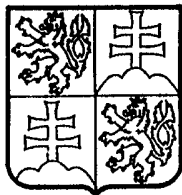


ČESKÁ A SLOVENSKÁ  
FEDERATIVNÍ  
REPUBLIKA  
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD  
PRO VYNÁLEZY

# ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(21) 01623-91.Q

(13) A3

(22) 30.05.91

(32) 31.05.90

(31) 90/531265

(33) US

(40) 19.02.92

5(51) C 07 D 211/56,  
213/74,  
405/12,  
401/12,  
409/12  
//(C 07 D 401/12,  
211:56,  
213:74,  
215:00,  
213:02),  
C 07 D 405/12,  
211:56,  
213:74,

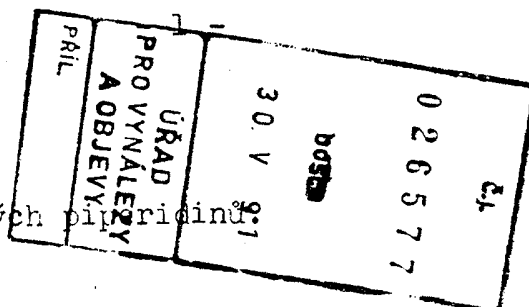
(71) PEIZER INC., New York, New York, US

(72) Godek Dennis M., Connecticut, Connecticut, US  
Rosen Terry J., East Lyme, Connecticut, US

(54) Způsob přípravy substituovaných piperidinů

(57) Postup přípravy a rezoluce substituovaných piperidinů obecného vzorce I, ve kterém je substituent  $R^1$  arylová skupina, heteroarylová skupina nebo cykloalkylová skupina, které mohou být případně substituovány, a  $R^2$  je thienylová, benzhydroylová, naftylová nebo fenylová skupina, při kterém se do reakce uvádí sloučenina obecného vzorce IV, ve které  $R^2$  má stejný výše uvedený význam, buďto se sloučeninou  $R^1COX$ , kde X je odštěpitelná skupina, kdy potom následuje zpracování takto získaného amidu s redukčním činidlem, nebo se sloučeninou  $R^1CHO$  v přítomnosti redukčního činidla, nebo se sloučeninou  $R^1CH_2X$ , za vzniku sloučeniny obecného vzorce II, přičemž potom se tato sloučenina redukuje. Do rozsahu uvedeného vynálezu rovněž náleží sloučeniny odvozené stejně tak jako nové meziprodukty tohoto postupu v tomto postupu použité.

Způsob přípravy substituovaných piperidinů



### Oblast techniky

Vynález se týká způsobu přípravy a rezoluce substituovaných piperidinů a sloučenin odvozených od těchto substituovaných piperidinů, a rovněž se týká nových meziproduktů, používaných při tomto postupu.

### Dosavadní stav techniky

Substituované piperidiny a sloučeniny odvozené od těchto substituovaných piperidinů, které je možno připravit postupem podle uvedeného vynálezu, představují receptorové protilátky látky P a z tohoto důvodu jsou použitelné při léčení nemocí vyvolaných přebytkem látky P.

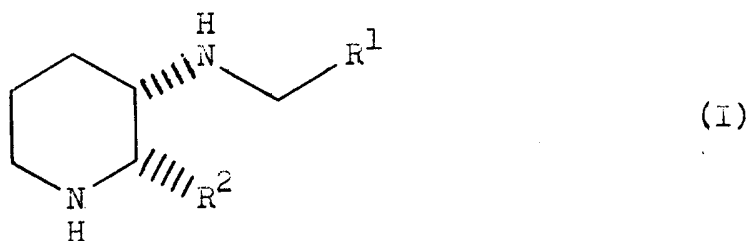
Tato látka P představuje v přírodě se vyskytující undekapeptid, který náleží do tachykininové skupiny peptidů, které jsou známé svým rychlým stimulačním účinkem na tkáň hladkého svalstva. Konkrétně je možno uvést, že tato látka P představuje farmakologicky aktivní neuropeptid, který je produkován u savců (příčemž tato látka byla původně izolována ze střev), příčemž tato látka ovlivňuje charakteristickou sekvenci aminokyselin, což bylo ilustrováno D.F. Veberem a kol., v patentu Spojených států amerických č. 4 680 283. Široké zapojení této látky P a jiných tachykininů v patofyziologických procesech probíhajících při různých četných nemocích bylo v dosavadním stavu techniky velice obsažně popsáno a dokumentováno. Například je možno uvést, že o látce P bylo prokázáno, že je zapojena do procesu zprostředkovávání, resp. přenosu, bolesti nebo migrény [viz B.E.B. Sandberg a kol., Journal

of Medicinal Chemistry, Vol. 25, str. 1009 (1982)\_7, a rovněž tak bylo prokázáno, že je tato látka zapojena do procesů způsobujících poruchy v centrálním nervovém systému, jako jsou například stavy úzkosti a schizofrenie, dále do procesů způsobujících respirační a zánětová onemocnění, jako je například astma a revmatoidní artritida, resp. se podílí na revmatocích onemocněních, jako je například zánět tkáně a poruchy zažívacího ústrojí a onemocnění vznikající v zažívacím ústrojí, jako je například vředovitá kolitida a Crohnova nemoc, atd. (viz. Dr. Regoli "Trends in Cluster Headache", editor F. Sicuteri a kol., Elsevier Scientific Publishers, Amsterdam, 1987, str. 85-95) .

Substituované piperidiny a odvozené sloučeniny od těchto substituovaných piperidinů, které jsou připravovány postupem podle uvedeného vynálezu jsou chráněny v PCT patentové přihlášce PCT/US 90/00116 , podané 4. ledna 1990 a souvisící s postupem podle uvedeného vynálezu.

### Podstata vynálezu

Vynález se týká způsobu přípravy sloučenin obecného vzorce I



ve kterém znamená :

$R^1$  arylovou skupinu vybranou ze skupiny zahrnující indanylovou skupinu, fenylovou skupinu a naftylovou skupinu ;

dále heteroarylovou skupinu vybranou ze skupiny zahrnující thienylovou skupinu, furylovou skupinu, pyridylovou skupinu a chinolylovou skupinu; a dále cykloalkylové skupiny obsahující 5 až 7 atomů uhlíku, přičemž jeden z těchto atomů uhlíku může být případně nahražen atomem dusíku, kyslíku nebo síry ;

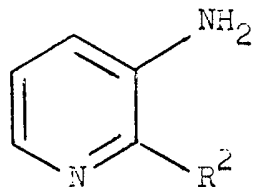
přičemž každý z uvedených arylových skupin a heteroarylových skupin může být případně substituována jedním nebo více substituenty a uvedená cykloalkylová skupina obsahující 3 až 7 atomů uhlíku může být případně substituována jedním nebo dvěma substituenty, přičemž tyto substituenty jsou nezávisle vybrány ze skupiny zahrnující atomy halogenu, nitroskupinu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkoxykupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, trifluormethylou skupinu, aminovou skupinu, alkylaminovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku,

$\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{-NHCH} \end{array}$  a  $\begin{array}{c} \text{C} \\ || \\ \text{-NHC-alkyl} \end{array}$  kde v alkylové části je 1 až 6 atomů uhlíku ,

kde uvedené dusíkové atomy v uvedené aminoskupině a alkylaminoskupině obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku mohou být případně chráněny vhodnou chránicí skupinou ; a

$R^2$  představuje thienylovou skupinu, benzhydrylovou skupinu, naftylovou skupinu nebo fenylovou skupinu, případně substituovanou jedním až třemi substituenty nezávisle vybranými ze skupiny zahrnující atom chloru, bromu, fluoru, jodu, alkylové skupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkoxykupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku a trifluormethylou skupinu , přičemž podstata tohoto postupu spočívá v tom, že zahrnuje :

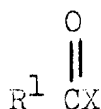
(a) reakci sloučeniny obecného vzorce IV



(IV)

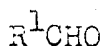
ve kterém má substituent R<sup>2</sup> již shora uvedený význam ,  
buďto

(I) se sloučeninou obecného vzorce



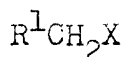
ve kterém má R<sup>1</sup> jižshora uvedený význam, a  
X je odštěpitelná skupina (jako je například  
atom chloru, bromu, jodu nebo imidazol),  
přičemž potom následuje zpracovávání takto vzniklého amidu  
redukčním činidlem ,

(II) se sloučeninou obecného vzorce

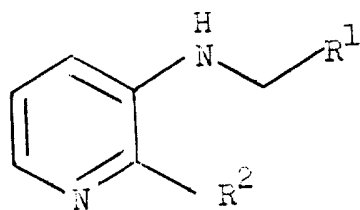


ve kterém R<sup>1</sup> má stejný význam jako je uvedeno shora,  
v přítomnosti redukčního činidla,  
nebo

(III) se sloučeninou obecného vzorce



ve kterém má R<sup>1</sup> již shora uvedený význam, a  
X je odštěpitelná skupina (jako je například  
atom chloru, bromu, jodu, mesylátová skupina nebo tosylátová  
skupina) ,  
za vzniku sloučeniny obecného vzorce II



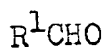
(II)

ve kterém mají substituenty  $R^1$  a  $R^2$  již shora uvedený význam, přičemž potom následuje

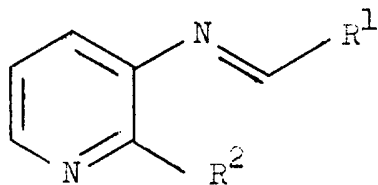
(b) redukce takto získané sloučeniny obecného vzorce II .

Sloučeniny obecného vzorce I mají chirální centra a z tohoto důvodu existují v různých enantiomerních formách. Do rozsahu výše uvedeného obecného vzorce I , jak bylo uvedeno výše, náleží všechny optické isomery těchto sloučenin a směsi těchto látek.

