-[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzoimidazol-5-yloxy)ethoxypiperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě žlutého oleje, MS: 618 (M + H)$^+$.

g) V 15 ml dimethylformamidu s přísadou 0,69 g (5 mmol) uhličitanu draselného (bezvodého) se 18 hodin míchá v prostředí argonu při teplotě 60 °C 0,30 g (0,5 mmol) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-[7- hydroxynafta -len-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 95 (b)] a 0,13 g (0,7 mmol) dimethylformamidu. Reakční směs se vlije na ledovou vodu, produkt se extrahuje třikrát methylenchloridem, organické fáze se promyjí dvakrát destilovanou vodou, vysuší se síranem hořečnatým, zfiltrují se a zahustí se ve vakuu vodní vývěvy. Takto získaný surový produkt se podrobí chromatografii na silikagelu za použití jako elučního činidla systému methylenchlorid/methanol. Získá se 0,32 g (90 % teorie) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-[7-(2-morfolin-4-ylethoxy)naftalen-2-ylmethoxyl]piperi -din-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje, MS: 711 (M + H)$^+$.

h) V 15 ml dimethylformamidu s přísadou 0,69 g (5 mmol) uhličitanu draselného (bezvodého) se 3 hodiny míchá v prostředí argonu při teplotě zpětného toku 0,33 g (0,54 mmol) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-[7-hydroxynaftalen-2-ylmethoxyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny. Reakční směs se vlije na ledovou vodu, produkt se extrahuje třikrát methylenchloridem, organické fáze se promyjí dvakrát destilovanou vodou, vysuší se síranem hořečnatým, zfiltrují se a zahustí se ve vakuu vodní vývěvy. Takto získaný surový produkt se podrobí chromatografii na silikagelu s methylenchloridem a methanolem jako elučním činidlem. Získá se 0,32 g (83 % teorie) směsi terc.-butylesteru (3RS,4RS)- a (3SR,4SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-[7-[(RS)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-ylmethoxy)naftalen-2-ylmethoxyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje, MS: 712 $(M + H)^+$.

k) Obdobným způsobem jako podle příkladu 90 (h) se z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(6-hydroxynaftalen-2-ylmethoxyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 97 (b)] získá směs terc.-butylesteru [3RS,4RS]- a [3SR,4SR]-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(6-[(RS)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-ylmethoxy)naftalen-2-ylmethoxyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvých krystalů, MS: 712 $(M + H)^+$.

l) Obdobným způsobem jako podle příkladu 90 (g) se z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(6-hydroxynaftalen-2-ylmethoxyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 97 (b)] a z (RS)-2-(2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-ylmethoxy)ethylesteru toluen-4-sulfonové kyseliny [příklad 98 (a)] získá směs terc.-butylesteru [3RS,4RS]- a [3SR,4SR]-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-[6-[2-[(RS)-2,2-dimethyl-[1,3]-dioxolan-4-ylmethoxylethoxylnaftalen-2-ylmethoxyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvých krystalů,
MS: 773 $(M + NH_4)^+$.

n) V 5 ml dimethylformamidu se v prostředí argonu rozpustí při teplotě místnosti 0,30 g (0,5 mmol) terc.-butylesteru (3RS-4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-[7-hydroxynaftalen-2-ylmethoxyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 95 (b)] a 0,47 g (2 mmol) 1-(2-chlorethyl)-4-methylpiperazinhydrochloridu (1:2) (Chim. Ther.4, str. 283, 1969) za přidání 0,05 g (0,3 mmol) jodidu draselného a 0,22 g (5 mmol) disperse hydridu sodného (55% v minerálním oleji) a směs se míchá po dobu tří hodin při teplotě 100 °C. Reakční směs se vlije na ledovou vodu, produkt se extrahuje třikrát methylenchloridem, organické fáze se promyjí dvakrát destilovanou vodou, vysuší se síranem hořečnatým, zfiltrují se a zahustí se ve vakuu vodní vývěvy. Takto získaný surový produkt se podrobí chromatografii na silikagelu za použití jako elučního činidla systému methylenchlorid/methanol. Získá se 0,20 g (55 % teorie) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-[7-[2-(4-methyl)piperazin-1-yl)ethoxylnaftalen-2-ylmethoxyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě světle hnědého oleje,
MS: 724 $(M + H)^+$.

o) Obdobným způsobem jako podle příkladu 102 (a) se získá z terc.-butylesteru (3RS,4SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(naftalen-2-ylacetyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 100 (c)] a z methylesterhydrochloridu aminoxyoctové kyseliny (J. Med. Chem. 28, str. 1447, 1985) směs terc.-butylesteru (E)- a (Z)-(3RS,4SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(1-methoxykarbonylmetoxyimino-2-naftalen-2-ylethyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje,
MS: 698 $(M + NH_4)^+$.

Příklad 91

Ve 30 ml tetrahydrofuranu v prostředí argonu se rozpustí 0,90 g (2 mmol) směsi terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(4-fluor-

fenyl-3-[(RS)- a -[(SR)-1-hydroxy-2-naftalen-2-ylethyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 74 (h)] a 0,55 g (2,2 mmol) 4-(2-morfolinu-4-ylethoxy)benzoové kyseliny (připravené alkylací 4-hydroxymethylesteru kyseliny benzoové se 4-(2-chlorethylmorfolinem v dimethylformamidu v přítomnosti uhličitanu draselného při teplotě 100 °C a návazným bázickým zmýdelněním), pak po přidání 0,66 g (2,5 mmol) trifenylfosfinu při teplotě 5 °C se přikape 0,44 ml (2,8 mmol) diethylazodikarboxylátu a nakonec se směs míchá 18 hodin při teplotě místnosti. Po oddestilování rozpouštědla ve vakuu vodní vývěvy se surový produkt podrobí chromatografii na silikagelu za použití jako elučního činidla systému n-hexan/ethylacetát. Získá se 0,31 g (23 % teorie) terc.-butylesteru (E)-(3RS,4SR)-4-(4-fluorfenyl-3-(2-naftalen-2-ylvinyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě světle žlutého pryskyřice, MS: 432 $(M + H)^+$.

b) Obdobným způsobem jako podle příkladu 22 (l) se získá odštěpením BOC-skupiny chlorovodíkem v methanolu z terc.-butylesteru (E)-(3RS,4SR)-4-(4-fluorfenyl-3-(2-naftalen-2-ylvinyl)-piperidin-1-karboxylové kyseliny (E)-(3RS,4SR)-4-(4-fluorfenyl-3-(2-naftalen-2-ylvinyl)piperidin v podobě světle žlutého oleje, MS: 331 $(M)^+$.

c) Za normálních podmínek se hydrogenuje 0,060 g (0,18 mmol (E)-(3RS,4SR)-4-(4-fluorfenyl-3-(2-naftalen-2-ylvinyl)piperi - dinu ve 3 ml methanolu s přidáním 30 mg palladia na uhlí (10%). Po odfiltrování katalyzátoru se ve vakuu vodní vývěvy oddestiluje rozpouštědlo. Získá se 0,055 g (92 % teorie) (3RS,4SR)-4-(4-fluorfenyl-3-(2-naftalen-2-ylethyl)piperidinu v podobě světle žlutého oleje, MS: 334 $(M + H)^+$.

Příklad 92

a) Ve 100 ml dimethylformamidu v prostředí argonu se při teplotě místnosti rozpustí 2,95 g (10 mmol) terc.-butylesteru

(3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl-3-hydroxypiperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 88 (a)] a 3,82 g (11 mmol) terc.-butylesteru 4´-brommethylbifenyl-2-karboxylové kyseliny (J. Med. Chem. 34, str. 2525, 1991), přidá se napřed 2,49 g (15 mmol) jodidu draselného a pak 0,57 g (13 mmol) disperese natriumhydridu (55% v minerálním oleji). Po čtyrhodinovém míchání při teplotě místnosti se reakční směs vlije na ledovou vodu, produkt se extrahuje třikrát methylenchloridem, organické fáze se promyjí dvakrát destilovanou vodou, vysuší se síranem hořečnatým, zfiltrují se a zahustí se ve vakuu vodní vývěvy. Takto získaný surový produkt se podrobí chromatografii na silikagelu za použití jako elučního činidla systému n-hexan/ethylacetát. Získá se 5,08 g (90 % teorie) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(2´-terc.-butoxykarbonylbifenyl-4-ylmethoxy)-4-(4-fluorfenyl)-piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě amorfní, bezbarvé pěny.

b) V 50 ml ethylenglykolmonomethyletheru za přidání 8 ml (36 mmol) louhu sodného (14%) se při teplotě zpětného toku 18 hodin míchá 2,25 g (4 mmol) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(2´-terc.-butoxykarbonylbifenyl-4-ylmethoxy)-4-(4-fluorfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny. Po oddestilování rozpouštědla ve vakuu vodní vývěvy se zbytek rozpustí v ledové vodě, hodnota pH se nastaví 2N chlorovodíkovou kyselinou na 3, organické fáze se promyjí dvakrát destilovanou vodou, vysuší se síranem hořečnatým, zfiltrují se a zahustí se ve vakuu vodní vývěvy. Takto získaný surový produkt se podrobí chromatografii na silikagelu za použití jako elučního činidla systému methylenchlorid/methanol. Získá se 1,66 g (82 % teorie) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(2´-karboxybifenyl-4-ylmethoxy)-4-(4-fluorfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě amorfní, bezbarvé pěny, MS: 504 $(M - H)^+$.

c) V prostředí argonu se ve směsi 3,5 ml dimethylformamidu a 5 ml acetonitrilu rozpustí 0,51 g (1 mmol) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(2´-karboxybifenyl-4-ylmethoxy)-4-(4-fluorfenyl) -

piperidin-1-karboxylové kyseliny a 0,18 g (1 mmol) 2-chlor-4,6-dimethoxy-1,3,5-triazinu. Při teplotě 0 °C se přikape 0,22 ml (2 mmol) N-methylmorfolinu a směs se míchá 2 hodiny při teplotě 0 °C. Nyní se přiklape roztok 0,08 ml (1 mmol) (RS)-3-amino-1,2-propandiolu v 6 ml acetonitrilu a směs se míchá 18 hodin při teplotě místnosti. Reakční směs se vlije na ledovou vodu, produkt se extrahuje třikrát methylenchloridem, organické fáze se promyjí dvakrát destilovanou vodou, vysuší se síranem hořečnatým, zfiltrují se a zahustí se ve vakuu vodní vývěvy. Takto získaný surový produkt se podrobí chromatografii na silikagelu za použití jako elučního činidla systému methylenchlorid/methanol. Získá se 0,29 g (50 % teorie) směsi terc.-butylesteru (3RS,4RS)- a (3SR,4SR)-3-[2'[(RS)-(2,3-dihydroxypropylkarbamoyl]bifenyl-4-ylmethoxy)-4-(4-fluorfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě amorfní, bezbarvé pěny, MS: 579 $(M + H)^+$.

d) Obdobným způsobem jako podle příkladu 22 (1) se získá odštěpením BOC-skupiny chlorovodíkem v methanolu ze směsi terc.-butylesteru (3RS,4RS)- a (3SR,4SR)-3-[2'[(RS)-(2,3-dihydroxypropylkarbamoyl]bifenyl-4-ylmethoxy)-4- (4-fluorfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny směs (RS)- a (SR)-(2,3-dihydroxypropyl)amidhydrochloridu 4'-[(3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)piperidin-3-yloxymethyl]bifenyl-2-karboxylové kyseliny (1:1) v podobě amorfní, bezbarvé pěny, MS: 479 $(M + H)^+$.

Příklad 93

Ve 3 ml methanolu s přísadou 1,0 ml 1N-louhu sodného se 18 hodin míchá při teplotě 50 °C 0,050 g (0,12 mmol) směsi (3:1) methylesteru (E)- a (Z)-[1-[(3RS,4SR)-4-(4-fluorfenyl)piperidin-3-yl]-2-naftalen-2-ylethylidenaminoxyoctové kyseliny [příklad 90.03]. Po vychladnutí na teplotu místnosti se přikape 1,0 ml 1N chlorovodíkové kyseliny a reakční směs se zahustí ve vakuu vodní vývěvy. Zbytek se suspenduje v ethanolu, zfilt-

ruje se a do filtrátu se přidá 0,025 ml (0,3 mmol) (37%) chlorovodíkové kyseliny a reakční směs se opět zahustí ve vakuu vodní vývěvy. Tento zbytek se pak suší 2 hodiny ve vysokém vakuu při teplotě místnosti. Získá se 0,40 g (73 % teorie) směsi hydrochloridu (E)- a (Z)-(3RS,4SR)-(1-[4-(4-fluorfenyl)-piperidin-3-yl]-2-naftalen-2-ylethylidenaminoxyoctové kyseliny (1:1) v podobě amorfní, světle žluté pěny,
MS: 421 $(M + H)^+$.

Příklad 94

V 215 ml tetrahydrofuranu v prostředí argonu se při teplotě 0 °C předloží 4,30 g (9,7 mmol) terc.-butylesteru (3RS-4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-hydroxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 86 (n)] a za míchání se přidá 1,23 g (28,1 mmol) disperse natriumhydridu (55% v minerálním oleji). Po 30 minutách se přikape roztok 1,86 ml (12,7 mmol) terc.-butylesteru bromoctové kyseliny v 10 ml tetrahydrofuranu a směs se zahřeje na teplotu místnosti. Reakční směs se vlije na ledovou vodu, produkt se extrahuje třikrát ethylacetátem, organické fáze se promyjí dvakrát destilovanou vodou, vysuší se síranem hořečnatým, zfiltrují se a zahustí se ve vakuu vodní vývěvy. Takto získaný surový produkt se podrobí chromatografii na silikagelu za použití jako elučního činidla systému methylenchlorid/methanol. Získá se 4,77 g (88 % teorie) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-terc.-butoxykarbonylmethoxypiperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě žlutého oleje, MS: 556 $(M + H)^+$.

b) Předloží se 0,36 g (16,5 mmol) lithiumborhydridu v 55 ml tetrahydrofuranu v prostředí argonu při teplotě místnosti a za míchání se přikape roztok 4,58 g (8,24 mmol) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-terc.-butoxykarbonylmethoxypiperidin-1-karboxylové kyseliny v 55 ml tetrahydrofuranu a zahřeje se na teplotu zpětného toku. Po čtyřech hodi-

nách se reakční směs se vlije na ledovou vodu, hodnota pH se nastaví (2N) chlorovodíkovou kyselinou na 3 a produkt se extrahuje třikrát ethylacetátem. Organické fáze se promyjí dvakrát destilovanou vodou, vysuší se síranem hořečnatým, zfiltrují se a zahustí se ve vakuu vodní vývěvy. Získá se 3,95 g (99 % teorie) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(2-hydroxyethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě žlutého oleje, MS: 486 $(M + H)^+$.

c) Ve 20 ml acetonitrilu se v prostředí argonu rozpustí 5,56 g (13,2 mmol) trifenylfosfindibromidu při teplotě 0 °C se přikape 1,06 ml (13,2 mmol) pyridinu. Tento roztok se přikape do roztoku 3,95 g (8,1 mmol) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(2-hydroxyethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny ve 20 ml acetonitrilu při teplotě 0 °C a následně se míchá 18 hodin při teplotě místnosti. Reakční směs se vlije na ledovou vodu, produkt se extrahuje třikrát ethylacetátem, organické fáze se promyjí dvakrát destilovanou vodou, vysuší se síranem hořečnatým, zfiltrují se a zahustí se ve vakuu vodní vývěvy. Takto získaný surový produkt se podrobí chromatografii na silikagelu za použití jako elučního činidla systému n-hexan/ethylacetát. Získá se 3,14 g (71 % teorie) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(2-bromethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě žlutého oleje, MS: 548, 550 $(M + H)^+$.

d) Ve 230 ml acetonitrilu s přísadou 7,9 g (57,2 mmol) uhličitanu draselného (bezvodého) se míchá 22 hodin v prostředí argonu při teplotě zpětného toku 3,14 g (5,72 mmol) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(2-bromethoxypiperidin-1-karboxylové kyseliny a 2,53 g (13,76 mmol) 3,4-dinitrofenolu. Po oddestilování rozpouštědla ve vakuu vodní vývěvy se zbytek vlije na ledovou vodu, produkt se extrahuje třikrát methylenchloridem, organické fáze se promyjí dvakrát destilovanou vodou, vysuší se síranem hořečnatým, zfiltrují se

a zahustí se ve vakuu vodní vývěvy. Takto získaný surový produkt se podrobí chromatografii na silikagelu za použití jako elučního činidla systému n-hexan/ethylacetát. Získá se 2,57 g (69 % teorie) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-[2-(3,4-dinitrofenoxy)ethoxy]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě hnědého oleje, MS: 652, 550 $(M + H)^+$.

e) V 80 ml ethylacetátu s přísadou 0,50 g oxidu platičitého se dvě hodiny hydrogenuje za normálních podmínek 1,63 g (2,5 mmol) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-[2-(3,4-dinitrofenoxy)ethoxy]piperidin-1-karboxylové kyseliny. Katalyzátor se odfiltruje Dikalitem a rozpouštědlo se oddestiluje ve vakuu vodní vývěvy. Získá se 1,44 g (97 % teorie terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)-fenyl]-3-[2-(3,4-diaminofenoxy)ethoxy]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě fialového oleje, MS: 592 $(M + H)^+$.

f) Obdobným způsobem jako podle příkladu 22 (1) se odštěpením BOC-skupiny chlorovodíkem v methanolu z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-[2-(3,4-diaminofenoxy)ethoxy]piperidin-1-karboxylové kyseliny získá 4-[2-[(3RS-4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]piperidin-3-yloxy]ethoxy]-benzen-1,2-diamin hydrochlorid (1:3) v podobě světle fialových krystalů, MS: 492 $(M + H)^+$.

Příklad 95

a) Ve 35 ml dimethylformamidu v prostředí argonu se rozpustí 4,37 (9,9 mmol) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-hydroxypiperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 86(n)] a 3,20 g (9,9 mmol) 2-chlormethyl-7-(2-trimethylsilanylethoxymethoxy)naftalenu [příklad 6(u)] a přidá se 0,46 g (10,5 mmol) disperse natriumhydridu (55% v minerálním oleji) a směs se míchá 18 hodin při teplotě místnosti, reakční směs se vlije na ledovou vodu, produkt se extrahuje třikrát methy-

lenchloridem, organické fáze se promyjí dvakrát destilovanou vodou, vysuší se síranem hořečnatým, zfiltrují se a zahustí se ve vakuu vodní vývěvy. Takto získaný surový produkt se podrobí chromatografii na silikagelu za použití jako elučního činidla systému methylenchlorid/methanol. Získá se 7,15 g (99 % teorie) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-[7-(2-trimethylsilanylethoxymethoxy)naftalen-2-ylmethoxy]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě světle žlutého oleje, MS: 728 $(M + H)^+$.

b) Ve 140 ml absolutního methanolu se při teplotě 0 °C předloží 6,72 g (9,23 mmol) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-[7-(2-trimethylsilanylethoxymethoxy)-naftalen-2-ylmethoxy]piperidin-1-karboxylové kyseliny a přikape se při teplotě maximálně 5 °C 2,8 ml (19,4 mmol) chlorovodíkové kyseliny v methanolu (7,0 molarní) a nechá se ohřát na teplotu místnosti. Po 90 minutách se reakční směs vlije na ledově studený roztok hydrogenuhličitanu sodného, produkt se extrahuje třikrát methylenchloridem, organické fáze se promyjí jednou destilovanou vodou, vysuší se síranem hořečnatým, zfiltrují se a zahustí se ve vakuu vodní vývěvy. Takto získaný surový produkt se podrobí chromatografii na silikagelu s methylenchloridem a methanolem jako elučním činidlem. Získá se 4,92 g (89 % teorie) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-[7-hydroxynaftalen-2-ylmethoxy]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě žlutého oleje, MS: 598 $(M + H)^+$.

c) Obdobným způsobem jako podle příkladu 22 (1) se odštěpením BOC-skupiny chlorovodíkem v methanolu z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(7-hydroxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny získá 7-[(3RS-4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]piperidin-3-ylmethyl]naftalen-2-ol hydrochlorid (1:1) v podobě béžové pěny, MS: 498 $(M + H)^+$.

Příklad 96

a) V 15 ml dimethylformamidu s přísadou 0,69 g (5 mmol) uhličitanu draselného (prostého vody) se 2 hodiny míchá v prostředí argonu při teplotě zpětného toku 0,33 g (0,54 mmol) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-[7-hydroxynaftalen-2-ylmethoxy]piperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 95(b)] a 0,27 g (0,7 mmol) 2,3,4,5-di-O-isopropyliden-1-O-(4-methylfenylsulfonyl)-D-arabinitol [Liebigs Ann. Chem. str. 1131, 1992]. Reakční směs se vlije na ledovou vodu, produkt se extrahuje třikrát methylenchloridem, organické fáze se promyjí dvakrát destilovanou vodou, vysuší se síranem hořečnatým, zfiltrují se a zahustí se ve vakuu vodní vývěvy. Takto získaný surový produkt se podrobí chromatografii na silikagelu s methylenchloridem a methanolem jako elučním činidlem. Získá se 0,34 g (78 % teorie) směsi 1:1 terc.-butylesteru (3R,4R)- a (3S,4S)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-[7-[(4S-4´R,5R)-2,2,2´,2´-tetramethyl-[4,4´]bi[1,3]dioxolan-5-ylmethoxy]naftalen-2-ylmethoxy]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje, MS: 829 $(M + NH_4)^+$.

b) V 5 ml absolutního ethanolu se rozpustí 0,10 g (0,12 mmol) směsi 1:1 terc.-butylesteru (3R,4R)- a (3S,4S)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-[7-[(4S,4´R,5R)-2,2,2´,2´-tetramethyl-[4,4´]bi[[1,3]dioxolan-5-ylmethoxy]naftalen-2-ylmethoxy]piperidin-1-karboxylové kyseliny, přidá se 1 ml chlorovodíkové kyseliny v ethanolu (5,6 molární) a směs se míchá v prostředí argonu 90 hodin při teplotě 50 °C. Po oddestilování rozpouštědla ve vakuu vodní vývěvy se zbytek suší 3 hodiny ve vysokém vakuu při teplotě 50 °C oxidem fosforečným. Získá se 0,07 g (87 % teorie) směsi 1:1 (2R,3R,4R)-5-[7-[(3R,4R)- a -(3S,4S)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]piperidin-3-yloxymethyl]naftalen-2-yloxy]pentan-1,2,3,4-tetraolhydrochloridu (1:1) v podobě světle žlutých krystalů, MS: 632 $(M + H)^+$.

Příklad 97

Ve 35 ml dimethylformamidu v prostředí argonu se při teplotě místnosti rozpustí 4,77 g (10,8 mmol) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-hydroxypiperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 86(n)] a 3,49 (10,8 mmol) 2-chlormethyl-6-(2-trimethylsilanylethoxymethoxy)naftalenu [příklad 6 (o)], přidá se 0,50 g (11,5 mmol) disperse natriumhydridu (55% v minerálním oleji) a směs se míchá 18 hodin při teplotě místnosti. Reakční směs se vlije na ledovou vodu, produkt se extrahuje třikrát methylenchloridem, organické fáze se promyjí dvakrát destilovanou vodou, vysuší se síranem hořečnatým, zfiltrují se a zahustí se ve vakuu vodní vývěvy. Takto získaný surový produkt se podrobí chromatografii na silikagelu za použití jako elučního činidla systému n-hexan/methylenchlorid. Získá se 6,74 g (83 % teorie) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-[6-(2-trimethylsilanylethoxymethoxy)naftalen-2-ylmethoxy]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě světle žlutého oleje, MS:728 $(M + H)^+$.

b) Obdobným způsobem jako podle příkladu 95 (b) se získá z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-[6-(2-trimethylsilanylethoxymethoxy)naftalen-2-ylmethoxy]piperidin-1-karboxylové kyseliny terc.-butylester (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]piperidin-3-(6-hydroxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě amorfní, bezbarvé pěny, MS: 598 $(M + H)^+$.

c) Obdobným způsobem jako v příkladu 90 (g) se získá z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(6-hydroxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny terc.-butylester (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-[6-(2-morfolin-4-ylethoxy)naftalen-2-ylmethoxy]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě světle žlutého oleje, MS: 711 $(M + H)^+$.

d) Obdobným způsobem jako podle příkladu 22 (l) se získá z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-[6-(2-morfolin-4-ylethoxy)naftalen-2-ylmethoxy]piperidin-1-karboxylové kyseliny odštěpením BOC-skupiny chlorovodíkem v methanolu 4-[2-[6-[(3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]piperidin-3-yloxymethyl]naftalen-2-yloxy]ethyl]morfolin-hydrochlorid (1:2), v podobě bezbarvých krystalů,
MS: 611 $(M + H)^+$.

Příklad 98

Předloží se 4,10 g (21,5 mmol) p-toluensulfochloridu ve 20 ml absolutního pyridinu v prostředí argonu při teplotě 5 °C. Přikape se za míchání 0,06 g (0,5 mmol) 4-dimethylaminopyridinu a roztok 3,58 g (20,3 mmol) (RS)-2-[(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methoxy]ethanolu (J. Chem. Soc. str. 2968, 1965) ve 20 ml absolutního pyridinu. Po šestihodinovém míchání při teplotě místnosti se reakční směs se vlije na ledovou vodu, produkt se extrahuje třikrát methylenchloridem, organické fáze se promyjí dvakrát destilovanou vodou, vysuší se síranem hořečnatým, zfiltrují se a zahustí se ve vakuu vodní vývěvy. Zzískaný surový produkt se podrobí chromatografii na silikagelu za použití jako elučního činidla systému methylenchlorid/ethanol. Získá se 1,72 g (26 % teorie) (RS)-2-(2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-ylmethoxy)ethylesteru toluen-4-sulfonové kyseliny v podobě bezbarvého oleje, MS: 315 $(M - CH_3)$.

b) Obdobným způsobem jako podle příkladu 90 (g) se získá z ethylesteru (RS)-2-(2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-ylmethoxy)-toluen-4-sulfonové kyseliny a z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(7-hydroxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 95(b)] směs terc.-butylesteru 2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-ylmethoxylethoxy]naftalen-2-ylmethoxy]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvých krystalů, MS: 773 $(M + NH_4)^+$.

c) Obdobným způsobem jako podle příkladu 22 (1) se získá ze směsi terc.-butylesteru (3RS,4RS)- a (3SR,4SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-[7-[2-[(RS)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-ylmethoxy]ethoxy]naftalen-2-ylmethoxy]piperidin-1- karboxylové kyseliny odštěpením BOC-skupiny chlorovodíkem v methanolu směs (RS)- a (SR)-3-[2-[7-[(3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]piperidin-3-yloxymethyl]naftalen-2-yloxy]ethoxy]propan-1,2-diolhydrochloridu (1:1) v podobě amorfní, béžové pěny, MS: 616 $(M + H)^+$.

Příklad 99

a) V prostředí argonu se předloží při teplotě 5 °C 9,99 g (227,4 mmol) disperse natriumhydridu (55% v minerálním oleji) ve 220 ml tetrahydrofuranu, přikape se 68,3 ml (341,1 mmol) triethylesteru fosfonooctové kyseliny ve 220 ml absolutního tetrahydrofuranu a směs se míchá jednu hodinu při teplotě místnosti. Během 30 minut se přikape při teplotě 5 °C roztok 24,1 g (113,7 mmol) 4-benzyloxybenzaldehydu ve 220 ml tetrahydrofuranu a směs se míchá dvě hodiny při teplotě 5 °C. Reakční směs se smísí s 300 ml ledové vody a rozpouštědlo se oddestiluje ve vakuu vodní vývěvy. Vodná suspense produktu se extrahuje třikrát ethylacetátem, promyje se dvakrát destilovanou vodou, vysuší se síranem hořečnatým, zfiltruje se a zahustí se ve vakuu vodní vývěvy. Takto získaný surový produkt se podrobí chromatografii na silikagelu za použití jako elučního činidla systému n-hexan/ethylacetát. Získá se 30,8 g (96 % teorie) ethylesteru (E)-3-(4-benzyloxyfenyl)akrylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky, MS:282 $(M)^+$.

b) Ve 350 ml ethanolu v prostředí argonu se smísí 17,85 g (136,1 mmol) monoethylestermonoamidu kyseliny malonové s 15,3 g (136,1 mmol) terc.-butyrátu draselného a za míchání se při teplotě místnosti přidá 19,2 g (68,1 mmol) ethylesteru (E)-3-(4-benzyloxyfenyl)akrylové kyseliny a míchá se po dobu jedné

hodiny při teplotě zpětného toku. Po vychladnutí na teplotu 10 °C se přikape 15,4 ml (269,7) ledové kyseliny octové. Reakční směs se vlije na ledovou vodu, produkt se extrahuje třikrát methylenchloridem, organické fáze se promyjí dvakrát destilovanou vodou, vysuší se síranem hořečnatým, zfiltrují se a zahustí se ve vakuu vodní vývěvy. Takto získaný surový produkt se podrobí chromatografii na silikagelu za použití jako elučního činidla systému methylenchlorid/methanol. Získá se 17,2 g (69 % teorie) ethylesteru (3RS,4SR)-4-(4-benzyloxyfenyl-2,6-dioxopiperidin-3-karboxylové kyseliny, v podobě bezbarvé pevné látky, MS:367 $(M)^+$.

c) Ve 200 ml tetrahydrofuranu se suspenduje v prostředí argonu 4,33 g (114,2 mmol) lithiumaluminiumhydridu, pak se přikape při teplotě místnosti roztok 18,31 g (49,8 mmol) ethylesteru (3RS,4SR)-4-(4-benzyloxyfenyl-2,6-dioxopiperidin-3-karboxylové kyseliny ve 200 ml tetrahydrofuranu a směs se míchá dvě hodiny při teplotě zpětného toku. Při teplotě 5 až 10 °C se opatrně přikape 100 ml destilované vody a vytvořená sraženina se odfiltruje. Filtrát se extrahuje třikrát ethylacetátem, organické fáze se promyjí dvakrát destilovanou vodou, vysuší se síranem hořečnatým, zfiltrují se a zahustí se ve vakuu vodní vývěvy. Takto získaný surový produkt se překrystaluje ze systému methylenchlorid/n-hexan. Získá se 11,14 g (75 % teorie) (3RS,4SR))-4-(4-benzyloxyfenylpiperidin-3-yl]methanolu v podobě bezbarvých krystalů, MS:297 $(M)^+$.

d) Ve 140 ml dioxanu v prostředí argonu se rozpustí 11,14 g (37,5 mmol) (3RS,4SR)-4-(4-benzyloxyfenylpiperidin-3-yl]methanolu a při teplotě místnosti se přidá roztok 6,72 g (80 mmol) hydrogenuhličitanu sodného ve 45 ml vody a po částech 9,78 g (44,8 mmol) di-terc.-butyldikarbonátu. Po 18 hodinovém míchání při teplotě místnosti se reakční směs extrahuje třikrát ethylacetátem, organické fáze se promyjí dvakrát destilovanou vodou, vysuší se síranem hořečnatým, zfiltrují se a za-

hustí se ve vakuu vodní vývěvy. Takto získaný surový produkt se podrobí chromatografii na silikagelu za použití jako elučního činidla systému methylenchlorid/methanol. Získá se 13,38 g (90 % teorie) terc.-butylesteru (3RS,4SR)-4-(4-benzyloxyfenyl)-3-hydroxymethylpiperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě amorfní, bezbarvé pěny, MS:398 $(M + H)^+$.

e) Předloží se 3,92 ml (45,6 mmol) oxalylchloridu ve 400 ml methylenchloridu v prostředí argonu při teplotě -70 °C, přikape se 5,48 ml (77,2 mmol) dimethylsulfoxidu a směs se míchá 30 minut. Přikape se roztok 13,95 g (35,1 mmol) terc.-butylesteru (3RS,4SR)-4-(4-benzyloxyfenyl)-3-hydroxymethylpyrimidin-1-karboxylové kyseliny ve 200 ml methylenchloridu při teplotě -70 °C a pak se dvě hodiny směs míchá při této teplotě. K reakční směsi se přikape 12,2 ml (87,7 mmol) triethylaminu a směs se zahřeje na teplotu místnosti. Po 18 hodinovém míchání při teplotě místnosti se reakční směs vlije na ledovou vodu, extrahuje se třikrát methylenchloridem, organické fáze se promyjí dvakrát destilovanou vodou, vysuší se síranem hořečnatým, zfiltrují se a zahustí se ve vakuu vodní vývěvy. Takto získaný surový produkt se nechá vykrystalovat z n-hexanu. Získá se 11,31 g (81 % teorie) terc.-butylesteru (3RS,4RS))-4-(4-benzyloxyfenyl)-3-formylpiperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvých krystalů, MS:395 $(M)^+$.

f) Ve 100 ml tetrahydrofuranu v prostředí argonu se při teplotě -70 °C předloží 11,04 g (25,6 mmol) tributylnaftalen-2-ylciničitanu [příklad 74 (g)], přikape se 12 ml (19,2 mmol) roztoku n-butyllithia (1,6-molárního v n-hexanu). Míchá se po dobu 30 minut, přikape se roztok 5,94 g (15 mmol) terc.-butylesteru (3RS,4SR)-4-(4-benzyloxyfenyl)-3-formylpiperidin-1-karboxylové kyseliny ve 45 ml tetrahydrofuranu a směs se znovu míchá po dobu jedné hodiny při teplotě -70 °C. Směs se zahřeje na teplotu místnosti a po 18 hodinách se vlije na ledovou vodu a extrahuje se třikrát ethylacetátem. Organické fáze se

promyjí dvakrát destilovanou vodou, vysuší se síranem hořečnatým, zfiltrují se a zahustí se ve vakuu vodní vývěvy. Získaný surový produkt se podrobí chromatografii na silikagelu za použití jako elučního činidla systému n-hexan/ethylacetát. Získá se 6,88 g (85 % teorie) směsi terc.-butylesteru (3RS,4SR)-4-(4-benzoyloxyfenyl)-3-[(RS)- a -[(SR)-1-hydroxy-2-naftalen-2-ylethyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě žlutých krystalů, MS:538 $(M + H)^+$.

g) Obdobným způsobem jako podle příkladu 22 (l) se získá ze směsi terc.-butylesteru (3RS,4SR)-4-(4-(benzyloxyfenyl]- 3-[(RS)- a -[(SR)-1-hydroxy-2-naftalen-2-ylethyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny odštěpením BOC-skupiny chlorovodíkem v methanolu směs (RS)- a (SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(4-(benzyloxyfenyl)piperidin-3-yl-2-naftalen-2-ylethynolhydrochloridu (1:1) v podobě béžových krystalů, MS: 438 $(M + H)^+$.

Příklad 100

a) V 50 ml methanolu s přísadou 2,0 palladia na uhlí (10%) se čtyři hodiny za normálních podmínek hydrogenuje 6,36 g (11,8 mmol) směsi terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(4-(benzyloxyfenyl]-3-[(RS)- a -[(SR)-1-hydroxy-2-naftalen-2-ylethyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 99 (f)]. Po odfiltrování katalyzátoru Dikalitem a oddestilování rozpouštědla ve vakuu vodní vývěvy se získá 4,97 g (94 % teorie) směsi terc.-butylesteru (3RS,4SR)-4-(4-hydroxyfenyl)-3-[(RS)- a -(SR)-1-hydroxy-2-naftalen-2-ylethyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě amorfní světle šedé pěny, MS: 448 $(M + H)^+$.

b) V 60 ml methylethylketonu v prostředí argonu se při teplotě místnosti předloží 3,97 g (8,9 mmol) směsi terc.-butylesteru (3RS,4SR)-4-(4-hydroxyfenyl)-3-[(RS)- a -(SR)-1-hydroxy-2 -naftalen-2-ylethyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny, přidá se 4,90 g (35,5 mmol) uhličitanu draselného (bezvodého) a 4,54 ml

(27,7 mmol) benzyl-3-brompropyletheru a směs se míchá 8 hodin při teplotě zpětného toku. Po vychladnutí na teplotu místnosti se reakční směs vlije na ledovou vodu a produkt se extrahuje třikrát ethylacetátem, organické fáze se promyjí dvakrát destilovanou vodou, vysuší se síranem hořečnatým, zfiltrují se a zahustí se ve vakuu vodní vývěvy. Takto získaný surový produkt se podrobí chromatografii na silikagelu za použití jako elučního činidla systému methylenchlorid/methanol. Získá se 5,13 g (97 % teorie) směsi terc.-butylesteru (3RS,4SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-[(RS)- a -[(SR)-1-hydroxy-2-naftalen-2-ylethyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě amorfní žluté pěny, MS:596 $(M + H)^+$.

c) Obdobným způsobem jako podle příkladu 99 (e) se získá ze směsi terc.-butylesteru (3RS,4SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxyfenyl]-3-[(RS)- a -[(SR)-1-hydroxy-2-naftalen-2-ylethyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny oxalylchloridem a dimethylsulfoxidem terc-butylester (3RS,4SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxyfenyl]-3-(naftalen-2-ylacetyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje, MS: 594 $(M + H)^+$.

d) Obdobným způsobem jako v příkladu 22 (l) se získá z terc.-butylesteru (3RS,4SR)-4-(4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(naftalen-2-ylacetyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny odštěpením BOC-skupiny chlorovodíkem v methanolu 1-[(3RS,4SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]piperidin-3-yl]-2-naftalen-2-ylethanon-hydrochlorid (1:1), v podobě bezbarvých krystalů,
MS: 494 $(M + H)^+$.

Příklad 101

a) Ve 100 ml toluenu s přidáním 10,15 g molekulového síta (0,4 nm), 1,0 ml (10,0 mmol) piperidinu a 1,0 ml (17,6 mmol) ledové kyseliny octové se 18 hodin míchá v prostředí argonu na teplotě zpětného toku 10,66 g (50,2 mmol) 4-benzyloxybenzaldehydu a 8,54 (56,2 mmol) diethylesteru malonové kyseliny.

Po zfiltrování reakční směsi se rozpouštědlo oddestiluje ve vakuu vodní výměvy a zbytek se podrobí chromatografii na silikagelu za použití jako elučního činidla systému n-hexan/ethylacetát. Získá se tak 14,05 g (83 % teorie) diethylesteru 2-(4-benzyloxybenzyliden)malonové kyseliny v podobě žlutých krystalů, MS: 354 $(M)^+$.

b) Ve 115 ml absolutního ethanolu v prostředí argonu se smísí 6,42 g (48,9 mmol) monoethylestermonoamidu malonové kyseliny s 5,49 g (48,9 mmol) terc.-butylátu draselného, za míchání při teplotě místnosti se přidá 17,35 g (48,9 mmol) diethylesteru 2-(4-bezyloxybenzyliden)malonové kyseliny a směs se míchá dvě hodiny na teplotě zpětného tolku. Po ochlazení na 10 °C se přikape 13,0 ml (227 mmol) ledové kyseliny octové. Reakční směs se vlije na ledovou vodu a produkt se extrahuje třikrát methylenchloridem, organické fáze se promyjí dvakrát destilovanou vodou, vysuší se síranem hořečnatým, zfiltrují se a zahustí se ve vakuu vodní výměvy. Takto získaný surový produkt se nechá vykrystalovat ze systému methylenchlorid/n-hexan. Získá se 16,76 g (78 % teorie) dietylesteru (3R,4s,5S)-4-(4-benzyloxyfenyl]-2,6-dioxopiperidin-3,5-dikarboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky, MS:439 $(M)^+$.

c) Ve 200 ml tetrahydrofuranu se v prostředí argonu suspenduje 3,83 g (100,9 mmol) lithiualuminiumhydridu. Přikape se při teplotě místnosti roztok 18,37 g (41,8 mmol) diethylesteru (3R-4s,5S)-4-(4-benzoyloxyfenyl]-2,6-dioxopiperidin-3,5-dikarboxylové kyseliny ve 200 ml tetrahydrofuranu a pak během jedné hodiny se směs míchá na teplotě zpětného toku. K reakční směsi se pak opatrně přikape při teplotě 5 až 10 °C 25 ml destilované vody. Po zfiltrování reakční směsi se oddestiluje rozpouštědlo ve vakuu vodní výměvy. Získá se při tom 11,04 g (81 % teorie) (3R,4s,5S)-4-(4-benzoloxyfenyl)-5-hydroxymethylpiperidin-3-yl]methanolu v podobě bezbarvých krystalů, MS:328 $(M + H)^+$.

d) Ve 100 ml dioxanu se v prostředí argonu rozpustí 8,10 g (24,7 mmol) (3R,4s,5S)-4-(4-benzyloxyfenyl)-5-hydroxymethyl-piperidin-3-yl]methanolu, přikape se při teplotě místnosti roztok 4,44 g (52,8 mmol) hydrogenuhličitanu sodného ve 34 ml vody a nakonec po částech 6,46 (29,6 mmol) di-terc.-butyldikarbonátu. Po 66 hodinách míchání při teplotě místnosti se reakční směs extrahuje třikrát ethylacetátem, organické fáze se promyjí dvakrát destilovanou vodou, vysuší se síranem hořečnatým, zfiltrují se a zahustí se ve vakuu vodní vývěvy. Takto získaný surový produkt se podrobí chromatografii na silkagelu za použití jako elučního činidla systému methylenchlorid/methanol. Získá se 8,10 g (77 % teorie) terc.-butylesteru (3R,4s-5S)-4-(4-benzyloxyfenyl]-3,5-bis-hydroxymethylpiperidin-1-karboxylové kyseliny, v podobě amorfní, bezbarvé pěny, MS:428 $(M + H)^+$.

e) Ve 250 ml methanolu s přísadou 1,5 g palladia na uhlí (10%) se dvě hodiny za normálních podmínek hydrogenuje 7,46 g (17,5 mmol) terc.butylesteru (3R,4s,5S)-4-(4-benzyloxyfenyl]-3,5-bis-hydroxymethylpiperidin-1-karboxylové kyseliny. Katalyzátor se odfiltruje přes Dikalit a rozpouštědlo se oddestiluje ve vakuu vodní výv+vy. Získaný surový produkt se podrobí chromatografii na silikgelu za použití jako elučního činidla systému methylenchlorid/methanol. Získá se 6,07 g (99 % teorie) terc.-butylesteru (3R,4s,5S)-3,5-bis-hydroxymethyl-4-(4-hydroxyfenyl]-piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě amorfní, bezbarvé pěny, MS:338 $(M + H)^+$.

f) V 90 ml methylethylketonu v prostředí argonu při teplotě místnosti se předloží 6,77 g (20 mmol) terc.-butylesteru (3R-4s,5S)-3,5-bis-hydroxymethyl-4-(4-hydroxyfenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny. Přidá se 11,05 g (80 mmol) uhličitanu draselného (bezvodého) a 10,25 ml (58 mmol) benzyl-3-brompropyletheru a 18 hodin se míchá při teplotě zpětného toku. Po vychladnutí na teplotu místnosti se reakční směs vlije na le-

dovou vodu a produkt se extrahuje třikrát ethylacetátem, organické fáze se promyjí dvakrát destilovanou vodou, vysuší se síranem hořečnatým, zfiltrují se a zahustí se ve vakuu vodní vývěvy. Takto získaný surový produkt se podrobí chromatografii na silikagelu za použití jako elučního činidla systému methylenchlorid/methanol. Získá se 7,95 g (82 % teorie) terc.-butylesteru (3R,4s,5S)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3,5-bis-hydroxymethylpiperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě amorfní, bezbarvé pěny, MS:486 $(M + H)^+$.

g) V prostředí argonu se ve 25 ml dimethylformamidu při teplotě místnosti rozpustí 1,51 g (33,2 mmol) disperse natriumhydridu (55% v minerálním oleji) a 2,94 g (15,9 mmol) 4-(2-chlorethyl)morfolinhydrochloridu. Za míchání se přikape roztok 7,33 g (15,1 mmol) terc.-butylesteru (3R,4s,5S)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3,5-bis-hydroxymethylpiperidin-1-karboxylové kyseliny v 50 ml dimethylformamidu a 0,1 g (0,6 mmol) jodidu draselného. Reakční směs se míchá po dobu devíti hodin při teplotě 100 °C. Po vychladnutí na teplotu místnosti se reakční směs vlije na studenou vodu a produkt se extrahuje třikrát methylenchloridem, organické fáze se promyjí dvakrát destilovanou vodou, vysuší se síranem hořečnatým, zfiltrují se a zahustí se ve vakuu vodní vývěvy. Takto získaný surový produkt se podrobí chromatografii na silkagelu za použití jako elučního činidla systému methylenchlorid/methanol. Získá se 0,29 g (3 % teorie) terc.-butylesteru (3R,4s,5S)-4-(4-benzyloxyppropoxyfenyl]-3,5-bis-2-morfolin-4-ylethoxymethyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě světlě hnědého oleje [MS:712 $(M + H)^+$] a 2,37 g (26 % teorie) terc. butylesteru (3RS,4RS-5SR)-4-(4-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-hydroxymethyl-5-(2-morfo - lin-4-ylethoxymethyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě světle hnědého oleje, MS:599 $(M + H)^+$].

h) Obdobným způsobem jako v příkladu 74 (f) se získá z terc.-butylesteru (3RS,4RS, 5SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-

hydroxymethyl-5-(2-morfolin-4-ylethoxymethyl)piperidin-1-kar - boxylové kyseliny oxidací systémem dimethylsulfoxid/oxalyl-chlorid v methylenchloridu terc.-butylester (3RS,4RS,5SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-formyl-5-(2-morfolin-4-ylethoxymethyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě žlutého oleje, MS: 597 $(M + H)^+$.

(i) V 15 ml absolutního etheru v prostředí argonu při teplotě místnosti se předloží 1,20 g (0,05 gatomu) hořčíkových třísek, jeden krystal jodu a pět kapek 1,2-dibrommethanu a zahřeje se na teplotu zpětného toku. Po nástupu reakce (odbarvení) se přikape během 30 minut roztok 1,77 g (10 mmol) 2-(chlormethyl)naftalenu v 10 ml etheru. Po ukončeném přidávání se směs nechá vychladnout na teplotu místnosti a po jedné hodině se přikape roztok terc.-butylesteru (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-formyl-5-(2-morfolin-4-ylethoxymethyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny. Směs se pak míchá 18 hodin při teplotě místnosti. Po přikapání 3 ml vody za chlazení ledem se reakční směs vlije na studenou vodu a produkt se extrahuje třikrát etherem, organické fáze se promyjí dvakrát destilovanou vodou, vysuší se síranem hořečnatým, zfiltrují se a zahustí se ve vakuu vodní vývěvy. Takto získaný surový produkt se podrobí chromatografii na silikagelu za použití jako elučního činidla systému methylenchlorid/methanol. Získá se 0,77 g (89 % teorie) směsi terc.-butylesteru (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-benzoyloxypropoxyfenyl]-3-[(RS- a -[(SR)-1-hydroxy-2-naftalen-2-ylethyl]-5-(2-morfolin-4-ylethoxymethyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny, MS:739 $(M + H)^+$].

(k) Obdobným způsobem jako podle příkladu 74 (f) se získá z 0,74 g (1 mmol) směsi terc.-butylesteru (3RS,4SR, 5SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)-3-[(RS- a -[(SR)-1-hydroxy-2-naftalen-2-ylethyl]-5-(2-morfolin-4-ylethoxymethyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny oxidací systémem dimethylsulfoxid/oxalylchlorid v methylenchloridu 0,15 g (20 % teorie) (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-

benzyloxypropoxy)fenyl]-5-(2-morfolin-4-ylethoxymethyl)-3-naftalen-2-ylacetyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě světle žlutého oleje, MS: 737 $(M + H)^+$.

l) Obdobným způsobem jako v příkladu 73 (d) se získá z terc.-butylesteru (3RS,4SR, 5SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-5-(2-morfolin-4-ylethoxymethyl)-3-(naftalen-2-ylacetyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny odštěpením BOC-skupiny bezvodým bromidem zinečnatým v methylenchloridu 1-[(3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-5-(2-morfolin-4-ylethoxymethyl)piperidin-3-yl]-2-naftalen-2-ylethanon v podobě žlutého oleje, MS: 637 $(M + H)^+$.

Příklad 102

a) Ve 3 ml pyridinu se 18 hodin míchá v prostředí argonu při teplotě 60 °C 0,30 g (0,5 mmol) terc.-butylesteru (3RS,4SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(naftalen-2-ylacetyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 100(c)] a 0,071 g (0,5 mmol) hydrochloridu 3-(aminoxy)propionové kyseliny (J. Am. Chem. Soc. 77, str. 2345, 1955). Reakční směs se vlije na studenou vodu, zředěnou kyselinou chlorovodíkovou se nastaví na pH 3 a produkt se extrahuje třikrát ethylacetátem, organické fáze se promyjí dvakrát destilovanou vodou, vysuší se síranem hořečnatým, zfiltrují se a zahustí se ve vakuu vodní vývěvy. Takto získaný surový produkt se podrobí chromatografii na silikagelu za použití jako elučního činidla systému methylenchlorid/methanol. Získá se 0,018 g (5 % teorie) směsi terc.-butylesteru (E)- a (Z)-(3RS,4SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-[1-(2-karboxyethoxyimino)- 2-naftalen-2- ylethyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny, v podobě světle žlutého oleje, [MS: 681 $(M + H)^+$] a 0,21 g (69 % teorie) směsi terc.-butylesteru (E)- a (Z)-(3RS,4SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(1-hydroxyimino-2-naftalen-2-ylethyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje, MS:609 $(M + H)^+$.

b) Obdobným způsobem jako v příkladu 22 (l) se získá ze směsi terc.-butylesteru (E)- a (Z)-(3RS,4SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-[1-(2-karboxyethoxyimino)-2-naftalen-2-ylethyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny odštěpením BOC-skupiny chlorovodíkem v dioxanu směs (E)- a (Z)-3-(1-[(3RS,4SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]piperidin-3-yl]-2-naftalen-2-ylethyliden - aminooxy)propionové kyseliny, v podobě amorfní, béžové pěny, [MS: 581 $(M + H)^+$] a ze směsi terc.-butylesteru (E)- a (Z)-(3RS,4SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-[1-hydroxyimino-2-naftalen-2-ylethyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny odštěpením BOC-skupiny chlorovodíkem v methanolu směs (E)- a (Z)-(1-[(3RS,4SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]piperidin-3-yl]-2 - naftalen-2-ylethanonoximu v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 509 $(M + H)^+$.

Příklad 103

a) V 10 ml methanolu se rozpustí 0,15 g (0,22 mmol) směsi terc.-butylesteru (E)- a (Z)-(3RS,4SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-[1-methoxykarbonylmethoxyimino)-2-naftalen-2-ylethyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 90 (p)], smísí se s 1,3 ml 3,1-molární chlorovodíkové kyseliny v methanolu (4 mmol) a reakční směs se míchá po dobu sedmi hodin při teplotě místnosti. Po přidání 1 ml (9 mmol) sodného louhu (28%) při teplotě 5 °C se reakční směs míchá 18 hodin při teplotě místnosti. Přikapáním 0,7 ml (8,75 mmol) chlorovodíkové kyseliny (37%) se nastaví hodnota pH reakční směsi na 1, zfiltruje se a rozpouštědlo se oddestiluje ve vysokém vakuu. Zbytek se suspenduje v 5 ml absolutního ethanolu, zfiltruje se a filtrát se zahustí. Surový produkt se čistí chromatografií na silikagelu za použití jako elučního činidla systému methylenchlorid/methanol/25% roztoku amoniaku. Získá se 0,059 g (47 % teorie) směsi (E)- a (Z)-1-[(3RS,4SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-piperidin-3-yl]-2-naftalen-2-ylethylidenaminoxy)octové kyseliny v podobě béžové pěny, MS: 567 $(M + H)^+$.

Příklad 104

Následující sloučeniny se získají tím, že obdobně jako podle příkladu 1 (g) se alkylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-hydroxypiperidin-1- karboxylové kyseliny [příklad 86 (n)] syntetizují odpovídající BOC-deriváty, které se bez dalšího čištění a charakterizování použijí v odštěpovacích reakcích chlorovodíkem v methanolu, obdobně jako podle příkladu 22(l) nebo bromidem zinečnatým v methylenchloridu, obdobně jako v příkladu 10 (b).

1) Alkylací 4-trifluormethylbenzylbromidem a odštěpením BOC-skupiny chlorovodíkem v methanolu se získá (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(4-trifluormethylbenzyloxy)piperidin hydrochlorid v podobě bezbarvého oleje, MS: 500 $(M + H)^+$.

2) Alkylací 4-trifluormethylbenzylbromidem a odštěpením BOC-skupiny chlorovodíkem v methanolu se získá (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(4-fluorbenzyloxy)piperidinhydrochlorid v podobě bezbarvého oleje, MS: 450 $(M + H)^+$.

3) Alkylací 2-chlorbenzylbromidem a odštěpením BOC-skupiny chlorovodíkem v methanolu se získá (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(2-chlorbenzyloxy)piperidinhydrochlorid v podobě bezbarvého oleje, MS: 466 $(M)^+$.

4) Alkylací 4-brombenzylbromidem a odštěpením BOC-skupiny chlorovodíkem v methanolu se získá (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(4-brombenzyloxy)piperidinhydrochlorid v podobě bezbarvého oleje, MS: 510 $(M)^+$.

5) Alkylací 3-brombenzylbromidem a odštěpením BOC-skupiny chlorovodíkem v methanolu se získá (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(3-brombenzyloxy)piperidinhydrochlorid v podobě bezbarvého oleje, MS: 511 $(M + H)^+$.

6) Alkylací 4-jodbenzylbromidem a odštěpením BOC-skupiny chlorovodíkem v methanolu se získá (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(4-jodbenzyloxy)piperidinhydrochlorid v podobě bezbarvého oleje, MS: 558 $(M + H)^+$.

7) Alkylací 2-trifluormethylbenzylbromidem a odštěpením BOC-skupiny chlorovodíkem v methanolu se získá (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(2-trifluormethylbenzyloxy)piperidin hydrochlorid v podobě bezbarvého oleje, MS: 500 $(M + H)^+$.

8) Alkylací 3,5-dimethylbenzylbromidem a odštěpením BOC-skupiny chlorovodíkem v methanolu se získá (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(3,5-dimethylbenzyloxy)piperidinhydrochlorid v podobě bezbarvého oleje, MS: 460 $(M + H)^+$.

9) Alkylací 2,4-dimethylbenzylchloridem a odštěpením BOC-skupiny chlorovodíkem v methanolu se získá (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(2,4-dimethylbenzyloxy)piperidinhydro - chlorid v podobě bezbarvého oleje, MS: 460 $(M + H)^+$.

10) Alkylací 4-methylbenzylbromidem a odštěpením BOC-skupiny chlorovodíkem v methanolu se získá (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(4-methylbenzyloxy)piperidinhydrochlorid v podobě bezbarvého oleje, MS: 446 $(M + H)^+$.

11) Alkylací 4-isopropylbenzylchloridem a odštěpením BOC-skupiny chlorovodíkem v methanolu se získá (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(4-isopropylbenzyloxy)piperidinhydrochlorid v podobě bezbarvého oleje, MS: 474 $(M + H)^+$.

12) Alkylací 4-terc.-butylbenzylbromidem a odštěpením BOC-skupiny chlorovodíkem v methanolu se získá (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(4-terc.-butylbenzyloxy)piperidinhydrochlorid v podobě bezbarvého oleje, MS: 488 $(M + H)^+$.

13) Alkylací 2-methoxybenzylchloridem a odštěpením BOC-skupiny chlorovodíkem v methanolu se získá (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(2-methoxybenzyloxy)piperidinhydrochlorid v podobě bezbarvého oleje, MS: 462 $(M + H)^+$.

14) Alkylací 2-fluorbenzylbromidem a odštěpením BOC-skupiny chlorovodíkem v methanolu se získá (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(2-fluorbenzyloxy)piperidinhydrochlorid v podobě bezbarvého oleje, MS: 450 $(M + H)^+$.

15) Alkylací 2-fluor-6-trifluormethylbenzylbromidem a odštěpením BOC-skupiny chlorovodíkem v methanolu se získá (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(2-fluor-6-trifluormethylbenzyloxy)piperidinhydrochlorid v podobě bezbarvého oleje, MS: 518 $(M + H)^+$.

16) Alkylací 2-brom-5-fluorbenzylbromidem a odštěpením BOC-skupiny chlorovodíkem v methanolu (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(2-brom-5-fluorbenzyloxy)piperidinhydrochlorid v podobě bezbarvého oleje, MS: 528 $(M)^+$.

17) Alkylací 4-fluor-3-trifluormethylbenzylbromidem a odštěpením BOC-skupiny chlorovodíkem v methanolu se získá (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(4-fluor-3-trifluormethylbenzyloxy)piperidinhydrochlorid v podobě bezbarvého oleje, MS: 518 $(M + H)^+$.

18) Alkylací 3,5-ditrifluormethylbenzylbromidem a odštěpením BOC-skupiny chlorovodíkem v methanolu se získá (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(3,5-ditrifluormethylbenzyloxy)-piperidinhydrochlorid v podobě bezbarvého oleje, MS: 568 $(M + H)^+$.

19) Alkylací 2-fluor-3-methylbenzylbromidem a odštěpením BOC-skupiny chlorovodíkem v methanolu (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxy-

propoxy)fenyl]-3-(2-fluor-3-methylbenzyloxy)piperidinhydrochlorid v podobě bezbarvého oleje, MS: 464 (M + H)$^+$.

20) Alkylací 2-fluor-4-trifluormethylbenzylbromidem a odštěpením BOC-skupiny chlorovodíkem v methanolu se získá (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(2-fluor-4-trifluormethylbenzyloxy)piperidinhydrochlorid v podobě naaažloutlého oleje, MS: 518 (M + H)$^+$.

21) Alkylací 2-fluor-5-trifluormethylbenzylbromidem a odštěpením BOC-skupiny chlorovodíkem v methanolu se získá (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(2-fluor-5-trifluormethylbenzyloxy)piperidinhydrochlorid v podobě bezbarvého oleje, MS: 518 (M + H)$^+$.

22) Alkylací 4-fluor-2-trifluormethylbenzylbromidem a odštěpením BOC-skupiny chlorovodíkem v methanolu se získá (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(4-fluor-2-trifluormethylbenzyloxy)piperidinhydrochlorid v podobě bezbarvého oleje, MS: 518 (M + H)$^+$.

23) Alkylací 3,5-dichlorbenzylchloridem a odštěpením BOC-skupiny chlorovodíkem v methanolu se získá (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(3,5-dichlorbenzyloxy)piperidinhydrochlorid v podobě bezbarvého oleje, MS: 500 (M)$^+$.

24) Alkylací 2,4-dichlorbenzylchloridem a odštěpením BOC-skupiny chlorovodíkem v methanolu se získá (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(2,4-dichlorbenzyloxy)piperidinhydrochlorid v podobě bezbarvého oleje, MS: 500 (M)$^+$.

25) Alkylací 2-brombenzylchloridem a odštěpením BOC-skupiny chlorovodíkem v methanolu se získá (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(2-brombenzyloxy)piperidin hydrochlorid v podobě bezbarvého oleje, MS: 510 (M)$^+$.

26) Alkylací 2,6-dichlorbenzylchloridem a oštěpením BOC-skupiny chlorovodíkem v methanolu se získá (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(2,6-dichlorbenzyloxy)piperidinhydrochlorid v podobě bezbarvého oleje, MS: 500 $(M + H)^+$.

27) Alkylací 3-fluorbenzylchloridem a odštěpením BOC-skupiny chlorovodíkem v methanolu se získá (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(3-fluorbenzyloxy)piperidinhydrochlorid v podobě bezbarvého oleje, MS: 450 $(M + H)^+$.

28) Alkylací 6-chlor-2-fluorbenzylchloridem a odštěpením BOC-skupiny chlorovodíkem v methanolu podle (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(2-chlor-6-fluorbenzyloxy)piperidinhydrochlorid v podobě bezbarvého oleje, MS: 484 $(M)^+$.

29) Alkylací 2-jodbenzylchloridem a odštěpením BOC-skupiny chlorovodíkem v methanolu se získá (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(2-jodbenzyloxy)piperidinhydrochlorid v podobě bezbarvého oleje, MS: 558 $(M + H)^+$.

30) Alkylací 3,4-difluorbenzylbromidem a odštěpením BOC-skupiny chlorovodíkem v methanolu se získá (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(3,4-difluorbenzyloxy)piperidinhydrochlorid v podobě bezbarvého oleje, MS: 468 $(M + H)^+$.

31) Alkylací 2,3-difluorbenzylbromidem a odštěpením BOC-skupiny chlorovodíkem v methanolu se získá (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(2,3-difluorbenzyloxy)piperidinhydrochlorid v podobě bezbarvého oleje, MS: 468 $(M + H)^+$.

32) Alkylací 2,5-difluorbenzylbromidem a odštěpením BOC-skupiny chlorovodíkem v methanolu se získá (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(2,5-difluorbenzyloxy)piperidinhydrochlorid v podobě bezbarvého oleje, MS: 468 $(M + H)^+$.

33) Alkylací 2,6-difluorbenzylchloridem a odštěpením BOC-sku-

piny chlorovodíkem v methanolu se získá (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(2,6-difluorbenzyloxy)piperidinhydrochlorid v podobě bezbarvého oleje, MS: 468 (M + H)$^+$.

34) Alkylací 2,4-difluorbenzylbromidem a odštěpením BOC-skupiny chlorovodíkem v methanolu se získá (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(2,4-difluorbenzyloxy)piperidinhydrochlorid v podobě bezbarvého oleje, MS: 468 (M + H)$^+$.

35) Alkylací 3,5-difluorbenzylbromidem a odštěpením BOC-skupiny chlorovodíkem v methanolu se získá (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(3,5-difluorbenzyloxy)piperidinhydrochlorid v podobě bezbarvého oleje, MS: 468 (M + H)$^+$.

