

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **01.07.1999**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **20.07.1998**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/9815696**
(33) Země priority: **GB**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **15.08.2001**
(Věstník č. 8/2001)
(86) PCT číslo: **PCT/IB99/01227**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO00/05231**

(21) Číslo dokumentu:

2001 - 224

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 413/04 A 61 K 31/421
C 07 D 401/04 A 61 P 25/28
C 07 D 417/04
C 07 D 403/04
C 07 D 413/14
C 07 D 471/14
C 07 D 211/60
A 61 K 31/4523

(71) Přihlašovatel:
PFIZER INC., New York, NY, US;

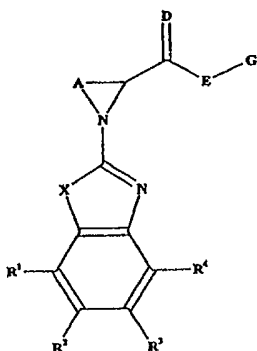
(72) Původce:
Wythes Martin James, Sandwich, GB;
Palmer Michael John, Sandwich, GB;
Kemp Mark Ian, Sandwich, GB;
Mackenny Malcolm Christian, Sandwich, GB;
Maguire Robert John, Sandwich, GB;
Blake James Francis Jr., Mystic, CT, US;

(74) Zástupce:
Matějka Jan JUDr., Národní 32, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:
Inhibitory FKBP

(57) Anotace:

Sloučeniny obecného vzorce (I), jejich sole a solváty, jejichž substituenty mají specifické významy a které jsou inhibitory FKBP, způsob jejich přípravy, meziproducty pro jejich přípravu, farmaceutické kompozice je dosahující a použití uvedených sloučenin při výrobě léčiv pro léčbu neurodegenerativních onemocnění.



(I)

Inhibitory FKBP

Oblast techniky

Vynález se týká 1-heteroaryl-pyrrolidinových, -piperidinových a -homopiperidinových derivátů, způsobů jejich přípravy, meziproductů použitých k jejich přípravě, kompozic obsahujících uvedené deriváty a jejich použití.

Dosavadní stav techniky

Je popsáno, že imunosupresivum FK-506 podporuje růst neuritu v neuronální buněčné linii a v kultivačních modelech in vitro (viz Lyons a sp., Pro.Natl.Acad.Sci., 1994, 91, 3191-95, a Snyder a sp., Nature Medicine, 1995, 1, 32-37).

V mezinárodních patentových přihláškách č. WO 96/40140, WO 96/40633 a WO 97/16190 jsou uvedené sloučeniny, které mají neurotropní aktivitu, ale postrádají inhibiční účinek na protein-fosfatasu kalcineurin a proto nemají imunosupresivní aktivitu.

V mezinárodních patentových přihláškách č. WO 96/40140 a WO 96/40633 je uveden předpoklad, že neurotropní účinek těchto sloučenin je zprostředkován, alespoň částečně, vysokou afinitou k interakci s vazebnými proteiny pro FK-506, jako je FKBP-12 nebo FKBP-52. Nicméně mechanismus kterým tato interakce s imunofilními složkami typu FKBP vede k neurotropnímu účinku není v současné době známý. Rozsah neurotropní aktivity který umožňuje tato třída neurotropních/neimunosupresivních sloučenin se zkoumá, a bylo již zjištěno, že je možné podpořit regeneraci axonů po rozdrčení faciálního nervu a ischiadického nervu u krys. Také bylo zjištěno, že výše uvedené sloučeniny podporují regeneraci

dopaminových neuronů poškozených toxinem MPTP u myši. Kromě toho je popsáno, že obnova striatální inervace po poškození dopaminergních neuronů 6-hydroxydopaminem u krys se uvedenými sloučeninami podpoří (viz Hamilton a Steiner, Current Pharmaceutical Design, 1997, 3, 405-428).

V publikovaných mezinárodních patentových přihláškách č. WO 98/00278, WO 98/13343, WO 98/13355, WO 98/20891, WO 98/20892 a WO 98/20893 jsou popsány různé pyrrolidinové, piperidinové a homopiperidinové deriváty mající acylovou, amidovou, oxalylovou nebo podobnou spojovací skupinu v poloze 1- heterocyklu.

V US patentu č. 5,721,256 jsou popsány různé pyrrolidinové, piperidinové a homopiperidinové deriváty mající v poloze 1- heterocyklu spojovací skupinu SO_2 , které mají afinitu na rotamasové enzymy.

V publikované Evropské patentové přihlášce č. 0 657 451 A2 se obecně uvádí více 2-(1-pyrrolidino)-benzoxazolů majících inhibiční účinky na syntézu leukotriénů, a jako specifická sloučenina je uveden methyl-1-(5-chlor-2-benzoxazolyl)prolin.

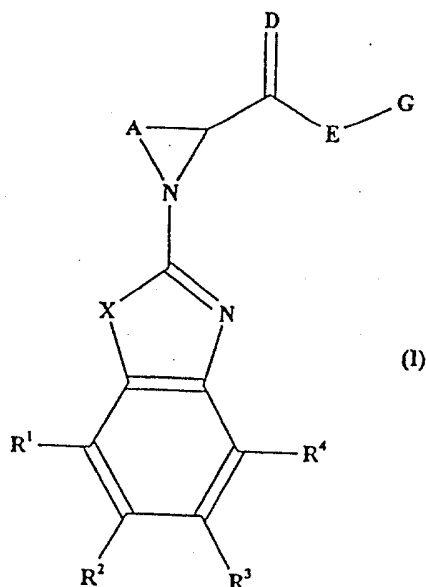
Autoři vynálezu zjistili, že sloučeniny podle vynálezu jsou neurotropní prostředky které mají afinitu k imunofilním prostředkům typu FKBP. Zejména jsou účinnými inhibitory enzymové aktivity, zejména cis-trans prolylisomerasové (rotamasa) aktivity imunofilních prostředků typu FKBP, zejména imunofilních prostředků FKBP-12 a FKBP-52. Substance podle vynálezu nijak významně neinhibují proteinfofatasu kalcineurin, a proto nemají žádnou významnou imunosupresivní účinnost.

Sloučeniny podle vynálezu mírní degeneraci neuronů a podporují jejich regeneraci a růst a proto je lze použít pro léčbu neurologických chorob vznikajících z neurodegenerativních chorob nebo jiných chorob ve kterých je zahrnuto poškození nervů. Neurologické choroby které lze takto léčit zahrnují senilní demenci (Alzheimerova choroba) a další demence, amyotrofickou laterální sklerózu a další formy chorob motorických nervů, Parkinsonovu chorobu, Huntingtonovu chorobu, neurologické deficity spojené s mrtvicí, všechny formy degenerativní choroby působící na centrální a periferní nervový systém (například atrofie cerebella/mozkového kmene, syndromy progresivní ataxie), všechny formy svalové atrofie, somatické nebo traumatické poškození centrálního nebo periferního nervového systému (například míchy), syndromy herniální, rupturální nebo prolapsové intervertebrální diskopatie, cervikální spondylózu, choroby plexu, syndromy hrudního výstupu, všechny formy periferní neuropatie (jak diabetické tak nediabetické), trigeminální neuralgii, glosfaryngeální neuralgii, Bell's Palsy, všechny formy chorob souvisejících s autoimunitním poškozením které vedou k poškození centrálního nervového systému (například roztroušená skleróza, myasthenia gravis, Guillainův-Barrého syndrom, choroby nervového systému související s AIDS, dapsónské tiky", bulbární a retrobulbární afekce optického nervu (například retinopatie a retrobulbární neuritis), poškození sluchu jako tinitus, a choroby vyvolané priony.

Výhodné je použití sloučenin podle vynálezu při léčbě senilní demence (Alzheimerova choroba) nebo jiných demencí, amyotrofické laterální sklerózy nebo jiné formy chorob motorických nervů, Parkinsonovy choroby, Huntingtonovy choroby, neurologických deficitů spojených s mrtvicí, somatického nebo traumatického poškození centrálního nebo

periferního nervového systému (například míchy), periferní neuropatie (buď diabetické nebo nediabetické), roztroušené sklerózy nebo postižení sluchu jako je tinitus.

Substance podle vynálezu zahrnují sloučeniny obecného vzorce (I):



nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli, nebo solváty obou uvedených forem, kde :

X znamená skupinu zahrnující O, S, NH nebo N(C₁₋₆alkyl);

R¹, R², R³ a R⁴ každý nezávisle znamená skupinu ze skupiny zahrnující H, OH, OCO(C₁₋₆alkyl), CO₂(C₁₋₆alkyl), CONH₂, CONH(C₁₋₆alkyl), CON(C₁₋₆alkyl)₂, halogen, C₃₋₇cykloalkyl, C₃₋₇cykloalkyloxy, C₂₋₆alkenyl, aryl¹, C₁₋₆alkyl případně substituovaný jedním nebo více substituenty znamenajícími skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující halogen a C₃₋₇cykloalkyl, a C₁₋₆alkoxy případně substituovaný jedním nebo více substituenty zvolenými ze skupiny zahrnující fluor a C₃₋₇cykloalkyl;

A znamená nerozvětvenou C_{3-5} alkylenovou skupinu případně substituovanou až třemi C_{1-6} alkylovými skupinami;

D znamená O nebo S;

E znamená skupinu ze skupiny zahrnující O, S, NH, $N(C_{1-6}alkyl)$ nebo $CR^{11}R^{12}$;

G znamená C_{1-14} alkylovou nebo C_{2-14} alkenylovou skupinu, kde každá tato skupina je případně substituovaná jednou nebo více skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující halogen, aryl, C_{1-4} alkoxy, cykloalkyl, het a NR^5R^6 ;

R^5 a R^6 každý nezávisle znamená H nebo C_{1-6} alkylovou skupinu, nebo společně s atomem dusíku ke kterému jsou připojené tvoří 4- až 7-členný heterocyklický kruh případně obsahující další heteročást zvolenou ze skupiny zahrnující NR^7 , O a $S(O)_p$, a kde tento 4- až 7-členný heterocyklický kruh je případně substituovaný až třemi skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující $C_{1-6}alkyl$ a $C_{1-6}alkoxy$;

R^7 znamená skupinu ze skupiny zahrnující H, $C_{1-6}alkyl$, $C_{2-6}alkenyl$, COR^8 , SO_2R^8 , $CONR^9R^{10}$, CO_2R^8 nebo $SO_2NR^9R^{10}$;

R^8 znamená skupinu ze skupiny zahrnující C_{3-7} cykloalkyl, $C_{2-6}alkenyl$, aryl¹, nebo $C_{1-6}alkyl$ případně substituovaný skupinou ze skupiny zahrnující C_{3-7} cykloalkyl a aryl¹;

R^9 a R^{10} každý nezávisle znamená skupinu ze skupiny zahrnující H, $C_{2-6}alkenyl$, C_{3-7} cykloalkyl, nebo $C_{1-6}alkyl$ případně substituovaný skupinou ze skupiny zahrnující C_{3-7} cykloalkyl a aryl;

R^{11} a R^{12} každý nezávisle znamená skupinu ze skupiny zahrnující H, aryl, C_{2-8} alkenyl, nebo C_{1-8} alkyl, kde uvedené C_{2-8} alkenylové a C_{1-8} alkylové skupiny mohou být případně substituované jednou nebo více skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující halogen, NO_2 , C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, cykloalkyl, OH, C_{1-6} alkoxy, C_{2-6} alkenyloxy, fenyloxy, benzyloxy, NH_2 , aryl a het;

p znamená 0, 1 nebo 2;

kde "aryl" znamená fenylovou nebo naftylovou skupinu, která každá může být případně substituovaná až třemi skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující C_{1-6} alkyl případně substituovaný jedním nebo více atomy halogenu nebo C_{3-7} cykloalkylovými skupinami, C_{2-6} alkenyl, C_{1-6} alkoxy, C_{2-6} alkenyloxy, OH, halogen, NO_2 , fenyloxy, benzyloxy, fenyl a NH_2 ;

"aryl¹" znamená fenylovou, naftylovou nebo benzylovou skupinu, která každá může být případně substituovaná 1 nebo 2 skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující C_{1-6} alkyl případně substituovaný jedním nebo více atomy halogenu nebo C_{3-7} cykloalkylovými skupinami, C_{1-6} alkoxy, a halogen;

"cykloalkyl" znamená C_{3-8} cykloalkylovou skupinu případně substituovanou až 3 skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující C_{2-6} alkenyl, C_{1-6} alkoxy, C_{2-6} alkenyloxy, OH, halogen a C_{1-6} alkyl případně substituovaný jedním nebo více atomy halogenu;

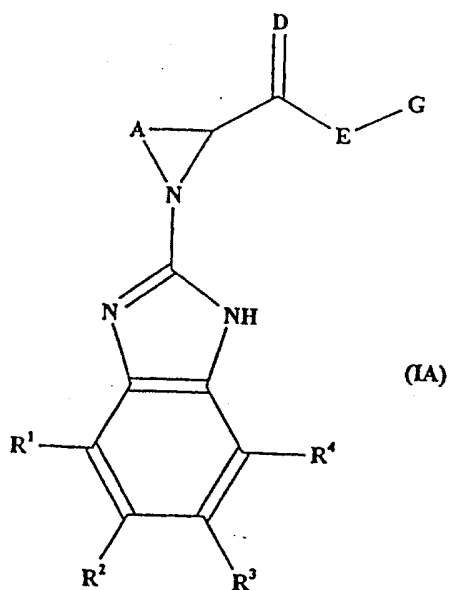
a "het" znamená 5- nebo 6-členný monocyklický nebo 8-, 9- nebo 10-členný bicyklický heterocyklus obsahující 1 až 3 atomy nezávisle zvolené ze skupiny zahrnující O, N a S, který je

případně substituovaný až třemi skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující C₁₋₆alkyl případně substituovaný jedním nebo více atomy halogenu nebo C₃₋₇cykloalkylovými skupinami, C₂₋₆alkenyl, C₁₋₆alkoxy, C₂₋₆alkenyloxy, OH, halogen, NO₂, fenyloxy, benzyloxy, a NH₂;

s výhradou, že touto sloučeninou není methyl-1-(5-chlor-2-benzoxazolyl)prolin.

Ve výše uvedených popisech výraz "halogen" znamená fluor, chlor, brom nebo jod. Skupiny zahrnující alkyl, alkoxy, alkenyl, alkylen a alkenylen mohou mít, pokud není uvedeno jinak, nerozvětvený nebo rozvětvený řetězec odpovídající vyznačenému počtu atomů uhlíku.

Je nutné si uvědomit, že v případech kdy X znamená NH tak za určitých podmínek může být proton NH mobilní a může se vyskytovat v poloze na druhém dusíku v benzimidazolovém kruhu, viz vzorec (IA) níže:



(IA)

To je třeba chápat tak, že všechny sloučeniny vzorce (IA) jsou zahrnuté do rámce sloučenin obecného vzorce (I) jako jejich tautomery.

Farmaceuticky přijatelné soli sloučenin obecného vzorce (I) zahrnují jejich adiční sole s kyselinami a s bazemi.

Vhodné adiční sole s kyselinami se připraví s kyselinami tvořícími netoxické sole jejich příklady zahrnují hydrochlorid, hydrobromid, hydrojodid, síran, hydrogensíran, dusičnan, fosforečnan, hydrogenfosforečnan, acetat, maleát, fumarát, laktát, tartrát, citrát, glukonát, sukcinát, sacharát, benzoát, methansulfonát, ethansulfonát, benzensulfonát, p-toluensulfonát a pamoát.

Vhodné adiční sole s bazemi se připraví s bazemi tvořícími netoxické sole jejichž příklady zahrnují sodné, draselné, hlinité, vápenaté, hořečnaté, zinečnaté a diethanolaminové sole.

Přehled vhodných solích je například v práci Berge a sp., J.Pharm.Sci., 1977, 66, 1-19.

Farmaceuticky přijatelné solváty sloučenin vzorce (I) zahrnují hydráty těchto sloučenin.

Vynález rovněž zahrnuje polymorfní formy a radioaktivně značené formy sloučenin podle vynálezu.

Sloučenina obecného vzorce (I) obsahuje jeden nebo více asymetrických atomů uhlíku a může proto existovat ve dvou nebo ve více stereoisomerních formách. Vynález zahrnuje jednotlivé stereoisomery sloučenin obecného vzorce (I) a tam kde to

připadá v úvahu rovněž jejich tautomerní formy, a jejich směsi.

Některé sloučeniny obecného vzorce (I) mohou existovat jako geometrické isomery. Vynález zahrnuje jednotlivé geometrické isomery sloučenin obecného vzorce (I) a jejich směsi.

Separaci diastereomerů a geometrických isomerů lze provést obvyklými technikami, například frakční krystalizací, HPLC chromatografií směsi isomerů sloučeniny vzorce (I) nebo její vhodné soli nebo jejího derivátu. Enantiomer sloučeniny vzorce (I) se také může připravit z odpovídajícího čistého meziprojektu nebo štěpením, jako metodou HPLC odpovídajícího racemátu na vhodném chirálním nosiči nebo frakční krystalizací diastereomerních solí vzniklých reakcí racemátu s vhodnou opticky aktivní kyselinou nebo bází podle povahy sloučeniny.

Některé sloučeniny obecného vzorce (I) mohou existovat jako tautomery. V tomto případě se rozumí, že vynález zahrnuje všechny jednotlivé tautomery sloučenin vzorce (I) a jejich směsi.

X výhodně znamená O nebo NH.

Výhodně nejméně dva z R^1 , R^2 , R^3 a R^4 znamenají H.

R^1 výhodně znamená H, halogen nebo $\text{CO}_2(\text{C}_{1-6}\text{alkyl})$.

Ještě výhodněji R^1 znamená H nebo $\text{CO}_2(\text{C}_{1-6}\text{alkyl})$.

R^2 výhodně znamená skupinu ze skupiny zahrnující H, halogen, C_{3-7} cykloalkyl, C_{3-7} cykloalkyloxy, C_{2-6} alkenyl, C_{1-6} alkyl

případně substituovaný jedním nebo více substituenty znamenajícími skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující halogen a C₃₋₇cykloalkyl, nebo C₁₋₆alkoxy případně substituovaný jednou nebo více skupinami zvolenými ze skupiny zahrnující fluor a C₃₋₇cykloalkyl.

Ještě výhodněji R² znamená skupinu ze skupiny zahrnující H, halogen, C₁₋₆alkyl případně substituovaný jedním nebo více substituenty znamenajícími skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující halogen a C₃₋₇cykloalkyl, nebo C₁₋₆alkoxy případně substituovaný jednou nebo více skupinami zvolenými ze skupiny zahrnující fluor a C₃₋₇cykloalkyl.

A ještě výhodněji R² znamená skupinu ze skupiny zahrnující H, halogen, C₁₋₄alkyl případně substituovaný jedním nebo více atomy halogenu, nebo C₁₋₄alkoxy.

A ještě výhodněji R² znamená H, F, I, Br, Cl, CH₃, C₂H₅, CH₂CH(CH₃)₂, CF₃, OCH₃ nebo OCH(CH₃)₂.

Nejvýhodněji R² znamená H, F, Cl, Br, I nebo CF₃.

R³ výhodně znamená skupinu ze skupiny zahrnující H, halogen, C₃₋₇cykloalkyl, C₃₋₇cykloalkyloxy, C₂₋₆alkenyl, C₁₋₆alkyl případně substituovaný jedním nebo více substituenty znamenajícími skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující halogen a C₃₋₇cykloalkyl, nebo C₁₋₆alkoxy případně substituovaný jedním nebo více substituenty zvolenými ze skupiny zahrnující fluor a C₃₋₇cykloalkyl.

Ještě výhodněji R³ skupinu ze skupiny zahrnující H, halogen, C₁₋₆alkyl případně substituovaný jednou nebo více skupinami zvolenými ze skupiny zahrnující halogen a

C₃₋₇cykloalkyl, nebo C₁₋₆alkoxy případně substituovaný jednou nebo více C₃₋₇cykloalkylovými skupinami.

A ještě výhodněji R³ znamená skupinu ze skupiny zahrnující H, halogen, C₁₋₄alkyl případně substituovaný jedním nebo více atomy halogenu, nebo C₁₋₄alkoxy.

A ještě výhodněji R³ znamená H, F, I, Br, Cl, CH₃, C₂H₅, CH₂CH(CH₃)₂, CF₃, OCH₃ nebo OCH(CH₃)₂.

Nejvýhodněji R³ znamená H, F, Cl, Br, I nebo CF₃.

Jestliže X znamená O nebo NH, tak R² a R³ výhodně každý nezávisle výhodně znamená H, halogen nebo CF₃.

R⁴ výhodně znamená skupinu ze skupiny zahrnující H, halogen, C₁₋₆alkyl.

Ještě výhodněji R⁴ znamená H nebo CH₃.

A výhodně znamená nerozvětvenou C₃₋₅alkylenovou skupinu případně substituovanou C₁₋₆alkylovou skupinou.

Ještě výhodněji A znamená nerozvětvenou C₃₋₅alkylenovou skupinu.

Nejvýhodněji A znamená butylenovou skupinu, tj. (CH₂)₄.

D výhodně znamená O.

E výhodně znamená NH nebo N(C₁₋₆)alkylovou skupinu.

Nejvýhodněji E znamená NH.

G výhodně znamená C_{1-14} alkylovou nebo C_{2-14} alkenylovou skupinu, kde každá tato skupina je případně mono- nebo disubstituovaná skupinou nezávisle zvolenou ze skupiny zahrnující het , aryl, cykloalkyl nebo NR^5R^6 .

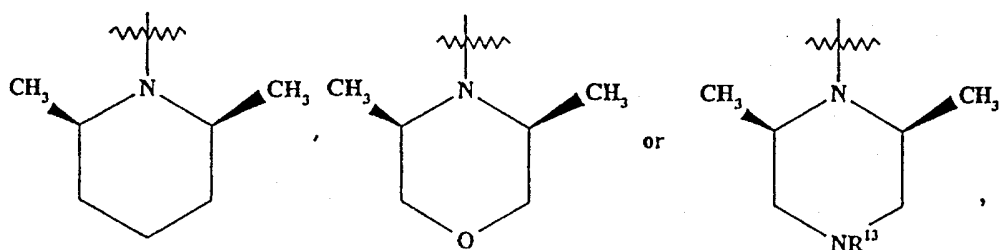
Ještě výhodněji G znamená C_{2-4} alkylovou nebo C_{2-4} alkenylovou skupinu, kde každá tato skupina je případně terminálně substituovaná NR^5R^6 , kde R^5 a R^6 buď každý nezávisle znamená H nebo C_{1-6} alkylovou skupinu, nebo dohromady společně s atomem dusíku ke kterému jsou připojené tvoří 5- až 7-členný kruh případně obsahující další heteročást zvolenou ze skupiny zahrnující NR^7 a O, a kde uvedený kruh může být případně substituovaný až třemi skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující C_{1-6} alkyl a C_{1-6} alkoxy a kde R^7 znamená skupinu ze skupiny zahrnující H, C_{1-6} alkyl, COR^8 , nebo $CONR^9R^{10}$.

A ještě výhodněji G znamená $(CH_2)_mNR^5R^6$, kde m znamená 2, 3 nebo 4 a R^5 a R^6 buď oba znamenají H, nebo společně s atomem dusíku ke kterému jsou připojené tvoří 6-členný kruh který případně obsahuje další heteročást v poloze 4- vzhledem ke kruhovému atomu dusíku přímo připojenému ke skupině $(CH_2)_m$, kde tato heteročást je zvolena ze skupiny zahrnující NH, $NCOCH_3$, NCH_3 , $NCONHCH(CH_3)_2$ nebo O, a kde kruh je případně substituovaný na atomech kruhu sousedícími s atomem dusíku přímo připojenému ke skupině $(CH_2)_m$ až dvěma substituenty CH_3 .

Dále ještě výhodněji G znamená $(CH_2)_2NR^5R^6$, kde R^5 a R^6 buď oba znamenají H, nebo společně s atomem dusíku ke kterému jsou připojené tvoří 6-členný kruh který případně obsahuje další heteročást v poloze 4- vzhledem ke kruhovému atomu dusíku přímo připojenému ke skupině $(CH_2)_m$, kde tato heteročást je zvolena ze skupiny zahrnující NH, $NCOCH_3$, NCH_3 , $NCONHCH(CH_3)_2$

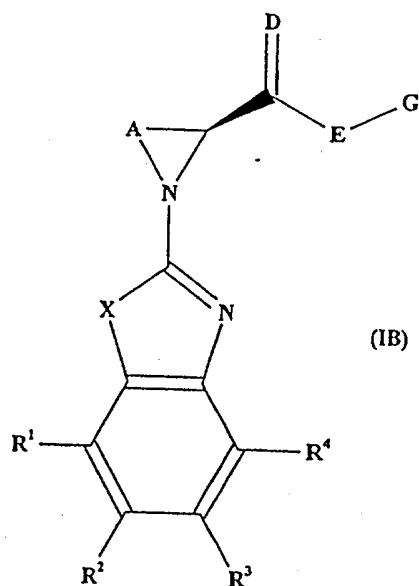
nebo O, a kde kruh je případně substituovaný na atomech kruhu sousedícími s atomem dusíku přímo připojenému ke skupině $(CH_2)_m$ až dvěma substituenty CH_3 .

Nejvýhodněji G znamená $(CH_2)_2NR^5R^6$, kde NR^5R^6 znamená tvoří skupinu ze skupiny zahrnující piperidino, morfolino, piperazino,



kde R^{13} znamená H, $COCH_3$, CH_3 , $CONHCH(CH_3)_2$.

Výhodné stereochemické uspořádání sloučenin podle vynálezu znázorňuje vzorec (IB) uvedený níže.



Výhodnou skupinu sloučenin podle vynálezu tvoří sloučeniny, kde substituenty X, A, D, E, G, R^1 , R^2 , R^3 a R^4 mají

význam uvedený v níže v příkladech a jejichž stereochemické uspořádání odpovídá výše uvedenému vzorci (IB).

Nejvýhodnější skupinou substancí podle vynálezu jsou sloučeniny podle příkladů uvedených níže a jejich soli a solváty.

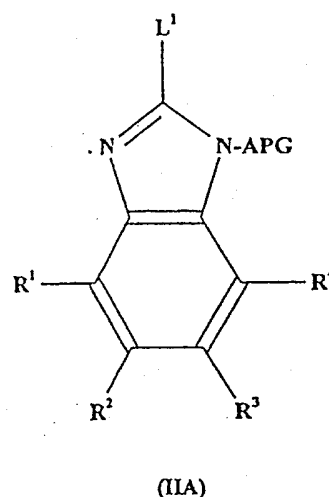
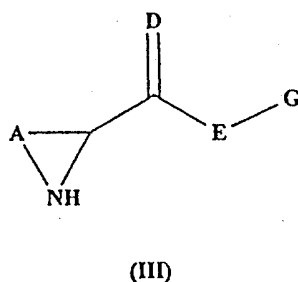
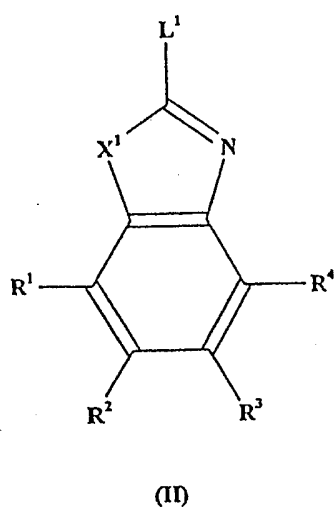
Zejména výhodné jsou sloučeniny podle příkladů 3, 10, 11, 12, 16, 17, 18, 19, 20, 22, 27 a 31 a jejich soli a solváty.

Sloučeniny obecného vzorce (I) lze připravit více způsoby s použitím obvyklých postupů zahrnujících ilustrativní způsoby přípravy uvedené níže a jejich vhodné obměny. Další aspekt vynálezu zahrnuje způsoby přípravy sloučenin podle vynálezu.

Pokud není v postupech uvedených níže uvedeno jinak, význam substituentů je stejný jako pro sloučeniny obecného vzorce (I) jak je uvedený výše.

Způsob 1

Všechny sloučeniny obecného vzorce (I) lze připravit reakcí sloučeniny obecného vzorce (II) (zahrnující její polohové isomery vzorce (IIA) tam kde je to možné) znázorněného níže, kde X^1 znamená skupinu ze skupiny zahrnující O, S, N(C₁₋₆alkyl) nebo N(APG), kde "APG" znamená chránící skupinu aminoskupiny kterou lze snadno odstranit a získat tak odpovídající sloučeninu se skupinou NH, a kde L^1 znamená vhodnou odštěpitelnou skupinu jako je Cl, Br, I, SH, SCH₃, SO₂CH₃, SO₂CF₃, OSO₂CH₃, nebo OSO₂CF₃, se sloučeninou obecného vzorce (III) znázorněného níže.



Vhodné skupiny chránící aminoskupinu jsou pracovníkům v oboru známé a jejich příklady jsou uvedené v práci "Protecting Groups in Organic Synthesis" autorů T.W.Greene a P.G.M. Wuts, John Wiley & Sons Inc., 1991, která je do tohoto textu vložena odkazem. Výhodná skupina chránící aminoskupinu je terc.butyloxykarbonylová skupina ("Boc"), kterou lze snadno sejmut in situ během výše uvedené reakce mezi sloučeninou (II) a (III), nebo pozdějším zpracováním s kyselinou trifluoroctovou (TFA) ve vhodném rozpouštědle jako je dichlormethan.

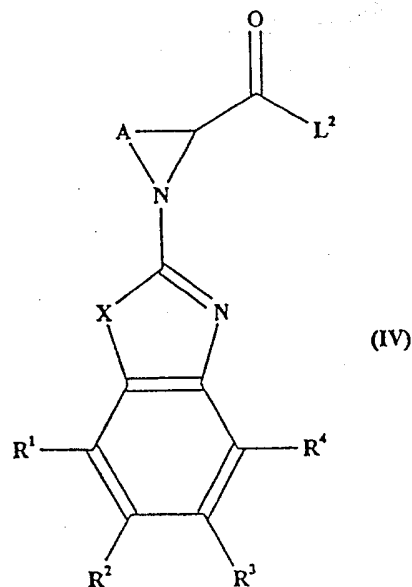
Výše uvedená reakce se obvykle provede společným zahříváním složek (II) (rovněž jejích polohových isomerů (IIA) tam kde je to na místě) a (III) ve vhodném organickém rozpouštědle jako je dimethylacetamid, při teplotě v rozmezí 25-200 °C, výhodně při teplotě okolo 80 °C, případně v přítomnosti kovu jako je měď.

Sloučeniny obecných vzorců II (včetně jejích polohových isomerů (IIA) tam kde je to na místě) a (III) jsou dostupné

obvykle používanými způsoby přípravy a způsoby uvedenými v příkladech provedení vynálezu.

Způsob 2

Sloučeniny obecného vzorce (I), kde X znamená O nebo S, D znamená O a E znamená O, S, NH nebo N(C₁₋₆alkyl), lze připravit reakcí sloučeniny obecného vzorce (IV):



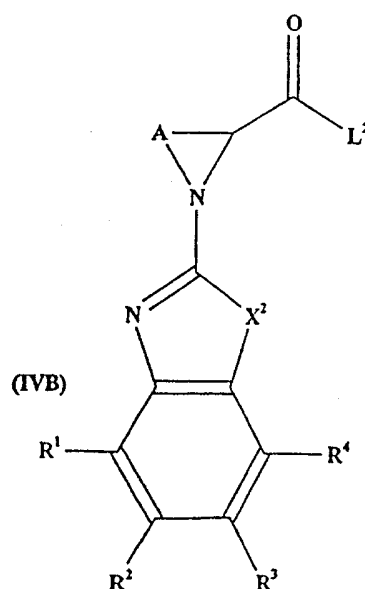
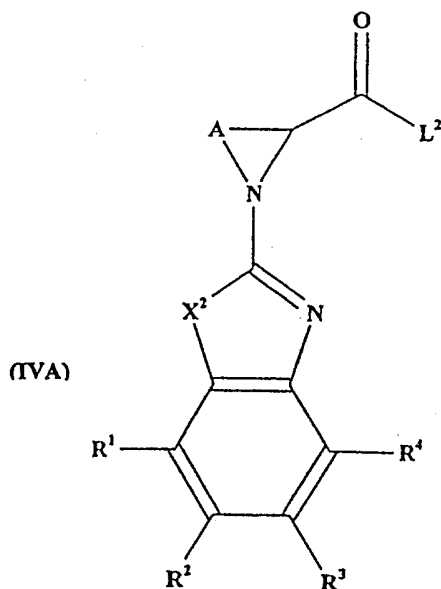
kde X znamená O nebo S a L² znamená vhodnou odštěpitelnou skupinu jako je azid, mesylat, tosylat, OH, Cl, Br, I atd., včetně skupiny COL² která v tomto případě tvoří vhodně aktivovanou esterovou skupinu, se skupinou obecného vzorce G-E-H nebo její soli. Příklady aktivovaných esterů lze odvodit z mateřské kyseliny (IV; L² znamená OH) například reakcí s činidlem hydroxybenzotriazolového typu jako je 1-hydroxybenzotriazol, a karbodiimidovým činidlem jako je 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimid. Uvedené typy činidel aktivujících kyselinu lze použít samostatně nebo jejich kombinace. Příklady hydroxybenzotriazolových činidel které lze použít samostatně zahrnují benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)fosfoniumhexafluorofosfát a O-(1H-benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumterafluorborát. Další příklady skupin L² zahrnují skupiny odvozené z reakce sloučeniny (IV; L²

znamená OH) s pentafluorfenolem a s N-hydroxysukcinimidem. Podobně lze skupiny L^2 využít při přípravě směsného anhydridu sloučenin vzorce (IV), jejichž příklady zahrnují sloučeniny vzniklé reakcí sloučenin vzorce (IV; L^2 znamená OH) s činidly jako je isobutylchlorformiát a chlorid bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)fosfinové kyseliny. Kromě toho L^2 může znamenat imidazolylovou skupinu, a takové sloučeniny lze připravit reakcí sloučenin vzorce (IV; L^2 znamená OH) s N,N'-karbonyldiimidazolem.