Do rozsahu uvedeného vynálezu rovněž náleží postup přípravy sloučenin obecného vzorce I , který byl již definován výše, a ve kterém mají substituenty  $R^1$  a  $R^2$  již shora uvedený význam, jehož podstata spočívá v tom, že se do reakce uvádí sloučenina obecného vzorce IV, který je uveden výše, a ve kterém substituent  $R^2$  má již shora uvedený význam, se sloučeninou obecného vzorce



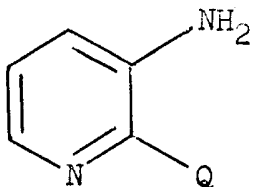
ve kterém má  $R^1$  již shora uvedený význam, v přítomnosti vysoušedla nebo se v tomto případě použije zařízení konstruované na odstraňování vznikající vody azeotropickým způsobem, přičemž vzniká iminová sloučenina obecného vzorce :



ve kterém mají  $\text{R}^1$  a  $\text{R}^2$  již shora uvedený význam ,  
přičemž potom následuje buďto redukce této iminové sloučeniny  
za pomoci vodíku, přičemž tímto způsobem vznikne přímo slou-  
čenina obecného vzorce I , nebo se tato iminová sloučenina  
uvádí do reakce s redukčním činidlem za vzniku sloučeniny  
obecného vzorce II , který byl již uveden výše, a ve kterém  
mají substituenty  $\text{R}^1$  a  $\text{R}^2$  již shora uvedený význam,  
a potom se do reakce uvádí sloučenina obecného vzorce II  
s redukčním činidlem, přičemž vznikne sloučenina obecného  
vzorce I .

Do rozsahu uvedeného vynálezu rovněž náleží pos-  
tup přípravy sloučeniny obecného vzorce II , který je uveden  
výše , a ve kterém má substituent  $\text{R}^1$  stejný význam jako je  
uveďeno výše, přičemž podstata tohoto postupu spočívá  
v tom, že se

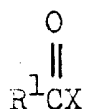
(a) do reakce uvádí sloučenina obecného vzorce V



(V)

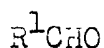
ve kterém znamená  $\text{Q}$  atom vodíku, chloru, fluoru, bromu  
nebo jodu,  
buďto

(1) se sloučeninou obecného vzorce



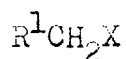
ve kterém má  $\text{R}^1$  stejný význam jako je uvedeno shora, a  $\text{X}$  je odštěpitelná skupina (jako je například atom chloru, bromu, jodu nebo imidazol), přičemž potom následuje zpracovávání takto získaného amidu s redukčním činidlem,

(II) se sloučeninou obecného vzorce

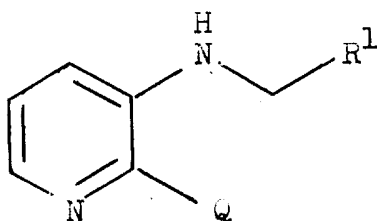


ve kterém má substituent  $\text{R}^1$  stejný význam jako je uvedeno shora, v přítomnosti redukčního činidla, nebo

(III) se sloučeninou obecného vzorce



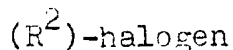
ve kterém znamená  $\text{R}^1$  stejný substituent jako je uvedeno shora, a  $\text{X}$  je odštěpitelná skupina (jako je například atom chloru, bromu, jodu, mesylátová skupina nebo tosylátová skupina), za vzniku sloučeniny obecného vzorce III



(III)

ve kterém mají  $\text{R}^1$  a  $\text{Q}$  již shora uvedený význam, a potom následuje

(b) reakce takto získané sloučeniny obecného vzorce III se sloučeninou

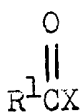


ve které má  $R^2$  již shora uvedený význam, a halogen představuje atom chloru, fluoru, bromu a jodu, v přítomnosti katalyzátoru na bázi přechodného kovu nebo s organokovovou sloučeninou obsahující substituent  $R^2$ , jako je například  $(R^2)$ -magneziumhalogenid nebo  $(R^2)$ -lithium, ve kterých substituent  $R^2$  má již shora uvedený význam a halogenid představuje atom chloru, fluoru, bromu nebo jodu.

Do rozsahu uvedeného vynálezu rovněž náleží postup převedení sloučeniny obecného vzorce V, který je uveden výše, a ve kterém substituent Q má již shora uvedený význam, na sloučeninu obecného vzorce II, který je znázorněn rovněž ve shora uvedeném textu, a ve kterém má substituent  $R^1$  již shora uvedený význam, přičemž podstata tohoto postupu spočívá v tom, že zahrnuje následující stupně :

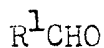
(a) adici skupiny  $-\text{CH}_2\text{R}^1$ , ve které má substituent  $R^1$  již shora uvedený význam, na aminoskupinu, což se provede buďto

(I) reakcí se sloučeninou obecného vzorce



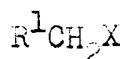
ve kterém  $R^1$  má stejný význam jako bylo uvedeno shora, a X je odštěpitelná skupina (jako je například atom chloru, bromu, jodu, nebo imidazolová skupina), přičemž potom následuje zpracovávání takto získaného amidu redukčním činidlem,

(II) reakcí se sloučeninou obecného vzorce



ve kterém substituent  $R^1$  má stejný význam jako bylo uvedeno shora,  
v přítomnosti redukčního činidla,  
nebo

(III) reakcí se sloučeninou obecného vzorce



ve kterém má  $R^1$  již shora uvedený význam, a  
 $X$  je odštěpitelná skupina (jako je například atom chloru, bromu, jodu, mesylátová skupina nebo tosylátová skupina) ,  
a potom následuje

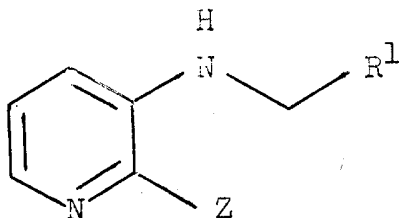
(b) nahrazení substituentu  $Q$  substituentem  $R^2$  , což se provede reakcí takto získané sloučeniny s organokovovou sloučeninou obsahující substituent  $R^2$  , jako je například  $(R^2)$ -magnesiumbromid nebo  $(R^2)$ -lithium, nebo s  $(R^2)$ -halogenidem, ve kterém je atom halogenu atom chloru, fluoru, bromu nebo jodu ;  
nebo se provedou oba uvedené reakční stupně (a) a (b) v opačném pořadí.

Do rozsahu uvedeného vynálezu rovněž náleží postup přípravy sloučeniny obecného vzorce I , který je znázorněn výše , a ve kterém mají substituenty  $R^1$  a  $R^2$  stejný význam jako je uvedeno shora , přičemž podstata tohoto postupu spočívá v tom, že se do reakce uvádí sloučeniny obecného vzorce III , který byl již uveden výše, a ve kterém mají substituenty  $R^1$  a  $Q$  již shora uvedený význam, s  $R^2$ -halogenidem, , ve kterém má substituent  $R^2$  již shora uvedený význam a halogen představuje atom chloru, atom fluoru, atom bromu nebo atom jodu, v přítomnosti přechodného kovu jako katalyzátoru, nebo s organokovovou sloučeninou obsahující substituent  $R^2$  , jako je například  $(R^2)$ -magnesiumbromid nebo  $(R^2)$ -lithium , kde  $R^2$  má již shora uvedený význam, přičemž se získá sloučenina obecného vzorce II ,

která je znázorněna výše, a ve kterém substituenty  $R^1$  a  $R^2$  mají shora uvedený význam, přičemž potom následuje redukce sloučeniny obecného vzorce II, získané tímto způsobem.

Do rozsahu uvedeného vynálezu rovněž náleží postup přípravy enantiomeru sloučeniny obecného vzorce I, která má celkovou stereochemickou strukturu znázorněnou výše představující obecný vzorec I, ve kterém má substituent  $R^1$  již shora uvedený význam, a podstata tohoto postupu spočívá v tom, že se do reakce uvádí racemická směs uvedené sloučeniny s (R)-(-)-mandlovou kyselinou ve vhodném organickém inertním reakčním rozpouštědle, přičemž toto rozpouštědlo se potom odstraní odfiltrováním a takto získaná sůl se zpracuje vhodnou bazickou sloučeninou.

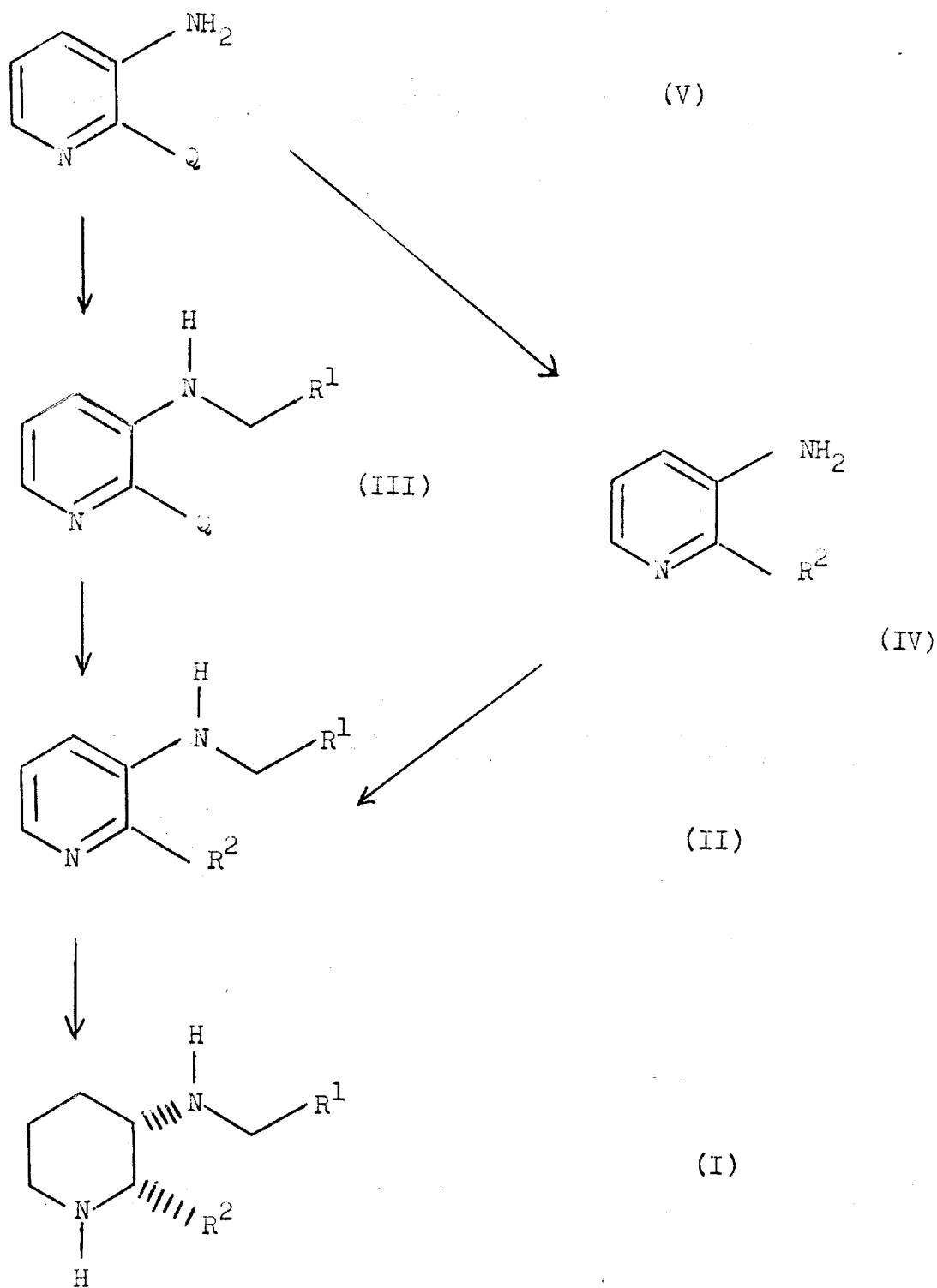
Do rozsahu uvedeného vynálezu rovněž náleží sloučeniny obecného vzorce