(36) Alkylací 4-brommethylmethylesterem kyseliny benzoové, zmýdelněním methylesteru během vodného zpracování a následným odštěpením BOC-skupiny chlorovodíkem v methanolu se získá hydrochlorid 4-{(3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]piperidin-3-yloxymethyl}benzoové kyseliny v podobě bezbarvého oleje, MS: 476 (M + H)$^+$,

37) Alkylací 1-brommethyl-4-trifluormethoxybenzenem a odštěpením BOC-skupiny chlorovodíkem v methanolu se získá (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(4-trifluormethoxybenzyloxy)piperidinhydrochlorid v podobě bezbarvého oleje, MS: 516 (M + H)$^+$.

38) Alkylací 3-brommethylbenzonitrilem a odštěpením BOC-skupiny chlorovodíkem v methanolu se získá 3-{(3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]piperidin-3-yloxymethyl}benzonitril-hydrochlorid v podobě bezbarvého oleje, MS: 457 (M + H)$^+$.

39) Alkylací 4-brom-2-fluorbenzylbromidem a odštěpením BOC-skupiny chlorovodíkem v methanolu se získá (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(4-brom- 2-fluorbenzyloxy)piperidinhydrochlorid v podobě bezbarvého oleje, MS: 529 (M + H)$^+$.

40) Alkylací 3-chlorbenzylbromidem a odštěpením BOC-skupiny chlorovodíkem v methanolu se získá (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(3-chlorbenzyloxy)piperidinhydrochlorid v podobě bezbarvého oleje, MS: 466 $(M + H)^+$.

41) Alkylací 3-chlor-2-fluorbenzylbromidem a odštěpením BOC-skupiny chlorovodíkem v methanolu se získá (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(3-chlor-2-fluorbenzyloxy)piperidinhydrochlorid v podobě bezbarvého oleje, MS: 484 $(M + H)^+$.

42) Alkylací 3,5-dibrombenzylbromidem a odštěpením BOC-skupiny chlorovodíkem v methanolu se získá (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(3,5-dibrombenzyloxy)piperidinhydrochlorid v podobě bezbarvého oleje, MS: 590 $(M + H)^+$.

43) Alkylací 2,5-dimethoxybenzylchloridem a odštěpením BOC-skupiny chlorovodíkem v methanolu se získá (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(2,5-dimethoxybenzyloxy)piperidinhydrochlorid v podobě bezbarvého oleje, MS: 492 $(M + H)^+$.

(44) Alkylací 2-methylbenzylchloridem a odštěpením BOC-skupiny chlorovodíkem v methanolu se získá (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(2-methylbenzyloxy)piperidinhydrochlorid v podobě bezbarvého oleje, MS: 446 $(M + H)^+$.

45) Alkylací 3-brommethylpyridinem a odštěpením BOC-skupiny bromidem zinečnatým v methylenchloridu se získá 3-[(3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]piperidin-3-yloxymethyl]pyridin v podobě bezbarvého oleje, R_f:0,08 (oxid křemičitý, methylenchlorid/methanol= 98:2, extrahovaného proti objemově 5 % nasyceného amoniaku).

46) Alkylací 4-methylthiobenzylchloridem (J. Org. Chem. 53(3), str.561 až 569,1988) a odštěpením BOC-skupiny bromidem zinečnatým v methylenchloridu se získá (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(4-methylsulfanylbenzyloxy)piperidinhydro-

chlorid v podobě bezbarvého oleje, MS: 478 (M + H)$^+$.

47) Alkylací 5-chlormethylbenzol[1,3]dioxolem a odštěpením BOC-skupiny bromidem zinčnatým v methylenchloridu se získá (3RS,4RS)-3-(benzo[1,3]dioxo]-5-ylmethoxy)-4-[4-(3-benzyloxy - propoxy)fenyl]piperidinhydrobromid v podobě bezbarvého oleje, MS: 476 (M + H)$^+$.

48) Alkylací 4-methoxybenzylchloridem a odštěpením BOC-skupiny bromidem zinečnatým v methylenchloridu se získá (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(4-methoxybenzyloxy)piperi - din v podobě bezbarvého oleje, MS: 462 (M + H)$^+$.

49) Alkylací 3,4,5-trimethoxybenzylchloridem a odštěpením BOC-skupiny bromidem zinečnatým v methylenchloridu se získá (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(3,4,5-trimethoxybenzyloxy)piperidin v podobě bezbarvého oleje, MS: 522 (M + H)$^+$.

50) Alkylací 4-methoxy-3-methylbenzylchloridem a odštěpením BOC-skupiny bromidem zinečnatým v methylenchloridu se získá (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(4-methoxy-3-methylbenzyloxy)piperidin v podobě bezbarvého oleje, MS: 476 (M + H)$^+$.

51) Alkylací 3,5-dimethoxybenzylchloridem a odštěpením BOC-skupiny bromidem zinečnatým v methylenchloridu se získá (3RS-4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(3,5-dimethoxybenzylo - xy)piperidin v podobě bezbarvého oleje, MS: 492 (M + H)$^+$.

52) Alkylací 2,3,5,6-tetramethylbenzylchloridem a odštěpením BOC-skupiny chlorovodíkem v methanolu se získá (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(2,3,5,6-tetramethylbenzyloxy)piperidinhydrochlorid v podobě bezbarvého oleje, MS: 488 (M + H)$^+$.

53) Alkylací 3-methylbenzylchloridem a odštěpením BOC-skupiny chlorovodíkem v methanolu se získá (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(3-methylbenzyloxy)piperidinhydrochlorid v podobě bezbarvého oleje, MS: 446 $(M + H)^+$.

54) Alkylací 4-chlorbenzylchloridem a odštěpením BOC-skupiny chlorovodíkem v methanolu se získá (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(4-chlorbenzyloxy)piperidinhydrochlorid v podobě bezbarvého oleje, MS: 466 $(M + H)^+$,

Příklad 105

Následující sloučeniny se získají tím, že se obdobně jako podle příkladu 12(b) reakcí odpovídajících benzylbromidů se třemi ekvivalenty příslušných alkoholátů syntetizují příslušné BOC-deriváty, které se použijí bez dalšího čištění nebo charakterizování v odštěpovací reakci BOC-skupiny pomocí chlorovodíku v methanolu, obdobně jako podle příkladu 22 (1), nebo pomocí bromidu zinečnatého v methylnchloridu, obdobně jako podle příkladu 10(b):

1) reakcí terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(3-brommethylbenzyloxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny s ethanolem a odštěpením BOC-skupin bromidem zinečnatým v methylenchloridu se získá (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(3-ethoxymethylbenzyloxy)piperidin, MS: 490 $(M + H)^+$ a [3-[(3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]piperidin-3-yloxymethyl]fenyl]methanol, MS: 479 $(M + NH_4)^+$, rovněž v podobě bezbarvého oleje,

2) reakcí terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(3-brommethylbenzyloxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny s cyklobutylmethanolem a odštěpením BOC-skupiny chlorovodíkem v methanolu se získá (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(3-cyklobutylmethoxymethylbenzyloxy)piperidin v podobě bezbarvého oleje. MS: 530 $(M + H)^+$,

3) reakcí terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(3-brommethylbenzyloxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny se 3-fenylpropan-1-olem a odštěpením BOC-skupiny chlorovodíkem v methanolu se získá (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-[3-(3-fenylpropoxymethylbenzyloxy)piperidin v podobě bezbarvého oleje. MS: 580 $(M + H)^+$,

4) reakcí terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(3-brommethylbenzyloxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny se 3,3-dimethylbutan-1-olem a odštěpením BOC-skupiny chlorovodíkem v methanolu se získá (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-[3-(3,3-dimethylbutoxymethyl)benzyloxy]pi - peridin v podobě bezbarvého oleje. MS: 546 $(M + H)^+$,

5) reakcí terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(3-brommethylbenzyloxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny s pyridin-3-ylmethanolem a odštěpením BOC-skupiny chlorovodíkem v methanolu se získá 3-[3-[(3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]piperidin-3-yloxymethyl]benzyloxymethyl]pyridin v podobě bezbarvého oleje. MS: 553 $(M + H)^+$,

6) reakcí terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(3-brommethylbenzyloxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny s pyridin-4-ylmethanolem a odštěpením BOC-skupiny chlorovodíkem v methanolu se získá 4-[3-[(3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]piperidin-3-yloxymethyl]benzyloxymethyl]pyridin v podobě bezbarvého oleje. MS: 553 $(M + H)^+$,

7) reakcí terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(3-brommethylbenzyloxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny s 2-pyridin-2-ylethanolem a odštěpením BOC-skupiny chlorovodíkem v methanolu se získá 2-[2-[3-[(3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]piperidin-3-yloxymethyl]benzyloxyethyl]pyridin v podobě bezbarvého oleje. MS: 567 $(M + H)^+$,

8) reakcí terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropo-

xy)fenyl]-3-(4-brommethylbenzyloxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny s cyklobutylmethanolem a odštěpením BOC-skupiny chlorovodíkem v methanolu se získá (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(4-cyklobutylmethoxymethylbenzyloxy)piperidin v podobě bezbarvého oleje, MS: 530 (M + H)$^+$,

9) reakcí terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(4-brommethylbenzyloxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny s 3-fenylpropan-1-olem a odštěpením BOC-skupiny chlorovodíkem v methanolu se získá (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-[4-(3-fenylpropoxymethyl)benzyloxy]piperidin v podobě bezbarvého oleje, MS: 580 (M + H)$^+$,

10) reakcí terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(4-brommethylbenzyloxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny s 3,3-dimethylbutan-1-olem a odštěpením BOC-skupiny chlorovodíkem v methanolu se získá (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-[4-(3,3-dimethylbutoxymethyl)benzyloxy]pi - peridin v podobě bezbarvého oleje, MS: 546 (M + H)$^+$,

11) reakcí terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(4-brommethylbenzyloxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny s pyridin-3-ylmethanolem a odštěpením BOC-skupiny chlorovodíkem v methanolu se získá 3-[4-[(3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]piperidin-3-yloxymethyl]benzyloxymethyl]pyridin v podobě bezbarvého oleje, MS: 553 (M + H)$^+$,

12) reakcí terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(4-brommethylbenzyloxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny s pyridin-4-ylmethanolem a odštěpením BOC-skupiny chlorovodíkem v methanolu se získá 4-[4-[(3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]piperidin-3-yloxymethyl]benzyloxymethyl]pyridin v podobě bezbarvého oleje, MS: 553 (M + H)$^+$,

13) reakcí terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(4-brommethylbenzyloxy)piperidin-1-karboxylové ky-

seliny s 2-pyridin-2-ylethanolem a odštěpením BOC-skupiny chlorovodíkem v methanolu se získá 2-[2-[4-[(3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]piperidin-3-yloxymethyl]benzoloxyethyl]-pyridin v podobě bezbarvého oleje,MS: 567 (M + H)$^+$,

14) reakcí terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(2-brommethylbenzyloxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny s 2-fenylpropan-1-olem a odštěpením BOC-skupiny chlorovodíkem v methanolu se získá (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-[2-(3-fenylpropoxymethyl)benzyloxy]piperidin v podobě bezbarvého oleje, MS: 580 (M + H)$^+$,

15) reakcí terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(2-brommethylbenzyloxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny s 3,3-dimethylbutan-1-olem a odštěpením BOC-skupiny chlorovodíkem v methanolu se získá (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-[2-(3,3-dimethylbutoxymethyl)ben - zyloxy]piperidin v podobě bezbarvého oleje, MS: 546(M + H)$^+$,

16) reakcí terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(2-brommethylbenzyloxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny s pyridin-3-ylmethanolem a odštěpením BOC-skupiny chlorovodíkem v methanolu se získá 3-[2-[(3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]piperidin-3-yloxymethyl])benzyloxymet - hyl]pyridin v podobě bezbarvého oleje, MS: 553 (M + H)$^+$,

17) reakcí terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(2-brommethylbenzyloxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny s pyridin-4-ylmethanolem a odštěpením BOC-skupiny chlorovodíkem v methanolu se získá 4-[2-[(3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]piperidin-3-yloxymethyl])benzyloxymet - hyl]pyridin v podobě bezbarvého oleje, MS: 553 (M + H)$^+$,

18) reakcí terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(2-brommethylbenzyloxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny s 2-pyridin-2-ylethanolem a odštěpením BOC-skupiny

chlorovodíkem v methanolu se získá 2-[2-[2-[(3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]piperidin-3-yloxymethyl])benzyloxy -ethyl]pyridin v podobě bezbarvého oleje, MS: 567 $(M + H)^+$,

19) reakcí terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(2-brommethylbenzyloxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny s cyklobutylmethanolem a odštěpením BOC-skupiny chlorovodíkem v methanolu se získá (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(2-cyklobutylmethoxymethylbenzyloxy)piperidin v podobě bezbarvého oleje, MS: 530 $(M + H)^+$.

Benzylbromidy, použité jako výchozí sloučeniny, se získají alkylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(hydroxypiperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 86(n)] příslušným bis-brommethylbenzenem obdobným způsobem jako podle příkladu 1 (g), avšak za použití čtyr ekvivalentů dibromidu a opatrnou hydrolýzou reakčního roztoku ledově studeným roztokem hydrogenuhličitanu sodného:

a) za použití 1,3-bisbrommethylbenzenu se získá terc.-butylester (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(3-brommethylbenzyloxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pryskyřice, MS: 624, 626, $(M + H)^+$,

b) za použití 1,4-bisbrommethylbenzenu se získá terc.-butylester (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(4-brommethylbenzyloxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě zažloutlého oleje, MS: 643, 645, $(M + NH_4)^+$,

c) za použití 1,2-bisbrommethylbenzenu se získá terc.-butylester (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(2-brommethylbenzyloxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje, MS: 624, 626, $(M + H)^+$.

Příklad 106

Následující sloučeniny se získají tím, že se obdobně jako podle příkladu 1(g) reakcí odpovídajících benzylbromidů se třemi ekvivalenty příslušných alkoholátů syntetizují příslušné BOC-deriváty, které, pokud není jinak uvedeno, se použijí bez dalšího čištění nebo charakterizování v odštěpovací reakci BOC-skupiny pomocí chlorovodíku v methanolu, obdobně jako podle příkladu 22 (1):

1) reakcí terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(6-brommethylnaftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny s (RS)-(2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-ylmethanolem a současným odštěpením BOC-skupiny a dioxolanové skupiny se získá směs (3RS,4RS)- a (3SR,4SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-[6-[(RS)-2,3-dihydroxypropoxymethyl]naftalen-2-ylmethoxy]piperidinu v podobě bezbarvého oleje,
MS: 586 $(M + H)^+$,

2) reakcí terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(7-brommethylnaftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny s (RS)-(2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-ylmethanolem a současným odštěpením BOC-skupiny a dioxolanové skupiny se získá směs (3RS,4RS)- a (3SR,4SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-[7-[(RS)-2,3-dihydroxypropoxymethyl]naftalen-2-ylmethoxy]piperidinu v podobě bezbarvého oleje,
MS: 586 $(M + H)^+$.

3) Reakcí terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(7-brommethylnaftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny s rac.-2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-1-ethanolem se získá směs terc.-butylesteru (3RS,4RS)- a (3SR,4SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-{7-[2-[(RS)-tetrahydropyran-2-yloxy]ethoxymethyl]naftalen-2-ylmethoxy}piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje, MS: 740 $(M + H)^+$ a terc.-butylesteru (3SR,4SR)-4-[4-(3-benzyloxypropo-

xy)fenyl]-3-(7-dimethylaminomethylnaftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny (vedlejší produkt v podobě bezbarvého oleje, MS: 639 $(M)^+$). Sloučasné odštěpení BOC skupiny a tetrahydropyranylové skupiny z hlavního produktu poskytuje 2-(7-((3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]piperidin-3-ylo - xymethyl)naftalen-2-ylmethoxy)ethanol v podobě bezbarvého oleje, MS: 556 $(M+H)^+$. Odštěpení BOC skupiny z vedlejšího produktu poskytuje (7-((3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]piperidin-3-yloxymethyl)naftalen-2-ylmethyl)dimethylamin v podobě bezbarvého oleje, MS: 539 $(M+H)^+$.

4) Reakcí směsi terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(8- brommethylnaftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny a terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(7-brommethylnaftalen-1-ylmethoxy) - piperidin-1-karboxylové kyseliny s (RS)-(2,2-dimethyl[1,3]dioxolan-4-yl)methanolem a následným současným odštěpením BOC skupiny a dioxolanové skupiny se získá směs (3RS,4RS)- a (3SR-4SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-[8-(RS)-2,3-dihydroxy - propoxymethyl]naftalen-2-ylmethoxy)piperidinu a (3RS,4RS)- a (3SR,4SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(7-[(RS)-2,3-dihydroxypropoxymethyl]naftalen-2-ylmethoxy)piperidinu v podobě bezbarvého oleje, MS: 586$(M+H)^+$).

Jakožto výchozí látka používané naftylmethylbromidy se získají alkylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-hydroxypiperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 86 (n)] odpovídajícím bis-brommethylnaftalenem podobným způsobem jako podle příkladu 1(g) avšak za použití čtyr ekvivalentů dibromidu a opatrnou hydrolýzou reakčního roztoku ledově studeným roztokem hydrogenuhličitanu sodného:

a) použitím 2,6-bis-brommethylnaftalenu (J. Chem. Soc., str. 3741 až 3748, 1961) se získá terc.-butylester (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(6-brommethylnaftalen-2-ylmetho-

xy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje, MS: 675 $(M+H)^+$),

b) použitím 2,7-bis-brommethylnaftalenu (J. Am. Chem. Soc.,101 (15), str. 4259 až 4267, 1979) se získá terc.-butylester (3RS-4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(7-brommethylnaftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje, MS: 675 $(M+H)^+$)

c) použitím 1,7-bis-brommethylnaftalenu (Chem. Ber., 91, str. 1981, 1958) se získá směs terc.-butylester (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(8-brommethylnaftalen-2-ylmethoxy) -piperidin-1-karboxylové kyseliny a terc.-butylester (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(7-brommethylnaftalen-1-yl -methoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje, MS: 675 $(M+H)^+$)

Příklad 107

Následující sloučeniny se získají tak, že se podobně jako podle příkladu 1 (g) alkylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-hydroxypropoxy)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 57 (c)] získá odpovídající BOC-derivát, kterého se bez dalšího čištění a charakterizace používá k odštěpení BOC skupiny chlorovodíkovou kyselinou v methanolu podobně jako podle příkladu 22 (l):

1) alkylací 4-fluorbenzylbromidem a odštěpením BOC skupiny se získá (3RS,4RS)-4-(4-[3-(4-fluorbenzyloxy)propoxy]fenyl)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidinhydrochlorid v podobě bezbarvého oleje, MS: 500 $(M+H)^+$),

2) alkylací 2-chlorbenzylbromidem a odštěpením BOC skupiny se získá (3RS,4RS)-4-(4-[3-(2-chlorbenzyloxy)propoxy]fenyl)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin v podobě bezbarvého oleje,

MS: 516 $(M+H)^+$),

3) alkylací 2,3,4,5,6-pentafluorbenzylbromidem a odštěpením BOC skupiny se získá (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-{4-[3-(2,3,4,5,6-pentafluorbenzyloxy)propoxy]fenyl}piperidin v podobě bezbarvého oleje, MS: 572 $(M+H)^+$),

4) alkylací 4-brombenzylbromidem a odštěpením BOC skupiny se získá (3RS,4RS)-4-{4-[3-(4-brombenzyloxy)propoxy]fenyl}-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidinhydrochlorid,

5) alkylací 3-brombenzylbromidem a odštěpením BOC skupiny se získá (3RS,4RS)-4-{4-[3-(3-brombenzyloxy)propoxy]fenyl}-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidinhydrochlorid v podobě bezbarvého oleje, MS: 560 $(M+H)^+$),

6) alkylací 4-jodbenzylbromidem a odštěpením BOC skupiny se získá (3RS,4RS)-4-{4-[3-(4-jodbenzyloxy)propoxy]fenyl}-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidinhydrochlorid v podobě bezbarvého oleje, MS: 608 $(M+H)^+$),

7) alkylací 2-trifluormethylbenzylbromidem a odštěpením BOC skupiny se získá (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-{4-[3-(3-trifluormethylbenzyloxy)propoxy]fenyl}piperidinhydrochlorid v podobě bezbarvého oleje, MS: 550 $(M+H)^+$),

8) alkylací 3-trifluormethylbenzylbromidem a odštěpením BOC skupiny se získá (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-{4-(3-[3-trifluormethylbenzyloxy)propoxy]fenyl}piperidinhydrochlorid v podobě bezbarvého oleje, MS: 550 $(M+H)^+$),

9) alkylací 4-trifluormethylbenzylbromidem a odštěpením BOC skupiny se získá (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-{4-[3-(4-trifluormethylbenzyloxy)-propoxy]fenyl}piperidinhydrochlorid v podobě bezbarvého oleje, MS: 550 $(M+H)^+$),

10) alkylací 2-fluorbenzylbromidem a odštěpením BOC skupiny

se získá (3RS,4RS)-4-{4-[3-(2-fluorbenzyloxy)propoxy]fenyl}-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin v podobě bezbarvého oleje, MS: 500 $(M+H)^+$),

11) alkylací 2-methylbenzylchloridem a odštěpením BOC skupiny se získá (3RS,4RS)-4-{4-[3-(2-methylbenzyloxy)propoxy]fenyl}-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidinhydrochlorid v podobě bezbarvého oleje, MS: 496 $(M+H)^+$),

12) alkylací 3,5-dimethylbenzylbromidem a odštěpením BOC skupiny se získá (3RS,4RS)-4-{4-[3-(3,5-dimethylbenzyloxy)propoxy]fenyl}-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidinhydrochlorid v podobě bezbarvého oleje, MS: 510 $(M+H)^+$),

13) alkylací 3-methoxybenzylchloridem a odštěpením BOC skupiny se získá (3RS,4RS)-4-{4-[3-(3-methoxybenzyloxy]propoxy)fenyl}-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidinhydrochlorid v podobě bezbarvého oleje, MS: 512 $(M+H)^+$),

14) alkylací 4-isopropylbenzylchloridem a odštěpením BOC skupiny se získá (3RS,4RS)-4-{4-[3-(4-isopropylbenzyloxy)propoxy]-fenyl}-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidinhydrochlorid v podobě bezbarvého oleje, MS: 524 $(M+H)^+$),

15) alkylací 2,4-dimethylbenzylchloridem a odštěpením BOC skupiny se získá (3RS,4RS)-4-{4-[3-(2,4-dimethylbenzyloxy)propoxy]-fenyl}-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidinhydrochlorid v podobě bezbarvého oleje, MS: 510 $(M+H)^+$),

16) alkylací 4-methylbenzylbromidem a odštěpením BOC skupiny se získá (3RS,4RS)-4-{4-[3-(4-methylbenzyloxy)propoxy]fenyl}-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidinhydrochlorid v podobě bezbarvého oleje, MS: 496 $(M+H)^+$),

17) alkylací 4-terc.-butylbenzylbromidem a odštěpením BOC skupiny se získá (3RS,4RS)-4-{4-[3-(4-terc.-butylbenzyloxy)-propoxy]fenyl}-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidinhydrochlorid

v podobě bezbarvého oleje, MS: 538 $(M+H)^+$),

18) alkylací 2,3,5,6-tetramethylbenzylchloridem a odštěpením BOC skupiny se získá (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-{4-[3-(2,3,5,6-tetramethylbenzyloxy)propoxy]fenyl}piperidinhydrochlorid v podobě bezbarvého oleje, MS: 538 $(M+H)^+$),

19) alkylací 3,5-dichlorbenzylchloridem a odštěpením BOC skupiny se získá (3RS,4RS)-4-{4-[3-(3,5-dichlorbenzyloxy)propoxy]fenyl}-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidinhydrochlorid v podobě bezbarvého oleje, MS: 550 $(M+H)^+$),

20) alkylací 2,4-dichlorbenzylchloridem a odštěpením BOC skupiny se získá (3RS,4RS)-4-{4-[3-(2,4-dichlorbenzyloxy)propoxy]fenyl}-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidinhydrochlorid v podobě bezbarvého oleje, MS: 550 $(M+H)^+$),

21) alkylací 2,6-dichlorbenzylchloridem a odštěpením BOC skupiny se získá (3RS,4RS)-4-{4-[3-(2,6-dichlorbenzyloxy)propoxy]fenyl}-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidinhydrochlorid v podobě bezbarvého oleje, MS: 550 $(M+H)^+$),

22) alkylací 2,5-dichlorbenzylchloridem a odštěpením BOC skupiny se získá (3RS,4RS)-4-{4-[3-(2,5-dichlorbenzyloxy)propoxy]fenyl}-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidinhydrochlorid v podobě bezbarvého oleje, MS: 550 $(M+H)^+$),

23) alkylací 2-chlor-6-fluorbenzylchloridem a odštěpením BOC skupiny se získá (3RS,4RS)-4-{4-[3-(2-chlor-6-fluorbenzyloxy)-propoxy]fenyl}-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidinhydrochlorid v podobě bezbarvého oleje, MS: 534 $(M+H)^+$),

24) alkylací 2-jodbenzylchloridem a odštěpením BOC skupiny se získá (3RS,4RS)-4-{4-[3-(2-jodbenzyloxy)propoxy]fenyl}-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidinhydrochlorid v podobě bezbarvého oleje, MS: 608 $(M+H)^+$),

25) alkylací 2-brombenzychloridem a odštěpením BOC skupiny se získá (3RS,4RS)-4-{4-[3-(2-brombenzyloxy)propoxy]fenyl}-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidinhydrochlorid v podobě bezbarvého oleje, MS: 560 $(M+H)^+$),

26) alkylací 4-chlorbenzychloridem a odštěpením BOC skupiny se získá (3RS,4RS)-4-{4-[3-(4-chlorbenzyloxy)propoxy]fenyl}-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidinhydrochlorid v podobě bezbarvého oleje, MS: 517 $(M+H)^+$),

27) alkylací 4-methylthiobenzylchloridem (J. Org. Chem. 53(3), str. 561 až 569, 1988) a odštěpením BOC skupiny se získá (3RS-4RS)-4-{4-[3-(4-methylsulfanylbenzyloxy)propoxy]fenyl}-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidinhydrochlorid v podobě bezbarvého oleje, MS: 528 $(M+H)^+$),

28) alkylací směsí 3- a 4-vinylbenzylchloridem a odštěpením BOC skupiny se získá směs (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)4-{4-[3-(3- a 4-vinylbenzyloxy)propoxy]fenyl}piperidinhydrochloridu v podobě bezbarvého oleje, MS: 508 $(M+H)^+$),

29) alkylací 4-methoxybenzylchloridem a odštěpením BOC skupiny se získá (3RS,4RS)-4-{4-[3-(4-methoxybenzyloxy)propoxy]fenyl}-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidinhydrochlorid v podobě bezbarvého oleje, MS: 512 $(M+H)^+$),

30) alkylací 2,4-dimethoxybenzylchloridem a odštěpením BOC skupiny se získá (3RS,4RS)-4-{4-[3-(2,4-dimethoxybenzyloxy)-propoxy]fenyl}-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidinhydrochlorid v podobě bezbarvého oleje, MS: 542 $(M+H)^+$),

31) alkylací 3,4,5-trimethoxybenzylchloridem a odštěpením BOC skupiny se získá (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-{4-[3-(3,4,5-trimethoxybenzyloxy)propoxy]fenyl}piperidinhydrochlorid v podobě bezbarvého oleje, MS: 572 $(M+H)^+$),

32) alkylací 5-chlormethylbenzo[1.3]dioxolem a odštěpe-

ním BOC skupiny se získá (3RS,4RS)-4-{4-[3-(beno[1,3]dioxol-5-ylmethoxy)propoxy]fenyl}-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidinhydrochlorid v podobě bezbarvého oleje, MS: 526 $(M+H)^+$),

33) alkylací 3-chlor-4-methoxybenzylchloridem a odštěpením BOC skupiny se získá (3RS,4RS)-4-{4-[3-(3-chlor-4-methoxybenzyloxy)propoxy]fenyl}-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidinhydrochlorid v podobě bezbarvého oleje, MS: 546 $(M+H)^+$),

34) alkylací 3-methylbenzylbromidem a odštěpením BOC skupiny se získá (3RS,4RS)-4-{4-[3-(3-methylbenzyloxy)propoxy]fenyl}-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidinhydrochlorid v podobě bezbarvého oleje, MS: 496 $(M+H)^+$),

35) alkylací 3-fluorbenzylchloridem a odštěpením BOC skupiny se získá (3RS,4RS)-4-{4-[3-(3-fluorbenzyloxy)propoxy]fenyl}-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidinhydrochlorid v podobě bezbarvého oleje, MS: 500 $(M+H)^+$),

36) alkylací 2-methoxybenzylchloridem a odštěpením BOC skupiny se získá (3RS,4RS)-4-{4-[3-(2-methoxybenzyloxy)propoxy]fenyl}-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin v podobě bezbarvého oleje, MS: 512 $(M+H)^+$),

37) alkylací 2,5-dimethylbenzylchloridem a odštěpením BOC skupiny se získá (3RS,4RS)-4-{4-[3-(2,5-dimethylbenzyloxy)propoxy]-fenyl}-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidinhydrochlorid v podobě bezbarvého oleje, MS: 500 $(M+H)^+$),

38) alkylací 4-ethylbenzylchloridem a odštěpením BOC skupiny se získá (3RS,4RS)-4-{4-[3-(4-ethylbenzyloxy)propoxy]fenyl}-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidinhydrochlorid v podobě bezbarvého oleje, MS: 510 $(M+H)^+$).

Příklad 108

Následující sloučeniny se získají tak, že podobně jako podle příkladu 44 (e) alkylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(4-(3-(2-hydroxybenzyloxy)propoxy]fenyl}-3-(naftalen-2-ylmetho - xy)piperidin-1-karboxylové kyseliny se získají odpovídající BOC deriváty, které se bez dalšího čištění a charakterizace používají k odštěpení BOC skupiny bromidem zinečnatým v methylenchloridu podobně jako podle příkladu 10 (b):

1) alkylací 1-brompropanem a odštěpením BOC skupiny se získá směs (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-(4-[3-(2-propoxybenzyloxy)propoxy]fenyl}piperidinhydrobromid v podobě bezbarvého oleje, MS: 540 $(M+H)^+$),

2) alkylací 1-brombutanem a odštěpením BOC skupiny se získá (3RS,4RS)-4-(4-[3-(2-butoxybenzyloxy)propoxy]fenyl}-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidinhydrobromid v podobě bezbarvého oleje, MS: 554 $(M+H)^+$),

3) alkylací brommethylcykopropanem a odštěpením BOC skupiny se získá (3RS,4RS)-4-(4-[3-(2-cyklopropylmethoxybenzyloxy)propoxy]fenyl}-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidinhydrobromid v podobě bezbarvého oleje, MS: 552 $(M+H)^+$),

4) alkylací ethyljodidem a odštěpením BOC skupiny se získá (3RS,4RS)-4-(4-[3-(2-ethoxybenzyloxy)propoxy]fenyl}-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidinhydrobromid v podobě bezbarvého oleje, MS: 526 $(M+H)^+$),

5) alkylací brommethylcyklobutanem a odštěpením BOC skupiny se získá (3RS,4RS)-4-(4-[3-(2-cyklobutylmethoxybenzyloxy)propoxy]fenyl}-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidinhydrobromid v podobě bezbarvého oleje, MS: 566 $(M+H)^+$),

6) alkylací isobutylbromidem a odštěpením BOC skupiny se zís-

ká (3RS,4RS)-4-{4-[3-(2-isobutoxybenzyloxy)propoxy]fenyl}-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidinhydrobromid v podobě bezbarvého oleje, MS: 554 $(M+H)^+$),

7) alkylací benzylbromidem a odštěpením BOC skupiny se získá (3RS,4RS)-4-{4-[3-(2-benzyloxybenzyloxy)propoxy]fenyl}-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidinhydrobromid v podobě bezbarvého oleje, MS: 588 $(M+H)^+$),

8) alkylací 4-brom-1-butenem a odštěpením BOC skupiny se získá (3RS,4RS)-4-{4-[3-(2-but-3-enyloxybenzyloxy)propoxy]fenyl}-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidinhydrobromid v podobě bezbarvého oleje, MS: 552 $(M+H)^+$),

9) alkylací allylbromidem a odštěpením BOC skupiny se získá (3RS,4RS)-4-{4-[3-(2-allyloxybenzyloxy)propoxy]fenyl}-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidinhydrobromid v podobě bezbarvého oleje, MS: 538 $(M+H)^+$),

10) alkylací bromcyklopropanem a odštěpením BOC skupiny se získá (3RS,4RS)-4-{4-[3-(2-cyklopropyloxybenzyloxy)propoxy]fenyl}-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidinhydrobromid v podobě bezbarvého oleje, MS: 538 $(M+H)^+$),

Jakožto výchozí látka používaný terc.-butylester (3RS-4RS)-4-{4-[3-(2-hydroxybenzyloxy)propoxy]fenyl}-3-(naftalen-2-ylmethoxypiperidin-1-karboxylové kyseliny se připraví následujícím způsobem:

a) podobnmě jako podle příkladu 1 (g) se alkylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-hydroxypropoxy)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 57(c)] 1-chlormethyl-(2-trimethylsilylethoxymethoxy)benzenem [příklad 17(c)] získá terc.-butylester (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(3-[2-(2-trimethylsilanylethoxy]methoxy)benzyloxy]-propoxy}fenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bez-

barvého oleje, MS: 746 $(M+NH_4)^+$).

b) Roztok 50 mg (0,069 mmol) terc.-butylesteru 3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(3-[2-(2-trimethylsilanylethoxy]methoxy)benzyloxy]propoxy)fenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny v 0,5 ml methanolu se v prostředí argonu ochladí na teplotu 0 °C a smíchá se se 69 µl (0,138 mmol) 2N roztoku chlorovodíku v methanolu. Nechá se ohřát na teplotu místnosti a hodinu se dále míchá. Pro zpracování se reakční roztok smíchá se směsí 95:5 methylenchloridu a methanolu (extrahuje se proti objemově 5 % nasyceného amoniaku) a za sníženého tlaku se odpúaří k suchu. Zbytek se čistí chromatografií na silikagelu za použití jako elučního činidla asystému 3:1 hexan/ethylacetát. Získá se 33,1 mg (81 % teorie) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(4-(3-(2-hydroxybenzyloxy)propoxy]fenyl}-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny, MS: 598 $(M+H)^+$-

Příklad 109

Odštěpením skupiny BOC chlorovodíkovou kyselinou v methanolu způsobem podle příkladu 22 (1) nebo bromidem zinečnatým v methylenchloridu způsobem podle příkladu 10 (b) se získají následující sloučeniny:

1) z terc.-butylesteru (3R,4s,5S)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3,5-bis-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny chlorovodíkovou kyselinou v methanolu (3R,4s,5S)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3,5-bis-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidinhydrochlorid v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 638 $[M+H]^+$;

2) z terc.-butylesteru (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)-fenyl]-5-hydroxy-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny chlorovodíkovou kyselinou v methanolu (3RS,4SR-5SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-piperidin-5-ol v podobě bezbarvého oleje, MS: 498 $[M+H]^+$;

3) z terc.-butylesteru (3R,4s,5S)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)-fenyl]-3,5-bis-(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny bromidem zinečnatým v methylenchloridu (3R,4s,5S)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3,5-bis-(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidin v podobě bezbarvého vosku, MS: 758 $[M+H]^+$;

4) z terc.-butylesteru (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)-5-hydroxypiperidin-1-karboxylové kyseliny bromidem zinečnatým v methylenchloridu (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidin-5-ol v podobě bezbarvého oleje, MS: 558 $[M+H]^+$;

5) z terc.-butylesteru (3R,4s,5S)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3,5-bis-(2,4-dichlorbenzyloxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny chlorovodíkovou kyselinou v methanolu (3R,4s,5S)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3,5-bis-(2,4-dichlorbenzyloxy)piperidinhydrochlorid v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 676 $[M+H]^+$;

6) z terc.-butylesteru (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)-fenyl]-3-(2,4-dichlorbenzyloxy)-5-hydroxypiperidin-1-karboxy - lové kyseliny chlorovodíkovou kyselinou v methanolu (3RS,4SR-5SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(2,4-dichlorbenzyloxy)-piperidin-5-olhydrochlorid v podobě bezbarvého oleje, MS: 516 $[M+H]^+$;

7) z terc.-butylesteru (3R,4s,5S)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)-fenyl]-3,5-bis-(2,5-difluorbenzyloxy)piperidin-1- karboxylové kyseliny chlorovodíkovou kyselinou v methanolu (3R,4s,5S)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3,5-bis-(2,5-difluorbenzyloxy)-piperidinhydrochlorid v podobě bezbarvého oleje, MS: 610 $[M+H]^+$;

8) z terc.-butylesteru (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-benzyloxypropo-

xy)fenyl]-3-(2,5-difluorbenzyloxy)-5-hydroxypiperidin-1-karboxylové kyseliny chlorovodíkovou kyselinou v methanolu (3RS-4SR,5SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(2,5-difluorbenzyloxy)piperidin-5-olhydrochlorid v podobě bezbarvého oleje, MS: 484 $[M+H]^+$;

9) z terc.-butylesteru (3R,4s,5S)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)-fenyl]-3,5-bis-(4-karboxybenzyloxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny chlorovodíkovou kyselinou v methanolu (3R,4s,5S)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3,5-bis-(4-karboxybenzyloxy)piperidinhydrochlorid v podobě bezbarvého oleje, R_f: 0,63 oxid křemičitý, methylenchlorid/methanol = 95:5, extrakce proti objemově 5 % nasycenému roztoku amoniaku);

10) z terc.-butylesteru (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(4-karboxybenzyloxy)-5-hydroxypiperidin-1-karboxylové kyseliny chlorovodíkovou kyselinou v methanolu hydrochlorid 4-(4-(3RS,4SR,5SR)-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-5-hydroxypiperidin-3-yloxymehtyl)benzoové kyseliny v podobě bezbarvého oleje, R_f: 0,30 oxid křemičitý, methylenchlorid/methanol = 9:1, extrakce proti objemově 5 % nasycenému roztoku amoniaku);

11) z terc.-butylesteru (3R,4s,5S)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)-fenyl]-3,5-bis-(2,4-difluorbenzyloxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny chlorovodíkovou kyselinou v methanolu (3R,4s,5S)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]- 3,5-bis-(2,4-difluorbenzyloxy)-piperidinhydrochlorid v podobě bezbarvého oleje, MS: 610 $[M+H]^+$;

12) z terc.-butylesteru (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(2,4-difluorbenzyloxy)-5-hydroxypiperidin-1-karboxylové kyseliny chlorovodíkovou kyselinou v methanolu (3RS,4SR-5SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(2,4-difluorbenzyloxy)-piperidin-5-olhydrochlorid v podobě bezbarvého oleje, R_f: 0,28 oxid křemičitý, methylenchlorid/methanol = 9:1, extrakce proti objemově 5 % nasycenému roztoku amoniaku);

13) z terc.-butylesteru (3R,4s,5S)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)-fenyl]-3,5-bis-(4-chlorbenzyloxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny chlorovodíkovou kyselinou v methanolu (3R,4s,5S)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3,5-bis-(4-chlorbenzyloxy)piperidin v podobě bezbarvého oleje, MS: 606 $[M+H]^+$;

14) z terc.-butylesteru (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(4-chlorbenzyloxy)-5-hydroxypiperidin-1-karboxylové kyseliny chlorovodíkovou kyselinou v methanolu (3RS,4SR-5SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(4-chlorbenzyloxy)piperidin-5-olhydrochlorid v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 482 $[M+H]^+$;

15) z terc.-butylesteru (3R,4s,5S)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)-fenyl]-3,5-bis-(3,4-dichlorbenzyloxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny chlorovodíkovou kyselinou v methanolu (3R,4s,5S)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3,5-bis-(3,4-dichlorbenzyloxy)-piperidinhydrochlorid v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 676 $[M+H]^+$;

16) z terc.-butylesteru (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(3,4-dichlorbenzyloxy)-5-hydroxypiperidin-1-karboxylové kyseliny chlorovodíkovou kyselinou v methanolu (3RS,4SR-5SR)-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(3,4-dichlorbenzyloxy)piperidin-5-olhydrochlorid v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 516 $[M+H]^+$;

17) z terc.-butylesteru (3R,4s,5S)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)-fenyl]-3,5-bis-(3,5-dichlorbenzyloxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny chlorovodíkovou kyselinou v methanolu (3R,4s,5S)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3,5-bis-(3,5-dichlorbenzyloxy)-piperidinhydrochlorid v podobě bezbarvého oleje, MS: 676 $[M+H]^+$;

18) z terc.-butylesteru (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-benzyloxypropo-

xy)fenyl]-3-(3,5-dichlorbenzyloxy)-5-hydroxypiperidin-1-karboxylové kyseliny chlorovodíkovou kyselinou v methanolu (3RS-4SR,5SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(3,5-dichlorbenzyloxy)piperidin-5-olhydrochlorid v podobě bezbarvého oleje, MS: 516 $[M+H]^+$;

19) z terc.-butylesteru (3R,4s,5S)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)-fenyl]-3,5-bis-(3-chlor-2-fluorbenzyloxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny chlorovodíkovou kyselinou v methanolu (3R,4s-5S)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3,5-bis-(3-chlor-2-fluorbenzyloxy)piperidin v podobě bezbarvého oleje, MS: 642 $[M+H]^+$;

20) z terc.-butylesteru (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(3-chlor-2-fluorbenzyloxy)-5-hydroxypiperidin-1-karboxylové kyseliny chlorovodíkovou kyselinou v methanolu (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(3-chlor-2-fluorbenzyloxy)piperidin-5-olhydrochlorid v podobě bezbarvého oleje, MS: 500 $[M+H]^+$;

21) z terc.-butylesteru (3R,4s,5S)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)-fenyl]-3,5-bis-(chinolin-7-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny chlorovodíkovou kyselinou v methanolu (3R,4s,5S)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3,5-bis-(chinolin-7-ylmethoxy)-piperidinhydrochlorid v podobě bezbarvého oleje, MS: 640 $[M+H]^+$;

22) z terc.-butylesteru (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-5-hydroxy-3-(chinolin-7-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny chlorovodíkovou kyselinou v methanolu (3RS-4SR,5SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(chinolin-7-ylmethoxy)piperidin-5-olhydrochlorid v podobě bezbarvého oleje, MS: 499 $[M+H]^+$;

23) z terc.-butylesteru (3R,4s,5S)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)-fenyl]-3,5-bis-(4-ethylbenzyloxy)piperidin-1-karboxylové kyse-

liny bromidem zinečnatým v methylenchloridu (3R,4s,5S)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3,5-bis-(4-ethylbenzyloxy)piperidin v podobě bezbarvého oleje, MS: 594 $[M+H]^+$;

24) z terc.-butylesteru (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(4-ethylbenzyloxy)-5-hydroxypiperidin-1-karboxylové kyseliny bromidem zinečnatým v methylenchloridu (3RS,4SR-5SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(4-ethylbenzyloxy)piperidin-5-ol v podobě bezbarvého oleje, MS: 476 $[M+H]^+$;

25) z terc.-butylesteru (3R,4s,5S)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)-fenyl]-3,5-bis-(4-vinylbenzyloxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny bromidem zinečnatým v methylenchloridu (3R,4s,5S)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3,5-bis-(4-vinylbenzyloxy)piperidin v podobě bezbarvého oleje, MS: 590 $[M+H]^+$;

26) z terc.-butylesteru (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-5-hydroxy-3-(4-vinylbenzyloxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny bromidem zinečnatým v methylenchloridu (3RS,4SR-5SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(4-vinylbenzyloxy)piperidin-5-ol v podobě bezbarvého oleje, MS: 474 $[M+H]^+$;

27) z terc.-butylesteru (3R,4s,5S)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)-fenyl]-3,5-bis-(4-methoxybenzyloxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny bromidem zinečnatým v methylenchloridu (3R,4s,5S)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3,5-bis-(4-methoxybenzyloxy)piperidin v podobě bezbarvého oleje, MS: 598 $[M+H]^+$;

28) z terc.-butylesteru (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-5-hydroxy-3-(4-methoxybenzyloxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny bromidem zinečnatým v methylenchloridu (3RS,4SR-5SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(4-methoxybenzyloxy)piperidin-5-ol v podobě bezbarvého oleje, MS: 478 $[M+H]^+$;

29) z terc.-butylesteru (3R,4s,5S)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)-fenyl]-3,5-bis-(3,4,5-trimethoxybenzyloxy)piperidin-1-karbo-

xylové kyseliny bromidem zinečnatým v methylenchloridu (3R,4s-5S)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3,5-bis-(3,4,5-trimethoxybenzyloxy)piperidin v podobě bezbarvého oleje,
MS: 718 $[M+H]^+$;

30) z terc.-butylesteru (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-5-hydroxy-3-(3,4,5-trimethoxybenzyloxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny bromidem zinečnatým v methylenchloridu (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(3,4,5-trimethoxybenzyloxy)piperidin-5-ol v podobě bezbarvého oleje,
MS: 538 $[M+H]^+$;

31) z terc.-butylesteru (3R,4s,5S)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)-fenyl]-3,5-bis-(3,5-dimethoxybenzyloxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny bromidem zinečnatým v methylenchloridu (3R,4s,5S)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3,5-bis-(3,5-dimethoxybenzyloxy)piperidin v podobě bezbarvého oleje, MS: 658 $[M+H]^+$;

32) z terc.-butylesteru (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(3,5-dimethoxybenzyloxy)-5-hydroxypiperidin-1-karboxylové kyseliny bromidem zinečnatým v methylenchloridu (3RS-4SR,5SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(3,5-dimethoxybenzyloxy)piperidin-5-ol v podobě bezbarvého oleje,
MS: 508 $[M+H]^+$;

33) z terc.-butylesteru (3R,4s,5S)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)-fenyl]-3,5-bis-(4-trifluormethoxybenzyloxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny bromidem zinečnatým v methylenchloridu (3R,4s-5S)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3,5-bis-(4-trimfluormethoxybenzyloxy)piperidin v podobě bezbarvého oleje,
MS: 706 $[M+H]^+$;

34) z terc.-butylesteru (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-5-hydroxy-3-(4-trifluormethoxybenzyloxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny bromidem zinečnatým v methylenchloridu (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(4-trifluor-

methoxybenzyloxy)piperidin-5-ol v podobě bezbarvého oleje,
MS: 532 [M+H]+;

35) z terc.-butylesteru (3R,4s,5S)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)-fenyl]-3,5-bis-(4-methylsulfanylbenzyloxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny bromidem zinečnatým v methylenchloridu (3R,4s-5S)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3,5-bis-(4-methylsulfanylbenzyloxy)piperidin v podobě bezbarvého oleje,
MS: 630 [M+H]+;

36) z terc.-butylesteru (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-5-hydroxy-3-(4-methylsulfanylbenzyloxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny bromidem zinečnatým v methylenchloridu (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(4-methylsulfanylbenzyloxy)piperidin-5-ol v podobě bezbarvého oleje,
MS: 494 [M+H]+;

37) z terc.-butylesteru (3R,4s,5S)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)-fenyl]-3,5-bis-(4-isopropylbenzyloxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny bromidem zinečnatým v methylenchloridu (3R,4s,5S)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3,5-bis-(4-isopropylbenzyloxy)-piperidin v podobě bezbarvého oleje, MS: 622 [M+H]+;

38) z terc.-butylesteru (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-5-hydroxy-3-(4-isopropylbenzyloxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny bromidem zinečnatým v methylenchloridu (3RS-4SR,5SR)-4-[4-(benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(4-isopropylbenzylo - xy)piperidin-5-ol v podobě bezbarvého oleje, MS: 490 [M+H]+;

39) z terc.-butylesteru (3R,4s,5S)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)-fenyl]-3,5-bis-(3-chlor-4-methoxybenzyloxy)piperidin-1-karbo - xylové kyseliny bromidem zinečnatým v methylenchloridu (3R,4s-5S)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3,5-bis-(3-chlor-4-metho - xybenzyloxy)piperidin v podobě bezbarvého oleje,
MS: 666 [M+H]+;

40) z terc.-butylesteru (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(3-chlor-4-methoxybenzyloxy)-5-hydroxypiperidin-1-karboxylové kyseliny bromidem zinečnatým v methylenchloridu (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(3-chlor-4-methoxybenzyloxy)piperidin-5-ol v podobě bezbarvého oleje,
MS: 512 $[M+H]^+$;

41) z terc.-butylesteru (3R,4s,5S)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)-fenyl]-3,5-bis-(4-methoxy-3-methylbenzyloxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny bromidem zinečnatým v methylenchloridu (3R,4s-5S)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3,5-bis-(4-methoxy-3-methylbenzyloxy)piperidin v podobě bezbarvého oleje,
MS: 626 $[M+H]^+$;

42) z terc.-butylesteru (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-5-hydroxy-3-(4-methoxy-3-methylbenzyloxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny bromidem zinečnatým v methylenchloridu (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(4-methoxy-3-methylbenzyloxy)piperidin-5-ol v podobě bezbarvého oleje,
MS: 492 $[M+H]^+$;

Jakožto výchozí látky používané BOC deriváty se připraví následujícím způsobem:

Obdobně jako podle příkladu 1 (g) se alkylací terc.-butylesteru (3R,4s,5S)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3,5-dihydroxypiperidin-1-karboxylové kyseliny za použití ekvivalentního množství benzylického halogenidu získá v přibližně stejných podílech nezměněná výchozí látka a dialkylované BOC deriváty. Tyto směsi se dělí chromatograficky.

a) Alkylací 2-brommethylnaftalenem se získá terc.-butylester (3R,4s,5S)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3,5-bis(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny, MS: 739 $[M+H]^+$; a terc.-butylester (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-5-hydroxy-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové ky-

seliny, MS: 598 $[M+H]^+$, vždy v podobě bezbarvé pevné látky.

b) Alkylací 2-chlormethyl-1,4-dimethoxynaftalenem (J. Org. Chem. 49(19), str. 3265 až 3268, 1983) se získá terc.-butylester (3R,4s,5S)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3,5-bis(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pěny, MS: 876 $[M+H]^+$; a terc.-butylester (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)-5-hydroxypiperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje, MS: 659 $[M+H]^+$.

c) Alkylací 2,4-dichlorbenzylchloridem se získá terc.-butylester (3R,4s,5S)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3,5-bis-(2,4-dichlorbenzyloxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny, R_f: 0,83 (oxid křemičitý, methylenchlorid/ethylacetát = 8:2) a terc.-butylester (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(2,4-dichlorbenzyloxy)-5-hydroxypiperidin-1-karboxylové kyseliny, R_f: 0,30 (oxid křemičitý, methylenchlorid/ethylacetát= 8:2), vždy v podobě bezbarvého oleje.

d) Alkylací 2,5-difluorbenzylbromidem se získá terc.-butylester (3R,4s,5S)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3,5-bis-(2,5-difluorbenzyloxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny, MS: 727 $[M+NH_4]^+$ a terc.-butylester (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(2,5-difluorbenzyloxy)-5-hydroxypiperidin-1-karboxylové kyseliny, R_f: 0,26 (oxid křemičitý, methylenchlorid/ethylacetát = 8:2), vždy v podobě bezbarvého oleje.

e) Alkylací methylesterem 4-brommethylbenzoové kyseliny a zmýdelněním methylesteru při zpracování vodou se získá terc.-butylester (3R,4s,5S)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3,5-bis-(4-karboxybenzyloxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny, R_f: 0,18 (oxid křemičitý, methylenchlorid/methanol= 8:2) a terc.-butylester (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(4-karboxybenzyloxy)-5-hydroxypiperidin-1-karboxylové kyseliny,

R_f: 0,42 (oxid křemičitý, methylenchlorid/methanol = 9:1), vždy v podobě bezbarvého oleje.

f) Alkylací 2,4-difluorbenzylbromidem se získá terc.-butylester (3R,4s,5S)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3,5-bis-(2,4-difluorbenzyloxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny, MS: 727 $[M+NH_4]^+$ a terc.-butylester (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(2,4-difluorbenzyloxy)-5-hydroxypiperidin-1-karboxylové kyseliny, R_f: 0,24 (oxid křemičitý, methylenchlorid/ethylacetát = 8:2), vždy v podobě bezbarvého oleje.

g) Alkylací 4-chlorbenzylchloridem se získá terc.-butylester (3R,4s,5S)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3,5-bis-(4-chlorbenzyloxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny, MS: 724 $[M+NH_4]^+$ a terc.-butylester (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(4-chlorbenzyloxy)-5-hydroxypiperidin-1-karboxylové kyseliny, MS: 582 $[M+H]^+$

h) Alkylací 3,4-dichlorbenzylchloridem se získá terc.-butylester (3R,4s,5S)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3,5-bis-(3,4-dichlorbenzyloxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny, MS:793 $[M+NH_4]^+$ a terc.-butylester (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(3,4-dichlorbenzyloxy)-5-hydroxypiperidin-1-karboxylové kyseliny, R_f: 0,55 (oxid křemičitý, methylenchlorid/ethylacetát = 8:2), vždy v podobě bezbarvého oleje.

i) Alkylací 3,5-dichlorbenzylchloridem se získá terc.-butylester (3R,4s,5S)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3,5-bis-(3,5-dichlorbenzyloxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny, MS:793 $[M+NH_4]^+$ a terc.-butylester (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(3,5-dichlorbenzyloxy)-5-hydroxypiperidin-1-karboxylové kyseliny, MS:634 $[M+NH_4]^+$, vždy v podobě bezbarvého oleje.

j) Alkylací 3-chlor-2-fluorbenzylbromidem se získá terc.-

butylester (3R,4s,5S)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]- 3,5 -bis-(3-chlor-2-fluorbenzyloxy)piperidin-1-karboxylové kyseli -ny, MS: 760 $[M+NH_4]^+$ a terc.-butylester (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(3-chlor-2-fluorbenzyloxy)-5-hydro -xypiperidin-1-karboxylové kyseliny, R_f: 0,54 (oxid křemičitý, methylenchlorid/ethylacetát = 8:2), vždy v podobě bezbarvého oleje.

k) Alkylací 7-brommethylchinolinhydrobromidem (J. Am. Chem. Soc. 77, str. 1054, 1955) se za použití odpovídajícího většího množství natriumhydridu získá terc.-butylester (3R,4s,5S)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3,5 -bis-(chinolin-7-ylmethoxy)-piperidin-1-karboxylové kyseliny, MS: 740 $[M+H]^+$ a terc.-butylester (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-5-hydroxy-3-(chinolin-7-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny, MS: 599 $[M+H]^+$, R_f: 0,35 (oxid křemičitý, methylenchlorid/ethylacetát = 2:3), vždy v podobě bezbarvého oleje.

l) Alkylací 4-ethylbenzylchloridem se získá terc.-butyl-ester (3R,4s,5S)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3,5-bis-(4 -ethylbenzyloxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny, MS: 711 $[M+NH_4]^+$ a terc.-butylester (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-benzyloxy-propoxy)fenyl]-3-(4-ethylbenzyloxy)-5-hydroxypiperidin-1-kar -boxylové kyseliny, R_f: 0,30 (oxid křemičitý, methylenchlorid/ethylacetát = 8:2), vždy v podobě bezbarvého oleje.

m) Alkylací 4-vinylbenzylchloridem se získá terc.-butyl-ester (3R,4s,5S)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3,5-bis-(4 -vinylbenzyloxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny, MS: 707 $[M+NH_4]^+$ a terc.-butylester (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-benzyloxy-propoxy)fenyl]-5-hydroxy-3-(4-vinylbenzyloxy)piperidin-1-kar -boxylové kyseliny, R_f: 0,30 (oxid křemičitý, methylenchlorid/ethylacetát = 8:2), vždy v podobě bezbarvého oleje.

n) Alkylací 4-methoxybenzylchloridem se získá terc.-butyl-

ester (3R,4s,5S)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3,5-bis-(4-methoxybenzyloxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny, MS: 715 $[M+NH_4]^+$ a terc.-butylester (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-5-hydroxy-3-(4-methoxybenzyloxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny, MS: 595 $(M+NH_4)^+$, vždy v podobě bezbarvého oleje.

o) Alkylací 3,4,5-trimethoxybenzylchloridem se získá terc.-butylester (3R,4s,5S)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3,5-bis-(3,4,5-trimethoxybenzyloxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny, MS: 835 $[M+NH_4]^+$ a terc.-butylester (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-5-hydroxy-3-(3,4,5-trimethoxybenzyloxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny, MS: 655 $(M+NH_4)^+$, vždy v podobě bezbarvého oleje.

p) Alkylací 3,5-dimethoxybenzylchloridem se získá terc.-butylester (3R,4s,5S)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3,5-bis-(3,5-dimethoxybenzyloxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny, MS: 775 $[M+NH_4]^+$ a terc.-butylester (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(3,5-dimethoxybenzyloxy)-5-hydroxypiperidin-1-karboxylové kyseliny, MS: 625 $(M+NH_4)^+$, vždy v podobě bezbarvého oleje.

q) Alkylací 4-trifluormethoxybenzylbromidem se získá terc.-butylester (3R,4s,5S)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3,5-bis-(4-trifluormethoxybenzyloxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny, MS: 823 $[M+NH_4]^+$ a terc.-butylester (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-5-hydroxy-3-(4-trifluormethoxybenzyloxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny, R_f: 0,32 (oxid křemičitý, methylenchlorid/ethylacetát = 8:2), vždy v podobě bezbarvého oleje.

r) Alkylací 4-methylthiobenzylchloridem (J. Org. Chem. 53(3), str. 561 až 569, 1988) se získá terc.-butylester (3R,4s,5S)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3,5-bis-(4-methylsulfanylbenzyloxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny, MS: 747 $[M+NH_4]^+$ a terc.-butylester (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-

5-hydroxy-3-(4-methylsulfanylbenzyloxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny, MS: 611 $(M+NH_4)^+$, vždy v podobě bezbarvého oleje.

s) Alkylací 4-isopropylbenzylchloridem se získá terc.-butylester (3R,4s,5S)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3,5-bis-(4-isopropylbenzyloxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny, MS: 739 $[M+NH_4]^+$ a terc.-butylester (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-5-hydroxy-3-(4-isopropyloxybenzyloxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny, MS: 607 $(M+NH_4)^+$, vždy v podobě bezbarvého oleje.

t) Alkylací 3-chlor-4-methoxybenzylchloridem se získá terc.-butylester (3R,4s,5S)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3,5-bis-(3-chlor-4-methoxybenzyloxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny, MS: 784 $[M+NH_4]^+$ a terc.-butylester (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(3-chlor-4-methoxybenzyloxy)-5-hydroxypiperidin-1-karboxylové kyseliny, MS: 630 $(M+NH_4)^+$, vždy v podobě bezbarvého oleje.

u) Alkylací 4-methoxy-3-methylbenzylchloridem se získá terc.-butylester (3R,4s,5S)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3,5-bis-(4-methoxy-3-methylbenzyloxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny, MS: 743 $[M+NH_4]^+$ a terc.-butylester (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-5-hydroxy-3-(4-methoxy-3-methylbenzyloxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny, MS: 609 $(M+NH_4)^+$, vždy v podobě bezbarvého oleje.