Reakce se sloučenin vzorce (IV) se sloučeninami vzorce G-E-H se vhodně provede ve vhodném rozpouštědle případně v přítomnosti base jako je N-methylmorfolin.

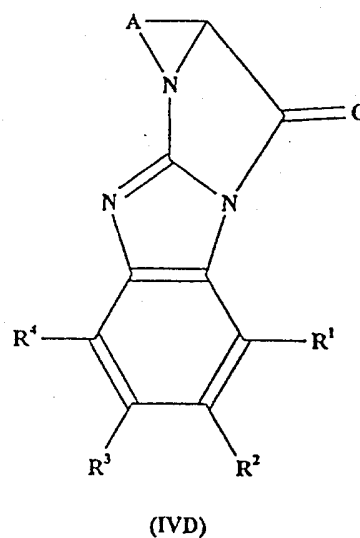
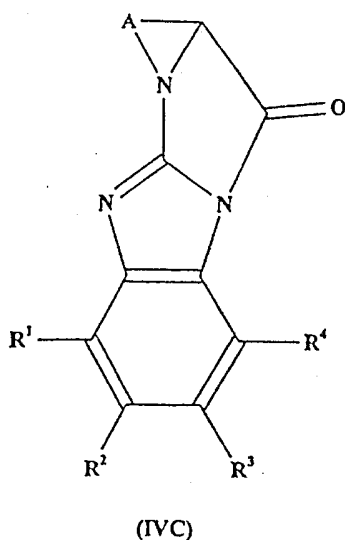
Kromě toho sloučeniny vzorce (I), kde X znamená O nebo S, D znamená O a E znamená O, NH nebo N(C₁₋₆alkyl), lze připravit přímým společným zahříváním sloučenin vzorce (IV) (zahrnujících jejich tautomery tam kde to připadá v úvahu), například sloučenin ve kterých L^2 znamená OH, se sloučeninami vzorce G-E-H, kde E znamená O, NH nebo N(C₁₋₆alkyl), případně v přítomnosti vhodného katalyzátoru jakým je vhodná kyselina nebo base, a případně ve vhodném rozpouštědle.

Kromě toho, pomocí analogických syntéz, lze připravit sloučeniny vzorce (I) kde X znamená NH, reakcí sloučeniny vzorce (IVA) nebo (IVB):



kde X^2 znamená N-APG, kde APG má význam uvedený výše ve způsobu 1.

Sloučeniny obecných vzorců (IVA) a (IVB), ve kterých X^2 znamená N-Boc a L^2 znamená OH mohou za určitých podmínek, například v určitých dehydratačních systémech jako v hydroxybenzotriazolu/hydrochloridu 1-(3-dimethylamino)-3-ethylkarbodiimidu/N-methylmorfolinu, ve vhodném organickém rozpouštědle jako v dichlormethanu, tvořit sloučeniny vzorců (IVC) a (IVD):



které mohou být stabilní a je možné je izolovat.

Sloučeniny obecného vzorce (IV) (včetně jejich tautomerů kde to je možné) lze připravit standardními způsoby jak je znázorněné v níže uvedených příkladech způsobů jejich přípravy a jejich vhodnými obměnami.

Sloučeniny obecného vzorce G-E-H jsou obchodně dostupné nebo je možné je připravit obvyklými způsoby přípravy jak je popsáno v níže uvedených příkladech způsobů jejich přípravy.

Způsob 3

Sloučeniny obecného vzorce (I) kde E znamená $CR^{11}R^{12}$ lze připravit reakcí sloučeniny obecného vzorce (IV) (včetně jejich tautomerů pokud přicházejí v úvahu) popsané výše, s organokovovými sloučeninami $M_2CR^{11}R^{12}G$ kde n je 1 nebo méně v závislosti na valenci použitého kovu M. M může znamenat jeden kov nebo kombinaci kovů, případně s dalšími ligandy jako jsou halogenidy (například činidla Grignardova typu). Příklad tohoto typu reakce zahrnuje případ, kde L^2 znamená halogenid, M znamená CuLi a n znamená 0,5. Tento druh reakce je popsán v práci J.Marche "Advanced Organic Chemistry", 3.vydání, Wiley Interscience, v oddílech 0-106 a 0-107 a v odkazech uvedených v této práci, která je do tohoto textu včleněna odkazem.

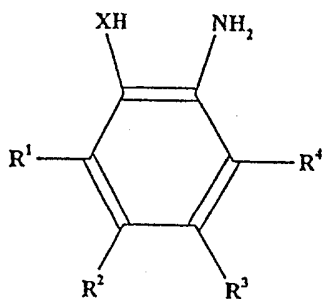
Způsob 4

Sloučeniny obecného vzorce (I), kde D znamená S (včetně jejich tautomerů pokud přicházejí v úvahu), lze připravit z odpovídajících sloučenin vzorce (I) kde D znamená O (včetně jejich tautomerů pokud přicházejí v úvahu) reakcí s nukleofilem síry jako jsou sloučeniny popsané v práci J.Marche "Advanced Organic Chemistry", Wiley Interscience, 1985, v oddílu 6-11 a v odkazech uvedených v této práci, která je do tohoto textu včleněna odkazem.

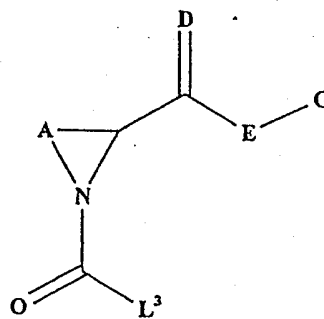
Vhodné činidlo pro provedení této transformační reakce je 2,4-bis(4-methoxyfenyl)-1,3,2,4-dithiadifosfetan-2,4-disulfid (Lawessonovo činidlo). Přehled uvedených činidel a reakcí je uveden například v práci Pederson a sp., Bull.Chim.Soc.Belges, **87**, 223 (1987).

Způsob 5

Sloučeniny obecného vzorce (I) lze připravit reakcí sloučeniny obecného vzorce (V) a sloučeniny obecného vzorce (VI):



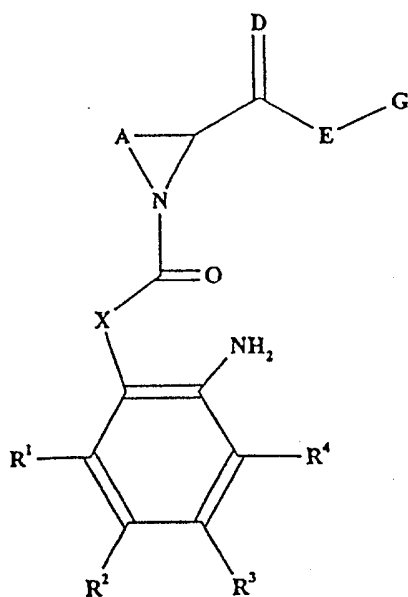
(V)



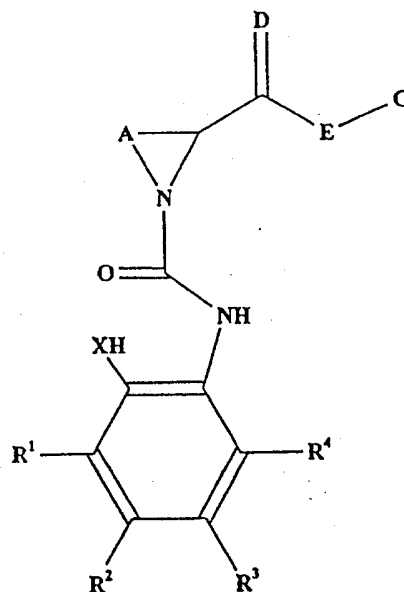
(VI)

kde L^3 znamená vhodnou odštěpitelnou skupinu jako je Cl, Br nebo I. Tato reakce se vhodně provede v přítomnosti další baze jako je triethylamin a ve vhodném aprotickém organickém rozpouštědle jako je dichlormethan.

Za určitých podmínek, tj. v případě specifických substituentů, rozpouštědel, bazí a reakčních podmínek, vede uvedená reakce přímo ke sloučenině vzorce (I). V jiných případech se příprava provádí ve stupních přes meziprodukty obecných vzorců (VII) nebo (VIII) nebo jejich sole.



(VII)



(VIII)

které mohou být stabilní a je možné je izolovat.

Sloučeniny obecných vzorců (V) a (VI) jsou obchodně dostupné nebo je možné je připravit způsoby známými v oboru nebo jejich vhodnou obměnou.

Určité sloučeniny podle vynálezu lze převést na jiné sloučeniny podle vynálezu obvyklými způsoby interkonverze funkčních skupin.

Rozumí se, že sloučeniny podle vynálezu lze připravit způsoby známými v oboru a způsobu uvedenými v tomto popisu a v příkladech provedení vynálezu a jejich vhodnou obměnou pomocí způsobů známých v oboru. Potřebné obměny, například výběr reakčních činidel, podmínky, kompatibilita substrátů a činidel v požadované reakci, pořadí reakčních stupňů, zavedení a sejmutí chránících skupin, další reakce atd., jsou v možnostech posouzení a rozhodnutí pracovníka v oboru.

Pracovníkům v oboru bude rovněž zřejmé, že může být potřebné aby citlivé funkční skupiny byly během syntézy sloučenin chráněny s následným sejmutím chránících skupin. Tyto stupně lze provést obvyklými způsoby například způsoby popsány v práci "Protecting Groups in Organic Synthesis" autorů T.W.Greene a P.G.M. Wuts, John Wiley & Sons Inc., 1991.

Některé reakční stupně znázorněné v tomto popise mohou mít za následek racemizaci na určitých stereochemických centrech pokud jsou přítomné. Sloučeniny s požadovaným stereochemickým uspořádáním lze připravit například následným štěpením s použitím obvyklých způsobů jako je HPLC na chirálních fázích, nebo provedením příslušných transformací

způsobem který nevede k racemizaci, například použitím chirálního pomocného prostředku v reaktantu.

Všechny výše uvedené reakce a přípravy nových výchozích složek potřebných k provedení výše uvedených způsobů jsou způsoby obvyklé, a příslušná reakční činidla a zajištění podmínek pro provedení těchto reakcí nebo pro přípravu těchto složek rovněž jako způsoby izolace požadovaných produktů budou pracovníkům v oboru zřejmé na základě literatury z oboru a s pomocí následujících příkladů provedení a příkladů příprav.

Farmaceuticky přijatelnou sůl sloučeniny obecného vzorce (I) lze snadným způsobem připravit smísením roztoku obsahujícího sloučeninu vzorce (I) s roztokem požadované kyseliny nebo baze podle potřeby. Sůl se může z roztoku vysrážet a je možné ji oddělit filtrací, nebo ji lze získat odpařením rozpouštědla.

Afinitu sloučenin obecného vzorce (I) pro FKBP-12 lze stanovit v in vitro PPI-asovém stanovení ve spojení s kolorimetrickým stanovením analogickými způsoby jaké jsou popsány v literatuře (viz například Kofron J.L. a sp., *Biochemistry*, 1991, 30, 6127-6134, Zarnt T. a sp., *Biochem.J.*, 1995, 305, 159-164, Holt D.A. a sp., *J.Am.Chem.Soc.*, 1993, 115, 9925-9938). V těchto způsobech se stanovuje cis-trans isomerizace vazby hydrofobní aminokyseliny-prolinu v tetrapeptidovém substrátu (například vazby fenylalanin-prolin v N-sukcinyl-ala-phe-pro-phe-p-nitroanilidu [sukcinyl-AFPF-pNA]) sledováním odštěpení pNA z trans-Pro-obsahujícího peptidu pomocí přebytku chymotrypsinu.

Hodnoty IC_{50} (koncentrace sloučeniny obecného vzorce (I) poskytující 50% inhibici) byly stanoveny následujícím níže

uvedeným způsobem. Do kyvety se vnese pufr pro stanovení a ustálí se při 10 °C (2,175 ml) (50 mM kyselina 4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazinethansulfonová [HEPES], 100 mM NaCl, 1 mM dithiothreitol (DDT), pH 8,0). Pak se přidá 12,5 µl roztoku hodnocené sloučeniny v DMSO, 250 µl roztoku α-chymotrypsinu 60 mg/ml v 1 mM vodném roztoku kyseliny chlorovodíkové a pak 50 µl roztoku lidského rekombinantního FKBP-12 (4,5 µM) v pufru pro stanovení a promísí se. Reakce se zahájí přidavkem 12,5 µl roztoku 20 mM sukcinyl-AFPF-pNA v DMSO. Sleduje se absorbance při 390 nm po dobu jedné minuty a údaje se odečítají v intervalech po 0,25 sekundy. Získaná data se korelují s rovnicí pro reakci prvního řádu s ofsetem a získaná rychlostní konstanta se koriguje s rychlostí nekatalyzované isomerizace substrátu. Rychlostní konstanta stanovená při různých koncentracích inhibitoru (10 nM až 100 µM) se vyjádří v % inhibice rychlostní konstanty v kontrolním pokusu. Hodnota IC₅₀ se vyhodnotí vyrovnaváním sigmoidních výsledků dávka-odezva metodou nejmenších čtverců.

Hodnota $K_{i,app}$ (zdánlivá inhibiční konstanta) byla stanovena způsobem popsáným níže. Do kyvety se vnese pufr pro stanovení a ustálí se při 10 °C (2,175 ml) (50 mM HEPES, 100 mM NaCl, 1 mM DDT, pH 8,0). Pak se přidá 12,5 µl roztoku hodnocené sloučeniny v DMSO, 250 µl roztoku α-chymotrypsinu 60 mg/ml v 1 mM vodném roztoku kyseliny chlorovodíkové a pak 50 µl roztoku lidského rekombinantního FKBP-12 (1,5 µM) v pufru pro stanovení a promísí se. Reakce se zahájí přidavkem 12,5 µl roztoku bezvodého sukcinyl-AFPF-pNA (konečná koncentrace 100 µM) v 400 µM roztoku LiCl v trifluorethanolu. Sleduje se absorbance při 390 nm po dobu tří minut a údaje se odečítají v intervalech po 0,5 sekundy. Získaná data se korelují s rovnicí pro reakci prvního řádu s ofsetem a počáteční rychlost

(v) se vypočte z koncentrace cis (re leu-pro vazba)-sukcinyl-AFPF-pNA v čase t_0 a z rychlostní konstanty pro reakci prvního řádu při různých koncentracích inhibitoru [I]. Výsledky ve formě $V_{inh}/V_{kontrola}$ v. [I] se korelují s rovnicí pro reverzibilní těsnou inhibici vazby k získání hodnot $K_{i,app}$ (viz Morrison J.F. a sp., Comments Mol.Cell Biophys., 1985, 2, 347-368). Tento způsob analýzy výsledků se použije v případě, když hodnota $K_{i,app}$ je souměřitelná s koncentrací FKBP-12 při stanovení (30 nM). Pro získání hodnot $K_{i,app}$ méně účinných sloučenin se použije analýza podle Dixona (viz M., Biochem.J., 1953, 55, 170-171).

Stejný způsob byl použit ke stanovení hodnot $K_{i,app}$ pro FKBP-52 s následujícími modifikacemi v uvedeném postupu: místo FKBP-12 se použije 40 μ l lidského rekombinantního FKBP-52 (5,2 μ M) a ve stanovení se použije 2,185 ml pufru pro stanovení.

Aktivitu sloučenin vzorce (I) podporující růst neuritů lze přímo stanovit na explantovaných kulturách ganglií zadních kořenů míšních nervů embryí kuřat. Ganglia zadních kořenů (DRG) se izolují aseptickým způsobem podle Braye (viz "Culturing Nerve Cells" Ed.G.Banker a K.Goslin, MIT Press, Cambridge, MA, 1991, str.119). Jednotlivá ganglia se uchovávají v pufru podle Tyrodese prostém Ca^{2+}/Mg^{2+} chlazeném ledem dokud se nezíská dostatečný počet ganglií. Jednotlivá ganglia se pak převedou na kultivační desku o 24 jamkách potaženou kolagenem obsahující Neurobasal-médium doplněné B27 a inkubují se při 37 °C v atmosféře 5% CO_2 . Po 4 hodinách, umožňujících přichycení ganglií, se přidá zkoušená sloučenina. Po 24 nebo po 48 hodinách kultivace se explanty fixují a vybarví se Coomasie modří. Pro každý typ ošetření se použije 4 až 6 ganglií, která se pak hodnotí stanovením růstu neuritu vzhledem k průměru explantu pomocí jejich zobrazení. Hodnocené

substance byly testované v přítomnosti 10 ng/ml nervového růstového faktoru a bez něj, ve srovnání s růstem v přítomnosti samotného nervového růstového faktoru v množství 10 ng/ml.

Alternativní systém pro stanovení podpůrné aktivity FKBP-12 PPI-asových inhibitorů na růst neuritů je model na neuroblastomech popsán autory Gold B.G. a sp., Exp.Neurol., 1997, 147(2), 269-278. Jako kultivační médium buněk se použije Dulbecco-modifikované Eagle-médium (DMEM) doplněné fetálním telecím sérem (FCS), 50 mj./ml penicilinu, 50 µg/ml streptomycinu, při 37 °C, v atmosféře obsahující 7 % CO₂. Buňky se nanesou do jamek v množství 1x10⁵ buněk na jamku a podrobí se pětidennímu zpracování s 400 nM afidikolinem. Pak se buňky promyjí a zpracují se s NGF o koncentraci 10 ng/ml ± s různými koncentracemi sloučeniny a pokus se nechá probíhat 7 dní ke zjištění, zda uvedené sloučeniny podporují růst neuritů v přítomnosti suboptimálních koncentrací NGF (a/nebo v nepřítomnosti NGF). Růst neuritů se stanoví zobrazením umožňujícím změřit délku neuritů v 20 náhodně zvolených polích.

Neurotropní aktivitu sloučenin podle vynálezu lze hodnotit in vivo na modelu poškozeného sedacího nervu u krys jako pokusného modelu pro sledování regenerace periferních nervů (viz Bridge P.M. a sp., Experimental Neurology, 1994, 127, 284-290, Medinaceli L. a sp., Expl.Neurology, 1982, 77, 634-643, Gold B.G. a sp., Restorative Neurology and Neuroscience, 1994, 6, 287-296), na různých modelech s použitím 1-methyl-4-fenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridinu a 6-hydroxydopaminu jako modelu pro regeneraci při Parkinsonově chorobě (viz Mokry J., Physiol.Res., 1995, 44(3), 143-150), a na modelu fimbriafornixových lézí jako modelu regenerace při

Alzheimerově chorobě (viz Cassel J.C., Duconseille E., Jeltsch H., a Will B., Prog.Neurol., 1997, 51, 663-716).

Sloučeniny podle vynálezu lze podávat samotné ale obecně je vhodné je podávat ve směsi s vhodnou farmaceutickou přísadou, ředidlem nebo nosičem zvolenými s ohledem na předpokládaný způsob podání standardní praxí používanou ve farmacii.

Sloučeniny podle vynálezu lze například podávat orálně nebo sublingválně ve formě tablet, tobolek, v ovuloidních formách, ve formě tinktur, roztoků nebo suspenzí, které mohou obsahovat prostředky pro korigování chuti a vůně a barviva, a prostředky umožňující okamžité nebo řízené uvolňování.

Tablety mohou obsahovat přísady jako je mikrokrytalická celulóza, citran sodný, uhličitan vápenatý, hydrogenfosforečnan vápenatý a glycin, a prostředky ovlivňující rozpadavost jako je škrob (výhodně kukuřičný, bramborový nebo tapiokový škrob), kyselina alginová a některé komplexní křemičitany, a pojiva pro granulaci jako polyvinylpyrrolidon, sacharosa, želatina a arabská guma.

Kromě toho mohou tablety obsahovat kluzné prostředky jako stearan hořečnatý, laurylsíran sodný a talek.

Pevné kompozice podobného typu lze rovněž použít jako náplně do želatinových tobolek. V této aplikaci mezi výhodné přísady patří laktóza nebo mléčný cukr a rovněž polyethylenglykoly o vysoké molekulové hmotnosti. Při přípravě vodných suspenzí a/nebo tinktur je možné sloučeniny podle vynálezu spojit s různými prostředky korigujícími chuť a vůni, s barvivy nebo prostředky pro obarvení, s emulgačními a/nebo

suspendačními prostředky a s ředidly jako je voda, ethanol, propylenglykol a glycerin a kombinacemi těchto složek.

Sloučeniny podle vynálezu lze podávat parenterálním injekčním podáním, například intravenózně, intraperitoneálně, intratekálně, intraventikulárně, intrasternálně, intrakraniálně, intramuskulárně nebo subkutánně, nebo je možné je podávat infúzními způsoby. Nejvhodnější je použití ve formě sterilního vodného roztoku, který může obsahovat další složky například solí nebo glukosy v množství dostatečném pro tvorbu roztoku isotonického s krví. Vodné roztoky je vhodné, je-li to zapotřebí, pufrovat (výhodně na hodnotu pH 3 až 9). Přípravu vhodných lékových forem za sterilních podmínek je možné snadno realizovat standardními způsoby známými v oboru farmaceutické technologie.

Při orálním nebo parenterálním podání lidem je obvyklé podávat sloučeniny podle vynálezu v denní dávce v rozmezí od 1 $\mu\text{g/kg}$ do 25 mg/kg (v jedné nebo v rozdělené podáních).

Uvedené tablety nebo tobolky mohou obsahovat od 0,05 mg do 1,0 g účinné sloučeniny pro jedno, dvě nebo více podání za dané období podle potřeby. Skutečnou dávku určí v každém případě lékař tak aby byla nejvhodnější pro konkrétního pacienta přičemž tato dávka se bude měnit v závislosti na věku, hmotnosti a reakci jednotlivých pacientů. Výše uvedené dávky představují příklady po průměrný případ. Samozřejmě vš v jednotlivých případech připadají v úvahu vyšší nebo nižší dávky, které jsou zahrnuty do způsobu podle vynálezu.

Sloučeniny podle vynálezu je také možné podávat intranasálně nebo inhalačně, a výhodně se aplikují inhalátory pro suchý prášek nebo ve formě aerosolu pomocí tlakové nádoby

nebo rozprašovače s použitím vhodného hnacího plynu jako je například dichlordifluormethan, trichlorfluormethan, dichlortetrafluorethan, a hydrofluoralkan jako je 1,1,1,2-tetrafluorethan (HFA 134A) (chráněný název) nebo 1,1,1,2,3,3,3-heptafluorpropan (HFA 227EA) (chráněný název), oxid uhličitý nebo další vhodný plyn. V případě aerosolových přípravků v tlakových nádobkách je možné dávkovou jednotku určit pomocí dávkovacího ventilu pro dávkujícího určité množství. Tlaková nádoba nebo rozprašovač může obsahovat roztok nebo suspenzi aktivní složky, například ve směsi ethanolu a hnacího plynu jako rozpouštědla, navíc s kluzným prostředkem například sorbitan-trioleátem. Tobolky nebo zásobníky (vyrobené například z želatiny) pro použití v inhalátoru nebo insuflátoru mohou přizpůsobené pro aplikaci práškové směsi obsahující sloučeninu podle vynálezu a vhodný práškovitý základ jako je laktosa nebo škrob.

Aerosolové přípravky nebo přípravky ve formě suchého prášku k rozprášení jsou výhodně formulované tak, aby odměřená dávka nebo "vyfouknutá dávka" obsahovala 20 µg až 20 mg sloučeniny podle vynálezu podané pacientovi. Celková denní dávka při podání aerosolem je v rozmezí od 20 µg do 20 mg, kde tuto dávku lze podávat v jedné dávce nebo rozdělenou na několik dílčích dávek podaných v průběhu dne.

Alternativně je možné sloučeniny podle vynálezu podávat jako čípky nebo pesary, nebo je možné je aplikovat topicky ve formě lotionu, roztoku, krému, masti nebo zásypu. Sloučeniny podle vynálezu je rovněž možné podávat transdermálně ve formě náplasti na kůži. Sloučeniny podle vynálezu mohou být určeny pro podání do oka zejména, zejména pro léčbu neurologických chorob oka.

Pro použití v očním lékařství je možné sloučeniny podle vynálezu formulovat jako mikronisované suspenze v isotonizovaném sterilním solném roztoku s upravenou hodnotou pH, nebo výhodně jako roztoky v isotonizovaném sterilním solném roztoku s upraveným pH, případně ve spojení s konzervačním prostředkem jako je benzalkoniumchlorid. Alternativně je možné účinné složky zpracovat do formy mastí jako jsou vaselinové masti.

Pro topickou aplikaci na kůži je možné sloučeniny podle vynálezu zpracovat jako vhodnou mast, kde účinná sloučenina je suspendovaná nebo rozpuštěná v například jedné nebo ve více složkách zahrnujících: minerální olej, tekutou vaselinu, bílou vaselinu, propylenglykol, polyoxyethylen-polyoxypropylen, emulgující vosk a vodu. Alternativně lze sloučeniny podle vynálezu zpracovat na vhodný lotion nebo mast, jejich suspendováním nebo rozpuštěním například v jedné složce nebo ve směsi složek zvolených ze skupiny zahrnující: minerální olej, sorbitanmonosterat, polyethylenglykol, tekutý parafin, polysorbát 60, cetylestery vosky, cetylarylalkohol, 2-oktyldodekanol, benzylalkohol a vodu.

Sloučeniny podle vynálezu lze podávat, bez omezení, společně s dalšími neurotrofními prostředky jako je neurotrofní růstový faktor (NGF), růstový faktor pocházející z glie, růstový faktor mozkového původu, ciliární neurotrofní faktor a/nebo neurotrofnin-3. Dávka neurotrofního prostředku bude záviset na neurotrofní účinnosti dané kombinace a použitém způsobu podání.

Pro ujasnění je nutné uvést, že všechny údaje týkající se léčby zahrnují léčbu kurativní, paliativní a profylaktickou.

Vynález dále poskytuje:

(i) farmaceutickou kompozici obsahující sloučeninu obecného vzorce (I) nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl nebo její solvát, společně s farmaceuticky přijatelnou přísadou, ředidlem nebo nosičem, případně s dalším neurotropním prostředkem;

(ii) sloučeninu obecného vzorce (I) nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl nebo její solvát nebo kompozici obsahující uvedené složky, pro použití jako léčivo;

(iii) použití sloučeniny obecného vzorce (I), jako takové, nebo její farmaceuticky přijatelné soli, solvátu nebo kompozice, při přípravě léčiva pro léčbu degenerace neuronů;

(iv) použití sloučeniny obecného vzorce (I), jako takové, nebo její farmaceuticky přijatelné soli, solvátu nebo kompozice, při přípravě léčiva podporujícího regeneraci neuronů a jejich růst;

(v) použití sloučeniny obecného vzorce (I), jako takové, nebo její farmaceuticky přijatelné soli, solvátu nebo kompozice, při přípravě léčiva neurologické choroby nebo poruchy jako je neurodegenerativní choroba;

(vi) použití sloučeniny obecného vzorce (I) podle bodu (v), kde uvedená neurologická choroba nebo porucha patří mezi chorobu nebo poruchu ze skupiny zahrnující senilní demenci (Alzheimerova choroba) a další demence, amyotrofickou laterální sklerózu a další formy chorob motorických neuronů, Parkinsonovu chorobu, Huntingtonovu chorobu, neurologické deficity spojené s mrtvicí, všechny formy degenerativní

choroby působící na centrální a periferní nervový systém (například atrofie cerebella/mozkového kmene, syndromy progresivní ataxie), všechny formy svalové dystrofie, progresivní svalové atrofie, progresivní bulbární muskulární atrofie, somatické nebo traumatické poškození centrálního nebo periferního nervového systému (například míchy), syndromy herniální, rupturální nebo prolapsové intervertebrální diskopatie, cervikální spondylózu, choroby plexu, syndromy hrudního výstupu, všechny formy periferní neuropatie (jak diabetické tak nediabetické), trigeminální neuralgii, glosofaryngeální neuralgii, Bell's Palsy, všechny formy chorob souvisejících s autoimunitním poškozením které vedou k poškození centrálního nebo periferního nervového systému (například roztroušená skleróza, myasthenia gravis, Guillainův-Barrého syndrom), choroby nervového systému související s AIDS, dapsonské tiky, bulbární a retrobulbární afekce optického nervu (například retinopatie a retrobulbární neuritis), poškození sluchu jako je tinitus, a choroby vyvolané priony;

(vii) použití sloučeniny podle obecného vzorce (I) podle bodu (vi), kde neurologická choroba nebo porucha je senilní demence (Alzheimerova choroba) nebo jiná demence, amyotrofická laterální skleróza nebo jiné formy chorob motorických neuronů, Parkinsonova choroba, Huntingtonova choroba, neurologické deficity spojené s mrtvicí, somatické nebo traumatické poškození centrálního nebo periferního nervového systému (například míchy), periferní neuropatie (buď diabetická nebo nediabetická), roztroušená skleróza nebo postižení sluchu jako je tinitus;

(viii) způsob léčby člověka trpícího degenerací neuronů který zahrnuje terapii postiženého jedince účinným množstvím

sloučeniny obecného vzorce (I) jako takové, nebo její farmaceuticky přijatelné soli, solvátu nebo kompozice obsahující tuto sloučeninu;

(ix) způsob léčby člověka podporující regeneraci neuronů a jejich růst, který zahrnuje terapii postiženého jedince účinným množstvím sloučeniny obecného vzorce (I) jako takové, nebo její farmaceuticky přijatelné soli, solvátu nebo kompozice obsahující tuto sloučeninu;

(x) způsob léčby člověka trpícího neurologickou chorobu nebo chorobou jako je neurodegenerativní choroba, který zahrnuje terapii postiženého jedince účinným množstvím sloučeniny obecného vzorce (I) jako takové, nebo její farmaceuticky přijatelné soli, solvátu nebo kompozice obsahující tuto sloučeninu;

(xi) způsob léčby podle bodu (x), kde neurologická choroba nebo porucha je ze skupiny zahrnující senilní demenci (Alzheimerova choroba) a další demence, amyotrofickou laterální sklerózu a další formy chorob motorických neuronů, Parkinsonovu chorobu, Huntingtonovu chorobu, neurologické deficity spojené s mrtvicí, všechny formy degenerativní choroby působící na centrální a periferní nervový systém (například atrofie cerebella/mozkového kmene, syndromy progresivní ataxie), všechny formy svalové dystrofie, progresivní svalové atrofie, progresivní bulbární muskulární atrofie, somatické nebo traumatické poškození centrálního nebo periferního nervového systému (například míchy), syndromy herniální, rupturální nebo prolapsové intervertebrální diskopatie, cervikální spondylózu, choroby plexu, syndromy hrudního výstupu, všechny formy periferní neuropatie (jak diabetické tak nediabetické), trigeminální neuralgii,

glosfaryngeální neuralgii, Bell's Palsy, všechny formy chorob souvisejících s autoimunitním poškozením které vedou k poškození centrálního nebo periferního nervového systému (například roztroušená skleróza, myasthenia gravis, Guillainův-Barrého syndrom), choroby nervového systému související s AIDS, dapsonské tiky, bulbární a retrobulbární afekce optického nervu (například retinopatie a retrobulbární neuritis), poškození sluchu jako je tinitus, a choroby vyvolané priony;

(xii) způsob léčby podle bodu (xi), kde neurologická choroba nebo porucha je senilní demence (Alzheimerova choroba) nebo jiná demence, amyotrofická laterální skleróza nebo jiné formy chorob motorických neuronů, Parkinsonova choroba, Huntingtonova choroba, neurologické deficity spojené s mrtvicí, somatické nebo traumatické poškození centrálního nebo periferního nervového systému (například míchy), periferní neuropatie (buď diabetická nebo nediabetická), roztroušená skleróza nebo postižení sluchu jako je tinitus.