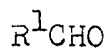
ve kterém má  $R^1$  již shora uvedený význam, a Z představuje substituent  $R^2$  nebo Q, přičemž  $R^2$  a Q mají stejný význam jako bylo uvedeno shora.

Uvedené postupy a produkty takto získané, které náleží do rozsahu uvedeného vynálezu, budou v dalším ilustrovány následujícím reakčním schématem. Pokud nebude jinak výslovně uvedeno mají v dále uvedeném reakčním schématu a v diskuzi, která je uvedena dále, obecné vzorce I, II, III, IV a V a substituenty  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , Q, X a halogen stejný význam jako bylo uvedeno shora.

Reakční schema :

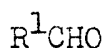


Výše uvedená reakce sloučeniny obecného vzorce IV se sloučeninou obecného vzorce

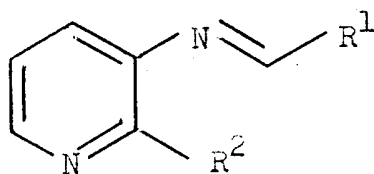


za účelem přípravy sloučeniny obecného vzorce II se obvykle provádí v přítomnosti redukčního činidla, jako je například kyanoborohydrid sodný, triacetoxyborohydrid sodný, borohydrid sodný, vodík a kovový katalyzátor, zinek a kyselina chlorovodíková, nebo kyselina mravenčí, přičemž tato reakce se obvykle provádí při teplotě pohybující se v rozmezí od  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$  do asi  $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Mezi výhodná inertní reakční rozpouštědla, která jsou vhodná k provedení této reakce, je možno zařadit nižší alkoholy (jako je například methanol, ethanol a isopropanol), kyselina octová a tetrahydrofuran (THF). Ve výhodném provedení podle uvedeného vynálezu se postupuje tak, že jako rozpouštědlo se použije kyselina octová a použitá teplota je asi  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ , přičemž redukčním činidlem je triacetoxyborohydrid sodný.

V alternativním provedení podle uvedeného vynálezu je možno reakci sloučeniny obecného vzorce IV se sloučeninou obecného vzorce

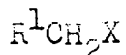


provést v přítomnosti sušícího činidla, nebo za použití zařízení, které je konstruováno tak, aby bylo možno odstranit vznikající vodu azeotropickým způsobem, přičemž se připraví iminová sloučenina obecného vzorce



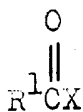
a tato iminová sloučenina se potom uvádí do reakce s redukčním činidlem, jak to již bylo popsáno výše, ve výhodném provedení postupu podle uvedeného vynálezu s triacetoxyborohydridem sodným při přibližně teplotě místnosti. Tento postup přípravy uvedené iminové sloučeniny se obvykle provádí v inertním reakčním rozpouštědle, jako je například benzen, xylen nebo toluen, přičemž nejvýhodnějším inertním reakčním rozpouštědlem je toluen, a tato reakce se provádí obecně při teplotě pohybující se v rozmezí od asi 25 °C do asi 110 °C, přičemž ve výhodném provedení se pracuje při teplotě varu použitého rozpouštědla za použití zpětného chladiče. Mezi výhodné systémy sušící činidlo/rozpouštědlo je možno zařadit chlorid titaničitý/dichlormethan a molekulární síta/tetrahydrofuran. Ve výhodném provedení podle uvedeného vynálezu se používá systému chlorid titaničitý/dichlormethan.

Reakce sloučeniny obecného vzorce IV se sloučeninou obecného vzorce



se obvykle provádí v inertním reakčním rozpouštědle, jako je například dichlormethan nebo tetrahydrofuran, přičemž ve výhodném provedení podle uvedeného vynálezu se používá dichlormethan, a reakční teplota se v případě této reakce pohybuje v rozmezí od asi 0 °C do asi 60 °C, ve výhodném provedení podle vynálezu je tato teplota asi 25 °C.

Reakce sloučeniny obecného vzorce IV se sloučeninou obecného vzorce



se obvykle provádí v inertním reakčním rozpouštědle, jako

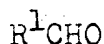
je například tetrahydrofuran (THF) nebo dichlormethan, přičemž tato reakce se obvykle provádí při teplotě pohybující se v rozmezí od asi  $-20^{\circ}\text{C}$  do asi  $60^{\circ}\text{C}$ , ve výhodném provedení podle uvedeného vynálezu se tato reakce provádí v dichlormethanu při teplotě asi  $25^{\circ}\text{C}$ . Redukce výsledné amidové sloučeniny se provádí zpracováním s redukčním činidlem, jako je například borandimethylsulfidový komplex, lithiualuminiumhydrid nebo diisobutylaluminiumhydrid, přičemž tato reakce se provádí v inertním reakčním rozpouštědle, jako je například ethyleter nebo tetrahydrofuran. Reakční teplota se může pohybovat od asi  $0^{\circ}\text{C}$  do asi teploty varu použitého rozpouštědla při použití zpětného chladiče (neboli refluxní teplota). Ve výhodném provedení podle uvedeného vynálezu se tato redukce provádí za použití borandimethylsulfidového komplexu v tetrahydrofuranu (THF) při teplotě asi  $60^{\circ}\text{C}$ .

Redukce pyridinové sloučeniny obecného vzorce II za účelem přípravy odpovídající piperidinové sloučeniny obecného vzorce I se obvykle provádí za použití buďto sodíku v alkoholu, nebo za použití systému lithiualuminiumhydrid/chlorid hlinitý, nebo elektrolytickou redukcí, nebo za použití vodíku v přítomnosti kovového katalyzátoru. Redukce za použití sodíku se obvykle provádí ve vroucím alkoholu, ve výhodném provedení podle vynálezu v butanolu, při teplotě pohybující se v rozmezí od asi  $20^{\circ}\text{C}$  do asi teploty varu použitého rozpouštědla pod zpětným chladičem (refluxní teplota použitého rozpouštědla), přičemž ve výhodném provedení podle uvedeného vynálezu se používá teploty asi  $120^{\circ}\text{C}$ . Redukce za použití systému lithiualuminiumhydrid/chlorid hlinitý se obvykle provádí v etheru, tetrahydrofuranu (THF) nebo v dimethoxyethanu, přičemž ve výhodném provedení se používá etheru, a tato reakce se provádí při teplotě pohybující se v rozmezí od asi  $25^{\circ}\text{C}$  do asi  $100^{\circ}\text{C}$ , ve výhodném provedení podle vynálezu při teplotě asi okolí.

Elektrolytická redukce se provádí ve výhodném provedení při teplotě místnosti, přičemž ovšem je rovněž možno tuto reakci provádět při teplotách pohybujících se v rozmezí od asi 10 °C do asi 60 °C .

Ve výhodném provedení podle uvedeného vynálezu se redukce provádí hydrogenací v přítomnosti kovového katalyzátoru. Mezi vhodné hydrogenační katalyzátory je možno zařadit paladium, platinu, nikl a rhodium. Ve výhodném provedení se jako katalyzátoru pro tuto hydrogenaci používá platina na uhlíku. Reakční teplota se v případě této reakce může pohybovat v rozmezí od asi 10 °C do asi 50 °C , přičemž ve výhodném provedení tohoto postupu se používá teploty asi 25 °C . Tato hydrogenace se obvykle provádí při tlaku pohybujícím se v rozmezí od asi 0,15 MPa do asi 0,4 MPa, přičemž ve výhodném provedení tohoto postupu se používá tlaku asi 0,3 MPa.

Výše uvedená reakce sloučeniny obecného vzorce V se sloučeninou obecného vzorce



za účelem přípravy sloučeniny obecného vzorce III se obvykle provádí v přítomnosti redukčního činidla, jako je například kyanoborohydrid sodný, triacetoxyborohydrid sodný, vodík a kovový katalyzátor, zinek a kyseliny chlorovodíková nebo kyselina mravenčí, přičemž tato reakce se provádí při teplotě pohybující se v rozmezí od asi -60 °C do asi 50 °C . Do skupiny vhodných rozpouštědel k provedení výše uvedené reakce je možno zařadit nižší alkoholy (jako je například methanol, ethanol a isopropanol), dále kyselinu octovou a tetrahydrofuran. Ve výhodném provedení podle uvedeného vynálezu se jako rozpouštědla používá kyselina octová a pracuje se při teplotě asi 25 °C . Ve výhodném provedení se jako redukčního činidla používá v případě této reakce triacetoxy-

borohydrid sodný.