Jakožto výchozí látka používaný terc.-butylester (3R,4s,5S)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3,5-dihydroxypiperidin-1-karboxylové kyseliny se připraví následujícím způsobem:

alfa) Rozpustí se 50,0 g (179 mmol) 1-benzyl-4-(4-methoxyfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridinu [příklad 44 (b)] v 500 ml tetrahydrofuranu, smíchá se při teplotě místnosti s 36,3 ml (322 mmol) 48% vodné bromovodíkové kyseliny a reakční směs se zahustí na rotační odparce. Tak získaný zbytek se suspenduje

dvakrát vždy 500 ml toluenu a opět se zahustí, rozpustí se v 1500 ml dioxanu a 1200 ml vody, smíchá se s 51,5 g (501 mmol) bromidu sodného a s 9,3 ml (181 mmol) bromu a míchá se po dobu dvou hodin při teplotě místnosti. Takto získaný oranžově zbarvený roztok se ochladí na teplotu 0 °C a při teplotě 5 až 10 °C se smíchá s 1240 ml 2N roztoku hydroxidu sodného a míchá se po dobu dalších dvou hodin při teplotě místnosti. Reakční směs se extrahuje třikrát vždy dvěma litry ethylacetátu. Spojené organické fáze se promyjí vodou, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se ma rotační odparce při teplotě maximálně 40 °C. Získá se 53,64 g (přibližně 100 % teorie) (1RS,6RS)-3-benzyl-6-(4-methoxyfenyl)-7-oxa-3-aza-bicyklo[4.1.0]heptanu v podobě hnědé pevné látky, MS: 295 $(M)^+$.

beta) Suspenduje se 53,44 g (179 mmol) (1RS,6RS)-3-benzyl-6-(4-methoxyfenyl)-7-oxa-3-aza-bicyklo[4.1.0]heptanu v 980 ml etheru a suspenze se v prostředí argonu a za vyloučení vlhkosti přikape do 226 ml 1,6M methyllithiového roztoku v diethyletheru (362 mmol) při teplotě místnosti. Reakční směs se udržuje zahříváním po dobu jedné hodiny na teplotě zpětného toku. Po ochlazení na teplotu místnosti se vlije do 1,5 l nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a dvakrát se extrahuje 1,5 l ethylacetátu, spojené ethylacetátové fáze se promyjí vodou, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se na rotační odparce při teplotě maximálně 40 °C. Získá se 52,8 g (přibližně 100 % teorie) (RS)-1-benzyl-4-(4-methoxyfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-3-olu v podobě hnědého oleje, MS: 296 $(M+H)^+$.

gama) Rozpustí se 52,6 g (178 mmol) (RS)-1-benzyl-4-(4-methoxyfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-3-olu v 300 ml N,N-dimethylformamidu, po částech se smíchá s 25 g (přibližně 600 mmol) disperze natriumhydridu v bílém oleji (55 až 65%) a reakční směs se v prostředí argonu udržuje po dobu jedné hodiny zahříváním na teplotě 50 °C. Po ochlazení na teplotu 5 °C se pomalu smíchá s 23 ml (285 mmol) ethyljodidu a míchá se po dobu jedné

hodiny bez chlazení. Reakční směs se vlije do dvou litrů ledové vody a třikrát se extrahuje jedním litrem ethylacetátu. Spojené ethylacetátové fáze se promyjí vodou, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se na rotační odparce při teplotě maximálně 40 °C. Získaný zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití jako elučního činidla systému hexan/ethylacetát (5:1). Získá se 42,51 g (74 % teorie) (RS)-1-benzyl-3-ethoxy-4-(4-methoxyfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridinu v podobě oranžového oleje, MS: 324 $(M+H)^+$.

delta) Rozpustí se 42,3 g (131 mmol) (RS)-1-benzyl-3-ethoxy-4-(4-methoxyfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridinu v 500 ml 1,2-dimethoxyethanu, smíchá se se 7,45 g (196 mmol) natriumborhydridu a za chlazení při teplotě maximálně 28 °C se smíchá s roztokem 44,3 (353 mmol) bortrifluoridetherátu v 44,3 ml 1,2-dimethoxyethanu a reakční směs se po dobu dvou hodin míchá při teplotě místnosti. Za chlazení se při teplotě maximálně 35 °C přikape 169 ml 4,1N roztoku hydroxidu draselného a následně 33,9 ml 30% roztoku peroxidu vodíku a reakční směs se zahřívá pod zpětným chladičem po dobu tří hodin. Po ochlazení na teplotu místnosti se reakční roztok vlije do dvou litrů vody a dvakrát se extrahuje vždy 1 litrem methylenchloridu. Spojené methylenchloridové fáze se promyjí vodou, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se na rotační odparce při teplotě maximálně 40 °C. Získaný zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití jako elučního činidla systému hexan/ethylacetát (nejdříve 4:1, pak se postupně podíl ethylacetátu zvýší na 1:1). Získá se 22,1 g (49 % teorie) (3RS,4RS,5SR)-5-ethoxy-1-benzyl-3-hydroxy-4-(4-methoxyfenyl)piperidinu v podobě nažloutlého oleje, MS: 342 $(M+H)^+$.

epsilon) Rozpustí se 52,39 g (153,4 mmol) (3RS,4RS,5SR)-5-ethoxy-1-benzyl-3-hydroxy-4-(4-methoxyfenyl)piperidinu v 525 ml methylenchloridu a při teplotě maximálně 40 °C se smíchá s 306 ml 1M roztoku bromidu boritého v methylenchloridu a reakční

směs se míchá po dobu čtyr hodin při teplotě místnosti. Reakční směs se ochladí na teplotu 5 °C a vytvořené krystaly se odfiltrují. Tyto krystaly se pak rozpustí v systému methylenchlorid/methanol (8:2, extrahováno proti objemově 5 % koncentrovaného vodného amoniaku) a chromatografují se za použití téhož elučního činidla na silikagelu. Získá se 34,18 g (74 % teorie) (3R,4s,5S)-1-benzyl-4-(4-hydroxyfenyl)piperidin-3,5-diolu v podobě amorfní, bezbarvé pevné látky, MS: 300 $(M+H)^+$.

xí Rozpustí se 33,98 g (113,5 mmol) (3R,4s,5S)-1-benzyl-4-(4-hydroxyfenyl)piperidin-3,5-diolu v 1,7 l methanolu, smísí se s 5,1 g palladia na uhlí (10%) a hydrogenuje se za teploty místnosti a za tlaku okolí. Reakční směs se filtruje přes silikagel a zahustí se ve vakuu vodní vývěvy. Získá se 22,56 g (95 % teorie) (3R,4s,5S)-4-(4-hydroxyfenyl)piperidin v podobě amorfní bezbarvé pevné látky, MS: 300 $(M+H)^+$.

eta) Rozpustí se 22,36 g (106 mmol) (3R,4s,5S)-4-(4-hydroxyfenyl)piperidin-3,5-diolu v 559 ml dioxanu a v 186 ml vody, smísí se 18,85 g (224 mmol) hydrogenuhličitanu sodného a 25,65 g (117,5 mmol) di-terc.-butyldikarbonátu a po dobu dvou hodin se míchá při teplotě místnosti. Reakční směs se vlije do 1,5 litrů ledové vody a dvakrát se extrahuje 1,5 litry ethylacetátu. Spojené ethylacetátové fáze se vysuší síranem hořečnatým a odpaří se na rotační odparce při teplotě maximálně 50 °C. Produkt se čistí chromatografií na silikagelu za použití jako elučního činidla systému methylenchlorid/methanol (95:5). Získá se 15,79 g (48 % teorie) terc.-butylesteru (3R,4s,5S)-3,5-dihydroxy-4-(4-hydroxyfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvých krystalů, MS: 310 $(M+H)^+$.

theta) Rozpustí se 15,59 g (50,4 mmol) terc.-butylesteru (3R,4s,5S)-3,5-dihydroxy-4-(4-hydroxyfenyl)piperidin-1-karbo - xylové kyseliny v 510 ml methylethylketonu, smísí se s 28 g (201 mmol) uhličitanu draselného a následně s 34,7 g (151

mmol) benzyl-3-brompropyletheru a reakční směs se zahřívá pod zpětným chladičem po dobu 24 hodin. Po ochlazení na teplotu místnosti se vlije do 800 ml ledové vody a dvakrát se extrahuje 500 ml ethylacetátu. Spojené ethylacetátové fáze se promyjí vodou, vysuší se síranem hořečnatým a zahustí se na rotační odparce při teplotě maximálně 40 °C. Produkt se čistí chromatografií na silikagelu za použití jako elučního činidla systému methylenchlorid/ethylacetát (7:3). Získá se 20,5 g (89 % teorie) terc.-butylesteru (3R,4s,5S)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)-fenyl)-3,5-dihydroxypiperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě amorfní, pevné látky, MS: 458 $(M+H)^+$.

Příklad 110

Odštěpením BOC-skupiny chlorovíkem v methanolu, obdobně jako podle příkladu 22(1) nebo bromidem zinečnatým v methylenchloridu podle příkladu 10 (b), se připraví následující sloučeniny:

1) Z terc.-butylesteru (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-5-ethoxy-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny bromidem zinečnatým v methylenchloridu (3RS-4SR,5SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-5-ethoxy-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin v podobě bezbarvého oleje, MS: 526 $(M + H)^+$.

2) Z terc.-butylesteru (3RS,4RS,5SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-5-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny chlorovodíkem v methanolu 1-[2-[(3RS,4RS,5SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-naftalen-2-ylmetoxypiperidin-5-yloxy]ethyl]-4-methylpiperazin v podobě bezbarvého oleje, MS: 624 $(M + H)^+$.

3) Z terc.-butylesteru (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmetoxy)-5-propoxypiperidin-1-kar-

boxylové kyseliny chlorovodíkem v methanolu (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmetoxy)-5-propoxypiperidin v podobě bezbarvého oleje, MS: 540 $(M + H)^+$.

4) Z terc.-butylesteru (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-5-butoxy-3-(naftalen-2-ylmetoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny chlorovodíkem v methanolu (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-5-butoxy-3-(naftalen-2-ylmetoxy)piperidin v podobě bezbarvého oleje, MS: 554 $(M + H)^+$.

5) Z terc.-butylesteru (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-5-methoxy-3-(naftalen-2-ylmetoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny chlorovodíkem v methanolu (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-5-methoxy-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin v podobě bezbarvého oleje, MS: 512 $(M + H)^+$.

6) Ze směsi terc.-butylesteruR (3RS,4RS,5SR) a (3SR,4SR,5RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmetoxy)-5-[2-[(RS)-tetrahydropyran-2-yloxy]ethoxy]piperidin-1-karboxylové kyseliny chlorovodíkem v methanolu za současného odštěpení tetrahydropyranylového zbytku 2-[(3RS,4RS,5SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmetoxy)piperidin-5-yloxy]-ethanol v podobě bezbarvého oleje, MS: 542 $(M + H)^+$.

7) Ze směsi terc.-butylesteru (3RS,4SR,5SR) a (3SR,4RS,5RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmetoxy)-5-[3-[(RS)-tetrahydropyran-2-yloxy]propoxy]piperidin-1-karboxylové kyseliny chlorovodíkem v methanolu za současného odštěpení tetrahydropyranylového zbytku 3-[(3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmetoxy)piperidin-5-yloxy]-propan-1-ol v podobě bezbarvého oleje, MS: 556 $(M + H)^+$.

8) Ze směsi terc.-butylesteru (3RS,4SR,5SR) a (3SR,4RS,5RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(naftalen-2-zlmetoxy)-5-[4-[(RS)-tetrahydropyran-2-yloxy]butoxy]piperidin-1-karboxylové

kyseliny chlorovodíkem v methanolu ya současného odštěpení tetrahydropyranylového zbytku 4-(3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmetoxy)piperidin-5-yloxy]-butan-1-ol v podobě bezbarvého oleje, MS: 570 $(M + H)^+$.

9) Z terc.-butylesteru (3RS,4RS,5SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-5-(2-morfolin-4-ylethoxy)-3-(naftalen-2-ylmetoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny chlorovodíkem v methanolu 4-{2-[(3RS,4RS,5SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmetoxy)piperidin-5-yloxy]ethyl}morfolin v podobě bezbarvého oleje, MS: 611 $(M + H)^+$.

10) Z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmetoxy)-4-(4-{3-[2-(2-trimethylsilanylethoxymethoxy)benzyloxy]propoxy}-fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 108(b)] chlorovodíkem v methanolu za současného odštěpení 2-trimethylsilanylethoxymethoxyového zbytku 2-(3-{4-[(3RS,4RS]-3-(naftalen-2-ylmetoxy)piperidin-4-yl]fenoxy}propoxymethyl)fenol v podobě bezbarvého oleje, MS: 579 $(M + H)^+$.

Obdobným způsobem jako podle příkladu 1 (g), avšak za reakční teploty 50 °C a za použití velkého přebytku natriumhydridu a alkylačního reakčního činidla se připraví BOC-deriváty, použité jako výchozí sloučeniny, z terc.-butylesteru (3RS-4SR,5SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-5-hydroxy-3-(naftalen-2-ylmetoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 109 (a)] následujícím způsobem:

a) alkylací ethylbromidem terc.-butylester (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-5-ethoxy-3-(naftalen-2-ylmetoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje, MS: 626 $(M + H)^+$,

b) alkylací 1-(2-chlorethyl)-4-methylpiperazinem [Austr. J. Chem. 9, str. 89, 1956) terc.-butylester (3RS,4RS,5SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-5-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy-3-(naftalen-2-ylmetoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny

v podobě bezbarvého oleje, MS: 724 $(M + H)^+$,

c) alkylací n-propylbromidem terc.-butylester (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmetoxy)-5-propoxypiperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě zažloutlého oleje, MS: 640 $(M + H)^+$,

d) alkylací n-butylbromidem terc.-butylester (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-5-butoxy-3-(naftalen-2-ylmetoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě zažloutlého oleje, MS: 654 $(M + H)^+$,

e) alkylací methyljodidem terc.-butylester (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-5-methoxy-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě zažloutlého oleje, MS: 612 $(M + H)^+$,

f) alkylací rac.-2-(2-bromethoxy)tetrahydropyranem (J. Amer. Chem. Soc. 70, str.4187,1948) směs terc.-butylesteru (3RS,4RS-5SR) a (3SR,4SR,5RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-5-[2-[(RS)tetrahydropyran-2-yloxy]ethoxy]piperidin]-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje, MS:743 $(M + NH_4)^+$

g) alkylací rac.-2-(3-brompropoxy)tetrahydropyranem (J. Chem. Soc., str. 1770, 1955) směs terc.-butylesteru (3RS,4SR,5SR)-a (3SR,4RS,5RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-5-[3-[(RS)-tetrahydropyran-2-yloxy]propoxy]piperidin]-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje, MS:740 $(M + H)^+$

h) alkylací rac.-2-(4-brombutoxy)tetrahydropyranem (S.W. Balwin a kol., J. Org. Chem. 50, str. 4432 až 4439, 1985) směs terc.-butylesteru (3RS,4SR,5SR)- a (3SR,4RS,5RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-5-[4-[(RS)-tet -

rahydropyran-2-yloxy]butoxy]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje, MS:771 $(M + NH_4)^+$

i) alkylací 4-(2-chlorethyl)morfolinem terc.-butylester (3RS-4RS,5SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-5-(2-morfolin-4-ylethoxy-3-(naftalen-2-ylmetoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje, MS: 711 $(M + H)^+$.

Příklad 111

Odštěpením BOC-skupiny a případně současně tetrahydropyranylové chránicí skupiny chlorovodíkem v methanolu, obdobně jako podle příkladu 22 (1), nebo BOC-skupiny bromidem zinečnatým v methylenchloridu, obdobně jako podle příkladu 10(b) se získají následující sloučeniny:

1) Z terc.-butylesteru (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-5-hydroxy-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny bromidem zinečnatým v methylenchloridu se získá (3RS,4SR,5RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-5-ol v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 499 $(M + H)^+$.

2) Z terc.-butylesteru (RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1- karboxylové kyseliny chkorovodíkem v methanolu se získá (RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-1,2,3,6-tetra - hydropyridin v podobě bezbarvého oleje, MS:480 $(M + H)^+$.

3) Z terc.-butylesteru (3RS,4SR,5SR)-5-amino-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny bromidem zinečnatým v methylenchloridu se získá (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-5-ylamin v podobě bezbarvé pevné látky, MS:497 $(M + H)^+$.

4) Ze směsi terc.-butylesteru (3RS,4RS,5SR)- a (3SR,4SR,5RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(chinolin-7-ylmetoxy)-5-[2-[(RS)-tetrahydropyran-2-yloxy]ethoxy]piperidin-1-karboxylové kyseliny se získá 2-[4-(3RS,4RS,5SR)-[4-(3-benzyloxypropoxy)-fenyl]-3-(chinolin-7-ylmetoxy)piperidin-5-yloxy]ethanol v podobě bezbarvého oleje, MS: 543 $(M + H)^+$.

5) Ze směsi terc.-butylesteru (3RS,4SR,5SR)- a (3SR,4RS,5RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(chinolin-7-ylmetoxy)-5-[3-[(RS)-tetrahydropyran-2-yloxy]propoxy]piperidin-1-karboxylové kyseliny se získá 3-[4-(3RS,4SR,5SR)-[4-(3-benzyloxypropoxy)-fenyl]-3-(chinolin-7-ylmetoxy)piperidin-5-yloxy]propan-1-ol v podobě bezbarvého oleje, MS: 557 $(M + H)^+$.

6) Ze směsi terc.-butylesteru (3RS,4SR,5SR)- a (3SR,4RS,5RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(chinolin-7-ylmetoxy)-5-[4-[(RS)-tetrahydropyran-2-yloxy]butoxy]piperidin-1-karboxylové kyseliny se získá 4-[4-(3RS,4SR,5SR)-4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(chinolin-7-ylmetoxy)piperidin-5-yloxy]butan-1-ol v podobě bezbarvého oleje, MS: 571 $(M + H)^+$.

Deriváty BOC, použité jako výchozí sloučeniny, se získají následujícím způsobem:

a) Za míchání se smísí roztok 850 mg (1,422 mmol) terc.-butylesteru (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-5-hydroxy-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 109(a)] a 1,884 g (7,11 mmol) trifenylfosfinu ve 170 ml suchého tetrahydrofuranu s 274 µl (7,11 mmol) suché mravenčí kyseliny a s roztokem 1,238 g (7,11 mmol) diethylazodikarboxylátu ve 42,5 ml tetrahydrofuranu. Reakční směs se míchá 90 hodin při teplotě místnosti. Nato se za sníženého tlaku a při teplotě 40 °C odpaří a zbytek se smísí s roztokem 42,5 ml methanolu a 464 mg (7,11 mmol) hydroxidu draselného a míchá se po dobu tří hodin při teplotě místnosti. Roztok se smísí s 500 ml

deionizované vody a směs se čtyřikrát extranuje, vždy 200 ml methylenchloridu. Spojené organické fáze se vysuší síranem sodným, za sníženého tlaku se odpaří při teplotě 40 °C a zbytek se vysuší ve vysokém vakuu. Bílý krystalický zbytek, (4,2 g) se podrobí chromatografii na silikagelu se směsí methylenchloridu a ethylacetátu (4:1) jako elučního činidla. Získá se 560 mg (66 % teorie) terc.-butylesteru (3RS,4SR,5RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-5-hyydroxy-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 598 $(M + H)^+$.

b) Za míchání se smísí roztok 560 mg (0,937 mmol) terc.-butylesteru (3RS,4SR,5RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-5-hydroxy-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny a 273 mg (1,031 mmol) trifenylfosfinu ve 20 ml suchého tetrahydrofuranu se 160,2 µl (1,031 mmol) diethylazodikarboxylátu a po 10 minutách s roztokem 319,8 µl (1,405 mmol) difenylfosforylazidu ve 2 ml tetrahydrofuranu. Reakční směs se míchá 72 hodin při teplotě místnosti, za sníženého tlaku se odpaří při teplotě 40 °C a zbytek se vysuší ve vysokém vakuu. Žlutý olejovitý zbytek se podrobí chromatografii na silikagelu za použití jako elučního činidla systému n-hexan/ethylacetát (4:1). Získá se 210 mg (36 % teorie) terc.-butylesteru (3RS,4SR,5SR)-5-azido-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje [MS: 623 $(M + H)^+$]. Jako další produkt se získá 180 mg (33,1 % teorie) terc.-butylesteru (RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-karboxylové kyseliny rovněž v podobě bezbarvého oleje, MS:580 $(M + H)^+$.

c) Za míchání se smísí roztok 50 mg (0,0803 mmol) terc.-butylesteru (3RS,4SR,5SR)-5-azido-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v 0,36 ml suchého tetrahydrofuranu a za míchání se smísí s 21

mg (0,0793 mmol) trifenylfosfinu, rozpuštěného v 0,36 ml suchého tetrahydrofuranu. Reakční směs se míchá čtyři hodiny při teplotě místnosti (přibližně 50% zreagování), načež se opět smísí s 10,6 mg (0,040 mmol) trifenylfosfinu a nakonec se míchá 24 hodiny při teplotě místnosti. Reakční směs se smísí s 2 µl (0,111 mmol) deionizované vody a míchá se jednu hodinu při teplotě místnosti. Za sníženého tlaku se odpaří při teplotě 40 °C a zbytek se vyjme do etheru a extrahuje se proti vodě. Organická fáze se vysuší síranem sodným a filtrát se odpaří. Bezbarvý zbytek (110 mg) se podrobí chromatografii na silikagelu za použití jako elučního činidla systému n-hexan/ethylacetát (4:1). Získá se 30 mg (63 % teorie) terc.-butylesteru (3RS,4SR,5SR)-5-amino-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky, [MS: 597 $(M + H)^+$].

Obdobným způsobem jako podle příkladu 1 (g), avšak při reakční teplotě 50 °C se z terc.-butylesteru (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-5-hydroxy-3-(chinolin-7-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 109(k)], získají následující BOC-deriváty.

d) Alkylací 2-(2-bromethoxy)tetrahydropyranem (J. Amer. Chem. Soc. 70, str. 4187, 1948) směs terc.-butylesteru (3RS-4RS,5SR)- a (3SR,4SR,5RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(chinolin-7-ylmetoxy)-5-[2-[(RS)-tetrahydropyran-2-yloxylet - hoxylpiperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje, MS: 727 $(M + H)^+$,

e) alkylací rac.-2-(3-brompropoxy)tetrahydropyranem (J. Chem. Soc., str. 1770, 1955) směs terc.-butylesteru (3RS,4SR-5SR)- a (3SR,4RR,5RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(chinolin-7-ylmethoxy)-5-[3-[(RS)-tetrahydropyran-2-yloxyl]propo - xyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje, MS:741 $(M + H)^+$,

f) alkylací rac.-2-(4-brombutoxy)tetrahydropyranem (S.W. Baldwin a kol., J. Org. Chem. 50, str. 4432 až 4439, 1985) směs terc.-butylesteru (3RS,4SR,5SR)- a (3SR,4RS,5RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(chinolin-7-ylmethoxy)-5-[4-[(RS)-tetrahydropyran-2-yloxy]butoxy]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje, MS:755 $(M + H)^+$

Příklad 112

Odštěpením BOC-skupiny bromidem zinečnatým v methylenchloridu, obdobně jako podle příkladu 10(b) se získají následující sloučeniny:

1) Z terc.-butylesteru (3R,4s,5S)-3,5-bis-(4-methoxybenzyloxy)-4-[4-[3-(2-methoxybenzyloxypropoxy)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny se získá (3R,4s,5S)-4-[4-[3-(2-methoxybenzyloxy)propoxy]fenyl]-3,5-bis-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin v podobě bezbarvého oleje, MS:628 $(M + H)^+$.

2) Z terc.-butylesteru (3RS,4SR,5SR)-5-hydroxy-3-(4-methoxybenzyloxy)-4-[4-[3-(2-methoxybenzyloxy)propoxy]fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny se získá (3RS,4SR,5SR)-3-[4-methoxybenzyloxy)-4-[4-[3-(2-methoxybenzyloxy)propoxy]fenyl]piperidin-5-ol v podobě bezbarvého oleje, MS:508 $(M + H)^+$.

3) Z terc.-butylesteru (3R,4s,5S)-4-[4-[3-(2-methoxybenzyloxy)propoxy])fenyl]-3,5-bis-(pyridin-2-ylmethoxy)piperidin- 1-karboxylové kyseliny (3R,4s,5S)-2-[5-(pyridin-2-ylmethoxy)-4-[4-[3-(2-methoxybenzyloxy)propoxy]fenyl]piperidin-3-yloxymethyl]pyridin v podobě bezbarvého oleje, MS:570 $(M + H)^+$.

4) Z terc.-butylesteru (3RS,4SR,5SR)-5-hydroxy-4-[4-[3-(2-methoxybenzyloxy)propoxy]fenyl]-3-(pyridin-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny se získá (3RS,4SR,5SR)- 4-[4-[3-(2-methoxybenzyloxy)propoxy]fenyl]-3-(pyridin-2-ylmethoxy)piperi-

din-5-ol v podobě bezbarvého oleje, MS:479 (M + H)$^+$.

5) Z terc.-butylesteru (3R,4s,5S)-4-[4-[3-(2-methoxybenzyloxy)propoxy]fenyl]-3,5-bis-(pyridin-3-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny se získá (3R,4s,5S)-3-[5-(pyridin-3-ylmethoxy-4-[4-[3-(2-methoxybenzyloxy)propoxy]fenyl]piperidin-3-yloxymethyl]pyridin v podobě bezbarvého oleje, MS:570 (M + H)$^+$.

6) Z terc.-butylesteru (3RS,4SR,5SR)-5-hydroxy-4-[4-[3-(2-methoxybenzyloxy)propoxy]fenyl]-3-(pyridin-3-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny se získá (3RS,4SR,5SR)-4-[4-[3-(2-methoxybenzyloxy)propoxy]fenyl]-3-(pyridin-3-ylmethoxy)piperidin-5-ol v podobě bezbarvého oleje, MS:479 (M + H)$^+$.

7) Z terc.-butylesteru (3R,4s,5S)-4-[4-[3-(2-methoxybenzyloxy)propoxy]fenyl]-3,5-bis-(pyridin-4-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny se získá (3R,4s,5S)-4-[5-(pyridin-4-ylmethoxy-4-[4-[3-(2-methoxybenzyloxy)propoxy]fenyl]piperidin-3-yloxymethyl]pyridin v podobě bezbarvého oleje, MS:570 (M + H)$^+$.

8) Z terc.-butylesteru (3RS,4SR,5SR)-5-hydroxy-4-[4-[3-(2-methoxybenzyloxy)propoxy]fenyl]-3-(pyridin-4-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny se získá (3RS,4SR,5SR)-4-[4-[3-(2-methoxybenzyloxy)propoxy]fenyl]-3-(pyridin-4-ylmethoxy)piperidin-5-ol v podobě bezbarvého oleje, MS:479 (M + H)$^+$.

9) Z terc.-butylesteru (3RS,4SR,5SR)-5-hydroxy-4-[4-[3-(2-methoxybenzyloxy)propoxy]fenyl]-3-[7-[2-(4-methylpiperazin- 1-yl)ethoxy]-naftalen-2-ylmethoxy]-piperidin-karboxylové kyseliny se získá 1-[2-[7-[(3RS,4SR,5SR)-5-hydroxy-4-[4-[3-(2-methoxybenzyloxy)propoxy]piperidin-3-yloxymethyl]naftalen-2-yloxy]-ethyl]-4-methylpiperazin v podobě amorfní, bezbarvé pevné látky, MS:670 (M + H)$^+$.

10) Z terc.-butylesteru (3R,4s,5S)-3,5-bis-(1,4-dimethoxynaf-

talen-2-ylmethoxy-4-[4-[3-(2-methoxybenzyloxy)propoxy]fenyl] - piperidin-1-karboxylové kyseliny se získá bromidem zinečnatým v methylenchloridu (3R,4s,5S)-3,5-bis-(1,4-dimethoxynaftalen - 2-ylmethoxy-4-[4-[3-(2-methoxybenzyloxy)propoxy]fenyl]piperi - din v podobě bezbarvého vosku, MS:788 $(M + H)^+$.

11) Z terc.-butylesteru (3RS,4SR,5SR)-3-(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)-5-hydroxy-4-[4-[3-(2-methoxybenzyloxy)propo - xy]fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny se získá bromidem zinečnatým v methylenchloridu (3RS,4SR,5SR)-3-(1,4-dimethoxy-naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-[3-(2-methoxybenzyloxy)propoxy]fe - nyl]piperidin-5-ol v podobě bezbarvého oleje, MS:588 $(M + H)^+$.

Deriváty BOC použité jako výchozí sloučeniny se získají následujícím způsobem:

(alfa) Obdobným způsobem jako podle příkladu 44(e) se alkylací terc.-butylesteru (3R,4s,5S)-3,5-dihydroxy-4-(4-hydroxyfenyl)-piperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 109 (eta)] získá s 2-methoxybenzyl-3-chlorpropyletherem [příklad 120(g)] terc.-butylester (3R,4s,5S)-3,5-dihydroxy-4-[4-[3-(2-methoxybenzyloxy)propoxy]fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky, MS:505 $(M + NH_4)^+$.

(beta) Obdobným způsobem jako podle příkladu 1(g) se alkylací terc.-butylesteru (3R,4s,5S)-3,5-dihydroxy-4-[4-[3-(2-methoxybenzyloxy)propoxy]fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny, při použití ekvivalentu benzylhalogenu v přibližně stejném hmotnostním množství získají při nezměněném výchozím materiálu rovněž odpovídající mono-, nebo dialkylované BOC-deriváty. Tyto směsi se návazně rozdělí chromatografií.

a) Alkylací 4-methoxybenzylchloridem se získá terc.-butylester (3R,4s,5S)-3,5-bis-(4-methoxybenzyloxy)-4-[4-[3-(2-methoxybenzyloxy)propoxy]fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny, MS: 746

$(M + NH_4)^+$ a terc.-butylester (3RS,4SR,5SR)-5-hydroxy-3-(4-methoxybenzyloxy)-4-[4-[3-(2-methoxybenzyloxy)propoxy]fenyl] -piperidin-1-karboxylové kyseliny, MS:626 $(M + NH_4)^+$, v obou případech v podobě amorfní, bezbarvé pevné látky.

b) Alkylací 2-chlormethyl-pyridinhydrochloridem v přítomnosti odpovídajícího nadbytku zásady se získá terc.-butylester (3R-4s,5S)-4-[4-[3-(2-methoxybenzyloxy)propoxy]fenyl]-3,5-bispyridin-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny, MS: 670 $(M + H)^+$ a terc.-butylester (3RS,4SR,5SR)-5-hydroxy-4-[4-[3-(2-methoxybenzyloxy)propoxy]fenyl]-3-(pyridin-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny, 579 $(M + H)^+$, v obou případech v podobě amorfní bezbarvé pevné látky.

c) Alkylací 3-chlormethylpyridinhydrochloridem v přítomnosti odpovídajícího nadbytku zásady se získá terc.-butylester (3R-4s,5S)-4-[4-[3-(2-methoxybenzyloxy)propoxy]fenyl]-3,5-bis-(pyridin-3-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny, MS:670 $(M+ H)^+$ a terc.-butylester (3RS,4SR,5SR)-5-hydroxy-4-[4-[3-(2-methoxybenzyloxy)propoxy]fenyl]-3-(pyridin-3-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny, 579 $(M + H)^+$, v obou případech v podobě amorfní, bezbarvé pevné látky.

d) Alkylací 4-chlormethylpyridinhydrochloridem v přítomnosti odpovídajícího nadbytku zásady se získá terc.-butylester (3R-4s,5S)-4-[4-[3-(2-methoxybenzyloxy)propoxy]fenyl]-3,5-bis-(pyridin-4-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny, MS:670 $(M+ H)^+$ a terc.-butylester (3RS,4SR,5SR)-5-hydroxy-4-[4-[3-(2-methoxybenzyloxy)propoxy]fenyl]-3-(pyridin-4-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny, 579 $(M + H)^+$, v obou případech v podobě amorfní bezbarvé pevné látky.

e) Alkylací terc.-butylesteru (3R,4s,5S)-3,5-dihydroxy-4-[4-[3-(2-methoxybenzyloxy)propoxy]fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny, [příklad 112 (alfa)] 2-chlormethyl-7-(2-trimet-

hylsilanylethoxymethoxy)naftalenem [příklad 6 (u)] se získá terc.-butylester (3RS,4SR,5SR)-5-hydroxy-4-[4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)propoxy]fenyl]-3-[7-(2-trimethylsilanylethoxymethoxy)naftalen-2-ylmethoxy]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě světležlutého oleje, 774 $(M + H)^+$. Olej se nechá obdobně jako podle příkladu 95 (b) odštěpením SEM-chránicí skupiny reagovat za získání terc.-butylesteru (3RS,4SR,5SR)-5-hydroxy-4-[4-[3-(2-methoxybenzyloxy)propoxy]fenyl]-3-[7-hydroxynaftalen-2-ylmethoxy]piperidin-1-karboxylové kyseliny [žlutý olej, MS: 644 $(M + H)^+$, jehož alkylací 1-(2-chlorethyl)-4-methylpiperazinhydrochloridem (1:2) (Chim. Ther. 4, str. 283, 1969) obdobně jako podle příkladu 90(n)] terc.-butylester (3RS,4SR,5SR)-5-hydroxy-4-[4-[3-(2-methoxybenzyloxy)propoxy]fenyl]-3-[7-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy]naftalen-2-ylmethoxy]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě světle hnědého oleje,
MS:770 $(M + H)^+$

f) Alkylací terc.-butylesteru (3R,4s,5S)-3,5-dihydroxy-4-[4-[3-(2-methoxybenzyloxy)propoxy]fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 112 (alfa)] 2-chlormethyl-1,4-dimethoxynaftalenem (J. Org. Chem. 48 (19), str. 3265 až 3268, 1983) terc.-butylester (3R,4s,5S)-3,5-bis-(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy-4-[4-[3-(2-methoxybenzyloxy)propoxy]fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny, MS: 906 $(M + H)^+$ v podobě bezbarvé pěny a terc.-butylester (3RS,4SR,5SR)-3-(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)-5-hydroxy-4-[4-[3-(2-methoxybenzyloxy)propoxy]fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny, MS: 705 $(M + NH_4)^+$,
v podobě bezbarvého oleje.

Příklad 113

Odštěpením BOC-skupiny bromidem zinečnatým v methylenchloridu, obdobně jako podle příkladu 10(b), se získají následující sloučeniny:

1) z terc.-butylesteru (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-benzyloxy)propoxy]fenyl]-5-hydroxy-3-(4-hydroxybenzyloxy)piperidin-1-karboxy-

lové kyseliny se získá (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-benzyloxy)propoxy]fenyl]-3-(4-hydroxybenzyloxy)piperidin-5-ol v podobě bezbarvého oleje, MS: 464 $(M + H)^+$,

2) z terc.-butylesteru (3R,4s,5S)-4-[4-(3-benzyloxy)propoxy]-fenyl]-3,5-bis-(4-hydroxybenzyloxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny se získá 4-{(3R,4s,5S)-5-(4-hydroxybenzyloxy-4-[4-(3-benzyloxy)propoxy]fenyl]piperidin-3-yloxymethyl}fenol v podobě bezbarvého oleje, MS: 570 $(M + H)^+$.

Deriváty BOC, použité jako výchozí sloučeniny, se získají následujícím způsobem:

a) (alfa) Obdobným způsobem jako podle příkladu 1(g) se alkylací terc.-butylesteru (3R,4s,5S)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3,5-dihydroxypiperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 109 (theta)] 1-chlormethyl-4-(2-trimethylsilanylethoxymethoxy)benzenem se získá terc.-butylester (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-benzyloxy)propoxy]fenyl]-5-hydroxy-3-[4-(2-trimethylsilanylethoxymethoxy)benzyloxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny, R_f:0,33 (oxid křemičitý), n-hexan/ethylacetát=2:1) a terc.-butylester (3R,4s,5S)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3,5-bis-[4-(2-trimethylsilanylethoxymethoxy)benzyloxy]piperidin-1-karboxylové kyseliny, R_f:0,64 (oxid křemičitý), n-hexan/ethylacetát=2:1) v podobě amorfní, bezbarvé pevné látky.

a)(beta) Roztok 2,16 g (3,113 mmol) terc.-butylesteru (3SR-4SR,5SR)-4-[4-(3- benzyloxypropoxy)fenyl]-5-hydroxy-3-[4-(2 -trimethylsilanylethoxymethoxy)benzyloxy]piperidin-1-karboxylové kyseliny v 50 ml methanolu se smísí s 2,02 ml (4,046 mmol) bezvodého 2M roztoku chlorovodíku v methanolu a míchá se dvě hodiny při teplotě místnosti. Dále se smísí se 100 ml směsi methylenchloridu a methanolu 95:5 (extrahovaného proti 5 objemovým % nasyceného vodného roztoku amoniaku) a roztok se odpaří na rotační odparce při teplotě 30 °C. Bílá pevná látka

(2,17 g) se podrobí chromatografii na silikagelu za použití jako elučního činidla systému 4:1 methylenchlorid/ethylacetát. Získá se 780 mg (45 % teorie) terc.-butylesteru (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-5-hydroxy-3-(4-hydroxybenzyloxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje, MS:581 $(M + NH_4)^+$.

b) Roztok 1,1 g (1,18 mmol) terc.-butylesteru (3R,4s,5S)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3,5-bis-[4-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethoxy)benzyloxyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny ve 20 ml methanolu se smísí s 1,30 ml (2,60 mmol) bezvodého roztoku 2M chlorovodíku v methanolu a míchá se 70 minut při teplotě místnosti. Nato se smísí s 50 ml směsi 95:5 methylenchloridu a methanolu (extrahovaného proti 5 objemovým % nasyceného vodného roztoku amoniaku) a roztok se odpaří na rotační odparce při teplotě 30 °C. Bílá pevná látka (920 mg) se podrobí chromatografii na silikagelu za použití jako elučního činidla systému 4:1 methylenchlorid/ethylacetát. Získá se 300 mg (38 % teorie) terc.-butylesteru (3R,4s,5S)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3,5-bis-(4-hydroxybenzyloxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje, R_f:0,26 (oxid křemičitý), n-hexan/ethylacetát=1:1).

1-Chlormethyl-4-(2-trimethylsilanylethoxymethoxy)benzen, použitý jako alkylační reakční činidlo, se připraví obdobně jako podle příkladu 5(a) až (c) tím, že se nechá reagovat methylester kyseliny 4-hydroxybenzoové zavedením SEM-skupiny. Následnou redukcí lithiumaluminiumhydridem se získá [4-(2-trimethylsilanylethoxymethoxy)fenyl]methanol a jeho chlorováním se získá 1-chlormethyl-4-(2-trimethylsilanylethoxymethoxy)benzen v podobě bezbarvého oleje, MS:272 $(M)^+$.

Příklad 114

Obdobným způsobem jako podle příkladu 1(e) se odštěpením

SEM-skupiny tetrabutylamoniumfluoridem v tetrahydrofuranu získají následující sloučeniny:

1) ze 2-trimethylsilylethylesteru (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-[4-(2-morfolin-4-ylethoxy)naftalen-2-ylmethoxy]piperidin-1-karboxylové kyseliny se získá (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-[4-(2-morfolin-4-ylethoxy)naftalen-2-ylmethoxy]piperidin v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 465 $(M)^+$,

2) ze 2-trimethylsilylethylesteru (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-[8-(3-methoxypropoxy)naftalen-2-ylmethoxy]piperidin-1-karboxylové kyseliny se získá (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-[8-(3-methoxypropoxy)naftalen-2-ylmethoxy]piperidin v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 424 $(M)^+$,

3) ze 2-trimethylsilylethylesteru (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-[5-(3-methoxypropoxy)naftalen-2-ylmethoxy]piperidin-1-karboxylové kyseliny se získá (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-[5-(3-methoxypropoxy)naftalen-2-ylmethoxy]piperidin v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 424 $(M)^+$,

4) ze 2-trimethylsilylethylesteru (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-[7-(3-methoxypropoxy)naftalen-2-ylmethoxy]piperidin-1-karboxylové kyseliny se získá (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-[7-(3-methoxypropoxy)naftalen-2-ylmethoxy]piperidin v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 424 $(M)^+$,

Jako výchozí látky použité SEM-deriváty se připraví následujícím způsobem:

a) ze 2-trimethylsilylethylesteru (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-(4-hydroxynaftalen-2-ylmethoxy]piperidin-1-karboxylové kyseliny, [příklad 5(g)] a ze 4-(2-chlorethyl)morfolinhydrochloridu 2-trimethylsilylethylester (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-[4-(2-morfolin-4-ylethoxy)naftalen-2-ylmethoxy]piperidin-1-karbo-

xylové kyseliny, v podobě žlutého oleje, MS: 609 $(M)^+$,
b) ze 2-trimethylsilylethylesteru (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-(8-hydroxynaftalen-2-ylmethoxy]piperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 6(dd)] a z 1-chlor-3-methoxypropanu se získá 2-trimethylsilylethylester (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-[8-(3-methoxypropoxy)naftalen-2-ylmethoxy]piperidin-1-karboxylové kyseliny, v podobě světležlutého oleje, MS: 568 $(M)^+$,

c) ze 2-trimethylsilylethylesteru (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-(5-hydroxynaftalen-2-ylmethoxy]piperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 6(l)] a z 1-chlor-3-methoxypropanu 2-trimethylsilylethylester (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-[5-(3-methoxypropoxy)naftalen- 2- ylmethoxy]piperidin- 1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pryskyřice, která se bez dalšího čištění a charakterizování použije v následujícím stupni,

d) ze 2-trimethylsilylethylesteru (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-(7-hydroxynaftalen-2-ylmethoxy]piperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 6(x)] a z 1-chlor-3-methoxypropanu 2-trimethylsilylethylester (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-[7-(3-methoxypropoxy)naftalen- 2- ylmethoxy]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pryskyřice, která se bez dalšího čištění a charakterizování použije v následujícím stupni.

Příklad 115

Obdobným způsobem jako je popsáno v příkladu 5, se získá (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-[4-[3-hydroxy-benzyloxy]naftalen-2-ylmethoxy]piperidin.

a) Obdobně jako podle příkladu 5(a) až (d) se napřed získá z ethylesteru 3-hydroxybenzoové kyseliny zavedením SEM-skupiny ethylester 3-(2-trimethylsilylethoxymethoxy)benzoové kyseliny v podobě bezbarvého oleje: MS 238 $[M-(C_2H_4 + CH_2O]^+$. Navazující redukcí se získá [3-(2-trimethylsilylethoxymethoxy)fenyl]-methanol, MS 196 $[M-(C_2H_4 + CH_2O]^+$ v podobě bezbarvého oleje,

jehož chlorací se získá 1-chlormethyl-3-(2-trimethylsilylethoxymethoxy)benzen v podobě bezbarvého oleje, MS: 214, 216 $[M-(C_2H_4 + CH_2O)]^+$. Následující alkylací 2-trimethyl-silylethylesteru (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-(4-hydroxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 5(g)] 1-chlormethyl-3-(2-trimethylsilylethoxymethoxy)benzenem se získá 2-trimethylsilylethylester (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-[4-[3-(2-trimethylsilylethoxymethoxy)benzyloxy]naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě světležlutého oleje, MS: 749 $(M + NH_4)^+$.

b) Z 2-trimethylsilylethylesteru (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-[4-[3-(2-trimethylsilyl-ethoxymethoxy)-benzyloxy]-naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny, se obdobně jako podle příkladu 1 (e) získá odštěpením 2-trimethylsilylethyl-karbamátu tetrabutylamoniumfluoridem v tetrahydrofuranu (3RS-4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-[4-[3-(2-trimethylsilylethoxymethoxy)-benzyloxy]naftalen-2-ylmethoxy)piperidin, MS: 588 $(M + H)^+$ v podobě světležlutého oleje, ze kterého se odštěpením SEM-skupiny 2N roztokem chlorovodíku v methanolu, obdobně jako podle příkladu 5 (g) získá (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-[4-[3-hydroxybenzyloxy]naftalen-2-ylmethoxy]piperidin v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 458 $(M + H)^+$.

Příklad 116

Obdobným způsobem jako podle příkladu 10 (b) se získají odštěpením BOC-skupiny bromidem zinečnatým v methylenchloridu následující sloučeniny:

Z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-[2-(5-fenyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)ethyl]fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny bromidem zinečnatým v methylenchloridu se získá (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-[2-(5-fenyl-[1-3,4]-oxadiazol-2-yl)ethyl]fenyl]piperidin v podobě bezbarvé

pevné látky, MS: 490 (M + H).

Jako výchozí sloučenina použitý BOC-derivát se připraví následujícím způsobem:

a) Z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(2-karboxyethyl)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 86(1)] se kondenzací s hydraziidem kyseliny benzoové v přítomnosti EDC, podobně jako podle příkladu 38, získá terc.-butylester (3RS,4RS)-4-[4-[3-(N´-benzoylhydrazino)-3-oxopropyl]fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pryskyřice, MS: 608 $(M + H)^+$.

b) Roztok 106 mg (0,174 mmol) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-[3-(N´-benzoylhydrazino)-3-oxopropyl]fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v 1,5 ml hexamethyldisilazanu se smísí s 39 µl (0,039 mmol) 1M roztoku tetrabutylamoniumfluoridu v tetrahydrofuranu a 20 hodin se zahříváním udržuje na teplotě zpětného toku. Ke zpracování se reakční směs smísí s 50 ml směsi 1:1 methylenchloridu s vodou, načež se organická fáze oddělí a vodná fáze se extrahuje dvakrát 25 ml methylenchloridu. Spojené organické fáze se vysuší síranem sodným a za sníženého tlaku se odpaří. Surový produkt se vyčistí chromatografií na silikagelu se směsí 7:3 hexanu a ethylacetátu jako elučním činidlem. Získá se 70 mg (68 % teorie) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy) 4-[4-[2-(5-fenyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)ethyl]fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 590 $(M + H)^+$.

Příklad 117

Obdobným způsobem jako podle příkladu 22 (1) se získají odštěpením BOC-skupiny chlorovodíkem v methanolu následující sloučeniny:

Z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropyl)fe-

nyl-3-(naftalen-2-yl-methoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny se získá (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxy-propyl)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin v podobě bezbarvé amorfní pevné látky, MS: 467 $(M + H)^+$.

Jako výchozí sloučenina použitý BOC-derivát se připraví následujícím způsobem:

Obdobným způsobem jako podle příkladu 1 (g) se alkylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-hydroxy-propyl)fenyl-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 24(t)] benzylbromidem získá terc.-butylester (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxy-propyl)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperi - din-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé amorfní pevné látky, která se bez charakterizování použije v následujícím stupni.

Příklad 118

Odštěpením BOC-skupiny chlorovodíkem v methanolu, obdobně jako podle příkladu 22 (l), se připraví následující sloučeniny:

1) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(2-fenoxy-ethoxymethyl)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyse - liny se získá (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(2-fenoxyethoxymethyl)fenyl]piperidin, v podobě světle žlutého oleje, MS: 468 $(M + H^+$,

2) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(3-fenoxy-propoxymethyl)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny se získá (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(3-fenoxypropoxymethyl)fenyl]piperidin v podobě bezbarvé pěny, MS: 482 $(M + H)^+$,

3) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxy-propoxy-

methyl)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin- 1-karboxylové kyseliny se získá (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxymethyl)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin v podobě světležlutého oleje, MS: 496 $(M + H)^+$,

4) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-[3-(4-fluor-fenoxy)propoxymethyl]fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny se získá (3RS,4RS)-4-[4-[3-(4-fluorfenoxypropoxymethyl)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin v podobě světležlutého oleje, MS: 500 $(M + H)^+$.

Jako výchozí sloučeniny použité BOC-deriváty se připraví alkylací z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-hydroxymethylfenyl)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 22(j)] obdobným způsobem jako podle příkladu 1(g) následujícím způsobem:

a) alkylací beta-bromfenetolem se získá terc.-butylester (3RS-4RS)-3-(naftalen- 2- ylmethoxy)-4-[4-(2-fenoxyethoxymethyl)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pryskyřice, který se bez dalšího charakterizování použije v dalším stupni,

b) alkylací 3-fenoxypropylbromidem se získá terc.-butylester (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(3-fenoxy-propoxymet - hyl)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje, MS: 582 $(M + H)^+$,

c) alkylací benzyl-3-brompropyletherem se získá terc.-butylester (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxymethyl)fenyl]-3-(nafta - len-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pryskyřice, MS: 596 $(M + H)^+$,

d) alkylací 1-(3-chlorpropoxy)-4-fluorbenzenem se získá terc.-butylester (3RS,4RS)-4-[4-[3-(4-fluorfenoxy)propoxymethyl)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny

v podobě bezbarvé pryskyřice, MS: 600 $(M + H)^+$.

Příklad 119

Odštěpením BOC-skupiny chlorovodíkem v methanolu, podle příkladu 22 (1), nebo bromidem zinečnatým v methylenchloridu, jako podle příkladu 10(b), se získají následující sloučeniny:

1) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxy-propoxy)-fenyl-3-(8-hydroxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny chlorovodíkem v methanolu se získá (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl-3-(8- hydroxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidin v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 498 $(M + H)^+$,

2) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl- 3-[8-(3- methoxyethoxy)naftalen-2- ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny chlorovodíkem v methanolu se získá (3RS-4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl-3-[8-(3-methoxyethoxy)naftalen-2-ylmethoxy)piperidin v podobě světležlutého oleje, MS: 556 $(M + H)^+$,

3) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-[8-(3-methoxy-propoxy)naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny chlorovodíkem v methanolu se získá (3RS-4RS)-4-[4-(3- benzyloxypropoxy)fenyl]-3-[8-(3-methoxypropoxy)-naftalen-2-ylmethoxyl]piperidin v podobě světležlutého oleje, MS: 570 $(M + H)^+$,

4) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(8- methoxykarbonylmethoxynaftalen-2- ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny chlorovodíkem v methanolu se získá (3RS,4RS)-4-[4-(3- benzyloxypropoxy)fenyl]-3- (8-methoxykarbonylmethoxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidin v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 570 $(M + H)^+$,

5) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]- 3-(8- karbamoylmethoxynaftalen-2- ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny bromidem zinečnatým v methylenchloridu se získá (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxy-propoxy)fenyl]-3-(8-karbamoylmethoxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidin v podobě bezbarvé pěny, MS: 555 $(M + H)^+$.

Jako výchozí sloučeniny použité BOC-deriváty se připraví obdobně jako podle příkladu 1 a 5 alkylací z terc.-butylesteru (3RS,4RS)- 4-[4-(3- benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(8-hydroxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny následujícím způsobem:

a) alkylací 2-methoxyethylbromidem se získá terc.-butylester (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-[8-(3-methoxyethoxy)naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky, kterého se dále používá bez další charakterizace,

b) alkylací 1-chlor-3-methoxypropanem se získá terc.-butylester (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-[8-(3-methoxypropoxy)naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě světle žluté pryskyřice, které se bez chrakterizování použije v následujícím stupni,

c) alkylací methylesterem bromoctové kyseliny se získá terc.-butylester (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(8-methoxykarbonyl)methoxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 670 $(M + H)^+$,

d) alkylací jodacetamidem se získá terc.-butylester (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(8-karbamoylmethoxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě světle žluté pryskyřice, které se bez chrakterizování použije v následujícím stupni,

Terc.-butylester (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(8-hydroxynaftalen-2- ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny, použitý jako výchozí sloučenina, se připraví způsobem popsaným v příkladech 1, 5 a 6 následujícím způsobem:

a) alkylací terc.-butylesteru (RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-hydroxypiperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 86(n)] 2-chlormethyl-6-(2-trimethylsilanylethoxymethoxy)naftalenem [příklad 6 (aa)] se získá terc.-butylester (RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxy-propoxy)fenyl]-3-[8-(2-trimethylsilanylethoxymethoxy)naftalen-2-ylmethoxypiperidin-1- karboxylové kyseliny v podobě světležlutého oleje, MS: 728 $(M + H)^+$.

b) Roztok 552 mg terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-[8-(2-trimethylsilanylethoxymethoxy)naftalen-2-ylmethoxypiperidin-1-karboxylové kyseliny ve 4 ml methanolu se smísí se 4 ml 2N roztoku chlorovodíku v methanolu a míchá se 45 minut při teplotě místnosti. Ke zpracování se směs rozdělí mezi 50 ml ethylacetátu a 50 ml vodného 5% roztoku hydrogenuhličitanu sodného a organická fáze se pak oddělí. Vodná fáze se promyje třikrát 25 ml ethylacetátu. Spojené ethylacetátové fáze se vysuší síranem hořečnatým a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Surový produkt (538 mg) se vyčistí chromatografií na silikagelu se směsí 1:2 ethylacetátu a hexanu jako elučním činidlem. Získá se 348 (77 % teorie) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(8-hydroxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pěny, MS: 598 $(M + H)^+$.

Příklad 120

Odštěpením BOC-skupiny chlorovodíkem v methanolu, obdobně jako podle příkladu 22 (1) se připraví následující sloučeniny:

1) Z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)-fenyl]-3-(chinolin-7-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseli-

ny se získá (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(chinolin-7-ylmethoxy)piperidin v podobě bezbarvého oleje, MS: 483 $(M + H)^+$.

2) Z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3- (1,2,3,4- tetrahydrochinolin-7- ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny se získá (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3- (1,2,3,4-tetrahydrochinolin-7-ylmethoxy)piperidin v podobě světle žluté pryskyřice, MS: 487 $(M + H)^+$.

3) Z (3RS,4RS)-7-[4-[4-(3-benzyloxy-propoxy)fenyl]-1-terc.-butoxykarbonylpiperidin- 3-yloxymethyl]-1-methylchinolinjodidu se získá (3RS,4RS)-7-[4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]piperidin-3-yloxymethyl]-1-methylchinolinchlorid v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 497 $(M)^+$.

4) Z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(1-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-7- ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny se získá (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3- (-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-7-ylmethoxy)piperidin v podobě světle žlutého oleje, MS:501 $(M+H)^+$.

5) Z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(isochinolin-6-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny se získá (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(isochinolin-6-ylmethoxy)piperidin v podobě světle žluté pryskyřice MS:483 $(M+H)^+$.

6) Z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-6-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny se získá (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]- 3-(2-methyl-1,2,3,4- tetrahydroisochinolin-6-ylmethoxy)piperidin v podobě světle žlutého oleje, MS:501 $(M+H)^+$.

7) Z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-[3-(2-methoxybenzyloxy-propoxy)fenyl]-3-(chinolin-7-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny se získá (3RS,4RS)-4-[4-[3-(2-methoxybenzyloxy)propoxy]fenyl]-3-(chinolin-7-ylmethoxy)piperidin v podobě světle žluté pryskyřice MS:513 $(M+H)^+$.

8) Z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(1H-benzimidazol-5-ylmethoxy)-4-[4-(3- benzyloxypropoxy)fenyl]piperidin-1- karboxylové kyseliny chlorovodíkem v methanolu se získá (3RS,4RS)-3-(1H-benzimidazol-5-ylmethoxy)-4-[4-(3-(benzyloxypropoxy)fenyl]pi - peridin v podobě bezbarvé pryskyřice MS:472 $(M+H)^+$.

9) Z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-[3-(2-methoxybenzyloxy)propoxy]fenyl]-3-(1-oxychinolin-7- ylmethoxy)piperidin-1 - karboxylové kyseliny chlorovodíkem v methanolu se získá (3RS-4RS)-4-[4-[3-(2-methoxybenzyloxy)propoxy]fenyl]-3-(1-oxychinolin-7-ylmethoxy)piperidin v podobě bezbarvé pevné látky, MS:529 $(M+H)^+$.

10) Z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-[3-(2-methoxybenzyloxy)propoxy]fenyl]-3-(2-oxo-1,2-dihydrochinolin-7-ylmethoxy) - piperidin-1-karboxylové kyseliny bromidem zinečnatým v methylenchloridu se získá (3RS,4RS)-4-[4-[3-(2-methoxybenzyloxy)-propoxy]fenyl]-3-(2-oxo-1,2-dihydrochinolin-7-ylmethoxy)pipe - ridin v podobě bezbarvé pevné látky, MS:529 $(M+H)^+$.

11) Z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-isochinolin-7-ylmethoxy-4-[4-[3-(2-methoxybenzyloxy)propoxy]fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny chlorovodíkem v methanolu se získá (3RS,4RS)-3-isochinolin-7-ylmethoxy-4-[4-[3-(2-methoxybenzyloxy)propoxy] - fenyl]piperidin v podobě světle žlutého oleje MS:513 $(M+H)^+$.

12) Z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-[3-(2-methoxybenzyloxy)propoxy]fenyl]-3-(1,2,3,4-tetrahydrochinolin-7-ylmethoxy)-piperidin-1-karboxylové kyseliny chlorovodíkem v methanolu se

získá (3RS,4RS)-4-[4-[3-(2-methoxybenzyloxy)propoxy]fenyl]-3-(1,2,3,4-tetrahydrochinolin-7-ylmethoxy)piperidin v podobě světle žlutého sirupu, MS:517 $(M+H)^+$.

13) Z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-[3-(2-methoxybenzyloxy)propoxy]fenyl]-3-(chinoxalin-6-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny bromidem zinečnatým v methylenchloridu se získá (3RS,4RS)-4-[4-[3-(2-methoxybenzyloxy)propoxy]fenyl]-3-(chinoxalin-6-ylmethoxy)piperidin, v podobě žlutého oleje, MS:514 $(M+H)^+$.

Jako výchozí sloučeniny použité BOC-deriváty se připraví obdobně jako podle příkladech 1 a 5 následujícím způsobem:

a) Alkylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-[3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-hydroxypiperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 86(n)] 7-brommethylchinolinhydrobromidem (J.Am. Chem. Soc. 77, str. 1054, 1955), obdobně jako podle příkladu 1 (g) se získá terc.-butylester (3RS,4RS)-4-[4-[3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(chinolin-7-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje, MS:583 $(M+H)^+$.

b) Roztok 116 mg (0,20 mmol) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(chinolin-7-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v 1,5 ml methanolu, se smísí s 24 mg (0,1 mmol) hexahydrátu chloridu nikelnatého a 30 mg (0,8 mmol) natriumborhydridu. Tmavá suspense se míchá jednu hodinu při teplotě 0 °C a další jednu hodinu při teplotě místnosti. Ke zpracování se směs rozdělí mezi 20 ml etheru a 5 ml vodného nasyceného roztoku chloridu amonného a pak se organická fáze oddělí. Vodná fáze se extrahuje třikrát vždy 20 ml etheru. Spojené etherové fáze se vysuší síranem hořečnatým a nakonec se rozpouštědlo oddestiluje za sníženého tlaku. Surový produkt (150 mg) se vyčistí chromatografií na silikagelu za použití jako elučního činidla systému 1:1 ethylacetát/hexan. Získá se

70 mg (60 % teorie) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(1,2,3,4-tetrahydrochinolin-7-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě světle žluté pryskyřice. MS: 587 $(M + H)^+$.

c) Roztok 146 mg (0,25 mmol) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(chinolin-7-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v 0,5 ml absolutního chloroformu se smísí se 40 µl (0,6 mmol) methylenjodidu a tři hodiny se udržuje na teplotě zpětného toku. Nato se přidá znovu 40 µl methylenjodidu a směs se přes noc udržuje na teplotě zpětného toku. Rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku a získá se surový (3RS,4RS)-7-[4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-1-terc.-butoxykarbonyl-piperidin-3-yloxymethyl]-1-methylchinolinjodid, který se bez chrakterizování použije v následujícím stupni.

d) Roztok 91 mg (0,125 mmol) surového (3RS,4RS)-7-[4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-1-terc.-butoxykarbonylpiperidin-3-yloxymethyl]-1-methyl-chinolinjodidu v 1 ml methanolu se smísí při teplotě 0 °C se 47 mg (0,125 mmol) natriumborhydridu, zahřeje se na teplotu místnosti a dvě hodiny se míchá při teplotě místnosti. Ke zpracování se směs rozdělí mezi 50 ml ethylacetátu a 50 ml vodného 5% hydrogenuhličitanu sodného a organická fáze se pak oddělí. Vodná fáze se extrahuje třikrát vždy 25 ml ethylacetátu. Spojené ethylacetátové fáze se vysuší síranem hořečnatým a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Surový terc.-butylester (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(1-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-7-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny se bez charakterizování použije v následujícím stupni.

e) Alkylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-hydroxypiperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 86(n)] 6-brommethylisochinolinhydrobromidem (příklad 4), obdobně jako podle příkladu 1 (g), se získá terc.-butylester

(3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(isochinolin-6-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje, MS: 583 $(M + H)^+$.

f) Obdobným způsobem jak shora uvedeno se alkylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxy-propoxy)fenyl]-3-(isochinolin-6-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny methylenjodidem v chloroformu a návaznou redukcí natriumborhydridem v methanolu získá terc.-butylester (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-6-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny, který se použije jako surový produkt v následujícím stupni bez další charakterizace.

g) (alfa) Roztok 5,2 g (17,7 mmol) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-hydroxy-4-(4-hydroxy-fenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 46(b)] a 3,37 ml (3,8 g, 17,7 mmol) 2-methoxybenzyl-3-chlorpropyletheru v 18 ml absolutního dimethylformamidu se smísí s bezvodým uhličitanem draselným a míchá se 60 hodin při teplotě 120 °C. Ke zpracování se reakční směs rozdělí mezi 250 ml vody a 250 ml ethylacetátu. Organická fáze se oddělí, vodná fáze se extrahuje třikrát vždy 100 ml ethylacetátu. Bezvodé spojené organické fáze se promyjí dvakrát, vždy 100 ml vody a nakonec se rozpouštědlo oddestiluje za sníženého tlaku. Surový produkt při zpracování etherem vykrystaluje. Získá se 7,3 g (88 % teorie) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-hydroxy-4-[4-[3-(2-methoxybenzyloxy)propoxy]fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky,
MS: 472 $(M + H)^+$.

(beta) Navazující alkylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-hydroxy-4-[4-[3-(2- methoxybenzyloxy)propoxy]fenyl]piperidin- 1 -karboxylové kyseliny 7-brommethylchinolinhydrobromidem (J. Am. Chem. Soc. 77, str. 1054, 1955) podle příkladu 1 (g) se získá (3RS,4RS)-4-[4-[3-(2-methoxybenzyloxy)propoxy]fenyl]piperidin-

3-(chinolin-7-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě světle žluté pryskyřice, MS-613 $(M + H)^+$.

2-Methoxybenzyl-3-chlorpropylether, použitý jako alkylační činidlo, se připraví následujícím způsobem:

Roztok 24,6 g (0,157 mol) 2-methoxybenzylchloridu a 26 ml (29,4 g, 0,311 mol) 3-chlor-1-propanolu ve 150 ml absolutního dimethylformamidu se při teplotě 10 °C po částech během 2,5 hodiny smísí s 8,4 g (0,196 mol) disperse natriumhydridu (55% v bílém oleji) a míchá se po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti. Nato se přidá ještě jednou 1,0 g (0,023 mol) disperse natriumhydridu při teplotě místnosti a směs se míchá tři hodiny. Ke zpracování se reakční směs rozdělí mezi 500 ml vody a 500 ml ethylacetátu. Organická fáze se oddělí. Vodná fáze se extrahuje čtyřikrát vždy 250 ml ethylacetátu. Spojené organické fáze se promyjí dvakrát 250 ml vody a nakonec se rozpouštědlo oddestiluje za sníženého tlaku. Surový produkt (44 g) se vyčistí chromatografií na silikagelu za použití jako elučního činidla systému 1:2 methylenchlorid/hexan. Získá se 25,0 g (74 % teorie) 2-methoxybenzyl-3-chlorpropyletheru v podobě bezbarvého oleje, MS: 214, 216 $(M)^+$

h) (alfa) Roztok 2,15 g (14,50 mmol) (1H-benzimidazol-5-yl)-methanolu [DE 2´813´523] v 55 ml absolutního dimethylformamidu se smísí s uhličitanem draselným po kapkách s 3,15 ml (2,96 g, 16,02 mmol) SEM-chloridu. Po třech hodinách při teplotě místnosti se reakční směs zfiltruje a hlavní podíl dimethylformamidu se oddestiluje ve vysokém vakuu. Zbytek se ke zpracování rozdělí mezi 60 ml ethylacetátu a 60 ml vody, načež se organická fáze oddělí. Vodná fáze se extrahuje dvakrát vždy 60 ml ethylacetátu. Spojené organické fáze se vysuší síranem hořečnatým a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženéhoo tlaku. Surový produkt (4,57 g) se vyčistí chromatografií na silikagelu za použití jako elučního činidla systému 14:1:0,1 methylenchlorid/methanol/28% roztok amoniaku. Získá se 1,26 g (31 % teorie)

směsi 1:2 nebo 2:1 [3-(2-trimethylsilylethoxymethyl)-3H-benzimidazol-5-yl]methanolu a [1-(2-trimethylsilylethoxymethyl)-1H-benzimidazol-5-yl]methanolu v podobě oranžově zabarveného oleje, MS: 278 $(M)^+$.