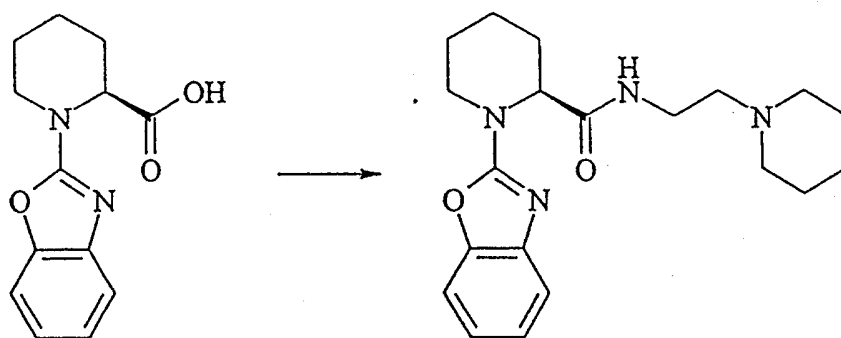
Přípravu sloučenin obecného vzorce (I) znázorňují níže uvedené příklady provedení vynálezu. V těchto příkladech se rozumí, že jestliže sloučenina podle "příkladu" a/nebo "přípravy" znamená benzimidazol, popis zahrnuje i polohovou tautomerní sloučeninu. V následujících příkladech a přípravách teplota místnosti znamená teplotu 20 až 25 °C. Rychlá chromatografie se provádí na sloupci silikagelu (Kieselgel 60, 230-400 mesh). Teploty tání jsou nekorigované. Spektra nukleární magnetické rezonance (NMR) byla zaznamenána na spektrometrech Bruker AC300, Varian Unity Inova-300 nebo Varian Unity Inova-400 a ve všech případech tato spektra odpovídala navrhovaným strukturám. Charakteristické chemické posuny jsou uváděné v ppm vzhledem k tetramethylsilanu a

v popisu jsou používané obvyklé zkratky pro hlavní signály: například s, singlet; d, dublet; t, triplet; q, kvartet; m, multiplet; br, široký. Hmotnostní spektra byla zaznamenána na hmotnostním spektrometru Finnigan Mat TSQ 7000 nebo Fisons Instruments Trio 1000. MS znamená hmotnostní spektrum s nízkým rozlišením a vypočtené a nalezené hmotnosti jsou vztaženy na isotopickou kompozici nejnižší molekulové hmotnosti. Hexan znamená směs hexanů (čistoty pro HPLC) o t.v. 65-70 °C. Ether znamená diethylether. Kyselina octová je ledová kyselina octová. Optické otáčivosti byl stanoveny při 25 °C. Názvosloví níže uvedených sloučenin je podle doporučení IUPAC.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

(2S)-1-(1,3-benzoxazol-2-yl)-N²-(2-piperidinoethyl)-2-piperidinkarboxamid



K roztoku (2S)-1-(1,3-benzoxazol-2-yl)-2-piperidinkarboxylové kyseliny (95,5 mg) (viz příprava 3), hydrátu hydroxybenzotriazolu (89,0 mg), 2-piperidinoethylaminu (50 mg) (viz J.Chem.Soc., (1935), 1421-1426) a hydrochloridu 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu (140 mg) v dichlormethanu (20 ml) se přidá N-methylmorfolin (0,085 ml). Reakční směs se míchá 18 hodin při teplotě místnosti, pak se

směs zředí vodou a organická vrstva se oddělí, vysuší se síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku. Surový produkt se přečistí chromatografií na silikagelu gradientovou elucí směsí rozpouštědel obsahujících objemové díly hexanu : ethylacetátu : vodný roztok amoniaku (0,88) v poměru 4:1:0 až 0:95:5 a získá se tak ve formě bílé pevné hmoty (2S)-1-(1,3-benzoxazol-2-yl)-N²-(2-piperidinoethyl)-2-piperidinkarboxamid (109 mg).

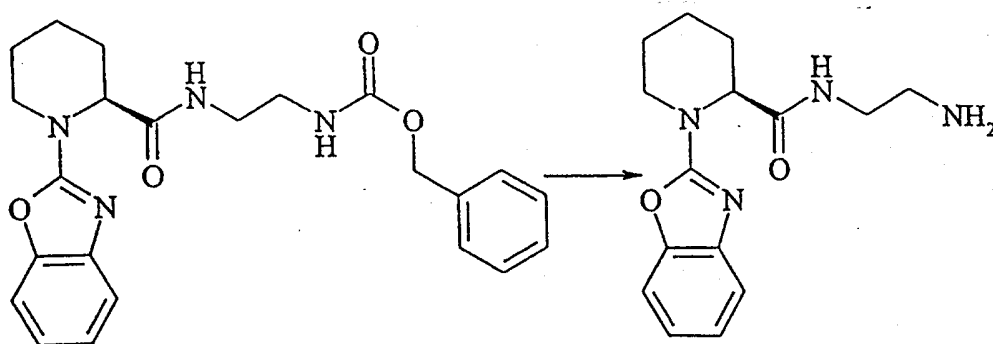
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7,40 (1H, d), 7,25 (1H, d), 7,20 (1H, t), 7,00 (1H, t), 6,95 (1H, bs), 4,95 (1H, bs), 4,25 (1H, d), 3,45 (1H, m), 3,30 (2H, m), 2,40 (3H, m), 2,25 (4H, bs), 1,80-1,60 (5H, m), 1,30 (6H, m).

MS : 357 (MH⁺).

Analýza. Nalezeno: C, 61,65; H, 7,47; N, 13,64; vypočteno pro C₂₀H₂₈N₄O₂·1,75H₂O·0,05CH₂Cl₂: C, 61,36; H, 8,13; N, 14,30 %.

Příklad 2

(2S)-N²-(2-aminoethyl)-1-(1,3-benzoxazol-2-yl)-2-piperidin-karboxamid



Benzyl-N-[2-([(2S)-1-(1,3-benzoxazol-2-yl)-2-piperidyl]-karbonylamino)ethyl]karbamát (480,6 mg) (viz příprava 4) se

rozpustí v methanolu a přidá se 10% palladium na aktivním uhlí (48 mg). Reakční směs se pak hydrogenuje 3 hodiny při teplotě místnosti a tlaku 405 kPa (4 atm, 60 psi), pak se zfiltruje a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku. Azeotropním odpařením s dichlormethanem se pak získá ve formě bezbarvé tekutiny (2S)-N²-(2-aminoethyl)-1-(1,3-benzoxazol-2-yl)-2-piperidin-karboxamid (296 mg).

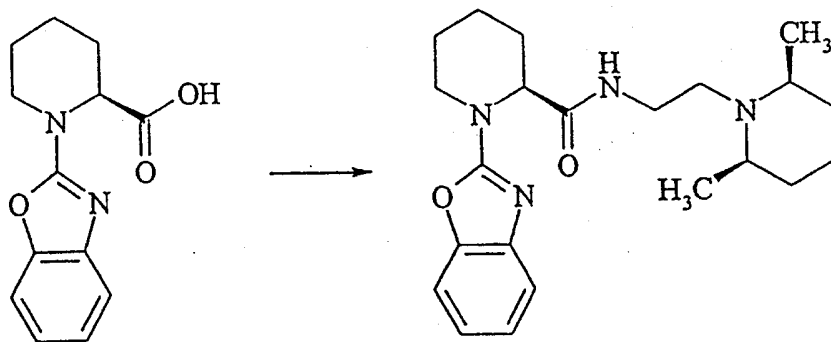
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7,40 (1H, d), 7,25 (1H, d), 7,20 (1H, t), 7,05 (1H, t), 6,75 (1H, bs), 4,90 (1H, s), 4,25 (1H, d), 3,40-3,20 (3H, m), 2,80 (2H, t), 2,40 (1H, d), 1,80-1,60 (3H, m), 1,60-1,40 (4H, m).

MS : 289 (MH⁺).

Analýza. Nalezeno: C, 57,13; H, 6,69; N, 16,27; vypočteno pro C₁₅H₂₀N₄O₂·0,5CH₂Cl₂: C, 57,05; H, 6,28; N, 16,63 %.

Příklad 3

(2S)-1-(1,3-benzoxazol-2-yl)-N²-[(cis)-2,6-dimethyl-1-piperidyl]ethyl-2-piperidinkarboxamid



Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu popsanému v příkladu 1 z (2S)-1-(1,3-benzoxazol-2-yl)-2-piperidinkarboxylové kyseliny (viz příprava 3) a z 2-[(cis)-

-2,6-dimethyl-1-piperidyl]ethylaminu (J.Med.Chem., 27; 5, (1984), 684-691). Surový produkt se přečistí chromatografií na sloupci silikagelu s pomocí směsi rozpouštědel obsahujících objemové díly dichlormethanu : methanolu : vodný roztok amoniaku (0,88) v poměru 93:7:1 a ve formě bezbarvé gumy se získá (2S)-1-(1,3-benzoxazol-2-yl)-N²-
-[(cis)-2,6-dimethyl-1-piperidyl]ethyl-2-piperidin-karboxamid.

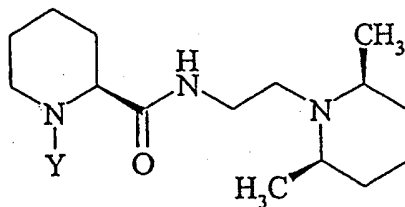
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7,40 (1H, d), 7,25 (1H, d), 7,20 (1H, t), 7,05 (1H, t), 6,65 (1H, bs), 5,00 (1H, s), 4,30 (1H, d), 3,40-3,20 (3H, m), 2,80 (2H, m), 2,40 (3H, m), 1,80-1,60 (6H, m), 1,40-1,10 (9H, m).

MS : 385 (MH⁺).

Analýza. Nalezeno: C, 67,63; H, 8,40; N, 14,38; vypočteno pro C₂₂H₃₂N₄O₂.0,1CH₂Cl₂: C, 67,54; H, 8,26; N, 14,26 %.

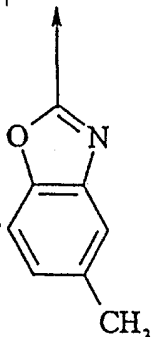
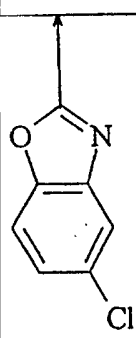
Příklad 4 až 7

Sloučeniny v níže uvedené tabulce (tabulka 1) následujícího obecného vzorce:

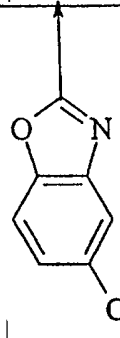
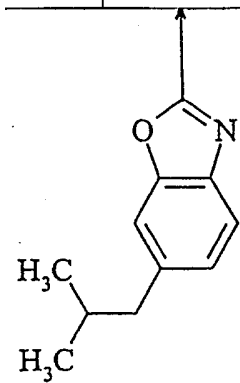


se připraví způsobem obdobným způsobu popsanému výše v příkladu 1 z 2-[(cis)-2,6-dimethyl-1(2H)-piperidyl]-ethylaminu (J.Med.Chem., 27; 5, (1984), 684-691) a z odpovídající karboxylové kyseliny.

Tabulka 1

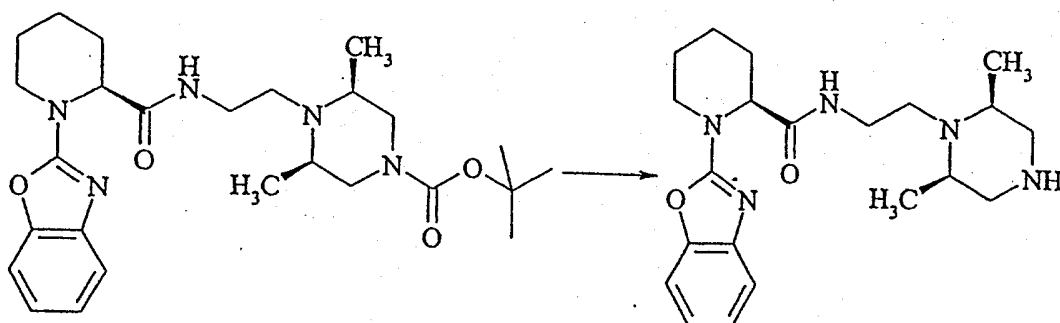
Příklad č.	Výchozí složka, přípr. č.	Y	Analytické výsledky
4	18		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7,15 (2H, m), 6,85 (1H, d), 6,80 (1H, bs), 4,95 (1H, s), 4,25 (1H, d), 3,35 (2H, m), 3,20 (1H, t), 2,80 (2H, m), 2,50-2,40 (3H, m), 2,40 (3H, s), 1,80-1,60 (6H, m), 1,50 (2H, t), 1,40-1,10 (9H, m). Přesná hmotnost: nalezeno 399,2762 (MH^+), pro $\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{N}_4\text{O}_2$ odpovídá 399,2760 (MH^+). Rotace: $[\alpha]_{\text{D}} = -48,0^\circ$ ($c=0,1$, methanol)
5	29		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7,30 (1H, d), 7,15 (1H, d), 7,00 (1H, m), 6,80 (1H, bs), 4,95 (1H, s), 4,25 (1H, d), 3,40-3,20 (3H, m), 2,80 (2H, bs), 2,50 (2H, bs), 2,40 (1H, s), 1,80-1,00 (17H, m). Přesná hmotnost : nalezeno, 419,2215 (MH^+), pro $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_2\text{Cl}$ odpovídá 419,2214 (MH^+).

Tabulka 1 (pokračování)

Příklad č.	Výchozí složka, přípr. č.	Y	Analytické výsledky
6	31		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7,60 (1H, s), 7,35 (1H, d), 7,30 (1H, d), 4,95 (1H, s), 4,30 (1H, d), 3,40 (3H, m), 2,80-2,45 (4H, m), 2,40 (1H, d), 1,90-1,10 (17H, m). Přesná hmotnost : nalezeno 453,2448 (MH^+), pro $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_2\text{F}_3$ odpovídá 453,2477 (MH^+).
7	42		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7,25 (1H, m), 7,05 (1H, s), 6,95 (1H, m), 6,65 (1H, bs), 4,95 (1H, s), 4,25 (1H, d), 3,40-3,20 (3H, m), 2,75 (2H, t), 2,55 (2H, d), 2,40 (3H, m), 1,85 (1H, m), 1,80-1,20 (11H, m), 1,15 (6H, m), 0,90 (6H, d). MS: 441 (MH^+). Rotace: $[\alpha]_D = -95,02^\circ$ ($c=0,1$, methanol).

Příklad 8

(2S)-1-(1,3-benzoxazol-2-yl)-N²-2-[(cis)-2,6-dimethyl-1-piperazinyl]ethyl-2-piperidinkarboxamid



K roztoku terc.butyl-(cis)-4-[2-[(2S)-1-(1,3-benzoxazol-2-yl)-2-piperidyl]karbonylamino)ethyl]-3,5-dimethyl-1-piperazinkarboxylátu (0,95 g) (viz příprava 8) v dichlormethanu (10 ml) se při 0 °C přidá kyselina trifluoroctová (10 ml). Reakční směs se míchá 1,5 hodiny při teplotě místnosti, načež se rozpouštědlo odstraní za sníženého tlaku a zbytek se rozdělí mezi nasycený roztok uhličitanu draselného a ethylacetát. Organická vrstva se oddělí, vysuší se síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku. Produkt se pak několikrát azeotropně odpaří s dichlormethanem a ve formě bílé pěny se získá (2S)-1-(1,3-benzoxazol-2-yl)-N²-2-[(cis)-2,6-dimethyl-1-piperazinyl]ethyl-2-piperidinkarboxamid (0,65 g).

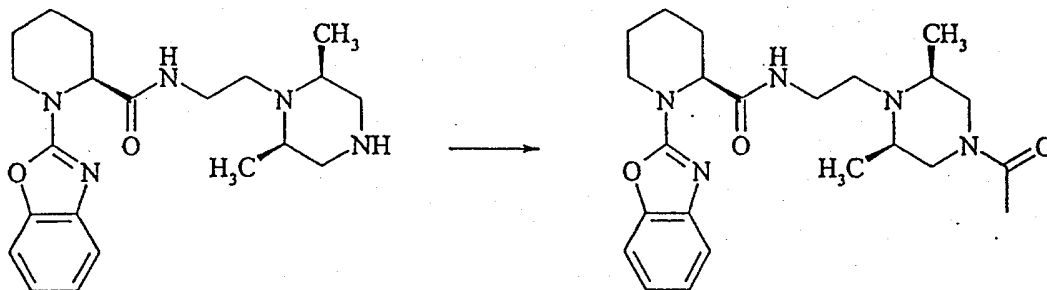
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7,40 (1H, m), 7,25 (1H, m), 7,20 (1H, m), 6,60 (1H, bs), 4,95 (1H, s), 4,30 (1H, d), 3,40-3,20 (3H, m), 2,80 (4H, m), 2,50-2,30 (5H, m), 1,80-1,60 (6H, m), 1,00 (6H, m).

Analýza. Nalezeno: C, 62,08; H, 8,04; N, 16,98; vypočteno pro C₂₁H₃₁N₅O₂·0,5H₂O·0,2CH₂Cl₂: C, 61,88; H, 7,94; N, 17,22 %.

Rotace: [α]_D = -78,0°C (c=0,1 methanol).

MS: 387 (MH⁺).

(2S)-N²-2-[(cis)-4-acetyl-2,6-dimethyl-1-piperazinyl]-ethyl-1-(1,3-benzoxazol-2-yl)-2-piperidinkarboxamid



K roztoku (2S)-1-(1,3-benzoxazol-2-yl)-N²-2-[(cis)-2,6-dimethyl-1-piperazinyl]ethyl-2-piperidinkarboxamidu (0,1 g) (viz příklad 8) a uhličitanu draselného (36 mg) v acetonitrilu (2 ml) se přidá acetylchlorid (0,018 ml). Reakční směs se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti, potom se rozpouštědlo odstraní ve vakuu a zbytek se rozdělí mezi ethylacetát a vodu. Organická vrstva se oddělí, vysuší se síranem sodným a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku. Surový produkt se přečistí chromatografií na sloupci silikagelu s použitím gradientové eluce směsí objemových dílů dichlormethanu : methanolu : vodného roztoku amoniaku (0,88) v poměru 97:3,5:0,5 až 97:3:1 (93:7:1), za zisku (2S)-1-(1,3-benzoxazol-2-yl)-N²-2-[(cis)-2,6-dimethyl-1-piperazinyl]ethyl-2-piperidinkarboxamidu ve formě bílé pěny (91,6 mg).

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7,40 (1H, d), 7,25 (1H, d), 7,20 (1H, t), 6,60 (1H, m), 4,95 (1H, s), 4,30-4,15 (2H, m), 3,40-3,15 (4H, m), 2,75 (3H, m), 2,50 (3H, m), 2,30 (1H, q), 2,00 (3H, s), 1,80-1,60 (5H, m), 1,10 (6H, m).

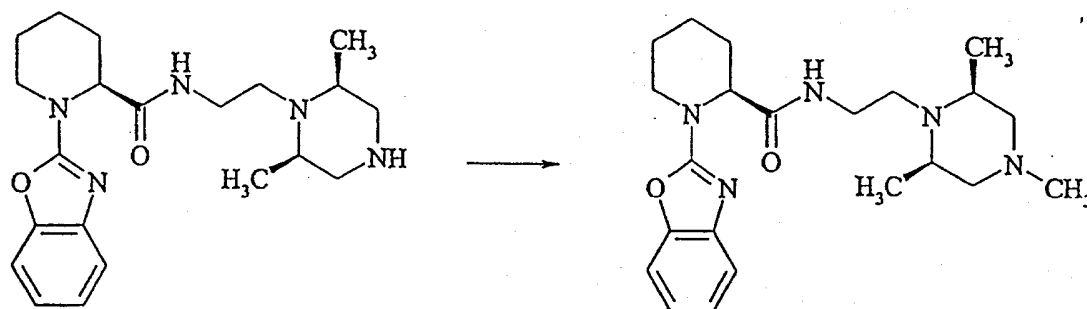
Analýza. Nalezeno: C, 62,64; H, 7,79; N, 15,73; vypočteno pro C₂₃H₃₁N₅O₃·0,1H₂O·0,4CH₂Cl₂: C, 62,43; H, 7,59; N, 15,69 %.

Rotace: $[\alpha]_D = -67,0^\circ\text{C}$ ($c=0,1$ methanol).

MS: 428 (MH^+).

Příklad 10

(2S)-1-(1,3-benzoxazol-2-yl)-N²-2-[(cis)-2,4,6-trimethyl-1-piperazinyl]ethyl-2-piperidinkarboxamid.



Roztok (2S)-1-(1,3-benzoxazol-2-yl)-N²-2-[(cis)-2,6-dimethyl-1-piperazinyl]ethyl-2-piperidinkarboxamidu (108 mg) (viz příklad 8) a 37% vodného formaldehydu (0,21 ml) v acetonitrilu (3 ml) se přidá ke kyantrihydroboritanu sodnému (86,5 mg) a pak se přidá ledová kyselina octová (0,1 ml). Reakční směs se míchá 1,5 hodiny při teplotě místnosti načež se přidá ledová kyselina octová (0,1 ml), a směs se míchá dalších 30 minut. Ke směsi se přidá diethylether a organická vrstva se několikrát promyje 2 N vodným roztokem hydroxidu sodného. Organická vrstva se oddělí, vysuší se síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku. Surový produkt se přečistí chromatografií na sloupci silikagelu s použitím gradientové eluce směsí objemových dílů dichlormethanu : methanolu : vodného roztoku amoniaku (0,88) v poměru 97:3,5:0,5 až 97:3:1, a ve formě bílé pevné hmoty se tak získá (2S)-1-(1,3-benzoxazol-2-yl)-N²-2-[(cis)-2,4,6-trimethyl-1-piperazinyl]ethyl-2-piperidinkarboxamid 53,1 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7,40 (1H, d), 7,25 (1H, d), 7,20 (1H, t), 7,00 (1H, t), 6,65 (1H, bs), 4,95 (1H, s), 4,35 (1H, d), 3,40-3,20 (3H, m), 2,80 (2H, t), 2,60 (4H, m), 2,40 (1H, d), 2,10 (3H, s), 1,80-1,60 (7H, m), 1,05 (6H, m).

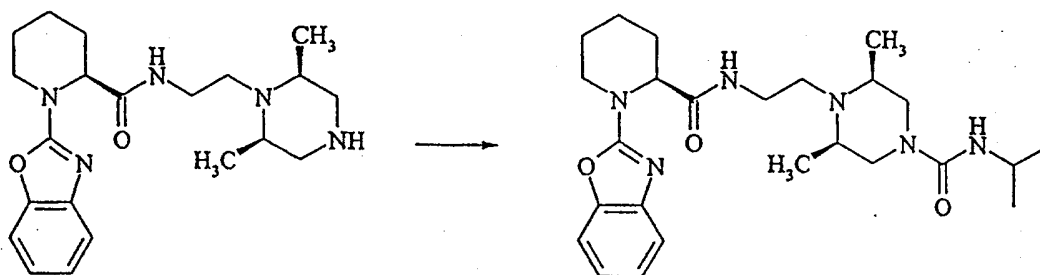
Analýza. Nalezeno: C, 65,17; H, 8,33; N, 17,28;
vypočteno pro $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 0,3\text{H}_2\text{O}$: C, 65,25; H, 8,36; N, 17,29 %.

Rotace: $[\alpha]_D = -73,0^\circ\text{C}$ ($c=0,1$ methanol).

MS: 400 (MH^+).

Příklad 11

(cis)-4-[2-([(2S)-1-(1,3-benzoxazol-2-yl)-2-piperidyl]-karbonylamino)ethyl]-N¹-isopropyl-3,5-dimethyl-1-piperazin-karboxamid



K roztoku (2S)-1-(1,3-benzoxazol-2-yl)-N²-2-[(cis)-2,6-dimethyl-1-piperazinyl]ethyl-2-piperidinkarboxamidu (105 mg) (viz příklad 8) a uhličitanu draselného (37,5 mg) v acetonitrilu (3 ml) se přidá isopropylisokyanát (0,029 ml). Reakční směs se míchá 5 hodin při teplotě místnosti, potom se rozpouštědlo odstraní ve vakuu a zbytek se rozdělí mezi ethylacetát a vodu. Organická vrstva se oddělí, vysuší se síranem sodným a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku. Surový produkt se přečistí chromatografií na sloupci silikagelu s použitím gradientové eluce směsí objemových dílů dichlormethanu : methanolu : vodného roztoku amoniaku (0,88)

v poměru 94,6:5,6:0,8 až 93:7:1, za zisku (cis)-4-[2-([(2S)-1-(1,3-benzoxazol-2-yl)-2-piperidyl]karbonylamino)ethyl]-N¹-isopropyl-3,5-dimethyl-1-piperazin-karboxamid ve formě bílého pevného produktu (72,8 mg).

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7,35 (1H, d), 7,25 (1H, d), 7,15 (1H, t), 7,00 (1H, t), 4,90 (1H, s), 4,25 (1H, d), 3,90 (1H, m), 3,70-3,10 (6H, m), 2,90-2,30 (6H, m), 1,80-1,50 (5H, m), 1,10 (12H, m).

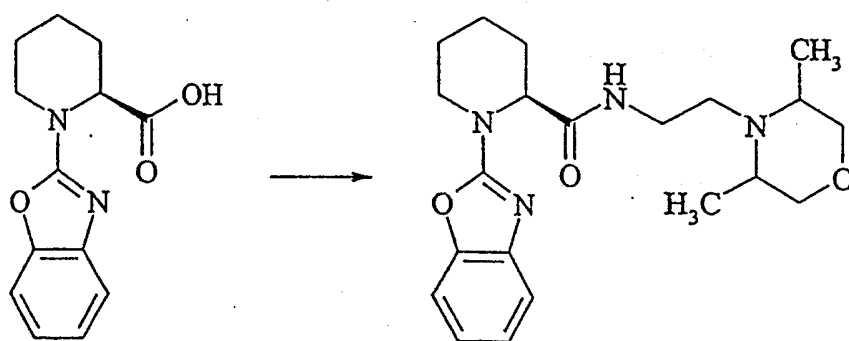
Analýza. Nalezeno: C, 59,28; H, 8,26; N, 15,99; vypočteno pro C₂₅H₃₈N₆O₃·0,75H₂O·0,35CH₂Cl₂: C, 59,25; H, 7,89; N, 16,35 %.

Rotace: [α]_D = -38,0°C (c=0,1 methanol).

MS: 471 (MH⁺).

Příklad 12

(2S)-1-(1,3-benzoxazol-2-yl)-N²-[2-(3,5-dimethyl-morfolino)ethyl]-2-piperidinkarboxamid



Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu popsanému v příkladu 1 z (2S)-1-(1,3-benzoxazol-2-yl)-2-piperidinkarboxylové kyseliny (viz příprava 3) a z 2-(3,5-dimethylmorfolino)ethylaminu (viz příprava 12). Surový produkt se přečistí chromatografií na sloupci silikagelu s použitím

gradientové eluce směsí objemových dílů dichlormethanu : methanolu 100:0 až 95:5 a získá se tak ve formě pevné hmoty (2S)-1-(1,3-benzoxazol-2-yl)-N²-[2-(3,5-dimethyl-morfolino)-ethyl]-2-piperidinkarboxamid.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7,40 (1H, d), 7,30 (1H, d), 7,20 (1H, t), 7,05 (1H, t), 6,80 (1H, bs), 5,00 (1H, s), 4,30 (1H, d), 3,40-3,00 (6H, m), 2,80 (3H, m), 2,50 (2H, m), 1,80-1,60 (6H, m), 0,95-0,90 (6H, m).

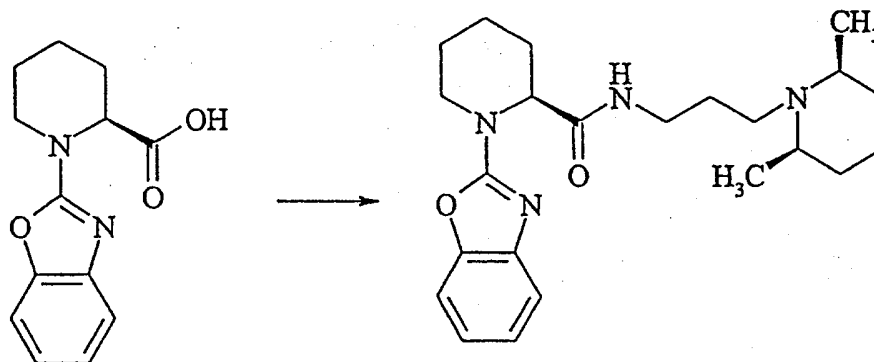
Analýza. Nalezeno: C, 57,43; H, 6,90; N, 12,17; vypočteno pro C₂₁H₃₀N₄O₃·2,25H₂O·0,2CH₂Cl₂: C, 57,35; H, 7,92; N, 12,62 %.

Rotace: [α]_D = -58,0°C (c=0,1 methanol).

MS: 387 (MH⁺).

Příklad 13

(2S)-N²-3-[(cis)-2,6-dimethyl-1-piperidyl]propyl-1-(5-methyl-1,3-benzoxazol-2-yl)-2-piperidinkarboxamid



V dichlormethanu (20 ml) se rozpustí kyselina (2S)-1-(1,3-benzoxazol-2-yl)-2-piperidinkarboxylová (270 mg) (viz příprava 3) a 3-[(cis)-2,6-dimethyl-1-piperidyl]propylamin (180 mg) (viz J.Am.Chem.Soc. (1971), 71, 3839 a citace uvedené v této práci). K reakční směsi se pak přidá 1-(3-dimethylamino-propyl)-3-ethylkarbodiimid-hydrochlorid (290 mg) a katalytické

množství 4-dimethylaminopyridinu. Reakční směs se pak míchá 18 hodin při teplotě místnosti, načež se rozpouštědlo odstraní za sníženého tlaku a zbytek se rozdělí mezi ethylacetát a vodu. organická vrstva se oddělí, vysuší se síranem sodným a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku. Surový produkt se přečistí chromatografií na sloupci silikagelu s použitím směsi objemových dílů dichlormethanu:methanolu 20:1 jako elučního prostředku a ve formě pevné hmoty se tak získá (2S)-N²-3-[(cis)-2,6-dimethyl-1-piperidyl]propyl-1-(5-methyl-1,3-benzoxazol-2-yl)-2-piperidinkarboxamid (37 mg).

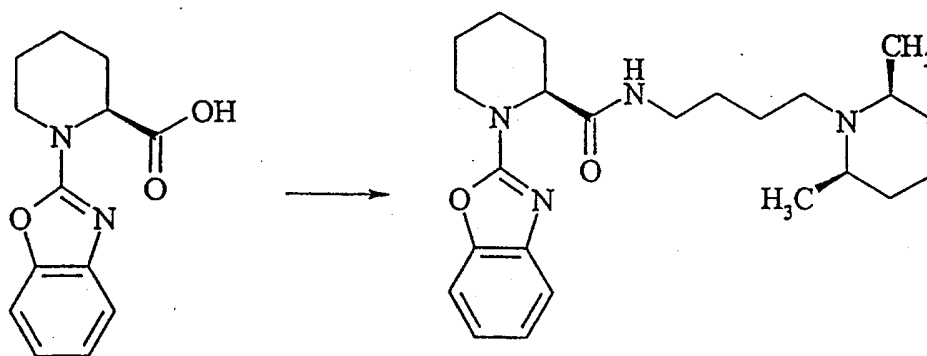
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7,28 (1H, m), 7,22 (1H, m), 7,10 (1H, m), 7,00 (1H, m), 4,90 (1H, bs), 4,22 (1H, d), 3,40-3,15 (3H, m), 2,70 (2H, t), 2,40 (1H, d), 2,30 (2H, bs), 1,80-1,30 (10H, m), 1,30-1,05 (4H, m), 0,97 (6H, d).

MS: 399 (MH⁺).

R_f : 0,35 (5:1 (obj.) dichlormethan:methanol).

Příklad 14

(2S)-1-(1,3-benzoxazol-2-yl)-N²-4-[(cis)-2,6-dimethyl-1-piperidyl]butyl-2-piperidinkarboxamid



Titulní sloučenina se připraví a přečistí způsobem obdobným způsobu popsanému v příkladu 13 s použitím kyseliny (2S)-1-(1,3-benzoxazol-2-yl)-2-piperidinkarboxylová

(270 mg) (viz příprava 3) a 4-[(cis)-2,6-dimethyl-1-piperidyl]butylaminu (J.Med.Chem.(1984), 27, 684-689), kde uvedeným způsobem se (2S)-1-(1,3-benzoxazol-2-yl)-N²-4-[(cis)-2,6-dimethyl-1-piperidyl]butyl-2-piperidinkarboxamid získá ve formě pevné hmoty.

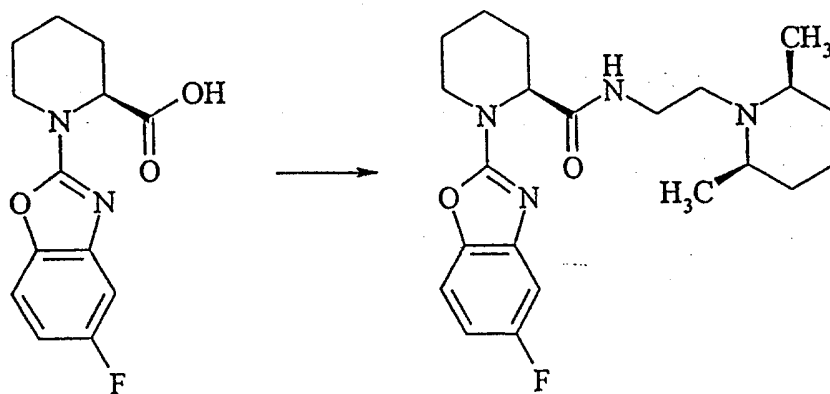
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7,32 (1H, m), 7,25 (1H, m), 7,15 (1H, m), 7,05 (1H, m), 6,60 (1H, bs), 4,20 (1H, d), 3,30 (1H, m), 3,20 (2H, m), 2,75 (2H, m), 2,50-2,30 (3H, m), 1,90-1,50 (8H, m), 1,50-1,20 (8H, m), 1,00 (6H, t).