Postup přípravy sloučeniny obecného vzorce I z odpovídající sloučeniny obecného vzorce III se provádí, jak již bylo výše uvedeno, reakcí vhodné sloučeniny obecného vzorce III se sloučeninou obecného vzorce  $(R^2)$ -halogen přičemž tato reakce se provádí v přítomnosti přechodného kovu jako katalyzátoru, nebo s organokovovou sloučeninou obsahující substituent  $R^2$ . V případě provádění reakcí za použití výše uvedené organokovové sloučeniny obsahující substituent  $R^2$  je použití uvedeného přechodného kovu jako katalyzátoru pouze případně, to znamená není nutné. Jako příklad vhodných organických sloučenin obsahujících substituent  $R^2$  je možno uvést  $(R^2)$ -magnesiumbromid a  $(R^2)$ -lithium. Tato reakce se obvykle provádí v inertoním reakčním rozpouštědle v přítomnosti katalyzátoru, jako je například nikl, měď nebo paladium, přičemž teplota této reakce se pohybuje v rozmezí od asi  $0^\circ\text{C}$  do asi  $60^\circ\text{C}$ , přičemž ve výhodném provedení tohoto postupu se používá teploty asi  $25^\circ\text{C}$ . Jako příklad inertoního reakčního rozpouštědla, které je možno použít pro výše uvedenou reakce, je možno uvést tetrahydrofuran (THF), ether a toluen. Ve výhodném provedení podle uvedeného vynálezu se jako rozpouštědla používá tetrahydrofuran a jako katalyzátoru se ve výhodném provedení tohoto postupu používá chlorid  $\text{[1,2-bis-(difenylfosfin)ethan]}$ -nikelnatý.

Rezoluce neboli rozštěpení racemické směsi sloučeniny obecného vzorce I za účelem přípravy (+) enantiomeru této sloučeniny se obvykle provádí za použití methanolu, ethanolu nebo isopropanolu jako inertoního organického reakčního rozpouštědla, přičemž ve výhodném provedení podle uvedeného vynálezu se používá isopropanol. Ve výhodném provedení podle uvedeného vynálezu se tato rezoluce neboli rozštěpení na optické enantiomery provádí tak, že se spojí racemická

směs obsahující sloučeninu obecného vzorce I s (R)-(-)-mandlovou kyselinou v isopropanolu, přičemž tato směs se potom promíchává za vzniku opticky obohacené sraženiny obsahující sůl kyseliny mandlové. Tato opticky obohacená sraženina se potom rekrystaluje dvakrát z isopropanolu, přičemž potom se takto získaná rekrystalovaná sraženina převede na volnou bázi opticky čisté sloučeniny obecného vzorce I, což se provede tak, že se rozdělí mezi dichlormethan a vodnou bazickou látku, jako je například vodný roztok hydroxidu sodného, hydrogenuhličitanu sodného a hydrogenuhličitanu draselného, přičemž ve výhodném provedení podle vynálezu se používá hydroxid sodný, nebo je možno provést tento stupeň promíchávání alkoholického roztoku uvedené soli s bazickou iontovýmennou pryskyřicí. Takto získanou volnou bázi, která se rozpustí v methylenchloridu, je potom možno převést na odpovídající sůl s kyselinou chlorovodíkovou. Oddělení takto získaného mandelátu je možno provést při teplotách pohybujících se v rozmezí od asi 0 °C do asi 40 °C. Ve výhodném provedení podle vynálezu se používá k oddělení uvedeného mandelátu teploty asi 25 °C.

Sloučeniny obecného vzorce I mohou být připraveny a izolovány ve formě svých hydrochloridových solí, přičemž potom je možno je převést zpět na volné bazické formy a potom je možno je rozštěpit, jak to již bylo uvedeno výše smícháním s (R)-(-)-mandlovou kyselinou. Tento postup je uveden pro ilustraci v příkladech 1C a 4. V alternativním provedení podle vynálezu mohou být sloučeniny obecného vzorce I připraveny redukcí odpovídajících sloučenin obecného vzorce II, jak je to uvedeno výše, přičemž potom přímo následuje rezoluce (neboli rozštěpení na optické enantiomery), jak je to uvedeno výše smícháním s (R)-(-)-mandlovou kyselinou. Tento postup je pro ilustraci uveden v příkladu 8.

Oxidace sloučenin obecného vzorce I za účelem pří-

pravy odpovídajících sloučenin obecného vzorce II se obvykle provádí za použití paladia na aktivním uhlí, platiny nebo niklu jako oxidačního činidla, a xylenu, benzenu nebo toluenu jako rozpouštědla. Ve výhodném provedení podle uvedeného vynálezu se používá paladia na aktivním uhlí a xylenu. Tato reakci je možno provést při teplotě pohybující se v rozmezí od asi 50 °C do asi 150 °C, přičemž ve výhodném provedení se používá teploty asi 100 °C.

Ve všech výše uvedených a diskutovaných reakcích nebo v ilustrovaných reakcích není volba použitého tlaku důležitým parametrem, pokud není výslovně uvedeno jinak. Všeobecně je možno uvést, že je vhodné použít tlaků pohybujících se v rozmezí od asi 0,05 MPa do asi 0,5 MPa, přičemž ve výhodném provedení podle vynálezu se z hlediska vhodnosti používá okolního tlaku, to znamená tlaku asi 0,1 MPa.

#### Příklady provedení vynálezu

V dále uvedených příkladech bude ilustrován postup podle uvedeného vynálezu a připravované sloučeniny, rovněž spadající do rozsahu uvedeného vynálezu, přičemž tyto příklady mají za účelem vynález pouze ilustrovat aniž by jej jakýmkoliv způsobem omezovaly.

#### P ř í k l a d 1

Postup přípravy cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-fenylpiperidinu.

A. Postup přípravy 2-chlor-3-(2-methoxybenzylamino)pyridinu.

Při provádění postupu podle tohoto provedení bylo

do pětilitrové nádoby s kulatým dnem a s třemi hrdly, která byla vybavena mechanickým míchadlem, teploměrem, přídavnou nálevkou a přívodem dusíku, přidáno 1,6 litru kyseliny octové a 80,0 gramů (což odpovídá 0,62 molů) 3-amino-2-chlorpyridinu. Takto připravená směs byla potom promíchávána po dobu přibližně 10 minut při teplotě 25 °C za účelem rozpuštění této látky. K takto získanému výslednému roztoku bylo potom přidáno 105,9 gramů (což je 119,3 mililitrů, což odpovídá 0,78 molu neboli 1,25 ekvivalentu) o-anisaldehydu (neboli 2-methoxybenzaldehydu), přičemž po tomto zákroku byl získán žlutý roztok a tento roztok byl promícháván po dobu 10 minut při teplotě 25 °C. Potom bylo během intervalu 30 minut přidáno po částech 263,7 gramu (což odpovídá 1,24 molu, což jsou 2 ekvivalenty) triacetoxymethoxyborohydridu sodného, přičemž teplota této reakční směsi byla udržována na 20 °C. Takto připravená směs byla potom promíchávána po dobu v rozmezí od 12 do 18 hodin a potom byla zkoncentrována, přičemž byla získána polopevná látka, která byla potom rozdělena mezi methylenchlorid a vodu (v množství 800 mililitrů v obou případech). Hodnota pH tohoto roztoku byla potom upravena na 9,5, přičemž bylo použito 700 mililitrů 25 % -ního roztoku hydroxidu sodného a teplota byla udržována v rozmezí od 25 °C do 30 °C za chlazení. Tímto způsobem byly získány jednotlivé vrstvy, které byly odděleny, přičemž vodná vrstva byla promyta methylenchloridem (tři podíly po 300 mililitrech), přičemž takto získané methylenchloridové vrstvy byly potom spojeny. Takto získaná organická vrstva byla potom promyta 300 mililitry nasyceného roztoku chloridu sodného, přičemž potom byl tento roztok sušen síranem hořečnatým po dobu 30 minut. Takto použitý síran hořečnatý byl potom odstraněn odfiltrováním a methylenchloridový filtrát byl potom odpařen a přemístěn do ethylesteru kyseliny octové, čímž byl získán bělavý lepkavý materiál (v množství 174 gramů). Tento produkt byl potom opětně

suspendován do 120 mililitrů čerstvě připraveného ethylesteru kyseliny octové, což bylo prováděno při teplotě pohybující se v rozmezí od 0 do 5 °C po dobu 1,5 hodiny, přičemž potom byl tento roztok zfiltrován, promyt chladným ethylesterem kyseliny octové a potom byl tento roztok vysušen. Tímto způsobem bylo získáno 133,2 gramu požašované sloučeniny uvedené v záhlaví tohoto příkladu (výtěžek 86,1 %).  
Teplota tání : 121 - 125 °C ;

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ :

7,70 (dd, 1H, J = 1Hz, 2Hz),	7,25 (m , 2H) ,
7,05 (m , 1H),	6,90 (m , 3H) ,
4,95 (t , 1H),	4,40 (d , 2H, J=6 Hz),
3,85 (s , 3H) .	