(beta) Chlorace směsi 1:2 nebo 2:1 [3-(2-trimethylsilylethoxymethyl)-3H-benzimidazol-5-yl]methanolu a [1-(2-trimethylsilylethoxymethyl)-1H-benzimidazol-5-yl]methanolu se provádí obdobným způsobem jako podle příkladu 5(c) a získá se směs 1:2 nebo 2:1 6-chlormethyl-1-(2-trimethylsilylethoxymethyl)-1H-benzimidazolu a 5-chlormethyl-1-(2-trimethylsilylethoxymethyl)-1H-benzimidazolu v podobě světle žlutého oleje, MS: 296, 298 $(M)^+$.

(gama) Alkylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-[3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-hydroxypiperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 86(n)] směsí 1:2 nebo 2:1 6-chlormethyl-1-(2-trimethylsilylethoxymethyl)-1H-benzimidazolu a 5-chlormethyl-1-(2-trimethylsilylethoxymethyl)-1H-benzimidazolu se získá směs 2:1 nebo 1:2 terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-[3-benzyloxy-propoxy)fenyl]-3-[1-(2-trimethylsilylethoxymethyl)-1H-benzimidazol-5-ylmethoxy]piperidin-1-karboxylové kyseliny a terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-[3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-[3-(2-trimethylsilanylethoxymethyl)- 3H-benzimidazol- 5-ylmethoxy]piperidin- 1-karboxylové kyseliny v podobě žlutého oleje, MS: 702 $(M + H)^+$.

(delta) Roztok 328 mg (0,467 mmol) směsi 2:1 nebo 1:2 terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-[3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-[1-(2-trimethylsilylethoxymethyl)-1H-benzimidazol-5-ylmethoxy]piperidin-1-karboxylové kyseliny a terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-[3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-[3-(2-trimethylsilanylethoxymethyl)-3H-benzimidazol-5-ylmethoxy]piperidin-1-karboxylové kyseliny ve 14 ml absolutního tetrahydrofuranu se smísí s 3,5 ml 1,1M roztoku tetrabutylamoniumfluoridu v tetrahydrofuranu a zahříváním se udržuje dvě hodiny na teplotě zpětného toku. Reakční směs se ke zpracování rozdělí mezi 50 ml ethylacetátu a 50 ml 5% vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, načež se

organická fáze oddělí. Vodná fáze se extrahuje dvakrát vždy 50 ml ethylacetátu. Spojené organické fáze se promyjí 25 ml vody, vysuší se síranem hořečnatým a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Surový produkt (280 mg) se vyčistí chromatografií na silikagelu za použití jako elučního činidla systému 14:1:0,1 methylenchlorid/methanol/28% roztok amoniaku. Získá se 176 mg (66 % teorie) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(1H-benzimidazol-5-ylmethoxy-4-[4-[3-benzyloxypropoxy)fenyl]pipe - ridin-1-karboxylové kyseliny v podobě žlutého oleje,
MS: 572 $(M + H)^+$.

i) Do roztoku 459 mg (0,75 mmol) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-[3-(2-methoxybenzyloxypropoxy)fenyl]-3-(chinolin-7-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny ve 30 ml chloroformu se při teplotě 0 °C přikape roztok 240 mg (přibližně 0,82 mmol) 60 až 70% kyseliny 3-chlorperoxybenzoové v 15 ml chloroformu. Reakční směs se míchá dvě hodiny při teplotě místnosti a ke zpracování se rozdělí mezi 50 ml chloroformu a 50 ml 10% roztoku uhličitanu draselného. Organická fáze se oddělí, vodná fáze se extrahuje třikrát vždy 25 ml chloroformu. Spojené organické fáze se promyjí dvakrát, vždy 25 ml vody, vysuší se síranem hořečnatým a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Surový produkt se vyčistí chromatografií na silikagelu za použití jako elučního činidla systému 19:1 methylenchlorid/methanol. Získá se 450 mg (96 % teorie) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-[3-(2-methoxybenzyloxy)propoxy)fenyl]-3-(1-oxy-chinolin-7-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě světle žluté pryskyřice, MS: 629 $(M + H)^+$.

j) Roztok 50 mg (0,080 mmol) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)propoxy)fenyl]-3-(1-oxy-chinolin-7-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v 0,5 ml chloroformu se smísí se 17 mg (0,088 mmol) tosylchloridu a 0,5 ml 10% roztoku uhličitanu draselného a míchá se intenzivně tři hodiny při teplotě místnosti. Reakční směs se ke zpracování rozdělí

mezi 20 ml ethylacetátu a 20 ml vody, organická fáze se oddělí, vodná fáze se extrahuje třikrát vždy 20 ml ethylacetátu. Spojené organické fáze se promyjí dvakrát, vždy 25 ml vody, vysuší se síranem hořečnatým a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Surový produkt (60 mg) se vyčistí chromatografií na silikagelu za použití jako elučního činidla systému 2:1 ethylacetát/hexan. Získá se 37 mg (74 % teorie) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-[3-(2-methoxybenzyloxy)propoxy)fenyl]-3-(2-oxo-1,2-dihydrochinolin-7-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky, která se bez charakterizování použije v následujícím stupni.

k) Obdobným způsobem jako podle příkladu 1(g) se alkylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-hydroxy-4-[4-[3-(2-methoxybenzyloxy)propoxy)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 120 (g) (alfa)] 7-brommethylisochinolinem (WO-9´319´059) získá terc.-butylester (3RS,4RS)-3-(isochinolin-7-ylmethoxy)-4-[4-[3-(2-methoxybenzyloxy)propoxy)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě světle žluté pryskyřice, MS: 613 $(M + H)^+$.

l) Obdobným způsobem jako podle příkladu 120(b) se redukcí [příklad 120(g)(beta] hexahydrátem chloridu nikelnatého a borhydridem sodným získá terc.-butylester (3RS,4RS)-4-[4-[3-(2-methoxybenzyloxy)propoxy)fenyl]-3-(1,2,3,4-tetrahydrochinolin-7-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě světle žlutého sirupu, který se bez dalšího čištění a charakterizování použije v následujícím stupni.

m) Obdobným způsobem jako podle příkladu 1(g) se alkylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-hydrooxy-4-[4-[3-(2-methoxybenzyloxy)propoxy)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 120 (g)(alfa)] 6-brommethylchinoxalinem (J. Heterocycl. Chem. 11, str. 595, 1974) získá terc.-butylester (3RS,4RS)-4-[4-[3-(2-methoxybenzyloxy)propoxy]fenyl]-3-chinoxalin-6-ylmethoxy) -piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě světle žlutého oleje,

MS:614 $(M+H)^+$.

Příklad 121

Odštěpením BOC-skupiny se získají následující sloučeniny:

1) ze směsi terc.-butylesteru (3RS,4RS) a (3SR,4SR)-4-[4-[(RS)-3-benzyloxy-2-methoxypropoxy]fenyl]- 3-(1- methoxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny bromidem zinečnatým v methylenchloridu se získá směs (3RS,4RS)-4-[4-[(RS)- a -[(SR)-3-benzyloxy-2-methoxypropoxy]fenyl]-3-(1-methoxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidinu v podobě žlutého oleje, MS: 542 $(M + H)^+$,

2) ze směsi terc.-butylesteru (3RS,4RS)- a (3SR,4SR)-4-[4-[(RS)-2-benzyloxy-3-fenoxypropoxy]fenyl]-3-(naftalen-2-ylmet - hoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny trifluoroctovou kyselinou v methylenchloridu se získá směs (3RS,4RS)-4-[4-[(RS)- a -[(SR)-2-benzyloxy-3-fenoxypropoxy]fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidintrifluoracetátu v podobě bílé pevné látky, MS: 574 $(M + H)^+$,

3) ze směsi terc.-butylesteru (3RS,4RS)- a (3SR,4SR)-4-[4-[(RS)-2-hydroxy-3-(4-methylfenylsulfonylamino)propoxy]fenyl] - 3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny trifluoroctovou kyselinou v methylenchloridu se získá směs N-[(RS)- a -(SR)-2-hydroxy-3-[(3RS,4RS)-4-[3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-4- yl]fenoxy]propyl]-4-methyl-benzosulfonamid - trifluoracetátu v podobě bílé pevné látky, MS: 561 $(M + H)^+$,

4) ze směsi terc.-butylesteru (3RS,4RS)- a (3SR,4SR)-4-[4-[(RS)-2-allyoxy-4-fenylbutoxy]fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-piperidin-1-karboxylové kyseliny trifluoroctovou kyselinou v methylenchloridu se získá směs (3RS,4RS)-4-[4-[(RS)- a -[(SR)-2-allyloxy)-4-fenylbutoxy]fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidintrifluoracetátu v podobě bílé pevné látky,

MS: 522 $(M + H)^+$,

BOC-deriváty, použité jako výchozí sloučeniny, se připraví následujícím způsobem:

a) Obdobným způsobem jako podle příkladu 1(g) se alkylací směsi terc.-butylesteru (3RS,4RS)- a -(3SR,4SR)-3-hydroxy-4-[(RS)-4-oxiranylmethoxyfenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 86(d)] 1-methoxy-2- brommethylnaftalenem [příklad 7(f)], získá směs terc.-butylesteru (3RS,4RS)- a (3SR,4SR)-3-(1-methoxynaftalen- 2-ylmethoxy)-4-[(RS)-4- oxiranylmethoxyfenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny. Navazující epoxidové otevření benzylátem sodným v N,N-dimethylformamidu poskytuje směs terc.-butylesteru (3RS,4RS)- a (3SR,4SR)-4-[4-[(RS)-3-benzyloxy-2- hydroxypropoxy]fenyl]-3-(1- methoxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny, jehož alkylací methyljodidem, obdobně jako podle příkladu 1(g), se získá směs terc.-butylesteru (3RS,4RS)- a (3SR,4SR)-4-[4-[(RS)-3-benzyloxy-2-methoxy-propoxy]fenyl]-3-(1-methoxy- naftalen-2-ylmetho - xy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje, MS:628 $(M + H)^+$.

b) Obdobným způsobem jako podle příkladu 1(g) se alkylací směsi terc.-butylesteru (3RS,4RS)- a (3SR,4SR)-4-[4-[(RS)-2-hydroxy-3-fenoxypropoxy]fenyl]-3-naftalen-2-ylmethoxy)piperi - din-1-karboxylové kyseliny [příklad 86(d)] benzylbromidem získá směs terc.-butylesteru (3RS,4RS)- a (3SR,4SR)-4-[4-[(RS)-2-benzyloxy-3-fenoxypropoxy]fenyl]-3-naftalen-2-ylmethoxy)pi - peridin-1-karboxylové kyseliny v podobě pevné látky,
MS: 674 $(M + H)^+$.

c) Výsledkem epoxidového otevření směsi terc.-butylesteru (3RS,4RS)- a (3SR,4SR)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[(RS)-4-oxiranylmethoxyfenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 86(d)] draselnou solí toluen-4-sulfonamidu, obdobně jako

podle příkladu 71(a), je směs terc.-butylesteru (3RS,4RS)- a (3SR,4SR)-4-[4-[(RS)-2-hydroxy-3-(4-methylfenylsulfonylamino)-propoxy]fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bílé pevné látky, MS:661 $(M + H)^+$.

d) Výsledkem epoxidového otevření směsi terc.-butylesteru (3RS,4RS)- a (3SR,4SR)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[(RS)-4-oxiranylmethoxyfenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 86(d)] benzylmagnesiumchloridem v tetrahydrofuranu je směs terc.-butylesteru (3RS,4RS)- a (3SR,4SR)-4-[4-[(RS)-2-hydroxy-4-fenylbutoxy]fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny, jejíž alkylací allybromidem, obdobně jako podle příkladu 1(g), se získá směs terc.-butylesteru (3RS,4RS)- a (3SR,4SR)-4-[4-[(RS)-2-allyloxy-4-fenylbutoxy]fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny, v podobě bezbarvého oleje, MS:621 $(M)^+$.

Příklad 122

Odštěpením BOC-skupiny se získají následující sloučeniny:

1) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(3-fenylpropoxy)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny trifluoroctovou kyselinou v methylenchloridu se získá (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(3-fenylpropoxy)fenyl]piperidin-trifluoracetát v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 452 $(M + H)^+$,

2) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(4-fenylbutoxy)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny trifluoroctovou kyselinou v methylenchloridu se získá (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(4-fenylbutoxy)fenyl]piperidin trifluoracetát v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 466 $(M + H)^+$,

3) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(5-fenylpentyloxy)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny trifluoroctovou kyselinou v methylenchloridu se získá (3RS,4RS)-

3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(5-fenylpentyloxy)fenyl]piperi - dintrifluoracetát v podobě bezbarvé pevné látky,
MS: 480 (M + H)$^+$,

4) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(3-fenylallyloxy)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny bromidem zinečnatým v methylenchloridu se získá (E)-(3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(3-fenylallyloxy)fenyl]piperidin v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 450 (M + H)$^+$,

5) z terc.-butylesteru (E)-(3RS,4RS)-3-(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(3-fenylallyloxy)fenyl]piperidin-1-karboxy - lové kyseliny bromidem zinečnatým v methylenchloridu se získá (E)-(3RS,4RS)-3-(1,4- dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(3 - fenylallyloxy)fenyl]piperidin v podobě béžové pevné látky,
MS: 510 (M + H)$^+$,

6) z terc.-butylesteru (E)-(3RS,4RS)-3-(4-methylsulfanylbenzyloxy)-4-[4-(3-fenylallyloxy)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny bromidem zinečnatým v methylenchloridu se získá (E)-(3RS,4RS)-3-(4-methylsulfanylbenzyloxy)-4-[4-(3-fenylallylo - xy)fenyl]piperidin v podobě nažloutlého oleje,
MS: 446 (M + H)$^+$,

7) z terc.-butylesteru (E)-(3RS,4RS)-3-(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(4-fenylbut-3-enyloxy)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny bromidem zinečnatým v methylenchloridu se získá (E)-(3RS,4RS)-3-(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(4-fenylbut-3-enyloxy)fenyl]piperidin v podobě béžové pevné látky, MS: 524 (M + H)$^+$.

8) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-kyanobenzyloxy)fenyl-3-[1-(2-methoxy-ethoxy)naftalen-2-ylmethoxy]piperidin-1-karboxylové kyseliny bromidem zinečnatým v methylenchloridu se získá (3RS,4RS)-3-[4-[3-[1-(2-methoxyethoxy)naftalen-2-ylmethoxy]-

piperidin-4-yl]fenoxymethyl]benzonitril v podobě viskosního, světle žlutého oleje, MS: 523 $(M + H)^+$,

9) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-[1,4-dimethoxy-naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(4-fenylbutoxy)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny bromidem zinečnatým se získá (3RS,4RS)-3-[1,4-dimethoxynaftalen-2-yl-methoxy)-4-[4-(4-fenylbutoxy)fenyl]piperidin v podobě béžévé pevné látky, MS: 526 $(M + H)^+$,

BOC-deriváty, použité jako výchozí sloučeniny, se připraví následujícím způsobem:

a) Obdobným způsobem jako podle příkladu 44(e) se alkylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-hydroxy-4-(4-hydroxyfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 46(b)] 1-brom-3-fenylpropanem v přítomnosti uhličitanu draselného získá terc.-butylester (3RS,4RS)-3-hydroxy-4-[4-(3-fenylpropoxy)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny, jehož alkylací 2-brommethylnaftalenem se získá obdobně jako podle příkladu 1 (g) terc.-butylester (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(3-fenylpropoxy)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 551 $(M)^+$.

b) Obdobným způsobem jako podle příkladu 44(e) se alkylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-hydroxy-4-(4-hydroxyfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 46(b)] mesylátem 4-fenylbutanolu, připraveným o sobě známými způsoby v přítomnosti uhličitanu draselného, získá terc.-butylester (3RS,4RS)-3-hydroxy-4-[4-(4-fenylbutoxy)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny, jehož alkylací 2-brommethylnaftalenem se získá obdobně jako podle příkladu 1 (g) terc.-butylester (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(4-fenylbutoxy)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje, MS: 566 $(M + H)^+$.

c) Obdobným způsobem jako podle příkladu 44(e) se alkylací

terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-hydroxy-4-(4-hydroxyfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 46(b)] mesylátem 5-fenylpentanolu, připraveným o sobě známými způsoby v přítomnosti uhličitanu draselného v dimethylformamidu, získá terc.-butylester (3RS,4RS)-3-hydroxy-4-[4-(3-fenylpropoxy)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny, jehož alkylací 2-brommethylnaftalenem se získá terc.-butylester (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(5-fenylpentyloxy)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje, MS: 580 $(M + H)^+$.

d) Obdobným způsobem jako podle příkladu 44(e) se alkylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-hydroxy-4-(4-hydroxyfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 46(b)] cínamylbromidem v přítomnosti uhličitanu draselného v acetonu získá terc.-butylester (E)-(3RS,4RS)-3-hydroxy-4-[4-(3-fenylallyloxy)fenyl]-piperidin-1-karboxylové kyseliny, jehož alkylací, obdobně jako podle příkladu 1(g), 2-brommethylnaftalenem se získá terc.-butylester (E)-(3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(3-fenylallyloxy)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje, MS: 550 $(M + H)^+$.

e) Alkylací terc.-butylesteru (E)-(3RS,4RS)-3-hydroxy-4-[4-(3-fenyl-allyloxy)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny, obdobně jako podle příkladu 1(g), 2-chlormethyl-1,4-dimethoxynaftalenem (J. Org. Chem. 48(19), str.3265 až 3268, 1983) se získá terc.-butylester (E)-(3RS,4RS)-3-(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(3-fenylallyloxy)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě nažloutlé pevné látky, MS: 610 $(M + H)^+$.

f) Alkylací terc.-butylesteru (E)-(3RS,4RS)-3-hydroxy-4-[4-(3-fenylallyloxy)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny, obdobně jako podle příkladu 1(g), 4-methylthio-benzylchloridem (J. Org. Chem. 53(3), str. 561 až 569, 1988) se získá terc.-butylester (E)-(3RS,4RS)-3-(4-methylsulfanylbenzyloxy)-4-[4-(3-fenylallyloxy)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě nažloutlé

pevné látky, MS: 546 $(M + H)^+$.

g) Obdobným způsobem jako podle příkladu 44(e) se alkylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-hydroxy-4-(4-hydroxyfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny, [příklad 46(b)], mesylátem (E)-4-fenyl-3-buten-1-olu získá terc.-butylester (E)-(3RS,4RS)-3-hydroxy-4-[4-(4-fenylbut-3-enyloxy)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny, jehož alkylací, obdobně jako podle příkladu 1(g), 2-chlormethyl-1,4-dimethoxynaftalenem se získá terc.-butylester (E)-(3RS,4RS)-3-(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(4-fenyl-but-3-enyloxy)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě viskosního, světle žlutého oleje,
MS: 624 $(M + H)^+$.

(E)-4-Fenylbut-3-enylester methansulfonové kyseliny, použitý jako alkylační činidlo, se připraví následujícím způsobem:

(alfa) V prostředí argonu se při teplotě 50 °C míchá dvě hodiny roztok 3,24 (20 mmol) (E)-styryloctové kyseliny ve 20 ml methanolu, 2 ml trimethylorthoformiátu a 192 mg (2 mmol) methansulfonové kyseliny. Ke zpracování se neutralzuje 2 mmol methylátu sodného a směs rozpouštědel se oddestiluje za sníženého tlaku. Získá se methylester (E)-4-fenyl-but-3-enkyseliny v podobě bezbarvé kapaliny v kvantitativním výtěžku,
MS:176 $(M)^+$

(beta) Obdobným způsobem jako podle příkladu 5(b) se získá redukcí methylesteru (E)-4-fenyl-but-3-enkyseliny lithiumaluminiumhydridem v tetrahydrofuranu (E)-4-fenyl-but-3-en-1-ol, který podobně jako při přípravě (Z)-isomeru způsobem popsaným v J. Chem. Soc. Perk. Trans. 1 (6), str. 1517 až 1519 1988), reaguje se získání (E)-4-fenylbut-3-enylesteru methansulfonové kyseliny.

h) Obdobným způsobem jako podle příkladu 1(g) se alkylací

terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(4-allyloxy)fenyl]-3-hydroxypiperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 86(b)] chlormethyl-1-(2-methoxyethoxy)naftalenem získá terc.-butylester (3RS,4RS)-4-(4-allyloxy)fenyl]-3-[1-(2-methoxyethoxy)naftalen-2-ylmethoxylpiperidin-1-karboxylové kyseliny, ze kterého se odštěpením allylové skupiny bis-(trifenylfosfin)acetátem palladnatým, obdobně jako podle adu 152(e), získá terc.-butylester (3RS,4RS)-4-(4-hydroxyfenyl)-3-[1-(2-methoxyethoxy)naftalen-2-ylmethoxylpiperidin-1-karboxylové kyseliny, jehož alkylací, obdobně jako podle příkladu 44(e), 3-brommethylbenzonitrilem se získá terc.-butylester (3RS,4RS)-4-[4-(3-kyanobenzyloxy)fenyl]-3-[1-(2-methoxyethoxy)naftalen-2-ylmethoxy]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje, MS: 623 $(M+H)^+$

2-Chlormethyl-1-(2-methoxyethoxy)naftalen, použitý jako alkylační prostředek, se připraví následujícím způsobem:

Alkylací methylesteru 1-hydroxy-naftalen-2-karboxylové kyseliny, obdobně jako podle příkladu 1(g), 2-bromethylmethyletherem se získá methylester 1-(2-methoxy-ethoxy)naftalen-2-karboxylové kyseliny, který se nechá reagovat postupně jako podle příkladu 5 (b) až (c) napřed se získá [1-(2-methoxyethoxy)naftalen-2-yl]methanol a posléze 2-chlormethyl-1-(2-methoxyethoxy)naftalen, který se nakonec získá v podobě béžové pevné látky, MS: 250 $(M)^+$.

i) Obdobně jako podle příkladu 1(g), se alkylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-hydroxy-4-[4-(4-fenylbutoxy)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 122(b)] 2-chlormethyl-1,4-dimethoxynaftalenem [J. Org. Chem. 48 (19), str. 3265 až 3268, 1983) získá terc.-butylester (SRS,4RS)-3-(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(4-fenylbutoxy)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého viskosního oleje,
MS:626 $(M + H)^+$

Příklad 123

Odštěpením BOC-skupiny se získají následující sloučeniny:

1) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny bromidem zinečnatým v methylenchloridu se získá (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidinhydrobromid v podobě béžové pevné látky, MS: 542 $(M+H)^+$,

2) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-[3-(thiofen-2-ylmethoxy)propoxy]fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny bromidem zinečnatým v methylenchloridu se získá (3RS,4RS)-3-(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-[3-(thiofen-2-ylmethoxy)propoxy]fenyl]piperidin v podobě béžové pevné látky, MS: 548 $(M+H)^+$,

3) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(4-methylsulfanylbenzyloxy)-4-[4-[3-(thiofen-2-ylmethoxy)propoxy]fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny bromidem zinečnatým v methylenchloridu se získá (3RS,4RS)-3-(4-methylsulfanylbenzyloxy)-4-[4-[3-(thiofen-2-ylmethoxy)propoxy]fenyl]piperidin v podobě zažloutlé pryskyřice, MS: 484 $(M+H)^+$,

4) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzylsulfanylpropoxy)fenyl]-3-(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny bromidem zinečnatým v methylenchloridu se získá (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzylsulfanylpropoxy)fenyl]-3-(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidin v podobě žluté pevné látky, MS: 558 $(M+H)^+$,

5) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzylsulfanylpropoxy)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny trifluoroctovou kyselinou v methylenchloridu se získá (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzylsulfanylpropoxy)fenyl]-3-(naftalen-2-

ylmethoxy)piperidintrifluoracetát v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 498 $(M+H)^+$,

6) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(2-fenethyloxyethoxy)fenyl])piperidin-1-karboxylové kyseliny trifluoroctovou kyselinou v methylenchloridu se získá (3RS-4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(2-fenethyloxyethoxy)fenyl]-piperidintrifluoracetát v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 482 $(M+H)^+$,

7) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(4-methylsulfanylbenzyloxy)-4-[4-(2-fenethyloxyethoxy)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny bromidem zinečnatým v methylenchloridu se získá (3RS-4RS)-3-(4-methylsulfanylbenzyloxy)-4-[4-(2-fenethyloxyethoxy)fenyl]piperidinhydrobromid v podobě žluté pevné látky, MS: 478 $(M+H)^+$,

8) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(2-fenethyloxyethoxy)fenyl]piperidin-1-karbo - xylové kyseliny bromidem zinečnatým v methylenchloridu se získá (3RS,4RS)-3-(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(2-fenethyloxyethoxy)fenyl]piperidin v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 542 $(M+H)^+$,

9) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-[2-(pyrimidin-2-yloxy)ethoxy)fenyl]]piperidin-1-karboxylové kyseliny trifluoroctovou kyselinou v methylenchloridu se získá (3RS,4RS)-2-(2-[4-[3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-4-yl]fe - noxy]ethoxy)piperidintrifluoracetát v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 456 $(M+H)^+$,

10) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(3-fenoxypropoxy)fenyl]]piperidin-1-karboxylové kyseliny trifluoroctovou kyselinou v methylenchloridu se získá (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(3-fenoxypropoxy)fenyl]piperidintrifluoracetát v podobě bezbarvé pevné látky, MS:468 $(M+H)^+$,

11) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(4-fenoxybutoxy)fenyl])piperidin-1-karboxylové kyseliny trifluoroctovou kyselinou v methylenchloridu se získá (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(4-fenoxybutoxy)fenyl]piperidintrifluoracetát v podobě bezbarvé pevné látky, MS:482 $(M+H)^+$,

12) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(4-fenoxybutoxy)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny bromidem zinečnatým v methylenchloridu se získá (3RS-4RS)-3-(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(4-fenoxybutoxy)fenyl]piperidin v podobě béžové pevné látky, MS: 542 $(M+H)^+$,

13) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(3-fenylsulfanylpropoxy)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny bromidem zinečnatým v methylenchloridu se získá (3RS,4RS)-3-(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(3-fenylsulfanylpropoxy)fenyl]piperidin v podobě hnědé pevné látky, MS: 544 $(M+H)^+$,

14) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(4-fenoxybut-2-inyloxy)fenyl])piperidin-1-karboxylové kyseliny bromidem zinečnatým v methylenchloridu se získá (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(4-fenoxybut-2-inyloxy)fenyl]piperidin v podobě žlutého viskosního oleje, MS:478 $(M+H)^+$,

15) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(4-fenoxybut-2-inyloxy)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny bromidem zinečnatým v methylenchloridu se získá (3RS,4RS)-3-(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(4-fenoxybut-2-inyloxy)fenyl]piperidin v podobě hnědé pevné látky, MS: 538 $(M+H)^+$,

16) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(4-fenoxybut-2-enyloxy)fenyl])piperidin-1-karboxylové kyseliny bromidem zinečnatým v methylenchloridu se získá (E)-(3RS-

4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(4-fenoxybut-2-enyloxy)fe - nyl]piperidin v podobě bezbarvé pevné látky, MS:480 $(M+H)^+$,

17) z terc.-butylesteru (Z)-(3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(4-fenoxybut-2-enyloxy)fenyl])piperidin-1-karboxylové kyseliny bromidem zinečnatým v methylenchloridu se získá (Z)-(3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(4-fenoxybut-2-enyloxy)fenyl]piperidin v podobě světle žluté pevné látky, MS:480 $(M+H)^+$,

18) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(4,8-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-(4-(3-thiofen-2-ylmethoxypropoxy)fenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny bromidem zinečnatým v methylenchloridu se získá (3RS,4RS)-3-(4,8-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-[3-thiofen-2-ylmethoxypropoxy]fenyl]piperidin v podobě béžové pevné látky, MS: 548 $(M+H)^+$,

19) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(7-hydroxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-[3-thiofen-2-ylmethoxy]propoxy]fenyl])piperidin-1-karboxylové kyseliny chlorovodíkem v methanolu se získá (3RS,4RS)-7-[4-[4-[3-(thiofen-2-ylmethoxy)propoxy]fenyl]pipe - ridin-3-yloxymethyl]naftalen-2-ol v podobě bezbarvé pevné látky, MS:504 $(M+H)^+$,

20) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-[8-methoxy-4-(3-methoxypropoxy)naftalen-2-ylmethoxy]-4-[4-[3-(thiofen-2-ylmethoxy) - propoxy]fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny bromidem zinečnatým v methylenchloridu se získá (3RS,4RS)-3-[8-methoxy-4-(3-methoxypropoxy)naftalen-2-ylmethoxy]-4-[4-[3-(thiofen-2-ylmethoxy)propoxy]fenyl]piperidin v podobě béžové pevné látky, MS: 606 $(M+H)^+$,

21) ze směsi (3RS,4RS)- a (3SR,4SR)-3-[7-[(RS)-2,3-dimethoxypropoxy]naftalen-2-ylmethoxy]-4-(4-(3-thiofen-2-ylmethoxy)propoxy]fenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny bromidem zinečnatým v methylenchloridu se získá směs (3RS,4RS)- a (3SR,4SR)-

3-[7-[(RS)-2,3-dimethoxypropoxy]naftalen-2-ylmethoxy]-4-[4-[3-thiofen-2-ylmethoxy)propoxy]fenyl]piperidinu v podobě žlutého viskosního oleje, MS: 606 $(M+H)^+$,

22) ze směsi (3RS,4RS)- a (3SR,4SR)-3-[1-[(RS)-2,3-dimethoxypropoxy]naftalen-2-ylmethoxy]-4-(4-(3-thiofen-2-ylmethoxy)propoxy]fenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny bromidem zinečnatým v methylenchloridu se získá směs (3RS,4RS)- a (3SR,4SR)-3-[1-[(RS)-2,3-dimethoxypropoxy]naftalen-2-ylmethoxy]-4-[4-[3-(thiofen-2-ylmethoxy)propoxy]fenyl]piperidinu v podobě žlutého viskosního oleje, MS: 606 $(M+H)^+$,

23) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(3-thiofen-3-ylmethoxy)propoxy]fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny bromidem zinečnatým v methylenchloridu se získá (3RS,4RS)-3-(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-[3-(thiofen-3-ylmethoxy)propoxy]fenyl]piperidin v podobě hnědé pevné látky, MS: 548 $(M+H)^+$,

24) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(7-hydroxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-[3-(thiofen-3- ylmethoxy)propoxy]fenyl])piperidin-1-karboxylové kyseliny bromidem zinečnatým v methylenchloridu se získá (3RS,4RS)-7-[4-[4-[3-thiofen-3-ylmethoxy]propoxy]fenyl]piperidin-3-yloxymethyl]naftalen-2-ol v podobě hnědé pevné látky, MS:504 $(M+H)^+$,

25) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-[8-methoxy-4-(3-methoxypropoxy)naftalen-2-ylmethoxy]-4-[4-[3-(thiofen-3-ylmethoxy)-propoxy]fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny bromidem zinečnatým v methylenchloridu se získá (3RS,4RS)-3-[8-methoxy-4-(3-methoxypropoxy)naftalen-2-ylmethoxy]-4-[4-[3-(thiofen-3-ylmethoxy)propoxy]fenyl]piperidin v podobě béžové pevné látky, MS: 606 $(M+H)^+$,

26) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(1,4-dimethoxynaftalen-2-

ylmethoxy)-4-[4-(3-fenoxypropoxy)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny bromidem zinečnatým v methylenchloridu se získá (3RS-4RS)-3-(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(3-fenoxypro - poxy)fenyl]piperidin v podobě žlutého, viskosního oleje, MS: 528 $(M+H)^+$,

27) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-[3-(2-methoxyfenoxy)propoxy]fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny bromidem zinečnatým v methylenchloridu se získá (3RS,4RS)-3-(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-[3-(2-methoxyfenoxy)propoxy]fenyl]piperidin v podobě světle hnědé pevné látky, MS: 558 $(M+H)^+$,

28) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-[3-(3-methoxyfenoxy)propoxy]fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny bromidem zinečnatým v methylenchloridu se získá (3RS,4RS)-3-(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-[3-(3-methoxyfenoxy)propoxy]fenyl]piperidin v podobě žlutého viskozního oleje, MS: 558 $(M+H)^+$,

29) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-[3-(2-chlorfenoxy)propoxy]fenyl]-3-(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1 - karboxylové kyseliny bromidem zinečnatým v methylenchloridu se získá (3RS,4RS)-4-[4-[3-(2-chlorfenoxy)propoxy]fenyl]-3-(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidin v podobě žlutého, polotuhého produktu, MS: 562 $(M+H)^+$,

30) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-[3-(2-methoxyfenylsulfanyl)propoxy]fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny bromidem zinečnatým v methylenchloridu se získá (3RS,4RS)-3-(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-[3-(2-methoxyfenylsulfanyl)propoxy]fenyl]piperidin v podobě žlutého viskosního oleje, MS: 574 $(M+H)^+$,

31) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzylsulfanylpropo-

xy)fenyl]-3-(4,8-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny bromidem zinečnatým v methylenchloridu se získá (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzylsulfanylpropoxy)fenyl]-3-(4,8-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidin v podobě žluté pevné látky, MS: 558 $(M+H)^+$,

32) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-[3-(2-methoxybenzyloxy)propoxy]fenyl]piperi - din-1-karboxylové kyseliny bromidem zinečnatým v methylenchloridu se získá (3RS,4RS)-3-(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-[3-(2- methoxybenzyloxy)propoxy]fenyl]piperidin v podobě žlutého sirupu, MS: 572 $(M+H)^+$,

33) ze směsi 1:1 terc.-butylesteru (3R,4R)- a (3S,4S)-3-[7-[(R)-2-hydroxy-3-morfolin-4-ylpropoxy]naftalen-2-ylmethoxy]-4-{4-[3-(thiofen-2-ylmethoxy)propoxy]fenyl}piperidin-1-karboxy - lové kyseliny chlorovodíkem v methanolu se získá směs 1:1 (R)-1-morfolin-4-yl-3-[(3R,4R)- a (3S,4S)-[7-4-[4-[3-(thiofen-2-ylmethoxy)propoxy]fenyl]piperidin-3-yloxymethyl]naftalen-2-yl-oxy]propan-2-oldihydrochloridu v podobě béžové pevné látky, MS: 647 $(M+H)^+$,

34) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(2-fenethyloxyethoxy)fenyl]piperidin-1-karbo - xylové kyseliny bromidem zinečnatým v methylenchloridu se získá (3RS,4RS)-3-(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(2-fenetyloxyethoxy)fenyl]piperidin, který se dále oxiduje.

Do roztoku 118 mg (0,22 mmol) (3RS,4RS)-3-(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(2-fenetyloxyethoxy)fenyl]piperidinu v 10 ml acetonitrilu se při teplotě místnosti přikape roztok 240 mg amoniumnitrátu céričitého v 1 ml vody. Reakční směs se míchá 15 minut při teplotě místnosti a za sníženého tlaku se odpaří. Zbytek se rozdělí mezi methylenchlorid a vodu, organická fáze se vysuší a za sníženého tlaku se odpaří. K vyčištění se surový produkt podrobí chromatografii na silikagelu

za použití systému 9:1 methylenchlorid/methanol jako elučního činidla. Získá se 95 mg (85 % teorie) (3RS,4RS)-2-4-[4-(2-fenetyloxyethoxy)fenyl]piperidin-3-yloxymethyl-[1,4]-naftochinonu v podobě červené pevné látky, MS: 512 $(M+H)^+$.

BOC-deriváty, použité jako výchozí látky, se připraví následujícím způsobem:

a) Obdobným způsobem jako podle příkladu 1(g) se alkylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-hydroxyperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 86(n)] 2-chlormethyl-1,4-dimethoxynaftalenem (J Org. Chem. 48(19), str. 3265 až 3268, 1983) získá terc.-butylester (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)pi - peridin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 642 $(M+H)^+$.

b) Obdobným působem jako podle příkladu 1(g) se alkylací (RS)-2-(3-brompropoxy)tetrahydropyranu 2-hydroxymethylthiofenem v dimethylformamidu získá (RS)-2-(3-thiofen-2-ylmethoxypropoxy)tetrahydropyran, který po odštěpení THP-skupiny poskytne, obdobně jako podle příkladu 53(c), 3-(thiofen-2-ylmethoxy)propan-1-ol. Následující přeměnou na mesylát, způsobem známým z literatury, a následnou alkylací podle příkladu 44(e) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-hydroxy-4-(4-hydroxyfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 46(b)] se získá terc.-butylester (3RS,4RS)-3-hydroxy-4-[4-[3-(thiofen-2-ylmethoxy)propoxy]fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny. Alkylací 2-chlormethyl-1,4-dimethoxynaftalenem, obdobně jako podle příkladu 1(g), se získá terc.-butylester (3RS,4RS)-3-(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-[3-(thiofen-2-ylmethoxy)propo - xy]fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě světle žluté pryskyřice, MS: 648 $(M+H)^+$.

c) Obdobným způsobem jako podle příkladu 1(g) se alkylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-hydroxy-4-[4-[3-(thiofen-2-ylmet-

hoxy)propoxy]fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny 4-methylthiobenzylchloridem (J.Org.Chem. 53(3), str. 561 až 569, 1988) získá terc.-butylester (3RS,4RS)-3-(4-methylsulfanylbenzyloxy)-4-[4-[3-(thiofen-2-ylmethoxy)propoxy]fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě nažloutlého oleje, MS:584 $(M+H)^+$.

d) Obdobným způsobem jako podle příkladu 44(e) se alkylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-hydroxy-4-(4-hydroxyfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 46(b)] (3-brompropylsulfanylmethyl)benzenem (J. Org. Chem. 51(3), str. 846 až 850, 1986) v přítomnosti uhličitanu draselného, získá terc.-butylester (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzylsulfanylpropoxy)fenyl]-3-hydroxypiperidin-1-karboxylové kyseliny, jehož alkylací 2-chlormethyl-1,4-dimethoxynaftalenem, obdobně jako podle příkladu 1(g), se získá terc.-butylester (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzylsulfanylpropoxy]fenyl]-3-(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě žlutého oleje, MS:584 $(M+H)^+$.

e) Obdobným způsobem jako podle příkladu 1(g) se alkylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-[3-(benzylsulafanylpropoxy)-fenyl]-3-hydroxypiperidin-1-karboxylové kyseliny 2-brommethylnaftalenem získá terc.-butylester (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzylsulfanylpropoxy)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pryskyřice, MS:598 $(M+H)^+$.

f) Obdobným způsobem jako podle příkladu 44(e) se alkylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-hydroxy-4-(4-hydroxyfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 46(b)] mesylátem 2-fenethyloxyethanolu (J.Med. Chem. 26(11),str. 1570 až-1576, 1983) způsobem známým z literatury v přítomnosti uhličitanu draselného získá terc.-butylester (3RS,4RS)-3-hydroxy-4-[4-(2-fenethyloxyethoxy)fenyl]-piperidin-1-karboxylové kyseliny, jehož alkylací, obdobně jako podle příkladu 1(g), se získá terc.-butylester (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(2-fenethyloxyethoxy)fenyl]-piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bez-

barvého oleje, MS:582 $(M+H)^+$.

g) Obdobným způsobem jako podle příkladu 1(g) se alkylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-hydroxy-4-[4-(2-fenethyloxyethoxy)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny 4-methylthiobenzylchloridem (J. Org. Chem. 53(3), str. 561 až 569, 1988) získá terc.-butylester (3RS,4RS)-3-(4-methylsulfanylbenzyloxy)-4-[4-(2-fenethyloxyethoxy)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje, MS:578 $(M+H)^+$.

h) Obdobným způsobem jako podle příkladu 1(g) se alkylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-hydroxy-4-[4-(2-fenethyloxyethoxy)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny 2-chlormethyl-1,4-dimethoxynaftalenem získá terc.-butylester (3RS,4RS)-3-(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(2-fenethyloxyethoxy)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě žluté pevné látky, MS:642 $(M+H)^+$.

i) Obdobným způsobem jako podle příkladu 1(g) se alkylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(2-hydroxyethoxy)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 53(c)] 2-chlorpyrimidinem získá terc.-butylester (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-[2-(pyrimidin-2-yloxy)ethoxy]fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky, MS:556 $(M+H)^+$.

j) Obdobným způsobem jako podle příkladu 44(e) se alkylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-hydroxy-4-(4-hydroxyfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 46(b)] mesylátem 3-fenoxypropanolu, připraveným způsobem známým z literatury, získá terc.-butylester (3RS,4RS)-3-hydroxy-4-[4-(3-fenoxypropoxy)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny, jehož alkylací 2-brommethylnaftalenem, obdobně jako podle příkladu 1(g), se získá terc.-butylester (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(3-fenoxypropoxy)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě

bezbarvé pevné látky, MS:568 $(M+H)^+$.

k) Obdobným způsobem jako podle příkladu 44(e) se alkylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-hydroxy-4-(4-hydroxyfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 46(b)] (E)-(4-brombut-2-enyloxy)benzenem získá terc.-butylester (E)-(3RS,4RS)-3-hydroxy-4-[4-(4-fenoxybut-2-enyloxy)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny. Následnou hydrogenací palladiem na uhlí, obdobně jako podle příkladu 73(c), se získá terc.-butylester (3RS,4RS)-3-hydroxy-4-[4-(4-fenoxybutoxy)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny, jehož alkylací 2-brommethylnaftalenem, obdobně jako podle příkladu 1 (g), se získá terc.-butylester (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(4-fenoxybutoxy)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky, MS:582 $(M+H)^+$.

Použité alkylační činidlo (E)-(4-brombut-2-enyloxy)benzen se získá obdobně jako podle příkladu 44(e) alkylací fenolu 1,4-dibrom-2-butenem.

l) Obdobným způsobem jako podle příkladu 1(g) se alkylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-hydroxy-4-[4-(4-fenoxybutoxy)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny 2-chlormethyl-1,4-dimethoxynaftalenem získá terc.-butylester (3RS,4RS)-3-(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(4-fenoxybutoxy)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě světle žluté pevné látky, MS:642 $(M+H)^+$.

m) Obdobným způsobem jako podle příkladu 44(e) se alkylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-hydroxy-4-(4-hydroxyfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 46(b)] mesylátem 3-fenylthiopropanolu, připraveným způsobem známým z literatury, získá terc.-butylester (3RS,4RS)-3-hydroxy-4-[4-(3-fenylsulfanylpropoxy)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny, jehož alkylací podle příkladu 1(g) 2-chormethyl-1,4-dimethoxynaftalenem

se získá terc.-butylester (3RS,4RS)-3-(1,4-di-methoxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(3-fenylsulfanylpropoxy)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě žlutého viskosního oleje, MS:644 $(M+H)^+$.

n) Obdobným způsobem jako podle příkladu 44(e) se alkylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-hydroxy-4-(4-hydroxyfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 46(b)] 4-fenoxybut-2-inylesterem methansulfonové kyseliny získá terc.-butylester (3RS,4RS)-3-hydroxy-4-[4-(4-fenoxybut-2-inyloxy)fenyl]piperi - din-1-karboxylové kyseliny, jehož alkylací 2-brommethylnaftalenem se získá terc.-butylester (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(4-fenoxybut-2-inyloxy)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě světležlutého viskosního oleje, MS:578 $(M+H)^+$.

Použité alkylační činidlo, 4-fenoxybut-2-inylester methansulfonové kyseliny, se získá způsobem podle příkladu 44(e) alkylací fenolu dimesylátem 2-butin-1,4-diolu, připraveného způsobem známým z literatury.

o) Obdobným způsobem jako podle příkladu 1(g) se alkylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-hydroxy-4-[4-(4-fenoxybut-2-inyloxy)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny 2-chlormethyl - 1,4-dimethoxynaftalenem získá terc.-butylester (3RS,4RS)-3-1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(4-fenoxybut-2-inylo - xy)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě světležluté pevné látky, MS:638 $(M+H)^+$.

p) Obdobným způsobem jako podle příkladu 1(g) se alkylací terc.-butylesteru (E)-(3RS,4RS)-3-hydroxy-4-[4-(4-fenoxybut-2-enyloxy)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 123(k)] 2-brommethylnaftalenem získá terc.-butylester (E)-(3RS,4RS)-3-naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(4-fenoxybut-2-enyloxy)fenyl]pipe - ridin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky, MS:580 $(M+H)^+$.

q) Obdobným způsobem jako podle příkladu 44(e) se alkylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-hydroxy-4-(4-hydroxyfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 46(b)] (Z)-4-fenoxybut-2-enylesterem methansulfonové kyseliny získá terc.-butylester (Z)-(3RS,4RS)-3-hydroxy-4-[4-(4-fenoxybut-2-enyloxy)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny, jehož alkylací 2-brommethylnaftalenem se získá terc.-butylester (Z)-(3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(4-fenoxybut-2-enyloxy)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky, MS:580 $(M+H)^+$.

Použité alkylační činidlo, (Z)-4-fenoxybut-2-inylester methansulfonové kyseliny, se získá obdobným způsobem jako podle příkladu 44(e) alkylací fenolu (Z)-4-methylsulfonyloxy-2-enylesterem methansulfonové kyseliny, který se připravuje způsobem známým z literatury ze (Z)-2-buten-1,4-diolu.

r) Obdobným způsobem jako podle příkladu 1(g) se alkylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-hydroxy-4-[4-(3-(thiofen-2-ylmethoxy)propoxy]fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 123(b)] 2-chlormethyl-4,8-dimethoxynaftalenem získá terc.-butylester (3RS,4RS)-3-4,8-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-[3-thiofen-2-ylmethoxy)propoxy]fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě béžové pevné látky, MS:648 $(M+H)^+$.

Použité alkylační činidlo, 2-chlormethyl-4,8-dimethoxynaftalen, se získá následujícím způsobem:

(alfa) Obdobně jako podle příkladu 5(b) se získá redukcí methylesteru 4,8-dimethoxynaftalen-2-karboxylové kyseliny (J. Chem. Soc., str. 1024, 1959) lithiumaluminiumhydridem (4,8-dimethoxynaftalen-2-yl)methanol v podobě bezbarvé pevné látky, MS:218 $(M)^+$.

(beta) Do roztoku 7,7 g (35,3 mmol) (4,8-dimethoxynaftalen-2-yl)methanolu, ochlazeného na teplotu -10 °C, a 4,4 g (38,8

mmol) triethylaminu v 50 ml methylenchloridu se přikape roztok 3,92 g chloridu methansulfonové kyseliny ve 20 ml methylenchloridu. Reakční směs se míchá 18 hodin při teplotě místnosti. Ke zpracování se reakční směs protřepe s 50 ml ledového roztoku hydrogenuhličitanu sodného, vodná fáze se oddělí a dodatečně se extrahuje 25 ml methylenchloridu. Spojené organické fáze se vysuší síranem sodným a za sníženého tlaku se odpaří. Zbytek se vyčistí chromatografií na silikagelu za použití methylenchloridu jako elučního činidla. Získá se 7,2 g 2-chlormethyl-4,8-dimethoxynaftalenu v podobě béžové pevné látky, MS: 296 $(M)^+$.

s) Obdobným způsobem jako podle příkladu 1(g) se alkylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-hydroxy-4-[4-(3-(thiofen-2-ylmethoxy)propoxy]fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 123(b)] 2-chlormethyl-7-(b-trimethylsilylethoxymethoxy)-naftalenem [příklad 6(u)] získá terc.-butylester (3RS,4RS)-4-{4-[3-(thiofen-2-ylmethoxy)propoxy]fenyl}-3-[7-(2-trimethylsilanylethoxymethoxy)naftalen-2-ylmethoxy]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého viskosního oleje, MS: 734 $(M+H)^+$, ze kterého se odštěpením SEM-skupiny chlorovodíkem v methanolu získá terc.- butylester (3RS,4RS)-3-(7-hydroxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-[3-thiofen-2-ylmethoxy)propoxy]fenyl]-piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky, MS:604 $(M + H)^+$.

t) Obdobným způsobem jako podle příkladu 1(g) se alkylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-hydroxy-4-[4-[3-(thiofen-2-ylmethoxy)propoxy]fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 123(b)] 3-chlormethyl-5-methoxy-1-(3-methoxypropoxy)naftalenem získá terc.-butylester (3RS,4RS)-3-[8-methoxy-4-(3-methoxypropoxy)naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-[3-thiofen-2-ylmethoxy)propoxy]fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě světle žlutého viskosního oleje,MS:706 $(M+H)^+$.

Použité alkylační činidlo, 3-chlormethyl-5-methoxy-1-(3-methoxypropoxy)naftalen, se připraví následujícím způsobem:

Obdobným způsobem jako podle příkladu 44(e) se alkylací methylesteru 4-hydroxy-8-methoxynaftalen-2-karboxylové kyseliny (Justus Liebigs Ann. Chem. 702, str. 94 až 100, 1967) mesylátem 3-methoxybutan-1-olu, připraveným způsobem známým z literatury, získá ethylester 8-methoxy-4-(3-methoxypropoxy)naftalen-2-karboxylové kyseliny, jehož redukcí lithiumaluminiumhydridem, obdobně jako v příkladu 5(b), se získá [8-methoxy-4-(3-methoxypropoxy)naftalen-2-yl]methanol. Následnou chlorací, obdobně jako podle příkladu 123(r beta), se získá 3-chlormethyl-5-methoxy-1-(3-methoxypropoxy)naftalen v podobě světle žluté kapaliny, MS: 276 $(M)^+$.

u) Obdobným způsobem jako podle příkladu 1(g) se alkylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-hydroxy-4-[4-[3-(thiofen-2-ylmethoxy)propoxy]fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 123(b)] (RS)-2-chlormethyl-7-(2,3-dimethoxypropoxy)naftalenem získá směs terc.-butylesterů (3RS,4RS)- a (3SR4SR)-3-[7-[(RS)-(2,3-dimethoxypropoxy)naftalen-2-ylmethoxy]-4-[4-[3-(thiofen-2-ylmethoxy)propoxy]fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého viskosního oleje, MS:706 $(M+H)^+$.

Použité alkylační činidlo, (RS)-2-chlormethyl-7-(2,3-dimethoxypropoxy)naftalen, se připraví následujícím způsobem:

Obdobným způsobem jako podle příkladu 44(e) se alkylací ethylesteru 7-hydroxynaftalen-2-karboxylové kyseliny (EPA 61800) mesylátem (RS)-2,3-dimethoxypropan-1-olu (J. Chem. Soc.C, str. 415 až 419, 1966), připraveného způsobem známým z literatury, získá methylester (RS)-7-(2,3-dimethoxypropoxy)naftalen-2-karboxylové kyseliny, jehož redukcí lithiumaluminiumhydridem, obdobně jako podle příkladu 5(b), se získá (RS)-[7-(2,3-dimethoxypropoxy)naftalen-2-yl]methanol. Následující chlorací, obdobně jako podle příkladu 123(r)(beta), se získá (RS)-2-chlormet-

hyl-7-(2,3-dimethoxypropoxy)naftalen v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 294 $(M)^+$.

v) Obdobným způsobem jako podle příkladu 1(g) se alkylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-hydroxy-4-[4-[3-(thiofen-2-ylmethoxy)propoxy]fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 123(b)] (RS)-2-chlormethyl-1-(2,3-dimethoxypropoxy)naftalenem získá směs terc.-butylesterů (3RS,4RS)- a (3SR4SR)-3-[1-[(RS)-(2,3-dimethoxypropoxy)naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-[3-(thiofen-2-ylmethoxy)propoxy]fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje, MS:706 $(M+H)^+$.

Použité alkylační činidlo, (RS)-2-chlormethyl-1-(2,3-dimethoxypropoxy)naftalen, se připraví následujícím způsobem:

Obdobným způsobem jako podle příkladu 44(e) se získá alkylací ethylesteru 1-hydroxynaftalen-2-karboxylové kyseliny (EPA 61800) mesylátem (RS)-2,3-dimethoxypropan-1-olu (J. Chem. Soc. C, str. 415 až 419, 1966), připraveným způsobem známým z literatury, methylester (RS)-1-(2,3-dimethoxypropoxy)naftalen-2-karboxylové kyseliny, jehož redukcí lithiumaluminiumhydridem, obdobně jako v příkladu 5(b), se získá (RS)-[1-(2,3-dimethoxypropoxy)naftalen-2-yl]methanol. Následující chlorací, obdobně jako podle příkladu 123(r)(beta), se získá (RS)-2-chlormethyl-1-(2,3-dimethoxypropoxy)naftalen v podobě bezbarvého viskosního oleje, MS: 294 $(M)^+$.

w) Obdobným způsobem jako podle příkladu 1(g) se alkylací (RS)-2-(3-brompropoxy)tetrahydropyranu 3-hydroxymethylthiofenem v dimethylformamidu získá (RS)-2-[3-(thiofen-3-ylmethoxy)-propoxy]tetrahydropyran, který po odštěpení THP-skupiny, obdobně jako podle příkladu 53(c), poskytuje 3-(thiofen-3-ylmethoxy)propan-1-ol. Následným převedením na mesylát, způsobem známým z literatury, a následnou alkylací, obdobně jako podle příkladu 44(e), se získá terc.-butylester (3RS,4RS)-3-hydroxy-4-(4-hydroxyfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad

46(b)]. Alkylací 2-chlormethyl-1,4-dimethoxynaftalenem, obdobně jako podle příkladu 1(g), se získá terc.-butylester (3RS,4RS)-3-(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-[3-(thiofen-3-ylmethoxy)propoxy]fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě světle žluté pevné látky, MS:648 $(M+H)^+$.

x) Obdobným způsobem jako podle příkladu 1(g) se alkylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-hydroxy-4-[4-[3-(thiofen-3-ylmethoxy)propoxy]fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny 2-allyloxy-7-chlormethylnaftalenem získá terc.-butylester (3RS-4RS)-3-(7-allyloxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-[3-(thiofen-3-ylmethoxy)propoxy]fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny, z něhož se po odštěpení allylové skupiny bis-(trifenylfosfin)diacetátem palladnatým získá, podobně jako podle příkladu 152(e), terc.-butylester (3RS,4RS)-3-(7-hydroxynaftalen-2-yl-methoxy)-4-[4-[3-(thiofen-3-ylmethoxy)propoxy]fenyl]piperidin-1-karbo - xylové kyseliny v podobě nažloutlého viskosního oleje, MS: 604 $(M + H)^+$.

Použité alkylační činidlo, 2-allyloxy-7-chlormethylnaftalen, se připraví následujícím způsobem:

Obdobným způsobem jako podle příkladu 44(e) se získá alkylací ethylesteru 7-hydroxynaftalen-2-karboxylové kyseliny (EPA 61800) allylbromidem methylester 7-allyloxynaftalen-2-karboxylové kyseliny, jehož redukcí lithiumaluminiumhydridem, obdobně jako podle příkladu 5(b), se získá (7-allyloxynaftalen-2-yl)methanol. Navazující chlorací, obdobně jako podle příkladu 123(r)(beta), se získá 2-allyloxy-7-chlormethylnaftalen v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 232 $(M)^+$.

y) Obdobným způsobem jako podle příkladu 1(g) se alkylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-hydroxy-4-[4-[3-(thiofen-3-ylmethoxy)propoxy]fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny 3-chlormethyl-5-methoxy-1-(3-methoxypropoxy)-naftalenem [příklad 123(t)] získá terc.-butylester (3RS,4RS)-3-[8-methoxy-4-(3-

methoxypropoxy)naftalen-2-ylmethoxy]-4-[4-[3-(thiofen-3-ylmethoxy)propoxy]fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě světle žlutého viskosního oleje, MS: 723 $(M + NH_4)^+$.

z) Obdobným způsobem jako podle příkladu 1(g) se alkylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-hydroxy-4-[4-[3-fenoxypropoxy)-fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 123(j)] 2-chlormethyl-1,4-dimethoxynaftalenem získá terc.-butylester (3RS,4RS)-3-(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy]-4-[4-(3-feno - xypropoxy]fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě žlutého viskosního oleje, MS: 628 $(M + H)^+$.

aa) Obdobným způsobem jako podle příkladu 44(e) se alkylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-hydroxy-4-(4-hydroxyfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 46(b)] 1-(3-brompropoxy)-2-methoxybenzenem získá terc.-butylester (3RS-4RS)-3-hydroxy-4-(4-[3-(2-methoxyfenoxy)propoxy]fenyl)piperi - din-1-karboxylové kyseliny, jehož další alkylací 2-chlormethyl-1,4- dimethoxynaftalenem se získá terc.-butylester (3RS-4RS)-3-(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-(4-[3-(2-methoxyfenoxy)propoxy]fenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě světle žluté pevné látky, MS: 657 $(M)^+$.

Použité alkylační činidlo, 1-(3-brompropoxy)-2-methoxybenzen, se připraví, obdobně jako podle příkladu 44(e), alkylací 2-methoxyfenolu 1,3-dibrompropanem v podobě bezbarvé kapaliny, MS: 244, 246 $(M)^+$.

bb) Obdobným způsobem jako podle příkladu 44(e) se alkylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-hydroxy-4-(4-hydroxyfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 46(b)] 1-(3-brompropoxy)-3-methoxybenzenem získá terc.-butylester (3RS,4RS)-3-hydroxy-4-(4-[3-(3-methoxyfenoxy)propoxy]fenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny, jehož další alkylací 2-chlormethyl-1,4-dimethoxynaftalenem se získá terc.-butylester (3RS,4RS)-3-(1,4-di-

methoxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-{4-[3-(3-methoxyfenoxy)propoxy]-fenyl}piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě světle žluté pevné látky, MS: 658 $(M + H)^+$.

Použité alkylační činidlo, 1-(3-brompropoxy)-3-methoxybenzen, se připraví, obdobně jako podle příkladu 44(e), alkylací 3-methoxyfenolu 1,3-dibrompropanem v podobě bezbarvé kapaliny, MS: 244, 246 $(M)^+$.

cc) Obdobným způsobem jako podle příkladu 44(e) se alkylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-hydroxy-4-(4-hydroxyfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 46(b)] 1-(3-brompropoxy)-2-chlorbenzenem získá terc.-butylester (3RS,4RS)-4-{4-[3-(2-chlorfenoxy)propoxy]fenyl}-3-hydroxypiperidin-1-karboxylové kyseliny, jehož další alkylací 2-chlormethyl-1,4-dimethoxynaftalenem se získá terc.-butylester (3RS,4RS)-4-{4-[3-(2-chlorfenoxy)propoxy]fenyl}-3-1,4-(dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého viskosního oleje, MS: 662 $(M + H)^+$.

Použité alkylační činidlo, 1-(3-brompropoxy)-2-chlorbenzen, se připraví, obdobně jako podle příkladu 44(e), alkylací 2-chlorfenolu 1,3-dibrompropanem v podobě bezbarvé kapaliny, MS: 248 $(M)^+$.

dd) Obdobným způsobem jako podle příkladu 44(e) se alkylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-hydroxy-4-(4-hydroxyfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 46(b)] 3-(2-methoxyfenylsulfanyl)propylesterem methansulfonové kyseliny získá terc.-butylester (3RS,4RS)-3-hydroxy-4-{4-[3-(2-methoxyfenylsulfa-nyl)propoxy]fenyl}piperidin-1-karboxylové kyseliny, jehož další alkylací 2-chlormethyl-1,4-dimethoxynaftalenem se získá terc.-butylester (3RS,4RS)-3-1,4-(dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-{4-[3-(2-methoxyfenylsulfanyl)propoxy]fenyl}piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě světle žlutého viskosního oleje, MS: 674 $(M + H)^+$.

Použité alkylační činidlo, 3-(2-methoxyfenylsulfanyl)propylester methansulfonové kyseliny, se připraví následujícím způsobem:

(alfa) Obdobným způsobem jako podle příkladu 44(e) se získá alkylací 2-methoxythiofenolu (RS)-2-(3-brompropoxy)tetrahydropyranem (RS)-2-[3-(2-methoxyfenylsulfanyl)propoxytetrahydropyran.

(beta) Roztok 9,5 g (33,6 mmol) (RS)-2-[3-(2-methoxyfenylsulfanyl)propoxyltetrahydropyranu a 1,0 g (4 mmol) pyridinium-(toluen-4-sulfonát)u ve 100 ml methanolu se po dobu dvou hodin udržuje zahříváním na teplotě zpětného toku. Pro zpracování se rozpouštědlo oddestiluje za sníženého tlaku a zbytek se rozdělí mezi ethylacetát a nasycený roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická fáze se vysuší síranem sodným a za sníženého tlaku se odpaří. 3-(2-Methoxyfenylsulfanyl)propan-1-ol se získá v podobě nažloutlé kapaliny ve kvantitativním výtěžku, MS: 198 $(M)^+$.