MS: 413 (MH⁺).

R_f : 0,1 (10:1:0,05 (obj.) dichlormethan:methanol:vodný roztok amoniaku (0,88)).

Příklad 15

(2S)-N²-2-[(cis)-2,6-dimethyl-1-piperidyl]ethyl-1-(5-fluor-1,3-benzoxazol-2-yl)-2-piperidinkarboxamid



Titulní sloučenina se připraví a přečistí způsobem obdobným způsobu popsanému v příkladu 13 s použitím kyseliny (2S)-1-(5-fluor-1,3-benzoxazol-2-yl)-2-piperidinkarboxylové (viz příprava 20) a 2-[(cis)-2,6-dimethyl-1-piperidyl]-ethylaminu (J.Med.Chem.,27; 5, (1984) 684-691), kde uvedeným způsobem se (2S)-N²-2-[(cis)-2,6-dimethyl-1-piperidyl]ethyl-1-

(5-fluor-1,3-benzoxazol-2-yl)-2-piperidinkarboxamid připraví ve formě pevné hmoty.

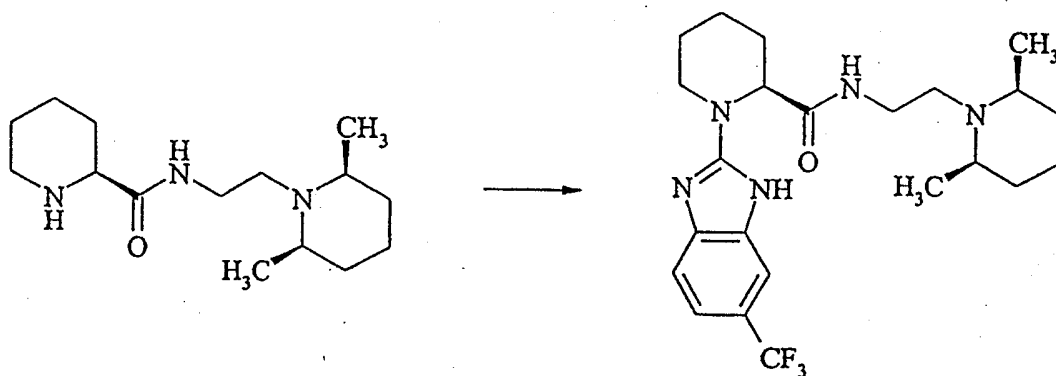
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7,11 (1H, m), 7,00 (1H, m), 6,80 (1H, bs), 6,70 (1H, m), 4,88 (1H, bs), 4,20 (1H, d), 3,40-3,10 (3H, m), 2,70 (2H, t), 2,50-2,30 (3H, m), 1,80-1,35 (8H, m), 1,35-1,10 (3H, m), 1,05 (6H, t).

MS: 403 (MH^+).

R_f : 0,4 (10:0,5:0,5 (obj.) dichlormethan:methanol:vodný roztok amoniaku (0,88)).

Příklad 16

(2S)-N²-2-[(cis)-2,6-dimethyl-1-piperidyl]ethyl-1-[6-(trifluormethyl)-1H-1,3-benzimidazol-2-yl]-2-piperidin-karboxamid



Ke směsi (2S)-N²-2-[(cis)-2,6-dimethyl-1-piperidyl]ethyl-2-piperidinkarboxamidu (134 mg) (viz příprava 15) a terc.butyl-2-chlor-5-(trifluormethyl)-1H-1,3-benzimidazol-1-karboxylatu (463 mg) (viz příprava 16) se přidá dimethylacetamid (0,5 ml). Reakční směs se zahřívá 12 hodin při 80 °C, potom se směs zahustí na malý objem, přidá se xylén (50 ml) a všechna rozpouštědla se odstraní za sníženého tlaku. Zbytek se rozdělí mezi nasycený roztok hydrogenuhličitanu sodného a ethylacetát, organická vrstva se oddělí, vysuší se

síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku. Surový produkt se přečistí chromatografií na silikagelu gradientovou elucí směsí objemových dílů ethylacetátu : diethylaminu v poměru 100:0 až 98:2 se změnami o 0,5 %, a získá se tak ve formě bílé pevné hmoty (2S)-N²-2-[(cis)-2,6-dimethyl-1-piperidyl]ethyl-1-[6-(trifluormethyl)-1H-1,3-benzimidazol-2-yl]-2-piperidin-karboxamid (55 mg).

¹H-NMR (d-4-MeOH) δ : 7,50 (1H, s), 7,30 (2H, q), 4,90 (1H, d), 3,90 (1H, d), 3,50-3,40 (2H, m), 2,85 (3H, t), 2,60 (2H, m), 2,30 (1H, d), 1,90-1,20 (11H, m), 1,20 (6H, d).

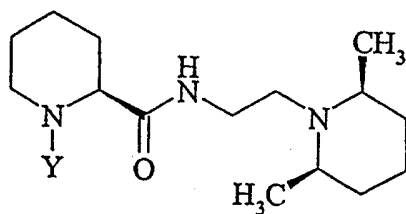
Analýza. Nalezeno: C, 60,77; H, 7,16; N, 15,25; vypočteno pro C₂₃H₃₂F₃N₅O: C, 61,18; H, 7,14; N, 15,51 %.

Rotace: [α]_D = -79,0°C (c=0,1 methanol).

MS: 452 (MH⁺).

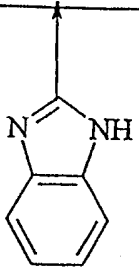
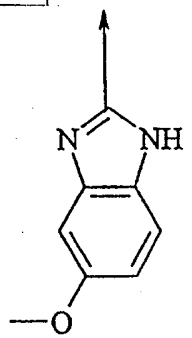
Příklad 17-22

Sloučeniny podle následujících příkladů (tabulka 2) obecného vzorce

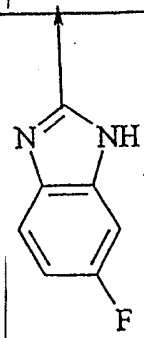
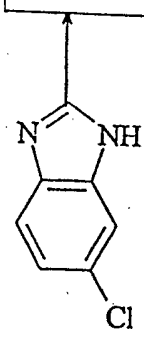


se připraví způsobem obdobným způsobu popsanému v příkladu 16 z (2S)-N²-2-[(cis)-2,6-dimethyl-1-piperidyl]ethyl-2-piperidinkarboxamidu (viz příprava 15) a z odpovídajícího benzimidazolylchloridu.

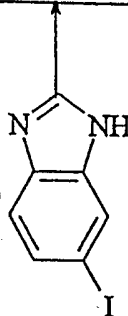
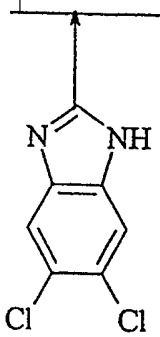
Tabulka 2

Příklad č.	Výchozí složka, přípr. č.	Y	Analytické výsledky
17	32		$^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_4\text{-MeOH}$) δ : 7,25 (2H, d), 7,00 (2H, d), 4,85 (1H, s), 3,90 (1H, d), 3,40 (3H, m), 2,80 (2H, m), 2,60 (2H, m), 2,30 (1H, d), 1,80 (3H, m), 1,65 (2H, d), 1,55 (3H, m), 1,40 (1H, t), 1,20 (6H, d). Analýza. Nalezeno: C, 68,20; H, 8,79; N, 17,91; vypočteno pro $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O} \cdot 0,2\text{H}_2\text{O}$: C, 68,25; H, 8,70; N, 18,09 %. Rotace: $[\alpha]_{\text{D}} = -78,62^\circ$ ($c=0,1$, methanol)
18	21		$^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_4\text{-MeOH}$) δ : 7,10 (1H, d), 6,85 (1H, s), 6,60 (1H, d), 4,80 (1H, s), 3,90 (1H, d), 3,80 (3H, s), 3,40-3,20 (3H, m), 2,80 (2H, m), 2,60 (2H, m), 2,25 (1H, d), 1,80-1,25 (11H, m), 1,20 (6H, d). Analýza. Nalezeno: C, 65,69; H, 8,87; N, 16,04; vypočteno pro $\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O} \cdot 0,1\text{hexan}$: C, 65,86; H, 8,57; N, 16,27 %. Rotace: $[\alpha]_{\text{D}} = -78,40^\circ$ ($c=0,1$, methanol)

Tabulka 2 (pokračování)

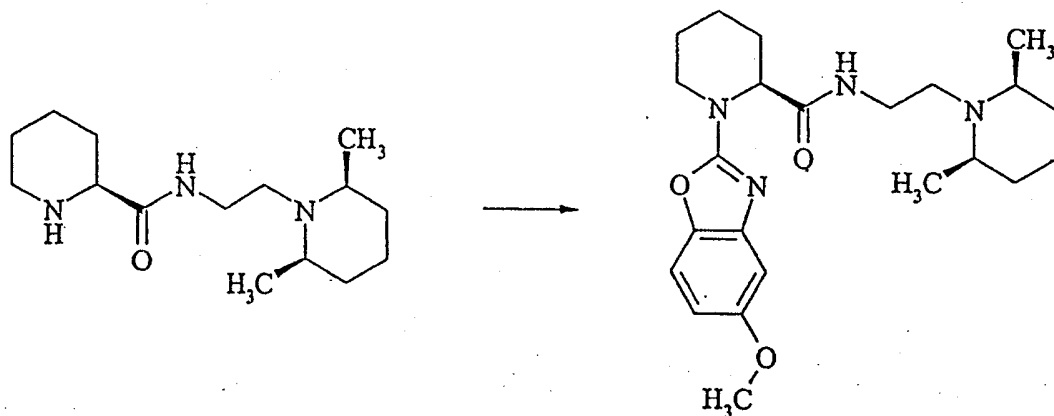
Příklad č.	Výchozí složka, přípr. č.	Y	Analytické výsledky
19	22		$^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_4\text{-MeOH}$) δ : 7,25 (1H, m), 7,05 (1H, d), 6,90 (1H, t), 4,80 (1H, m), 3,85 (1H, d), 3,60-3,40 (7H, m), 2,35 (1H, d), 2,00-1,45 (11H, m), 1,40 (6H, d). Přesná hmotnost : nalezeno 401,2588 (M^+), pro $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_5\text{OF}$ odpovídá 401,2591 (M^+).
20	23		$^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_4\text{-MeOH}$) δ : 7,25 (1H, s), 7,15 (1H, d), 6,95 (1H, d), 4,80 (1H, s), 3,90 (1H, d), 3,40 (3H, m), 2,80 (2H, m), 2,60 (2H, m), 2,30 (1H, d), 1,80-1,25 (11H, m), 1,20 (6H, d). Přesná hmotnost : nalezeno 418,2382 (MH^+), pro $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{OCl}$ odpovídá 401,2373 (MH^+).

Tabulka 2 (pokračování)

Příklad č.	Výchozí složka, přípr. č.	Y	Analytické výsledky
21	26		$^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_4\text{-MeOH}$) δ : 7,55 (1H, s), 7,30 (1H, d), 7,05 (1H, d), 4,80 (1H, s), 3,90 (1H, d), 3,40-3,20 (3H, m), 2,80 (2H, m), 2,55 (2H, m), 2,30 (1H, d), 1,80-1,25 (11H, m), 1,20 (6H, d). Analýza. Nalezeno: C, 49,56; H, 6,18; N, 12,97; vypočteno pro $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_5\text{OI} \cdot 1,2\text{H}_2\text{O}$: C, 49,76; H, 6,53; N, 13,19 %. Rotace: $[\alpha]_D = -54,27^\circ$ ($c=0,1$, methanol)
22	27		$^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_4\text{-MeOH}$) δ : 7,30 (2H, s), 4,85 (1H, s), 3,85 (1H, d), 3,40-3,20 (3H, m), 3,00-2,60 (4H, m), 2,30 (1H, d), 1,90-1,25 (11H, m), 1,20 (6H, d). Analýza. Nalezeno: C, 55,39; H, 6,81; N, 14,52; vypočteno pro $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{OCl}_2 \cdot 1,25\text{H}_2\text{O}$: C, 55,64; H, 7,11; N, 14,75 %. Rotace: $[\alpha]_D = -84,25^\circ$ ($c=0,1$, methanol)

Příklad 23

(2S)-N²-2-[(cis)-2,6-dimethylcyklohexyl]ethyl-1-(5-methoxy-1,3-benzoxazol-2-yl)-2-piperidinkarboxamid



Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu popsanému v příkladu 16 s použitím (2S)-N²-2-[(cis)-2,6-dimethyl-1-piperidyl]ethyl-2-piperidinkarboxamidu (viz příprava 15) a 2-chlor-5-methoxy-1,3-benzoxazolu (viz J. Med. Chem (1988), 31, 1719-1728). Surový produkt se přečistí chromatografií na sloupci silikagelu gradientovou elucí směsí objemových dílů v poměru 98:2 až 90:10 dichlormethanu : methanolu ve změnách složení po 1 % a získá se tak (2S)-N²-2-[(cis)-2,6-dimethylcyklohexyl]ethyl-1-(5-methoxy-1,3-benzoxazol-2-yl)-2-piperidinkarboxamid ve formě oleje.

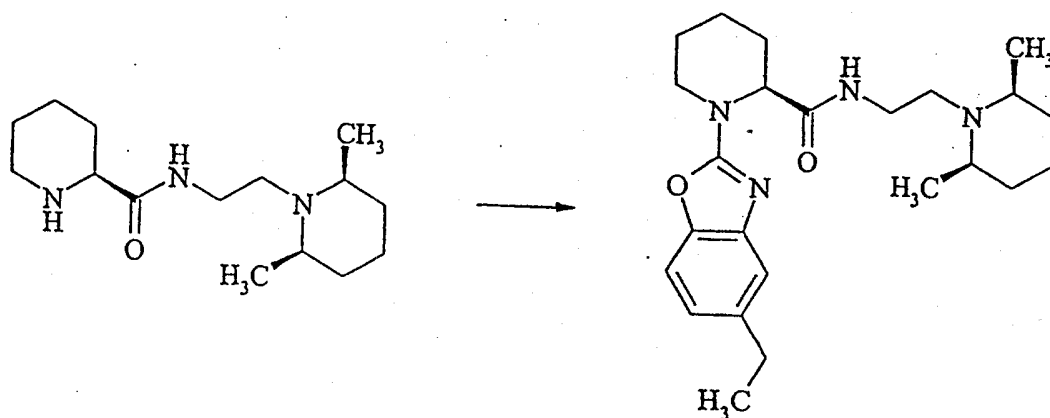
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7,15 (1H, d), 6,90 (1H, s), 6,60 (2H, m), 4,95 (1H, s), 4,25 (1H, d), 3,80 (3H, s), 3,40-3,20 (3H, m), 2,75 (2H, m), 2,40 (3H, bs), 1,80-1,10 (17H, m).

MS: 415 (MH⁺).

Rotace: [α]_D = -97,42° (c=0,1, methanol)

Příklad 24

(2S)-N²-2-[(cis)-2,6-dimethylcyklohexyl]ethyl-1-(5-ethyl-1,3-benzoxazol-2-yl)-2-piperidinkarboxamid



Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu popsanému v příkladu 16 s použitím 2S)-N²-2-[(cis)-2,6-dimethyl-1-piperidyl]ethyl-2-piperidinkarboxamidu (viz příprava 15) a 2-chlor-5-ethyl-1,3-benzoxazolu (viz J.Med.Chem (1988), 31, 1719-1728). Surový produkt se přečistí chromatografií na sloupci silikagelu gradientovou elucí směsí objemových dílů v poměru 98:2 až 90:10 dichlormethanu : methanolu ve změnách složení po 1 % a získá se tak (2S)-N²-2-[(cis)-2,6-dimethylcyklohexyl]ethyl-1-(5-ethyl-1,3-benzoxazol-2-yl)-2-piperidinkarboxamid ve formě oleje.

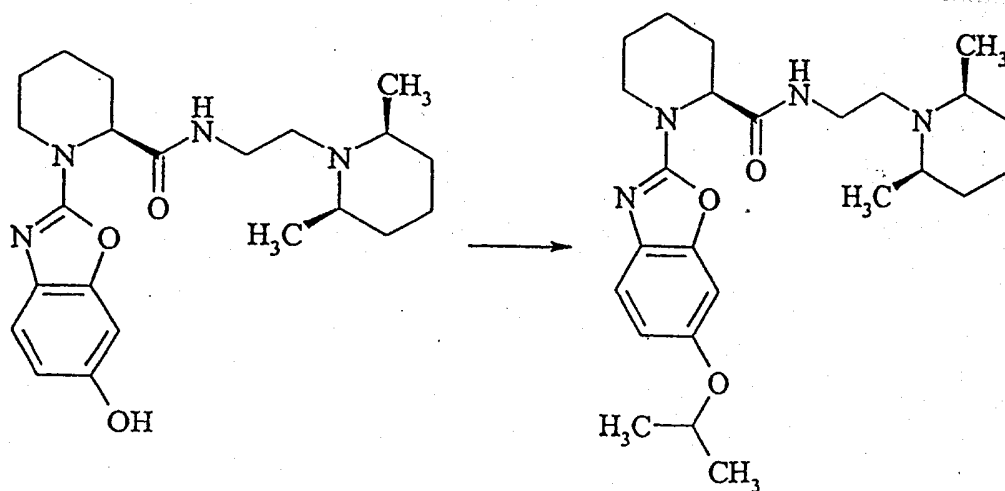
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7,25 (1H, s), 7,20 (1H, d), 6,90 (1H, d), 6,80 (1H, bs), 4,95 (1H, s), 4,30 (1H, d), 3,40-3,20 (3H, m), 2,80-2,70 (4H, m), 2,45 (3H, m), 1,90-1,10 (20H, m).

MS: 413 (MH⁺).

Rotace: [α]_D = -127,83° (c=0,1, methanol)

Příklad 25

(2S)-N²-2-[(cis)-2,6-dimethyl-1-piperidyl]ethyl-1-(6-isopropoxy-1,3-benzoxazol-2-yl)-2-piperidinkarboxamid



K roztoku (2S)-N-2-[(cis)-2,6-dimethyl-1-piperidyl]ethyl-1-(6-hydroxy-1,3-benzoxazol-2-yl)-2-piperidincarboxamidu (54,5 mg) (viz příprava 39) v dimethylformamidu (2 ml) se při 0 °C přidá hydrid sodný ve formě 60% disperze v oleji (6 mg). Reakční směs se míchá 4 hodiny při teplotě místnosti a pak se přidá hydrid sodný (3 mg) a potom 2-jodpropan (0,007 ml). Tato směs se míchá dalších 18 hodin načež se rozpouštědlo odstraní a zbytek se rozdělí mezi vodu a diethylether. Organická vrstva se oddělí, vysuší se síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku. Surový produkt se přečistí chromatografií na sloupci silikagelu s použitím směsi rozpouštědel dichlormethan:methanol:vodný roztok amoniaku (0,88) v poměru 97:3,5:0,5 (obj.) jako elučního prostředku a získá se tak ve formě hnědého pevného produktu (24 mg) (2S)-N²-2-[(cis)-2,6-dimethyl-1-piperidyl]ethyl-1-(6-isopropoxy-1,3-benzoxazol-2-yl)-2-piperidincarboxamid.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7,25 (1H, d), 6,90 (1H, s), 6,80 (1H, d), 6,65 (1H, bs), 4,90 (1H, s), 4,45 (1H, m), 4,25 (1H, d), 3,40-3,15 (3H, m), 2,75 (2H, m), 2,40 (3H, m), 1,80-1,00 (23H, m).

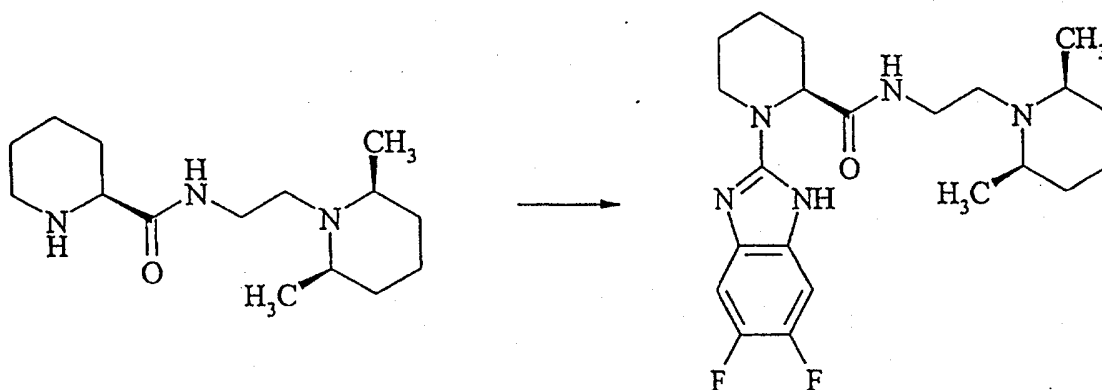
MS: 444 (MH⁺).

Analýza. Nalezeno: C, 65,43; H, 8,50; N, 12,07; vypočteno pro C₂₅H₃₈N₄O₃.0,75H₂O: C, 65,83; H, 8,73; N, 12,28 %.

Rotace: $[\alpha]_D = -76,00^\circ$ ($c=0,1$, methanol)

Příklad 26

(2S)-N²-2-[(cis)-2,6-dimethyl-1-piperidyl]ethyl-1-(5,6-difluor-1H-1,3-benzimidazol-2-yl)-2-piperidinkarboxamid



Ke směsi 2S)-N²-2-[(cis)-2,6-dimethyl-1-piperidyl]ethyl-2-piperidinkarboxamidu (267 mg) (viz příprava 15) a terc.butyl-2-chlor-5,6-difluor-1H-1,3-benzimidazol-1-karboxylatu (350 mg) (viz příprava 43). Reakční směs se zahřívá 4 hodiny při 60 °C načež se zahustí na malý objem, přidá se xylen (50 ml) a všechna rozpouštědla se odstraní za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí v dichlormethanu (10 ml) a zpracuje se s kyselinou trifluoroctovou (5 ml). Po dvou hodinách míchání při teplotě místnosti se směs zahustí na malý objem. Zbytek se rozpustí v dichlormethanu, promyje se nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se do sucha. Surový produkt se přečistí chromatografií na sloupci silikagelu gradientovou elucí směsí dichlormethan:methanol:vodný roztok amoniaku (0,880) v poměru 100:0 až 95:4,5:0,5 (obj.) a získá se tak ve formě bílého pevného produktu (2S)-N²-2-[(cis)-2,6-dimethyl-1-piperidyl]ethyl-1-(5,6-difluor-1H-1,3-benzimidazol-2-yl)-2-piperidinkarboxamid (50 mg).

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_4\text{-MeOH}$) δ : 7,05 (2H, m), 4,90 (1H, d), 3,90 (1H, d), 3,50-3,40 (3H, m), 2,85 (2H, t), 2,60 (2H, m), 2,30 (1H, d), 1,90-1,20 (11H, m), 1,20 (6H, d).

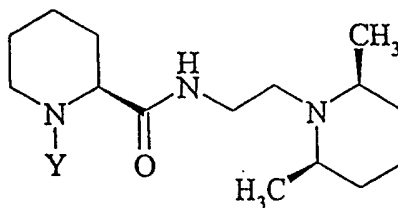
Analýza. Nalezeno: C, 60,47; H, 7,33; N, 15,83; vypočteno pro $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{F}_2\text{N}_5\text{O} \cdot 0,6\text{H}_2\text{O} \cdot 0,4\text{methanol}$: C, 60,71; H, 7,69; N, 15,80 %.

Rotace: $[\alpha]_{\text{D}} = -71,7^\circ$ ($c=0,096$, methanol)

MS: 420 (MH^+).

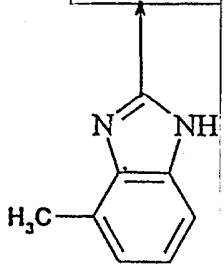
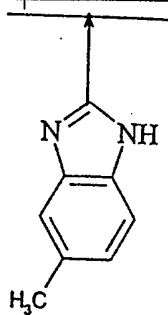
Příklad 27-29

Sloučeniny podle těchto příkladů níže uvedených v tabulce (tabulka 3), obecného vzorce

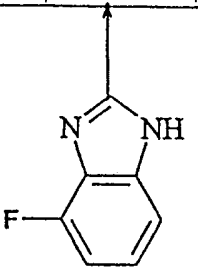


se připraví způsobem obdobným způsobu popsanému v příkladu 26, za dodržení uvedených teplot a časů, z (2S)-N²-2-[(cis)-2,6-dimethyl-1-piperidyl]ethyl-2-piperidin-karboxamidu (viz příprava 15) a odpovídajícího benzimidazolylochloridu.

Tabulka 3

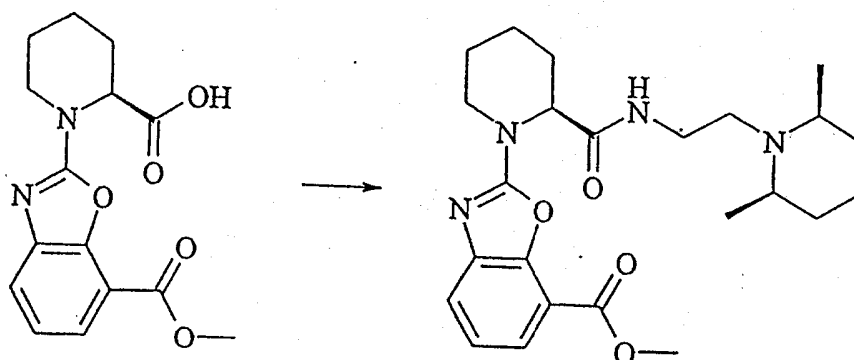
Příklad č.	Výchozí složka přípr. č.	Y	tepl. (°C)	čas (h)	Analytické výsledky
27	44		100	18	$^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_4\text{-MeOH}$) δ : 7,08 (1H, d), 6,95 (1H, m), 6,79 (1H, d), 4,85 (1H, s), 3,95 (1H, d), 3,40-3,32 (3H, m), 2,82 (2H, m), 2,62 (2H, m), 2,41 (3H, s), 2,28 (1H, d), 1,90-1,20 (11H, m), 1,20 (6H, d). Analýza. Nalezeno: C, 66,77; H, 8,84; N, 16,72; vypočteno pro $\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}\cdot\text{H}_2\text{O}$: C, 66,47; H, 8,97; N, 16,85 %. Rotace: $[\alpha]_{\text{D}} = -63,1^\circ$ ($c=0,12$ methanol) MS: 398 (MH^+).
28	45		100	5	$^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_4\text{-MeOH}$) δ : 7,17 (1H, d), 7,08 (1H, s), 6,85 (1H, d), 4,85 (1H, s), 3,92 (1H, d), 3,40 (3H, m), 2,84 (2H, m), 2,58 (2H, m), 2,42 (3H, s), 2,30 (1H, d), 1,90-1,20 (6H, d).

Tabulka 3 (pokračování)

Příklad č.	Výchozí složka přípr. č.	Y	tepl. (°C)	čas (h)	Analytické výsledky
					Analýza. Nalezeno: C, 68,12; H, 8,76; N, 17,28; vypočteno pro $C_{23}H_{35}N_5O \cdot 0,5H_2O$: C, 67,95; H, 8,93; N, 17,23 %. Rotace: $[\alpha]_D = -85,52^\circ$ c=0,1 methanol) MS: 398 (MH^+).
29	48		65	16	1H -NMR (d_4 -MeOH) δ : 7,05 (1H, m), 6,95 (1H, m), 6,77 (1H, m), 4,85 (1H, s), 3,90 (1H, d), 3,40-3,35 (3H, m), 2,82 (2H, m), 2,60 (2H, m), 2,30 (1H, d), 1,90-1,20 (11H, m), 1,20 (6H, d). Analýza. Nalezeno: C, 64,04; H, 7,99; N, 16,16; vypočteno pro $C_{22}H_{32}FN_5O \cdot 0,7\text{methanol}$: C, 64,31; H, 8,27; N, 16,52 %. Rotace: $[\alpha]_D = -61,26^\circ$ c=0,096 methanol) MS: 402 (MH^+).

Příklad 30

(2S)-N²-2-[(cis)-2,6-dimethyl-1-piperidyl]ethyl-1-[7-(methoxy) karbonyl-1,3-benzoxazol-2-yl]-2-piperidinkarboxamid



Titulní sloučenina způsobem obdobným způsobu popsanému v příkladu 1 z (2S)-1-[7-(methoxy)carbonyl-1,3-benzoxazol-2-yl]-2-piperidinkarboxylové kyseliny (viz příprava 51) a z 2-[(cis)-2,6-dimethyl-1-piperidyl]ethylaminu (J.Med.Chem., 27(5), (1984), 684-691). Surový produkt se přečistí chromatografií na sloupci silikagelu gradientovou elucí směsí dichlormethan:methanol:vodný roztok amoniaku (0,88) v poměru 100:0:0 až 99:1:0 a potom 80:20:10 (obj.) a získá se tak ve formě bílého pevného produktu (2S)-N²-2-[(cis)-2,6-dimethyl-1-piperidyl]ethyl-1-[7-(methoxy)carbonyl-1,3-benzoxazol-2-yl]-2-piperidinkarboxamid.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7,62 (1H, d), 7,50 (1H, d), 7,20 (1H, t), 6,60 (1H, s), 4,95 (1H, s), 4,35 (1H, d), 3,95 (3H, t), 3,30 (3H, m), 2,72 (2H, m), 2,40 (3H, m), 1,79 (4H, m), 1,42 (3H, m), 1,30-1,05 (10H, m).

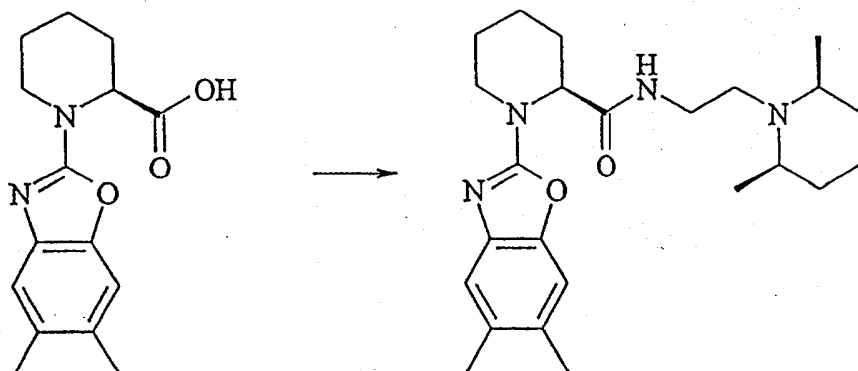
MS: 443,3 (MH⁺).

Analýza. Nalezeno: C, 63,40; H, 7,59; N, 12,22; vypočteno pro C₂₄H₃₄N₄O₄·0,6H₂O: C, 63,58; H, 7,83; N, 12,36 %.

Rotace: [α]_D = -90,8° (c=0,124, methanol)

Příklad 31

(2S)-N²-2-[(cis)-2,6-dimethyl-1-piperidyl]ethyl-1-[5,6-dimethyl-1,3-benzoxazol-2-yl]-2-piperidinkarboxamid



Titulní sloučenina způsobem obdobným způsobu popsanému v příkladu 1 z (2S)-1-[5,6-dimethyl-1,3-benzoxazol-2-yl]-2-piperidinkarboxylové kyseliny (viz příprava 53) a z 2-[(cis)-2,6-dimethyl-1-piperidyl]ethylaminu (J.Med.Chem., 27(5), (1984), 684-691). Surový produkt se přečistí chromatografií na sloupci silikagelu gradientovou elucí směsí dichlormethan:methanol:vodný roztok amoniaku (0,88) v poměru 93:7:1 (obj.) a získá se tak ve formě bílého pevného produktu (2S)-N²-2-[(cis)-2,6-dimethyl-1-piperidyl]ethyl-1-[5,6-dimethyl-1,3-benzoxazol-2-yl]-2-piperidinkarboxamid

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7,15 (1H, s), 7,05 (1H, s), 6,65 (1H, bs), 4,90 (1H, s), 4,20 (1H, d), 3,35 (3H, m), 3,30 (1H, m), 3,20 (1H, t), 2,70 (2H, t), 2,40 (3H, m), 2,30 (6H, s), 1,85-1,55 (6H, m), 1,45 (1H, m), 1,30-1,05 (10H, m).

MS: 413,3 (MH⁺).

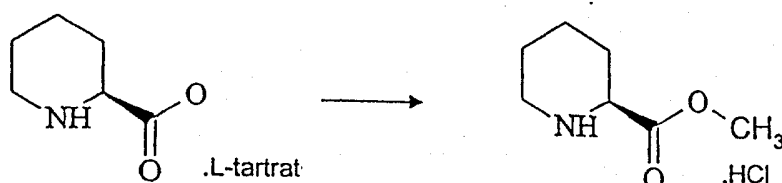
Analýza. Nalezeno: C, 68,87; H, 8,79; N, 13,35; vypočteno pro C₂₄H₃₆N₄O₂·0,25H₂O: C, 69,12; H, 8,82; N, 13,43 %.