### B. Postup přípravy 5-(2-methoxybenzylamino)-2-fenylpyridinu.

Při provádění postupu podle tohoto provedení bylo do 22-litrové tříhrdlové nádoby s kulatým dnem, která byla opatřena mechanickým míchadlem, teploměrem, přídatnou nálevkou a přívodem dusíku, přidáno 3,84 litru tetrahydrofuranu, dále 91,6 gramů (což odpovídá 0,17 molu) chloridu bis(difenylfosfino)ethannikelnatého a 96 gramů (což odpovídá 0,39 molu) 2-chlor-3-(2-methoxybenzylamino)-pyridinu. Takto získaná oranžová suspenze byla potom promíchávána při teplotě 25 °C po dobu asi 30 minut. Potom byl během intervalu 4 hodin přidáván fenylmagnesiumbromid (3 M roztok v eteru, což odpovídá 231,6 mililitru, což je 0,69 molu), čímž byla získána černá suspenze, která byla potom promíchávána po dobu 22 hodin při teplotě 25 °C . Během tohoto časového intervalu byla tato reakční směs monitorována, přičemž byla analyzována chromatografickou analýzou prováděnou v tenké vrstvě, přičemž celkově bylo přídatně po tomto časovém intervalu přidáno dalších 86 mililitrů (což odpovídá 0,26 molu) fenylmagnesiumbromidu

do tohoto systému. Po přidavku tohoto roztoku byla takto vzniklá reakční směs ochlazena na teplotu 10 °C a dále byla tato reakce rychle ochlazena přidavkem 3,84 litru 20 %-ního vodného roztoku vodné kyseliny chlorovodíkové, což bylo provedeno během intervalu 30 minut. K takto získané reakční směsi byl potom přidán ethylester kyseliny octové (v množství 3,84 litru) a takto vzniklá reakční směs byla potom promíchávána po dobu dalších 10 minut. Tímto způsobem vznikly jednotlivé vrstvy, které byly odděleny a organická vrstva byla potom promyta 4 litry 25 %-ního vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové. Hodnota pH takto získané vodné vrstvy byla potom upravena na 0,98 až 11,6 přičemž k této úpravě bylo použito 1,6 litru 50 %-ního vodného roztoku hydroxidu sodného. Potom byla přidána křemelina v množství 1 kilogram (produkt obchodního označení Celite) a 7 litrů ethylesteru kyseliny octové. Tato směs byla potom promíchávána po dobu 15 minut, přičemž potom byla zfiltrována před vrstvu křemiliny (produkt obchodního označení Celite) a potom byl tento koláč promyt asi 1 litrem ethylesteru kyseliny octové. Takto získané vrstvy byly odděleny, přičemž vodná vrstva byla promyta dvakrát 2 litry ethylesteru kyseliny octové, a organické vrstvy takto získané byly spojeny a potom byly sušeny síranem sodným. Takto použité sušící činidlo bylo odstraněno filtrací, přičemž vzniklý filtrační koláč byl promyt ethylesterem kyseliny octové. Oddělený filtrát byl potom zkoncentrován za použití vakua na objem asi 2 litry. Tento roztok byl potom zpracován 510 gramy silikagelu přičemž toto zpracovávání bylo prováděno po dobu 30 minut při teplotě v rozmezí od 20 do 25 °C, a potom byl tento roztok zfiltrován a silikagel byl promyt dvakrát 2 litry ethylesteru kyseliny octové. Takto získaný filtrát byl potom zkoncentrován za použití vakua na žlutou suspenzi a tato suspenze byla potom převedena do 1 litru isopropanolu, přičemž celkový konečný objem této

směsi byl asi 275 mililitrů. Tato suspenze byla potom podrobena zpracování, při kterém byly získány granule, což bylo prováděno při teplotě pohybující se v rozmezí od 0 do 5 °C po dobu 30 minut, přičemž potom byl tento produkt odfiltrován, promyt chladným isopropanolem, a potom byl tento produkt usušen, čímž bylo získáno 83,8 gramu surového materiálu (výtěžek 74,8 %), jehož teplota tání byla 122 - 125 °C. Část z tohoto množství (odpovídající 48,5 gramu) byla potom přečištěna chromatografickým způsobem, přičemž podle tohoto postupu bylo získáno 33,6 gramu požadovaného produktu uvedeného v záhlaví tohoto příkladu ve formě žluté pevné látky.

Teplota tání : 124 - 128 °C ;

Hodnoty spektrálních analýz této sloučeniny jsou totožné s hodnotami uvedenými ve stupni 1 v příkladu 3.

C. Hydrochloridová sůl *cis*-3-(2-methoxybenzylamino)-2-fenylpiperidinu.

Při provádění postupu podle tohoto provedení byl 3-(2-methoxybenzylamino)-2-fenylpyridin (v množství 34,5 gramu, což odpovídá 0,119 molu) rozpuštěn v 0,8 litru kyseliny octové, což bylo provedeno ve 2 litrové Farrově nádobě. K takto získanému roztoku bylo potom přidáno 7,3 gramu (což odpovídá 0,032 molu) oxidu platiny a potom byla tato nádoba obsahující katalyzátor propláchnuta 0,2 litru kyseliny octové, přičemž toto proplachové množství bylo přidáno přímo do uvedené nádoby. Takto připravená směs byla potom umístěna do Farrova zařízení a potom byla hydrogenována při tlaku pohybujícím se v rozmezí od 138 kPa do 414 kPa (parciální tlak vodíku) po dobu 9,5 hodiny. Potom bylo přidáno další přídavné množství oxidu platiny (3,6 gramu, což odpovídá 0,016 molu) a takto získaná reakční směs byla potom hydrogenována po dobu dalších 13 hodin, přičemž bylo použito stejného uvedeného tlaku vodí-

ku. Potom byl přidán další jeden gram (což odpovídá 0,004 molu) oxidu platiny a takto získaná směs byla potom hydrogenována po dobu 2 hodin. Takto získaná reakční směs byla potom zředěna 0,4 litru 2B ethanolu, potom byla tato směs zfiltrována přes křemelenu (produkt obchodního označení Celite) a potom byl takto získaný filtrát zkoncentrován za použití vakua, čímž vznikl olej. Tento olej byl potom rozpuštěn v 0,6 litru methylenchloridu, přičemž hodnota pH byla potom upravena na 10 přidáním 0,6 litru 1 N roztoku hydroxidu sodného. Tímto způsobem se vytvořily jednotlivé vrstvy, které byly odděleny a vodná vrstva byla promyta methylenchloridem (dva podíly po 0,2 litru). Takto získané organické vrstvy byly spojeny, potom byly usušeny síranem sodným a zkoncentrovány, čímž vznikl olejový produkt. Tento olej byl potom rozpuštěn ve 40 mililitrech 2B ethanolu a potom bylo přidáno 60 mililitrů nasyceného roztoku chlorovodíku ve 2B ethanolu. Tímto způsobem se vysrážel pevný podíl a takto vzniklá suspenze byla ochlazená na teplotu pohybující se v rozmezí od 0 do 5 °C a potom byla tato směs promíchávána podobu 2 hodin. Pevný podíl byl potom izolován filtrací a potom bylo provedeno sušení produktu za použití vakuapři teplotě 45 °C; což bylo prováděno po dobu v rozmezí od 12 do 18 hodin a tímto způsobem bylo připraveno 30,6 gramu (což představuje výtěžek 69,6 %) cis-piperidinové hydrochloridové soli.

teplota tání : 223 - 226 °C ;

<sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ :

1,8 - 1,85 (d , 1H) ,	2,1 - 2,4 (m , 3H) ,
3,18 (m , 1H) ,	3,4 - 3,6 (m, 5H),
3,7 (s , 3H) ,	3,8 - 3,9 (d , 1H) ,
4,05 (s , 1H) ,	6,9 - 7,0 (m , 2H) ,
7,3 - 7,4 (m , 2H) ,	7,45 - 7,55 (m , 3H) ,
7,75 (d , 2H) .	

P ř í k l a d 2

postup přípravy hydrochloridové soli (+)-cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-fenylpiperidinu.

Při provádění postupu podle tohoto příkladu bylo do nádoby s kulatým dnem umístěno 7,6 gramu (+)-cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-fenylpiperidinu a 30 mililitrů methanolu. K takto připravenému roztoku bylo potom přidáno 3,9 gramu (což představuje 100 molových %) (R)-(-)-mandlové kyseliny ve 30 mililitrech methanolu. Takto připravená směs byla potom zkoncentrována na rotačním odpařováku, přičemž získaný zbytek byl potom triturován za pomoci 200 mililitrů etheru. Tímto způsobem byla získána pevná bílá látka (v množství 10,4 gramu), která byla oddělena filtrací při aplikaci odsávání. Podíl této pevné látky (v množství 4 gramy) byl potom rekrystalován z 384 mililitrů isopropylalkoholu. Takto získaná směs byla promíchána, přičemž potom byla ponechána ochladit na teplotu místnosti po dobu přes noc a takto získaná pevná látka byla potom oddělena odsáváním na filtru a potom byl tento podíl propláchnut 100 mililitry eteru, přičemž byly tímto postupem získány 2,0 gramy bílé pevné látky :  $[\alpha]_D^{20} = +6,6$  (MeOH, c = 0,48) . Část z této pevné látky (v množství 1,9 gramu) byla potom rekrystalována ze 400 mililitrů isopropanolu, přičemž tato směs byla potom promíchávána a potom byla ponechána ochladit na teplotu místnosti, což bylo prováděno po dobu přes noc. Tímto způsobem byla získána pevná látka, která byla oddělena na filtru za odsávání a potom byla tato pevná látka opláchnuta 80 mililitry eteru, přičemž bylo získáno 1,6 gramu bílé pevné látky :  $[\alpha]_D^{20} = +7,4$  (MeOH, c = 0,50) . Část z tohoto materiálu (v množství 1,5 gramu) byla rozdělena mezi 150 mililitrů dichlormethanu a 150 milili-

trů 1M vodného roztoku hydroxidu sodného, přičemž vzniklé vrstvy byly odděleny a vodná fáze byla extrahována 50 mililitry dichlormethanu. Organické frakce byly spojeny a potom byl tento podíl sušen (za pomoci síranu sodného  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) a zkoncentrován za použití rotačního odpařováku, přičemž tímto způsobem byl získán 1,0 gram (+)-cis- $\beta$ -(2-methoxybenzylamino)-2-fenylpiperidinu ve formě čistého oleje. Tento olej byl potom rozpuštěn v 5 mililitrech dichlormethanu  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . K tomuto roztoku byl potom roztok eteru nasycený chlorovodíkem. Takto získaná výsledná směs byla potom zfiltrována, přičemž tímto způsobem bylo získáno 1,2 gramu enantiomerně homogenního hydrochloridu (+)-cis- $\beta$ -(2-methoxybenzylamino)-2-fenylpiperidinu ve formě bílé pevné látky :  $[\alpha]_D^{25} = + 79,5$  (MeOH, c = 0,98) .

### P ř í k l a d 3

Postup přípravy cis- $\beta$ -(2-methoxybenzylamino)-2-fenylpiperidinu.