O sobě známým způsobem prováděnou reakcí s mesylchloridem se získá 3-(2-methoxyfenylsulfanyl)propylester methansulfonové kyseliny v podobě světle žluté kapaliny, MS: 276 $(M)^+$.

ee) Obdobným způsobem jako podle příkladu 1(g) se alkylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-[3-benzylsulfanylpropoxy)fenyl]-3-hydroxypiperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 123(d)] 3-chlormethyl-1,5-dimethoxynaftalenem [příklad 123(r)] získá terc.-butylester (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzylsulfanylpropoxy)fenyl]-3-(4,8-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny, v podobě žlutého viskosního oleje, MS: 658 $(M + H)^+$.

ff) Obdobným způsobem jako podle příkladu 1(g) se alkylací terc.-butylesteru 3RS,4RS)-3-hydroxy-4-[4-[3-(2-methoxybenzyloxy)propoxyl]fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny 2-chlormet-

hyl-1,4-dimethoxynaftalenem získá terc.-butylester (3RS,4RS)-3-(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-{4-[3-(2-methoxybenzyloxy)propoxy]fenyl}piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě světležlutého sirupu, MS: 689 $(M + NH_4)^+$.

gg) Obdobným způsobem jako podle příkladu 1(g) se alkylací terc.-butylesteru 3RS,4RS)-3-(7-hydroxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-{4-[3-(thiofen-2-ylmethoxy)propoxy]fenyl}piperidin-1-karbo - xylové kyseliny [příklad 123(s)] (R)-oxiranylmethylesterem toluen-4-sulfonové kyseliny získá směs 1:1 terc.-butylesterů (3R,4R)- a (3S,4S)-3-[(R)-7-oxiranylmethoxynaftalen-2-ylmethoxy]-4-{4-[3-(thiofen-2-ylmethoxy)propoxy]fenyl}piperidin-1-karboxylové kyseliny, MS:660 $(M + H)^+$, v podobě nažloutlého viskosního oleje. Následujícím epoxidovým otevřením, obdobně jako podle příkladu 71(a), morfolinem se získá směs 1:1 terc.-butylesterů (3R,4R)- a (3S,4S)-3-[7-[(R)-2-hydroxy-3-morfolin-4-yl-propoxy]naftalen-2-ylmethoxy]-4-{4-[3-(thiofen-2-ylmethoxy)propoxy]fenyl}piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky MS:747 $(M + H)^+$.

Příklad 124

Odštěpením BOC-skupiny se získají následující sloučeniny:

1) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-{4-[3-(2-methoxyfenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethoxy]fenyl}-3-(4-methylsulfanylbenzyloxypiperidin-1-karboxylové kyseliny bromidem zinečnatým v methylenchloridu se získá (3RS,4RS)-4-{4-[3-(2-methoxyfenyl) - [1,2,4]oxadiazol-5-ylmethoxy]fenyl}-3-(4-methylsulfanylbenzyloxypiperidin v podobě bezbarvého oleje, MS: 518 $(M + H)^+$,

2) z terc.-butylesteru 3-(4-methansulfonylbenzyloxy)-4-{4-[3-(2-methoxyfenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethoxy]fenyl}piperidin-1-karboxylové kyseliny bromidem zinečnatým v methylenchloridu se získá (3RS,4RS)-4-[4-[3-(2-methoxyfenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethoxy]fenyl]-3-(4-methylsulfanylbenzyloxy)piperidin

v podobě béžové pevné látky, MS: 550 (M + H)$^+$,

3) ze směsi terc.-butylesterů (3RS,4RS)-3-[4-[(RS)- a -[(SR)-2,3-dimethoxypropoxy]-8-methoxynaftalen-2-ylmethoxy]-4-(4-[3-(2-methoxyfenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethoxy]fenyl}piperidin-1-karboxylové kyseliny bromidem zinečnatým v methylenchloridu se získá směs (3RS,4RS)-3-[4-[(RS)- a -[(SR)-2,3-dimethoxypropoxy]-8-methoxynaftalen-2-ylmethoxy]-4-(4-[3-(2-methoxyfenyl)-[1,2,4]-oxadiazol-5-ylmethoxy]fenyl}piperidinu v podobě béžové pevné látky, MS: 670 (M + H)$^+$,

4) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy))-4-[4-[3-(2-methoxyfenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethoxy]fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny bromidem zinečnatým v methylenchloridu se získá (3RS,4RS)-3-(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-[3-(2-methoxyfenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethoxy]fenyl]piperidin v podobě béžové pevné látky,
MS: 582 (M + H)$^+$,

5) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy))-4-(4-[3-(3,4,5-trimethoxyfenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethoxy]fenyl}piperidin-1-karboxylové kyseliny bromidem zinečnatým v methylenchloridu se získá (3RS,4RS)-3-(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-[3-(3,4,5-trimethoxyfenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethoxy]fenyl]piperidin v podobě béžové pevné látky, MS: 642 (M + H)$^+$,

6) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(4-methylsulfanylbenzyloxy)-4-[4-[3-thiofen-2-yl-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethoxy]fenyl]-piperidin-1-karboxylové kyseliny bromidem zinečnatým v methylenchloridu se získá (3RS,4RS)-3-(4-methylsulfanylbenzyloxy)-4-[4-[3-thiofen-2-yl-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethoxy]fenyl]piperidin v podobě světle žlutého viskosního oleje,
MS: 494 (M + H)$^+$,

7) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(1,4-dimethoxynaftalen-2-

ylmethoxy))-4-[4-(3-thiofen-2-yl-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethoxy]fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny bromidem zinečnatým v methylenchloridu se získá (3RS,4RS)-3-(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(3-thiofen-2-yl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl - methoxy]fenyl]piperidin v podobě béžové pevné látky, MS: 558 $(M + H)^+$.

8) z terc.-butylesteru 3-[1-(2-methoxyethoxymethoxy)naftalen-2-ylmethoxy]-4-[4-(3-thiofen-2-yl-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethoxy]fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny bromidem zinečnatým v methylenchloridu za současného odštěpení MEM-skupiny se získá (3RS,4RS)-2-[4-[4-[3-thiofen-2-yl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl - methoxy]fenyl]piperidin-3-yloxymethyl]naftalen-1-ol v podobě hnědé pevné látky, MS: 514 $(M + H)^+$,

9) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-[1-(2-methoxyethoxy)naftalen-2-ylmethoxy]-4-[4-(3-thiofen-2-yl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl - methoxy]fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny bromidem zinečnatým v methylenchloridu se získá (3RS,4RS)-3-[1-(2-methoxyethoxy)-naftalen-2-ylmethoxy]-4-[4-(3-thiofen-2-yl-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethoxy]fenyl]piperidinhydrobromid v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 572 $(M + H)^+$,

10) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(3-thiofen-2-yl-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethoxy]fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny trifluoroctovou kyselinou v methylenchloridu se získá (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(3-thiofen-2-yl-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethoxy)fenyl]piperidintrifluoracetát v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 498 $(M + H)^+$,

11) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-furan-2-yl-[1,2,4]-oxadiazol-5-ylmethoxy]fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny trifluoroctovou kyselinou v methylenchloridu se získá (3RS,4RS)-4-[4-(3-furan-2-yl-[1,2,4]oxa-

diazol-5-ylmethoxy)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidintrifluoracetát v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 482 (M + H)$^+$,

12) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-[3-(2-chlorfenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethoxy]fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-piperidin-1-karboxylové kyseliny trifluoroctovou kyselinou v methylenchloridu se získá (3RS,4RS)-4-[4-[3-(2-chlorfenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-yl-methoxy)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-piperidintrifluoracetát v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 526 (M + H)$^+$,

13) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(2-fenyloxazol-5-ylmethoxy)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny bromidem zinečnatým v methylenchloridu se získá (3RS,4RS)-3-(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(2-fenyloxazol-5-ylmethoxy)fenyl]piperidin v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 551 (M + H)$^+$,

14) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(2-fenylthiazol-5-ylmethoxy)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny bromidem zinečnatým v methylenchloridu se získá (3RS,4RS)-3-(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(2-fenylthiazol-5-ylmethoxy)fenyl]piperidin v podobě béžové pevné látky, MS: 567 (M + H)$^+$,

15) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-[1-(2-methoxyethoxy)naftalen-2-ylmethoxy]-4-[4-(3-fenylisoxazol-5-ylmethoxy)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny bromidem zinečnatým v methylenchloridu se získá (3RS,4RS)-3-[1-(2-methoxyethoxy)naftalen-2-ylmethoxy]-4-[4-(3-fenylisoxazol-5-ylmethoxy]fenylpiperidin v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 565 (M + H)$^+$,

16) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(3-fenylisoxazol-5-ylmethoxy)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny bromidem zinečnatým v methylenchloridu

se získá (3RS,4RS)-3-(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(3-fenylisoxazol-5-ylmethoxy)fenyl]piperidin v podobě bezbarvé pevné látky,MS: 551 $(M + H)^+$,

17) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(1-methoxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(3-fenylisoxazol-5-ylmethoxy)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny trifluoroctovou kyselinou v methylenchloridu se získá (3RS,4RS)-3-(1-methoxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(3-fenylisoxazol-5-ylmethoxy)fenyl]piperidintrifluoracetát v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 521 $(M + H)^+$,

BOC-deriváty použité jako výchozí látky se připraví následujícím způsobem:

a) Obdobným způsobem jako podle příkladu 1(g) se alkylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(4-allyloxyfenyl)-3-(hydroxypiperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 86(b) 4-methylthiobenzylchloridem (J. Org. Chem. 53(3), str. 561 až 569, 1988) získá terc.-butylester (3RS,4RS)-4-(4-allyloxyfenyl)-3-(4-methylsulfanylbenzyloxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny, ze kterého odštěpením allylové skupiny bis-(trifenylfosfin)acetátem palladnatým se obdobně jako podle příkladu 152(e) získá terc.-butylester (3RS,4RS)-4-(4-hydroxyfenyl)-3-(4-methylsulfanyl-benzyloxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny. Následnou alkylací 5-brommethyl-3-(2-methoxyfenyl)-[1,2,4]oxadiazolem, obdobně jako podle příkladu 44(e), se získá terc.-butylester (3RS,4RS)-4-{4-[3-(2-methoxyfenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethoxy]fenyl}-3-(4-methylsulfanylbenzyloxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě světle žlutého, viskosního oleje, MS:618 $(M + H)^+$.

b) Obdobným způsobem jako podle příkladu 152(c) se oxidací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-{4-[3-(2-methoxyfenyl)-[1,2,4]-oxadiazol-5-ylmethoxy]fenyl}-3-(4-methylsulfanylbenzyloxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny m-chlorperoxybenzoovou kyselinou získá terc.-butylester (3RS,4RS)-3-(4-methansulfonylbenzyloxy)-4-{4-[3-(2-methoxyfenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethoxy]fe-

nyl)-piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě béžové pevné látky, MS:650 $(M + H)^+$.

c) Obdobným způsobem jako podle příkladu 1(g) se alkylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(4-allyloxyfenyl)-3-(hydroxypiperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 86(b)] (RS)-3-chlormethyl-1-(2,3)-dimethoxypropoxy)-5-methoxynaftalenem získá směs terc.-butylesterů (3RS,4RS)-4-(4-allyloxyfenyl)-3-[4-(RS)- a -[4-(SR)-(2,3)-dimethoxypropoxy)-8-methoxynaftalen-2-ylmetho - xyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny, ze které odštěpením allylové skupiny bis-(trifenylfosfin)acetátem palladnatým se získá, obdobně jako podle příkladu 152(e), směs terc.-butylesterů (3RS,4RS)-3-[4-[(RS) a -[(SR)-(2,3)-dimethoxypropoxy)-8-methoxynaftalen-2-ylmethoxy]-4-(4-hydroxyfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny. Následnou alkylací 5-brommethyl-3-(2-methoxyfenyl)-[1,2,4]oxadiazolem, obdobně jako podle příkladu 44(e), se získá směs terc.-butylesterů (3RS,4RS)-3-[4-[(RS)- a -[(SR)-(2,3)- dimethoxypropoxy)-8-methoxynaftalen-2-ylmethoxy]-4-(4 -[3-(2-methoxyfenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethoxy]fenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě béžové pevné látky, MS:770 $(M + H)^+$.

(RS)-3-Chlormethyl-1-(2,3)-dimethoxypropoxy)-5-methoxynaftalen, použitý jako alkylační činidlo, se připraví následujícím způsobem:

Vodným uhličitanem draselným v ethanolu se zmýdelní ethylester 4-acetoxy-8-methoxynaftalen-2-karboxylové kyseliny (Chem. Pharm. Bull. 19(6), str. 1245 až 1256, 1971) za získání ethylesteru 4-hydroxy-8-methoxynaftalen-2-karboxylové kyseliny, který se získá obdobně, jako podle příkladu 44(e), v přítomnosti uhličitanu draselného (RS)-2,3-dimethoxypropylesterem methansulfonové kyseliny z (RS)-2,3-dimethoxypropan-1-olu způsobem známým z literatury (J. Chem. Soc., str. 450 1931) a alkyluje se za získání ethylesteru (RS)-4-(2,3-dimethoxypropoxy)-8-methoxynaftalen-2-karboxylové kyseliny. Následnou re-

dukcí lithiumaluminiumhydridem, obdobně jako podle příkladu 5(b), se získá (RS)-[4-(2,3-dimethoxypropoxy)-8-methoxynaftalen 2-yl)methanol, který se převede podobně jako podle příkladu 5(c), na (RS)-3-chlormethyl-1-(2,3-dimethoxypropoxy)-5-methoxynaftalen, MS: 324 $(M)^+$.

d) Alkylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-(4-hydroxyfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 152(e)] brommethyl-3-(2-methoxyfenyl)-[1,2,4]oxadiazolem, obdobně jako podle příkladu 44(e), se získá terc.-butylester (3RS,4RS)-3-(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-[3-(2-methoxyfenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmetho - xy]fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 682 $(M + H)^+$.

e) Alkylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-(4-hydroxyfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 152(e)] brommethyl-3-(3,4,5-trimethoxyfenyl)-[1,2,4]oxadiazolem, obdobně jako podle příkladu 44(e), se získá terc.-butylester (3RS,4RS)-3-(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-[3-(3,4,5-trimethoxyfenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethoxy]fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 742 $(M + H)^+$.

f) Alkylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(4-hydroxyfenyl)-3-naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 61(c)] 5-brommethyl-3-(2-chlorfenyl)-[1,2,4]oxadiazolem, obdobně jako podle příkladu 44(e), se získá terc.-butylester (3RS,4RS)-4-[4-[3-(2-chlorfenyl-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethoxy]-fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě žluté pevné látky, MS: 626 $(M + H)^+$.

g) Alkylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(4-hydroxyfenyl)-3-(4-methylsulfanylbenzyloxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny 5-brommethyl-3-thiofen-2-yl-[1,2,4]oxadiazolem, obdobně jako po-

dle příkladu 44(e), se získá terc.-butylester (3RS,4RS)-3-(4-methylsulfanylbenzyloxy)-4-[4-(3-thiofen-2-yl-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethoxy]fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 594 $(M + H)^+$.

h) Alkylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-(4-hydroxyfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 152(e)] 5-brommethyl-3-thiofen-2-yl-[1,2,4]-oxadiazolem, obdobně jako podle příkladu 44(e), se získá terc.-butylester (3RS,4RS)-3-(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-[3-thiofen-2-yl-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethoxy]fenyl]piperi -din-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého, viskosního oleje, MS: 658 $(M + H)^+$.

i) Obdobným způsobem jako podle příkladu 1(g) se alkylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(4-allyloxyfenyl)-3-(hydroxypiperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 86(b) 2-chlormethyl-1-(2-methoxyethoxymethoxy)naftalenem získá terc.-butylester (3RS,4RS)-4-(4-allyloxyfenyl)-3-[1-(2-methoxyethoxymethoxy)-naftalen-2-ylmethoxy]piperidin-1-karboxylové kyseliny, ze kterého se odštěpením alllylové skupiny bis-(trifenylfosfin)acetátem palladnatým získá, obdobně jako podle příkladu 152(e), terc.-butylester (3RS,4RS)-4-[4-hydroxyfenyl]-3-[1,2-methoxyethoxymethoxy)naftalen-2-ylmethoxy]piperidin-1-karboxylové kyseliny. Následnou alkylací 5-brommethyl-3-thiofen-2-yl-[1,2,4]-oxadiazolem, obdobně jako podle příkladu 44(e), se získá terc.-butylester (3RS,4RS)-3-[1-(2-methoxyethoxymethoxy)naftalen-2-ylmethoxy]-4-[4-(3-thiofen-2-yl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl -methoxy]fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého, viskosního oleje, MS:702 $(M + H)^+$.

2-Chlormethyl-1-(2-methoxyethoxymethoxy)naftalen, použitý jako alkylační činidlo, se připraví následujícím způsobem:

(alfa) Roztok 2,3 g (11,4 mmol) methylesteru 1-hydroxynaftalen

2-karboxylové kyseliny v 15 ml suchého tetrahydrofuranu se smísí s 0,51 g (17 mmol) natriumhydridu (80%) a pak za chlazení ledem se přikape 2,13 g 2-methoxyethoxymethylchloridu. Po třech hodinách při teplotě místnosti se roztok protřepe s vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, organická fáze se oddělí, vysuší se síranem sodným a za sníženého tlaku se odpaří. K vyčištění se surový produkt podrobí chromatografii na silikagelu za použití systému 9:1 methylenchlorid/ether jako elučního činidla. Získá se vedle 1,55 g výchozího materiálu 1,2 g methylesteru 1-(2-methoxyethoxymethoxy)naftalen-2-karboxylové kyseliny, MS:290 $(M)^+$.

(beta) Obdobným způsobem jako podle příkladu 5 (b) až (c) se z methylesteru 1-(2-methoxyethoxymethoxy)naftalen-2-karboxylové kyseliny redukcí lithiumaluminiumhydridem připraví [1-(2-methoxyethoxymethoxy)naftalen-2-yl]methanol, který se převede na 2-chlormethyl-1-(2-methoxyethoxymethoxy)naftalen,
MS: 280 $(M)^+$.

j) Alkylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(4-hydroxyfenyl)-3-(1,2-methoxyethoxy)naftalen)-2-ylmethoxy]piperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 122(h)] 5-brommethyl-3-thiofen-2-yl-[1,2,4]oxadiazolem, obdobně jako podle příkladu 44(e), se získá terc.-butylester (3RS,4RS)-3-(1,2-methoxyethoxy)naftalen)-2-ylmethoxy]-4-[4-(3-thiofen-2-yl)-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethoxy)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého, viskosního oleje, MS: 672 $(M + H)^+$.

k) Alkylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(4-hydroxyfenyl)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 61(c)] 5-brommethyl-3-thiofen-2-yl-[1,2,4]oxadiazolem, obdobně jako podle příkladu 44(e), se získá terc.-butylester (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(3-thiofen-2-yl)-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethoxy)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého, viskosního oleje, MS: 597 $(M + H)^+$.

l) Alkylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(4-hydroxyfenyl)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 61(c)] 5-brommethyl-3-furan-2-yl-[1,2,4]oxadiazolem, obdobně jako podle příkladu 44(e), se získá terc.-butylester (3RS,4RS)-4-[4-(3-furan-2-yl-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethoxy)fe - nyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny, v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 582 $(M + H)^+$.

m) Alkylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-(4-hydroxyfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 152(e)] 4-chlormethyl-2-fenyloxazolem (Arch. Pharmazie 425, 1971), obdobně jako podle příkladu 44(e), se získá terc.-butylester (3RS,4RS)-3-(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(2-fenyloxazol-5-ylmethoxy)fenyl]piperidin-1 - karboxylové kyseliny, v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 651 $(M + H)^+$.

n) Alkylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(1,4-dimethoxynaftalen-2- ylmethoxy)-4-(4-hydroxyfenyl)piperidin-1- karboxylové kyseliny [příklad 152(e)] 4-chlormethyl-2-fenylthiazolem (Chem. Ber. str. 2887, 1961), obdobně jako podle příkladu 44(e), se získá terc.-butylester (3RS,4RS)-3-(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(2-fenylthiazol-5-ylmethoxy)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě světle žluté pevné látky, MS: 667 $(M + H)^+$.

m) Výsledkem alkylace terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(1,4-dimethoxynaftalen-2- ylmethoxy)-4-(4- hydroxyfenyl)piperidin-1 - karboxylové kyseliny [příklad 152(e)] 4-chlormethyl-2-fenyloxadiazolem (Arch.Pharmazie 425, 1971), obdobně jako podle příkladu 44(e), je terc.-butylester (3RS,4RS)-3-(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(2-fenyloxazol-5-ylmethoxy)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 651 $(M + H)^+$.

n) Alkylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(1,4-dimethoxynafta-

len-2-ylmethoxy)-4-(4-hydroxyfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 152(e)] 4-chlormethyl-2-fenylthiazolem (Chem. Ber. str. 2887, 1961), obdobně jako podle příkladu 44(e), se získá terc.-butylester (3RS,4RS)-3-(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(2-fenylthiazol-5-ylmethoxy)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny, v podobě světle žluté pevné látky, MS: 667 $(M + H)^+$.

o) Obdobným způsobem jako podle příkladu 1(g) se alkylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(4-allyloxyfenyl)-3-(hydroxypiperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 86(b)] (RS)-3-chlormethyl-1-(2-methoxyethoxy)naftalenem [příklad 122(h)] získá terc.-butylester (3RS,4RS)-4-(4-allyloxyfenyl)-3-[1-(2-methoxyethoxy)naftalen-2-ylmethoxy]piperidin-1-karboxylové kyseliny, ze které odštěpením alllylové skupiny bis-(trifenylfosfin)palladium(II)diacetátem vznikne obdobně jako podle příkladu 152(e) směs terc.-butylesterů (3RS,4RS)-4-(4-hydroxyfenyl)-3-[1-(2-methoxyethoxynaftalen-2-ylmethoxy]piperidin-1-karboxylové kyseliny. Následnou alkylací 3-fenylisoxazol-5-ylmethylesterem, obdobně jako v příkladu 44(e), se získá terc.-butylester (3RS-4RS)-3-[1-(2-methoxyethoxy)naftalen-2-ylmethoxy]-4-(4-[3-fenylisoxazol-5-ylmethoxy)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky, MS:665 $(M + H)^+$.

p) Obdobným způsobem jako podle příkladu 44(e) se alkylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-hydroxy-4-(4-hydroxyfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 46(b) 3-fenylisoxazol-5-ylmethylesterem methansulfonové kyseliny získá terc.-butylester (3RS,4RS)-3-hydroxy-4-[4-(3-fenylisoxazol)-5-ylmethoxy)-fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny, jehož další alkylací 2-chlormethyl-1,4-dimethoxynaftalenem (J.Org.Chem.48(19), str. 2365-3268, 1983) se získá, obdobně jako podle příkladu 1(g), terc.-butylester (3RS,4RS)-3-(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(3-fenylisoxazol-5-ylmethoxy)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny, v podobě bezbarvé pevné látky, MS:651 $(M + H)^+$.

q) Alkylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-hydroxy-4-[4-(3-fenylisoxazol-5-ylmethoxy)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny 1-methoxy-2-brommethylnaftalenem [příklad 7(f)], obdobně jako podle příkladu 1(g), se získá terc.butylester (3RS,4RS)-3-(1-methoxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-(3-fenylisoxazol-5-ylmethoxy)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky, MS:621 $(M + H)^+$.

Substituované 5-brommethyl-[1,2,4]oxadiazoly, použité jako alkylační činidla:
5-brommethyl-3-(2-methoxyfenyl)-[1,2,4]oxadiazolu
5-brommethyl-3-(3,4,5-trimethoxyfenyl)-[1,2,4]oxadiazolu
5-brommethyl-3-(2-chlorfenyl)-[1,2,4]oxadiazolu
5-brommethyl-3-thiofen-2-yl-[1,2,4]oxadiazolu
5-brommethyl-3-furan-2-yl-[1,2,4]oxadiazolu
se připravují způsobem popsaným v J. Med. Chem. 26, str. 2174 až 2183 (1986).

3-Fenylisoxazol-5-ylmethylester methansulfonové kyseliny, používaný jako alkylační reakční činidlo, se připravuje následujícím způsobem:

(alfa) Do roztoku 1,21 g benzaldehydoximu v 10 ml methylenchloridu se při teplotě -30 °C přidá 1,47 g (11 mmol) N-chlorsukcinimidu. Po dvou hodinách se přikape roztok 1,0 g triethylaminu a 1,4 g (RS)-tetrahydro-2-(2-propynyloxy)-2H-pyranu v 5 ml mezthylenchloridu. Reakční směs se míchá po dobu pěti hodin při teplotě místnosti, pak se rozpouštědlo oddestiluje a surový produkt se vyčistí chromatografií na silikagelu s použitím methylenchloridu jako elučního činidla. Získá se 1,8 g (RS)-3-fenyl-5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-isoxazolu v podobě bezbarvé kapaliny, MS: 259 $(M)^+$.

(beta) Následné odštěpení THP-skupiny se provádí způsobem podle příkladu 53(c). Získaný (3-fenylisoyazol-5-yl)methanol se

převede na 3-fenylisoxazol-5-ylmethylesteru methansulfonové kyseliny způsobem známým z literatury a získá se v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 253 $(M)^+$.

Příklad 125

a) Za míchání při teplotě místnosti se do suspense 13,32 g (0,1 mol) (E)-3-(4-pyridyl)-2-propenalu (Tetrahedron Letters 26, str. 6447, 1985) a 19,92 g (0,1 mol) 2-(fenylsulfonyl)acetamidu (Synthesis 56, 1987) ve 300 ml ethanolu přikape během 15 minut 20 ml roztoku Tritonu B (40% v methanolu). Směs se míchá 16 hodin při teplotě místnosti a míchá se 90 minut při teplotě zpětného toku. Po vychladnutí se smísí se 100 ml ledové kyseliny octové a udržuje se 2,5 hodiny na teplotě zpětného toku. Směs se zahustí ve vakuu vodní vývěvy, smísí se s 200 ml vody a pak s 16,4 g (0,2 mol) octanmu sodného a znovu se zahustí. Zbytek se vyjme do methylenchloridu, zfiltruje se, filtrát se zahustí a takto získaný zbytek se nechá vykrystalovat z isopropanolu. Vznikne 3,9 g (23 % teorie) 1H-[4,4´]bipyridin-2-onu v podobě světležlutých krystalů o teplotě tání 263-265 °C.

b) So suspenze 9,0 g (52,3 mmol) 1H-[4,4´]bipyridin-2-onu ve 150 ml N,N-dimethylformamidu se přidá 15 ml methyljodidu a reakční směs se míchá po dobu 20 hodin při teplotě místnosti. Přikape se 300 ml etheru, vytvořená sraženina se odfiltruje, promyje se etherem a vysuší se ve vysokém vakuu. Získá se 15,8 g (96 % teorie) 1-methyl-4-(2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)pyridiniumjodidu v podobě slabě žlutých krystalů o teplotě tání 264 až 266 °C.

c) Suspenduje se 5,3 g (16,9 mmol) 1-methyl-4-(2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)pyridiniumjodidu ve 100 ml methanolu a v prostředí argonu se při teplotě místnosti se smíchá po částech s 1,1 g (29 mmol) natriumborhydridu. Reakční směs se zahřívá

pod zpětným chladičem po dobu pěti hodin a zahustí se ve vakuu vodní vývěvy. Získaný zbytek se rozdělí mezi nasycený roztok chloridu sodného a systém methylenchlorid/methanol (9:1), spojené methylenchloridové fáze se vysuší síranem hořečnatým a zahustí se. Překrystalováním zbytku ze systému methanol/ethylacetát se získá 2,7 g (84 % teorie) 1'-methyl-1',2',3',6'-tetrahydro-1H-[4,4']bipyridin-2-on v podobě slabě žlutých krystalů o teplotě tání 250 až 252 °C.

d) Suspenduje se 0,88 g (4,6 mmol) 1',2',3',6'-tetrahydro-1H-[4,4']bipyridin-2-onu, 180 mg (2,4 mmol) lithiumkarbonátu a 2 g molekulového síta (0,4 nm) ve 20 ml 1,2-dichlorethanu, smísí se s 1,1 ml (10 mmol) 1-chlorethylesteru chlormravenčí kyseliny a vaří se po dobu 18 hodin pod zpětným chladičem. Reakční směs se odpaří ve vakuu vodné vývěvy, a míchá se s 2,2 g (10 mmol) di-terc.-butyldikarbonátu a 2 g (24 mmol) natriumhydrogenkarbonátu v 60 ml systému dioxan/voda (2:1) po dobu 18 hodin při teplotě místnosti. Opět se zahustí ve vakuu vodní vývěvy a získaný zbytek se rozdělí mezi methylenchlorid a 0,1 kyselinu chlorovodíkovou. Spojené methylenchloridové fáze se vysuší síranem hořečnatým a překrystalují se z etheru. Získá se 0,24 g (19 % teorie) terc.-butylesteru 2'-oxo-1',2',3,6-tetrahydro-2H-[4,4']bipyridin-1-karboxylové kyseliny v podobě nažloutlé pevné látky, MS:277 $(M+H)^+$.

e) 0,50 g (1,8 mmol) terc.-butylesteru 2'-oxo-1',2',3,6-tetrahydro-2H-[4,4']bipyridin-1-karboxylové kyseliny, 0,50 g (2,5 mmol) (2-bromethoxy)benzenu a 0,35 g (2,5 mmol) uhličitanu draselného v 6 ml acetonitrilu se zahříváním udržuje po dobu 20 hodin na teplotě 75 °C. Reakční směs se zahustí ve vakuu vodní vývěvy a získaný zbytek se rozdělí mezi vodu a methylenchlorid. Spojené methylenchloridové fáze se vysuší síranem hořečnatým a zahustí se. Surový produkt se chromatografuje na silikagelu za použití jako elučního činidla systému methylenchlorid/ethylacetát (1:1). Získá se 0,41 g (58 % teorie) terc.-butylesteru 2'-oxo-1'-(2-fenoxyethyl)-1',2',3,6-tetrahydro-2H-

[4,4']bipyridin-1-karboxylové kyseliny v podobě amorfní nažloutlé pevné látky, MS:397 $(M+H)^+$.

f) Rozpustí se 0,20 g (0,5 mmol) terc.-butylesteru 2'-oxo-1'-(2-fenoxyethyl)-1',2',3,6-tetrahydro-2H-[4,4']bipyridin-1-karboxylové kyseliny v 5 ml 1,2-dimethoxyethanu a smíchá se s 1,5 ml 1 molárního roztoku boranu v tetrahydrofuranu a míchá se po dobu 48 hodin na teplotě místnosti. Přidá se další 1 ml 1 molárního roztoku boranu v tetrahydrofuranu a míchá se po dobu dalších 60 hodin na teplotě místnosti. Nakonec se za chlazení ledem přidá 2,5 ml 50% vodného roztoku hydroxidu draselného a následně 2,5 ml 30% vodného roztoku peroxidu vodíku a reakční směs se po dobu dvou hodinnu vaří pod zpětným chladičem. Reakční směs se rozdělí mezi vodu a methylenchlorid. Spojené methylenchloridové fáze se vysuší síranem hořečnatým a zahustí se. Surový produkt se chromatografuje na silikagelu za použití jako elučního činidla systému methylenchlorid/methanol (95:5). Získá se 23 mg (11 % teorie) terc.-butylesteru (3RS-4RS)-3-hydroxy-2'-oxo-1'-(2-fenoxyethyl)-3,4,5,6,1',2'-hexahydro-2H-[4,4']bipyridin-1-karboxylové kyseliny v podobě amorfní nažloutlé pevné látky, MS:414 $(M)^+$.

g) Roztok 22 mg (0,051 mmol) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-hydroxy-2'-oxo-1'-(2-fenoxyethyl)-3,4,5,6,1',2'-hexahydro-2H-[4,4']bipyridin-1-karboxylové kyseliny a 15 mg (0,068 mmol) 2-brommethylnaftalenu v 0,5 ml dimethylformamidu se smíchá se 4,0 mg (0,083 mmol) natriumhydridu (50% disperze v bílém oleji) a reakční směs se míchá po dobu 0,5 hodin při teplotě místnosti. Reakční směs se rozdělí mezi vodu a ether. Spojené etherové fáze se vysuší síranem hořečnatým a zahustí se ve vakuu vodní vývěvy. Surový produkt se chromatografuje na silikagelu za použití jako elučního činidla systému methylenchlorid/methanol (95:5). Získá se 20 mg (71 % teorie) terc.-butylesteru (3'RS,4'RS)-3'-(naftalen-2-ylmethoxy)-1-(2-fenoxyethyl)-1'-2',3',4',5',6'-hexahydro-1H-[4,4']bipyridin-2-on-1'-karboxylo-

vé kyseliny v podobě amorfní nažloutlé pevné látky, MS:555 $(M+H)^+$.

h) Rozpustí se 20 mg (0,036 mmol) terc.-butylesteru (3'RS,4'RS)-3'-(naftalen-2-ylmethoxy)-1-(2-fenoxyethyl)-1',2'-3',4',5',6'-hexahydro-1H-[4,4']bipyridin-2-on-1'-karboxylové kyseliny ve 3 ml methylenchloridu, smíchá se se 40 mg (0,18 mmol) bezvodého bromidu zinečnatého a reakční směs se míchá po dobu tří hodin při teplotě místnosti. Reakční směs se vlije do vodného roztoku uhličitanu sodného a extrahuje se methylenchloridem. Spojené methylenchloridové fáze se vysuší síranem hořečnatým a zahustí se a získaný surový produkt se chromatografuje na silikagelu za použití jako elučního činidla systému methylenchlorid/methanol (9:1). Získá se 5,8 mg (35 % teorie) terc.-butylesteru (3'RS,4'RS)-3'-(naftalen-2-ylmethoxy)-1-(2-fenoxyethyl)-1',2',3',4',5',6'-hexahydro-1H-[4,4']bipyridin-2-onu v podobě amorfní nažloutlé pevné látky, MS:455 $(M+H)^+$.

Příklad 126

a) Rozpustí se 41 g (0,173 mmol) 2,5-dibrompyridinu a 20,1 g (0,173 mmol) 3-fenyl-1-propinu v prostředí argonu a za vyloučení vlhkosti ve 450 ml triethylminu, za chlazení ledem se smíchá se 740 mg (3,88 mmol) jodidu měďného a 2,7 g (3,88 mmol) bis(trifenylfosfinchloridu palladnatého a po dobu jedné hodiny se míchá při teplotě 0 až 5 °C. Reakční směs se vlije do ledové vody a extrahuje se methylenchloridem. Spojené methylenchloridové fáze se vysuší síranem hořečnatým a zahustí se a získaný surový produkt se chromatografuje na silikagelu za použití jako elučního činidla jednou methylenchloridu a jednou systému hexan/ethylacetát (9:1). Získá se 27 g (57 % teorie) 5-brom-2-(3-fenylprop-1-inyl)pyridinu v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 271, 273 $(M)^+$.

b) Rozpustí se 17 g (0,062 mmol) 5-brom-2-(3-fenylprop-1-in-

yl)pyridinu v 300 ml ethanolu, smíchá se se 150 mg oxidu platiny a hydrogenuje se po dobu jedné hodiny v prostředí vodíku. Reakční směs se zfiltruje přes 0,8 µm celulózový filtr a zahustí se ve vakuu vodní výměny. Surový produkt se chromatografuje na silikagelu za použití jako elučního činidla methylenchloridu. Získá se 5,2 g (30 % teorie) 5-brom-2-(3-fenylpropyl)pyridinu v podobě nažloutlého oleje, MS:171, 173 (M-vinylbenzol)$^+$.

c) Do 21,5 ml (0,152 mol) diisopropylaminu, rozpuštěného ve 145 ml tetrahydrofuranu, se v prostředí argonu a za vyloučení vlhkosti přikape 100 ml 1,6 molárního roztoku n-butyllithia v hexanu (přibližně 0,16 mol) tak, aby teplota nestoupla nad -70 °C. Přikape se v průběhu 45 minut 29 g (0,145 mmol) terc.-butylesteru 4-piperidon-1-karboxylové kyseliny, rozpuštěného ve 145 ml tetrahydrofuranu, přičemž se teplota udržuje na -70 °C. Míchá se po dobu 10 minut právě při této teplotě a přikape se v průběhu 30 minut roztok 56 g (0,157 mol) N-fenyl-bis(trifluormethansulfonamid)u ve 145 ml tetrahydrofuranu tak, aby opět teplota nestoupla nad -70 °C. Reakční směs se nechá ohřát na teplotu 0 °C a míchá se při této teplotě ještě po dobu tří hodin. Reakční roztok se zahustí při teplotě 40 °C ve vakuu vodní výměny a takto získaný zbytek se chromatografuje na zásaditém Aloxu za použití jako elučního činidla systému hexan/ethylacetát (9:1). Získá se 41 g (85 % teorie) terc.-butylesteru 4-trifluormethylsulfonyloxy-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje, MS:332 (M+H)$^+$.

d) Suspenduje se 1,05 g (3,8 mmol) 5-brom-2-(3-fenylpropyl)-pyridinu, 1,12 ml (5,4 mmol) hexamethyldistannanu, 100 mg (0,086 mmol) tetrakis(trifenylfosfin)palladia, 3 g molekulového síta (0,4 nm) a několik krystalů 2,6-di-terc.-butyl-p-kresolu v 15 ml dioxanu a reakční směs se míchá v prostředí argonu po dobu tří hodin při teplotě 100 °C. Reakční směs se zfiltruje, zahustí se ve vakuu vodní výměny a takto získaný

zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití jako elučního činidla systému hexan/ethylacetát (3:1). Získá se 0,93 g (68 % teorie) 2-(3-fenylpropyl)-5-trimethylstannylpyridinu v podobě nažloutlého oleje, MS: 362 $(M+H)^+$.

e) Suspenduje se 0,93 g (2,6 mmol) 2-(3-fenylpropyl)-5-trimethylstannylpyridinu, 0,9 g (2,7 mmol) terc.-butylesteru 4-trifluormethylsulfonyloxy-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-karboxylové kyseliny, 0,345 g (8,0 mmol) chloridu lithného, 100 mg (0,086 mmol) tetrakis(trifenylfosfin)palladia, 3 g molekulového síta (0,4 nm) a několik krystalů 2,6-di-terc.-butyl-p-kresolu ve 40 ml 1,2-dimethoxyethanu a reakční směs se míchá v prostředí argonu po dobu osm hodin pod zpětným chladičem. Reakční směs se zfiltruje, zahustí se ve vakuu vodní výměvy a takto získaný zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití jako elučního činidla systému methylenchlorid/ether (3:2). Získá se 0,411 g (42 % teorie) terc.-butylesteru 6-(3-fenylpropyl)-3'-6'-dihydro-2'H-[3,4']bipyridin-1'-karboxylové kyseliny v podobě nažloutlého oleje, MS: 379 $(M+H)^+$.

f) Rozpustí se 0,587 g (1,55 mmol) terc.-butylesteru 6-(3-fenylpropyl)-3',6'- dihydro-2'H-[3,4']bipyridin-1'-karboxylové kyseliny v 8 ml 1,2-dimethoxyethanu, smíchá se s 6 ml 1 molárního roztoku boranu v tetrahydrofuranu a míchá se v baňce uzavřené teflonovou zátkou po dobu čtyr hodin při teplotě 60 až 65 °C. Přidá se dalších 3 ml 1 molárního roztoku boranu v tetrahydrofuranu a po 24 hodinách dalších 2,2 ml 1 molárního roztoku boranu v tetrahydrofuranu a míchá se celkem 48 hodin při teplotě 60 až 65 °C. Nakonec se za chlazení ledem přidá 7,0 ml 50% vodného roztoku hydroxidu draselného a 6,0 ml 30% vodného roztoku peroxidu vodíku a reakční směs se míchá po dobu dvou hodin pod zpětným chladičem. Reakční směs se rozdělí mezi vodu a methylenchlorid. Spojené methylenchloridové fáze se vysuší síranem hořečnatým a zahustí se a získaný surový produkt se chromatografuje na silikagelu za použití jako elučního činidla

systému ether/methanol (99:1). Získá se 211 mg (34 % teorie) terc.-butylesteru (3'RS,4'RS)-3'-hydroxy-6-(3-fenylpropyl)-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridin-1'-karboxylové kyseliny v podobě amorfní, bezbarvé pevné látky, MS:397 $(M+H)^+$.

g) Obdobným způsobem jako podle příkladu 125 (g) se získá z terc.-butylesteru (3'RS,4'RS)-3'-hydroxy-6-(3-fenylpropyl)-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridin-1'-karboxylové kyseliny reakcí s 2-brommethylnaftalenem terc.-butylester (3'RS-4'RS)-3'-(naftalen-2-ylmethoxy)-6-(3-fenylpropyl)-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridin-1'-karboxylové kyseliny v podobě amorfní, bezbarvé pevné látky, MS: 537 $(M+H)^+$.

h) Obdobným způsobem jako podle příkladu 125 (h) se získá z terc.-butylesteru (3'RS,4'RS)-3'-(naftalen-2-ylmethoxy)-6-(3-fenylpropyl)-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridin-1'-karboxylové kyseliny odštěpením skupiny BOC bezvodým bromidem zinečnatým terc.-butylester (3'RS,4'RS)-3'-(naftalen-2-ylmethoxy)-6-(3-fenylpropyl)-1',2',3',4',5',6'-hexahydro-[3,4']bipyridin-1'-karboxylové kyseliny v podobě amorfní, bezbarvé pěny, MS: 437 $(M+H)^+$.

Příklad 127

a) Rozpustí se 1,24 g (5,7 mmol) 5-brom-2-(3-hydroxypropyl)pyridinu (J. Org. Chem. 53, str. 386, 1988) ve 4 ml N,N-dimethylformamidu, smíchá se s 0,7 ml (5,9 mmol) benzylbromidu a následně s 285 mg (přibližně 5,9 mmol) suspenze natriumhydridu (50% v minerálním oleji a míchá se po dobu 90 minut při teplotě místnosti v prostředí argonu. Reakční roztok se rozdělí mezi vodu a methylenchlorid. Spojené methylenchloridové fáze se vysuší síranem hořečnatým, zfiltrují se a zahustí se ve vakuu vodní vývěvy. Získaný surový produkt se chromatografuje na silikagelu za použití jako elučního činidla systému ether/methylenchlorid (5:95). Získá se 1,57 g (90 % teorie) 2-(3-benzyloxypropyl)-5-brompyridinu v podobě nažloutlého oleje.

b) Suspenduje se 1,57 g (5,1 mmol) 2-(3-benzyloxypropyl)-5-brompyridinu, 1,6 ml (7,5 mmol) hexamethyldistannanu, 150 mg (0,129 mmol) tetrakis(trifenylfosfin)palladia, 3 g molekulového síta (0,4 nm) a několik krystalů 2,6-di-terc.-butyl-p-kresolu v 18 ml dioxanu a reakční směs se míchá v prostředí argonu po dobu 2,5 hodin při teplotě 100 °C. Reakční směs se zfiltruje, zahustí se ve vakuu vodní výměny a takto získaný zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití jako elučního činidla systému hexan/ethylacetát (3:1). Získá se 1,43 g (72 % teorie) 2-(3-benzyloxypropyl)-5-trimethylstannanylpyridinu v podobě nažloutlého oleje, MS: 392 $(M+H)^+$.

c) Suspenduje se 1,43 g (3,66 mmol) 2-(3-benzyloxypropyl)-5-trimethylstannanylpyridinu, 1,32 g (4 mmol) terc.-butylesteru 4-trifluormethylsulfonyloxy-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-karboxylové kyseliny [příklad 126 c)], 0,477 g (11,3 mmol) chloridu lithného, 150 mg (0,129 mmol) tetrakis(trifenylfosfin)palladia, 3 g molekulového síta (0,4 nm) a několik krystalů 2,6-di-terc.-butyl-p-kresolu ve 40 ml 1,2-dimethoxyethanu a reakční směs se míchá v prostředí argonu po dobu osm hodin pod zpětným chladičem. Reakční směs se zfiltruje, zahustí se ve vakuu vodní výměny a takto získaný zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití jako elučního činidla systému methylenchlorid/ether (1:1). Získá se 0,903 g (60 % teorie) terc.-butylesteru 6-(3-fenylpropyl)-3,'6'-dihydro-2'H-[3,4']bipyridin-1'-karboxylové kyseliny v podobě nažloutlého oleje, MS: 409 $(M+H)^+$.

d) Rozpustí se 0,115 g (0,28 mmol) terc.-butylesteru 6-(3-fenylpropyl)-3,'6'-dihydro-2'H-[3,4']bipyridin-1'- karboxylové kyseliny v 1 ml 1,2-dimethoxyethanu, smíchá se s 1 ml 1 molárního roztoku boranu v tetrahydrofuranu a míchá se 96 hodin při teplotě místnosti. Nakonec se za chlazení ledem přidá 1,0 ml 50% vodného roztoku hydroxidu draselného a 1,0 ml 30% vodného roztoku peroxidu vodíku a reakční směs se zahřívá po dobu dvou hodin pod zpětným chladičem. Reakční směs se rozdělí mezi vodu

a methylenchlorid. Spojené methylenchloridové fáze se vysuší síranem hořečnatým a zahustí se. Získá se 105 mg (88 % teorie) terc.-butylesteru (3'RS,4'RS)-6-(3-benzyloxypropyl)-3'-hydroxy-3'-4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridin-1'-karboxylové kyseliny v podobě nažloutlého oleje, kterého se používá v následujícím stupni.

e) Obdobným způsobem jako podle příkladu 125 (g) se získá z terc.-butylesteru (3'RS,4'RS)-6-(3-benzyloxypropyl)-3'-hydroxy-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridin-1'-karboxylové kyseliny reakcí s 2-brommethylnaftalenem se získá terc.-butylester (3'RS,4'RS)-6-(3-benzyloxypropyl)-3'-(naftalen-2-ylmethoxy)-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridin-1'-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje, MS: 568 $(M+H)^+$.

f) Obdobným způsobem jako podle příkladu 125 (h) se získá z terc.-butylesteru (3'RS,4'RS)-6-(3-benzyloxypropyl)-3'-(naftalen-2-ylmethoxy)-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridin-1'-karboxylové kyseliny odštěpením skupiny BOC bezvodým bromidem zinečnatým terc.-butylester (3'RS,4'RS)-6-(3-benzyloxypropyl)-3'-(naftalen-2-ylmethoxy)-1',2',3',4',5',6'-hexahydro-[3-4']bipyridin-1'-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje, MS: 467 $(M+H)^+$.

Příklad 128

a) Do 104 ml (1,0 mol) benzylalkoholu rozpuštěného ve 175 ml N,N-dimethylformamidu se vnese po částech při teplotě maximálně 30 °C 19 g dispeze natriumhydridu (50% v oleji, 0,38 mol) a míchá se po dobu dvou hodin při teplotě místnosti. Přikape se 46,4 g (0,183 mol) 5-brom-2-(2-trimethylsilyl)ethinylpyridinu (J. Org. Chem. 53, str. 386, 1988) v 50 ml N,N-dimethylformamidu v inertním prostředí v průběhu 10 minut a po dobu dvou hodin se míchá při teplotě místnosti. Reakční směs se vlije do 1000 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného

a extrahuje se etherem. Spojené etherové fáze se promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým, zfiltrují se a zahustí se ve vakuu vodní vývěvy a takto získaný zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití jako elučního činidla systému methylenchlorid/ether (99:1). Získá se 19,5 g (37 % teorie) (E)-2-(2-benzyloxyvinyl)-5-brompyridinu v podobě nažloutlé pevné látky.

b) Rozpustí se 17,5 g (0,0603 mol) (E)-2-(2-benzyloxyvinyl)-5-brompyridinu v 650 ml toluenu, smíchá se s přibližně 3 g Raneyova niklu (vlhkého, promytého methanolem a toluenem) a po dobu 72 hodin se míchá v prostředí vodíku při teplotě místnosti. V této době se ještě přidá třikrát totéž množství Raneyova niklu. Filtruje se přes vrstvu Dicalitu, zahustí ve ve vakuu vodní vývěvy a surový produkt se chromatografuje na silikagelu za použití jako elučního činidla systému methylenchlorid/ether (95:5). Získá se 13,2 g (75,4 % teorie) 2-(2-benzyloxyethyl)-5-brompyridinu v podobě načervenalé pěny, MS: 292, 294 $(M+H)^+$.

c) Obdobně jako podle příkladu 127 (b) až (d) se z 2-(2-benzyloxyethyl)-5-brompyridinu přes 2-(2-benzyloxyethyl)-5-trimethylstannanylpyridin [nažloutlý olej, MS: 362 $(M-CH_3)^+$] jakož i terc.-butylester 4-trifluormethylsulfonyloxy-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-karboxylové kyseliny a terc.-butylester 6-(2-benzyloxyethyl)-3',6'-dihydro-2'H-[3,4']bipyridin-1'-karboxylové kyseliny [bezbarvý olej, MS: 395 $(M+H)^+$] získá terc.-butylester (3'RS,4'RS)-6-(2-benzyloxyethyl)-3'-hydroxy-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridin-1'-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 413 $(M+H)^+$.

d) Obdobným způsobem jako podle příkladu 125 (g) se z terc.-butylesteru (3'RS,4'RS)-6-(2-benzyloxyethyl)-3'-hydroxy-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridin-1'-karboxylové kyseliny reakcí s 2-brommethylnaftalenem získá terc.-butylester (3'RS,4'RS)-6-(2-benzyloxyethyl)-3'-(naftalen-2-ylmethoxy)-

3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridin-1'-karboxylové kyseliny v podobě amorfní bezbarvé pevné látky, MS: 553 $(M+H)^+$.

e) Obdobným způsobem jako podle příkladu 125 (h) se z terc.-butylesteru (3'RS,4'RS)-6-(2-benzyloxyethyl)-3'-(naftalen-2-ylmethoxy)-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridin-1'-karboxylové kyseliny odštěpením skupiny BOC bezvodým bromidem zinečnatým získá terc.-butylester (3'RS,4'RS)-6-(2-benzyloxyethyl)-3'-(naftalen-2-ylmethoxy)-1',2',3',4',5',6'-hexahydro-[3,4']bipyridin-1'-karboxylové kyseliny v podobě béžové gumy, MS: 453 $(M+H)^+$.

Příklad 129

a) Obdobně jako podle příkladu 127 (b) až (d) se z 5-(brom-2-methylsulfanylpyrimidinu (J. Chem. Soc. str. 3129, 1953) přes 2-methylsulfanyl-5-trimethylstannanylpyrimidin (nažloutlý olej) jakož také přes terc.-butylester 4-trifluormethylsulfonyloxy-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-karboxylové kyseliny a terc.-butylester 4-(2-methylsulfanylpyrimidin-5-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-karboxylové kyseliny [nažloutlá pevná látka, MS: 308 $(M-H)^+$] získá terc.-butylester (3RS,4RS)-3-hydroxy-4-(2-methylsulfanylpyrimidin-5-yl)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě nažloutlé amorfní pevné látky, MS: 326 $(M+H)^+$.

b) Obdobným způsobem jako podle příkladu 125 (g) se z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-hydroxy-4-(2-methylsulfanylpyrimidin-5-yl)piperidin-1-karboxylové kyseliny reakcí s 2-brommethylnaftalenem získá terc.-butylester (3RS,4RS)-4-(2-methylsulfanylpyrimidin-5-yl)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě amorfní nažloutlé pevné látky, MS: 466 $(M+H)^+$.

c) Rozpustí se 0,138 g (0,296 mmol) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(2-methylsulfanylpyrimidin-5-yl)-3-(naftalen-2-yl-

methoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v 5 ml methylenchloridu, smísí se s 0,113 g (přibližně 0,46 mmol) m-chlorperoxybenzoové kyseliny (přibližně 70%), míchá se po dobu tří hodin při teplotě místnosti, smísí se s dalšími 0,050 g (přibližně 0,20 mmol) m-chlorperoxybenzoové kyseliny a dále se míchá po dobu 16 hodin při teplotě místnosti. Reakčnmí směs se rozdělí mezi methylenchlorid a nasycený roztok uhličitanu sodného, spojené methylenchloridové fáze se vysuší síranem hořečnatým, zfiltrují se a zahustí se ve vakuu vodní vývěvy. Takto získaný zbytek se překrystaluje z etheru. Získá se 0,102 g (69 % teorie) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(2-methylsulfonylpyrimidin-5-yl)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 498 $(M+H)^+$.

d) Předloží se 0,027 g (0,24 mmol) terc.-butylátu draselného v 1 ml tetrahydrofuranu a při 0 °C se přikape 0,038 g (0,22 mmol) 3-benzyloxypropanolu, rozpuštěného v 0,5 ml tetrahydrofuranu. Míchá se po dobu 15 minut při teplotě 0 °C a při této teplotě se přikape 0,098 g (0,20 mmol) terc.-butylesteru (3RS-4RS)-4-(2-methylsulfonylpyrimidin-5-yl)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny, rozpuštěného v 1 ml tetrahydrofuranu a reakční směs se míchá se po dobu 18 hodin při teplotě místnosti. Reakční směs se vlije do ledové vody a extrahuje se etherem. Spojené etherové fáze se promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného vysuší se síranem hořečnatým, zfiltrují se a zahustí se ve vakuu vodní vývěvy. Zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití jako elučního činidla systému methylenchlorid/methanol (95:5). Získá se 0,076 g (66 % teorie) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[2-(3-benzyloxypropoxy)-pyrimidin-5-yl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 585 $(M+H)^+$.

e) Obdobným způsobem jako podle příkladu 125 (h) se z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[2-(3-benzyloxypropoxy)pyrimidin-5-yl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny od-

štěpením BOC skupiny bezvodým bromidem zinečnatým získá 2-(3-benzyloxypropoxy)-5-](3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-4-yl]pyrimidin v podobě nažloutlé gumy, MS: 485 $(M+H)^+$.

Příklad 130

a) Rozpustí se 0,90 g (2,18 mmol) terc.-butylesteru (3'RS-4'RS)-6-(2-benzyloxyethyl)-3'-hydroxy-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']-bipyridin-1'-karboxylové kyseliny [příklad 128c)] v 15 ml tetrahydrofuranu, smísí se s 0,3 ml kyseliny octové a 250 mg palladia na uhlí (10%) a reakční směs se míchá v prostředí vodíku po dobu 14 dní. Zfiltruje se přes 0,18 µm celulózový filtr a zahustí se ve vakuu vodní vývěvy. Zbytek se rozdělí mezi methylenchlorid a nasycený roztok uhličitanu sodného, spojené methylenchloridové fáze se vysuší síranem hořečnatým, zfiltrují se a zahustí se ve vakuu vodní vývěvy. Zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití jako elučního činidla systému methylenchlorid/methanol (95:5). Získá se 0,555 g (80 % teorie) terc.-butylesteru (3'RS,4'RS)-3'-hydroxy-6-(2-hydroxyethyl)-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']-bipyridin-1'-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé gumy, MS: 323 $(M+H)^+$.

b) Předloží se 0,46 g (1,43 mmol) terc.-butylesteru (3'RS-4'RS)-3'-hydroxy-6-(2-hydroxyethyl)-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']-bipyridin-1'-karboxylové kyseliny, 0,18 g (1,5 mmol) 4-dimethylaminopyridinu a 0,32 ml (2,2 mmol) triethylaminu v 5 ml methylenchloridu a smísí se s 0,55 g (1,7 mmol) bromtrifenylmethanu. Míchá se po dobu 16 hodin při teplotě místnosti, přidá se dalších 0,32 ml (2,2 mmol) triethylaminu a 0,55 g (1,5 mmol) bromtrifenylmethanu. Míchá se po dobu další jedné hodiny při teplotě místnosti. Zbytek se rozdělí mezi methylenchlorid a nasycený roztok uhličitanu sodného, spojené methylenchloridové fáze se vysuší síranem hořečnatým, zfiltrují se a zahustí se ve vakuu vodní vývěvy. Zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití jako elučního činidla systému methy-

lenchlorid/methanol (95:5). Získá se 0,67 g (83 % teorie) terc.-butylesteru (3'RS,4'RS)-3'-hydroxy-6-(2-trityloxyethyl)-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']-bipyridin-1'-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pěny, MS: 566 $(M+H)^+$.

c) Obdobným způsobem jako podle příkladu 125 (g) se z terc.-butylesteru (3'RS,4'RS)-3'-hydroxy-6-(2-trityloxyethyl)-3',4'-5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']-bipyridin-1'-karboxylové kyseliny a z 2-brommethylnaftalenu získá terc.-butylester (3'RS,4'RS)-3'-(naftalen-2-ylmethoxy)-6-(2-trityloxyethyl)-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']-bipyridin-1'-karboxylové kyseliny v podobě amorfní, bezbarvé pevné látky, MS: 706 $(M+H)^+$.

d) Rozpustí se 0,35 g (0,50 mmol) terc.-butylesteru (3'RS-4'RS)-3'-(naftalen-2-ylmethoxy)-6-(2-trityloxyethyl)-3',4',5'-6'-tetrahydro-2'H-[3,4']-bipyridin-1'-karboxylové kyseliny v 8 ml methylenchloridu a při teplotě místnosti se rychle smíchá s roztokem 240 mg trifluoroctové kyseliny a 440 mg anhydridu trifluoroctové kyseliny v 2 ml methylenchloridu a reakční směs se míchá po dobu 50 minut. Za chlazení ledem se přidá 2,2 ml triethylaminu, následně 3 ml methanolu a 10 minut se míchá bez chlazení. Reakční směs se rozdělí mezi methylenchlorid a nasycený roztok uhličitanu sodného, spojené methylenchloridové fáze se vysuší síranem hořečnatým, zfiltrují se a zahustí se ve vakuu vodní vývěvy. Zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití jako elučního činidla systému methylenchlorid/methanol (95:5). Získá se 0,189 g (82 % teorie) terc.-butylesteru (3'RS,4'RS)-6-(2-hydroxyethyl-3'-(naftalen-2-ylmethoxy)-3',4'-5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']-bipyridin-1'-karboxylové kyseliny v podobě amorfní, oranžové pevné látky, MS: 463 $(M+H)^+$.

e) Rozpustí se 0,06 g (0,129 mmol) terc.-butylesteru (3'RS-4'RS)-6-(2-hydroxyethyl)-3'-(naftalen-2-ylmethoxy)-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']-bipyridin-1'- karboxylové kyseliny a 0,022 g (0,129 mmol) 2-chlorbenzothiazolu v 0,5 ml N,N-dimet-

hylformamidu a smísí se s 0,008 g (přibližně 0,17 mmol) natriumhydridu (přibližně 50% v minerálním oleji) a reakční směs se při teplotě místnosti míchá po dobu 4,5 hodin. Reakční směs se smíchá s ledovou vodou a extrahuje se etherem. Spojené etherové fáze se vysuší síranem hořečnatým, zfiltrují se a zahustí se ve vakuu vodní vývěvy. Zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití jako elučního činidla systému methylenchlorid/ether (1:1). Získá se 0,053 g (70 % teorie) terc.-butylesteru (3'RS,4'RS)-3'-(naftalen-2-ylmethoxy)-6-vinyl-3'-4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']-bipyridin-1'-karboxylové kyseliny v podobě amorfní, bezbarvé pevné látky, MS: 446 $(M+H)^+$.

f) Rozpustí se 0,041 g (0,091 mmol) terc.-butylesteru (3'RS-4'RS)-3'-(naftalen-2-ylmethoxy)-6-vinyl-3',4',5',6'-tetrahyd-ro-2'H-[3,4']-bipyridin-1'-karboxylové kyseliny a 0,054 g (0,32 mmol) 2-merkaptobenzothiazolu v 0,5 ml acetonitrilu, smíchá se s 0,2 ml (0,12 mmol) 0,6M roztoku natriummethylátu v methanolu a reakční směs se při teplotě 80 °C míchá po dobu 3,5 hodin. Reakční směs se zahustí a zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití jako elučního činidla systému ethylacetát/hexan (3:2). Získá se 0,040 g (72 % teorie) terc.-butylesteru (3'RS,4'RS)-3'-(naftalen-2-ylmethoxy)-6-[2-(2-thioxobenzothiazol-3-yl)ethyl]-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']-bipyridin-1'-karboxylové kyseliny v podobě amorfní, nažloutlé pevné látky, MS: 612 $(M+H)^+$.

g) Obdobným způsobem jako podle příkladu 125 (h) se z terc.-butylesteru (3'RS,4'RS)-3'-(naftalen-2-ylmethoxy)-6-[2-(2-thioxobenzothiazol-3-yl)ethyl]-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']-bi-pyridin-1'-karboxylové kyseliny odštěpením BOC skupiny bezvodým bromidem zinečnatým získá 3-[2-(3'RS,4'RS)-3'-(naftalen-2-ylmethoxy)-1',2',3',4',5',6'-hexahydro-[3,4']-bipyridin-6-yl]ethyl]-3H-benzothiazol-2-thion v podobě amorfní, bezbarvé pevné látky, MS: 512 $(M+H)^+$.

Příklad 131

a) Míchá se 0,15 g (0,56 mmol) 5-brommethyl-3-(2-chlorfenyl)-[1,2,4]oxadiazolu [příklad 124], 0,21 g uhličitanu draselného a 0,15 g hydrogenuhličitanu sodného ve směsi 4,5 ml tetrahydrofuranu a 1,0 ml vody po dobu 42 hodin při teplotě 62 °C. Reakční směs se ochladí, zředí se vodou a extrahuje se etherem. Spojené etherové fáze se vysuší síranem hořečnatým, zfiltrují se a zahustí se ve vakuu vodní vývěvy. Zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití jako elučního činidla systému methylenchlorid/ether (9:1). Získá se 0,041 g (35 % teorie) [3-(2-chlorfenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-yl]methanol v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 210 $(M)^+$.

b) Rozpustí se 0,040 g (0,19 mmol) [3-(2-chlorfenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-yl]methanolu a 0,094 g (0,19 mmol) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(2-methylsulfonylpyrimidin-5-yl)-3-naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 129 (c)] v 0,5 ml N,N-dimethylformamidu, za chlazení ledem se smíchá s 0,0095 g (přibližně 0,20 mmol) natriumhydridu (přibližně 50% v minerálním oleji) a reakční směs se míchá po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti. Reakční směs se smíchá s ledovou vodou a extrahuje se etherem. Spojené etherové fáze se vysuší síranem hořečnatým, zfiltrují se a zahustí se ve vakuu vodní vývěvy. Zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití jako elučního činidla etheru. Získá se 0,112 g (94 % teorie) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[2-[3-(2-chlorfenyl[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethoxy]pyrimidin-5-yl]-3-naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě amorfní, načervenalé gumy, MS: 528 $(M+H)^+$.

c) Obdobným způsobem jako podle příkladu 125 (h) se z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[2-[3-(2-chlorfenyl[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethoxy]pyrimidin-5-yl]-3-naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny odštěpením skupiny BOC bezvodým bromidem

zinečnatým získá 2-[3-(2-chlorfenyl-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethoxy]-5-[(3RS,4RS)-3-naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-4-yl]pyrimidin v podobě amorfní, nažloutlé pevné látky, MS: 528 $(M+H)^+$.