Rotace: [α]_D = -90,42° (c=0,1, methanol)

Příklady 32-34 jsou v některých případech současně označené současně jako přípravy, které jsou uvedené níže.

Příprava 1

(2S)-2-(methoxykarbonyl)piperidiniumchlorid



K roztoku thionylchloridu (54 ml) v methanolu (270 ml) se při 0 °C přidá po kapkách L-tartrát (2S)-piperidinkarboxylové kyseliny (20,0 g) (viz publikovaná mezinárodní patentová přihláška č.WO-A-96/11185). Reakční směs se pak míchá 18 hodin při teplotě místnosti, pak se rozpouštědlo odstraní za sníženého tlaku zbytek se azeotropně odpařuje s toluenem (3 x 100 ml). Surový produkt se přečistí rekrystalizací z methanolu (15 ml) s přidavkem diethyletheru až ke vzniku zákalu a získá se tak ve formě bílých krystalů (2S)-2-(methoxykarbonyl)-piperidiniumchlorid (11,06 g).

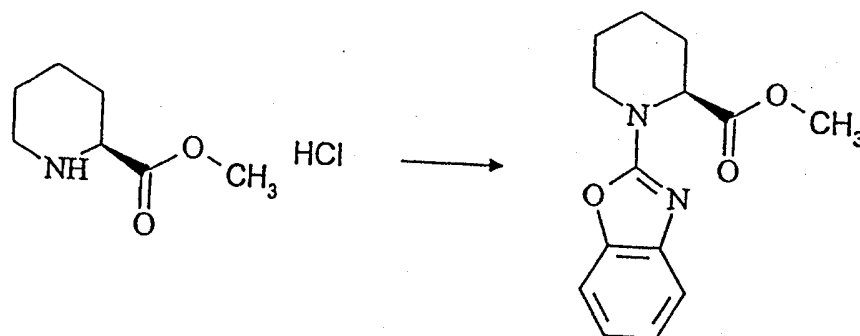
$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 3,95 (1H, d), 3,70 (3H, m), 3,40 (1H, d), 3,00 (1H, t), 2,20 (1H, d), 1,80 (2H, m), 1,70-1,40 (3H, m).

Rotace: $[\alpha]_{\text{D}} = -8,40^\circ$ ($c=0,1$, methanol)

MS: 144 (MH^+).

Příprava 2 / Příklad 32

Methyl-(2S)-1-(1,3-benzoxazol-2-yl)-2-piperidinkarboxylát



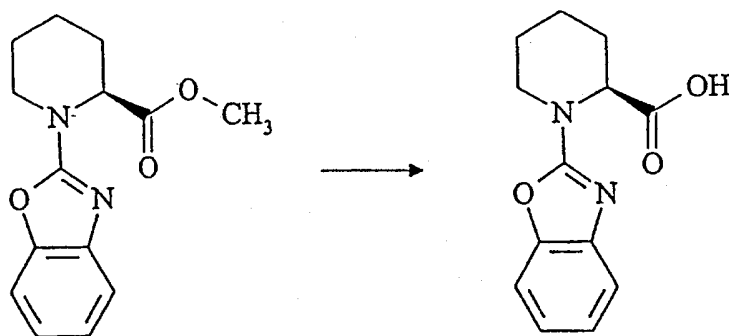
K roztoku (2S)-2-(methoxykarbonyl)piperidiniumchloridu (3,057 g) (viz příprava 1) a 2-chlorbenzoxazolu (2,13 ml) v acetonitrilu (50 ml) se přidá N-ethyl-diisopropylamin (6,52 ml). Reakční směs se míchá 18 hodin při teplotě místnosti a pak další 2 hodiny při 50 °C. Rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku a zbytek se rozdělí mezi ethylacetát vodu, organická vrstva se oddělí, vysuší se síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku. Surový produkt se přečistí chromatografií na sloupci silikagelu gradientovou elucí směsí hexan:ethylacetát:methanol v poměru 80:10:0 až 0:100:0 a potom 0:95:5 (obj.) a ve formě pevné hmoty se tak získá methyl-(2S)-1-(1,3-benzoxazol-2-yl)-2-piperidin-karboxylát.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7,35 (1H, d), 7,25 (1H, d), 7,15 (1H, m), 7,00 (1H, m), 5,00 (1H, d), 4,20 (1H, m), 3,70 (3H, s), 3,35 (1H, t), 2,30 (1H, d), 1,80 (3H, m), 1,60 (1H, m), 1,35 (1H, m).

MS: 261 (MH^+).

Příprava 3

(2S)-1-(1,3-benzoxazol-2-yl)-2-piperidinkarboxylová kyselina



K roztoku methyl-(2S)-1-(1,3-benzoxazol-2-yl)-2-piperidinkarboxylátu (8,987 g) (viz příprava 2) v methanolu (306 ml) se při 0 °C přidá vodný roztok hydroxidu lithného (1 N, 51 ml). Reakční směs se míchá 18 hodin při teplotě místnosti, pak se rozpouštědlo odstraní za sníženého tlaku a zbytek se rozdělí mezi ethylacetát a vodu. Vodná vrstva se oddělí a okyselí se na pH 2 N vodnou kyselinou chlorovodíkovou, produkt se extrahuje ethylacetátem, vysuší se síranem hořečnatým a odstraněním rozpouštědla za sníženého tlaku se získá ve formě bílé pevné hmoty (2S)-1-(1,3-benzoxazol-2-yl)-2-piperidinkarboxylová kyselina (8,17 g).

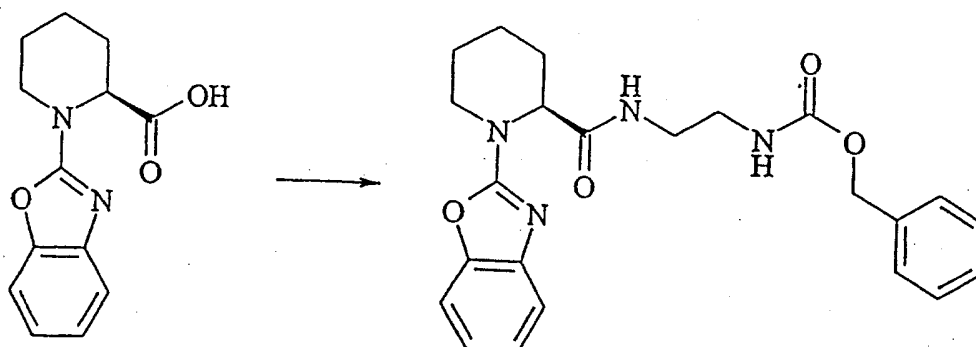
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7,40 (1H, d), 7,25 (1H, m), 7,15 (1H, t), 7,00 (1H, t), 5,80 (1H, bs), 4,95 (1H, bs), 4,15 (1H, d), 3,40 (1H, t), 2,40 (1H, d), 1,80 (3H, m), 1,60-1,40 (2H, m).

Rotace: $[\alpha]_D = -116,2^\circ$ ($c=0,1$, methanol)

MS: 247 (MH^+).

Příprava 4

Benzyl-N-[2-([(2S)-1-(1,3-benzoxazol-2-yl)-2-piperidyl]-karbonylamino]ethylkarbamát



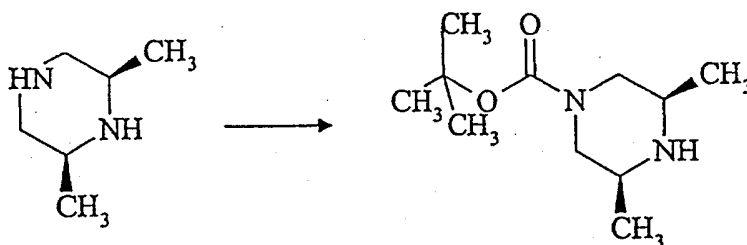
K roztoku (2S)-1-(1,3-benzoxazol-2-yl)-2-piperidin-karboxylové kyseliny (352,6 mg) (viz příprava 3), hydroxybenzotriazol-hydrátu (338,4 mg), N-benzyloxykarbonyl-1,2-diaminoethan-hydrochloridu (499,5 mg) 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimid-hydrochloridu (552,7 mg) v dichlormethanu (15 ml) se přidá N-methylmorfolin (0,47 ml). Reakční směs se míchá 18 hodin při teplotě místnosti, pak se zředí vodou a organická vrstva se oddělí, vysuší se síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku. Surový produkt se přečistí chromatografií na sloupci silikagelu gradientovou elucí směsí hexan:ethylacetát v poměru 1:1 až 1:9 (obj.) a získá se tak ve formě oleje benzyl-N-[2-([(2S)-1-(1,3-benzoxazol-2-yl)-2-piperidyl]-karbonylamino]ethylkarbamát (550 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7,40-7,20 (6H, m), 7,10 (1H, t), 7,00 (2H, m), 5,20 (1H, bs), 5,00-4,80 (3H, m), 4,20 (1H, d), 3,45 (1H, m), 3,40-3,10 (5H, m), 2,30 (1H, d), 1,80-1,50 (5H, m).

MS: 423 (MH^+).

Příprava 5

Terc.butyl-(cis)-3,5-dimethyl-1-piperazinkarboxylát



V dioxanu (9 ml) a vodě (4 ml) se rozpustí (cis)-3,5-dimethylpiperazin (5,01 g), přidá se di-terc.butylkarbonát (9,59 g) a reakční směs se míchá 18 hodin při teplotě

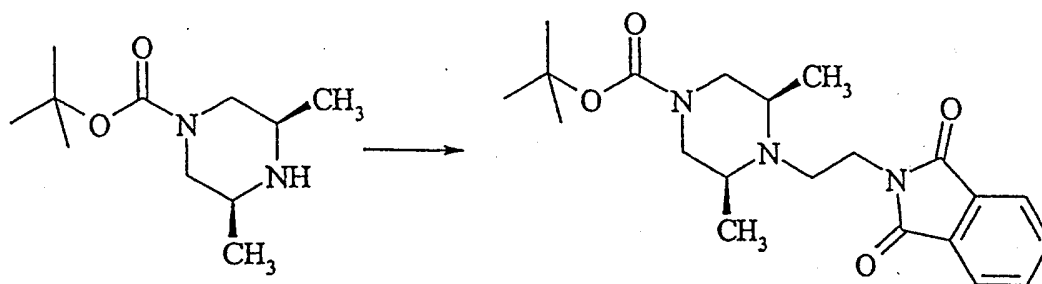
místnosti. Pak se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku a zbylý vodný roztok se zalkalizuje na pH 9,0 pomocí 2 N vodného roztoku hydroxidu sodného. Produkt se pak dvakrát extrahuje ethylacetátem, spojené organické vrstvy se vysuší síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku. Surový produkt se přečistí chromatografií na sloupci silikagelu s pomocí směsi dichlormethan:methanol:vodný roztok amoniaku (0,88) (obj.) jako elučního prostředku a získá se tak ve formě žluté kapaliny terc.butyl-(cis)-3,5-dimethyl-1-piperazinkarboxylát (6,40 g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,90 (2H, bs), 2,80 (2H, m), 2,30 (2H, m), 1,45 (9H, s), 1,40 (1H, bs), 1,05 (6H, d).

MS: 215 (MH^+).

Příprava 6

Terc.butyl-(cis)-4-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)ethyl]-3,5-dimethyl-1-piperazinkarboxylát



K roztoku terc.butyl-(cis)-3,5-dimethyl-1-piperazin-karboxylátu (2,57 g) (viz příprava 5) v acetonitrilu (10 ml) se přidá uhličitán draselný (1,79 g). Reakční směs se míchá 5 minut při teplotě místnosti, potom se přidá N-(2-bromomethyl)ftalimid (3,36 g) a reakční směs se míchá další 4 hodiny. Pak se přidá jodid sodný (0,1 g) a reakční směs se zahřívá při teplotě zpětného toku 18 hodin. Potom se směs

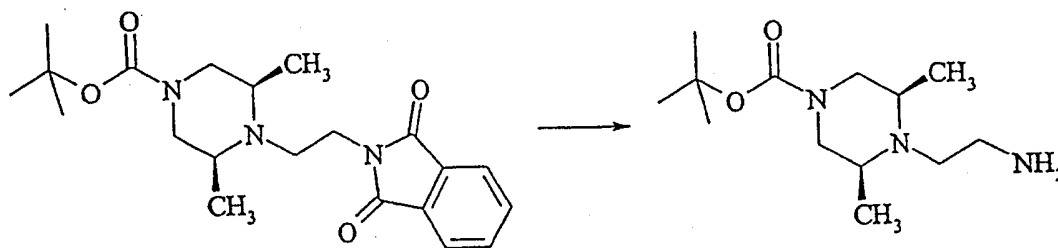
ochladí a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku. Zbytek se rozdělí mezi ethylacetát a vodu, organická vrstva se oddělí, vysuší se síranem hhořečnatým a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku. Surový produkt se přečistí chromatografií na sloupci silikagelu gradientovou elucí s použitím směsi hexan:ethylacetát:vodný roztok amoniaku (0,88) v poměru 4:1:0 až 0:95:5 (obj.) a získá se tak ve formě oleje terc.butyl-(cis)-4-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)ethyl]-3,5-dimethyl-1-piperazinkarboxylát (0,94 g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7,85 (2H, m), 7,75 (2H, m), 3,90 (2H, m), 3,75 (2H, t), 2,95 (2H, t), 2,70-2,50 (4H, m), 1,45 (9H, s), 1,20 (6H, d).

MS: 388 (MH^+).

Příprava 7

Terc.butyl-(cis)-4-(2-aminoethyl)-3,5-dimethyl-1-piperazin-karboxylát



K roztoku terc. butyl-(cis)-4-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)ethyl]-3,5-dimethyl-1-piperazinkarboxylátu (0,736 g) (viz příprava 6) v methanolu (1,1 ml) se přidá hydrazin-hydrát (0,11 ml). Reakční směs se pak 18 hodin míchá při 50 °C a pak se rozpouštědlo odstraní za sníženého tlaku a zbytek se rozdělí mezi ethylacetát a 10% kyselinu citronovou. Vodná vrstva se oddělí, zalkalizuje se uhličitánem draselným,

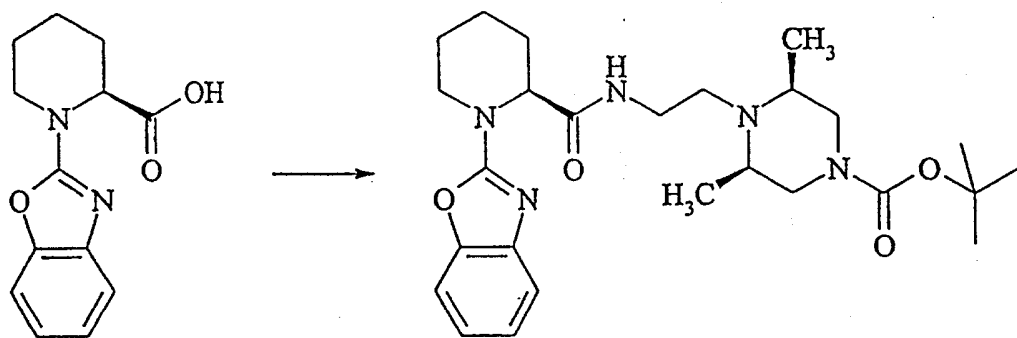
a produkt se několikrát extrahuje směsí tetrahydrofuran:ethylacetát 1:1. Spojené organické vrstvy se vysuší síranem hořečnatým, rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku a získá se tak ve formě oleje terc.butyl-(cis)-4-(2-aminoethyl)-3,5-dimethyl-1-piperazinkarboxylát (0,33 g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,80 (2H, bs), 2,80 (4H, m), 2,60 (4H, m), 1,85 (2H, m), 1,45 (9H, s), 1,10 (6H, d).

MS: 258 (MH^+).

Příprava 8 / Příklad 33

Terc.butyl-(cis)-4-[2-([(2S)-1-(1,3-benzoxazol-2-yl)-2-piperidyl]karbonylamino)ethyl]-3,5-dimethyl-1-piperazin-karboxylát



Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu popsanému v přípravě 4 s použitím (2S)-1-(1,3-benzoxazol-2-yl)-2-piperidinkarboxylové kyseliny (viz příprava 3) a terc.butyl-(cis)-4-(2-aminoethyl)-3,5-dimethyl-1-piperazinkarboxylátu (viz příprava 7). Surový produkt se přečistí chromatografií na sloupci silikagelu s použitím gradientové eluce směsí dichlormethan:methanol:vodný roztok amoniaku (0,88) v poměru 4:1:0 až 93:7:1 (obj.) ve stupních po 1 % a získá se tak ve formě oleje terc.butyl-(cis)-4-[2-([(2S)-

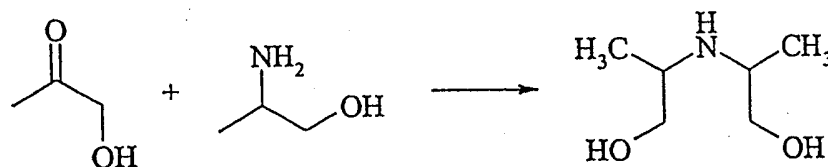
-1-(1,3-benzoxazol-2-yl)-2-piperidyl]karbonylamino)ethyl]-
-3,5-dimethyl-1-piperazinkarboxylát.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7,40 (1H, m), 7,25 (1H, m), 7,20 (1H, m), 7,00 (1H, m), 6,60 (1H, bs), 4,95 (1H, s), 3,75 (2H, bs), 3,40-3,20 (3H, m), 2,75 (2H, t), 2,45 (5H, m), 1,80-1,60 (5H, m), 1,45 (9H, s), 1,05 (6H, d).

MS: 486 (MH^+).

Příprava 9

2-[(2-hydroxy-1-methylethyl)amino]-1-propanol

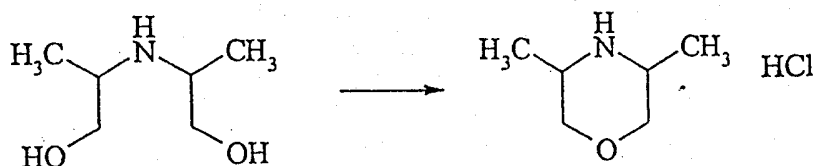


K roztoku dl-2-amino-1-propanolu (6,4 ml) a hydroxyacetonu (7,0 g) v methanolu (75 ml) se přidá přes molekulové síto 3A oxid platičitý (40 mg). Reakční směs se hydrogenuje 18 hodin při 60.6,895 kPa (60 psi) načež se katalyzátor odfiltruje a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku. Přečištěním surového produktu destilací při t.v. 94 °C a tlaku 20 Pa (0,2 mbar) se získá ve formě žlutého oleje 2-[(2-hydroxy-1-methylethyl)amino]-1-propanol (3,66 g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,60 (2H, m), 3,30 (2H, m), 2,90 (2H, m), 2,40 (3H, bs), 1,10 (3H, d), 1,05 (3H, d).

Příprava 10

3,5-dimethyl-1,4-oxazin-4-iniumchlorid

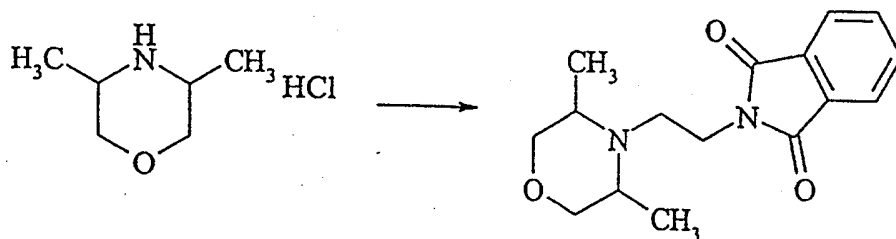


K 2-[(2-hydroxy-1-methylethyl)amino]-1-propanolu (3,66 g) (viz příprava 9) se při 0 °C a za rychlého míchání přidá koncentrovaná kyselina sírová. Reakční směs se pak zahřívá 8 hodin za míchání při teplotě zpětného toku. K ochlazené směsi se pak přidá vodný roztok hydroxidu draselného (6,1 g v 31 ml vody) a vzniklá sraženina se odfiltruje a promyje se několikrát vodou. Vodné promývací roztok se spojí, okyselí se 3 M vodnou kyselinou chlorovodíkovou na pH 1 a odstraněním vody za sníženého tlaku se získá ve formě hnědých krystalů 3,5-dimethyl-1,4-oxazin-4-iniumchlorid (3,67 g).

$^1\text{H-NMR}$ (d^6 DMSO) δ : 9,50 (2H, bs), 3,85 (2H, t), 3,50-3,35 (3H, m), 3,25 (1H, m), 1,25 (3H, d), 1,20 (3H, d).

Příprava 11

2-[2-(3,5-dimethylmorfolino)ethyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dion



Titulní sloučenina se připraví způsobem podobným způsobu popsané v přípravě 6 z 3,5-dimethyl-1,4-oxazin-4-iniumchloridu

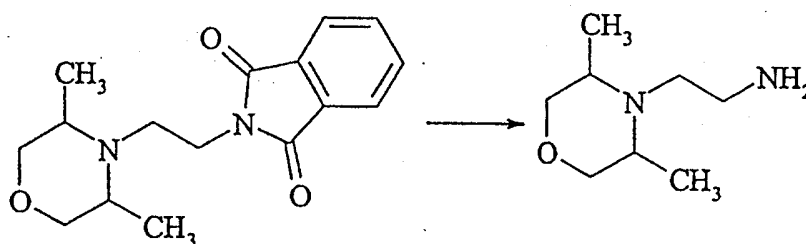
a N(2-bromethyl)ftalimidu. Surový produkt se přečistí chromatografií na sloupci silikagelu s použitím směsi hexan:ethylacetát v poměru 8:1 jako elučního prostředku a získá se tak ve formě oleje 2-[2-(3,5-dimethylmorfolino)ethyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dion (455 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7,85 (2H, m), 7,70 (2H, m), 3,80-3,60 (4H, m), 3,30 (3H, m), 2,60 (1H, m), 1,00 (6H, m).

MS: 289 (MH^+).

Příprava 12

2-(3,5-dimethylmorfolino)ethylamin



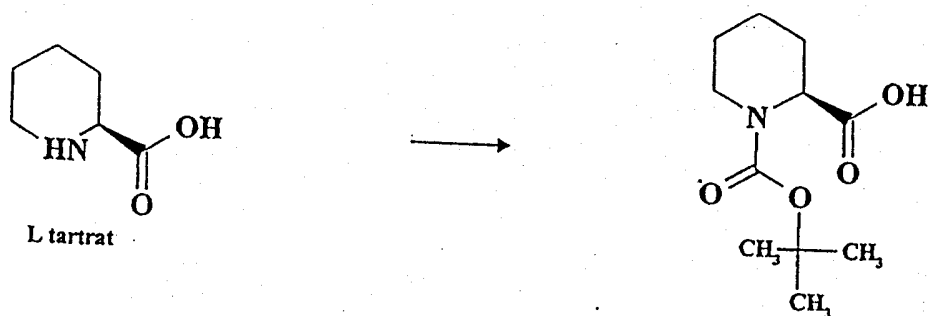
Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu popsanému v přípravě 7 z 2-[2-(3,5-dimethylmorfolino)ethyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dionu (viz příprava 11) a hydrazinhydrátu a 2-(3,5-dimethylmorfolino)ethylamin se získá ve formě bílé pevné hmoty.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,65 (2H, d), 2,90-2,50 (8H, m), 1,00 (6H, m).

MS: 159 (MH^+).

Příprava 13

(2S)-1-(terc.butoxykarbonyl)-2-piperidinkarboxylová kyselina

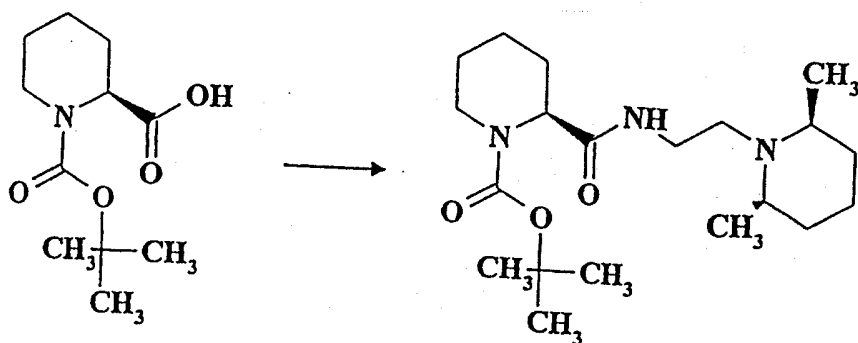


(2S)-piperidinkarboxylová kyselina-L-tartrat (55,0 g) (viz WO-A-96/11185) se rozpustí ve vodě (200 ml). Vzniklý roztok se ochladí na 0 °C a přidá se di-terc.butyldikarbonát (86 g) v dioxanu (203 ml) a potom během 20 minut 1 N vodný hydroxid sodný (610 ml). Reakční směs se míchá 1 hodinu při 0 °C a pak 56 hodin při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se pak odstraní za sníženého tlaku a získaná pevná hmota se rozpustí ve vodě (100 ml) a promyje se diethyletherem (1000 ml). Vodná vrstva se okyselí pomocí 1 M kyseliny citronové (500 ml) a produkt se extrahuje ethylacetátem (4 x 500 ml). Spojené organické podíly se vysuší síranem hořečnatým a odstraněním rozpouštědla za sníženého tlaku se ve formě bílého pevného produktu získá (2S)-1-(terc.butoxykarbonyl)-2-piperidin-karboxylová kyselina (19,55 g).

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ : 12,7 (1H, bs), 4,55 (1H, d), 3,80 (1H, s), 2,90-2,60 (1H, m), 2,05 (1H, m), 1,60 (3H, m), 1,30 (10H, d), 1,10 (1H, m).

Příprava 14

Terc.butyl-(2S)-2-[(2-[(cis)-2,6-dimethyl-1-piperidyl]ethyl-amino) karbonyl]-1-piperidinkarboxylát



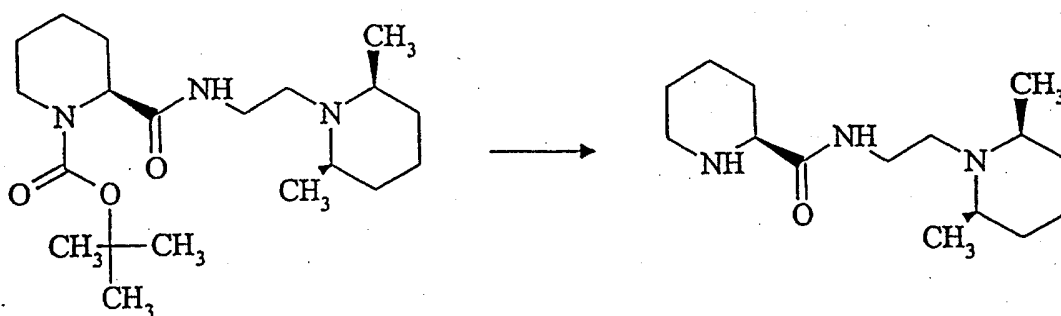
Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu popsanému v přípravě 4 z (2S)-1-(terc.butoxykarbonyl)-2-piperidinkarboxylové kyseliny (viz příprava 13) a z 2-[(cis)-2,6-dimethyl-1-piperidyl]ethylaminu (J.Med.Chem., 27; 5, (1984), 684-691]. Přečištěním surového produktu chormatografií na sloupci silikagelu s použitím gradientové eluce směsí dichlormethan:methanol/0,88 vodný roztok amoniaku (20:1) v poměru 100:0 až 92:8, ve stupních po 1 % se ve formě oleje získá terc.butyl-(2S)-2-[(2-[(cis)-2,6-dimethyl-1-piperidyl]-ethylamino)karbonyl]-1-piperidinkarboxylát.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6,40 (1H, bs), 4,80 (1H, m), 4,05 (1H, d), 3,30 (2H, m), 2,80 (3H, m), 2,50 (2H, m), 2,30 (1H, m), 1,80-1,30 (20H, m), 1,20 (6H, d).

MS: 368 (MH^+).

Příprava 15

(2S)-N²-2-[(cis)-2,6-dimethyl-1-piperidyl]ethyl-2-piperidin-karboxamid



Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu popsanému v příkladu 8 z terc.butyl-(2S)-2-[(2-[(cis)-2,6-dimethyl-1-piperidyl]ethylamino)karbonyl]-1-piperidin-karboxylátu (viz příprava 14) a s kyselinou trifluoroctovou a

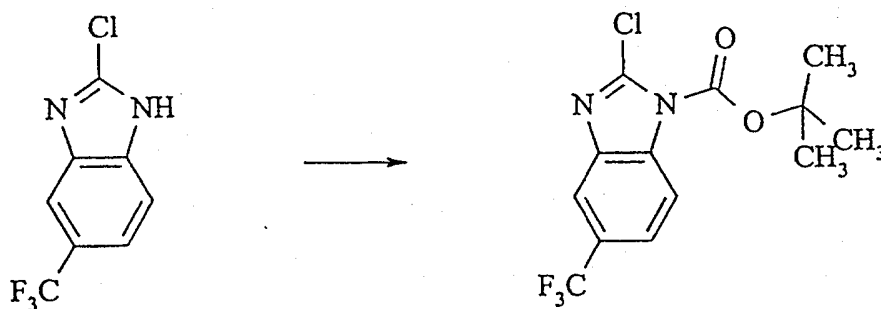
(2S)-N²-2-[(cis)-2,6-dimethyl-1-piperidyl]ethyl-2-piperidin-karboxamid se získá ve formě gumy.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3,40 (2H, bs), 3,25 (1H, d), 3,10 (1H, d), 2,90 (3H, bs), 2,70 (2H, t), 2,00 (1H, d), 1,80 (1H, s), 1,75 (1H, s), 1,60 (3H, bs), 1,60-1,50 (6H, m), 1,25 (6H, d).

Rotace: [α]_D = -13,1° c=0,3 methanol)

Příprava 16

Terc.butyl-chlor-5-(trifluormethyl)-1H-1,3-benzimidazol-1-karboxylát

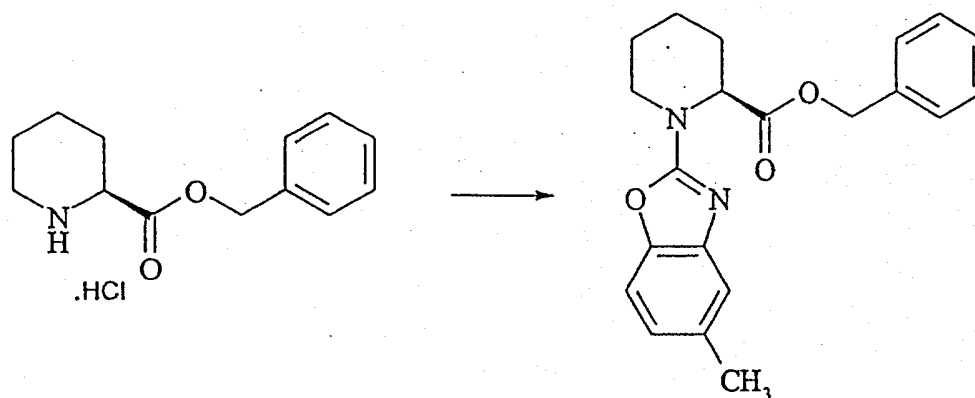


K roztoku 2-chlor-5-(trifluormethyl)-1H-1,3-benzimidazolu (500 mg) (viz JP 02306916 A2 901220) v acetonitrilu (5 ml) se přidá di-terc.butyldikarbonát (593 mg) a potom dimethylaminopyridin (27 mg). Reakční směs se míchá 10 minut při teplotě místnosti, potom se rozpouštědlo odstraní ve vakuu a přečištěním zbytku chromatografií na silikagelu gradientovou elucí směsí hexan:ethylacetát v poměru 100:0 až 85:15 se změnou ve stupních po 5 % se získá ve formě gumy terc.butyl-chlor-5-(trifluormethyl)-1H-1,3-benzimidazol-1-karboxylát (678 mg), jako směs polohových isomerů v poměru 1:1.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 8,25 (0,5H, s), 8,05 (0,5H, d), 7,95 (0,5H, s), 7,80 (0,5H, d), 7,60 (1H, d), 1,80 (9H, s).