1. Podle tohoto provedení se postupovalo tak, že do nádoby s kulatým dnem bylo pod atmosférou dusíku vloženo 500 miligramů (což odpovídá 2,9 mmolu) 2-fenyl-3-amino-pyridinu, 10 mililitrů methanolu a 1 gram 3A molekulového síta. Hodnota pH tohoto systému byla potom upravena na asi 4,5, přičemž bylo použito roztoku methanolu nasyceného chlorovodíkem, a potom bylo do tohoto systému přidáno 190 miligramů (což odpovídá 2,9 mmolu) kyanoborohydridu sodného. Hodnota pH tohoto systému byla potom upravena na 4,5, přičemž potom bylo přidáno 474 miligramů (3,5 mmolu) 2-methoxybenzaldehydu a takto připravená směs byla potom promíchávána při teplotě místnosti po dobu přes noc. Takto získaná směs byla potom zfiltrována za použití křemeliny (produkt obchodního označení Celite) a takto

získaný filtrát byl potom zkoncentrován. Tímto způsobem byl získán zbytek, který byl rozdělen mezi dichlormethan  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného, přičemž tímto způsobem se vytvořily vrstvy, které byly odděleny, a vodná fáze byla potom extrahována třemi podíly dichlormethanu  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Takto vytvořené organické frakce byly potom spojeny a tento spojený podíl byl usazen (za pomoci síranu sodného  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) a zkoncentrován na rotačním odpařováku. Tímto způsobem byl získán surový materiál, který byl potom přečištěn postupem mžikové chromatografie v koloně, přičemž bylo získáno 475 miligramů 3-(2-methoxybenzylamino)-2-fenylpyridinu.

Teplota tání : 128 - 129 °C ;

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

7,60 (d , 1H, J = 6 Hz),	7,57 (d , 2H, J= 6Hz),
7,42 (t , 2H, J = 6 Hz),	7,42 (t , 2H, J= 6Hz ),
7,32 (m , 1H),	7,19 (m, 2H) ,
7,00 (m, 1H),	6,92 (d , 1H, J= 7 Hz),
6,83 (m , 2H) ,	4,26 (d, 2H, J= 6 Hz),
3,75 (s , 3H) .	

Hmotnostní spektrum : m/z 290 (základ) ;

Analýza pro  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O} \cdot 1,85 \text{HCl}$  : vypočteno

C = 63,76 , H = 5,58 , N = 7,83 ,

nalezeno C = 63,63 , H = 5,38 , N = 7,50 .

2. Podle tohoto provedení se postupovalo tak, že byl 3-(2-methoxybenzylamino)-2-fenylpyridin (v množství 25 miligramů) rozpuštěn ve 5 mililitrech kyseliny octové. Do tohoto roztoku byly potom přidány 3 miligramy oxidu platiny a takto získaná směs byla potom umístěna do Farrova zařízení, kde byla prováděna hydrogenace při tlaku vodíku pohybujícím se v rozmezí od 241 kPa do 276 kPa po dobu 2,5 hodiny. Během tohoto časového intervalu byly do tohoto systému přidány další tři 2,5 miligramové podíly kataly-

zátoru. Takto získaná směs byla potom zfiltrována přes křemelinu (produkt obchodního označení Celite), přičemž tato vrstva křemeliny byla potom opláchnuta ethanolom a takto získaný filtrát byl potom zkoncentrován na rotačním odpařovačce. Tímto způsobem byl získán zbytek, který byl potom rozdělen mezi dichlormethan  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného, přičemž tímto způsobem se vytvořily vrstvy, které byly odděleny a vodná fáze byla potom extrahována třemi podíly dichlormethanu  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Tímto způsobem se vytvořily organické podíly, které byly spojeny a potom byly usušeny (za pomoci síranu sodného  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) a potom byl tento podíl zkoncentrován, přičemž tímto postupem bylo získáno 15 miligramů požadované sloučeniny uvedené v záhlaví tohoto příkladu, která byla znečištěna stopovým množstvím *o*-(2-methoxybenzylamino)-2-fenylpyridinu a stopovým množstvím látky, ve které byl 2-fenylový substituent redukován na cyklohexylovou část. Takto připravený materiál měl hodnoty spektrální analýzy totožné s hodnotami volné báze sloučeniny připravené postupem podle příkladu 1 provedení C.

#### P ř í k l a d 4

Postup přípravy hydrochloridové soli (+)-cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-fenylpiperidinu.

Při provádění postupu podle tohoto příkladu byla použita 22 litrová tříhrdlová nádoba s kulatým dnem, která byla opatřena mechanickým míchadlem, teploměrem a přidavnou nálevkou. Do této nádoby byl přiveden methylenchlorid (v množství 5,8 litru) a 125,5 gramů (což odpovídá 0,326 molu) (+)-cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-fenylpiperidinu ve formě hydrochloridové soli, přičemž takto získaná směs byla potom promíchávána po dobu 15 minut při teplotě v rozmezí od 20 do 25 °C. Potom byl k této

směsi přidán vodný roztok hydroxidu sodného (v množství 2 litry, ve formě 1 N roztoku), přičemž toto přidávání bylo prováděno po dobu v intervalu 30 minut, a takto připravená reakční směs byla potom promíchávána po dobu dalších 30 minut, přičemž vznikla reakční směs, jejíž hodnota pH byla 12,25. Takto se vytvořily vrstvy, které byly rozděleny, přičemž vodná vrstva byla potom dvakrát promyta 2 litry methylenchloridu. Tímto způsobem byly získány organické vrstvy, které byly spojeny a potom byl tento spojený podíl promyt 4 litry vody. Tímto způsobem byla získána organická vrstva, která byla usušena za pomoci 150 gramů síranu sodného, přičemž toto sušení bylo prováděno po dobu 30 minut, a použité sušící činidlo bylo potom odstraněno odfiltrováním a promyto methylenchloridem. Takto získaný filtrát byl potom zkoncentrován při atmosférickém tlaku a potom byl tento podíl vložen do 1 litru isopropanolu, přičemž tímto způsobem bylo získáno 90 gramů oleje (výtěžek odpovídal 93,3 %). Olejová volná báze byla potom rozpuštěna ve 12,6 litru isopropanolu, přičemž potom bylo přidáno 47,1 gramu (což odpovídá 0,310 molu) (R)(-)-mandlové kyseliny, přičemž tímto způsobem byl po promíchání této směsi získán světle žlutý roztok. Tento roztok byl potom zahříván při teplotě zpětného chladiče a potom byl zkoncentrován na objem 5,5 litru, přičemž tímto způsobem byla získána bílá sraženina. Takto vzniklá suspenze byla potom zahřáta na teplotu 80 °C a potom byla ponechána pomalu ochladit a potom byla tato směs zpracována tak, aby byly získány granule, přičemž toto zpracovávání bylo prováděno po dobu v rozmezí od 12 do 18 hodin. Takto získaná reakční směs byla potom zfiltrována a takto získaná bílá sraženina byla promyta 100 mililitry isopropyleteru a potom byla usušena za použití vakua při teplotě 50 °C po dobu 3 hodin. Hmotnost takto získané oddělené mandelátové soli byla 57,4 gramu (což odpovídá výtěžku 84,3 %),

příčemž teplota tání tohoto produktu se pohybovala v rozmezí od 180 do 187 °C . Tímto způsobem byl získán filtrát, který byl potom zkoncentrován za použití vakua na objem 1 litr, přičemž tímto způsobem se oddělila pevná látka (v množství 0,6 gramu) , která byla izolována filtrací. Hodnota specifické otáčivosti prvního a druhého takto získaného podílu byla +5,63 (MeOH, c = 0,64) a +5,65 (MeOH , c = 0,76) .

V dalším postupu bylo použito 12-ti litrové tříhrdlové nádoby s kulatým dnem, která byla vybavena mechanickým míchadlem, chladičem a teploměrem. Do této nádoby byl přidán potom zfiltrovaný isopropanol (v množství 5,6 litru) a dále bylo přidáno 58 gramu výše uvedené mandelátové soli, přičemž takto získaná směs byla potom zahřívána až do teploty varu při zpětném chladiči (asi 80 °C), přičemž při této teplotě byla potom udržována po dobu 30 minut. Takto získaná reakční směs byla potom ponechána pomalu ochladit, přičemž z tohoto roztoku se začala srážet pevná látka při teplotě 50 °C . Potom byla tato směs promíchávána po dobu 5 hodin, přičemž teplota klesla na hodnotu v rozmezí od 20 do 25 °C . Tímto způsobem byl získán pevný podíl, který byl izolován odfiltrováním a potom byl tento pevný podíl promyt isopropanolem a isopropyleterem. Potom byla tato pevná látka sušena za použití vakua, přičemž toto sušení bylo prováděno po dobu v rozmezí od 12 do 18 hodin při teplotě 50 °C a tímto způsobem bylo získáno 54,7 gramu materiálu. Hodnota specifické otáčivosti tohoto materiálu byla +6,82 (MeOH , c = 0,60). Takto získaný oddělený materiál (v množství 52,7 gramu) byl potom znovu rekrystalován, přičemž bylo použito stejného výše uvedeného postupu. Potom bylo 50 gramů sušené pevné látky izolováno, přičemž hodnota specifické otáčivosti tohoto produktu byla +6,7 (MeOH, c = 0,78) .

V dalším postupu byla 12 litrová tříhrdlová nádoba s kulatým dnem vybavena mechanickým míchadlem. Do tohoto systému bylo potom přidáno 4,9 litru methylenchloridu, dále 49,3 gramu mandelátové soli, 4,9 litru 1 N vodného roztoku hydroxiidu sodného, přičemž takto získaná reakční směs byla potom promíchávána po dobu 15 minut při teplotě pohybující se v rozmezí od 20 do 25 °C. Tímto způsobem byly získány jednotlivé vrstvy, které byly odděleny, přičemž vodná vrstva byla potom promyta dvakrát 750 mililitry methylenchloridu. Tímto způsobem byly získány extraktové podíly, které byly spojeny, přičemž tento spojený podíl byl spojen s výše uvedenou organickou vrstvou a potom byl tento spojený podíl promyt 2 litry vody. Tímto způsobem byla získána organická vrstva, která byla usušena síranem sodným, potom byla zkoncentrována za atmosférického tlaku a potom byla vložena do 2B ethanolu, přičemž tímto způsobem byl získán olejovitý produkt. Potom bylo 220 mililitrů 2B ethanolu zpracováváno 32 gramy plynného chlorovodíku, přičemž 150 mililitrů takto získaného výsledného roztoku bylo potom přidáno k výše uvedenému olejovitému produktu, který byl rozpuštěn ve 220 mililitrech 2B ethanolu. Tímto způsobem se vysrážela bílá sraženina ve formě pevné látky, přičemž takto vzniklá suspenze byla potom promíchávána po dobu 1 hodiny při teplotě pohybující se v rozmezí od 20 do 25 °C a potom 2 hodiny při teplotě pohybující se v rozmezí od 0 do 5 °C. Takto získaný podíl pevné látky byl potom izolován odfiltrováním, potom byl tento podíl promyt 2B ethanolem a potom bylo provedeno sušení tohoto produktu při teplotě v rozmezí od 45 do 50 °C po dobu v rozmezí od 12 do 18 hodin, čímž bylo získáno 39,4 gramu konečného materiálu. Specifická otáčivost tohoto produktu byla +79,63 (MeOH, c = 0,70) a hodnota teploty tání byla v rozmezí od 267 do 268 °C, Výtěžek rezoluce vztažený na enantiomer byl 62,9 %.