Příklad 132

a) Zahřívá se 2,3 g (10 mmol) 3-benzyloxy-1-brompropanu a 0,76 g (10 mmol) thiomočoviny v 5,0 ml ethanolu po dobu 3,5 hodin pod zpětným chladičem. Ochladí se na teplotu místnosti, smíchá se s 0,6 g (15 mmol) hydroxidu sodného v 6,0 ml vody a míchá se po dobu dalších tří hodin v prostředí argonu. Okyselí se zředěnou kyselinou chlorovodíkovou a extrahuje se etherem. Spojené etherové fáze se vysuší síranem hořečnatým, zfiltrují se a zahustí se ve vakuu vodní vývěvy. Zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití jako elučního činidla systému hexan/methylenchlorid (1:1). Získá se 1,5 g (83 % teorie) 3-benzyloxypropan-1-thiolu v podobě bezbarvé kapaliny.

b) Obdobným způsobem jako podle příkladu 131 (b) se ze 3-benzyloxypropan-1-thiolu a z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(2-methylsulfonylpyrimidin-5-yl)-3-naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 129 (c)] získá terc.-butylester (3RS,4RS)-4-[2-(3-benzyloxypropylsulfanyl)pyrimidin-5-yl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě amorfní, pevné látky, MS: 600 $(M+H)^+$.

c) Obdobným způsobem jako podle příkladu 125 (h) se ze terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[2-(3-benzyloxypropylsulfanyl)pyrimidin-5-yl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny odštěpením skupiny BOC bezvodým bromidem zinečnatým získá 2-(3-benzyloxypropylsulfanyl)-5-[(3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-4-yl]pyrimidin v podobě amorfní, bezbarvé pevné látky, MS: 500 $(M+H)^+$.

Příklad 133

a) Smíchá se 0,50 g (2,2 mmol) 3-benzyloxy-1-brompropanu a 2,5 ml 30% methylaminového roztoku v ethanolu a v uzavřené nádobě se míchá po dobu 10 hodin při teplotě 60 °C. Smíchá se s ledovou vodou a extrahuje se etherem. Spojené etherové fáze se vysuší síranem hořečnatým, zfiltrují se a zahustí se ve vakuu vodní vývěvy. Zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití jako elučního činidla systému methylenchlorid/methanol (9:1). Získá se 0,16 g (41 % teorie) (3-benzyloxypropyl)methylaminu v podobě bezbarvého oleje.

b) Míchá se 0,15 g (0,84 mmol) (3-benzyloxypropyl)methylaminu a 0,06 g (0,12 mmol) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(2-methylsulfonylpyrimidin-5-yl)-3-(naftalen- 2-ylmethoxy)piperidin-1 -karboxylové kyseliny [příklad 129 (c)] v 1,5 ml triethylaminu v prostředí argonu po dobu 18 hodin při teplotě 80 °C. Smíchá se s ledovou vodou a extrahuje se etherem. Spojené etherové fáze se vysuší síranem hořečnatým, zfiltrují se a zahustí se ve vakuu vodní vývěvy. Zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití jako elučního činidla systému methylenchlorid/ethylacetát (1:1). Získá se 0,070 g (97 % teorie) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[2-[(3-benzyloxypropyl)methylamino]pyrimidin-5-yl)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě hnědavé gumy, MS: 598 $(M+H)^+$.

c) Obdobným způsobem jako podle příkladu 125 (h) se ze terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[2-[(3-benzyloxypropyl)methylamino]pyrimidin-5-yl)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny odštěpením skupiny BOC bezvodým bromidem zinečnatým získá (3-benzyloxypropyl)methyl-[5-[(3RS,4RS)-3-(naftalen-2 -ylmethoxy)piperidin-4-yl]pyrimidin-2-yl]amin v podobě amorfní, bezbarvé pevné látky, MS: 498 $(M+H)^+$.

Příklad 134

a) Míchá se 1,15 g (5,0 mmol) 3-benzyloxy-1-brompropanu a 1,02 g (5,5 mmol) ftalimidu draselného v 10 ml N,N-dimethylformamidu po dobu dvou hodin při teplotě 70 až 80 °C. Smíchá se s ledovou vodou, vytvořená sraženina se odfiltruje, promyje se vodou, vysuší se oxidem fosforečným ve vakuu vodní výměny. Získá se 1,4 g (95 % teorie) 2-(3-benzyloxypropyl)isoindol-1,3-dionu v podobě bezbarvé pevné látky.

b) Míchá se 1,4 g (4,7 mmol) 2-(3-benzyloxypropyl)isoindol-1,3-dionu a 0,9 ml hydrazinmonohydrátu v 10 ml absolutního ethanolu po dobu dvou hodin v prostředí argonu při teplotě 100 °C. Po ochlazení se smíchá s etherem, zfiltruje se a filtrát se zahustí. Získá se 0,75 g (96 % teorie) 3-benzyloxypropylaminu v podobě lehce žlutého oleje.

c) Obdobným způsobem jako podle příkladu 133 (b) se z 3-benzyloxypropylaminu a z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(2-methylsulfonylpyrimidin-5-yl)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 129 (c)] získá terc.-butylester (3RS,4RS)-4-[2-(3-benzyloxypropylamino)pyrimidin-5-yl)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě hnědavé gumy, MS: 583 $(M+H)^+$.

d) Obdobným způsobem jako podle příkladu 125 (h) se ze terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[2-(3-benzyloxypropylamino)pyrimidin-5-yl)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny odštěpením skupiny BOC bezvodým bromidem zinečnatým získá (3-benzyloxypropyl)-(5-[(3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-4-yl]pyrimidin-2-yl}amin v podobě hnědavé gumy,
MS: 483 $(M+H)^+$.

Příklad 135

Obdobným způsobem jako podle příkladu 125 (h) se odštěpením skupiny BOC bezvodým bromidem zinečnatým získají následující sloučeniny:

1) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(2-methylsulfanylpyrimidin-5-yl)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 129 (b)] se získá 2-methylsulfanyl-5-[(3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-4-yl]pyrimidin v podobě amorfní nažloutlé pevné látky, MS: 366 $(M+H)^+$;

2) z terc.-butylesteru (3'RS,4'RS)-6-(3-benzyloxypropyl)-3'-(naftalen-2-ylmethoxy)-1-oxy-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']-bipyridin-1'-karboxylové kyseliny se získá (3'RS,4'RS)-6-(3-benzyloxypropyl)-3'-(naftalen-2-ylmethoxy)-1',2',3',4',5',6'-hexahydro-[3,4']-bipyridin-1-oxid v podobě bezbarvého oleje, MS: 483 $(M+H)^+$;

3) z terc.-butylesteru (3'RS,4'RS)-3'-(naftalen-2-ylmethoxy)-6-(3-fenylpropyl)-1-oxy-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']-bi - pyridin-1'-karboxylové kyseliny se získá (3'RS,4'RS)-3'-(naftalen-2-ylmethoxy)-6-(3-fenylpropyl)-1',2',3',4',5',6'-hexa - hydro-[3,4']-bipyridin-1-oxid v podobě amorfní nažloutlé pevné látky, MS: 453 $(M+H)^+$;

4) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[2-(4-fenylbutylamino)pyrimidin-5-yl]piperidin-1-karboxylové kyseliny se získá [5-[(3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-4-yl]pyrimidin-2-yl]-(4-fenylbutyl)amin v podobě amorfní načervenalé pevné látky, MS: 467 $(M+H)^+$;

5) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-{2-[methyl-(4-fenylbutyl)-amino]pyrimidin-5-yl}-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny se získá methyl-{5-[(3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-4-yl]pyrimidin-2-yl}-(4-fenylbutyl)amin

v podobě amorfní bezbarvé pevné látky, MS: 481 $(M+H)^+$.

Jakožto výchozí látky používané deriváty BOC se připravují následujícím způsobem:

b) Rozpustí se 0,074 g (0,13 mmol) terc.-butylesteru (3'RS-4'RS)-6-(3-benzyloxypropyl)-3'-(naftalen-2-ylmethoxy)-3',4'-5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']-bipyridin-1'-karboxylové kyseliny [příklad 127 (e)] v 1,5 methylenchloridu, smíchá se s 0,046 g (přibližně 0,19 mmol) m-chlorperoxybeznoové kyseliny (přibližně 70%) a míchá se po dobu 30 minut při teplotě místnosti. Reakční směs se rozdělí mezi methylenchlorid a nasycený roztok uhličitanu sodného, spojené methylenchloridové fáze se vysuší síranem hořečnatým, zfiltrují se a zahustí se ve vakuu vodní vývěvy. Zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití jako elučního činidla systému methylenchlorid/methanol (95:5). Získá se 0,032 g (42 % teorie) terc.-butylesteru (3'RS,4'RS)-6-(3-benzyloxypropyl)-3'-(naftalen-2-ylmethoxy)-1-oxy-3',4'-5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']-bipyridin-1'-karboxylové kyseliny v podobě amorfní bezbarvé pevné látky, MS: 584 $(M+H)^+$;

c) Obdobným způsobem jako podle příkladu 135 (b) se z terc.-butylesteru (3'RS-4'RS)-3'-(naftalen-2-ylmethoxy)-6-(3-fenyl-propyl)-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']-bipyridin-1'-karboxylové kyseliny [příklad 126 (g)] získá terc.-butylester (3'RS,4'RS)-3'-(naftalen-2-ylmethoxy)-6-(3-fenylpropyl)-1-oxy-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']-bipyridin-1'-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje, MS: 553 $(M+H)^+$;

d) Obdobným způsobem jako podle příkladu 133 (b) se z terc.-butylesteru (3RS-4RS)-4-(2-methylsulfonylpyrimidin-5-yl)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny a ze 4-fenylbutylaminu získá terc.-butylester (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[2-(4-fenylbutylamino)pyrimidin-5-yl]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě amorfní bezbarvé pevné látky,

MS: 568 $(M+H)^+$;

e) Rozpustí se 0,058 g (0,10 mmol) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-[2-(4-fenylbutylamino)pyrimidin-5-yl]piperidin-1-karboxylové kyseliny v 1 ml N,N-dimethylformamidu a při teplotě 0 °C se smísí s 0,08 ml (1,3 mmol) methyljodidu a posléze s 0,010 g (přibližně 0,2 mmol) disperze natriumhydridu (přibližně 50% v minerálním oleji) a míchá se po dobu 90 minut v prostředí argonu při teplotě místnosti. Reakční roztok se rozdělí mezi vodu a ether, spojené etherové fáze se vysuší síranem hořečnatým, zfiltrují se a zahustí se ve vakuu vodní vývěvy. Zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití jako elučního činidla systému hexan/ethylacetát (1:1). Získá se 0,021 g (35 % teorie) terc.-butylester (3RS-4RS)-4-(2-[methyl-(4-fenylbutyl)amino]pyrimidin-5-yl)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě amorfní bezbarvé pevné látky, MS: 582 $(M+H)^+$.

Příklad 136

a) Roztok 40 mg (0,080 mmol) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(2-methylsulfonylpyrimidin-5-yl)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 129 (c)] v 1,1 ml 2M chlorovodíku v methanolu se míchá po dobu pěti hodin při teplotě místnosti. Reakční směs se rozdělí mezi nasycený roztok uhličitanu sodného a methylenchlorid, spojené methylenchloridové fáze se vysuší síranem hořečnatým, zfiltrují se a zahustí se ve vakuu vodní vývěvy. Získá se 33 mg (95 % teorie) 2-methylsulfonyl-5-[(3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-4-yl]pyrimidinhydrochloridu v podobě amorfní bezbarvé pevné látky, MS: 398 $(M+H)^+$.

b) Reakcí 2-methylsulfonyl-5-[(3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-4-yl]piperidinhydrochloridu s alkoholy podobným způsobem jako podle příkladu 131 (b) avšak za použití dvou

ekvivalentů natriumhydridu se získají následující sloučeniny:

1) za použití (E)-3-fenyl-2-propen-1-olu se získá (E)-5-[(3RS-4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-4-yl]-2-(3-fenylallyloxy)pyrimidin v podobě amorfní nažloutlé pevné látky, MS: 452 $(M+H)^+$.

2) za použití (E)-2-methyl-3-fenyl-2-propen-1-olu se získá (E)-2-(2-methyl-3-fenylallyloxy)-5-[(3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-4-yl]pyrimidin v podobě amorfní nažloutlé pevné látky, MS: 466 $(M+H)^+$.

Příklad 137

Reakcí terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(2-methylsulfonylpyrimidin-5-yl)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 129 (c)] s alkoholy a s fenoly podobně jako podle příkladu 131 (b) a následným odštěpením skupiny BOC 2M chlorovodíkem v methanolu podobně jako podle příkladu 136 (a) se získají následující sloučeniny:

1) reakcí s 3-hydroxybifenylem se získá 2-(bifenyl-3-yloxy)-5-[(3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-4-yl]pyrimidin v podobě amorfní bezbarvé pevné látky, MS: 488 $(M+H)^+$,

2) reakcí s 3-fenoxybenzylalkoholem se získá 5-[(3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-4-yl]-2-(3-fenoxybenzyoxy)pyrimidin v podobě amorfní nahnědlé pevné látky, MS: 519 $(M+H)^+$,

3) reakcí s 4-fenoxyfenolem se získá 5-[(3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-4-yl]-2-(4-fenoxyfenoxy)pyrimidin v podobě amorfní nahnědlé pevné látky, MS: 504 $(M+H)^+$, jakož také 2-methoxy-5-[(3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-4-yl]pyrimidin v podobě amorfní nahnědlé gumy, MS: 349 $(M+H)^+$,

4) reakcí s 4-hydroxybifenylem se získá 2-(bifenyl-4-yloxy)-5-

[(3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-4-yl]pyrimidin v podobě amorfní bezbarvé, pevné látky, MS: 488 $(M+H)^+$,

5) reakcí s 3-fenyl-2-propin-1-olem se získá 5-[(3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-4-yl]-2-(3-fenylprop-2-inyloxy)pyrimidin v podobě amorfní hnědavé pevné látky, MS: 451 $(M+H)^+$,

6) reakcí s 2-hydroxymethyl-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxinem se získá 2-(2RS)- a -2SR)-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmethoxy)-5-[(3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-4-yl]pyri - midin v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 484 $(M+H)^+$,

7) reakcí se 4-bifenylethanolem (Chemische Berichte 85, str. 897, 1952) se získá 2-(2-bifenyl-4-ylethoxy)-5-[(3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-4-yl]pyrimidin v podobě amorfní nažloutlé gumy, MS: 517 $(M+H)^+$,

8) reakcí se 4-fenoxybenzylalkoholem se získá 5-[(3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-4-yl]-1-(4-fenoxybenzyl)- 1H - pyrimidin-2-on v podobě amorfní bezbarvé pevné látky, MS: 518 $(M+H)^+$,

9) reakcí se 4-bifenylmethanolem se získá 2-(bifenyl-4-ylmethoxy)-5-[(3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-4-yl]-pyrimidin v podobě amorfní nažloutlé gumy, MS: 503 $(M+H)^+$,

10) reakcí s [1-(4-chlorfenyl)cyklopentyl]methanolem se získá 2-[[1-(4-chlorfenyl)cyklopentyl]methoxy]-5-[(3RS,4RS)-3 - (naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-4-yl]pyrimidin v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 528 $(M+H)^+$,

11) reakcí se 2-naftalenmethanolem se získá 2-(naftalen-2-ylmethoxy)-5-[(3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-4-yl]-pyrimidin v podobě amorfní nažloutlé pevné látky, MS: 476 $(M+H)^+$,

12) reakcí se 2-naftalenethanolem se získá 2-(2-naftalen-2-yl-ethoxy)-5-[(3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-4-yl] -pyrimidin v podobě amorfní nažloutlé pevné látky,
MS: 490 $(M+H)^+$,

13) reakcí se 2-(4-bromfenyl)ethanolem se získá 2-[2-(4-brom-fenyl)ethoxy]-5-[(3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin -4-yl]pyrimidin v podobě amorfní nahnědlé pevné látky,
MS: 518, 520 $(M+H)^+$,

14) reakcí se 2-(2-chlorfenoxy)ethanolem se získá 2-[2-(2-chlorfenoxy)ethoxy]-5-[(3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-4-yl]pyrimidin v podobě amorfní nahnědlé pevné látky,
MS: 490 $(M+H)^+$,

15) reakcí se 2-benzyloxyethanolem se získá 2-(2-benzyloxyethoxy)-5-[(3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-4-yl]pyrimidin v podobě amorfní nažloutlé pevné látky,
MS: 470 $(M+H)^+$,

16) reakcí se 3-cyklohexylpropanolem se získá 2-(3-cyklohexylpropoxy)-5-[(3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-4-yl]pyrimidin v podobě amorfní nahnědlé pevné látky,
MS: 461 $(M+H)^+$,

17) reakcí se 3-(6-methylpyridin-2-yl)propanolem se získá 2-[3-(6- methylpyridin-2-yl]propoxy]-5-[(3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-4-yl]pyrimidin v podobě amorfní nahnědlé pevné látky, MS: 469 $(M+H)^+$,

18) reakcí se 2-cyklohexyloxyethanolem se získá 2-(2-cyklohexyloxyethoxy)-5-[(3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-4-yl]pyrimidin v podobě amorfní nažloutlé pevné látky,
MS: 462 $(M+H)^+$,

19) reakcí se 2-(fenylthio)ethanolem se získá 5-[(3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-4-yl]-2-(2-fenylsulfanylet -

hoxy)pyrimidin v podobě amorfní nažloutlé pevné látky, MS: 472 $(M+H)^+$,

20) reakcí se 2-(5-methyl-2-fenyloxazol-4-yl)ethanolem (produkt společnosti Maybridge Chemical Company) se získá 2-[2-(5-methyl-2-fenyloxazol-4-yl)ethoxy]-5-[(3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-4-yl]pyrimidin v podobě amorfní nahnědlé pevné látky, MS: 522 $(M+H)^+$,

21) reakcí se 2-cyklohexylethanolem se získá 2-(2-cyklohexylethoxy)-5-[(3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-4-yl]pyrimidin v podobě amorfní bezbarvé pevné látky, MS: 447 $(M+H)^+$,

22) reakcí s (RS)-4-(2-hydroxyethyl)-(5-methyl-2-fenyl-2,4-dihydropyrazol-3-onem (produkt společnosti Maybridge Chemical Company) se získá směs (RS)- a (SR)-(5-methyl-4-[2-[5-[(3RS-4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-4-yl]pyrimidin-2-yloxyethyl-2-fenyl-2,4-dihydropyrazol-3-onu v podobě amorfní bezbarvé pevné látky, MS: 536 $(M+H)^+$.

Příklad 138

Rozpustí se 0,045 g (0,082 mmol) terc.-butylesteru (3'RS-4'RS)-3'-(naftalen-2-ylmethoxy)-6-(3-fenylpropyl)-1-oxy-3',4'-5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridin-1'-karboxylové kyseliny [příklad 135 (c)] v 1,5 ml N,N-dimethylformamidu, smíchá se s 0,10 ml (0,8 mmol) anhydridu trifluoroctové kyseliny a míchá se po dobu dvou hodin při teplotě místnosti. Reakční směs se rozdělí mezi methylenchlorid a nasycený roztok hydrogenuhličitanu, spojené methylenchloridové fáze se vysuší síranem hořečnatým, zfiltrují se a zahustí se ve vakuu vodní vývěvy. Zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití jako elučního činidla systému methylenchlorid/methanol (95:5). Získá se 0,019 g (52 % teorie) (3'RS,4'RS)-3'-(naftalen-2-ylmethoxy)-6-(3-fenylpropyl)-1',2',3',4',5',6'-hexahydro-[3,4']bipyridin-4-olu

v podobě amorfní bezbarvé pevné látky, MS: 453 $(M+H)^+$.

Příklad 139

Reakcí terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-(2-methylsulfonylpyrimidin-5-yl)piperidin-1-karboxylové kyseliny s alkoholy podobným způsobem jako podle příkladu 131 (b) a následným odštěpením chránící skupiny BOC bezvodým bromidem zinečnatým v methylenchloridu, podobně jako podle příkladu 125 (h), se získají následující sloučeniny:

1) za použití 3-fenyl-2-propin-1-olu se získá 5-[(3RS,4RS)-3-(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidin-4-yl]-2-(3-fenylprop-2-inyloxy)pyrimidin v podobě amorfní nažloutlé pevné látky, MS: 510 $(M+H)^+$,

2) za použití 3-cyklohexylpropanolu se získá 2-(3-cyklohexylpropoxy)-5-[(3RS,4RS)-3-(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidin-4-yl]pyrimidin v podobě amorfní nahnědlé pevné látky, MS: 521 $(M+H)^+$,

3) za použití 4-cyklohexylbutanolu se získá 2-(4-cyklohexylbutoxy)-5-[(3RS,4RS)-3-(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidin-4-yl]pyrimidin v podobě amorfní nažloutlé pevné látky, MS: 535 $(M+H)^+$,

4) za použití 2-indan-1-ylethanolu (J. Am. Chem. Soc. 87, str. 1297, 1965) se získá 5-[(3RS,4RS)-3-(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidin-4-yl]-2-(2-indan-2-ylethoxy)pyrimidin v podobě amorfní nažloutlé pevné látky, MS: 540 $(M+H)^+$,

5) za použití 3-(2-methoxybenzyloxy)propan-1-olu (připraveného alkylací propylenglykolu ve velkém nadbytku 2-methoxybenzylchloridu za použití natriumhydridu v N,N-dimethylformamidu) se získá 5-[(3RS,4RS)-3-(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidin-4-yl]-2-[3-(2-methoxybenzyloxy)propoxy]pyrimidin v podobě amorfní bezbarvé pevné látky, MS: 574 $(M+H)^+$,

6) za použití (E)-4-fenylbut-3-en-1-olu [příklad 122 (beta)] se získá 5-[(3RS,4RS)-3-(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidin-4-yl]-2-[(E)-4-fenylbut-3-enyloxy]pyrimidin v podobě amorfní bezbarvé pevné látky, MS: 526 $(M+H)^+$,

7) za použití 2-(5-fenylpyridin-2-yl)ethanolu [příklad 139 (beta)] se získá 5-[(3RS,4RS)-3-(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidin-4-yl]-2-[2-(5-fenylpyridin-2-yl)ethoxy]pyrimidin v podobě amorfní bezbarvé pevné látky, MS: 576 $(M+H)^+$,

8) za použití 5-fenyl-4-pentin-1-olu se získá 5-[(3RS,4RS)-3-(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidin-4-yl]-2-(5-fenylpent-4-inyloxy)pyrimidin v podobě amorfní oranžové pevné látky, MS: 537 $(M+H)^+$.

Reakcí terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-(2-methylsulfonylpyrimidin-5-yl)piperidin-1-karboxylové kyseliny s aminy, podobným způsobem jako podle příkladu 133 (b), a následným odštěpením chránící skupiny BOC bezvodým bromidem zinečnatým v methylenchloridu, podobně jako podle příkladu 125 (h), se získají následující sloučeniny:

9) za použití 4-fenylbutylaminu se získá (5-[(3RS,4RS)-3-(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidin-4-yl]pyrimidin-2-yl)-(4-fenylbutyl)amin v podobě amorfní oranžové pevné látky, MS: 527 $(M+H)^+$,

10) za použití 2-(5-fenylpyridin-2-yl)ethylaminu [příklad 139 (delta)] se získá (5-[(3RS,4RS)-3-(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidin-4-yl]pyrimidin-2-yl)-[2-(5-fenylpyridin-2-yl)ethyl]amin v podobě amorfní bezbarvé pevné látky, MS: 576 $(M+H)^+$,

11) za použití 3-methoxybenzylaminu se získá (5-[(3RS,4RS)-3-(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidin-4-yl]pyrimidin-2-

yl)-(3-methoxybenzyl)amin v podobě amorfní bezbarvé pevné látky, MS: 514 $(M)^+$,

12) za použití 4-methoxybenzylaminu se získá (5-[(3RS,4RS)-3-(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidin-4-yl]pyrimidin-2-yl)-(4-methoxybenzyl)amin v podobě amorfní bezbarvé pevné látky, MS: 514 $(M)^+$,

13) za použití 3-brombenzylaminu se získá (3-brombenzyl)-(5-[(3RS,4RS)-3-(1,4-dimethoxynaftalen- 2-ylmethoxy)piperidin-4 -yl]pyrimidin-2-yl)amin v podobě amorfní bezbarvé pevné látky, MS: 562, 564 $(M)^+$,

14) za použití 3-methylbenzylaminu se získá (5-[(3RS,4RS)-3-(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidin-4-yl]pyrimidin-2-yl)-(3-methylbenzyl)amin v podobě amorfní bezbarvé pevné látky, MS: 499 $(M+H)^+$,

15) za použití 4-brombenzylaminu se získá (4-brombenzyl)-(5-[(3RS,4RS)-3-(1,4-dimethoxynaftalen- 2-ylmethoxy)piperidin-4 -yl]pyrimidin-2-yl)amin v podobě amorfní bezbarvé pevné látky, MS: 563, 565 $(M+H)^+$,

Jakožto výchozí látka používaný terc.-butylester (3RS,4RS)-3-(1,4-dimethoxynaftalen- 2-ylmethoxy)-4-(2-methylsulfonylpyrimidin-5-yl)piperidin-1-karboxylové kyseliny se připravuje následujícím způsobem:

a) Obdobně jako podle příkladu 125 (g) se z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-hydroxy-4-(2-methylsulfanylpyrimidin-5-yl)piperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 129 (a)] za použití 2-chlormethyl-1,4-dimethoxynaftalenu (J. Am. Chem. Soc. 64, str. 2657, 1942) získá terc.-butylester (3RS,4RS)-3-(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-(2-methylsulfanylpyrimidin-5-yl)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě amorfní bezbarvé pevné látky, MS: 527 $(M+H)^+$.

b) Obdobně jako podle příkladu 129 (c) se z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-(2-methylsulfanylpyrimidin-5-yl)piperidin-1-karboxylové kyseliny oxidací m-chlorperoxybenzoovou kyselinou získá terc.-butylester (3RS,4RS)-3-(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-(2-methylsulfonylpyrimidin-5-yl)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě amorfní bezbarvé pevné látky, MS: 558 $(M+H)^+$.

Jako kondenzační činidla používaný 2-(5-fenylpyridin-2-yl)ethanol a 2-(5-fenylpyridin-2-yl)ethylamin se připraví následujícím způsobem:

alfa) Rozpustí se 1,16 g (4 mmol) 2-(2-benzyloxyethyl)-5-brompyridinu [příklad 128 (b)], 139 mg (1,13 mmol) tetrakis(trifenylfosfin)palladia a 537 mg (8,2 mmol) fenylborité kyseliny v malém množství ethanolu a najednou se přidá do 80 ml toluenu. Přidá se 1,87 g (17,6 mmol) uhličitanu sodného ve 4,4 ml vody a reakční směs se zahřívá po dobu 7,5 hodin v prostředí argonu pod zpětným chladičem. Po ochlazení se reakční směs zahustí ve vakuu vodní vývěvy a rozdělí se mezi methylenchlorid a vodu. Spojené methylenchloridové fáze se vysuší síranem hořečnatým, zfiltrují se a zahustí se ve vakuu vodní vývěvy. Zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití jako elučního činidla systému methylenchlorid/ether (93:7). Získá se 1,005 g (87 % teorie) 2-(2-benzyloxyethyl)-5-fenylpyridinu v podobě amorfní bezbarvé pevné látky, R_f: 0,08 (oxid křemičitý, methylenchlorid/ether = 93:7).

beta) Rozpustí se 1,0 g (3,5 mmol) 2-(2-benzyloxyethyl)-5-fenylpyridinu v 1 ml ledové kyseliny octové, smíchá se s 1,8 ml (6,7 mmol) kyseliny bromovodíkové v ledové kyselině octové (30%) a reakční směs se míchá po dobu 18 hodin při teplotě místnosti. Přidá se ledová voda a extrahuje se hexanem. Hexanové fáze se zahodí a vodná fáze se alkalizuje roztokem uhli-

čitanu sodného a třikrát se extrahuje etherem. Spojené etherové fáze se vysuší síranem hořečnatým, zfiltrují se a zahustí se ve vakuu vodní vývěvy. Získaný 2-(5-fenylpyridin-2-yl)ethylester kyseliny octové se vyjme do 12 ml acetonitrilu, smíchá se s 5 ml vody a se 4 ml 2N sodného louhu a reakční směs se míchá po dobu 2,5 hodin při teplotě místnosti. Přidá se vodný roztok chloridu amonného a extrahuje se methylenchloridem. Spojené methylenchloridové fáze se vysuší síranem hořečnatým, zfiltrují se a zahustí se ve vakuu vodní vývěvy. Zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití jako elučního činidla systému methylenchlorid/ether (1:1). Získá se 0,656 g (94 % teorie) 2-(5-fenylpyridin-2-yl)ethanolu v podobě amorfní bezbarvé pevné látky, R_f: 0,09 (oxid křemičitý, methylenchlorid/ether = 1:1).

gama) Rozpustí se 0,473 g (2,4 mmol) 2-(5-fenylpyridin-2-yl)-ethanolu, 0,420 g (2,85 mmol) ftalimidu a 0,747 g (2,85 mmol) trifenylfosfinu se rozpustí v 10 ml tetrahydrofuranu a reakční směs se v prostředí argonu při teplotě -5 °C smíchá s 0,47 ml (3,0 mmol) diethylesteru azodikarboxylové kyseliny a dále se míchá po dobu 20 minut při teplotě -5 °C a dále se míchá po dobu 18 hodin při teplotě místnosti. Reakční směs se zahustí ve vakuu vodní vývěvy a zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití jako elučního činidla systému methylenchlorid/methanol (98:2). Získá se 0,657 g (83 % teorie) 2-[2-(5-fenylpyridin-2-yl)ethyl]isoindol-1,3-dionu v podobě amorfní bezbarvé pevné látky, R_f: 0,38 (oxid křemičitý, hexan/ethylacetát = 1:1).

delta) Zahřívá se 0,657 g (2,0 mmol) 2-[2-(5-fenylpyridin-2-yl)ethyl]isoindol-1,3-dionu, 0,5 ml hydrazinhydrátu a 5 ml ethanolu v prostředí argonu po dobu 3,5 hodin pod zpětným chladičem. Reakční směs se zředí 5 ml ethanolu a 20 ml etheru, zfiltruje se a filtrát se zahustí ve vakuu vodní vývěvy. Zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití jako elučního

činidla systému methylenchlorid/methanol/koncentrovaný vodný amoniak (89:10:1). Získá se 0,25 g (63 % teorie) 2-(5-fenylpyridin-2-yl)ethylaminu v podobě amorfní nažloutlé pevné látky, R_f: 0,17 (oxid křemičitý, methylenchlorid/methanol/koncentrovaný vodný amoniak = 89:10:1).@LH 4
zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití jako elučního činidla systému hexan/ethylacetát (3:1). Získá se 0,93 g (68 % teorie) 2-(3-fenylpropyl)-5-trimethylstannylpyridinu v podobě nažloutlého oleje, MS: 362 $(M+H)^+$.

e) Suspenduje se 0,93 g (2,6 mmol) 2-(3-fenylpropyl)-5-trimethylstannylpyridinu, 0,9 g (2,7 mmol) terc.-butylesteru 4-trifluormethylsulfonyloxy-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-karboxylové kyseliny, 0,345 g (8,0 mmol) chloridu lithného, 100 mg (0,086 mmol) tetrakis(trifenylfosfin)palladia, 3 g molekulového síta (0,4 nm) a několik krystalů 2,6-di-terc.-butyl-p-kresolu ve 40 ml 1,2-dimethoxyethanu a reakční směs se míchá v prostředí argonu po dobu osm hodin pod zpětným chladičem. Reakční směs se zfiltruje, zahustí se ve vakuu vodní vývěvy a takto získaný zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití jako elučního činidla systému methylenchlorid/ether (3:2). Získá se 0,411 g (42 % teorie) terc.-butylesteru 6-(3-fenylpropyl)-3'-6'-dihydro-2'H-[3,4']bipyridin-1'-karboxylové kyseliny v podobě nažloutlého oleje, MS: 379 $(M+H)^+$.

f) Rozpustí se 0,587 g (1,55 mmol) terc.-butylesteru 6-(3-fenylpropyl)-3',6'- dihydro-2'H-[3,4']bipyridin-1'-karboxylové kyseliny v 8 ml 1,2-dimethoxyethanu, smíchá se s 6 ml 1 molárního roztoku boranu v tetrahydrofuranu a míchá se v baňce uzavřené teflonovou zátkou po dobu čtyr hodin při teplotě 60 až 65 °C. Přidá se dalších 3 ml 1 molárního roztoku boranu v tetrahydrofuranu a po 24 hodinách dalších 2,2 ml 1 molárního roztoku boranu v tetrahydrofuranu a míchá se celkem 48 hodin při teplotě 60 až 65 °C. Nakonec se za chlazení ledem přidá 7,0 ml 50% vodného roztoku hydroxidu draselného a 6,0 ml 30% vodného

roztoku peroxidu vodíku a reakční směs se míchá po dobu dvou hodin pod zpětným chladičem. Reakční směs se rozdělí mezi vodu a methylenchlorid. Spojené methylenchloridové fáze se vysuší síranem hořečnatým a zahustí se a získaný surový produkt se chromatografuje na silikagelu za použití jako elučního činidla

systému ether/methanol (99:1). Získá se 211 mg (34 % teorie) terc.-butylesteru (3'RS,4'RS)-3'-hydroxy-6-(3-fenylpropyl)-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridin-1'-karboxylové kyseliny v podobě amorfní, bezbarvé pevné látky, MS:397 $(M+H)^+$.

g) Obdobným způsobem jako podle příkladu 125 (g) se získá z terc.-butylesteru (3'RS,4'RS)-3'-hydroxy-6-(3-fenylpropyl)-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridin-1'-karboxylové kyseliny reakcí s 2-brommethylnaftalenem terc.-butylester (3'RS-4'RS)-3'-(naftalen-2-ylmethoxy)-6-(3-fenylpropyl)-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridin-1'-karboxylové kyseliny v podobě amorfní, bezbarvé pevné látky, MS: 537 $(M+H)^+$.

h) Obdobným způsobem jako podle příkladu 125 (h) se získá z terc.-butylesteru (3'RS,4'RS)-3'-(naftalen-2-ylmethoxy)-6-(3-fenylpropyl)-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridin-1'-karboxylové kyseliny odštěpením skupiny BOC bezvodým bromidem zinečnatým terc.-butylester (3'RS,4'RS)-3'-(naftalen-2-ylmethoxy)-6-(3-fenylpropyl)-1',2',3',4',5',6'-hexahydro-[3,4']bipyridin-1'-karboxylové kyseliny v podobě amorfní, bezbarvé pěny, MS: 437 $(M+H)^+$.

Příklad 140

Reakcí terc.-butylesteru (3'RS-4'RS)-3'-(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)-6-methylsulfonyl-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']-bipyridin-1'-karboxylové kyseliny s alkoholy podobně jako podle příkladu 129 (d) a následným odštěpením skupiny BOC bezvodým bromidem zinečnatým v methylenchloridu, způsobem popsaným v příkladu 125 (h), se získají následující sloučeniny:

1) za použití 3-cyklohexylpropanolu se získá (3'RS-4'RS)-6-(3-cyklohexylpropoxy)-3'-(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)-1',2',3',4',5',6'-hexahydro-[3,4']-bipyridin v podobě amorfní bezbarvé pevné látky, MS: 519 $(M+H)^+$,

2) za použití 3-(2-methoxybenzyloxy)propan-1-olu (připraveného alkylací propylenglykolu ve velkém nadbytku 2-methoxybenzylchloridu za použití natriumhydridu v N,N-dimethylformamidu) se získá (3'RS-4'RS)-3'-(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)-6-[3-(2-methoxybenzyloxy)propoxy]-1',2',3',4',5',6'-hexahydro-[3,4']-bipyridin v podobě amorfní bezbarvé pevné látky, MS: 573 $(M+H)^+$,

3) za použití 4-cyklohexylbutanolu se získá (3'RS-4'RS)-6-(4-cyklohexylbutoxy)-3'-(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)-1'-2',3',4',5',6'-hexahydro-[3,4']-bipyridin v podobě bezbarvého oleje, MS: 533 $(M+H)^+$.

Jakožto výchozí látka používaný terc.-butylester (3'RS-4'RS)-3'-(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)-6-methylsulfonyl-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']-bipyridin-1'-karboxylová kyselina se připravuje následujícím způsobem:

a) Obdobně jako podle příkladu 127 (b) se z 2-methylsulfanyl-5-brompyridinu (Tetrahedron 41, str. 1373, 1985) přes 2-methylsulfanyl-5-trimethylstannanylpyridin [v podobě bezbarvého oleje, MS: 289 $(M)^+$] jakož také terc.-butylester 4-trifluormethylsulfonyloxy-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-karboxylové kyseliny získá terc.-butylester 6-methylsulfanyl-3',6'-dihydro-2'H-[3,4']bipyridin-1'-karboxylové kyseliny v podobě nažloutlé pevné látky, MS:307 $(M+H)^+$.

b) Rozpustí se 1,5 g (4,9 mmol) terc.-butylesteru 6-methylsulfanyl-3',6'-dihydro-2'H-[3,4']bipyridin-1'-karboxylové kyseliny v 15 ml 1,2 dimethoxyethanu při teplotě 3 až 4 °C s 8,8 ml 1-molárního roztoku borantetrahydrofuranu a směs se po dobu 4

hodin míchá při teplotě místnosti. Za chlazení ledem se přidá 15 ml vody a pak po částech 3,5 g (22,3 mmol) pevného natrium-perkarbonátu a reakční směs se během jedné hodiny ohřeje na teplotu 50 °C. Reakční roztok rozdělí mezi vodu a methylen-chlorid, spojené methylchloridové fáze se promyjí roztokem natriumpyrosulfitu a vodou, vysuší se síranem hořečnatým a zahustí se. Takto získaný zbytek se podrobí chromatograffii na silikagelu za použití jako elučního činidla systému 1:1 hexan/ethylacetát. Získá se 330 mg (21 % teorie) terc.-butylesteru (3´RS,4´RS)-3´-hydroxy-6-methylsulfanyl-3´,4´,5´,6´-tetrahyd-ro-2´H-[3,4´]bipyridin-1´-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé, amorfní pevné látky, MS:324 $(M)^+$.

c) Obdobně jako podle příkladu 125 (g) se z terc.-butylesteru (3´RS,4´RS)-3´-hydroxy-6-methylsulfanyl-3´,4´,5´-6´-tetrahydro-2´H-[3,4´]bipyridin-1´-karboxylové kyseliny alkylací 2-chlormethyl-1,4-dimethoxynaftalen (J. Am. Chem. Soc. 64, str. 2657, 1942) získá terc.-butylester (3´RS,4´RS)-3´-(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)-6-methylsulfanyl-3´,4´,5´-6´-tetrahydro-2´H-[3,4´]bipyridin-1´-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé, amorfní pevné látky, MS:526 $(M+H)^+$.

d) Obdobně jako podle příkladu 129 (c) se z terc.-butylesteru (3´RS,4´RS)-3´-(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmetho-xy)-6-methylsulfanyl-3´,4´,5´,6´-tetrahydro-2´H-[3,4´]bipyri-din-1´-karboxylové kyseliny oxidací m-chlorperoxybenzoovou kyselinou získá terc.-butylester (3´RS,4´RS)-3´-(1,4-dimethoxy-naftalen-2-ylmethoxy)-6-methylsulfonyl-3´,4´,5´,6´-tetrahydro-2´H-[3,4´]bipyridin-1´-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé, amorfní pevné látky, MS:557 $(M+H)^+$.

Příklad 141

a) Míchá se 50,0 g (0,6 mmol) 1,2,5,6-tetrahydropyridinu a 135,3 g (0,6 mol) di-terc.-butyldikarbonátu za přísady 166,0 g

(1,2 mol) uhličitanu draselného (bezvodého) v 1250 ml systému voda (deionizovaná)/dioxan (3:2) po dobu tří hodin při teplotě místnosti. Reakční směs se vlije na ledovou vodu, extrahuje se třikrát vždy 300 ml ethylacetátu, organické fáze se promyjí dvakrát vždy 500 ml destilované vody, vysuší se síranem hořečnatým, zfiltrují se a zahustí se ve vakuu vodní vývěvy. Takto získaný zbytek se podrobí chromatograffii na silikagelu za použití jako elučního činidla systému hexan/ethylacetát. Po třech hodinách sušení ve vysokém vakuu při teplotě místnosti se získá 109,4 g (99 % teorie) terc.-butylesteru 3,6-dihydro-2H-pyridin-1-karboxylové kyseliny v podobě světle žlutého oleje, MS: 183 $(M)^+$

b) Rozpustí se 127,0 g (0,6 mol) m-chlorperoxybenzoové kyseliny v 1,5 l methylenchloridu v prostředí argonu, přikape se roztok 108 g (0,59 mol) terc.-butylesteru 3,6-dihydro-2H-pyridin-1-karboxylové kyseliny v 500 ml methylenchloridu při teplotě 5 °C v inertním prostředí v průběhu jedné hodiny a míchá se při teplotě místnosti přes noc. Reakční směs se vlije do ledové vody, roztokem uhličitanu draselného se hodnota pH upraví na větší než 8 a po oddělení fází se dodatečně extrahuje dvakrát vždy 500 ml methylenchloridu. Organická fáze se promyje dvakrát vodou do neutrální reakce, vysuší se síranem hořečnatým, zfiltruje se a rozpouštědlo se odestiluje ve vakuu vodní vývěvy. Takto získaný zbytek se podrobí chromatografii na silikagelu za použití jako elučního činidla systému hexan/ethylacetát. Získá se 86,64 g (74 % teorie) terc.-butylesteru (1RS,6SR)-7-oxa-3-azabicyklo[4.1.0]heptan-3-karboxylové kyseliny v podobě světle žlutého oleje, MS: 199 $(M)^+$

c) Míchá se 19,9 g (100 mmol) terc.-butylesteru (1RS,6SR)-7-oxa-3-azabicyklo[4.1.0]heptan-3-karboxylové kyseliny a 32,5 g (500 mmol) natriumazidu za přísady 39,1 g (250 mmol) dihydrátu síranu hořečnatého v 500 ml absolutního methanolu po dobu tří hodin za teploty zpětného toku. Reakční směs se ochladí na

teplotu 10 °C, zfiltruje se a rozpouštědlo se oddestiluje ve vakuu vodní vývěvy. Zbytek se vyjme do 300 ml methylenchloridu, znova se zfiltruje a rozpouštědlo se oddestiluje ve vakuu vodní vývěvy. Takto získaný surový produkt se podrobí chromatografii na silikagelu za použití jako elučního činidla systému hexan/ethylacetát. Získá se 15,86 g (66 % teorie) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-azido-3-hydroxypiperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvých krystalů, MS: 242 $(M)^+$.

d) Předloží se 15,4 g (63,5 mmol) terc.-butylesteru (3RS-4RS)-4-azido-3-hydroxypiperidin-1-karboxylové kyseliny a 15,5 g (69,9 mmol) 2-brommethylnaftalenu v prostředí argonu ve 200 ml dimethylformamidu při teplotě 5 °C. Najednou se přidá 3,33 g (76,2 mmol) disperze natriumhydridu (55% v minerálním oleji) za venkovního chlazení a míchá se přes noc při teplotě místnosti. Reakční směs se vlije do ledové vody, produkt se extrahuje třikrát vždy 200 ml ethylacetátu. Organická fáze se promyje dvakrát vždy 300 ml vody, vysuší se síranem hořečnatým, zfiltruje se a rozpouštědlo se odestiluje ve vakuu vodní vývěvy. Takto získaný surový produkt se podrobí chromatografii na silikagelu za použití jako elučního činidla systému hexan/ethylacetát. Získá se 23,18 g (95 % teorie) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-azido-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě světle žlutého oleje, MS: 383 $(M+H)^+$.

e) Míchá se 3,20 g (8,37 mmol) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-azido-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny a 9,87 ml (176,3 mmol) propargylalkoholu v 80 ml toluenu po dobu pěti hodin při teplotě zpětného toku. Rozpouštědlo se odestiluje ve vakuu vodní vývěvy. Takto získaný zbytek se podrobí chromatografii na silikagelu za použití jako elučního činidla systému methylenchlorid/methanol. Získá se 1,47 g (40 % teorie) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(4-hydroxymethyl[1,2,3]-triazol-1-yl)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvých krystalů, MS: 439 $(M+H)^+$ a 0,81 g (22 % teorie) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(5-hydroxymethyl-

[1,2,3]triazol-1-yl)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-kar - boxylové kyseliny v podobě bezbarvých krystalů, MS: 439 $(M+H)^+$

f) Předloží se 0,22 g (0,5 mmol) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(4-hydroxymethyl-[1,2,3]-triazol-1-yl)-3-(naftalen-2-ylmet - hoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny a 0,064 ml (0,5 mmol) orto-chlorbenzoylchloridu v 10 ml methylenchloridu v prostředí argonu při teplotě místnosti. Nejdříve se za míchání přidá 0,41 ml (3 mmol) triethylaminu, potom 0,025 g (0,2 mmol) 2-dimethylaminopyridinu a míchá se po dobu 18 hodin při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odestiluje ve vakuu vodní výměny. Takto získaný surový produkt se podrobí chromatografii na silikagelu za použití jako elučního činidla systému methylenchlorid/methanol. Získá se 0,14 g (49 % teorie) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(2-chlorbenzoyloxymethyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pryskyřice, MS: 577 $(M+H)^+$.

g) Obodbným způsobem jako podle příkladu 136 (a) se z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(2-chlorbenzoyloxymethyl)-[1,2,3]-triazol-1-yl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin- 1-karboxylové kyseliny odštěpením skupiny BOC chlorovodíkem v methanolu získá 1-[(3RS,4RS)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-4-yl]-1H-[1,2,3]triazol-4-ylmethylesterhydrochlorid 2-chlorbenzoové kyseliny (1:1) v podobě bezbarvých krystalů, MS: 477 $(M+H)^+$.

Příklad 142

Obdobným způsobem jako podle příkladu 136(a) se odštěpením skupiny BOC chlorovodíkem v methanolu získají následující sloučeniny:

1) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(5-benzyloxymethyl-[1,2,3]-triazol-1-yl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin- 1-karboxylové kyseliny se získá (3RS,4RS)-4-(5-benzyloxymethyl-[1,2,3]-tri-

azol-1-yl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin v podobě světle žlutého oleje, MS: 429 $(M+H)^+$,

2) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(4-benzyloxymethyl-[1,2,3]-triazol-1-yl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin- 1-karboxylové kyseliny se získá (3RS,4RS)-4-(4-benzyloxymethyl-[1,2,3]-triazol-1-yl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin v podobě světle žlutého oleje, MS: 429 $(M+H)^+$,

4) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[5-(3-benzyloxypropoxymethyl-[1,2,3]triazol-1-yl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1 -karboxylové kyseliny se získá (3RS,4RS)-4-[5-(3-benzyloxypropoxymethyl-[1,2,3]-triazol-1-yl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin v podobě bezbarvého oleje, MS: 487 $(M+H)^+$,

5) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxymethyl-[1,2,3]triazol-1-yl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1 -karboxylové kyseliny se získá (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxymethyl-[1,2,3]-triazol-1-yl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin v podobě bězbarvého oleje, MS: 487 $(M+H)^+$,

Jakožto výchozí látky použité BOC-deriváty se získají následujícím způsobem:

a) Předloží se 0,22 g (0,5 mmol) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(5-hydroxymethyl-[1,2,3]triazol-1-yl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-piperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 141 (e)] a 0,09 ml (0,75 mmol) benzylbromidu v prostředí argonu v 5 ml dimethylformamidu při teplotě 5 °C, najednou se přidá 0,044 g (1 mmol) disperze natriumhydridu (55% v minerálním oleji) a míchá se po dobu 18 hodin při teplotě místnosti. Násada se vlije do ledové vody, produkt se extrahuje třikrát vždy 30 ml ethylacetátu. Organická fáze se promyje dvakrát vždy 25 ml destilované vody, vysuší se síranem hořečnatým, zfiltruje se a zahustí se ve vakuu vodní vývěvy. Takto získaný zbytek se podrobí chromatografii na silikagelu za použití jako elučního či-

nidla systému methylenchlorid/methanol. Získá se 0,24 g (91 % teorie) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(5-benzyloxymethyl-[1,2-3]triazol-1-yl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě světle žlutého oleje, MS: 529 $(M+H)^+$.

b) Obdobným způsobem jako podle příkladu 142 (a) se z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(4-hydroxymethyl-[1,2,3]triazol-1-yl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 141 (e)] získá terc.-butylester (3RS,4RS)-4-(4-benzyloxymethyl-[1,2,3]triazol-1-yl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě žlutého oleje,
MS: 529 $(M+H)^+$.

c) Předloží se 0,22 g (0,5 mmol) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(5-hydroxymethyl-[1,2,3]triazol-1-yl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-piperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 141 (e)] a 0,13 ml (0,75 mmol) 3-benzyloxypropylbromidu v prostředí argonu v 5 ml dimethylformamidu při teplotě 5 °C, přidá se 0,17 g (1 mmol) jodidu draselného a následně najednou se přidá 0,044 g (1 mmol) disperze natriumhydridu (55% v minerálním oleji) a míchá se po dobu 72 hodin při teplotě místnosti. Násada se vlije do ledové vody, produkt se extrahuje třikrát vždy 30 ml ethylacetátu. Organická fáze se promyje dvakrát vždy 25 ml destilované vody, vysuší se síranem hořečnatým, zfiltruje se a zahustí se ve vakuu vodní vývěvy. Takto získaný zbytek se podrobí chromatografii na silikagelu za použití jako elučního činidla systému methylenchlorid/methanol. Získá se 0,27 g (92 % teorie) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[5-(3-benzyloxypropoxymethyl]-[1,2,3]triazol-1-yl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě světle žlutého oleje,
MS: 586 $(M+H)^+$.

d) Obdobným způsobem jako podle příkladu 142 (a) se z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(4-hydroxymethyl-[1,2,3]triazol-1-yl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-piperidin-1-karboxylové kyseliny

[příklad 141 (e)] získá terc.-butylester (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxymethyl-[1,2,3]triazol-1-yl]-3-(naftalen-2-yl-methoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě světle žlutého oleje, MS: 586 $(M)^+$.

Příklad 143

Obdobným způsobem jako podle příkladu 136 (a) se odštěpením skupiny BOC chlorovodíkem v methanolu se získají následující sloučeniiny:

1) z terc.-butylesteru (3´RS,4´RS)-3´-(naftalen-2-ylmethoxy)-3´,4´,5´,6´-tetrahydro-2´H-[2,4´]bipyridin-1´-karboxylové kyseliny se získá (3´RS,4´RS)-3´-(naftalen-2-ylmethoxy)-1'-2',3´,4´,5´,6´-hexahydro-[2,4´]bipyridin v podobě lehce žlutého oleje, MS: 319 $(M+H)^+$,

2) z terc.-butylesteru (3´RS,4´RS)-3´-(naftalen-2-ylmethoxy)-3´,4´,5´,6´-tetrahydro-2´H-[3,4´]bipyridin-1´-karboxylové kyseliny se získá (3´RS,4´RS)-3´-(naftalen-2-ylmethoxy)-1´-2',3',4´,5´,6´-hexahydro-[3,4´]bipyridin v podobě žlutého oleje, MS: 319 $(M+H)^+$.

Jakožto výchozí látky použité BOC-deriváty se získají následujícím způsobem:

a)alfa) Roztok 662 g (2,0 mmol) terc.-butylesteru 4-trifluormethylsulfonyloxy-3,6-dihdro-2H-pyridin-1-karboxylové kyseliny [příklad 126 (c)], 884 mg (2,4 mmol) 2-tributylstannylpyridinu (obchodní produkt společnosti Maybridge Chemical Company) a 254 mg (6,0 mmol) bezvodého chloridu lithného ve 30 ml absolutního dimethylformamidu se propláchne argonem, smíchá se se 115 mg (0,1 mmol) tetrakis(trifenylfosfin)palladiem(IV) a zahřívá se po dobu tří hodin v prostředí argonu pod zpětným chladičem. Pro zpracování se reakční směs vlije do 25 ml 10% roztoku amoniaku a intenzivně se míchá po dobu pěti minut.

Lehce žlutý roztok se smíchá se 100 ml methylenchloridu a míchá se ještě po dobu pěti minut. Oranžová fáze se oddělí a vodná fáze se extrahuje třikrát vždy 25 ml methylenchloridu. Spojené organické fáze se promyjí dvakrát vždy 25 ml vody, vysuší se síranem hořečnatým a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Takto získaný surový produkt se podrobí bleskové chromatografii na silikagelu za použití jako elučního činidla systému hexan/ethylacetát (2:1). Získá se 354 mg (68 % teorie) terc.-butylesteru 3',6'-dihydro-2'H-[2,4']bipyridin-1'-karboxylové kyseliny v podobě žlutého oleje, MS: 261 $(M+H)^+$.

beta) Roztok 1,30 g (5,0 mmol) terc.-butylesteru 3',6'-dihydro-2'H-[2,4']bipyridin-1'-karboxylové kyseliny v 15 ml absolutního tetrahydrofuranu se smísí po kapkách v prostředí argonu s 1,0 ml (801 mg, 10,0 mmol) borandimethylsulfoxidového komplexu (95%) v dimethylsulfidu. Směs se zahřeje na teplotu varu, takže dochází k pomalému oddestilovávání rozmpouštědla (přibližně 1 kapka za minutu). Po třech hodinách se při teplotě 0 °C přidají po kapkách 3 ml 2N roztoku hydroxidu sodného a 2 ml roztoku peroxidu vodíku (30%). Reakční směs se míchá po dobu šesti hodin při teplotě 50 °C, ochladí se na teplotu místnosti a pro zpracování se za silného míchání přidá směs 200 ml etheru, 200 ml vody a 25 ml roztoku natriumpyrosulfitu (10%). Organická fáze se oddělí a vodná fáze se extrahuje třikrát vždy 50 ml etheru. Spojené organické fáze se promyjí dvakrát vždy 25 ml vody, vysuší se síranem hořečnatým a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Takto získaný surový produkt se podrobí bleskové chromatografii na silikagelu za použití jako elučního činidla systému hexan/ethylacetát (1:1). Získá se 354 mg (24 % teorie) terc.-butylesteru (3'RS,4'RS)-3'-hydroxy-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[2,4']bipyridin-1'-karboxylové kyseliny v podobě žlutého oleje, MS: 279 $(M+H)^+$.

gama) Podobným způsobem jako podle příkladu 125 (g) se alkylací terc.-butylesteru (3'RS,4'RS)-3'-hydroxy-3',4',5',6'-tet-

rahydro-2´H-[2,4´]bipyridin-1´-karboxylové kyseliny 2-brommethylnaftalenem získá terc.-butylester (3´RS,4´RS)-3´-(naftalen-2-ylmethoxy)-3´,4´,5´,6´-tetrahydro-2´H-[2,4´]bipyridin-1´-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pryskyřice,
MS:419 $(M+H)^+$.

b)alfa) Ochladí se roztok 16,7 g (106 mmol) 3-brompyridinu ve 200 ml terc.-butylmethyletheru na teplotu -75 °C. V průběhu 45 minut se přidá po kapkách roztok 66 ml (106 mmol) n-butyllithia (1,6 M v hexanu) a po dobu jedné hodiny se míchá při teplotě -75 °C. Nakonec se přidá po kapkách roztok 10,0 g (52,8 mmol) 1-benzyl-4-piperidonu v 50 ml terc.-butylmethyletheru při teplotě -70 až -75 °C a míchá se po dobu dvou hodin. Reakční směs se nechá ohřát na teplotut místnosti. Hydrolyzuje se 50 ml vody a extrahuje se 100 ml ethylacetátu. Organické fáze se vysuší síranem hořečnatým a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku, přičemž začne vypadávat produkt. Z matečného louhu se krystalizací ze systému ethylacetát/hexan získá dalších 1,9 g produktu, takže je celkový výtěžek 8,4 g (60 % teorie) 1'-benzyl-2´,3´,5´,6´-tetrahydro-1´H-[3,4´]bipyridinyl-4'-olu v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 268 $(M+H)^+$.

beta) Disperze 4,52 g (16,8 mmol) 1'-benzyl-2´,3´,5´,6´-tetrahydro-1´H-[3,4´]bipyridinyl-4'-olu a 18 g (71 mmol) síranu draselného ve 35 ml dekalinu se míchá po dobu 30 minut při teplotě 190 °C. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti, produkt se rozpustí ve vodě a dvakrát se extrahuje toluenem. Nakonec se vodná fáze alkalizuje sodným louhem a extrahuje se ethylacetátem. Ethylacetátová fáze se vysuší síranem sodným a odpaří se za sníženého tlaku. Za účelem čištění se surový produkt se podrobí chromatografii na silikagelu za použití jako elučního činidla systému methylenchlorid/methanol/amoniak (98:2:0,1). Získá se 4,03 g (61 % teorie) 1'-benzyl-1',2´,3´,6´-tetrahydro-3,4´-bipyridinu v podobě nažlutého oleje,
MS: 250 $(M)^+$.

gama) Podobným způsobem jako podle příkladu 126 (f) se hydroborací 1'-benzyl-1',2',3',6'-tetrahydro-3,4'-bipyridinu získá (3'RS,4'RS)-1'-benzyl-1',2',3',4',5',6'-hexahydro-[3,4']bipyridinyl-3'-ol v podobě nažlutého oleje, MS: 268 $(M)^+$. Navazujícím odštěpením benzylové skupiny katalytickou hydrogenací v přítomnosti palladia na uhlí (10%) při teplotě místnosti za tlaku okolí v methanolu v průběhu 18 hodin se získá (3'RS-4'RS)-1',2',3',4',5',6'-hexahydro-[3,4']bipyridinyl-3'-ol, ze kterého se reakcí s di-terc.-butyldikarbonátem podobně jako podle příkladu 141 (a) získá terc.-butylester (3'RS,4'RS)-3'-4',5',6'-tetrahydro-[3,4']bipyridin-1'-karboxylové kyseliny v podobě nažlutého oleje, MS: 279 $(M+H)^+$. Následnou alkylací 2-brommethylnaftalenem, podobně jako podle příkladu 125 (g), se získá terc.-butylester (3'RS,4'RS)-3'-(naftalen-2-ylmethoxy)-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridin-1'-karboxylové kyseliny, který se v surovém stavu používá v reakci k odštěpení skupiny BOC chlorovodíkem v methanolu.

Příklad 144

Odštěpením skupiny BOC se získají následující sloučeniny:

1) z terc.-butylesteru (3'RS,4'RS)-6-(3-benzyloxypropoxy)-3'-(naftalen-2-ylmethoxy)-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridin-1'-karboxylové kyseliny působením bromidu zinečnatého v methylenchloridu, podobně jako podle příkladu 125 (h), se získá (3'RS,4'RS)-6-(3-benzyloxypropoxy)-3'-(naftalen-2-ylmethoxy)-1',2',3',4',5',6'-hexahydro-[3,4']bipyridin v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 483 $(M+H)^+$

2) z terc.-butylesteru (3'RS,4'RS)-5-(2-benzyloxyethyoxymethyl)-3'-(naftalen-2-ylmethoxy)-3',4',5',6'-tetrahydro- 2'H-[2,4']bipyridin-1'-karboxylové kyseliny působením chlorovodíku v methanolu, podobně jako podle příkladu 136 (a), se získá (3'RS,4'RS)-5-(2-benzyloxyethoxymethyl)-3'-(naftalen-2-ylmethoxy)-1',2',3',4',5',6'-hexahydro-[2,4']bipyridin v podobě lehce

žlutého oleje, MS: 483 $(M+H)^+$

Jakožto výchozí látky použité deriváty BOC se získají následujícím způsobem:

a)alfa) Roztok 10,62 g (40,2 mmol) 2-benzyloxy-5-brompyridinu (J. Org. Chem. 60, str. 1408, 1995) a 10,00 ml (15,8 g, 48,2 mmol) hexamethyldistannanu ve 100 ml absolutního dioxanu se propláchne argonem a smísí se s 2,32 g (2,0 mmol) tetrakis-(trifenylfosfin)palladiem(IV). Reakční směs se vaří po dobu 15 hodin pod zpětným chladičem. Temný roztok se pro zpracování filtruje přes Speedex a rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje. Zbytek se rozpustí ve 300 ml methylenchloridu, promyje se dvakrát vždy 100 ml vody, vysuší se síranem hořečnatým a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Takto získaný surový produkt se podrobí bleskové chromatografii na silikagelu za použití jako elučního činidla systému hexan/methylenchlorid (3:1). Získá se 10,4 g (74 % teorie) 2-benzyloxy-3-trimethylstannylpyridinu v podobě bezbarvého oleje,
MS: 349 $(M+H)^+$.

beta) Obdobným způsobem, jak shora popsáno, se palladiem katalyzovanou kopulací 2-benzyloxy-5-trimethylstannylpyridinu s terc.-butylesterem 4-trifluormethylsulfonyloxy-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-karboxylové kyseliny [příklad 126 (c)] získá terc.-butylester 6-benzyloxy-3',6'-dihydro-2H-[3,4']bipyridin-1'-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky,
MS: 367 $(M+H)^+$.

gama) Roztok 0,75 g (2,04 mmol) terc.-butylesteru 6-benzyloxy-3',6'-dihydro-2H-[3,4']bipyridin-1'-karboxylové kyseliny ve 3 ml absolutního tetrahydrofuranu se smísí po kapkách s 0,42 ml (4,20 mmol) borandimethylsulfoxidového komplexu (95%) v dimethylsulfidu. Směs se zahřeje na teplotu 60 °C a současně se jí vede lehce proud argonu. Po 1,5 hodinách se při teplotě 0 °C

po kapkách přidá 3 ml tetrahydrofuranu a 2 ml vody. Nakonec se přidá po částech 740 mg (4,71 mmol) natriumperoxykarbonátu, reakční směs se zahřeje na teplotu místnosti a zahříváním se udržuje po dobu jedné hodiny na teplotě 60 °C. Ochladí se na teplotu místnosti a pro zupracování se za silného míchání přidá do směsi 100 ml etheru, 100 ml vody a 10 ml roztoku natriumpyrosulfitu (10%). Organická fáze se oddělí a vodná fáze se extrahuje třikrát vždy 25 ml etheru. Spojené organické fáze se promyjí dvakrát vždy 10 ml vody, vysuší se síranem hořečnatým a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Takto získaný surový produkt se podrobí bleskové chromatografii na silikagelu za použití jako elučního činidla systému methylenchlorid/ethylacetát (4:1). Získá se 0,630 g (80 % teorie) směsi (4:1) terc.-butylesteru (3´RS,4´RS)-6-benzyloxy-3´-hydroxy-3´,4´,5´,6´-tetrahydro-2´H-[3,4´]bipyridin-1´-karboxylové kyseliny a terc.-butylesteru 6-benzyloxy-4'-hydroxy-3´,4´,5´,6´-tetrahydro-2´H-[3,4´]bipyridin-1´-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 385 $(M+H)^+$.