Příprava 17 / Příklad 34

Benzyl-(2S)-1-(5-methyl-1,3-benzoxazol-2-yl)-2-piperidin-
karboxylát



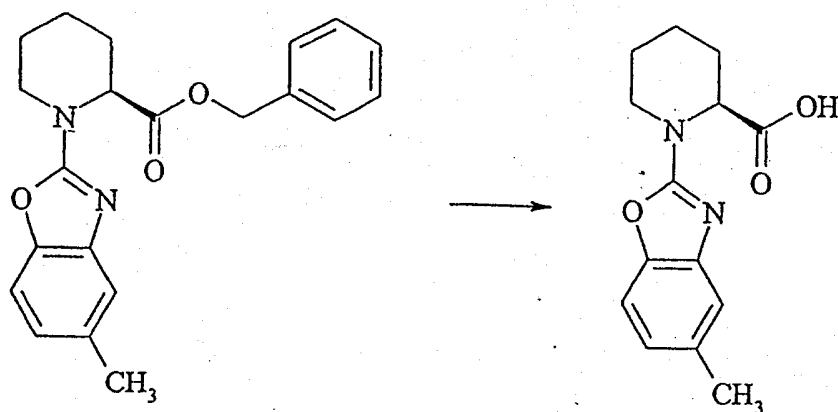
Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu popsanému v přípravě 2 z 2-chlor-5-methyl-1,3-benzoxazolu (viz J.Med.Chem., 1988, 31, 1719-1728) a z (2S)-2-[(benzyloxy)-karbonyl]piperidiniumchloridu (viz EP 530167 A1 930303). přečištěním surového produktu chromatografií na sloupci silikagelu gradientovou elucí směsí hexan:ethylacetát v poměru 90:10 až 70:30 a získá ve formě oleje benzyl-(2S)-1-(5-methyl-1,3-benzoxazol-2-yl)-2-piperidin-karboxylát.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7,30 (5H, m), 7,20 (1H, s), 7,15 (1H, d), 6,85 (1H, d), 5,25 (2H, d), 4,20 (1H, d), 3,40 (1H, t), 2,40 (3H, s), 2,35 (1H, s), 1,90-1,60 (4H, m), 1,40-1,20 (1H, m).

MS: 351 (MH^+).

Příprava 18

Kyselina (2S)-1-(5-methyl-1,3-benzoxazol-2-yl)-2-piperidin-
karboxylová



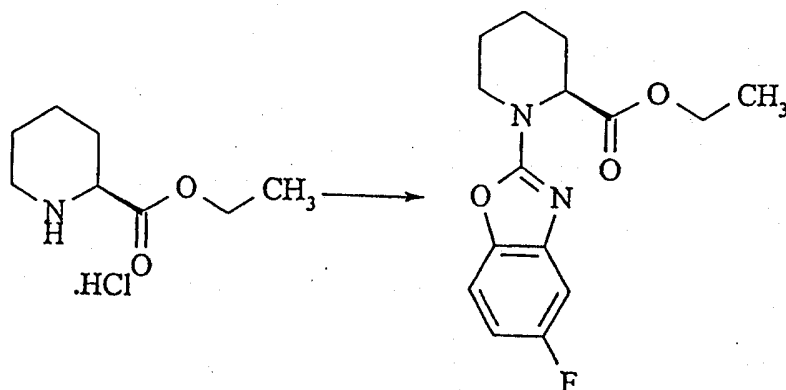
Benzyl-(2S)-1-(5-methyl-1,3-benzoxazol-2-yl)-2-piperidin-karboxylát (0,19 g) (viz příprava 17) se rozpustí v ethanolu (5 ml) a přidá se 10% ~~palladium~~ palladium na uhlíku (0,05 g). Reakční směs se hydrogenuje 3 hodiny při tlaku 15.6,895 kPa (15 psi) a při teplotě místnosti, pak se přidá další 10% palladium na uhlíku (25 mg) a směs se hydrogenuje další 1 hodinu, katalyzátor se odfiltruje přes vrstvu arabocelu a promyje se ethanolem. Odstraněním rozpouštědla za sníženého tlaku se získá ve formě pevné hmoty kyselina (2S)-1-(5-methyl-1,3-benzoxazol-2-yl)-2-piperidin-karboxylová (0,14 g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8,05 (1H, bs), 7,20 (1H, s), 7,10 (1H, d), 6,80 (1H, d), 4,90 (1H, d), 4,20 (1H, d), 3,40 (1H, t), 2,40 (1H, m), 2,35 (3H, s), 1,80 (3H, m), 1,60-1,40 (2H, m).

MS: 261 (MH^+).

Příprava 19 / Příklad 35

Ethyl-(2S)-1-(5-fluor-1,3-benzoxazol-2-yl)-2-piperidin-karboxylát

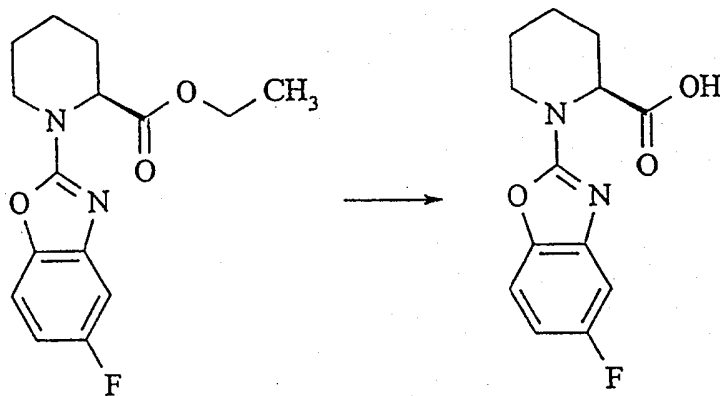


Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu popsanému v přípravě 2 z (2S)-2-(ethoxykarbonyl)piperidinium-chloridu (viz J.Am.Chem.Soc.(1993), 115, 9925-9938) a z 2-chlor-5-fluor-1,3-benzoxazolu (viz J.Med.Chem. (1988), 31, 1719-1728). Přečištěním surového produktu chromatografií na sloupci silikagelu s použitím směsi hexan:ethylacetát v poměru 3:1 jako elučního prostředku se ve formě oleje získá ethyl-(2S)-1-(5-fluor-1,3-benzoxazol-2-yl)-2-piperidin-karboxylát.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7,10 (1H, m), 7,00 (1H, m), 6,65 (1H, m), 4,92 (1H, d), 4,15 (3H, m), 3,30 (1H, t), 2,30 (1H, d), 1,80 (3H, m), 1,55 (1H, m), 1,30 (1H, m), 1,20 (3H, t).

Příprava 20

(2S)-1-(5-fluor-1,3-benzoxazol-2-yl)-2-piperidinkarboxylová kyselina

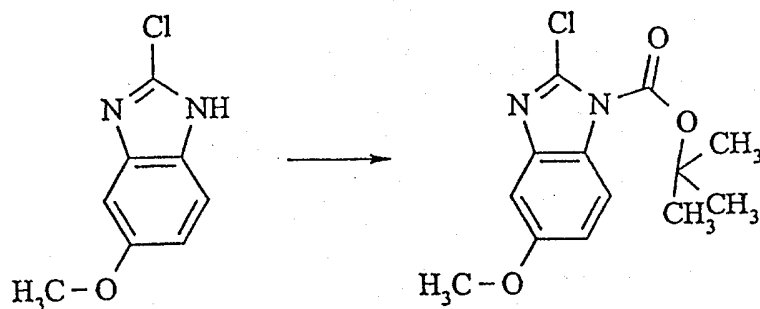


Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu popsanému v přípravě 3 z ethyl-(2S)-1-(5-fluor-1,3-benzoxazol-2-yl)-2-piperidinkarboxylátu (viz příprava 19) a 1 N vodného hydroxidu lithného a (2S)-1-(5-fluor-1,3-benzoxazol-2-yl)-2-piperidinkarboxylová kyselina se připraví ve formě pevné hmoty.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 11,7 (1H, bs), 7,10 (2H, m), 6,65 (1H, m), 4,90 (1H, d), 4,10 (1H, d), 3,40 (1H, t), 2,40 (1H, d), 1,80 (3H, m), 1,70-1,40 (2H, m).

Příprava 21

Terc.butyl-2-chlor-5-methoxy-1H-1,3-benzimidazol-1-karboxylát

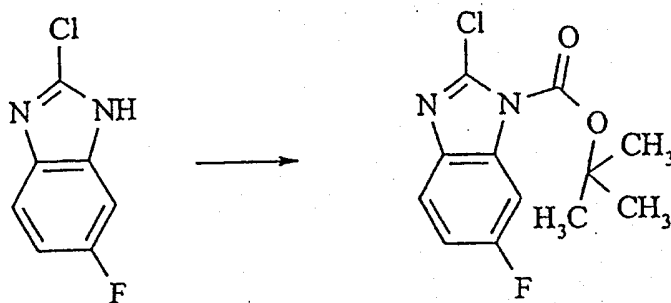


K roztoku 2-chlor-5-methoxy-1H-1,3-benzimidazol (354 mg) a dimethylaminopyridinu (24 mg) v acetonitrilu (4 ml) se přidá di-terc.bityldikarbonát (523 mg). Reakční směs se míchá 30 minut při teplotě místnosti a potom se rozpouštědlo odstraní za sníženého tlaku. Surový produkt se přečistí chromatografií na silikagelu s použitím gradientové eluce směsí hexan:ethylacetát v poměru 90:10 až 85:15 (obj.) ve formě špinavě bílé pevné hmoty se získá směs polohových isomerů 1:1 terc.butyl-2-chlor-5-methoxy-1H-1,3-benzimidazol-1-karboxylátu (470 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7,80 (0,5H, d), 7,55 (0,5H, d), 7,50 (0,5H, s), 7,15 (0,5H, s), 7,00 (1H, t), 3,85 (3H, s), 1,70 (9H, s).

Příprava 22

Terc.butyl-2-chlor-6-fluor-1H-1,3-benzimidazol-1-karboxylát

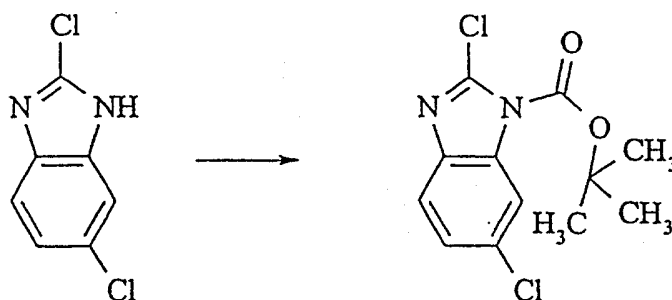


Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu popsanému v příkladu 21 z 2-chlor-6-fluor-1H-1,3-benzimidazolu (viz JP 62061978 A2 870318, Showa a odkazy citované v této práci). Surový produkt se přečistí chromatografií na sloupci silikagelu gradientovou elucí směsí hexan;ethylacetát v poměru 100:0 až 90:10 (obj.) a terc.butyl-2-chlor-6-fluor-1H-1,3-benzimidazol-1-karboxylát se získá ve formě bílé pevné hmoty jako směs polohových isomerů v poměru 1:1.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_4\text{-MeOH}$) δ : 8,00 (0,5H, m), 7,70 (0,5H, d), 7,60 (0,5H, m), 7,40 (0,5H, d), 7,20 (2H, m), 1,70 (9H, s).

Příprava 23

Terc.butyl-2,6-dichlor-1H-1,3-benzimidazol-1-karboxylát

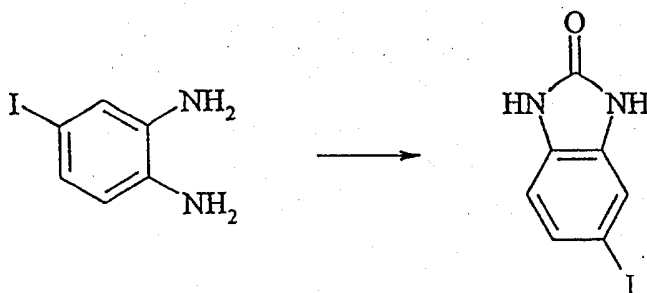


Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu popsanému v přípravě 21 z 2,6-dichlor-1H-1,3-benzimidazolu (viz US, 44. dílčí část US 5,248,672.CODEN :USXXAM, US 5574058 A 961112). Přečištěním surového produktu chromatografií na sloupci silikagelu gradientovou elucí směsí hexan:ethylacetát v poměru 100:0 až 80:20 (obj.) se změnami po 5 % se získá ve formě pevné hmoty terc.butyl-2,6-dichlor-1H-1,3-benzimidazol-1-karboxylát jako směs polohových isomerů v poměru 1:1.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8,00 (0,5H, s), 7,95 (0,5H, d), 7,65 (0,5H, s), 7,60 (0,5H, d), 7,40 (1H, t), 1,75 (9H, s).

Příprava 24

5-jod-1,3-dihydro-2H-1,3-benzimidazol-2-on

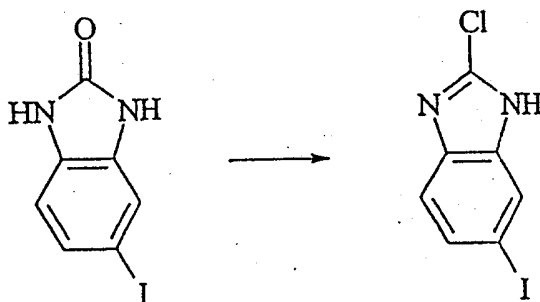


K roztoku 2-amino-4-jodfenylaminu (13,2 g) (viz Makromol.Chem.(1993), 194(3), 859-868) v tetrahydrofuranu (100 ml) se přidá 1,1'-karbonyldiimidazol (13,6 g). Reakční směs se míchá 18 hodin při teplotě místnosti, potom se rozpouštědlo odstraní za sníženého tlaku a zbytek se rozdělí mezi 1 N vodný hydroxid sodný a diethylether. Vodný podíl se okyselí koncentrovanou vodnou kyselinou chlorovodíkovou vzniklá sraženina se odfiltruje a promytím vodou se získá ve formě bílého pevného produktu 5-jod-1,3-dihydro-2H-1,3-benzimidazol-2-on (14,0 g).

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}^6\text{-DMSO}$) δ : 10,70 (1H, s), 10,65 (1H, s), 7,25 (1H, d), 7,20 (1H, s), 6,75 (1H, d).

Příprava 25

2-chlor-6-jod-1H-1,3-benzimidazol



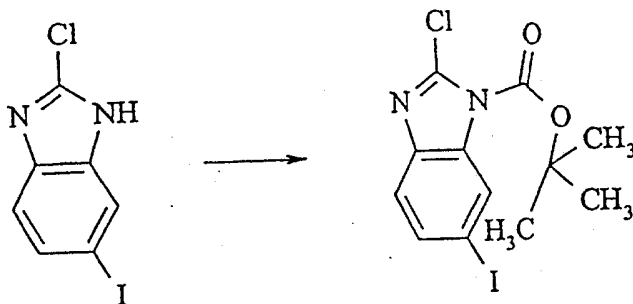
K roztoku fosforylchloridu (135 ml) se přidá 5-jod-1,3-dihydro-2H-1,3-benzimidazol-2-on (7 g) (viz příprava 24). Reakční směs se pak zahřeje na 120 °C a míchá se 2 hodiny, načež se fosforylchlorid odstraní za sníženého tlaku a zbytek se zředí vodou. Zbylý vodný roztok se zneutralizuje vodným roztokem hydrogenuhličitanu draselného a produkt se extrahuje směsí dichlormethan:methanol v poměru 90:10 (obj.), vysuší se síranem hořečnatým a odstraněním rozpouštědla za sníženého tlaku se ve formě bílého pevného produktu získá 2-chlor-6-jod-1H-1,3-benzimidazol (3,68 g).

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_4\text{-MeOH}$) δ : 7,90 (1H, s), 7,60 (1H, d), 7,35 (1H, d).

MS: 279 (MH^+).

Příprava 26

Terc.butyl-2-chlor-6-jod-1H-1,3-benzimidazol-1-karboxylát



Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu popsanému pro přípravu 21 z 2-chlor-6-jod-1H-1,3-benzimidazolu (viz příprava 25). Přečištěním surového produktu chromatografií na silikagelu s použitím směsi hexan:ethylacetát v poměru 95:5 (obj.) jako elučního prostředku se získá ve formě bílého pevného produktu

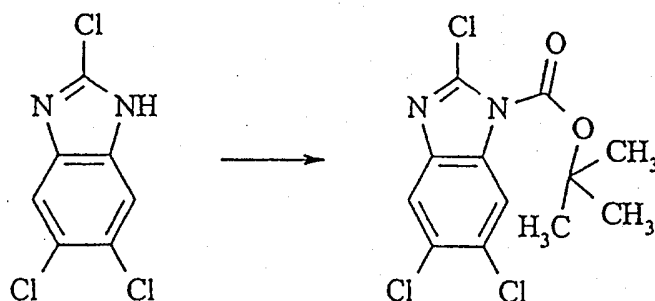
terc.butyl-2-chlor-6-jod-1H-1,3-benzimidazol-1-karboxylát jako směs polohových isomerů v poměru 1:1.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_4\text{-MeOH}$) δ : 8,35 (0,5H, s), 7,95 (0,5H, s), 7,75 (1,5H, m), 7,40 (0,5H, d), 1,75 (9H, s).

MS: 379 (MH^+).

Příprava 27

Terc.butyl-2,5,6-trichlor-1H-1,3-benzimidazol-1-karboxylát



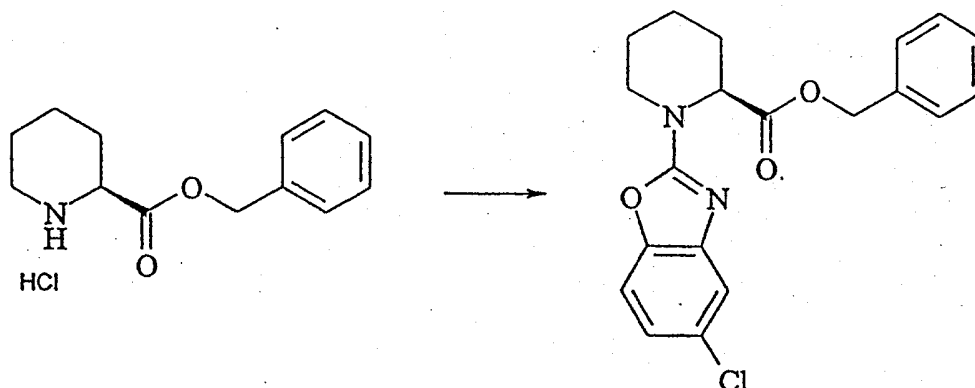
Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu popsanému pro přípravu 21 z 2,5,6-trichlor-1H-1,3-benzimidazolu (vitz J.Med.Chem. (1995), 4098). Přečištěním surového produktu chromatografií na silikagelu s použitím gradientové eluce směsí hexan:ethylacetát v poměru 100:0 až 90:10 (obj.) se ve formě bílého pevného produktu získá terc.butyl-2,5,6-trichlor-1H-1,3-benzimidazol-1-karboxylát.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8,10 (1H, s), 7,80 (1H, s), 1,75 (9H, s).

MS: 321 (MH^+).

Příprava 28 / Příklad 36

Benzyl-(2S)-1-(5-chlor-1,3-benzoxazol-2-yl)-2-piperidin-karboxylát



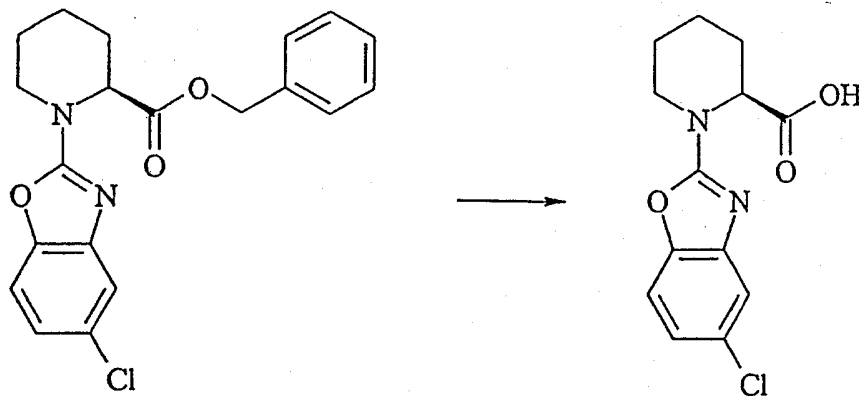
Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu popsanému pro přípravu 2 z (2S)-2-[(benzyloxy)carbonyl]-piperidiniumchloridu (viz EP 530167 A1 930303) a 2,5-dichlor-1,3-benzoxazolu (viz J.O.C.(1966), 61(10), 3289-3297).
Přečištěním surového produktu chromatografií na silikagelu s použitím směsi hexan:ethylacetát v poměru 95:5 jako elučního prostředku se ve formě oleje získá Benzyl-(2S)-1-(5-chlor-1,3-benzoxazol-2-yl)-2-piperidinkarboxylát.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7,30 (6H, m), 7,15 (1H, d), 7,00 (1H, d), 5,30-5,15 (2H, m), 5,05 (1H, d), 4,20 (1H, d), 3,40 (1H, t), 2,40 (1H, d), 1,90-1,50 (3H, m), 1,40-1,20 (2H, m).

MS: 371 (MH^+).

Příprava 29

(2S)-1-(5-chlor-1,3-benzoxazol-2-yl)-2-piperidinkarboxylová kyselina



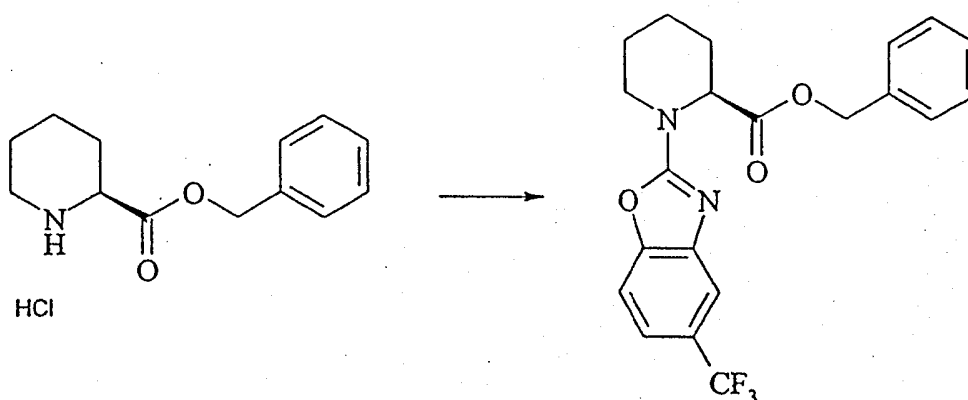
Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu popsanému v přípravě 3 z benzyl-(2S)-1-(5-chlor-1,3-benzoxazol-2-yl)-2-piperidinkarboxylátu (viz příprava 28) a 1 N vodného roztoku hydroxidu sodného a (2S)-1-(5-chlor-1,3-benzoxazol-2-yl)-2-piperidinkarboxylová kyselina se získá ve formě oleje.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8,70 (1H, bs), 7,40 (1H, m), 7,15 (1H, d), 7,00 (1H, d), 5,00 (1H, m), 4,20 (1H, m), 3,40 (1H, t), 2,40 (1H, m), 1,80 (2H, d), 1,60 (1H, m), 1,50 (1H, m), 1,30 (1H, m).

MS: 281 (MH^+).

Příprava 30 / Příklad 37

Benzyl-(2S)-1-[5-(trifluormethyl)-1,3-benzoxazol-2-yl]-2-piperidinkarboxylát



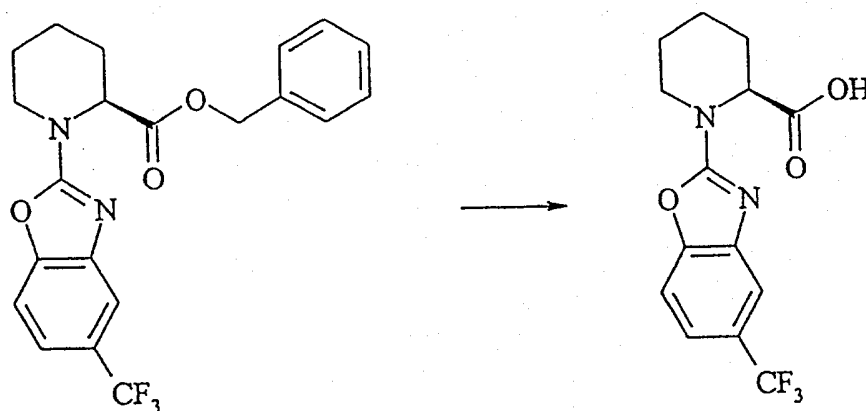
Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu popsanému v příkladu 2 z (2S)-2-[(benzyloxy)karbonyl]-piperidiniumchloridu (viz EP 530167 A1 930303) a 2-chlor-5-(trifluormethyl)-1,3-benzoxazolu (viz J.Med.Chem.(1988), 31, 1719-1728). Přečištěním surového produktu chromatografií na sloupci silikagelu gradientovou elucí směsí hexan:ethylacetát v poměru 98:2 až 90:10 (obj.) se získá benzyl-(2S)-1-[5-(trifluormethyl)-1,3-benzoxazol-2-yl]-2-piperidinkarboxylát ve formě oleje.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7,60 (1H, s), 7,30 (7H, m), 5,20 (2H, m), 5,15 (1H, d), 4,20 (1H, d), 3,40 (1H, t), 2,40 (1H, d), 1,90-1,30 (5H, m).

MS: 405 (MH^+).

Příprava 31

(2S)-1-[5-(trifluormethyl)-1,3-benzoxazol-2-yl]-2-piperidin-
karboxylová kyselina



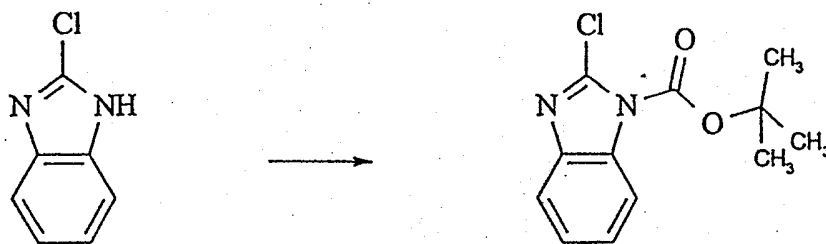
Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu popsanému v příkladu 3 z benzyl-(2S)-1-[5-(trifluormethyl)-1,3-benzoxazol-2-yl]-2-piperidinkarboxylátu (viz příprava 30) a 1 N vodného roztoku hydroxidu lithného a (2S)-1-[5-(trifluormethyl)-1,3-benzoxazol-2-yl]-2-piperidinkarboxylová kyselina ve formě oleje.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7,60 (1H, s), 7,40 (1H, d), 7,20 (1H, d), 5,05 (1H, d), 4,25 (1H, d), 3,45 (1H, t), 2,40 (1H, d), 1,90 (3H, m), 1,65 (1H, m), 1,55 (1H, m).

MS: 315 (MH^+).

Příprava 32

Terc.butyl-2-chlor-1H-benzimidazol-1-karboxylát

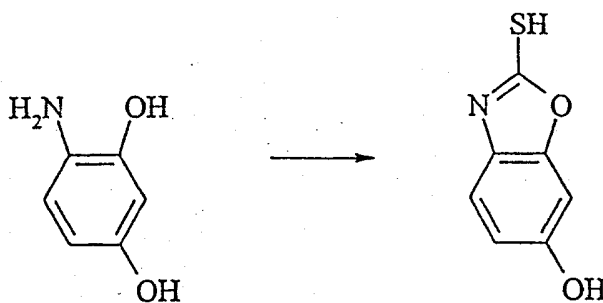


Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu popsanému v přípravě 21 z 2-chlorbenzimidazolu a di-terc.butyldikarbonátu. Přečištěním surového produktu chromatografií na sloupci silikagelu gradientovou elucí směsí hexan:ethylacetát v poměru 100:0 až 90:10 (obj.) se získá ve formě oleje terc.butyl-2-chlor-1H-benzimidazol-1-karboxylát.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7,95 (1H, m), 7,65 (1H, m), 7,35 (2H, m), 1,75 (9H, s).

Příprava 33

2-sulfanyl-1,3-benzoxazol-6-ol



K roztoku hydrochloridu 2,4-dihydroxyanilinu (6,007 g) a ethylxanthátu draselného (17,9 g) v ethanolu (100 ml) se přidá rozemletý hydroxid draselný (3,13 g). Reakční směs se zahřívá 18 hodin při teplotě zpětného toku, potom se rozpouštědlo odstraní za sníženého tlaku, zbytek se rozpustí ve vodě a pH

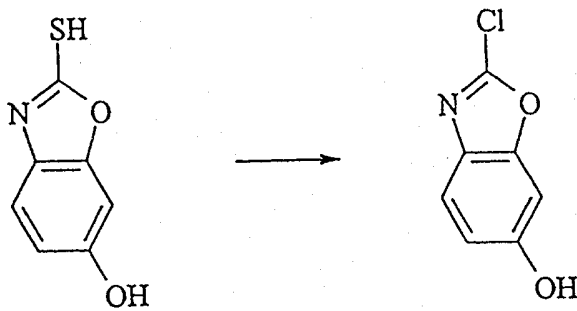
se upraví ledovou kyselinou octovou na 5. Tvoří se hnědá pevná hmota, kde tento proces se nechá probíhat 18 hodin, pak se sraženina odfiltruje, promyje se vodou a vysušením se získá ve formě hnědého pevného produktu 2-sulfanyl-1,3-benzoxazol-6-ol (5,1 g).

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ : 9,70 (1H, bs), 7,00 (1H, d), 6,85 (1H, s), 6,65 (1H, m).

MS: 168 (MH^+).

Příprava 34

2-chlor-6-hydroxy-1,3-benzoxazol



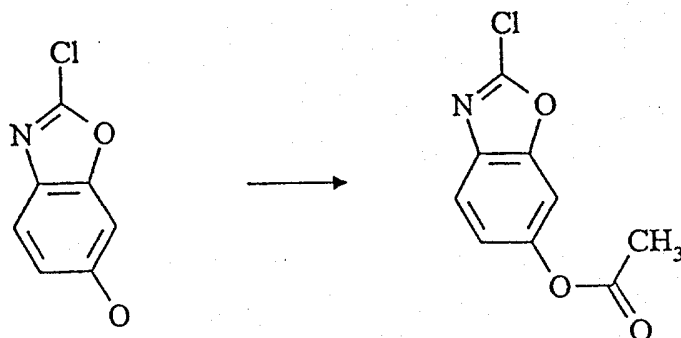
K thionylchloridu (12,3 ml) se přidá 2-sulfanyl-1,3-benzoxazol-6-ol (2,08 g) (viz příprava 33) a potom dimethylformamid (0,93 ml). Reakční směs se zahřívá 5 minut při teplotě zpětného toku a potom se nechá vychladnout. Rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku, zbytek se dvakrát azeotropně odpařuje s xylenem a pak se zbytek rozdělí mezi diethylether a vodu. Organická vrstva se oddělí, vysuší se síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku. Přechištěním surového produktu chromatografií na silikagelu gradientovou elucí směsí hexan:ethylacetát v poměru 100:0 až 0:100 (obj.) ve změnách po 50 % se získá 2-chlor-6-hydroxy-1,3-benzoxazol ve formě bílého pevného produktu.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ : 9,95 (1H, s), 7,50 (1H, d), 7,05 (1H, s), 6,85 (1H, d).

MS: 168 (MH^+).

Příprava 35

2-chlor-1,3-benzoxazol-6-yl-acetát

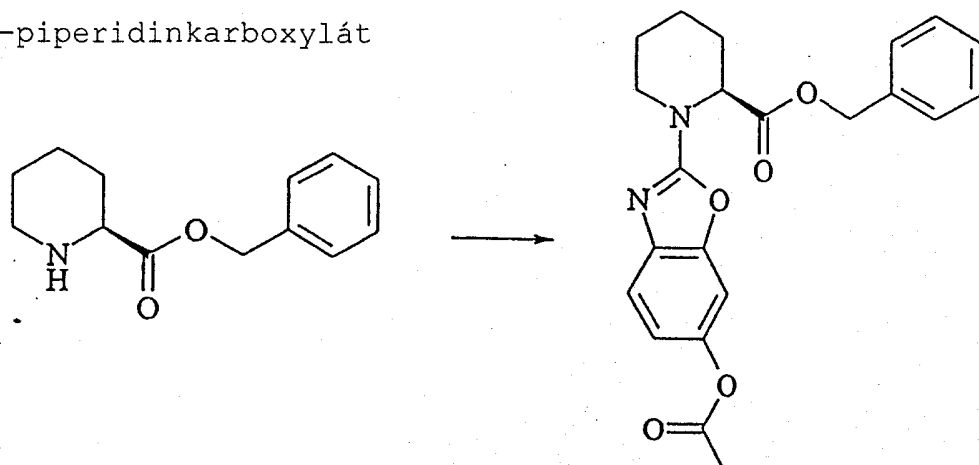


K suspenzi 2-chlor-1,3-benzoxazol-6-olu (1,63 g) (viz příprava 34) v dichlormethanu (20 ml) se přidá triethylamin (1,48 ml) a po 5 minutách anhydrid kyseliny octové (1,01 ml). Reakční směs se míchá při teplotě místnosti 18 hodin načež se rozpouštědlo odstraní za sníženého tlaku. Přechištěním surového produktu chromatografií na silikagelu gradientovou elucí směsí hexan:ethylacetát 100:0 se změnou na 40:10 a pak 0:100 (obj.) se ve formě oleje získá 2-chlor-1,3-benzoxazol-6-yl-acetát.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7,65 (1H, d), 7,35 (1H, s), 7,10 (1H, d), 2,35 (3H, s).