P ř í k l a d 5

Postup přípravy 3-(2-methoxybenzylamino)-2-fenylpyridinu.

Při provádění postupu podle tohoto příkladu byl matečný loup z rezoluce cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-fenylpiperidinu pomocí kyseliny R-mandlové (v množství 85 gramů) rozdělen mezi 1,5 litru methylenchloridu a 1,5 litru 1N vodného roztoku hydroxidu sodného. Takto získané vrstvy byly potom odděleny, přičemž vodná vrstva byla potom promyta dvakrát 0,5 litry methylenchloridu. Tímto způsobem byly získány organické vrstvy, které byly spojeny, přičemž takto získaný spojený podíl byl potom sušen síranem hořečnatým, potom byl tento podíl zfiltrován a vrstva síranu hořečnatého tvořící filtrační koláč byla potom promyta methylenchloridem. Takto získaný filtrát byl potom zkoncentrován za atmosférického tlaku, přičemž vznikl olejový produkt a tento produkt byl potom podroben odsávání za použití vakua, čímž bylo získáno 50 gramů oleje. Tento materiál byl potom spojen s 0,5 litru xylenů a dále bylo přidáno 50 gramů 10 % paladia na aktivním uhlí Pd/C (zvlhčený 50 % vodou), přičemž potom bylo provedeno zahřívání tohoto produktu na refluxní teplotu, to znamená na teplotu varu za použití zpětného chladiče (odpovídající 106 °C). Takto získaná reakční směs byla potom zahřívána při výše uvedené teplotě varu za použití zpětného chladiče (neboli refluxní teplotě) po dobu 3,5 hodiny, přičemž potom byl tento produkt ochlazen na teplotu pohybující se v rozmezí od 20 do 25 °C a potom byla tato látka zfiltrována přes křemelinu (produkt obchodního označení Celite). Takto získaný filtrační koláč byl potom promyt xylenem a získaný filtrát byl potom zkoncentrován za použití vakua, přičemž bylo získáno 39,6 gramu oleje. Tato látka byla analyzována metodou chromatografické analýzy prováděné v tenké vrstvě, přičemž

bylo zjištěno, že tento olej obsahoval dvě hlavní složky, přičemž jedna z těchto složek měla stejnou hodnotu  $R_f$  (to znamená hodnota vzdálenosti, kterou urazila rozpustitelná látka, dělená vzdáleností uraženou mobilní fází) jako je hodnota u požadovaného produktu. Celá vsázka byla potom čistěna chromatografickým způsobem za účelem izolování požadovaného produktu (400 gramů silikagelu o rozměru částic v rozmezí od 63 do 200 mikrometrů ; eluční činidlo : 3 díly hexanů/1 díl ethylesteru kyseliny octové). Eluent byl potom shromažďován ve formě 0,5 litrových frakcí, přičemž požadovaný produkt byl shromažďován jako frakce 5 - 9 . Takto získané spojené frakce byly potom vakuově zkoncentrovány na žlutou pevnou látku (v množství 6,5 gramu). Tento materiál byl potom smíchán s 25 mililitry chladného isopropanolu za vzniku suspenze, která byla zfiltrována, promyta chladným isopropanolem a potom byla sušena, přičemž bylo získáno 4,5 gramu požadovaného konečného produktu.

Teplota tání : 123 - 127 °C ;

Tento materiál měl spektrální vlastnosti, které byly identické s hodnotami produktu připraveného postupem podle příkladu 3, část 1 .

#### P ř í k l a d 6

Postup přípravy 3-amino-2-fenylpyridinu.

Při provádění postupu podle tohoto příkladu bylo do tříhrdlové nádoby s kulatým dnem, která byla vybavena tlakovou vyrovnávací přídavnou nálevkou a teploměrem, pod atmosférou dusíku vloženo 12,2 gramu (což odpovídá 94,9 mmolu) 3-amino-2-chlorpyridinu a 1,05 litru tetrahydrofuranu (THF). Do tohoto systému bylo přidáno 25,0 gramů (což odpovídá 47,3 mmolu) chloridu  $\gamma$ -1,2-bis-(difenylfosfino)ethanu nikelnatého a takto vzniklá oranžová

suspenze byla potom promíchávána při teplotě místnosti po dobu 0,5 hodiny. Do tohoto systému bylo potom přidáno po kapkách 40 mililitrů (což odpovídá 120 mmolům) 3M fenylmagnesiumbromidu v eteru (teplota reakční směsi se zvýšila na 35 °C), přičemž takto získaná reakční směs byla potom promíchávána po dobu 2 dní. Během tohoto časového intervalu bylo do tohoto systému přidán další podíl (v množství 100 mililitrů) 3 M roztoku fenylmagnesiumbromidu v eteru. Takto získaná reakční směs byla potom ochlazená na ledové lázni, potom bylo do tohoto systému přidáno 300 mililitrů 1 M vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové, takto vzniklé vrstvy byly rozděleny a organická fáze byla extrahována 1 M vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové. Extrakty kyseliny chlorovodíkové byly potom promyty třemi podíly ethylesteru kyseliny octové a potom byla tato látka převedena do zásaditého stavu přidávkem pevného hydroxidu sodného. Bazický roztok byl potom promícháván s ethylesterem kyseliny octové a s křemelinou (produkt obchodního označení Celite) po dobu 0,5 hodiny. Takto získaná směs byla potom zfiltrována a pevný oddělený podíl byl potom opláchnut ethylesterem kyseliny octové a filtrátové vrstvy byly potom odděleny. Takto získaná vodná vrstva byla potom extrahována ethylesterem kyseliny octové a ethylacetátové frakce byly potom promyty solankou; potom byl tento podíl sušen (pomocí síranu sodného) a zkoncentrován (za pomoci rotačního odpařováku), přičemž bylo získáno 11,4 gramu hnědého oleje. Takto získaný surový materiál byl potom vyčištěn postupem mžikové chromatografie, prováděné v koloně naplněné silikagelem, přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi hexanů a ethylesteru kyseliny octové v poměru 4 : 1. Tímto postupem bylo získáno 7,7 gramu požadované sloučeniny uvedené v záhlaví tohoto příkladu ve formě pevné látky (výtěžek 48 %).

Teplota tání : 59 - 62 °C (literární údaj : 62 - 64 °C, viz Can. J. Chem. 38, 2152 (1960) ;

analýza pro  $C_{11}H_{10}N_2$  :

vypočteno C = 77,62 , H = 5,92 , N = 16,46 ,

nalezeno C = 77,30 , H = 5,99 , N = 16,57 .

### P ř í k l a d 7

Postup přípravy 5-(2-methoxybenzylamino)-2-fenylpyridinu.

Při provádění postupu podle tohoto příkladu bylo do 22 litrové tříhrdlové nádoby s kulatým dnem, která byla vybavena mechanickým míchadlem, teploměrem, přidávací nálevkou a přívodem dusíku vsazeno 6,3 litru tetrahydrofuranu (THF), 103 gramů (což odpovídá 0,16 molu) chloridu bis(trifenylfosfin)nikelastého a 157 gramů (což odpovídá 0,65 molu) 2-chlor-5-(2-methoxybenzylamino)pyridinu. Takto získaná oranžová suspenze byla potom promíchávána při teplotě 25 °C po dobu 30 minut. Potom bylo celkově přidáno během intervalu 4,5 hodiny 555 mililitrů (což odpovídá 1,7 molu) fenylmagnesiumbromidu, přičemž takto získaná výsledná černá suspenze byla potom promíchávána po dobu 17,5 hodiny při teplotě 25 °C. Takto vzniklá reakční směs byla potom ochlazená na teplotu 18 °C a potom bylo přidáno do této reakční směsi 190 mililitrů kyseliny octové, přičemž tento přídavek byl proveden pomalým způsobem během intervalu 45 minut. Takto získaná reakční směs byla potom ochlazená na teplotu 8 °C a potom byla zpracovávána při této uvedené teplotě po dobu 2,5 hodiny za účelem převedení na granulovanou formu. Takto získaná tmavá suspenze byla potom zfiltrována a vzniklý vlhký materiál byl potom sušen, přičemž bylo získáno 132 gramů surového produktu (výtěžek 100 %).