(delta) Roztok 256 mg (0,67 mmol) směsi 4:1 terc.-butylesteru (3´RS,4´RS)-6-benzyloxy-3´-hydroxy-3´,4´,5´,6´-tetrahydro-2´H-[3,4´]bipyridin-1´-karboxylové kyseliny a terc.-butylesteru 6-benzyloxy-4'-hydroxy-3´,4´,5´,6´-tetrahydro-2´H-[3,4´]bipyridin-1´-karboxylové kyseliny v 6 ml absolutního methanolu se smísí se 40 mg (10%) palladia na uhlí a hydrogenuje se šest hodin za tlaku okolí. Po odfiltrování katalyzátoru a následném oddestilování rozpouštědla za sníženého tlaku se získá směs 4:1 terc.-butylesteru (3´RS,4´RS)-3´-hydroxy-6-oxo-1,6,3´,4´,5´,6´-hexahydro-2´H-[3,4´]bipyridin-1´-karboxylové kyseliny a terc.-butylesteru 4´-hydroxy-6-oxo-1,6,3´,4´,5´,6´-hexahydro-2´H-[3,4´]bipyridin-1´-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 295 $(M + H)^+$.

(epsilon) Roztok 74 mg (0,25 mmol) směsi 4:1 terc.-butylesteru (3´RS,4´RS)-3´-hydroxy-6-oxo-1,6,3´,4´,5´,6´-hexahydro-2´H-

[3,4´]bipyridin-1´-karboxylové kyseliny a terc.butylesteru 4´-hydroxy-6-oxo-1,6,3´,4´,5´,6´ -hexahydro-2´H-[3,4´]-bipyridin-1´-karboxylové kyseliny, 99 mg (0,375 mmol) trifenylfosfinu a 52 mg (0,312 mmol) 3-benzylox-1-propanolu v 5 ml absolutního tetrahadrofuranu se po částech smísí s 69 mg (0,30 mmol) di-terc.-butylesteru azodikarboxylové kyseliny a směs se míchá šest hodin při teplotě místnosti. Reakční směs se pak smísí s 0,25 ml methanolu a ke zpracování se za intenzivního míchání vlije do 10 ml methylenchloridsu a 10 ml vody. Organická fáze se oddělí a vodná fáze se třikrát extrahuje vždy 10 ml nethylenchloridu. Spojené organické fáze se promyjí dvakrát vždy 10 ml vody, vysuší se síranem hořečnatým a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Surový produkt (280 mg) se vyčistí bleskovou chromatografií na silikagelu za použití jako elučního činidla systému methylenchlorid/ethylacetát (4:1). Získá se 37 mg (34 % teorie) směsi terc.-butylesteru (3´RS,4´-RS)-6-(3-benzyloxypropoxy)-3´-hydroxy-3´,4´,5´,6´ -tetrahydro-2´H-[3,4´]bipyridin-1´-karboxylové kyseliny a terc.-butylesteru 6-(3-benzyloxypropoxy)-4'-hydroxy-3´,4´,5´,6´ -tetrahydro-2´H-[3,4´]bipyridin-1´-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje, MS: 443 $(M+H)^+$.

(xí) Obdobným způsobem jako podle příkladu 125(g) se alkylací směsi terc.-butylesteru (3´RS,4´RS)-6-(3-benzyloxypropoxy)-3´-hydroxy-3´,4´,5´,6´-tetrahydro-2´H-[3,4´]bipyridin-1´-karboxylové kyseliny a terc.-butylesteru 6-(3-benzyloxypropoxy)-4'-hydroxy-3´,4´,5´,6´-tetrahydro-2´H-[3,4´]bipyridin-1´-karboxylové kyseliny 2-brommethylnaftalenenem a následným oddělením isomerů získá terc.-butylester (3RS,4RS)-6-(3-benzyloxypropoxy)-3'-(naftalen-2- ylmethoxy)-3´,4´,5´,6´-tetrahydro-2´H-[3-4´]bipyridin-1´-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje, MS: 583 $(M+H)^+$.

b(alfa) Napřed se připraví roztok 54 ml (86 mmol) methyllithia (1,6 M v etheru) při teplotě 0 °C ve 100 ml absolutního

tetrahydrofuranu. Během 30 minut se přikape při teplotě 0 °C roztok 20 ml (96,8 mmol) hexamethyldistanátu ve 100 ml absolutního tetrahydrofuranu a roztok se míchá 30 minut při teplotě 0 °C. Světležlutý roztok se ochladí na teplotu -78 °C a během 45 minut se přikape při teplotě -78 °C roztok 14,2 g (71,3 mmol) N-terc.-butoxykarbonyl-4-piperidonu v 80 ml absolutného tetrahydrofuranu. Po 4 hodinách se při teplotě -78 °C přikape 60 ml nasyceného roztoku sodnodraselného vinanu a směs se zahřeje na teplotu místnosti. Organická fáze se oddělí a vodná fáze se třikrát extrahuje vždy 200 ml etheru. Spojené organické fáze se promyjí dvakrát vždy 100 ml nasyceného roztoku chloridu amonného a dvakrát vždy 100 ml nasyceného roztoku chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Získaný žlutý olej (23,1 g) se rozpustí ve 250 ml methylenchloridu, smísí se s 25,6 ml (183,9 mmol) triethylaminu a ochladí se na teplotu 0 °C. Během jedné hodiny se při teplotě 0 °C přikape roztok 9,82 ml (18,4 mmol) methansulfochloridu v 90 ml methylenchloridu a směs se míchá jednu hodinu při teplotě 0 °C. Nakonec se během 30 minut přikape při teplotě 0 °C 28,3 ml (190,3 mmol) 1,8-diazabicyklo[5,4,0]undec-7-enu (DBU). Červený roztok se míchá 15 hodin při teplotě místnosti. Ke zpracování se směs smísí s 200 ml vody za intensivního míchání. Organická fáze se oddělí a vodná fáze se třikrát extrahuje vždy 200 ml methylenchloridu. Spojené organické fáze se promyjí dvakrát vždy 100 ml nasyceného roztoku chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Surový produkt (21,4 g) se vyčistí bleskovou chromatografií na silikagelu za použití jako elučního činidla methylenchloridu. Získá se 12,9 g (37,2 mmol), (52 % teorie) terc.-butylesteru 4-trimethylstannyl-3,6-2H-pyridin-1-karboxylové kyseliny v podobě žlutého oleje, MS: 348 $(M+H)^+$.

(beta) Obdobným způsobem jak shora popsáno, se získá palladiem katalyzovanou kopulací terc.-butylesteru 4-trimethylstannyl-

3,6-2H-pyridin-1-karboxylové kyseliny s (rac)-2-chlor-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxymethyl]-pyridinem [EP 475 273] terc.-butylester (RS)-5-tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-3´,6´-dihydro-2´H-[2,4´]bipyridin-1´-karboxylové kyseliny v podobě žlutého oleje, MS: 375 $(M+H)^+$.

(gama) Roztok 2,56 g (6,84 mmol) terc.-butylesteru (RS)-5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-3´,6´-dihydro-2´H-[2,4´]bipyridin-1´-karboxylové kyseliny v 10 ml absolutního tetrahydrofuranu se po kapkách smísí v prostředí argonu při teplotě 0 °C s 1,40 ml (1,12 g, 14,0 mmol) borandimethylsulfidového komplexu (90%). Směs se zahřeje na teplotu 50 °C a současně se jí vede mírný proud argonu. Po 45 minutách se přidá 10 ml tetrahydrofuranu, směs se ochladí na teplotu 0 °C a po částech se přidá 1,58 g (21,0 mmol) trimethylamin-N-oxidu v pevném stavu, přičemž se teplota udržuje mezi 5 až 10 °C. Směs se zahřeje na teplotu místnosti, jednu hodinu se udržuje na teplotě zpětného toku a smísí se s 10 ml methanolu, načež se udržuje další jednu hodinu na teplotě zpětného toku. Směs se ochladí na teplotu místnosti a ke zpracování se za intenzivního míchání přidá do směsi 200 ml methylenchloridu, 200 ml vody a 10 ml 2N roztoku hydroxidu sodného. Organická fáze se oddělí a vodná fáze se třikrát extrahuje vždy 50 ml methylenchloridu. Spojené organické fáze se promyjí dvakrát vždy 50 ml natriumpyrosulfitového roztoku (10%), (přičemž se hodnota pH nastaví přísadou 2N roztoku hydroxidu sodného na 9) a dvakrát se promyje 25 ml vody, vysuší se síranem hořečnatým a za sníženého tlaku se odpaří. Surový produkt (2,59 g) se vyčistí bleskovou chromatografií na silikagelu za použití jako elučního činidla systému 1:1 methylenchlorid/ethylacetát. Získá se 0,280 g (10 % teorie) směsi 1:1 terc.-butylesteru (3´RS,4´RS)-3´-hydroxy-5-[(RS)- a -[(SR)- tetrahydropyran-2-yloxymethyl]-3´,4´,5´,6´-tetrahydro-2´H-[2,4´]bipyridin-1´-karboxylové kyseliny v podobě světle žlutého oleje, MS: 393 $(M+H)^+$.

(delta) Obdobným způsobem jako podle příkladu 125(g) se alkylací směsi 1:1 terc.-butylesteru (3´RS,4´RS)-3´-hydroxy-5-[(RS)- a -[(SR)-tetrahydropyran-2-yloxymethyl]-3´,4´5´,6´-tetrahydro-2´H-[2,4´]bipyridin-1´-karboxylové kyseliny 2-brommethylnaftalenem získá směs 1:1 terc.-butylesteru (3´RS,4´RS)-3´-(naftalen-2-ylmethoxy)-5-[(RS)- a -[(SR)-tetrahydropyran-2-yloxymethyl]-3´,4´,5´,6´ -tetrahydro-2´H-[2,4´]bipyridin-1'-karboxylové kyseliny v podobě žlutého oleje, MS:533 $(M+H)^+$.

(epsilon) Roztok 102 mg (0,19 mmol) směsi 1:1 terc.-butylesteru (3´RS,4´RS)-3´-(naftalen-2-ylmethoxy)-5-[(RS)- a -[(SR)-tetrahydropyran-2-yloxymethyl]-3´,4´5´,6´-tetrahydro-2´H-[2,4´]bipyridin-1'-karboxylové kyseliny se rozpustí ve 2 ml methanolu a ochladí se na teplotu -15 °C. Během dvou minut se při teplotě -10 až -15 °C přikapou 2 ml 2N roztoku chlorovodíku v methanolu. Směs se zahřeje na teplotu místnosti a ke zpracování se rozdělí mezi 25 ml ethylacetátu a 25 ml 5% roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Organická fáze se oddělí a vodná fáze se třikrát extrahuje vždy 10 ml ethylacetátu. Spojené ethylacetátové fáze se vysuší síranem hořečnatým a za sníženého tlaku se odpaří. Surový produkt (96 mg) se vyčistí bleskovou chromatografií na silikagelu za použití jako elučního činidla systému 1:1 methylenchlorid/ethylacetát. Získá se 78 mg (92 % teorie) terc.-butylesteru (3´RS,4´RS)-5-hydroxymethyl-3´-(naftalen-2-ylmethoxy)-3´,4´,5´,6´ -tetrahydro-2´H -[2,4´]bipyridin-1´-karboxylové kyseliny v podobě světležlutého oleje, MS: 449 $(M+H)^+$.

(xi) Roztok 70 mg (0,156 mmol) terc.-butylesteru (3´RS,4´RS)-5-hydroxymethyl-3´-(naftalen-2-ylmethoxy)-3´,4´,5´,6´-tetrahydro-2´H-[2,4´]bipyridin-1´-karboxylové kyseliny ve 2 ml absolutního dimethylformamidu se ochladí se na teplotu -10 °C a smísí se s 26 µl (19 mg, 0,187 mmol triethylaminu. Při teplotě -10 až -15 °C se přidá 13 µl (20 mg, 0,172 mmol) methansulfochloridu a 2 mg N,N-dimethylaminopyridinu (DMAP) a směs se mí-

chá jednu hodinu při teplotě 0 °C. Směs se ke zpracování se rozdělí mezi 25 ml ethylacetátu a 25 ml 5% vodného roztoku chloridu amonného a organická fáze se oddělí. Vodná fáze se třikrát extrahuje vždy 10 ml ethylacetátu. Spojené ethylacetátové fáze se vysuší síranem hořečnatým a za sníženého tlaku se odpaří. Surový produkt se vyčistí chromatografií na silikagelu za použití jako elučního činidla směsi 1:1 ethylacetátu a hexanu. Získá se 22 mg (35 % teorie) terc.-butylesteru (3´RS-4´RS)-5-chlormethyl-3´-(naftalen-2-ylmethoxy)-3´,4´,5´,6´-tetrahydro-2´H-[2,4´]-bipyridin-1´-karboxylové kyseliny v podobě světle žlutého oleje, MS: 467, 469 $(M+H)^+$.

(eta) Roztok 22 mg (0,047 mmol) terc.-butylesteru (3´RS,4´RS)-5-chlormethyl-3´-(naftalen-2-ylmethoxy)-3´,4´,5´,6´-tetrahydro-2´H-[2,4´]bipyridin-1´-karboxylové kyseliny v 0,5 ml dimethylformamidu se ochladí se na teplotu -10 °C a smísí se s 67 µl (72 mg, 0,47 mmol) 2-benzyloxyethanolu a 19 mg (0,47 mmol) natriumhydridu (60% disperse v oleji) a míchá se dvě hodiny při teplotě místnosti. Směs se ke zpracování rozdělí mezi 15 ml ethylacetátu a 15 ml 5% vodného roztoku chloridu amonného a organická fáze se oddělí. Vodná fáze se třikrát extrahuje vždy 5 ml ethylacetátu. Spojené ethylacetátové fáze se vysuší síranem hořečnatým a za sníženého tlaku se odpaří. Surový terc.-butylester (3´RS,4´RS)-5-(2-benzyloxyethoxymethyl)-3´-(naftalen-2-ylmethoxy)-3´,4´,5´,6´-tetrahydro-2´H-[2,4´]-bipyridin-1´-karboxylové kyseliny se bez dalšího čištění a charakterizování použije v následujícím stupni.

Příklad 145

Roztok 10,8 g (54,3 mmol) terc.-butylesteru (1RS,6SR)-7-oxa-3-azabicyklo[4,1,0]heptan-3-karboxylové kyseliny [příklad 141(b)] ve 250 ml acetonitrilu se smísí se 7,98 g (162,9 mmol) práškovitého kyanidu sodného a 17,3 g (162,9 mmol) chloristanu lithného a reakční směs se míchá v prostředí argonu 24 hodin

při teplotě 95 °C. Zahnědlý roztok se ke zpracování ochladí, smísí se se 150 ml ethylacetátu a zfiltruje se přes Dikalit. Filtrát se promyje 100 ml vody a fáze se oddělí. Vodná fáze se upraví na hodnotu pH 5 a třikrát se protřepe, vždy s 60 ml ethylacetátu. Spojené organické fáze se vysuší síranem sodným a za sníženého tlaku se odpaří. Zbytek se vyčistí chromatografií na silikagelu za použití jako elučního činidla systému 4:1 hexan/thylacetát. Získá se 9,9 g (80,5 % teorie) směsi 4:1 terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-kyano-3-hydroxypiperidin-1-karboxylové kyseliny a terc.-butylesteru (3RS,4SR)-3-kyano-4-hydroxypiperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvých krystalů, MS:227 $(M+H)^+$.

b) Roztok 5,8 g (25,6 mmol) směsi 4:1 terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-kyano-3-hydroxy-piperidin-1-karboxylové kyseliny a terc.-butylesteru (3RS,4SR)-3-kyano-4-hydroxypiperidin-1-karboxylové kyseliny v 50 ml N,N-dimethylformamidu s 1,8 g (38,4 mmol) natriumhydrogensulfidmonohydrátu a 2,05 g (38,4 mmol) chloridu amonného a míchá se čtyři hodiny při teplotě místnosti v prostředí argonu. Ke zpracování se reakční směs odpaří za sníženého tlaku a zbytek se vyjme do 150 ml methylenchloridu. Získaný roztok se promyje dvakrát vždy 10 ml vody, organická fáze se oddělí, vysuší se síranem sodným a za sníženého tlaku se odpaří. Zbytek se k vyčištění a k oddělení směsi isomerů podrobí chromatografii na silikagelu za použití jako elučního činidla systému 95:5:0,1 methylenchlorid/methanol/amoniak. Získá se 3,48 g terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-hydroxy-4-thiokarbamoylpiperidin-1-karboxylové kyseliny (52 % teorie,) (R_f: 0,37, silikagel; objemově methylenchlorid/methanol/amoniak = 90:10:0,1, MS: 260 $(M)^+$ a 1,2 g směsi terc.-butylesteru (3RS-4SR)-3-hydroxy-4-thiokarbamoylpiperidin-1-karboxylové kyseliny a terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-hydroxy-3-thiokarbamoylpiperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje.

c) Do roztoku 1,88 g (7,22 mmol) terc.butylesteru (3RS,4SR)-

3-hydroxy-4-thiokarbamoylpiperidin-1-karboxylové kyseliny v 5 ml acetonu se při teplotě místnosti přidá 4 ml methyljodidu. Po 14-hodinovém míchání při teplotě místnosti se produkt vysráží. Přidá se 10 ml etheru a reakční směs se míchí 30 minut. Po odfiltrování a vysušení se získá 2,76 g (3RS,4SR)-[amino-(1-terc.-butoxykarbonyl-3-hydroxypiperidin-4-yl)methylen]methylsulfonyljodidu (98 % teorie) v podobě bezbarvých krystalů. R_f: 0,22 (silikagel, methylenchlorid/methanol/amoniak = objemově 95:5:0,1)

d) Roztok 2,76 g (7,09 mmol) (3RS,4SR)-[amino-(1-terc.-butoxykarbonyl-3-hydroxypiperidin-4-yl)-methylen]methylsulfonyljodidu v 15 ml methanolu se smísí s 0,41 g (3,55 mmol) uhličitanu amonného a směs se míchá 18 hodin při teplotě místnosti. Ke zpracování se reakční směs za sníženého tlaku odpaří. Získá se 2,5 g (95 % teorie) terc.-butylesterjodidu (3RS,4RS)-4-karbamimidoyl-3-hydroxypiperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pěny.

Roztok 715 mg (1,92 mmol) terc.-butylesterjodidu (3RS,4RS)-4-karbamimidoyl-3-hydroxypiperidin-1-karboxylové kyseliny ve 20 ml methanolu se míchá s 321 mg (1,92 mmol) octanu stříbrného jednu hodinu při teplotě místnosti. Vysrážený jodid stříbrný se odfiltruje a promyje se 20 ml methanolu. Získaný světle žlutý filtrát se za sníženého tlaku odpaří. Získá se 538 mg (92 % teorie) terc.-butylesteracetátu (3RS,4RS)-4-karbamimidoyl-3-hydroxypiperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pěny.

e) Roztok 372 mg (1 mmol) terc.-butylesteracetátu (3RS,4RS)-4-karbamimidoyl-3-hydroxypiperidin-1-karboxylové kyseliny v 10 ml methanolu se smísí s 1 ml 1N roztoku natriummethylátu a míchá se při teplotě místnosti. Přidá se 205 mg (1 mmol) 2-benzyloxy-3-dimethylaminoakroleinu (EPA 0477901) a roztok se 18 hodin udržuje na teplotě pětného toku. Ke zpracování se reakční směs za sníženého tlaku odpaří, zbytek se vyjme do

methylenchloridu a promyje se 5 ml vody. Organická fáze se oddělí, vysuší se síranem sodným a za sníženého tlaku se odpaří. Zbytek se vyčistí chromatografií na silikagelu za použití jako elučního činidla systému 1:4 methylenchlorid/ethylacetátu. Získá se 106 mg (27 % teorie) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(5-benzyloxyparimidin-2-yl)-3-hydroxypiperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje,
MS: 386 $(M+H)^+$.

f) Roztok 110 mg (0,29 mmol) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(5-benzyloxypyrimidin-2-yl)-3-hydroxypiperidin-1-karboxylové kyseliny v 5 ml methanolu se hydrogenuje v přítomnosti 20 mg palladia na uhlí (5%) při teplotě místnosti po dobu 12 hodin. Pro zpracování se katalyzátor odfiltruje a promyje se 20 ml methanolu. Methanolový roztok se odpaří za sníženého tlaku. Získaný olej se přísadou etheru navede ke krystalizaci. Získá se 80 mg (93 % teorie) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-hydroxy-4-(5-hydroxypyrimidin-2-yl)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvých, snadno rozplývavých krystalů,
MS: 296 $(M+H)^+$.

g) Směs 65 mg (0,22 mmol) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-hydroxy-4-(5-hydroxypyrimidin-2-yl)piperidin-1-karboxylové kyseliny, 90 mg (0,66 mmol) uhličitanu draselného a 151,2 mg (0,66 mmol) (3-brompropoxymethyl)benzenu v 10 ml methylethylketonu se míchá při teplotě 80 °C po dobu 48 hodin v prostředí argonu. Pro zpracování se reakční směs odpaří za sníženého tlaku, zbytek se vyjme do methylenchloridu a roztok se přímo chromatografuje na silikagelu za použití jako elučního činidla systému methylenchlorid/ethylacetát (1:4). Získá se 40 mg (41 % teorie) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[5-(3-benzyloxypropoxy)-pyrimidin-2-yl]-3-hydroxypiperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě pěny, R_f: 0,43 (silikagel, methylenchlorid/ethylacetát = 1:4, objemově).

h) Roztok 40 mg (0,09 mmol) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-

4-[5-(3-benzyloxypropoxy)pyrimidin-2-yl]-3-hydroxypiperidin-1-karboxylové kyseliny a 23 mg (0,1 mmol) 2-brommethylnaftalenu v 5 ml N,N-dimethylformamidu se smíchá s 5 mg (0,1 mmol) natriumhydridu (50% dispeze v oleji) a míchá se při teplotě místnosti po dobu 18 hodin. Pro zpracování se reakční směs odpaří za sníženého tlaku, zbytek se vyjme do 3 ml methylenchloridu a získaný roztok se přímo chromatografuje na silikagelu za použití jako elučního činidla systému hexan/ethylacetát (2:1). Získá se 40 mg (76 % teorie) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[5-(3-benzyloxypropoxy)pyrimidin-2-yl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy) -piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě oleje,
MS: 584 $(M+H)^+$.

i) Roztok 40 mg (0,07 mmol) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[5-(3-benzyloxypropoxy)pyrimidin-2-yl]-3-(naftalen-2-ylmetho -xy)piperidin-1-karboxylové kyseliny a 0,1 ml kyseliny trifluoroctové v 1 ml methylenchloridu se míchá při teplotě místnosti po dobu dvou hodin. Pro zpracování se reakční směs odpaří, zbytek se vyjme do 1 ml ethylacetátu a přísadou hexanu se navodí krystalizace. Získá se 25 mg (60 % teorie) (3RS,4RS)-5-(3-benzyloxypropoxy)-2-[3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-4-yl]pyrimidintrifluoracetát v podobě bezbarvých krystalů,
MS: 484 $(M+H)^+$.

Příklad 146

a) Obdobně jako podle příkladu 145 (a) se epoxidovým otevřením za použití 4-benzyloxy-2(1H)pyridonu (Chem. Pharm. Bull. 22, str. 763 až 770, 1974) získá z terc.-butylesteru (1RS,6SR)-7-oxa-3-azabicyklo[4.1.0]heptan-3-karboxylové kyseliny [příklad 141 (b)] směs 1:1 terc.-butylesteru (3'RS-4'RS)-4-benzyloxy-4'-hydroxy-2-oxo-3',4',5',6'-tetrahydro-2H- 2'H-[1,3']bipyri -din-1'-karboxylové kyseliny a terc.-butylesteru (3'RS-4'RS)-4-benzyloxy-3'-hydroxy-2-oxo-3',4',5',6'-tetrahydro-2H-2'H-[1,4']bipyridin-1'-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvých krystalů, MS: 401 $(M+H)^+$.

b) Obdobně jako podle příkladu 145 (f) se ze směsi 1:1 terc.-butylesteru (3'RS-4'RS)-4-benzyloxy-4'-hydroxy-2-oxo-3',4',5'-6'-tetrahydro-2H-2'H-[1,3']bipyridin-1'-karboxylové kyseliny a terc.-butylesteru (3'RS-4'RS)-4-benzyloxy-3'-hydroxy-2-oxo-3'-4',5',6'-tetrahydro-2H-2'H-[1,4']bipyridin-1'-karboxylové kyseliny katalytickou hydrogenací získá směs 1:1 terc.-butylesteru (3'RS-4'RS)-4,3'-dihydroxy-2-oxo-3',4',5',6'-tetrahydro-2H-2'H-[1,4']bipyridin-1'-karboxylové kyseliny a terc.-butylesteru (3'RS,4'RS)-4,4'-dihydroxy-2-oxo-3',4',5',6'-tetrahydro-2H-2'H-[1,3']bipyridin-1'-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pěny, MS: 311 $(M+H)^+$.

c) Obdobně jako podle příkladu 145 (g) se ze směsi 1:1 terc.-butylesteru (3'RS-4'RS)-4,3'-dihydroxy-2-oxo-3',4',5',6'-tetrahydro-2H-2'H-[1,4']bipyridin-1'-karboxylové kyseliny a terc.-butylesteru (3'RS,4'RS)-4,4'-dihydroxy-2-oxo-3',4',5',6'-tetrahydro-2H-2'H-[1,3']bipyridin-1'-karboxylové kyseliny reakcí s (3-brompropoxymethyl)benzenem v přítomnosti uhličitanu draselného získá směs terc.-butylesteru (3'RS-4'RS)-4-(3-benzyloxypropoxy)-3'-hydroxy-2-oxo-3',4',5',6'-tetrahydro-2H-2'H-[1,4']bipyridin-1'-karboxylové kyseliny a terc.-butylesteru (3'RS-4'RS)-4-(3-benzyloxypropoxy)-4'-hydroxy-2-oxo-3',4',5'-6'-tetrahydro-2H-2'H-[1,3']bipyridin-1'-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje, MS: 359 $(M+H)^+$.

d) Obdobně jako podle příkladu 145 (h) se ze směsi terc.-butylesteru (3'RS-4'RS)-4-(3-benzyloxypropoxy)-3'-hydroxy-2-oxo-3',4',5',6'-tetrahydro-2H-2'H-[1,4']bipyridin-1'-karboxylové kyseliny a terc.-butylesteru (3'RS-4'RS)-4-(3-benzyloxypropoxy)-4'-hydroxy-2-oxo-3',4',5',6'-tetrahydro-2H-2'H-[1,3']bipyridin-1'-karboxylové kyseliny alkylací 2-brommethylnaftalenem a chromatografickým dělením obou izomerů na silikagelu za použití jako elučního činidla systému methylenchlorid/ethylacetát (1:4) získá terc.-butylester (3'RS-4'RS)-4-(3-benzyloxypropoxy)-4'-(naftalen-2-ylmethoxy)-2-oxo-3',4',5',6'-tetrahydro-2H-2'H-[1,3']bipyridin-1'-karboxylové kyseliny (R_f: 0,64,

silikagel, methylenchlorid/ethylacetát = 1:4, objemově) a terc.-butylesteru (3'RS-4'RS)-4-(3-benzyloxypropoxy)-3'-(naftalen-2-ylmethoxy)-2-oxo-3',4',5',6'-tetrahydro-2H-2'H-[1,4']-bipyridin-1'-karboxylové kyseliny, MS: 599 $(M+H)^+$ (R_f: 0,44, silikagel, methylenchlorid/ethylacetát = 1:4, objemově), vždy v podobě nažloutlého oleje.

e) Obdobně jako podle příkladu 145 (i) se z terc.-butylesteru (3'RS-4'RS)-4-(3-benzyloxypropoxy)-3'-(naftalen-2-ylmethoxy)-2-oxo-3',4',5',6'-tetrahydro-2H-2'H-[1,4']bipyridin-1'-karboxylové kyseliny odštěpením skupiny BOC kyselinou trifluoroctovou získá (3'RS-4'RS)-4-(3-benzyloxypropoxy)-3'-(naftalen-2-ylmethoxy)-1',2',3',4',5',6'-hexahydro-[1,4']bipyridin-2-on-trifluoracetát v podobě bezbarvé pevné látky, MS:(499 $(M+H)^+$.

Příklad 147

Obdobným způsobem jako podle příkladu 22(l) se odštěpením skupiny BOC chlorovodíkem v methanolu získají následující sloučeniny:

1) z terc.-butylesteru (1RS,2RS,3RS,5SR)-3-[4-(2-benzyloxyethoxymethyl)fenyl]-2-(naftalen-2-ylmethoxy)-8-azabicyklo[3.2.1]-oktan-8-karboxylové kyseliny se získá terc.-butylester (1RS-2RS,3RS,5SR)-3-[4-(2-benzyloxyethoxymethyl)fenyl]-2-(naftalen-2-ylmethoxy)-8-azabicyklo[3.2.1]-oktan v podobě bezbarvého oleje, R_f: 0,15 (silikagel, methylenchlorid/methanol/amoniak = 95:5:0,1),

2) z terc.-butylesteru (1RS,2RS,3RS,5SR)-2-(naftalen-2-ylmethoxy)-3-[4-(2-fenoxyethoxymethyl)fenyl]-8-azabicyko[3.2.1]-oktan-8-karboxylové kyseliny se získá (1RS,2RS,3RS,5SR)-2-(naftalen-2-ylmethoxy)-3-[4-(2-fenoxyethoxymethyl)fenyl]-8-azabicyklo[3.2.1]-oktan v podobě žlutého oleje, R_f: 0,21 (silikagel, methylenchlorid/methanol/amoniak = 95:5:0,1),

3) z terc.-butylesteru (1RS,2RS,3RS,5SR)-3-(4-benzyloxymethylfenyl)-2-(naftalen-2-ylmethoxy)-8- azabicyklo[3.2.1]- oktan-8-karboxylové kyseliny + BOC se získá (1RS,2RS,3RS,5SR)-3-(4-ben-zyloxymethylfenyl)-2-(naftalen-2-ylmethoxy)-8-azabicyklo-[3.2.1]-oktanhydrochlorid v podobě bezbarvého oleje,
MS: 464 $(M+H)^+$,

4) z terc.-butylesteru (1RS,2RS,3RS,5SR)-2-(naftalen-2-ylmethoxy)-3-(4-fenylsulfanylmethylfenyl)-8-azabicyklo[3.2.1]-oktan-8-karboxylové kyseliny se získá (1RS,2RS,3RS,5SR)-2-(naftalen-2-ylmethoxy)-3-(4-fenylsulfanylmethylfenyl)-8-azabicyklo[3.2.1]oktanhydrochlorid v podobě bezbarvého oleje,
MS: 566 $(M+H)^+$,

5) z terc.-butylesteru (1RS,2RS,3RS,5SR)-3-[4-(2-chlorbenzyloxymethyl)fenyl-2-(naftalen-2-ylmethoxy)-8-azabicyklo[3.2.1]-oktan-8-karboxylové kyseliny + BOC se získá (1RS-2RS,3RS,5SR)-4-(2-(naftalen-2-ylmethoxy)-8-azabicyklo-[3.2.1]okt-3-yl]benzylester kyseliny 2-chlorbenzoové v podobě nažloutlé pěny,
MS: 512 $(M+H)^+$.

Deriváty BOC, použité jako výchozí sloučeniny, se připraví následujícím způsobem:

a) Obdobným způsobem jako podle příkladu 1(g) se alkylací terc.-butylesteru (1RS,2RS,3RS,5SR)-3-(4-hydroxymethylfenyl)-2-(naftalen-2-ylmethoxy)-8-azabicyklo[3.2.1]-oktan-8-karboxylové kyseliny [příklad 86(eee)] 2-(benzyloxy)ethyljodidem (Helv.Chim. Acta sv.71, str. 2039, 1988) se získá terc.-butylester (1RS,2RS,3RS,5SR)-3-[4-(2-benzyloxyethoxymethyl)fenyl]-2-(naftalen-2-ylmethoxy)-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-8-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje, MS: 625 $(M + NH_4)^+$.

b) Obdobným způsobem jako podle příkladu 1(g) se alkylací terc.-butylesteru (1RS,2RS,3RS,5SR)-3-(4-hydroxymethylfenyl)-

2-(naftalen-2-ylmethoxy)-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-8-karboxylové kyseliny [příklad 86(eee)] fenoxyethylbromidem získá terc.-butylester (1RS,2RS,3RS,5SR)-2-(naftalen-2-ylmethoxy)-3-[4-(2-fenoxyethoxymethyl)fenyl]-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-8-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje, MS: 611 $(M + NH_4)^+$.

c) Obdobným způsobem jako podle příkladu 1(g) se alkylací terc.-butylesteru (1RS,2RS,3RS,5SR)-3-(4-hydroxymethylfenyl)-2-(naftalen-2-ylmethoxy)-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-8-karboxylové kyseliny [příklad 86(eee)] benzylbromidem získá terc.-butylester (1RS,2RS,3RS,5SR)-3-(4-benzyloxymethylfenyl)-2-(naftalen-2-ylmethoxy)-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-8-karboxylové kyseliny + BOC, kterého se použije jako surového produktu v reakci k odštěpení BOC-skupiny.

d) Obdobným způsobem jako podle příkladu 33(a) se reakcí terc.-butylesteru (1RS,2RS,3RS,5SR)-3-(4-hydroxymethylfenyl)-2-(naftalen-2-ylmethoxy)-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-8-karboxylové kyseliny [příklad 86(eee)] s difenylsulfidem v přítomnosti tributylfosfinu získá terc.-butylester (1RS,2RS,3RS,5SR)-2-(naftalen-2-ylmethoxy)-3-(4-fenylsulfanylmethylfenyl)-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-8-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje, MS: 566 $(M+H)^+$.

e) Obdobným způsobem jako podle příkladu 22(k) se esterifikací terc.-butylesteru (1RS,2RS,3RS,5SR)-3-(4-hydroxymethylfenyl)-2-(naftalen-2-ylmethoxy)-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-8-karboxylové kyseliny [příklad 86(eee)] 2-chlorbenzoylchloridem získá (1RS,2RS,3RS,5SR)-4-[2-((naftalen-2-ylmethoxy)-8-azabicyklo-[3.2.1]okt-3-yl]benzylester 2-chlorbenzoové kyseliny v podobě bezbarvého oleje, kterého se použije jako surového produktu k odštěpení BOC-skupiny.

Příklad 148

Obdobným způsobem jako podle příkladu 22(l) se z terc.-

butylesteru (3RS,4RS,5RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl)-3-methoxymethyl-5-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny odštěpením BOC-skupiny chlorovodíkem v methanolu získá (3RS,4RS,5RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl])-3-methoxymethyl-5-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin v podobě amorfní, bezbarvé pevné látky, MS: 526 $(M+H)^+$.

Jako výchozí látka používaný terc.-butylester (3RS,4RS,5RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl)-3-methoxymethyl-5-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny se připraví následujícím způsobem:

a) Podobně jako podle příkladu 68 (a) až (b) se nejdříve chrání primární hydroxylová skupina (3RS,4RS)- a (3SR,4RS)-1-benzyl-3-hydroxymethylpiperidin-4-olu (E. Jaeger a J.H. Biel, J. Org. Chem. 30 (3), str. 740 až 744, 1965), přičemž se používá místo terc.-butyldifenylchlorsilanu s trifenylchlormethanem podobně jako podle příkladu 22 (h) pyridin a tak se získá (3RS,4RS)- a (3SR,4RS)-1-benzyl-3-trityloxymethylpiperidin-4-ol. Následnou oxidací oxalylchloridem v dimethylsulfoxidu se zíaká (RS)-1-benzyl-3-trityloxymethylpiperidin-4-on v podobě bezbarvé pěny, MS:462 $(M+H)^+$. Následnou reakcí s 4-jodanisolem, podobně jako podle příkladu 62 (b) se získá směs (3RS,4RS)- a (3RS,4SR)-1-benzyl-4-(4-methoxyfenyl)-3-trityloxymethylpiperidin-4-olu v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 570 $(M+H)^+$.

b) Do roztoku 8,36 g (14,6 mmol) směsi (3RS,4RS)- a (3RS,4SR)-1-benzyl-4-(4-methoxyfenyl)-3-trityloxymethylpiperidin-4-olu ve 20 ml suchého pyridinu se v průběhu 20 minut přikape roztok 5,5 ml (58,7 mmol) fosforoxychloridu ve 20 ml suchého pyridinu. Reakční směs se míchá po dobu 20 hodin při teplotě 60 °C. Tmavě červená reakční směs se ochladí a za sníženého tlaku se odpaří. Zbytek se vyjme do methylenchloridu a smíchá se s nasyceným roztokem uhličitanu sodného. Organická fáze se oddělí, vysuší se síranem sodným a odpaří se za sníženého tlaku. Surový produkt se chromatografuje na silikagelu za použití jako e-

lučního činidla systému toluen/ethylacetát (20:1). Získá se 6,1 g (75 % teorie) (RS)-1-benzyl-4-(4-methoxyfenyl)-3-trityloxymethyl-1,2,3,6-tetrahydropyridinu v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 552 $(M+H)^+$.

c) Obdobným způsobem jako podle příkladu 62(d) se z (RS)-1-benzyl-4-(4-methoxyfenyl)-3-trityloxymethyl-1,2,3,6-tetrahyd - ropyridinu reakcí s borantetrahydrofuranem a následnou oxidací natriumperoxykarbonátem získá (3RS,4RS,5SR)-1-benzyl-4-(4-methoxyfenyl)-5-trityloxymethylpiperidin-3-ol v podobě bezbarvé pěny, MS: 570 $(M+H)^+$.

d) Obdobným způsobem jako podle příkladu 44(d) se současným odštěpením methoxyskupiny a trityloxyskupiny bromidem boritým v methylenchloridu z (3RS,4RS,5SR)-1-benzyl-4-(4-methoxyfenyl)-5-trityloxymethylpiprridin-3-olu získá (3RS,4RS,5SR)-1-benzyl-5-hydroxymethyl-4-(4-hydroxyfenyl)piperidin-3-olhyd - robromid v podobě bílé pevné látky, MS: 314 $(M+H)^+$.

e) Obdobným způsobem jako podle příkladu 2(e) se katalytickou hydrogenací za tlaku okolí a za použití jakožto katalyzátoru palladia na uhlí (10%) v methanolu z (3RS,4RS,5SR)-1-benzyl-5-hydroxymethyl-4-(4-hydroxyfenyl)piperidin-3-olhydrobro - midu získá (3RS,4RS,5SR)-5-hydroxymethyl-4-(4-hydroxyfenyl)piperidin-3-olhydrobromid v podobě bezbarvé pěny, MS: 224 $(M+H)^+$.

f) Obdobným způsobem jako podle příkladu 1(f) se reakcí (3RS,4RS,5SR)-5-hydroxymethyl-4-(4- hydroxyfenyl)piperidin-3 - olhydrobromidu s di-terc.-butyldikarbonátem získá terc.-butylester (3RS,4RS,5SR)-3-hydroxy-5-hydroxymethyl-4-(4-hydroxyfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pěny.

g) Obdobným způsobem jako podle příkladu 44(e) se alkylací terc.-butylester (3RS,4RS,5SR)-3-hydroxy-5-hydroxymethyl-4-(4-hydroxyfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny benzyl-3-brom-

propyletherem v přítomnosti uhličitanu draselného v butan-2-onu získá terc.-butylester (3RS,4RS,5SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-hydroxy-5-hydroxymethylpiperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje, MS: 472 $(M+H)^+$.

h) Obdobným způsobem jako podle příkladu 22(h) se reakcí terc.-butylesteru (3RS,4RS,5SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-hydroxy-5-hydroxymethylpiperidin-1-karboxylové kyseliny s trifenylchlormethanem v pyridinu získá terc.-butylester (3RS,4RS,5SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-hydroxy-5-trityloxymethylpiperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pěny, MS: 731 $(M+ NH_4)^+$, jehož alkylací 2-brommethylnaftalenem, obdobně jako podle příkladu 62 (h), se získá terc.-butylester (3RS,4RS,5SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-5-trityloxymethylpiperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pěny, MS: 871$(M+ NH_4)^+$. Následným selektivním odštěpením tritylové skupiny směsí trifluoroctové kyseliny a anhydridu trifluoroctové kyseliny v methylenchloridu se obdobně jako podle příkladu 86 (u) získá terc.-butylester (3SR,4RS,5RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-hydroxymethyl-5-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidinkarboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 612 $(M+ H)^+$. Následnou alkylací methyljodidem, podobně jako podle příkladu 62 (h), se získá terc.-butylester (3SR,4RS,5RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-methoxymethyl-5-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky,
MS: 626 $(M+ H)$

Příklad 149

Obdobným způsobem jako podle příkladu 22 (l) se odštěpením skupiny BOC chlorovodíkem v methanolu získají následující sloučeniny:

1) z terc.-butylesteru (3SR,4RS,5RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-hydroxymethyl-5-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-

karboxylové kyseliny [příklad 148 (h)] se získá (3SR,4RS,5RS)-[4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-5-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-3-yl]methanolhydrochlorid v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 512 $(M+H)^+$,

2) z terc.-butylesteru (3RS,4RS,5SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-5-pyridin-4-ylsulfanylmethyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny se získá (3SR,4RS,5RS)-4-[4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-5-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-3-ylmethylsulfanyl]pyridinhydrochlorid v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 605 $(M+H)^+$,

3) z terc.-butylesteru (3RS,4RS,5SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-5-fenylsulfanylmethylpiperidin-1-karboxylové kyseliny se získá (3RS,4RS,5SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-5-fenylsulfanylmethyl]peridinhydrochlorid v podobě bezbarvého oleje, MS: 604 $(M+H)^+$,

4) z terc.-butylesteru (3SR,4RS,5RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(2-morfolin-4-ylethoxymethyl)-5-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny se získá (3SR,4RS,5RS)-4-[2-[4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-5-(naftalen-2-ylmethoxy)-piperidin-3-ylmethoxy]ethyl]morfolin v podobě bezbarvého oleje, MS: 625 $(M+H)^+$,

5) z terc.-butylesteru (3RS,4RS,5RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-diethylaminomethyl-5-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny se získá (3SR,4RS,5RS)-[4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-5-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-3-ylmethyl]diethylamin v podobě nažloutlého oleje, MS: 567 $(M+H)^+$,

6) z terc.-butylesteru (3RS,4RS,5RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-[[(2-dimethylaminoethyl)methylamino]methyl]-5-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny se získá

(3SR,4RS,5RS)-N-[4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-5-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-3-ylmethyl]-N,N',N'-trimethylethan-1,2-diamin v podobě nažloutlého oleje, MS: 596 $(M+H)^+$,

7) z terc.-butylesteru (3RS,4RS,5SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-5-[1,2,4]triazol-1-ylmethylpiperidin-1-karboxylové kyseliny se získá (3RS,4RS,5SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-5-[1,2,4]-triazol-1-ylmethylpiperidinhydrochlorid v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 563 $(M+H)^+$,

8) z terc.-butylesteru (3RS,4RS,5RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-5-(2-oxoimidazolidin-1-yl -methyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny se získá (3SR,4RS,5RS)-1-[4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-5-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-3-ylmethyl]imidazolidin-2-on v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 580 $(M+H)^+$,

9) z terc.-butylesteru (3SR,4RS,5RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-5-sulfooxymethylpiperidin -1-karboxylové kyseliny se získá mono-(3SR,4RS,5RS)-[4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-5-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-3-ylmethyl]ester trimethylamoniové soli kyseliny sírové v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 590 $(M-H)^+$,

Jako výchozí látky používané deriváty BOC se připraví následujícím způsobem:

a) Podobně jako podle příkladu 33 (a) se reakcí terc.-butylesteru (3SR,4RS,5RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-hydroxymethyl-5-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 148 (h)] s 4,4'-dithiopyridinem v přítomnosti tributylfosfinu získá terc.-butylester (3RS,4RS,5SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-5-(pyridin-4-ylsulfanylmethyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě

žluté polopevné látky, MS: 705 $(M+H)^+$.

b) Podobně jako podle příkladu 33 (a) se reakcí terc.-butylesteru (3SR,4RS,5RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-hydroxymethyl-5-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 148 (h)] s difenyldisulfidem v přítomnosti tributylfosfinu získá terc.-butylesteru (3RS,4RS,5SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-5-fenylsulfanylmethylpiperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje, MS: 721 $(M+NH_4)^+$.

c) Podobně jako podle příkladu 1 (g) se alkylací terc.-butylesteru (3SR,4RS,5RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-hydroxymethyl-5-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 148 (h)] 4-(2-chlorethyl)morfolinem získá terc.-butylester (3SR,4RS,5RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(2-morfolin-4-ylethoxymethyl)-5-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje, MS: 725 $(M+H)^+$.

d) Způsobem, známým z literatury, se reakcí terc.-butylesteru (3SR,4RS,5RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-hydroxymethyl-5-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 148 (h)] s mesylchloridem získá terc.-butylester (3SR,4RS,5RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-methansulfonyloxymethyl-5-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1- karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 707 $(M+NH_4)^+$. Další reakcí s diethylaminem v acetonitrilu při teplotě 50 °C, podobně jako podle příkladu 34, se získá terc.-butylester (3RS,4RS,5RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-diethylaminomethyl-5-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1- karboxylové kyseliny v podobě hnědé pěny, MS: 667 $(M+H)^+$.

e) Reakcí terc.-butylesteru (3SR,4RS,5RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-methansulfonyloxymethyl-5-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny s N,N,N'-trimethylet-

hylendiaminem v dimethylformamidu se při teplotě 100 °C, obdobně jako podle příkladu 34, získá terc.-butylester (3RS,4RS-5RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-[[(2-dimethylaminoet - hyl)methyl]aminolmethyl]-5-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje, MS: 696 $(M+H)^+$.

f) Roztok 22 mg (0,32 mmol) 1,2,4-triazolu v 5 ml dimethylformamidu se ochladí na teplotu 0 °C a smíchá se s 15 mg (0,29 mmol) natriumhydridu (50% disperze v bílém oleji). Nechá se ohřát na teplotu místnosti a míchá se další jednu hodinu. Do tohoto roztoku se přidá 70 mg (0,105 mmol) terc.-butylester (3SR,4RS,5RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-methansulfonyl-oxymethyl-5-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové ky - seliny. Reakční směs se během 24 hodin zahřeje na teplotu 100 °C. Ke zpracování se reakční směs odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se rozdělí mezi vodu a methylenchlorid, organická fáze se oddělí, vysuší se síranem sodným a odpaří se. K vyčištění se surový produkt (70 mg) podrobí chromatografii na silikagelu za použití jako elučního činidla systému methylenchlorid/methanol (98:2). Získá se 52 mg (77 % teorie) terc.-butylesteru (3RS,4RS,5SR)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(naftalen-2 - ylmethoxy)-5-[1,2,4]triazol-1-ylmethylpiperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě pevné látky, MS:663 $(M+H)^+$.

g) Obdobným způsobem jako podle příkladu 149 (f) se reakcí terc.-butylesteru (3SR,4RS,5RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-methansulfonyloxymethyl-5-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny s imidazolidin-2-onem získá terc.-butylester (3RS,4RS,5RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-5-(2-oxoimidazolidin-1-ylmethyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě nažloutlého oleje.

h) Roztok 100 mg (0,136 mmol) terc.-butylesteru (3SR,4RS,5RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(hydroxymethyl-5-(naftalen - 2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 148 (h)]

v suchém pyridinu se smísí se 78 mg (0,43 mmol) komplexu oxid sírový-trimethylamid a při teplotě místnosti se 36 hodin míchá. Ke zpracování se reakční směs odpaří za sníženého tlaku a surový produkt se bleskovou chromatografií na silikagelu vyčistí za použití systému 9:1 methylenchlorid/methanol jako elučního činidla. Získá se 102 mg trimethylamoniové soli terc.-butylesteru (3SR,4RS,5RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-5-sulfooxymethylpiperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 690 $(M-H)^+$.

Příklad 150

Obdobným způsobem jako podle příkladu 10(b) se odštěpením BOC-skupiny bromidem zinečnatým v methylenchloridu získají následující sloučeniny:

1) Z terc.-butylesteru (3SR,4RS,5RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-[3-(4-methylpyperazin-1-yl)propylkarbamoyloxymethyl]-5-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny se získá (3SR,4RS,5RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-5-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-3-ylmethylester [3-(4-methylpiperazin-1-yl)propyl]karbaminové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 695 $(M+H)^+$.

2) Z terc.-butylesteru (3SR,4RS,5RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(2-morfolin-4-ylethylkarbamoyloxymethyl)-5-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny se získá (3SR,4RS,5RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-5-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-3-ylmethylester (2-morfolin-4-yl)ethyl)-karbaminové kyseliny v podobě bezbarvého oleje, MS: 668 $(M+H)^+$.

3) Z terc.-butylesteru (3SR,4RS,5RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-karbamoyloxymethyl-5-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny se získá (3SR,4RS,5RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-5-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-3-yl-methylester karbaminové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky,

MS: 555 $(M+H)^+$.

Jako výchozí látky používané deriváty BOC se připraví následujícím způsobem:

a) Směs 90 mg (0,15 mmol) terc.-butylesteru (3SR,4RS,5RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-hydroxymethyl-5-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 148 (h)] a 60 mg (0,75 mmol) lithiumkarbonátu v 10 ml suchého tetrahydrofuranu se ochladí na teplotu 0 °C. Do reakční směsi se po kapkách za chlazení ledem přidá roztok 0,90 ml (1,6 mmol) fosgenu v toluenu (1,93 N). K dokonalému proběhnutí reakce se míchá přes noc při teplotě místnosti. K odstranění nadbytečného fosgenu se reakční směs odpaří za sníženého tlaku a získaný surový ester chlormravenčí kyseliny se vyjme do 10 ml tetrahydrofuranu. Směs se smíchá s 58 mg (0,38 mmol) 1-(3-aminopropyl)-4-methylpiperazinu a po dobu tří hodin se míchá při teplotě místnosti. Pro zpracování se reakční směs zředí 40 ml methylenchloridu a extrahuje se 20 ml vody. Organická fáze se vysuší síranem sodným a za sníženého tlaku se odpaří. Surový zbytek se čistí chromatogtafií na silikagelu za použití jako elučního činidla systému methylenchlorid/methanol/amoniak (95:5:0,1). Získá se 85 mg (73 % teorie) terc.-butylesteru (3SR-4RS,5RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propylkarbamoyloxymethyl]-5-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 795 $(M+H)^+$.

b) Obdobným způsobem jako podle příkladu 150 (a) se získá z terc.-butylesteru (3SR,4RS,5RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-hydroxymethyl-5-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 148 (h)] odpovídající ester kyseliny chlormravenčí, jehož reakcí s 4-(2-aminoethyl) morfolinem se získá terc.-butylester (3SR,4RS,5RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(2-morfolin-4-ylethylkarbamoyloxymethyl)-5-(naf-

talen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 768 $(M+H)^+$.

c) Obdobným způsobem jako podle příkladu 150 (a) se získá z terc.-butylesteru (3SR,4RS,5RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-hydroxymethyl-5-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 148 (h)] odpovídající ester kyseliny chlormravenčí, jehož reakcí s amoniakem v tetrahydrofuranu se získá terc.-butylester (3SR,4RS,5RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-karbamoyloxymethyl-5-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 672 $(M+NH_4)^+$.

Příklad 151

Obdobným způsobem jako podle příkladu 22 (l) se odštěpením skupiny BOC chlorovodíkem v methanolu získají následující sloučeniny:

1) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(2-benzyloxyethoxymethyl)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1- karboxylové kyseliny se získá (3RS,4RS)-4-[4-(2-benzyloxyethoxymethyl)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin v podobě bezbarvé pěny, MS: 482 $(M+H)^+$,

2) z terc.-butylesteru (3SR,4RS,5RS)-4-[4-(2-benzyloxyethoxymethyl)fenyl]-3-hydroxymethyl-5-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny se získá (3SR,4RS,5RS)-[4-[4-(2-benzyloxyethoxymethyl)fenyl]-5-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-3-yl]methanol v podobě bezbarvého oleje, MS: 512 $(M+H)^+$,

3) z terc.-butylesteru (3SR,4RS,5RS)-4-[4-(2-benzyloxyethoxymethyl)fenyl]-3-methoxymethyl-5-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny se získá (3SR,4RS,5RS)-4-[4-(2-benzyloxyethoxymethyl)fenyl]-3-methoxymethyl-5-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin v podobě bezbarvého oleje, MS: 526 $(M+H)^+$,

4) z terc.-butylesteru (3RS,4RS,5SR)-4-[4-(2-benzyloxyethoxymethyl)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-5-(pyridin-3-ylmethoxymethyl)fenyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny se získá (3SR,4RS,5RS)-3-[4-[4-(2-benzyloxyethoxymethyl)fenyl]-5-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-3-ylmethoxymethyl]pyridin v podobě bezbarvého oleje, MS: 603 $(M+H)^+$,

5) z terc.-butylesteru (3SR,4RS,5RS)-4-[4-(2-benzyloxyethoxymethyl)fenyl]-3-(2-methoxyethoxymethyl)-5-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny se získá (3SR,4RS-5RS)-4-[4-(2-benzyloxyethoxymethyl)fenyl]-3-(2-methoxyethoxymethyl)-5-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin v podobě bezbarvého oleje, MS: 570 $(M+H)^+$,

6) ze směsi terc.-butylesteru (3RS,4RS,5SR)- a (3SR,4SR,5RS)-4-[4-(2-benzyloxyethoxymethyl)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-5-[3-[(RS)-tetrahydropyran-2-yloxy]propoxymethyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny za současného odštěpení THP-skupiny se získá (3SR,4RS,5RS)-3-[4-[4-(2-benzyloxyethoxymethyl)fenyl]-5-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-3-ylmethoxy]propan-1-ol v podobě bezbarvého oleje, MS: 570 $(M+H)^+$,

7) z terc.-butylesteru (3SR,4RS,5RS)-3-methoxymethyl-4-(4-(methylfenylkarbamoyloxy)methyl]fenyl)-5-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny se získá (3SR,4RS,5RS)-4-[3-methoxymethyl)-5-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-4-yl]benzylester methylfenylkarbaminové kyseliny v podobě bezbarvého oleje, MS: 525 $(M+H)^+$,

8) z terc.-butylesteru (3SR,4RS,5RS)-4-[4-[(benzylmethylkarbamoyloxy]methyl]fenyl]-3-methoxymethyl-5-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny se získá (3SR,4RS-5RS)-4-[3-methoxymethyl)-5-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-4-yl]benzylester benzylmethylkarbaminové kyseliny v podobě bezbarvého oleje, MS: 539 $(M+H)^+$.

Deriváty BOC, použité jako výchozí sloučeniny, se připraví následujícím způsobem:

a) Obdobným způsobem jako podle příkladu 1(g) se alkylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(4-hydroxymethylfenyl)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 22 (j)] 2-(benzyloxy)ethyljodidem (Helv. Chim. Acta sv. 71, str. 2039, 1988) získá terc.-butylester (3RS,4RS)-4-[4-(2-benzyloxyethoxymethyl)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pěny, MS: 599 $(M + NH_4)^+$.

b) Obdobným způsobem jako podle příkladu 22(d) se z (3RS-4RS,5SR)-1-benzyl-4-(4-bromfenyl)-5-hydroxymethylpiperidin-3-olu [příklad 68(e)] palladiem katalyzovanou karbonylací oxidem uhelnatým v methanolu získá methylester (3RS,4RS,5SR)-4-(1-benzyl-3-hydroxy-5-hydroxymethylpiperidin-4-yl)benzoové kyseliny, jehož hydrogenolýzou v přítomnosti palladia na uhlí (5%) za tlaku okolí v methanolu, podobně jako podle příkladu 2 (e), se získá methylester 4-(3-hydroxy-5-hydroxymethylpiperidin-4-yl)-benzoové kyseliny. Následujícím zavedením skupiny BOC, podobně jako podle příkladu 1(f), se získá terc.-butylester (3RS,4RS-5SR)-3-hydroxy-5-hydroxymethyl-4-(4-methoxykarbonylfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny, ze kterého reakcí s trifenylchlormethanem, podobně jako podle příkladu 68(i), se získá terc.-butylester (3RS,4RS,5SR)-3-hydroxy-4-(4-methoxykarbonylfenyl)-5-trityloxymethylpiperidin-1-karboxylové kyseliny. Následnou alkylací 2-brommethylnaftalenem, obdobně jako podle příkladu 1 (g), se získá terc.-butylester (3RS,4RS,5SR)-4-(4-methoxykarbonylfenyl)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-5-trityloxymethylpiperidin-1-karboxylové kyseliny, jehož redukcí lithiumborhydridem, podobně jako podle příkladu 22 (e), se získá terc.-butylester (3RS,4RS,5SR)-4-(4-hydroxymethylfenyl)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-5-trityloxymethylpiperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pěny, MS: 737 $(M + NH_4)^+$. Další alkylací 2-(benzyloxy)ethyljodidem (Helv. Chim. Acta sv. 71, str. 2039,

1988), podobně jako podle příkladu 1 (g), se získá terc.-butylester (3RS,4RS,5SR)-4-[4-(2-benzyloxyethoxymethyl)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-5-trityloxymethylpiperidin-1-karboxylové kyseliny a z něho odštěpením tritylové skupiny za použití směsi trifluoroctové kyseliny a anhydridu trifluoroctové kyseliny v methylenchloridu, podobně jako podle příkladu 86 (u), se získá terc.-butylester (3SR,4RS,5RS)-4-[4-(2-benzyloxyethoxymethyl)fenyl]-3-hydroxymethyl-5-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje,
MS: 629 $(M + NH_4)^+$.

c) Obdobným způsobem jako podle příkladu 1(g) se alkylací terc.-butylesteru (3SR,4RS,5RS)-4-[4-(2-benzyloxyethoxymethyl)fenyl]-3-hydroxymethyl-5-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny methyljodidem získá terc.-butylester (3SR,4RS,5RS)-4-[4-(2-benzyloxyethoxymethyl)fenyl]-3-methoxymethyl-5-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje, MS: 643 $(M + NH_4)^+$.

d) Obdobným způsobem jako podle příkladu 1(g) se alkylací terc.-butylesteru (3SR,4RS,5RS)-4-[4-(2-benzyloxyethoxymethyl)fenyl]-3-hydroxymethyl-5-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny 3-(chlormethyl)pyridinem získá terc.-butylester (3RS,4RS,5SR)-4-[4-(2-benzyloxyethoxymethyl)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-5-(pyridin-3-ylmethoxymethyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje,
MS: 703 $(M + H)^+$.

e) Obdobným způsobem jako podle příkladu 1(g) se alkylací terc.-butylesteru (3SR,4RS,5RS)-4-[4-(2-benzyloxyethoxymethyl)fenyl]-3-hydroxymethyl-5-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny 2-methoxyethylbromidem získá terc.-butylester (3SR,4RS,5RS)-4-[4-(2-benzyloxyethoxymethyl)fenyl])-3-(2-methoxyethoxymethyl)-5-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje,
MS: 687 $(M + NH_4)^+$.

f) Obdobným způsobem jako podle příkladu 1(g) se alkylací terc.-butylesteru (3SR,4RS,5RS)-4-[4-(2-benzyloxyethoxymethyl)fenyl]-3-hydroxymethyl-5-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny rac-2-(3-brompropoxy)tetrahydro-2H-pyranem (J.Org. Chem.53, 25, str. 5903 až 5908, 1988) získá směs terc.-butylesteru (3RS,4RS,5SR)- a (3SR,4SR,5RS)-4-[4-(2-benzyloxyethoxymethyl)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-5-[3[(RS)-tetrahydropyran-2-yloxy]propoxymethyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje, MS: 771 $(M + NH_4)^+$.

g) Obdobným způsobem jako podle příkladu 24(m) se reakcí terc.-butylesteru (3RS,4RS,5SR)-4-(4-hydroxymethylfenyl)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-5-trityloxymethylpiperidin-1-karboxylové kyseliny s fenylisokyanátem získá terc.-butylester (3RS-4RS,5SR)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-(4-fenylkarbamoyloxymethylfenyl)-5-trityloxymethylpiperidin-1-karboxylové kyseliny a z něho odštěpením tritylové skupiny za použití směsi trifluoroctové kyseliny a anhydridu trifluoroctové kyseliny v methylenchloridu, podobně jako podle příkladu 86 (u), terc.-butylester (3SR,4RS,5RS)-3-hydroxymethyl-5-(naftalen-2-ylmethoxy)-4-(4-fenylkarbamoyloxymethylfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny. Následnou alkylací methyljodidem, obdobně jako podle příkladu 1 (g) se získá terc.-butylester (3SR,4RS,5RS)-3-methoxymethyl-4-{4-[(methylfenylkarbamoyloxy)methyl]fenyl}-5-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje, MS: 642 $(M + NH_4)^+$.

h) Obdobným způsobem jako podle příkladu 24(m) se reakcí terc.-butylesteru (3RS,4RS,5SR)-4-(4-hydroxymethylfenyl)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-5-trityloxymethylpiperidin-1-karboxylové kyseliny s benzylisokyanátem získá terc.-butylester (3RS-4RS,5SR)-4-(4-benzylkarbamoyloxymethylfenyl)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-5-trityloxymethylpiperidin-1-karboxylové kyseliny a z něho odštěpením tritylové skupiny za použití směsi trifluoroctové kyseliny a anhydridu trifluoroctové kyseliny v methy-

lenchloridu, podobně jako podle příkladu 86 (u), terc.-butylester (3SR,4RS,5RS)-4-(4-benzylkarbamoyloxymethylfenyl)-3-hydroxymethyl-5-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny. Následnou alkylací methyljodidem, obdobně jako podle příkladu 1 (g), se získá terc.-butylester (3SR,4RS,5RS)-4-(4-[(benzylmethylkarbamoyloxy)methyl]fenyl)-3-methoxymethyl-5-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje, MS: 656 $(M + NH_4)^+$.