Příprava 36 / Příklad 38

Benzyl-(2S)-1-[6-(acetyloxy)-1,3-benzoxazol-2-yl]-2-piperidinkarboxylát



Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu popsanému v přípravě 2 z (2S)-2-[(benzyloxy)karbonyl-piperidiniumchloridu (viz EP 530167 A1 930303) a 2-chlor-1,3-benzoxazol-6-yl-acetátu (viz příprava 35). Přečištěním surového produktu chromatografií na sloupci silikagelu gradientovou elucí směsí hexan:ethylacetát v poměru 80:10 až 40:10 (obj.) se ve formě gumy získá benzyl-(2S)-1-[6-(acetyloxy)-1,3-benzoxazol-2-yl]-2-piperidinkarboxylát.

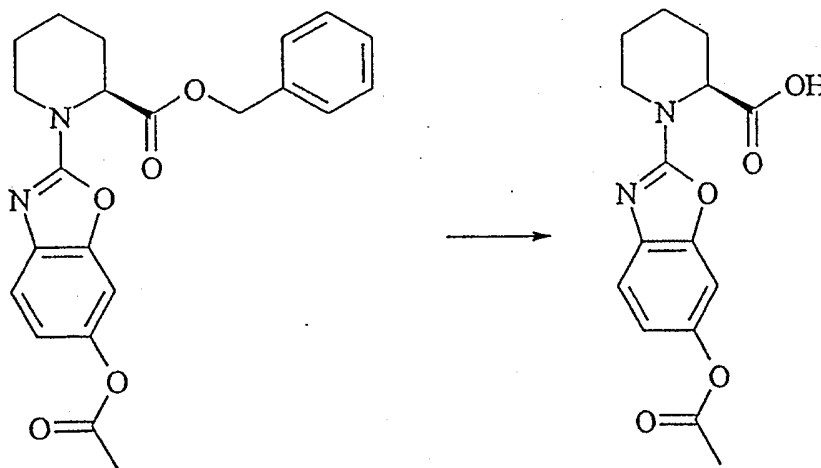
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7,30 (6H, m), 7,05 (1H, s), 6,90 (1H, m), 5,25-5,15 (2H, q), 5,05 (1H, d), 4,20 (1H, d), 3,35 (1H, t), 2,40 (1H, d), 2,35 (3H, s), 1,90-1,2 (5H, m).

MS: 395 (MH^+).

Rotace: $[\alpha]_D = -136^\circ$ ($c=0,1$, methanol).

Příprava 37

(2S)-1-[6-(acetyloxy)-1,3-benzoxazol-2-yl]-2-piperidin-karboxylová kyselina



Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu popsanému v přípravě 18 z benzyl-(2S)-1-[6-(acetyloxy)-1,3-benzoxazol-2-yl]-2-piperidinkarboxylátu (viz příprava 36)

pomocí kterého se (2S)-1-[6-(acetyloxy)-1,3-benzoxazol-2-yl]-2-piperidinkarboxylová kyselina připraví ve formě bílé pěny.

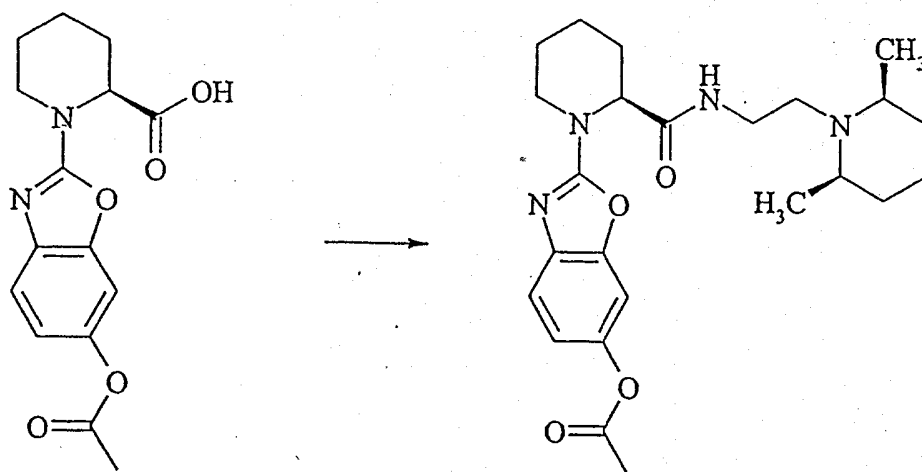
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7,35 (1H, d), 7,05 (1H, s), 6,90 (1H, d), 4,95 (1H, d), 4,15 (1H, d), 3,40 (1H, t), 2,45 (1H, d), 2,30 (3H, s), 1,90-1,80 (3H, m), 1,70-1,40 (2H, m).

MS: 305 (MH^+).

Rotace: $[\alpha]_D = -76^\circ$ ($c=0,1$, methanol).

Příprava 38 / Příklad 39

2-[(2S)-2-[(2-[(cis)-2,6-dimethyl-1-piperidinyl]ethylamino)-karbonyl]-1-piperidinyl]-1,3-benzoxazol-6-yl-acetát



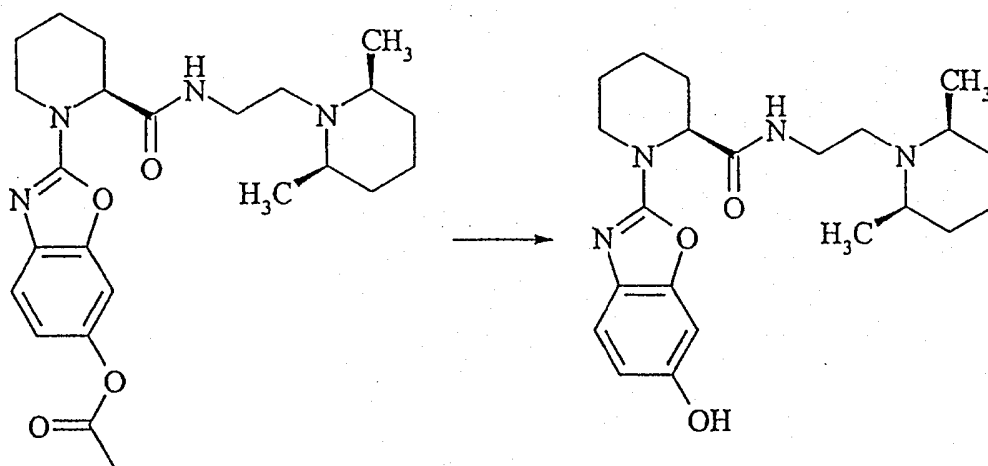
Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu popsanému v příkladu 1 z (2S)-1-[6-(acetyloxy)-1,3-benzoxazol-2-yl]-2-piperidinkarboxylové kyseliny (viz příprava 37) a 2-[(cis)-2,6-dimethyl-1-piperidinyl]ethylaminu (J.Med.Chem., 27(5), (1984), 684-691]. Přečištěním surového produktu chromatografií na sloupci silikagelu gradientovou elucí směsí dichlormethan:methanol:vodný roztok amoniaku (0,88) v poměru 100:0:0 až 99,4:1,4:0,2 (obj.) se získá ve formě bílé pěny 2-[(2S)-2-[(2-[(cis)-2,6-dimethyl-1-piperidinyl]ethylamino)-karbonyl]-1-piperidinyl]-1,3-benzoxazol-6-yl-acetát.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8,25 (1H, m), 7,10 (1H, d), 6,90 (1H, s), 6,70 (1H, d), 4,80 (1H, m), 4,05 (1H, d), 3,50 (2H, m), 3,30 (1H, t), 3,20-3,00 (4H, bs), 2,25 (1H, d), 2,15 (3H, s), 1,80-1,20 (17H, m).

MS: 443 (MH^+).

Příprava 39 / Příklad 40

(2S)-N-2-[(cis)-2,6-dimethyl-1-piperidiny]ethyl-1-(6-hydroxy-1,3-benzoxazol-2-yl)-2-piperidinkarboxamid



K 2-[(2S)-2-[(2-[(cis)-2,6-dimethyl-1-piperidiny]ethyl-amino)karbonyl]-1-piperidiny]-1,3-benzoxazol-6-yl-acetátu (0,389 g) (viz příprava 38) se při 0 °C přidá 2 N vodný roztok amoniaku (10 ml) a aceton (20 ml). Reakční směs se ponechá 18 hodin v lednici a potom se rozpouštědlo odstraní za sníženého tlaku. Zbývá vodná vrstva se dvakrát promyje ethylacetátem, spojené organické vrstvy se vysuší síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku. Přечиštěním surového produktu chromatografií na sloupci silikagelu gradientovou elucí směsí dichlormethan:methanol:vodný roztok amoniaku (0,88) v poměru 99:1,75:0,25 až 97:3,5:0,5 (obj.) se získá ve formě bílé pěny (2S)-N-2-[(cis)-2,6-dimethyl-1-piperidiny]ethyl-1-(6-hydroxy-1,3-benzoxazol-2-yl)-2-piperidinkarboxamid (0,2 g).

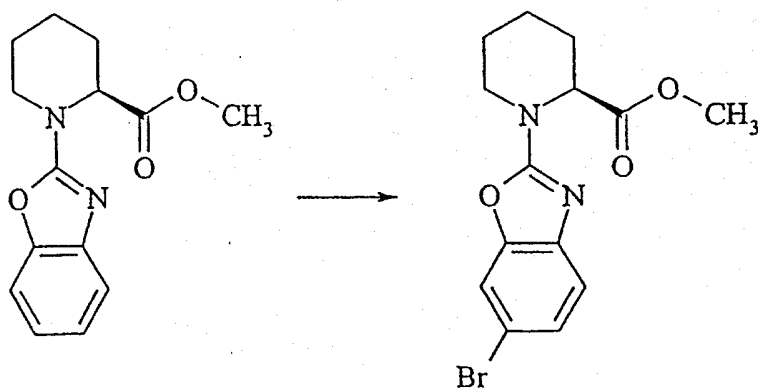
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7,15 (1H, d), 6,80 (1H, s), 6,75 (1H, m), 6,65 (1H, d), 4,90 (1H, s), 4,25 (1H, d), 3,40 (1H, m), 3,30-3,20 (2H, m), 2,75 (2H, m), 2,50-2,40 (3H, m), 1,80-1,10 (17H, m).

MS: 401 (MH^+).

Rotace: $[\alpha]_D = -75,82^\circ$ ($c=0,1$, methanol).

Příprava 40 / Příklad 41

Methyl-(2S)-1-(6-brom-1,3-benzoxazol-2-yl)-2-piperidin-karboxylát

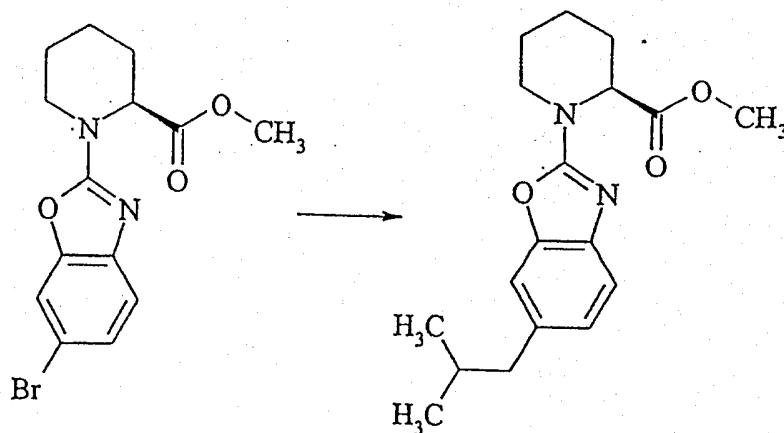


K roztoku methyl-(2S)-1-(1,3-benzoxazol-2-yl)-2-piperidinkarboxylátu (3,0 g) (viz příprava 2) v dichlormethanu (60 ml) se při -10°C přidá během 10 minut 2,4,4,6-tetrabrom-2,5-cyklohexadien-1-on (4,7 g). Reakční směs se pak ohřeje na teplotu místnosti a zředí se dichlormethanem. Organická vrstva se promyje nasyceným hydrogenuhličitanem sodným, potom 1 N roztokem hydroxidu sodného a následným odstraněním rozpouštědla za sníženého tlaku se ve formě purpurově zbarveného oleje získá methyl-(2S)-1-(6-brom-1,3-benzoxazol-2-yl)-2-piperidinkarboxylát.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7,40 (1H, s), 7,25 (1H, d), 7,20 (1H, d), 5,00 (1H, d), 4,20 (1H, d), 3,80 (3H, s), 3,40 (1H, t), 1,80 (3H, m), 1,70 (1H, m), 1,40 (1H, m).

Příprava 41 / Příklad 42

Methyl-(2S)-1-(6-isobutyl-1,3-benzoxazol-2-yl)-2-piperidin-
karboxylát



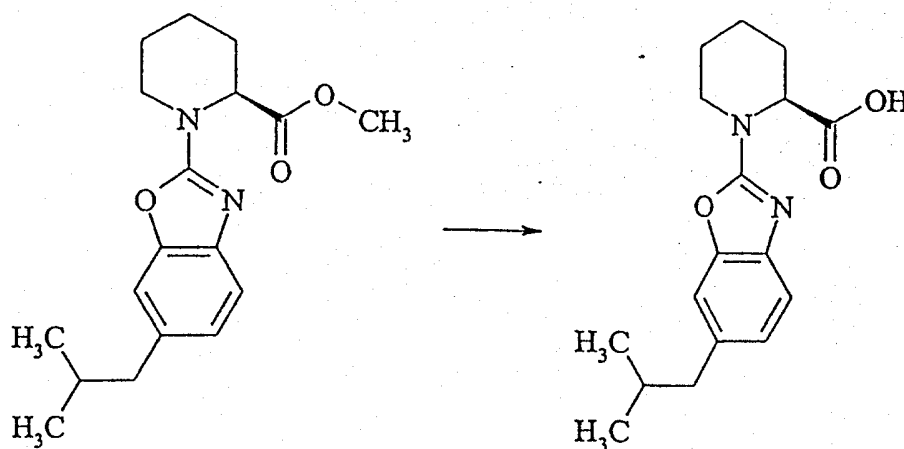
K roztoku methyl-(2S)-1-(6-brom-1,3-benzoxazol-2-yl)-2-piperidinkarboxylátu (790 mg) viz příprava 40) ve směsi toluen:tetrahydrofuran v poměru 60:40 (obj.) (20 ml) se v atmosféře dusíku přidá kyselina isobutylboritá (475 mg), uhličitán draselný (644 mg) a tetrakistrifenylyfosfinpalladium (269 mg). Reakční směs se pak zahřívá 20 hodin při 80 °C, potom se rozpouštědlo odstraní za sníženého tlaku a zbytek se rozdělí mezi vodu a dichlormethan. Organická vrstva se oddělí a promyje se vodou, vysuší se síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku. Přečištěním surového produktu chromatografií na sloupci silikagelu s použitím směsi hexan:ethylacetát v poměru 80:20 (obj.) jako elučního prostředku se ve formě oleje získá methyl-(2S)-1-(6-isobutyl-1,3-benzoxazol-2-yl)-2-piperidinkarboxylát (100 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7,25 (1H, d), 7,05 (1H, d), 6,95 (1H, d), 5,05 (1H, d), 4,20 (1H, d), 3,75 (3H, s), 3,40 (1H, t), 2,50 (2H, d), 2,35 (1H, d), 1,90-1,80 (4H, m), 1,70-1,60 (1H, m), 1,40 (1H, m), 0,95 (6H, d).

MS: 317 (MH^+).

Příprava 42

(2S)-1-(6-isobutyl-1,3-benzoxazol-2-yl)-2-piperidinkarboxylová kyselina



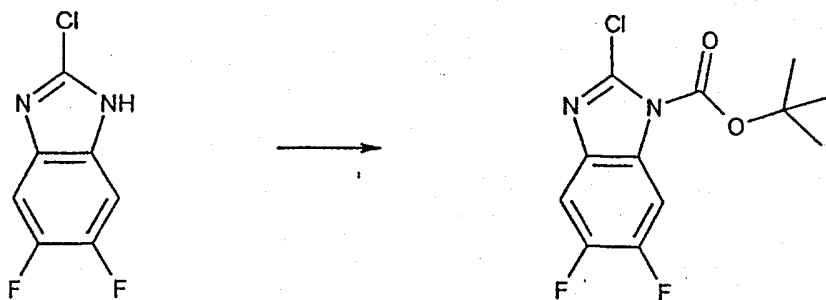
Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu popsanému v přípravě 3 z methyl-(2S)-1-(6-isobutyl-1,3-benzoxazol-2-yl)-2-piperidinkarboxylátu (viz příprava 41) a 1 N roztoku hydroxidu lithného a (2S)-1-(6-isobutyl-1,3-benzoxazol-2-yl)-2-piperidinkarboxylová kyselina se tak získá ve formě pěny.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7,30 (1H, m), 7,05 (1H, s), 6,95 (1H, d), 5,05 (1H, m), 4,20 (1H, d), 3,40 (1H, t), 2,50-2,20 (3H, m), 1,85 (4H, m), 1,70-1,40 (2H, m), 0,90 (6H, d).

MS: 303 (MH^+).

Příprava 43

Terc.butyl-2-chlor-5,6-difluor-1H-1,3-benzimidazol-1-karboxylát

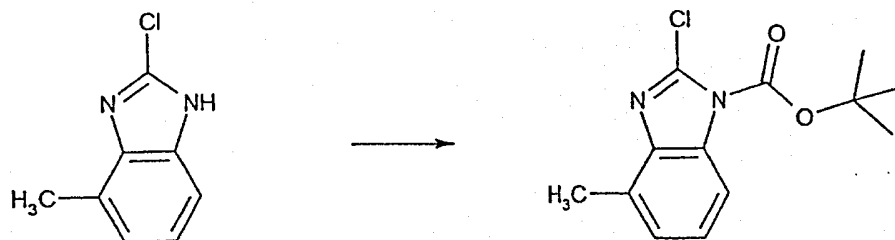


Titulní sloučenina se připraví způsobem popsaným
v přípravě 21 z 2-chlor-5,6-difluor-1H-1,3-benzimidazolu
(J.Med.Chem.1997, 40(5),811).

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_4\text{-MeOH}$) δ : 7,85 (1H, M), 7,35 (1H, M), 1,71 (9H, s).

Příprava 44

Terc.butyl-2-chlor-5-methyl-1H-1,3-benzimidazol-1-karboxylát

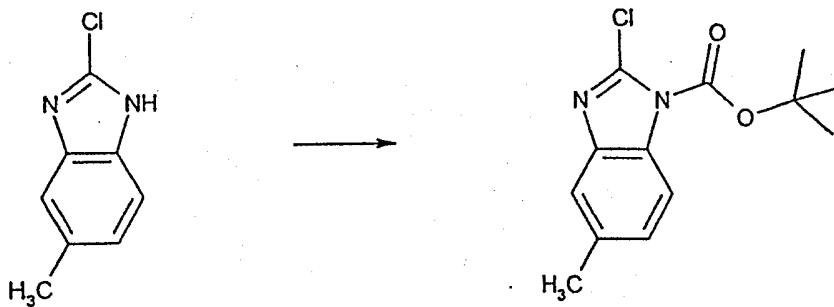


Titulní sloučenina se připraví způsobem popsaným
v přípravě 21 z 2-chlor-4-methyl-1H-1,3-benzimidazolu (WO
9015058).

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_4\text{-MeOH}$) δ : 7,74 (1H, d), 7,25 (1H, m), 7,16 (1H, d), 2,60 (3H, s), 1,73 (9H, s).

Příprava 45

Terc.butyl-2-chlor-5-methyl-1H-1,3-benzimidazol-1-karboxylát

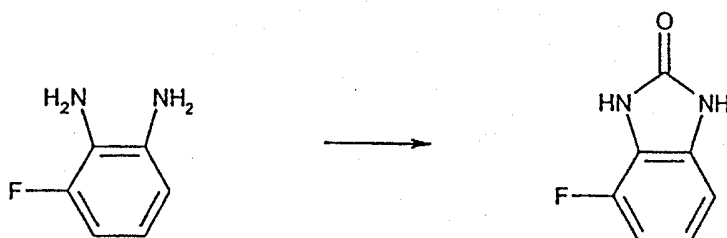


Titulní sloučenina se připraví způsobem popsáným v přípravě 21 z 2-chlor-5-methyl-1H-1,3-benzimidazolu (GB. 1015937) přičemž získaná titulní sloučenina se získá ve formě polohových isomerů v poměru 1:1.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_4\text{-MeOH}$) δ : 7,78 (1H, m), 7,53 (0,5H, d), 7,42 (0,5H, s), 7,16 (1H, m), 2,49 (1,5H, s), 2,45 (1,5H, s), 1,73 (9H, s).

Příprava 46

4-fluor-1,3-dihydro-2H-1,3-benzimidazol-2-on



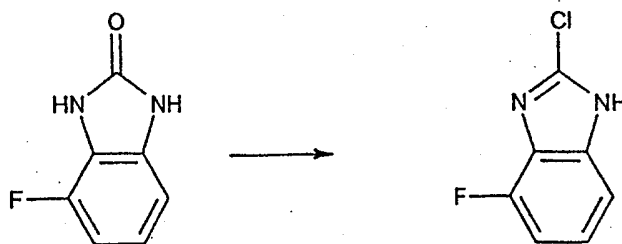
Titulní sloučenina se připraví způsobem popsáným v přípravě 24 z 1,2-diamino-3-fluorbenzenu (J.O.C. 1969, 34(2), 384) a 1,1'-karbonyldiimidazolu.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_4\text{-MeOH}$) δ : 6,98 (1H, m), 6,84-6,79 (2H, m).

Analýza. Nalezeno: C, 54,99; H, 3,19; N, 18,19; vypočteno pro $\text{C}_7\text{H}_5\text{FN}_2\text{O}$: C, 55,27; H, 3,31; N, 18,41 %.

Příprava 47

2-chlor-4-fluor-1H-1,3-benzimidazol

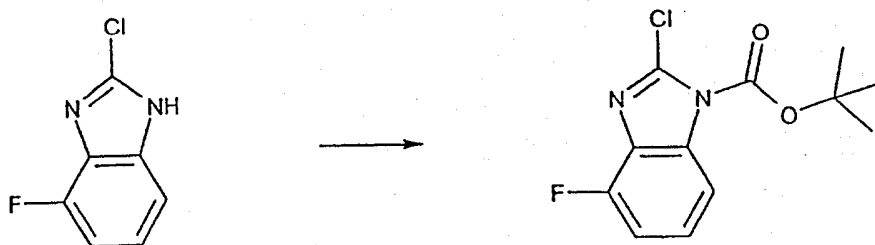


Titulní sloučenina se připraví způsobem popsaným v přípravě 25 z 4-fluor-1,3-dihydro-2H-1,3-benzimidazol-2-onu (viz příprava 46).

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_4\text{-MeOH}$) δ : 7,32 (1H, d), 7,28 (1H, m), 7,00 (1H, t).

Příprava 48

Terc.butyl-2-chlor-4-fluor-1H-1,3-benzimidazol-1-karboxylát

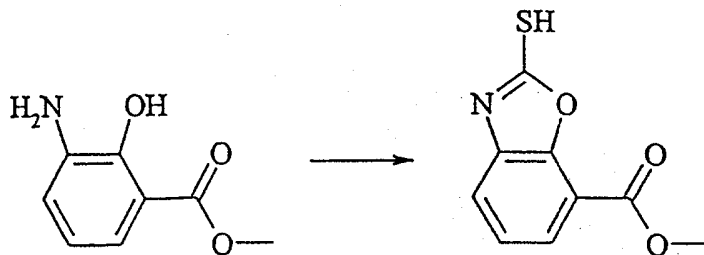


Titulní sloučenina se připraví způsobem popsaným v přípravě 21 z 2-chlor-4-fluor-1H-1,3-benzimidazolu (viz příprava 47).

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_4\text{-MeOH}$) δ : 7,79 (1H, d), 7,38 (1H, m), 7,12 (1H, t), 1,73 (9H, s).

Příprava 49

2-sulfanyl-7-(methoxy)karbonyl-1,3-benzoxazol



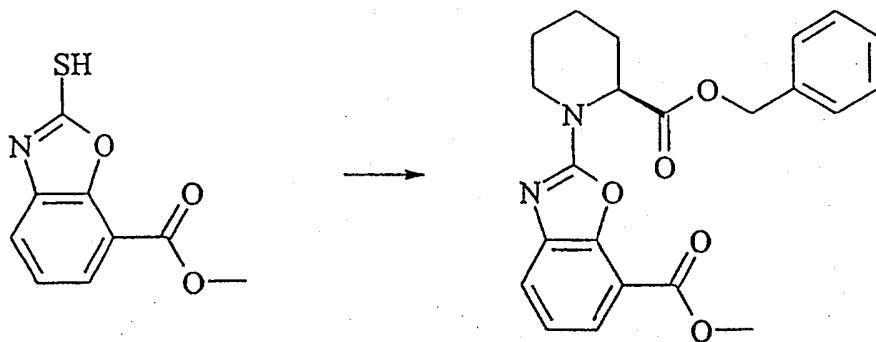
K roztoku methyl-2-hydroxy-3-aminobenzoátu (1,81 g) v methanolu se přidá ethylxanthat draselný (1,91 g) a směs se zahřívá 18 hodin při teplotě zpětného toku. Pak se reakční směs ochladí, rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku a zbytek se rozpustí ve vodě. K tomuto roztoku se přidá ledová kyselina octová a vzniklá sraženina se oddělí filtrací s pomocí vakua. Pevný produkt se promyje vodou a vysušením se získá ve formě bílého prášku 2-sulfanyl-7-(methoxy)karbonyl-1,3-benzoxazol (1,59 g).

$^1\text{H-NMR}$ ($d_4\text{-MeOH}$) δ : 7,80 (1H, d), 7,39 (2H, m), 3,95 (3H, s).

MS: 227,1 (MH^+).

Příprava 50 / Příklad 43

Benzyl-(2S)-1-[7-(methoxy)karbonyl-1,3-benzoxazol-2-yl]-2-piperidinkarboxylát



K thionylchloridu (4,9 ml) se přidá 2-sulfanyl-7-(methoxy)karbonyl-1,3-benzoxazol (1,00 g) (viz příprava 49) a potom dimethylformamid (0,37 ml) a reakční směs zahřívá při teplotě zpětného toku 10 minut. Pak se reakční směs ochladí a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku, zbytek se dvakrát azeotropně odpaří s xylenem a získá se světle hnědá pevná hmota. Tato pevná hmota se ihned rozpustí v acetonitrilu (20 ml) a N-ethyldiisopropylaminu (3,3 ml), přidá se (2S)-2-

-[(benzyloxy)karbonyl]piperidiniumchlorid (1,22 g) a směs se zahřívá 7 hodin při teplotě zpětného toku. Potom se reakční směs ochladí, rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku a zbytek se rozpustí v ethylacetátu a promyje postupně 1 M vodným roztokem kyseliny citronové, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, solným roztokem, potom se vysuší síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku. Přechištěním surového produktu chromatografií na sloupci silikagelu elucí směsí hexan:ethylacetát v poměru 5:1 (obj.) se ve formě oranžového gumovitého produktu získá benzyl-(2S)-1-[7-(methoxy)karbonyl-1,3-benzoxazol-2-yl]-2-piperidin-karboxylát (0,44 g).

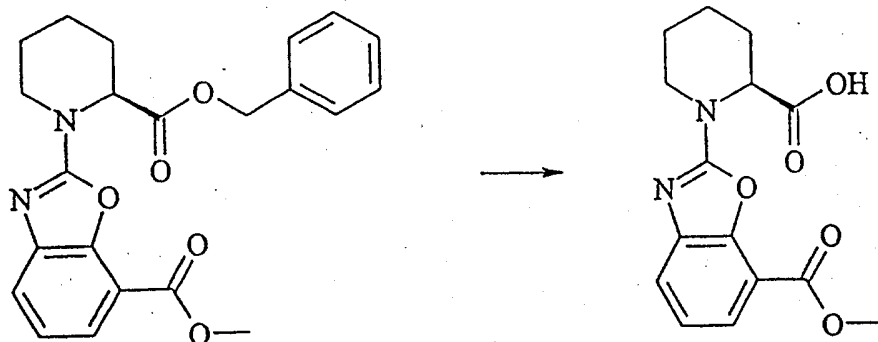
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7,62 (1H, d), 7,55 (1H, d), 7,28 (5H, m), 5,25 (2H, m), 5,18 (1H, m), 4,25 (1H, m), 3,92 (3H, s), 3,40 (1H, m), 2,38 (1H, m), 1,90 (3H, m), 1,60 (1H, m), 1,39 (1H, m).

MS: 395,3 (MH^+).

Přesná hmotnost: pro $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_5$ (MH^+) vypočteno 395,1607. Nalezeno 395,1610.

Příprava 51

(2S)-1-[7-(methoxy)karbonyl-1,3-benzoxazol-2-yl]-2-piperidinkarboxylová kyselina



Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu popsanému v přípravě 18 z benzyl-(2S)-1-[7-(methoxy)karbonyl-1,3-benzoxazol-2-yl]-2-piperidinkarboxylátu (viz příprava 50) a (2S)-1-[7-(methoxy)karbonyl-1,3-benzoxazol-2-yl]-2-piperidinkarboxylová kyselina se získá ve formě hnědého gumovitého produktu.

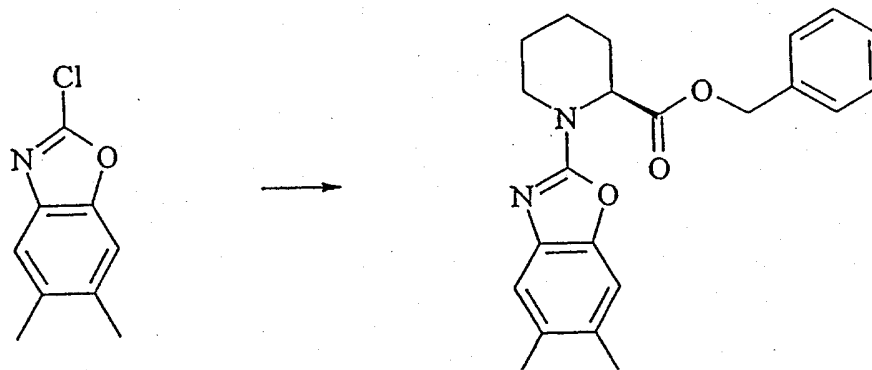
$^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_4\text{-MeOH}$) δ : 7,59 (1H, d), 7,42 (1H, d), 7,20 (1H, t), 4,80 (1H, m), 4,12 (1H, m), 3,95 (3H, s), 3,55 (1H, m), 2,42 (1H, d), 1,80-1,40 (5H, m).

MS: 304,9 (MH^+).

Přesná hmotnost: pro $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5$ (M^+) vypočteno 304,1059.
Nalezeno 304,1064.

Příprava 52 / Příklad 44

Benzyl-(2S)-[5,6-dimethyl-1,3-benzoxazol-2-yl]-2-piperidinkarboxylát



Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu popsanému v přípravě 2 z 2-chlor-5,6-dimethyl-1,3-benzoxazolu (viz J.Med.Chem. (1972), 15, 523-9) a (2S)-2-[(benzyloxy)karbonyl]piperidinu (viz EP 530167 A1 930303). Přečištěním surového produktu chromatografií na sloupci silikagelu gradientovou elucí směsí směsí hexan:ethylacetát v poměru 100:0 až 80:20 (obj.) se získá benzyl-(2S)-[5,6-dimethyl-1,3-

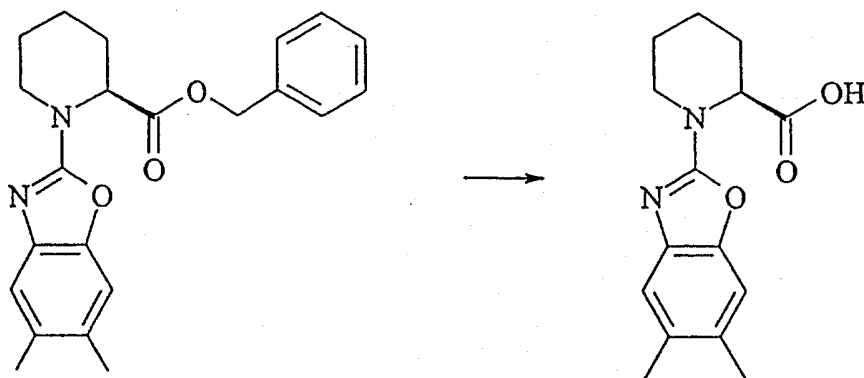
-benzoxazol-2-yl]-2-piperidinkarboxylát ve formě žluté pevné hmoty.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7,25 (5H, m), 7,15 (1H, s), 7,00 (1H, s), 5,15 (2H, q), 5,05 (1H, m), 4,15 (1H, d), 3,35 (1H, t), 2,35 (1H, m), 2,25 (6H, s), 1,85 (1H, m), 1,75 (2H, m), 1,60 (1H, m), 1,30 (1H, m).

MS: 365,5 (MH^+).