Příklad 152

Odštěpením skupiny BOC bromidem zinečnatým v methylenchloridu se získají následující sloučeniny:

1) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-(4-methylsulfanylbenzyloxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny se získá (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl]-3-(4-methylsulfanylbenzyloxy)piperidin v podobě nažloutlého oleje, MS: 332 $(M+H)^+$,

2) ze směsi terc.-butylesteru (3RS,4RS)- a (3SR,4SR)-4-(4-fluorfenyl]-3-[(RS)-4-methansulfinylbenzyloxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny se získá směs (3RS,4RS)- a (3SR,4SR)-4-(4-fluorfenyl]-3-[(RS)-4-methylsulfinylbenzyloxy]piperidinu v podobě nažloutlého oleje, MS: 348 $(M+H)^+$,

3) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl]-3-(4-methylsulfonylbenzyloxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny se získá (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl]-3-(4-methylsulfonylbenzyloxy)piperidinhydrobromid v podobě nažloutlé pevné látky,
MS: 364 $(M+H)^+$,

4) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-(4-hydroxyfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny se získá (3RS,4RS)-4-[3-(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidin-4-yl]fenol v podobě bezbarvé pevné látky,
MS: 394 $(M+H)^+$,

5) z terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-[4-(3-kyanobenzyloxy)fenyl]-3-(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny se získá se zapoužití bromidu zinečnatého (3RS-4RS)-3-[4-[3-(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidin-4-yl]fenoxymethyl]benzonitril v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 509 $(M+H)^+$.

Deriváty BOC, použité jako výchozí sloučeniny, se připraví následujícím způsobem:

a) Obdobným způsobem jako podle příkladu 1(g) se alkylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-hydroxypiperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 3 (b)] 4-methylthiobenzylchloridem (J. Org. Chem. 53(3), str. 561 až 569, 1988) získá terc.-butylester (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-(4-methylsulfanylbenzyloxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého oleje, MS: 432 $(M + H)^+$.

b) Obdobným způsobem jako podle příkladu 58(i) se oxidací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-(4-methylsulfanylbenzyloxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny natriummetaperjodátem získá směs terc.-butylesteru (3RS,4RS)- a (3SR,4SR)-4-(4-fluorfenyl)-3-[(RS)-4-methansulfinylbenzyloxy]piperidin-1 -karboxylové kyseliny v podobě nažloutlého oleje, MS: 448 $(M + H)^+$.

c) Do roztoku 115 mg (0,27 mmol) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-(4-methylsulfanylbenzyloxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny ve 2 ml methylenchloridu se přidá 126 mg (0,586 mmol) m-chlorperoxybenzoové kyseliny (80%). Reakční roztok se míchá po dobu dvou hodin při teplotě místnosti, načež se neutralizuje uhličitanem draselným v methanolu. Roztok se zředí methylenchloridem. Reakční směs se zpracuje obvyklým způsobem a surový produkt se čistí chromatografií na silikagelu za použití jako elučního činidla systému methylenchlorid/

ether (4:1). Získá se 105 mg (85 % teorie) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(4-fluorfenyl)-3-(4-methylsulfonylbenzyloxy)pipe - ridin-1-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvého viskozního oleje, MS: 464 $(M + H)^+$.

d)alfa) Obdobným způsobem jako podle příkladu 1(g) se alkylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(4-allyloxyfenyl)-3-hydroxypiperidin-1-karboxylové kyseliny [příklad 86 (b)] 2-chlormethyl-1,4-dimethoxynaftalenem (J. Org. Chem. 48(19), str. 3265 až 3268, 1983) získá terc.-butylester (3RS,4RS)-4-(4-allyloxyfenyl)-3-(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě světle žluté pevné látky, MS: 534 $(M + H)^+$.

beta) Roztok 315 mg (0,59 mmol) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-4-(4-allyloxyfenyl)-3-(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidin-1-karboxylové kyseliny, 44 mg (0,059 mmol) bis-(trifenylfosfin)diacetátu palladnatého a 132 mg (1,18 mmol) 1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktanu v 10 ml 95% ethanolu se po dobu dvou hodin vaří pod zpětným chladičem v prostředí argonu. Reakční směs se ochladí na teplotu 0 až 5 °C a smíchá se s 0,6 ml 1N kyseliny chlorovodíkové. Rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku a zbytek se rozdělí mezi ethylacetát a vodu. Po extrakci a vysušení organické fáze síranem sodným se organikcá fáze odpaří za sníženého tlaku. Surový produkt se čistí chromatografií na silikagelu za použití jako elučního činidla systému methylenchlorid/ether (9:1). Získá se 265 mg (91 % teorie) terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-(4-hydroxyfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě nažloutlé pěny, MS: 494 $(M + H)^+$.

e) Obdobným způsobem jako podle příkladu 44 (e) se alkylací terc.-butylesteru (3RS,4RS)-3-(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-(4-hydroxyfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny 3-brommethylbenzonitrilem získá terc.-butylester (3RS,4RS)-4-[4-

(3-kyanobenzyloxy)fenyl]-3-(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmetho - xy)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě béžové pevné látky, MS: 609 $(M + H)^+$.

Příklad 153

Roztok 736 mg (1,28 mmol) (3R,4R)-4-(4-bromfenyl)-3-naftalen-2- ylmethoxy)-1-[(1S,4R)-4,7,7-trimethyl-3-oxo-2-oxabi - cyklo[2.2.1]heptan-1karbonyl]piperidinu v 32 ml absolutního tetrahydrofuranu se ochladí na teplotu -70 °C. Přikape se roztok 1,86 ml (6,5 mmol) natriumdihydrido-bis-(2-methoxyethoxy)-aluminátu (70% v toluenu, přibližně 3,5M) v 32 ml tetrahydrofuranu. Reakční směs se ohřeje na teplotu -40 °C, po dobu osmi hodin se míchá při teplotě -40 °C, ochladí se na teplotu -78 °C a po kapkách se smíchá s roztokem 0,5 ml ledové kyseliny octové v 10 ml tetrahydrofuranu. Pro zpracování se reakční směs rozdělí mezi 200 ml ethylacetátu a 200 ml vodného 5% roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Organická fáze se oddělí a vodná fáze se třikrát dodatečně extrahuje vždy 50 ml ethylacetátu. Spojené organické fáze se vysuší síranem hořečnatým a rozpouštědlo se za sníženého tlaku odstraní. Surový produkt (800 mg) se čistí chromatografií na silikagelu za použití jako elučního činidla systému methylenchlorid/methanol (9:1). Získá se 344 mg (68 % teorie) (3R,4R)-4-(4-bromfenyl)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidinu v podobě bezbarvé pevné látky,
MS: 396, 398 $(M + H)^+$.

Jakožto výchozí látka používaný derivát kamfanové kyseliny se připravuje následujícím způsobem:

Roztok 1,98 g (5,0 mmol) (3RS,4RS)-4-(4-bromfenyl)-3-naftalen-2-ylmethoxy)piperidinu (příklad 2.6) ve 20 ml methylenchloridu se ochladí na teplotu 0 °C a smísí se s 0,84 ml (0,61 g, 6,0 mmol) triethylaminu. V prostředí argonu se při teplotě 0 °C přikape roztok 1,19 g (5,5 mmol) chloridu (-)-(1S,4R)-kam-

fanové kyseliny ve 20 ml methylenchloridu a míchá se po dobu 30 minut při teplotě 0 °C a pak po dobu dalších dvou hodin při teplotě místnosti. Pro zpracování se reakční směs rozdělí mezi 200 ml methylenchloridu a 200 ml ledové vody. Organická fáze se oddělí a vodná fáze se třikrát dodatečně extrahuje vždy 50 ml ethylacetátu. Spojené organické fáze se vysuší síranem hořečnatým a rozpouštědlo se za sníženého tlaku odstraní. Surová izomerní směs (2,89 g) se dělí chromatografií na silikagelu za použití jako elučního činidla systému ethylacetát/hexan (2:3). Získá se 1,14 g (40 % teorie) (3R,4R)-4-(4-bromfenyl)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-1-[(1S,4R)-4,7,7-trimethyl-3-oxo-2-oxabicyklo[2.2.1]heptan-1-karbonyl]piperidinu, MS: 575, 577 $(M)^+$ a 1,01 g (35 % teorie) (3S,4S)-4-(4-bromfenyl)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-1-[(1S,4R)-4,7,7-trimethyl-3-oxo-2-oxabicyklo[2.2.1]heptan-1-karbonyl]piperidinu, MS: 575, 577 $(M)^+$ vždy v podobě bwezbarvé pevné látky.

Příklad 154

Obdobným způsobem, jako je popsáno v příkladu 153, se redukčním odštěpením kamfanylového zbytku získají následující sloučeniny:

1) z (3S,4S)-4-(4-bromfenyl)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-1-[(1S,4R)-4,7,7-trimethyl-3-oxo-2-oxabicyklo[2.2.1]heptan-1-karbonyl]piperidinu se získá (3S,4S)-4-(4-bromfenyl)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin v podobě bezbarvé pevné látky,
MS: 396, 398 $(M + H)^+$.

2) z (3R,4R)-4-(4-chlorfenyl)-3-(4-methoxybenzyloxy)-1-[(1S,4R)-4,7,7-trimethyl-3-oxo-2-oxabicyklo[2.2.1]heptan-1-karbonyl]piperidinu se získá (3R,4R)-4-(4-chlorfenyl)-3-(4-methoxybenzyloxy)piperidin v podobě bezbarvé pevné látky,
MS: 332, 334 $(M + H)^+$.

3) z (3S,4S)-4-(4-chlorfenyl)-3-(4-methoxybenzyloxy)-

1-[(1S,4R)-4,7,7-trimethyl-3-oxo-2-oxabicyklo[2.2.1]heptan-1 -karbonyl]piperidinu se získá (3S,4S)-4-(4-chlorfenyl)-3-(4-methoxybenzyloxy)piperidin v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 332, 334 $(M + H)^+$.

4) z (3R,4R)-4-naftalen-1-yl-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-1-[(1S,4R)-4,7,7-trimethyl-3-oxo-2-oxabicyklo[2.2.1]heptan-1 -karbonyl]piperidinu se získá (3R,4R)-4-naftalen-1-yl-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 368 $(M + H)^+$.

5) z (3S,4S)-4-naftalen-1-yl-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-1-[(1S,4R)-4,7,7-trimethyl-3-oxo-2-oxabicyklo[2.2.1]heptan-1 -karbonyl]piperidinu se získá (3S,4S)-4-naftalen-1-yl-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 368 $(M + H)^+$.

6) z (3R,4R)-3-(4-benzyloxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-(4-fluorfenyl)-1-[(1S,4R)-4,7,7-trimethyl-3-oxo-2-oxabicyklo[2.2-1]heptan-1-karbonyl]piperidinu se získá (3R,4R)-3-(4-benzylo -xynaftalen-2-ylmethoxy)-4-(4-fluorfenyl)piperidin v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 441 $(M)^+$.

7) z (3S,4S)-3-(4-benzyloxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-(4-fluorfenyl)-1-[(1S,4R)-4,7,7-trimethyl-3-oxo-2-oxabicyklo[2.2-1]heptan-1-karbonyl]piperidinu se získá (3S,4S)-3-(4-benzylo -xynaftalen-2-ylmethoxy)-4-(4-fluorfenyl)piperidin v podobě bezbarvé pevné látky, MS: 441 $(M + H)^+$.

Obdobným způsobem, jako je shora popsáno, se acylací chloridem (-)kamfanylové kyseliny získají následující sloučeniny:

a) Z (3RS,4RS)-4-(4-chlorfenyl)-3-(4-methoxybenzyloxy]piperidinu [připraveného způsobem podle příkladu 1 a 2, popisujícím způsob přípravy (3RS,4RS)-3-(4-methoxybenzyloxy)-4-p-tolylpiperidinu (příklad 2.4)] se připraví (3R,4R)-4-(4-chlorfenyl)-3-(4-methoxybenzyloxy)-1[(1S,4R)-4,7,7-trimethyl-3-oxo-2-oxabi -

cyklo[2.2.1]heptan-1-karbonyl]piperidin, MS: 511, 513 (M)$^+$ a (3S,4S)-4-(4-chlorfenyl)-3-(4-methoxybenzyloxy)-1[(1S,4R)-4,7-7-trimethyl-3-oxo-2-oxabicyklo[2.2.1]heptan-1-karbonyl]piperidin, MS: 511, 513 (M)$^+$, vždy v podobě bezbarvé pevné látky.

b) Z (3RS,4RS)-4-naftalen-1-yl-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidinu (příklad 2.12) se získá (3R,4R)-4-naftalen-1-yl-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-1-[(1S,4R)-4,7,7-trimethyl-3-oxo-2-oxabicyklo[2.2.1]heptan-1-karbonyl]piperidin, MS: 547 (M)$^+$ a (3S-4S)-4-naftalen-1-yl-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-1-[(1S,4R)-4,7,7-trimethyl-3-oxo-2-oxabicyklo[2.2.1]heptan-1-karbonyl]piperidin, MS: 547 (M)$^+$, vždy v podobě bezbarvé pěny.

c) Z (3RS,4RS)-3-(4-benzyloxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-(4-fluorfenyl)peridinu (příklad 14.13) se získá (3R,4R)-3-(4-benzyloxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-(4-fluorfenyl)-1-[(1S,4R)-4,7,7-trimethyl-3-oxo-2-oxa-bicyklo[2.2.1]heptan-1-karbonyl]piperi - din, MS: 621 (M)$^+$ a (3S,4S)-3-(4-benzyloxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-(4-fluorfenyl)-1-[(1S,4R)-4,7,7-trimethyl-3-oxo-2-oxabicyklo[2.2.1]heptan-1-karbonyl]piperidin, MS: 621 (M)$^+$ vždy v podobě bezbarvé pěny.

Farmaceutické prostředky objasňují následující příklady:

Příklad A

Vodná suspenze pro orální podání

Složky	Množství
Sloučenina obecného vzorce I, například (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-naftalen-2-ylmethoxy)piperidin, mikronizovaný	5,00 g
Polysorbat 80	0,30 g
Hydroxypropylmethylcelulóza	1,00 g
Chuťová přísada	q.s.

Methylparaben	0,20 g
Propylenparaben	0,04 g
Voda	do 100,00 ml

Příklad B

Tablety

Složky	Množství
1) Sloučenina obecného vzorce I, například (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-naftalen-2-ylmethoxy)piperidin,	200 mg
2) Mléčný cukr bezvodý	160 mg
3) Hydroxypropylmethylcelulóza	18 mg
4) Natriumkarboxymethylcelulóza	20 mg
5) Stearát hořečnatý	2 mg
celková hmotnost tablety	400 mg

Příprava: Složky 1 a 2 se dokonale promísí. Směs se zvlhčí vodným roztokem složky 3, směs se prohněte a získaná hmota se granuluje, vysuší se a proseje se. Granula se smísí se složkou 4 a 5 a lisuje se na tablety vhodné velikosti.

Příklad C

Kapsle

Složky	Množství
1) Sloučenina obecného vzorce I, například (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-naftalen-2-ylmethoxy)piperidin,	200 mg
2) Mléčný cukr bezvodý	160 mg
3) Hydroxypropylmethylcelulóza	18 mg
4) Natriumkarboxymethylcelulóza	20 mg
5) Stearát hořečnatý	2 mg
celková hmotnost náplně kapsle	400 mg

Příprava: Složky 1 a 2 se dokonale promísí. Směs se zvlhčí vodným roztokem složky 3, směs se prohněte a získaná hmota se granuluje, vysuší se a proseje se. Granula se smísí se složkou 4 a 5 a směs se plní do kapslí vhodné velikosti.

Příklad D

Vstřikovací roztok
Složení

Sloučenina obecného vzorce I, například 4-[2-[7-[(3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)-fenyl]piperidin-3-yloxymethyl]naftalen-2-yloxy]ethyl]morfolinhydrochlorid (1:2)	3 mg
D-Mannit prostý pyrogenů	10 mg
Voda pro vstřikování	do 1 ml

Příprava: Účinná látka a mannit se rozpustí ve vodě nasycené dusíkem a sterilují se o sobě známými způsoby.

Příklad E

Vstřikovací roztok v podobě směsného micelového roztoku
Složení

Sloučenina obecného vzorce I, například (3RS,4RS)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-)naftalen-2-ylmethoxy)piperidin,	2,0 mg
Natriumglykocholát	98,5 mg
Sojový lecithin	158,2 mg
Natriumdihydrogenfosfát	1,8 mg
Dinatriumhydrogenfosfát	9,5 mg
Voda pro vstřikování	do 1 ml

Příprava: Účinná látka obecného vzorce I, natriumglykocholát a sojový lecithin se rozpustí v potřebném množství ethanolu nebo odpovíajícího těkavého rozpouštědla. Za sníženého tlaku a mír-

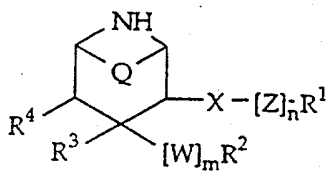
ného zahřívání se rozpouštědlo odpaří. Zbytek se uvede do roztoku za použití pufrované vodné fáze. Roztok se o sobě známým způsobem dále zpracuje.

Průmyslová využitelnost

Derivátu 4-(oxyalkoxyfenyl)-3-oxypiperidinu vhodný jako účinná látka pro výrobu farmaceutických prostředků pro ošetřování vysokéhokrevního tlaku, nedostatečnosti srdce a ledvin.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Derivát 4-(oxyalkoxyfenyl)-3-oxypiperidinu obecného vzorce I



(I)

kde znamená

R^1 skupinu arylovou nebo heterocyklylovou,

R^2 skupinu fenylovou, naftylovou, acenaftylovou, cyklohexylovou, pyridylovou, pyrimidinylovou, pyrazinylovou, oxypyridinylovou, diazinylovou, triazolylovou, thienylovou, oxazolylovou, oxadiazolylovou, thiazoílyl, pyrrolylovou nebo furylovou, přičemž jsou tyto skupiny substituovány jednou až třemi skupinami ze souboru zahrnujícího atom halogenu, hydroxylovou skupinu, kyanoskupinu, skupinu trifluormethylovou, alkylovou, halogenalkylovou, hydroxyalkylovou, alkoxyalkylovou, kyanoalkylovou, karboxyalkylovou, alkanoyloxyalkylovou, alkoxykarbonyloxyalkylovou, alkoxykarbonylovou a alkoxyskupinu, alkylendioxyskupinu a skupinu L^1-T^1-L^2-T^2-L^3-T^3-L^4-T^4-L^5-U,

L^1, L^2, L^3, L^4 a L^5 na sobě nezávisle vazbu, alkylenovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, alkenylenovou skupinu s 2 až 8 atomy uhlíku, alkinylenovou skupinu s 2 až 8 atomy uhlíku, nebo chybí

T^1, T^2,
T^3 a T^4 znamená na sobě nezávisle

a) vazbu, nebo chybí, nebo skupinu
(b) -CH(OH)-
(c) -CH(OR^6)-
(d) -CH(NR^5R^6)-
(e) -CO-
(f) -CR^7R^8-
(g) -O- oder -NR^6-,
(h) -$S(O)_{0-2}$-
(i) -SO_2NR^6-
(j) -NR^6 SO_2-
(k) -$CONR^6$-
(l) -NR^6 CO-
(m) -O-CO-
(n) -CO-O-
(o) -O-CO-O-
(p) -O-CO-NR^6-
(q) -N(R^6)-CO-N(R^6)-
(r) -N(R^6)-CO-O-

přičemž ze skupin (b), (d), (e) a (g) až (r) vycházející vazby vedou k atomu uhlíku sousední skupiny a tento atom uhlíku je nasycený, pokud vazba vychází od heteroatomu a přičemž jsou obsaženy ne více než dvě skupiny (b) až (f), tři skupiny (g) až (h) a jedna skupina (i) až (r)

R^3 atom vodíku, hydroxylovou skupinu, alkoxyskupinu nebo alkenyloxyskupinu,

R^4 atom vodíku, alkylovou skupinu, alkenylovou skupinu, alkoxyskupinu, hydroxyalkylovou skupinu, alkoxyalkylo-

vou skupinu, benzylovou skupinu, oxoskupinu nebo skupinu obecného vzorce R^{4a}-Z^1-X^1, kde znamená R^{4a}

(a) atom vodíku,

(b) alkylovou skupinu,

(c) alkenylovou skupinu

(d) hydroxyalkylovou skupinu,

(e) polyhydroxyalkylovou skupinu,

(f) alkyl-O-alkylovou skupinu,

(g) arylovou skupinu,

(h) heterocyklylovou skupinu,

(i) arylalkylovou skupinu,

(j) heterocyklylalkylovou skupinu,

(k) aryloxyalkylovou skupinu,

(l) heterocyklyloxyalkylovou skupinu,

(m) (R^5,R^6)-N-(CH_2)$_{1-3}$-,

(n) (R^5,R^6)-N-,

(o) alkyl-S(O)$_{o-2}$- ,

(p) aryl-S(O)$_{o-2}$- ,

(q) heterocyklyl-S(O)$_{o-2}$- ,

(r) $HO-SO_3-$ popřípadě její sůl,

(s) $H_2N-C(NH)-NH-$,

(t) NC-,

přičemž vazby, vycházející ze skupin (n) až (t) vedou k atomu uhlíku sousední skupiny a tento atom uhlíku je nasycený, pokud vazba vychází od heteroatomu,

Z^1 (a) vazbu, nebo chybí, nebo skupinu

(b) alkylenovou skupinu,

(c) alkenylenovou skupinu,

(d) $-O-$, $-N(R^{11})-$, $-S(O)_{0-2}-$

(e) $-CO-$

(f) $-O-CO-$

(g) $-O-CO-O-$

(h) $-O-CO-N(R^{11})-$,

(i) $-N(R^{11})-CO-O-$

(j) $-CO-N(R^{11})-$

(k) $-N(R^{11})-CO-$

(l) $-N(R^{11})-CO-N(R^{11})-$

(m) $-CH(OR^{9})-$

přičemž ze skupin (d) a (f) až (m) vycházející vazby vedou k atomu uhlíku sousední skupiny a tento atom uhlíku je nasycený, pokud vazba vychází od heteroatomu,

X^1 (a) vazbu, nebo chybí, nebo skupinu

(b) -O-

(c) $-N(R^{11})-$,

(d) $-S(O)_{0-2}-$

(e) $-(CH_2)_{1-3}$

nebo

R^3 a R^4 znamená spolu dohromady vazbu,

R^5 a R^6 znamená atom vodíku, skupinu alkylovou, alkenylovou, arylalkylovou nebo acylovou, nebo spolu s atomem dusíku, na který jsou vázány, pětičlenný nebo šestičlenný heterocyklický kruh, který přídavně popřípadě obsahuje atom dusíku, kyslíku nebo síry nebo skupinu -SO- nebo $-SO_2-$, přičemž je přídavný atom dusíku popřípadě substituován alkylovou skupinou,

R^7 a R^8 spolu s atomem uhlíku, na který jsou vázány, tříčlenný nebo sedmičlenný kruh, který popřípadě obsahuje jeden nebo dva atomy kyslíku nebo síry nebo skupiny -SO- nebo $-SO_2-$,

R^9 atom vodíku, skupinu alkylovou, acylovou nebo arylalkylovou,

R^{10} skupinu karboxyalkylovou, alkoxykarbonylalkylovou, alkylovou nebo atom vodíku,

R^{11} atom vodíku nebo alkylovou skupinu,

U atom vodíku, skupinu alkylovou, cykloakylovou, kyanoskupinu, popřípadě substituovanou cykloalkylovou skupinu, arylovou skupinu nebo heterocyklylovou skupinu,

Q skupinu ethylenovou nebo chybí,

X vazbu, atom kyslíku, síry nebo skupinu -CH-R^{11}-, -CHOR^{9}-, -O-CO, -CO- nebo C=NOR^{10}- přičemž z atomu kyslíku nebo síry vycházející vazby vedou k atomu uhlíku skupiny Z nebo k R^{1},

W atom kyslíku nebo síry,

Z skupinu alkylenovou, alkenylenovou, hydroxyalkylidenovou, atom kyslíku, atom síry, skupinu -O-alkylenovou, -S-alkylenovou, -Alk-O-skupinu nebo -Alk-S-skupinu, přičemž Alk znamená alkylenovou skupinu a přičemž

a) v případě, kdy Z znamená atom kyslíku nebo síry, znamená X skupinu -CH-R^{11}- a buď R^{2} obsahuje substituent obecného vzorce L^{1}-T^{1}-L^{2}-T^{2}-L^{3}-T^{3}-L^{4}-T^{4}-L^{5}-U, nebo R^{4} má shora uvedený význam s výjimkou atomu vodíku,

b) v případě, kdy Z znamená skupinu -O-alkylenovou nebo -S-alkylenovou, znamená X skupinu -CH-R^{11}- a

c) v případě, kdy X znamená vazbu znamená Z alkenylenovou skupinu -Alk-O- skupinu nebo -Alk-S- skupinu,

n 1 nebo v případě, kdy znamená X skupinu -O-CO-, znmanená 0 nebo 1,

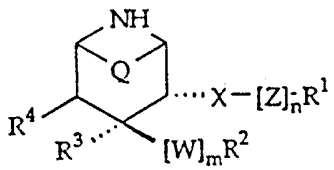
m 0 nebo 1,

přičemž, pokud není uvedeno jinak, se alkylovou skupinou, alkoxyskupinou, alkylenovou skupinou a alkenyloxyskupinou nebo podíly vždy míní odpovídající nižší skupina nebo podíl, tedy skupina s 1 až 6 a s výhodou s 1 až 4 atomy uhlíku a cykloalkylovou skupinou se míní nasycená cyklická uhlovodíková skupina se 3 až 6 atomy uhlíku,

a jeho farmaceuticky vhodné soli,

s výjimkou 4-(4-fluorfenyl)-3-(3,4-methylendioxybenzyloxy)piperidinu a jeho hydrochloridu.

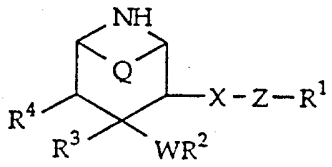
2. Derivát 4-(oxyalkoxyfenyl)-3-oxypiperidinu podle nároku 1 obecného vzorce IA



(1A)

kde R^1 až R^4, Q, W, X, Z, n a m mají shora uvedený význam,
s výjimkou 4-(4-fluorfenyl)-3-(3,4-methylendioxybenzyloxy)piperidinu a jeho hydrochloridu.

3. Derivát 4-(oxyalkoxyfenyl)-3-oxypiperidinu podle nároku 1 obecného vzorce I-1



(I-1)

kde znamená

R^1 skupinu arylovou nebo heterocyklylovou,

R^2 skupinu fenylovou, cyklohexylovou, přičemž jsou tyto skupiny substituovány skupinami ze souboru zahrnujícího atom halogenu, hydroxylovou skupinu, kyanoskupinu, skupinu trifluormethylovou, alkylovou, halogenalkylovou, hydroxyalkylovou, alkoxyalkylovou, kyanoalkylovou, karboxyalkylovou, alkanoyloxyalkylovou, alkoxykarbonyloxyalkylovou, alkoxykarbonylovou a alkoxyskupinu, alkylendioxyskupinu a skupinu obecného vzorce $L^1-T^1-L^2-T^2-L^3-T^3-L^4-T^4-L^5-U$, nebo znamená skupinu

cyklohexylovou, naftylovou nebo acenaftylovou,

L^1, L^2, L^3, L^4 a L^5 na sobě nezávisle vazbu, alkylenovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, alkenylenovou skupinu s 2 až 8 atomy uhlíku, alkinylenovou skupinu s 2 až 8 atomy uhlíku, nebo chybí

T^1, T^2, T^3 a T^4 znamená na sobě nezávisle

a) vazbu, nebo chybí, nebo skupinu

(b) $-CH(OH)-$

(c) $-CH(OR^6)-$

(d) $-CH(NR^5R^6)-$

(e) $-CO-$

(f) $-CR^7R^8-$

(g) $-O-$ oder $-NR^6-$,

(h) $-S(O)_{0-2}-$

(i) $-SO_2NR^6-$

(j) $-NR^6SO_2-$

(k) $-CONR^6-$

(l) $-NR^6CO-$

(m) $-O-CO-$

(n) $-CO-O-$

(o) $-O-CO-O-$

(p) $-O-CO-NR^6-$

přičemž ze skupin (b), (d), (e) a (g) až (p) vycházející vazby vedou k atomu uhlíku sousední skupiny a tento atom uhlíku je nasycený, pokud vazba vychází od heteroatomu a přičemž jsou obsaženy ne více než dvě skupiny (b) až (f), tři skupiny (g) až (h) a jedna

skupina (i) až (p)

R^3 atom vodíku, hydroxylovou skupinu, alkoxyskupinu nebo alkenyloxyskupinu,

R^4 atom vodíku, alkylovou skupinu, alkenylovou skupinu, alkoxyskupinu, hydroxyalkylovou skupinu, alkoxyalkylovou skupinu nebo benzylovou skupinu,

R^5 a R^6 znamená atom vodíku, skupinu alkylovou nebo acylovou, nebo spolu s atomem dusíku, na který jsou vázány pětičlenný nebo šestičlenný kruh, který přídavně popřípadě obsahuje atom dusíku, kyslíku nebo síry,

R^7 a R^8 spolu s atomem uhlíku, na který jsou vázány, tříčlenný nebo sedmičlenný kruh, který popřípadě obsahuje jeden nebo dva atomy kyslíku nebo síry,

U atom vodíku, skupinu alkylovou, cykloakylovou, kyanoskupinu, arylovou nebo heterocyklylovou skupinu,

Q skupinu ethylenovou nebo chybí,

X atom kyslíku, síry nebo skupinu $-CH_2-$, $-CHOR^9-$, -O-CO, přičemž znamená

R^9 atom vodíku, skupinu alkylovou, acylovou nebo arylalkylovou,

W chybí nebo znamená atom kyslíku nebo síry, jestliže R^3 znamená atom vodíku,

Z skupinu alkylenovou nebo chybí,

přičemž, pokud není uvedeno jinak, se alkylovou skupinou, alkoxyskupinou, alkylenovou skupinou a alkenyloxyskupinou nebo podíly vždy míní odpovídající nižší skupina nebo podíl, tedy

skupina s 1 až 6 a s výhodou s 1 až 4 atomy uhlíku,

a jeho farmaceuticky vhodné soli,

s výjimkou 4-(4-fluorfenyl)-3-(3,4-methylendioxybenzyloxy)piperidinu a jeho hydrochloridu.

4. Derivát 4-(oxyalkoxyfenyl)-3-oxypiperidinu podle nároku 1 až 3 obecného vzorce I, kde W chybí a ostatní symboly mají význam uvedený v nároku 1 až 3.

5. Derivát 4-(oxyalkoxyfenyl)-3-oxypiperidinu podle nároku 1 až 4 obecného vzorce I, kde Q chybí a ostatní symboly mají význam uvedený v nároku 1 až 4.

6. Derivát 4-(oxyalkoxyfenyl)-3-oxypiperidinu podle nároku 1 až 5 obecného vzorce I, kde znamená X atom kyslíku, síry nebo skupinu -CO- a ostatní symboly mají význam uvedený v nároku 1 až 5.

7. Derivát 4-(oxyalkoxyfenyl)-3-oxypiperidinu podle nároku 1 až 6 obecného vzorce I, kde znamená Z atom kyslíku, síry nebo skupinu -CO- a ostatní symboly mají význam uvedený v nároku 1 až 6.

8. Derivát 4-(oxyalkoxyfenyl)-3-oxypiperidinu podle nároku 1 až 7 obecného vzorce I, kde znamená R^1 skupinu fenylovou popřípadě substituovanou skupinou alkylovou, alkenylovou, alkoxyskupinou, alkylthioskupinou, atomem halogenu, hydroxylovou skupinou, hydroxyalkoxyskupinou, alkoxyalkoxyskupinou, alkylsulfinylovou skupinou, alkylsulfonylovou skupinou, kyanoskupinou, trifluormethylovou skupinou, trifluormethoxyskupinou, karboxyskupinou, skupinou cyklobutylmethoxyalkylovou, alkylendioxyskupinou, fenylovou, fenoxyskupinou, skupinou alkoxykarbonylfenylovou, hydroxyalkylfenylovou, 2,3-dihydroxypropylaminokarbonylfenylovou, benzyloxyskupinou, benzoylovou, pyri-

dylalkoxylakylovou nebo nikotinoylaminoalkylovou skupinou a ostatní symboly mají význam uvedený v nároku 1 až 7, přičemž se alkylovou skupinou, alkoxyskupinou, alkylenovou skupinou nebo podíly vždy míní odpovídající nižší skupina nebo podíl, tedy skupina s 1 až 6 a s výhodou s 1 až 4 atomy uhlíku.

9. Derivát 4-(oxyalkoxyfenyl)-3-oxypiperidinu podle nároku 1 až 7 obecného vzorce I, kde znamená R^1 skupinu naftylovou substituovanou popřípadě hydroxyskupinou, oxoskupinou, alkoxyskupinou, alkenyloxyskupinou, alkoxyalkoxyskupinou, diakylaminoskupinou, 2,3-dihydroxypropoxyskupinou, 2,3-dihydroxypropoxyalkoxyskupinou, 2,3-dimethoxypropoxyskupinou, alkoxykarbonylalkoxyskupinou, karbamoylalkoxyskupinou, methoxybenzyloxyskupinou, hydroxybenzyloxyskupinou, fenethoxyskupinou, methylendioxybenzyloxyskupinou, dioxolanylalkoxyskupinou, cyklopropylalkoxyskupinou, hydroxyalkoxyskupinou, karbamoyloxyalkoxyskupinou, pyridylkarbamoyloxyalkoxyskupinou, morfolinoalkoxyskupinou, 3-morfolino-2-hydroxypropoxyskupinou, N-methylpiperazino-N-alkoxyskupinou, benzoyloxylakoxyskupinou, nebo pikolyloxyskupinou; dále znamená tetrahydronaftylovou skupinu nebo methylovou skupinou substituovanou tetrahydronaftylovou skupinu nebo indanylovou skupinu a ostatní symboly mají význam uvedený v nároku 1 až 7, přičemž se alkylovou skupinou, alkoxyskupinou, alkylenovou skupinou nebo podíly vždy míní odpovídající nižší skupina nebo podíl, tedy skupina s 1 až 6 a s výhodou s 1 až 4 atomy uhlíku.

10. Derivát 4-(oxyalkoxyfenyl)-3-oxypiperidinu podle nároku 1 až 7 obecného vzorce I, kde R^1 je skupina pyridylová, benzimidazolylová, dialkoxypyrimidinylová nebo 2- a 5-benzo[b]thienylová, 6- a 7-chinolylová, 6- a 7-isochinolylová, 6- a 7-tetrahydrochinolylová, 6- a 7-tetrahydroisochinolylová, 6-chinoxalinylová, 6- a 7-chinazolinylová jakož také hydroxyskupinou, oxoskupinou, alkoxyskupinou, alkenyloxyskupinou, alkoxyalkoxyskupinou, diakylaminoskupinou, 2,3-dihydroxypropoxyskupinou, 2,3-dihydroxypropoxyalkoxyskupinou, 2,3-dimethoxy-

propoxyskupinou, alkoxykarbonylalkoxyskupinou, karbamoylalkoxyskupinou, methoxybenzyloxyskupinou, hydroxybenzyloxyskupinou, fenethoxyskupinou, methylendioxybenzyloxyskupinou, dioxolanylalkoxyskupinou, cyklopropylalkoxyskupinou, hydroxyalkoxyskupinou, karbamoyloxyalkoxyskupinou, pyridylkarbamoyloxyalkoxyskupinou, morfolinoalkoxyskupinou, 3-morfolino-2-hydroxypropoxyskupinou, N-methylpiperazino-N-alkoxyskupinou, benzoyloxyalkoxyskupinou, nebo pikolyloxyskupinou substituovaná skupina 6- a 7-chinolylová, 6- a 7-isochinolylová, 6- a 7-tetrahydrochinolylová, 6- a 7-tetrahydroisochinolylová, 6-chinoxalinylová nebo 6- a 7-chinazolinylová skupina a ostatní symboly mají význam uvedený v nároku 1 až 7, přičemž se alkylovou skupinou, alkoxyskupinou, alkylenovou skupinou nebo podíly vždy míní odpovídající nižší skupina nebo podíl, tedy skupina s 1 až 6 a s výhodou s 1 až 4 atomy uhlíku.

11. Derivát 4-(oxyalkoxyfenyl)-3-oxypiperidinu podle nároku 1 až 10 obecného vzorce I, kde znamená R^2 skupinu fenylovou substituovanou atomem halogenu, skupinou hydroxylovou, kyanoskupinou, skupinou trifluormethylovou, alkylovou, halogenalkylovou, hydroxyalkylovou, alkoxyalkylovou, kyanoalkylovou, karboxyalkylovou, alkanoyloxyalkylovou, alkoxykarbonyloxyalkylovou, alkoxykarbonylalkoxyskupinou nebo alkylendioxyskupinou a ostatní symboly mají význam uvedený v nároku 1 až 10, přičemž se alkylovou skupinou, alkoxyskupinou, alkanoylskupinou nebo podíly vždy míní odpovídající nižší skupina nebo podíl, tedy skupina s 1 až 6 a s výhodou s 1 až 4 atomy uhlíku.

12. Derivát 4-(oxyalkoxyfenyl)-3-oxypiperidinu podle nároku 1 až 10 obecného vzorce I, kde znamená R^2 skupinou obecného vzorce L^1-T^1-L^2-T^2-L^3-T^3-L^4-T^4-L^5-U substituovanou fenylovou skupinu, kde L^1 a L^2 s výhodou chybí nebo znamená alkylenovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku a L^3 chybí a U znamená atom vodíku, skupinu alkylovou, cykloalkylovou, fenylovou popřípadě substituovanou alkylovou skupinou, alkoxyskupinou, alkylthio-

skupinou, alkylsulfinylovou skupinou, alkylendioxyskupinou, atomem halogenu, benzoylalkylovou skupinou, halogenalkylovou skupinou, alkanoyloxyskupinou nebo hydroxyskupinou, nebo znamená naftylovou skupinu nebo skupinu pyridylovou, thienylovou, pyrazinylovou, triazolylovou, imidazolylovou, fenyloxadiazolylovou, thienyloxadiazolylovou, furyloxadiazolylovou, fenyloxazolylovou, benzthiazolylovou, furylovou, pyrimidinylovou, nitrobenzthiazolylovou, fenyltetrazolylovou nebo morfolinylovou skupinu a ostatní symboly mají význam uvedený v nároku 1 až 10 a přičemž se alkylovou skupinou, alkylenovou skupinou, alkoxyskupinou, alkanoylskupinou nebo podíly vždy míní odpovídající nižší skupina nebo podíl, tedy skupina s 1 až 6 a s výhodou s 1 až 4 atomy uhlíku.

13. Derivát 4-(oxyalkoxyfenyl)-3-oxypiperidinu podle nároku 1 až 10 obecného vzorce I, kde znamená R^2 skupinou fenylovou popřípadě substituovanou skupinu ze souboru zahrnujícího
2-benzothiazolylthioakyl,
2-benzyloxy-3-methoxypropoxy,
2-benzoyloxy-3-methoxypropoxy,
2,3-dihydroxypropoxy,
2-hydroxy-3-benzylaminopropoxy,
2-hydroxy-3-fenoxypropoxy,
2-hydroxy-3-fenylthiopropoxy,
2-methoxy-3-fenoxypropoxy,
2-methoxy-3-benzyloxypropoxy,
2-methyl-3-fluorfenylbutyryloxy,
2-alkenyloxy-4-fenylbutyl,
3,4,5-trimethoxyfenyloxadiazolylalkoxy,
6-nitro-2-benzothiazolylthioalkyl,
benzamidoalkoxy,
benzamidoalkyl,
benzoylalkoxy a jeho ketaly,
benzoylalkyl a jeho ketaly,
benzoylalkylaminokarbonylalkyl,

benzoylalkoxykarbonylalkyl,
benzoylalkylaminokarbonyl,
benzoyloxy,
benzoyloxyalkylbenzoyloxyalkoxy,
benzoyloxyalkoxy,
benzoyloxyalkyl,
benzthiazolylthioalkoxy,
benzthiazolylthioalkyl,
benzylkarbamoylalkoxy,
benzyloxyalkylkarbonyloxyalkyl
benzyloxyalkoxy,
benzylthioalkoxy,
karbamoyloxyalkoxy,
karbamoyloxyalkyl,
karboxyalkoxy,
karboxyalkyl,
kyano,
kyanoalkoxy,
kyanoalkyl,
kyanofenylalkoxy,
cyklohexylkarbonyloxyalkyl,
cyklopropylkarbonyloxyalkyl,
cyklopropyloxybenzyloxyalkoxy,
dioxolanylalkoxy,
furyloxadiazolylalkoxy,
furoyloxyalkoxy,
halogenfenoxyalkyl,
halogenbenzoylalkoxy,
halogenbenzoyloxyalkyl,
halogenbenzoyloxyalkoxy,
halogenbenzyloxyalkoxy,
halogen,
halogenalkyl,
halogenfenoxy,
halogenfenyloxadiazolylalkoxy,

hydroxy,
hydroxybenzoyloxyalkyl,
hydroxybenzoyloxyalkoxy,
hydroxyalkoxy,
hydroxyalkyl,
imidazolylkarbonyloxyalkyl,
methoxybenzoylalkyl,
methoxybenzyloxyalkoxy,
methylendioxybenzoylalkoxy,
morfolinoalkoxy,
morfolinokarbonyloxyalkoxy,
morfolinokarbonyloxyalkyl,
N-methylaminofenylkarbonyloxyalkyl,
N-methylbenzylaminoalkoxy,
N-methylpyrrolylkarbonyloxyalkoxy,
N-alkylbenzamidoalkyl,
naftylalkoxy,
nikotinoyloxyalkoxy,
nikotinoyloxyalkyl,
alkanoylbenzoyloxyalkyl,
alkanoyloxyalkoxy,
alkynoyloxyalkyl,
alkenylbenzyloxyalkoxy,
alkenyloxy,
alkenyloxybenzyloxyalkoxy,
alkoxy,
alkoxybenzoyloxyalkyl,
alkoxykarbonyl,
alkoxyalkyl,
alkoxybenzoylaminoalkyl,
alkoxybenzylkarbonyloxyalkyl,
alkoxybenzyloxyalkoxy,
alkoxybezylthioalkoxy,
alkoxykarbonyl,
alkoxykarbonylalkoxy,

alkoxykarbonylalkyl,
alkoxyfenyloxadiazolylalkoxy,
alkyl,
alkylbenzyloxyalkoxy,
alkylendioxy,
alkylendioxybenzyloxyalkoxy,
alkylsulfonylbenzoylalkoxy,
alkylthiobenzoyloxyalkoxy,
benzoyloxybenzylalkoxy,
hydroxybenzylalkoxy,
alkoxybenzylalkoxy,
alkoxybenzylkarbonyloxyalkoxy,
fenoxybenzyloxyalkoxy,
fenoxykarbonylalkyl,
fenoxyalkenyloxy,
fenoxyalkinyloxy,
fenylalkanoylaminoalkyl,
fenylalkenyloxy,
fenylalkoxy,
fenoxyalkyl,
fenylalkylaminokarbonyl,
fenoxyalkylkarbonylalkoxy,
fenylalkylaminokarbonylalkyl,
fenylaminokarbonyloxyalkoxy,
fenylaminokarbonyloxyalkyl,
fenylhydroxyalkyl,
fenyloxadiazolylalkoxy,
fenyloxadiazolylalkyl,
fenyloxazolylalkoxy,
fenyloxyalkoxy,
fenylsulfamoylalkyl,
fenylsulfinylalkyl,
fenylsulfonylakoxy,
fenylsulfonylalkyl,
fenyltetrazolylthioalkyl,

fenylthioalkoxy,
fenylthioalkyl,
pyrazinylkarbonyloxyalkyl,
pyridylaminokarbonyloxyalkoxy,
pyridylaminokarbonyloxyalkyl,
pyridylkarbamoyloxy,
pyridylalkoxyalkoxy,
pyridylalkoxyalkyl,
pyridyloxadiazolylalkoxy,
pyridylthioalkyl,
pyrimidinyloxyalkoxy,
pyrimidinylthioalkyl,
thenoyloxyalkoxy,
thenoyloxyalkyl,
thienyloxadiazolylalkoxy,
triazolylalkoxy,
trifluormethylbenzyloxyalkoxy nebo
trifluormethyl
a ostatní symboly mají význam uvedený v nároku 1 až 10, přičemž se alkylovou skupinou a alkoxyskupinou nebo podílem vždy míní odpovídající nižší skupina nebo podíl, tedy skupina s 1 až 6 a s výhodou s 1 až 4 atomy uhlíku

14. Derivát 4-(oxyalkoxyfenyl)-3-oxypiperidinu podle nároku 1 až 10 obecného vzorce I, kde znamená R^2 skupinou cyklohexylovou nebo benzoyloxymethylcyklohexylovou a ostatní symboly mají význam uvedený v nároku 1 až 10.

15. Derivát 4-(oxyalkoxyfenyl)-3-oxypiperidinu podle nároku 1 až 10 obecného vzorce I, kde znamená R^2 skupinou naftylovou, tetrahydronaftylovou nebo acenaftylovou a ostatní symboly mají význam uvedený v nároku 1 až 10.

16. Derivát 4-(oxyalkoxyfenyl)-3-oxypiperidinu podle nároku 1 až 10 obecného vzorce I, kde znamená R^2 skupinou pyridy-

lovou nebo oxopyridylovou nebo 3-H-2-thioxobenzthiazolylovou, alkoxyfenylalkoxyalkoxyskupinou, fenylalkoxyalkoxyskupinou, fenylalkylovou skupinou, cyklohexylalkoxyskupinou, fenoxyalkylovou skupinou nebo fenylalkoxyalkylovou skupinou substituovanou pyridylovou nebo oxopyridylovou skupinu a ostatní symboly mají význam uvedený v nároku 1 až 10, přičemž se alkylovou skupinou a alkoxyskupinou nebo podílem vždy míní odpovídající nižší skupina nebo podíl, tedy skupina s 1 až 6 a s výhodou s 1 až 4 atomy uhlíku.

17. Derivát 4-(oxyalkoxyfenyl)-3-oxypiperidinu podle nároku 1 až 10 obecného vzorce I, kde znamená R^2 pyrimidinylovou skupinu substituovanou benzodioxanylalkoxyskupinou, bifenylyloxyskupinou, bifenylalkoxyskupinou, cyklohexylalkoxyskupinou, cyklohexyloxyalkoxyskupinou, halogenfenylalkoxyskupinou, halogenfenyloxadiazolylalkoxyskupinou, indanylalkoxyskupinou, naftylalkoxyskupinou, fenylalkylovou skupinou, N-alkylfenylalkoxyalkylaminoskupinou, N-alkylfenylalkylaminoskupinou, alkylthioskupinou, alkoxyskupinou, alkoxyfenylalkoxyalkoxyskupinou, alkoxyfenylalkylaminoskupinou, alkyfenylalkylaminoskupinou, halogenfenylalkylaminoskupinou, halogenfenoxyalkoxyskupinou, alkylpyridylalkoxyskupinou, fenylalkoxyalkoxyskupinou, fenylalkoxyalkylthioskupinou, fenylalkoxyalkylaminoskupinou, fenoxyfenylalkoxyskupinou, fenoxyfenoxyskupinou, fenylalkinyloxyskupinou, fenylalkoxyalkoxyskupinou, fenylthioalkoxyskupinou, fenyloxazolylalkoxyskupinou, fenylalkinyloxyskupinou, fenylalkenyloxyskupinou, fenylalkylaminoskupinou, fenylpyridylalkoxyskupinou, nebo fenylpyridylalkylaminoskupinou a ostatní symboly mají význam uvedený v nároku 1 až 10, přičemž se alkylovou, alkinylovou, alkenylovou skupinou a alkoxyskupinou nebo podílem vždy míní odpovídající nižší skupina nebo podíl, tedy skupina s 1 až 6 a s výhodou s 1 až 4 atomy uhlíku.

18. Derivát 4-(oxyalkoxyfenyl)-3-oxypiperidinu podle nároku 1 až 10 obecného vzorce I, kde znamená R^2 skupinu halogen-

alkyltriazolylovou, fenylalkoxyalkyltriazolylovou nebo fenylalkoxyalkoxyalkyltriazolylovou a ostatní symboly mají význam uvedený v nároku 1 až 10, přičemž alkylový a alkoxypodíl mají vždy 1 až a s výhodou 1 až 4 atomy uhlíku.

19. Derivát 4-(oxyalkoxyfenyl)-3-oxypiperidinu podle nároku 1 až 10 obecného vzorce I, kde znamená R^4

2-oxoimidazolidin-1-ylalkyl,
4-hydroxypiperidin-1-ylalkoxy,
4-hydroxypiperidin-1-ylalkoxyalkyl,
4-methylpiperazin-1-ylalkoxy,
4-methylpiperazin-1-ylalkoxyalkyl,
4-methylpiperazin-1-ylalkylkarbamoyloxyalkyl,
1,2,4-triazolylalkyl,
amino,
aminoalkyl,
aminoalkylamino,
aminoalkylaminoalkyl,
aminoalkoxy,
aminoalkoxyalkyl,
aminokarbonyloxyalkyl,
benzyloxyskupina nebo benzyloxyskupina substituovaná skupinou alkylovou, alkenylovou, alkoxyskupinou, trifluormethoxyskupinou, alkythioskupinou, hydroxyskupinou nebo atomem halogenu,
benzyloxy,
benzyloxyalkylskupina nebo benzyloxyalkylskupina substituovaná skupinou alkylovou, alkenylovou, alkoxyskupinou nebo atomem halogenu,
karbamoyloxyalkyl,
kyanoalkyl,
dialkylamino,
dialkylaminoakyl,
dialkylaminoalkyl-(N-alkyl)aminoalkyl,
dialkylaminoalkylaminoalkylamino,

dialkylaminoalkylaminoalkyl,
dialkylaminoalkoxy,
dialkylaminoalkoxyalkyl,
dihydroxyalkoxy,
dihydroxyalkoxyalkyl,
dihydroxyalkylamino,
dihydroxyalkylaminoalkyl,
guanidinylalkoxyalkyl,
guanidinylalkyl,
hydroxy,
hydroxyalkyl,
sulfooxyalkyl,
hydroxyalkoxy,
hydroxyalkoxyalkyl,
morfolin-4-ylalkoxy,
morfolin-4-ylalkoxyalkyl,
morfolin-4-ylalkylkarbamoyloxyalkyl,
naftylalkoxyskupina nebo naftylalkoxyskupina substituovaná alkoxyskupinou,
alkoxy,
alkoxyalkoxy,
alkoxyalkoxyalkyl,
alkoxyalkyl,
alkyl,
alkylsufonylaminoalkyl,
fenoxyalkylová skupina nebo fenoxyalkylová skupina substituovaná alkylovou nebo alkoxyskupinou,
fenylthioalkylová skupina nebo fenylthioalkylová skupina substituovaná alkylovou nebo alkoxyskupinou,
piperazin-4-ylalkoxy,
piperazin-4-ylalkoxyalkyl,
piperidin-1-ylalkylkarbamoyloxyalkyl,
piperidin-4-ylalkoxy,
piperidin-4-ylalkoxyalkyl,
pyridylalkoxy,

pyridylalkoxyalkyl,
paridylthioalkyl,
pyrimidinyloxyalkylová skupina nebo pyrimidinyloxyalkylová skupina substituovaná alkoxyskupinou,
tetrazolylalkyl,
trifluormethylsulfonylaminoalkyl a
vodík,
a ostatní symboly mají význam uvedený v nároku 1 až 10, přičemž se alkylovou skupinou a alkoxyskupinou nebo podílem vždy míní odpovídající nižší skupina nebo podíl, tedy skupina s 1 až 6 a s výhodou s 1 až 4 atomy uhlíku.

20. Derivát 4-(oxyalkoxyfenyl)-3-oxypiperidinu podle nároku 1 až 19, kterým je

4-[2-[7-[(3R,4R)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]piperidin]-3-yloxymethyl]naftalen-2-yloxy]ethyl]morfolin,

(R)-3-[7-[(3R,4R)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]piperidin]-3-yloxymethyl]naftalen-2-yloxy]propan-1,2-diol,

(S)-3-[7-[(3R,4R)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]piperidin]-3-yloxymethyl]naftalen-2-yloxy]propan-1,2-diol,

(R)-3-[2-[7-[(3R,4R)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]piperidin]-3-yloxymethyl]naftalen-2-yloxy]ethoxy]propan-1,2-diol,

(S)-3-[2-[7-[(3R,4R)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]piperidin]-3-yloxymethyl]naftalen-2-yloxy]ethoxy]propan-1,2-diol,

1-[2-[7-[(3R,4R)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]piperidin]-3-yloxymethyl]naftalen-2-yloxy]ethyl]-4-methylpiperazin,

1-[(3R,4S)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]piperidin]-3-yl]-2-naftalen-2-yl-ethanon,

(3R,4S,5S)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(1,4-dimethoxy-naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-5-ol,

(3R,4R)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-[7-[(R)-2,3-dihyroxypropoxymethyl]naftalen-2-ylmethoxy]piperidin,

(3R,4R)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-[7-[(S)-2,3-dihyroxypropoxymethyl]naftalen-2-ylmethoxy]piperidin,

(3R,4R)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-[6-[(R)-2,3-dihyroxypropoxymethyl]naftalen-2-ylmethoxy]piperidin,

(3R,4R)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-[6-[(S)-2,3-dihyroxypropoxymethyl]naftalen-2-ylmethoxy]piperidin,

4-(3R,4S,5S)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-5-yloxy]butan-1-ol,

3-(3R,4S,5S)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-5-yloxy]propan-1-ol,

1-{2-[(3R,4R,5S)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-5-yloxy]ethyl}-4-methyl-piperazin,

4-{2-[(3R,4R,5S)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-5-yloxy]ethyl}morfolin,

(3R,4S,5S)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(4-methoxy-benzyloxy)piperidin-5-ol,

(3R,4S,5S)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3,5-bis-(4-methoxy-benzyloxy)piperidin,

(3S,4R,5R)-4-[2-[4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-5-(naftalen-

2-ylmethoxy)piperidin-3-ylmethoxy]ethyl]morfolin,

(3S,4R,5R)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-methoxymethyl-5-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin,

(3S,4R,5R)-4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-5-(naftalin-2-ylmethoxy)piperidin-3-ylmethylester [3-(4-methylpiperazin-1-ylpropyl]karbaminové kyseliny,

(3S,4R,5R)-4-[4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-5-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-3-ylmethylsulfanyl]pyridin,

2-(4-cyklohexylbutoxy)-5-[(3R),(4R)-3-(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)piperidin-4-yl]pyrimidin,

((3´R,4´R)-6-(3-cyklohexylpropoxy)-3´-(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)-1´,2´,3´,4´,5´,6´-hexahydro-[3,4´]bipyridin,

(3S,4R,5R)-[4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-5-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-3-yl]methanol,

(3S,4R,5R)-N-[4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-5-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-3-ylmethyl]-N,N´,N´-trimethylethan-1,2-diamin,

(3S,4R,5R)-[4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-5-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-3-ylmethyl]diethyl]amin,

1-[(3R,4S,5S)-[4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-5-(2-morfolin-4-yl-ethoxymethyl)piperidin-3-yl]-2-naftalen-2-ylethanon,

(3R,4R)-3-(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-[3-(2-methoxyfenoxy)propoxy]fenyl]piperidin,

(3R,4S,5S)-[4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3,5-bis-(3,4,5-trimethoxybenzyloxy)piperidin,

(3R,4R,5S)-[4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-5-[1,2,4]triazol-1-ylmethylpiperidin,

(3R,4R)-[4-[4-(3-(2-methoxybenzyloxy)propoxy]fenyl]-3-(chinolin-7-ylmethoxy)piperidin,

2-(7-((3R,4R)-[4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]piperidin-3-yloxymethyl)naftalen-2-ylmethoxy)ethanol,

7-((3R,4R)-[4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]piperidin-3-yloxymethyl)naftalen-2-ylmethyl)dimethyl]amin,

(3R,4R)-3-(4-benzyloxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-(4-fluorfenyl)-piperidin,

(3´R,4´R)-3´-(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)-6-[3-(2-methoxybenzyloxy)propoxy-1´,2´,3´,4´,5´,6´-hexahydro-[3,4´]-bipyridin,

(3R,4R)-3-(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-[3-(2-methoxybenzyloxy)propoxy]fenyl]piperidin,

(3S,4R,5R)-1-[4-[4-(3-benzyloxypropoxy)fenyl]-5-(naftalen-2-ylmethoxy)piperidin-3-ylmethyl]imidazolidin-2-on,

(3R,4R)-4-[4-[3-(2-methoxybenzyloxy)propoxy]fenyl]-3-(2-oxo-1,2-dihydrochinolin-7-ylmethoxy)piperidin,

(3R,4R)-3-(isochinolin-7-ylmethoxy)-4-[4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)propoxy]fenyl]piperidin,

(3R,4R)-4-[4-[3-(2-methoxybenzyloxy)propoxy]fenyl]-3-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-7-ylmethoxy)piperidin,

1-[2-[7-[(3R,4R)-4-[4-[3-(2-methoxybenzyloxy)propoxy]-

piperidin-3-yloxymethyl]naftalen-2-yloxy]ethyl]-4-methyl-piperazin,

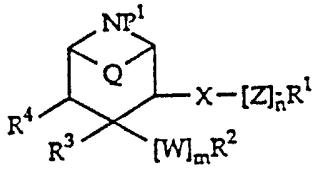
1-[2-[7-[(3R,4S,5S)-5-hydroxy-4-[4-[3-(2-methoxybenzyloxy)-propoxy]piperidin-3-yloxymethyl]naftalen-2-yloxy]ethyl]-4-methylpiperazin,

(3R,4S,5S)-3-(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-[4-[3-(2-methoxybenzyloxy)propoxy]fenyl]piperidin-5-ol,

(3R,4S,5S)-3-(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-(4-[3-(2-methoxybenzyloxy)propoxy]fenyl)-5-(1H-tetrazol-5-ylmethyl)-piperidin a

(3´S,4´S)-3´-(1,4-dimethoxynaftalen-2-ylmethoxy)-4-[3-(2-methoxybenzyloxy)propoxy-1´,2´,3´,4´,5´,6´-hexahydro-[1,4´]-bipyridin-2-on.

21. Způsob přípravy derivátu 4-(oxyalkoxyfenyl)-3-oxypiperidinu nebo jeho farmaceuticky vhodné soli podle nároku 1 až 20, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se ze sloučeniny obecného vzorce II

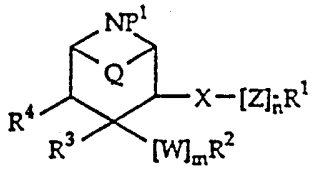


II

kde znamená P^1 chránící skupinu a ostatní smboly mají v nároku 1 uvedený význam a která obsahuje ve skupinách symbolu R^1, R^2 a R^4 popřípadě obsažené hydroxylové skupiny ve chráněné formě, chránící skupina nebo chránící skupiny odštěpí a v získané sloučenině obecného vzorce I se popřípadě reaktivní skupiny funkčně obmění a/nebo se získaná sloučenina obecného vzorce I převádí na farmaceuticky vhodnou sůl, přičemž se však nepřipravuje 4-(4-fluorfenyl)-3-(3,4-methylendioxybenzyloxy)piperi-

din a jeho hydrochlorid.

22. Sloučenina obecného vzorce II



II

kde znamená P^1 chránící skupinu a ostatní smboly mají v nároku 1 uvedený význam a která obsahuje ve skupinách symbolu R^1, R^2 a R^4 popřípadě obsažené hydroxylové skupiny ve chráněné formě, jako meziprodukt pro přípravu derivátu 4-(oxyalkoxyfenyl)-3-oxypiperidinu podle nároku 1 až 19.

23. Farmaceutický prostředek zvláště pro ošetřování vysokého krevního tlaku, nedostatečnosti srdce a ledvin, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje jako účinnou látku derivát 4-(oxyalkoxyfenyl)-3-oxypiperidinu podle nároku 1 až 19 a terapeuticky inertní excipient.

24. Derivát 4-(oxyalkoxyfenyl)-3-oxypiperidinu podle nároku 1 pro terapeutické účely.

25. Derivát 4-(oxyalkoxyfenyl)-3-oxypiperidinu podle nároku 1 pro výrobu léčiv pro ošetřování vysokého krevního tlaku, nedostatečnosti srdce a ledvin.