Příprava 53

(2S)-1-[5,6-dimethyl-1,3-benzoxazol-2-yl]-2-piperidin-karboxylová kyselina



Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu popsanému v přípravě 18 z benzyl-(2S)-[5,6-dimethyl-1,3-benzoxazol-2-yl]-2-piperidinkarboxylátu (viz příprava 52) a (2S)-1-[5,6-dimethyl-1,3-benzoxazol-2-yl]-2-piperidin-karboxylová kyselina se připraví ve formě bílé pěny.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7,15 (1H, s), 7,00 (1H, s), 4,90 (1H, m), 4,15 (1H, d), 3,40 (1H, t), 2,40 (1H, d), 2,25 (6H, s), 1,80 (3H, m), 1,55 (2H, m).

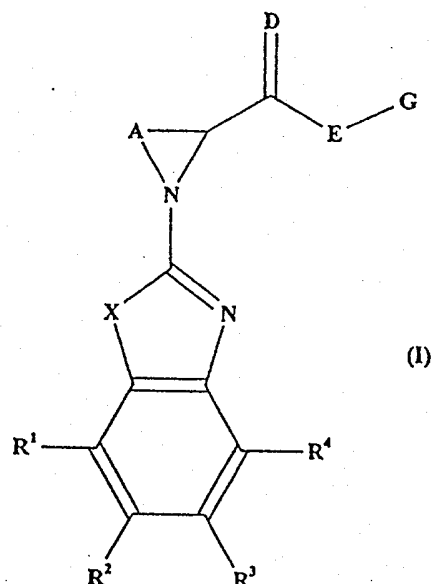
MS: 275,3 (MH^+).

Biologické hodnocení

Pro znázornění inhibičních vlastností sloučenin podle vynálezu na FKBP byly u sloučenin podle příkladů 3, 11, 12, 17, 18, 19, 27 a 31 hodnoceny způsobem uvedeným výše jejich účinky na FKBP-12 a/nebo FKBP-52. Byly zjištěné hodnoty IC_{50} a $K_{i,app}$ pod $1 \mu M$.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sloučenina obecného vzorce (I):



nebo její farmaceuticky přijatelné soli, nebo solváty obou uvedených forem, kde:

X znamená skupinu zahrnující O, S, NH nebo N(C₁₋₆alkyl);

R¹, R², R³ a R⁴ každý nezávisle znamená skupinu ze skupiny zahrnující H, OH, OCO(C₁₋₆alkyl), CO₂(C₁₋₆alkyl), CONH₂, CONH(C₁₋₆alkyl), CON(C₁₋₆alkyl)₂, halogen, C₃₋₇cykloalkyl, C₃₋₇cykloalkyloxy, C₂₋₆alkenyl, aryl¹, C₁₋₆alkyl případně substituovaný jedním nebo více substituenty znamenajícími skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující halogen a C₃₋₇cykloalkyl, a C₁₋₆alkoxy případně substituovaný jedním nebo více substituenty které znamenají skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující fluor a C₃₋₇cykloalkyl;

A znamená nerozvětvenou C₃₋₅alkylenovou skupinu případně substituovanou až třemi C₁₋₆alkylovými skupinami;

D znamená O nebo S;

E znamená skupinu ze skupiny zahrnující O, S, NH, N(C₁₋₆alkyl) nebo CR¹¹R¹²;

G znamená C₁₋₁₄alkylovou nebo C₂₋₁₄alkenylovou skupinu, kde každá tato skupina je případně substituovaná jednou nebo více skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující halogen, aryl, C₁₋₄alkoxy, cykloalkyl, het a NR⁵R⁶;

R⁵ a R⁶ každý nezávisle znamená H nebo C₁₋₆alkylovou skupinu, nebo společně s atomem dusíku ke kterému jsou připojené tvoří 4- až 7-členný heterocyklický kruh případně obsahující další heteročást zvolenou ze skupiny zahrnující NR⁷, O a S(O)_p, a kde tento 4- až 7-členný heterocyklický kruh je případně substituovaný až třemi skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující C₁₋₆alkyl a C₁₋₆alkoxy;

R⁷ znamená skupinu ze skupiny zahrnující H, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, COR⁸, SO₂R⁸, CONR⁹R¹⁰, CO₂R⁸ nebo SO₂NR⁹R¹⁰;

R⁸ znamená skupinu ze skupiny zahrnující C₃₋₇cykloalkyl, C₂₋₆alkenyl, aryl¹, nebo C₁₋₆alkyl případně substituovaný skupinou ze skupiny zahrnující C₃₋₇cykloalkyl a aryl¹;

R⁹ a R¹⁰ každý nezávisle znamená skupinu ze skupiny zahrnující H, C₂₋₆alkenyl, C₃₋₇cykloalkyl nebo C₁₋₆alkyl případně substituovaný skupinou ze skupiny zahrnující C₃₋₇cykloalkyl a aryl;

R¹¹ a R¹² každý nezávisle znamená skupinu ze skupiny zahrnující H, aryl, C₂₋₈alkenyl, nebo C₁₋₈alkyl, kde uvedené C₂₋₈alkenylové a C₁₋₈alkylové skupiny mohou být případně

substituované jednou nebo více skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující halogen, NO₂, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, cykloalkyl, OH, C₁₋₆alkoxy, C₂₋₆alkenyloxy, fenyloxy, benzyloxy, NH₂, aryl a het;

p znamená 0, 1 nebo 2;

kde "aryl" znamená fenylovou nebo naftylovou skupinu, která každá může být případně substituovaná až třemi skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující C₁₋₆alkyl případně substituovaný jedním nebo více atomy halogenu nebo C₃₋₇cykloalkylovými skupinami, C₂₋₆alkenyl, C₁₋₆alkoxy, C₂₋₆alkenyloxy, OH, halogen, NO₂, fenyloxy, benzyloxy, fenyl a NH₂;

"aryl¹" znamená fenylovou, naftylovou nebo benzylovou skupinu, která každá může být případně substituovaná 1 nebo 2 skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující C₁₋₆alkyl případně substituovaný jedním nebo více atomy halogenu nebo C₃₋₇cykloalkylovými skupinami, C₁₋₆alkoxy, a halogen;

"cykloalkyl" znamená C₃₋₈cykloalkylovou skupinu případně substituovanou až 3 skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující C₂₋₆alkenyl, C₁₋₆alkoxy, C₂₋₆alkenyloxy, OH, halogen a C₁₋₆alkyl případně substituovaný jedním nebo více atomy halogenu;

a "het" znamená 5- nebo 6-členný monocyklický nebo 8-, 9- nebo 10-členný bicyklický heterocyklus obsahující 1 až 3 atomy nezávisle zvolené ze skupiny zahrnující O, N a S, který je případně substituovaný až třemi skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující C₁₋₆alkyl případně substituovaný jedním nebo více atomy halogenu nebo C₃₋₇cykloalkylovými skupinami,

C₂₋₆alkenyl, C₁₋₆alkoxy, C₂₋₆alkenyloxy, OH, halogen, NO₂, fenyloxy, benzyloxy, a NH₂;

s výhradou, že touto sloučeninou není methyl-1-(5-chlor-2-benzoxazolyl)prolin.

2. Sloučenina podle nároku 1 kde X znamená O nebo NH.

3. Sloučenina podle kteréhokoli z předcházejících nároků kde nejméně dva z R¹, R², R³ a R⁴ znamenají H.

4. Sloučenina podle kteréhokoli z předcházejících nároků kde R¹ znamená H, halogen nebo CO₂(C₁₋₆alkyl).

5. Sloučenina podle kteréhokoli z předcházejících nároků kde R² znamená skupinu ze skupiny zahrnující H, halogen, C₃₋₇cykloalkyl, C₃₋₇cykloalkyloxy, C₂₋₆alkenyl, C₁₋₆alkyl případně substituovaný jedním nebo více substituenty znamenajícími skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující halogen a C₃₋₇cykloalkyl, nebo C₁₋₆alkoxy případně substituovaný jednou nebo více skupinami zvolenými ze skupiny zahrnující fluor a C₃₋₇cykloalkyl.

6. Sloučenina podle kteréhokoli z předcházejících nároků kde R³ znamená skupinu ze skupiny zahrnující H, halogen, C₃₋₇cykloalkyl, C₃₋₇cykloalkyloxy, C₂₋₆alkenyl, C₁₋₆alkyl případně substituovaný jedním nebo více substituenty znamenajícími skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující halogen a C₃₋₇cykloalkyl, nebo C₁₋₆alkoxy případně substituovaný jedním nebo více substituenty zvolenými ze skupiny zahrnující fluor a C₃₋₇cykloalkyl.

7. Sloučenina podle kteréhokoli z předcházejících nároků kde X

znamená O nebo NH, a R^2 a R^3 každý nezávisle znamená H, halogen nebo CF_3 .

8. Sloučenina podle kteréhokoli z předcházejících nároků kde R^4 znamená skupinu ze skupiny zahrnující H, halogen, C_{1-6} alkyl.

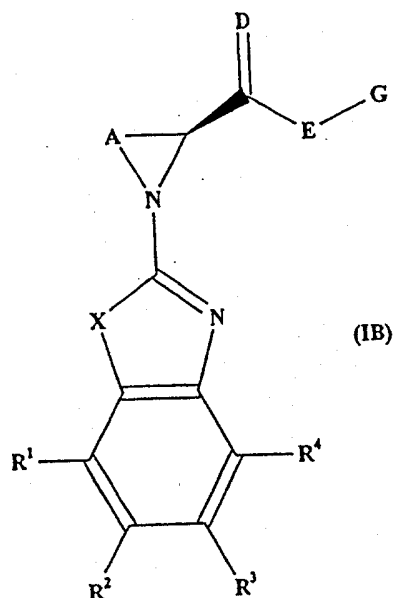
9. Sloučenina podle kteréhokoli z předcházejících nároků kde A znamená nerozvětvenou C_{3-5} alkylenovou skupinu.

10. Sloučenina podle kteréhokoli z předcházejících nároků kde D znamená O.

11. Sloučenina podle kteréhokoli z předcházejících nároků kde E znamená NH.

12. Sloučenina podle kteréhokoli z předcházejících nároků kde G znamená C_{1-14} alkylovou nebo C_{2-14} alkenylovou skupinu, kde každá tato skupina je případně mono- nebo disubstituovaná skupinou nezávisle zvolenou ze skupiny zahrnující het, aryl, cykloalkyl nebo NR^5R^6 .

13. Sloučenina podle kteréhokoli z předcházejících nároků která má stereochemické uspořádání znázorněné vzorcem (IB) uvedeným níže.



14. Sloučenina podle kteréhokoli z předcházejících nároků kde R^1 znamená H, nebo CO_2CH_3 .
15. Sloučenina podle kteréhokoli z nároků 1 až 6 a 8 až 14 kde R^2 znamená skupinu ze skupiny zahrnující H, halogen, C_{1-6} alkyl případně substituovaný jedním nebo více substituenty znamenajícími skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující halogen a C_{3-7} cykloalkyl, nebo C_{1-6} alkoxy případně substituovaný jednou nebo více C_{3-7} cykloalkylovými skupinami.
16. Sloučenina podle kteréhokoli z nároků 1 až 6 a 8 až 14 kde R^3 znamená skupinu ze skupiny zahrnující H, halogen, C_{1-6} alkyl případně substituovaný jedním nebo více substituenty znamenajícími skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující halogen a C_{3-7} cykloalkyl, nebo C_{1-6} alkoxy případně substituovaný jednou nebo více C_{3-7} cykloalkylovými skupinami.
17. Sloučenina podle kteréhokoli z předcházejících nároků kde R^4 znamená H nebo CH_3 .
18. Sloučenina podle kteréhokoli z předcházejících nároků kde A znamená $(\text{CH}_2)_4$.
19. Sloučenina podle kteréhokoli z předcházejících nároků kde G znamená C_{2-4} alkylovou nebo C_{2-4} alkenylovou skupinu kde každá tato skupina je terminálně monosubstituovaná skupinou NR^5R^6 .
20. Sloučenina podle kteréhokoli z nároků 1 až 6 a 8 až 19 kde R^2 znamená skupinu ze skupiny zahrnující H, halogen, C_{1-4} alkyl případně substituovaný jedním nebo více substituenty znamenajícími skupinu ze skupiny zahrnující halogen a C_{1-4} alkoxy.
21. Sloučenina podle kteréhokoli z nároků 1 až 6 a 8 až 20 kde

R^3 znamená skupinu ze skupiny zahrnující H, halogen, C_{1-4} alkyl případně substituovaný jedním nebo více substituenty znamenajícími skupinu ze skupiny zahrnující halogen a C_{1-4} alkoxy.

22. Sloučenina podle kteréhokoli z předcházejících nároků kde G znamená C_{2-4} alkylovou nebo C_{2-4} alkenylovou skupinu kde každá tato skupina je terminálně substituovaná skupinou NR^5R^6 kde R^5 a R^6 každý nezávisle znamená H nebo C_{1-6} alkyl, nebo společně s atomem dusíku ke kterému jsou připojené tvoří 5- až 7-členný kruh případně obsahující další heterocyklickou část zvolenou ze skupiny zahrnující NR^7 nebo O, kde uvedený kruh je případně substituovaný až 3 substituenty které znamenají skupinu nezávisle zvolenou ze skupiny zahrnující C_{1-6} alkyl a C_{1-6} alkoxy, a kde R^7 znamená skupinu ze skupiny zahrnující H, C_{1-6} alkyl, COR^8 nebo COR^9R^{10} .

23. Sloučenina podle kteréhokoli z nároků 1 až 6 a 8 až 22, kde R^2 znamená H, F, I, Br, Cl CH_3 , C_2H_5 , $CH_2CH(CH_3)_2$, CF_3 , OCH_3 nebo $OCH(CH_3)_2$.

24. Sloučenina podle kteréhokoli z nároků 1 až 6 a 8 až 23, kde R^3 znamená H, F, I, Br, Cl CH_3 , C_2H_5 , $CH_2CH(CH_3)_2$, CF_3 , OCH_3 nebo $OCH(CH_3)_2$.

25. Sloučenina podle kteréhokoli z předcházejících nároků kde G znamená $(CH_2)_mNR^5R^6$, kde m znamená 2, 3 nebo 4 a R^5 a R^6 každý znamenají H nebo společně s atomem dusíku ke kterému jsou připojené tvoří 6-členný kruh případně obsahující další heterocyklickou část v poloze 4- vzhledem ke kruhovému atomu dusíku přímo připojenému ke skupině $(CH_2)_m$, kde tato heterocyklická část je zvolená ze skupiny zahrnující NH, $NCOCH_3$, NCH_3 , $NCONHCH(CH_3)_2$, nebo O, a kde uvedený kruh je

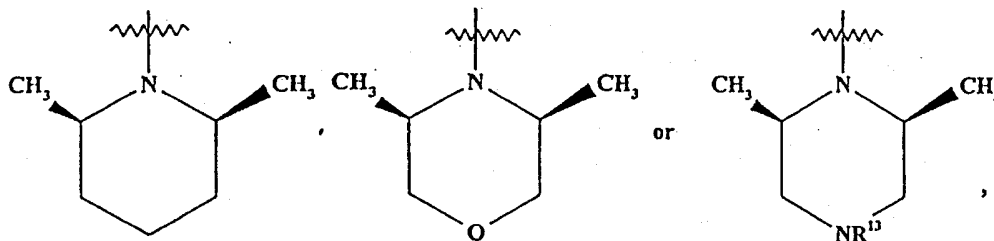
případně substituovaný až 2 substituenty CH_3 na atomech kruhu sousedícími s kruhovým atomem dusíku přímo připojeným ke skupině $(\text{CH}_2)_m$.

26. Sloučenina podle kteréhokoli z předcházejících nároků kde R^2 znamená H, F, Cl, Br, I nebo CF_3 .

27. Sloučenina podle kteréhokoli z předcházejících nároků kde R^3 znamená H, F, Cl, Br, I nebo CF_3 .

28. Sloučenina podle kteréhokoli z předcházejících nároků kde G znamená $(\text{CH}_2)_2\text{NR}^5\text{R}^6$, kde R^5 a R^6 každý znamenají H nebo společně s atomem dusíku ke kterému jsou připojené tvoří 6-členný kruh případně obsahující další heterocyklickou část v poloze 4- vzhledem ke kruhovému atomu dusíku přímo připojenému ke skupině $(\text{CH}_2)_m$, kde tato heterocyklická část je zvolená ze skupiny zahrnující NH, NCOCH_3 , NCH_3 , $\text{NCONHCH}(\text{CH}_3)_2$, nebo O, a kde uvedený kruh je případně substituovaný až 2 substituenty CH_3 na atomech kruhu sousedícími s kruhovým atomem dusíku přímo připojeným ke skupině $(\text{CH}_2)_m$.

29. Sloučenina podle kteréhokoli z předcházejících nároků, kde G znamená $(\text{CH}_2)_2\text{NR}^5\text{R}^6$ kde NR^5R^6 znamená skupinu ze skupiny zahrnující piperidino, morfolino a piperazino,



kde R^{13} znamená H, COCH_3 , CH_3 nebo $\text{CONHCH}(\text{CH}_3)_2$.

30. Sloučenina podle nároku 1, kde substituenty X, A, D, E, G, R¹, R², R³ a R⁴ mají význam uvedený v příkladech provedení vynálezu a stereochemické uspořádání podle nároku 13.

31. Sloučenina podle nároku 1 kterou je sloučenina zvolená ze sloučenin uvedených v příkladech provedení vynálezu a její sole a solváty.

32. Sloučenina podle nároku 1 kterou je sloučenina zvolená ze sloučenin podle příkladů 3, 10, 11, 12, 16, 17, 18, 19, 20, 22, 27 a 31 a její sole a solváty.

33. Farmaceutická kompozice v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje sloučeninu podle kteréhokoli z předcházejících nároků společně s farmaceuticky přijatelnou přísadou, ředidlem nebo nosičem, a případně také obsahuje další neurotropní prostředek.

34. Sloučenina nebo kompozice podle kteréhokoli z předcházejících nároků pro použití jako léčivo.

35. Použití sloučeniny podle kteréhokoli z nároků 1 až 32, bez dalších výhrad, pro přípravu léčiva pro léčbu degenerace neuronů.

36. Použití sloučeniny podle kteréhokoli z nároků 1 až 32, bez dalších výhrad, nebo kompozice obsahující uvedenou sloučeninu, pro přípravu léčiva podporujícího regeneraci neuronů a jejich růst.

37. Použití sloučeniny podle kteréhokoli z nároků 1 až 32, bez dalších výhrad, pro přípravu léčiva pro léčbu neurologické choroby nebo poruchy jako je neurodegenerativní choroba.

38. Použití podle nároku 37, kde uvedená neurologická choroba nebo porucha patří mezi chorobu nebo poruchu ze skupiny zahrnující senilní demenci (Alzheimerova choroba) a další demence, amyotrofickou laterální sklerózu a další formy chorob motorických neuronů, Parkinsonovu chorobu, Huntingtonovu chorobu, neurologické deficity spojené s mrtvicí, všechny formy degenerativní choroby působící na centrální a periferní nervový systém (například atrofie cerebella/mozkového kmene, syndromy progresivní ataxie), všechny formy svalové dystrofie, progresivní svalové atrofie, progresivní bulbární muskulární atrofie, somatické nebo traumatické poškození centrálního nebo periferního nervového systému (například míchy), syndromy herniální, rupturální nebo prolapsové intervertebrální diskopatie, cervikální spondylózu, choroby plexu, syndromy hrudního výstupu, všechny formy periferní neuropatie (jak diabetické tak nediabetické), trigeminální neuralgii, glosofaryngeální neuralgii, Bell's Palsy, všechny formy chorob souvisejících s autoimunitním poškozením které vedou k poškození centrálního nebo periferního nervového systému (například roztroušená skleróza, myasthenia gravis, Guillainův-Barrého syndrom), choroby nervového systému související s AIDS, dapsonské tiky, bulbární a retrobulbární afekce optického nervu (například retinopatie a retrobulbární neuritis), poškození sluchu jako je tinitus, a choroby vyvolané priony.

39. Použití podle nároku 38, kde neurologická choroba nebo porucha je senilní demence (Alzheimerova choroba) nebo jiná demence, amyotrofická laterální skleróza nebo jiná forma chorob motorických neuronů, Parkinsonova choroba, Huntingtonova choroba, neurologické deficity spojené s mrtvicí, somatické nebo traumatické poškození centrálního

nebo periferního nervového systému (například míchy),
periferní neuropatie (buď diabetická nebo nediabetická),
roztroušená skleróza nebo postižení sluchu jako je tinitus.

40. Způsob léčby degenerace neuronů člověka, který zahrnuje terapii postiženého jedince účinným množstvím sloučeniny podle kteréhokoli z nároků 1 až 32, jako takové, nebo kompozice podle nároku 33.

41. Způsob léčby člověka podporující regeneraci neuronů a jejich růst, který zahrnuje terapii postiženého jedince účinným množstvím sloučeniny podle kteréhokoli z nároků 1 až 32, jako takové, nebo kompozice podle nároku 33.

42. Způsob léčby člověka trpícího neurologickou chorobou nebo chorobou jako je neurodegenerativní choroba, který zahrnuje terapii postiženého jedince účinným množstvím sloučeniny podle kteréhokoli z nároků 1 až 32, jako takové, nebo kompozice podle nároku 33.

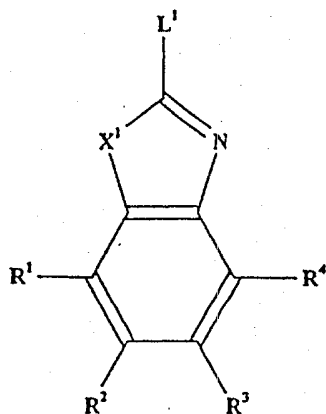
43. Způsob léčby podle nároku 42, kde neurologická choroba nebo porucha je ze skupiny zahrnující senilní demenci (Alzheimerova choroba) a další demence, amyotrofickou laterální sklerózu a další formy chorob motorických neuronů, Parkinsonovu chorobu, Huntingtonovu chorobu, neurologické deficity spojené s mrtvicí, všechny formy degenerativní choroby působící na centrální a periferní nervový systém (například atrofie cerebella/mozkového kmene, syndromy progresivní ataxie), všechny formy svalové dystrofie, progresivní svalové atrofie, progresivní bulbární muskulární atrofie, somatické nebo traumatické poškození centrálního nebo periferního nervového systému (například míchy), syndromy herniální, rupturální nebo prolapsové intervertebrální

diskopatie, cervikální spondylózu, choroby plexu, syndromy hrudního výstupu, všechny formy periferní neuropatie (jak diabetické tak nediabetické), trigeminální neuralgii, glosfaryngeální neuralgii, Bell's Palsy, všechny formy chorob souvisejících s autoimunitním poškozením které vedou k poškození centrálního nebo periferního nervového systému (například roztroušená skleróza, myasthenia gravis, Guillainův-Barrého syndrom), choroby nervového systému související s AIDS, dapsonské tiky, bulbární a retrobulbární afekce optického nervu (například retinopatie a retrobulbární neuritis), poškození sluchu jako je tinitus, a choroby vyvolané priony.

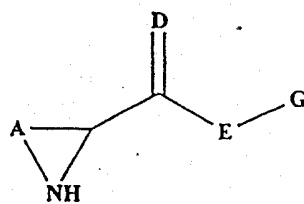
44. Způsob léčby podle nároku 43, kde neurologická choroba nebo porucha je senilní demence (Alzheimerova choroba) nebo jiná demence, amyotrofická laterální skleróza nebo jiné formy chorob motorických neuronů, Parkinsonova choroba, Huntingtonova choroba, neurologické deficity spojené s mrtvicí, somatické nebo traumatické poškození centrálního nebo periferního nervového systému (například míchy), periferní neuropatie (buď diabetická nebo nediabetická), roztroušená skleróza nebo postižení sluchu jako je tinitus.

45. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce (I) nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo jejího solvátu podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje reakci sloučeniny obecného vzorce (II) (včetně polohových isomerů (IIA) tam kde to připadá v úvahu) uvedeného níže , kde X^1 znamená O, S, N(C₁₋₆alkyl) nebo N(APG), kde "APG" znamená chránící skupinu aminoskupiny, kterou je možné snadno odstranit a získat tak odpovídající NH sloučeninu, a L^1 znamená vhodnou odštěpitelnou skupinu jako je Cl, Br, I, SH, SCH₃,

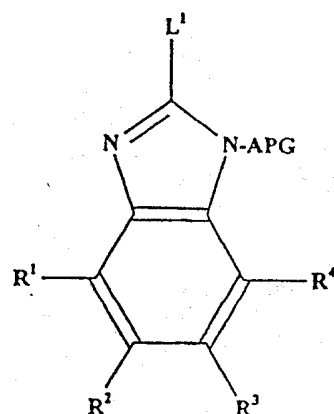
SO_2CH_3 , SO_2CF_3 , OSO_2CH_3 , nebo OSO_2CF_3 , se sloučeninou obecného vzorce (III):



(II)



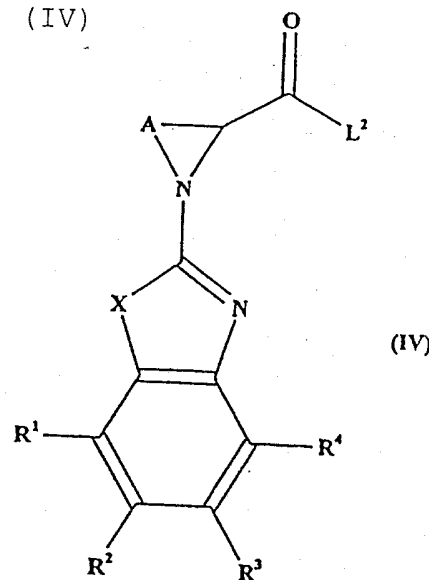
(III)



(IIA)

kde pokud není uvedeno jinak, substituenty mají význam podle nároku 1.

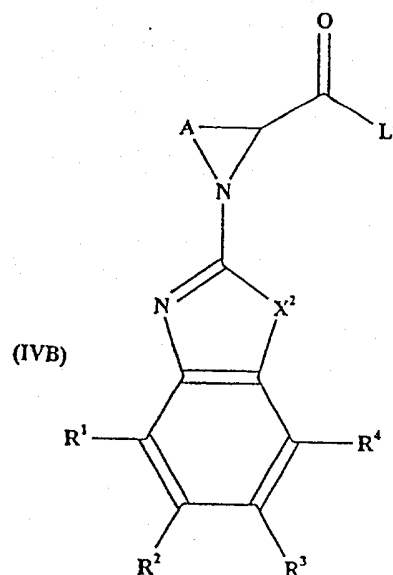
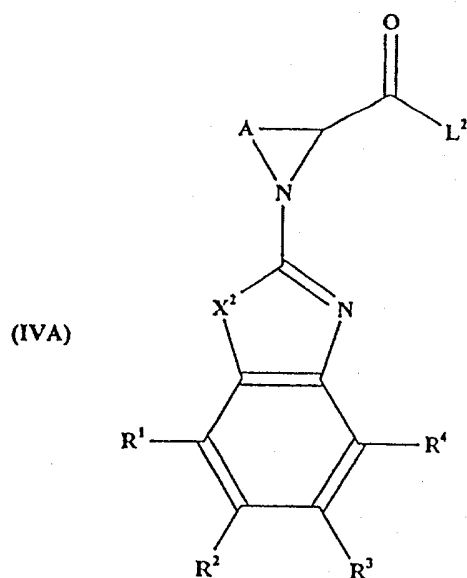
46. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce (I) nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo jejího solvátu podle nároku 1, kde X znamená O nebo S, D znamená O a E znamená O, S, NH nebo $\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{alkyl})$, v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje reakci sloučeniny obecného vzorce (IV)



(IV)

kde X znamená O nebo S, L^2 znamená vhodnou odštěpitelnou skupinu jako je azid, mesylát, tosylát, OH, Cl, Br, I atd., včetně skupiny COL^2 tvořící vhodný aktivovaný ester, se sloučeninou G-E-H nebo její soli.

47. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce (I) nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo jejího solvátu podle nároku 1, kde X znamená NH, v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje reakci sloučeniny obecného vzorce (IVA) nebo (IVB)

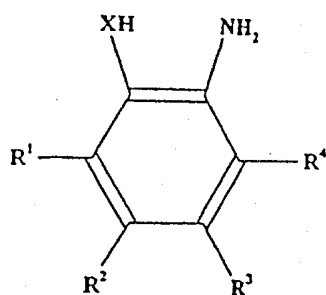


kde X^2 znamená N-APG, a kde L^2 znamená vhodnou odštěpitelnou skupinu jako je azid, mesylát, tosylát, OH, Cl, Br, I atd., včetně skupiny COL^2 tvořící vhodný aktivovaný ester, se sloučeninou G-E-H nebo její soli.

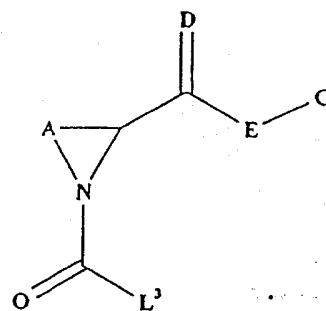
48. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce (I) nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo jejího solvátu podle nároku 1, kde E znamená $CR^{11}R^{12}$, v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje reakci sloučeniny obecného vzorce (IV), (IVA) nebo (IVB) podle nároku 46 a 47 s organokovovou sloučeninou obecného vzorce $M_nCR^{11}R^{12}G$.

49. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce (I) nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo jejího solvátu podle nároku 1, kde D znamená S, v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje reakci odpovídající sloučeniny vzorce (I) kde D znamená O se sirným nukleofilním prostředkem.

50. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce (I) nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo jejího solvátu podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje reakci sloučeniny obecného vzorce (V) se sloučeninou obecného vzorce (VI):



(V)



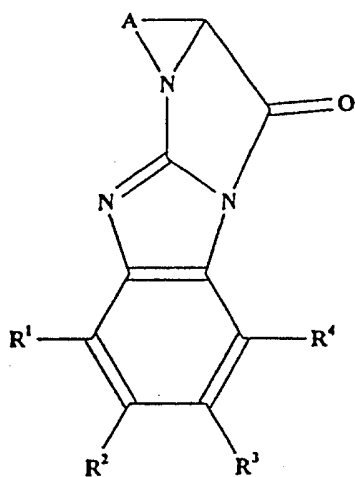
(VI)

kde L^3 je vhodná odštěpitelná skupina jako je Cl, Br, nebo I.

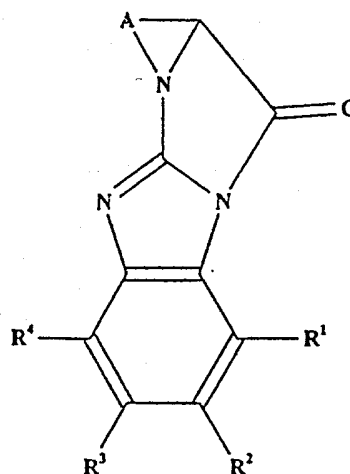
51. Sloučenina obecného vzorce (IV) podle nároku 46 nebo její sůl.

52. Sloučenina obecného vzorce (IVA) nebo (IVB) podle nároku 47 nebo její sůl.

53. Sloučenina obecného vzorce (IVC) nebo (IVD):



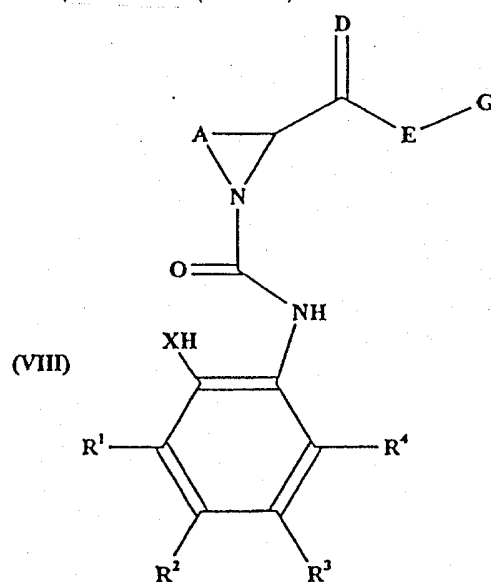
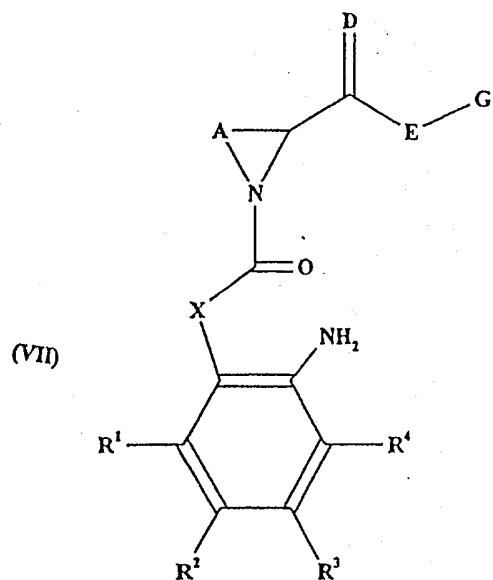
(IVC)



(IVD)

nebo její sůl.

54. Sloučenina obecného vzorce (VII) nebo (VIII):



kde uvedené substituenty mají význam podle nároku 1, nebo její sůl.