Takto získaný surový 5-(2-methoxybenzylamino)-2-fenylpyridin (v množství 132 gramů) byl potom rozdělen

mezi 2,7 litru toluenu a 2,7 litru vody. Hodnota pH tohoto prostředí byla 2,1, přičemž v následující fázi byla tato hodnota při upravena na 12,0 za pomoci přídatku 60 mililitrů 25 %-ního roztoku hydroxidu sodného. Takto získaná dvoufázová směs byla potom zfiltrována přes křemelinu (produkt obchodního označení Celite), přičemž takto vzniklý filtrační koláč byl potom promyt toluenem. Takto získané vrstvy byly potom rozděleny, přičemž vodná vrstva byla potom promyta 910 mililitry toluenu a takto získané organické vrstvy byly spojeny a tento spojený podíl byl potom opětně promyt, tentokrát 1 litrem vody. Získaná toluenová vrstva byla potom zpracována 25 gramy KBB Larco (obchodní označení produktu) a 25 gramy síranu hořečnatého, přičemž zpracování bylo prováděno po dobu 30 minut a potom byla tato směs přefiltrována přes křemelinu (produkt obchodního označení Celite) a takto vzniklý filtrační koláč byl potom promyt toluenem. Tímto způsobem byl získán filtrát, který byl potom zkoncentrován za použití vakua na objem asi 200 mililitrů a potom byl získaný produkt umístěn do 200 mililitrů isopropanolu. Tato směs byla potom promíchávána po dobu v rozmezí od 12 do 18 hodin při teplotě v rozmezí od 20 do 25 °C, přičemž takto vzniklá žlutá suspenze byla potom ochlazena na 5 °C, potom byla zpracovávána po dobu 30 minut za účelem granulování produktu, potom byla tato směs přefiltrována, promyta chladným isopropanolem a potom byla sušena na vzduchu, přičemž tímto způsobem bylo získáno 92 gramů 3-(2-methoxybenzylamino)-2-fenylpyridinu.

Teplota tání : 126 - 129 °C .

Celkový výtěžek reakce a čistícího procesu byl 50,3 % .  
Takto získaný materiál měl stejné spektrální hodnoty jako produkt získaný ve stupni 1 podle příkladu 3 .

P ř í k l a d            3

Postup přípravy soli (2S,3S)-5-(2-methoxybenzylamino)-2-fenylpiperidinu s R-mandlovou kyselinou.

Při provádění postupu podle tohoto příkladu bylo do 2,5 litrové Farrovy nádoby vloženo 75 gramů 5 %-ní platiny na aktivním uhlí Pt/C, dále 625 mililitrů 1,5 M roztoku methanolického chlorovodíku a dále roztok obsahující 25 gramů (což odpovídá 0,09 molu) 5-(2-methoxybenzylamino)-2-fenylpyridinu ve 625 mililitrech 1,5 M roztoku methanolického chlorovodíku. Tento systém byl potom čištěn třikrát dusíkem a potom byl přemístěn pod atmosféru vodíku (vodík o tlaku v rozmezí od 207 do 414 kPa), přičemž tento kontakt byl prováděn po dobu 6,5 hodiny. Takto získaná reakční směs byla potom přefiltrována přes křemelinu (produkt obchodního označení Celite) a takto získaný filtrační koláč byl potom promyt 600 mililitry směsi methanolu a vody a tento roztok byl potom udržován při teplotě pohybující se v rozmezí od 20 do 25 °C po dobu v rozmezí od 12 do 16 hodin. Tento roztok byl potom zkoncentrován za použití vakua na objem 300 mililitrů a potom byl tento produkt přidán do 750 mililitrů methylenchloridu. Hodnota pH této směsi byla potom upravena na 10 za pomoci 200 mililitrů 25 %-ního roztoku hydroxidu sodného. Tímto způsobem se vytvořily vrstvy, které byly odděleny, přičemž vodná vrstva byla potom promyta 250 mililitry methylenchloridu a organické vrstvy byly potom spojeny a tento spojený podíl byl potom sušen síranem hořečnatým po dobu 30 minut. Potom bylo toto použité sušící činidlo odstraněno odfiltrováním a methylenchloridový filtrát byl potom zkoncentrován za atmosférického tlaku na olejový produkt a potom byl tento produkt umístěn v isopropanolu. Tento olej byl potom rozpuštěn ve 718 mililitrech isopropanolu a potom bylo vsazeno 9,5 gramů (což odpovídá 0,06 molu) R-mandlové kyseliny, přičemž takto vzniklá směs byla promíchávána po dobu v rozmezí od 12 do 18 hodin při teplotě v rozmezí

od 20 do 25 °C. Takto získaný podíl pevné látky byl potom izolován odfiltrováním a potom byla tato látka sušena, přičemž bylo získáno 8,8 gramu (což odpovídá výtěžku 45,5 %) mandlátové soli. Specifická otáčivost tohoto materiálu byla  $[\alpha]_D^{20} = 1,93^\circ$  (CH<sub>3</sub>OH, c = 0,76). Tento surový materiál (v množství 8,6 gramu) byl potom přečištěn rekrytalizací. Po spojení se 654 mililitry isopropanolu byla tato směs zahřívána při teplotě varu za použití zpětného chladiče, přičemž potom byla ochlazena na teplotu v rozmezí od 20 do 25 °C, a potom byla tato směs promíchávána při stejné výše uvedené teplotě, potom byla zfiltrována a sušena, což bylo prováděno po dobu v rozmezí od 12 do 18 hodin při teplotě 40 °C a tímto shora uvedeným postupem bylo získáno 7,7 gramu rekrytalovaného materiálu (což odpovídá výtěžku 89,5 %).

Hodnota specifické otáčivosti : + 5,50 ° (c = 0,7, MeOH),

<sup>1</sup>H NMR (DMSO/CD<sub>3</sub>OD) δ :

1,5 - 1,75 (m, 2H),	1,9 - 2,1 (m, 2H),
1,9 - 2,1 (m, 2H),	2,85 (s, 1H),
2,95 (t, 1H),	3,25 (s, 1H),
3,3 (d, 1H),	3,4 (s, 3H),
3,55 (d, 1H),	4,15 (s, 4H),
4,3 (s, 1H),	4,55 (s, 1H),
6,8 - 6,9 (m, 2H),	7,0 - 7,1 (d, 1H),
7,15 - 7,25 (m, 4H),	7,3 - 7,5 (m, 7H).

#### Příklad 9.

Postup přípravy cis-3-(fluor-4-methoxybenzylamino)-2-fenylpiperidinu.

Výše uvedená sloučenina byla podle tohoto příkladu připravena stejným způsobem jako je uvedeno v příkladu 1, přičemž byl pouze 2-methoxybenzaldehyd použitý ve stupni A

nahražen 3-fluor-4-methoxybenzaldehydem.

Teplota tání : 272 - 274 °C (hydrochloridová sůl) ;

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

1,34 - 2,04 (m , 4H) ,	2,68 - 2,82 (m , 2H),
3,12 - 3,26 (m , 1H) ,	3,22 (d , 1H, J = 12),
3,40 (d , 1H, J=12)	3,82 (s , 3H) ,
3,85 (d , 1H), J=4),	6,60 - 6,76 (m, 3H),
7,10 - 7,32 (m , 5H),	

HRMS vypočteno pro  $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{O}$  : 314.1791 ;  
nalezeno 314.1773 ;

Analýza pro  $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{O} \cdot 2 \text{HCl} \cdot 1,1 \text{H}_2\text{O}$  :

vypočteno C = 56,05 H = 6,73 N = 6,88 ,

nalezeno C = 55,96 H = 6,48 N = 6,71 .

P ř í k l a d 10

Postup přípravy cis(2,5-dimethoxybenzylamino)-2-fenylpiperi-  
dinu.

Tato sloučenina byla podle uvedeného příkladu  
připravena stejným způsobem jako je uvedeno v postupu podle  
příkladu 1 , přičemž byl v tomto případě nahražen 2-methoxy-  
benzaldehyd ve stupni A 2,5-dimethoxybenzaldehydem.

Teplota tání : 252 - 254 °C (hydrochloridová sůl) ;

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

1,28 - 1,40 (m , 1H) ,	1,48 - 1,92 (m , 2H),
2,02 - 2,14 (m , 1H) ,	2,65 - 2,80 (m , 2H),
3,14 - 3,24 (m , 1H) ,	3,32 (d , 1H, J = 18),
3,38 (s , 3H) ,	3,56 (d , 1H, J = 18),
3,66 (s , 3H) ,	3,83 (d , 1H, J = 3),
6,48 - 6,62 (m , 3H) ,	7,10 - 7,26 (m , 5H) .

HRMS vypočteno pro  $C_{20}H_{26}N_2O_2$  : 326.1995 ;

nalezeno : 326.1959 ;

Analýza pro  $C_{20}H_{26}N_2O_2 \cdot 2 HCl \cdot 0,3 H_2O$  :

vypočteno C = 59,34 , H = 7,12 , N = 6,92 ,

nalezeno C = 59,33 , H = 6,96 , N = 6,76 .

P ř í k l a d 11

Postup přípravy cis-3-(2-methoxy-5-methylbenzylamino)-2-fenylpiperidinu.

Výše uvedená sloučenina byla podle tohoto příkladu připravena stejným způsobem jako je postup uvedený v příkladu 3 , přičemž byl 2-methoxybenzaldehyd nahražen 2-methoxy-5-methylbenzaldehydem .

Teplota tání : 245 - 247 °C (hydrochloridová sůl)

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  :

1,30 - 1,42 (m , 1H) ,	1,48 - 1,98 (m , 2H) ,
2,04 - 2,16 (m , 1H) ,	2,18 (s , 3H) ,
2,68 - 2,70 (m , 2H) ,	3,18 - 3,30 (m , 1H) ,
3,35 (d , 1H, J = 12) ,	3,40 (s , 3H) ,
3,58 (d , 1H, J = 12) ,	3,85 (d , 1H, J = 3) ,
6,53 (d , 1H, J = 8) ,	6,71 (d , 1H, J = 2) ,
6,88 (dd , 1H, J = 4, 10) ,	7,14 - 7,26 (m , 5H) .

HRMS vypočteno pro  $C_{20}H_{26}N_2O$  : 310.2041 ;

nalezeno : 310.2024 .

Analýza pro  $C_{20}H_{26}N_2O \cdot 2 HCl \cdot 1,2 H_2O$  :

nalezeno C = 59,31 , H = 7,56 , N = 6,92 ,

nalezeno C = 59,31 , H = 7,40 , N = 6,85 .

P ř í k l a d 12

Postup přípravy cis-3-(3-methoxybenzylamino)-2-fenylpiperidinu.

Při provádění postupu přípravy výše uvedené sloučeniny bylo postupováno stejným způsobem jako v příkladu 3, přičemž byl pouze 2-methoxybenzaldehyd nahražen 3-methoxybenzaldehydem.

Teplota tání : 243 - 246 °C (hydrochloričová sůl) ;

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

1,32 - 1,42 (m , 1H) ,	1,48 - 1,90 (m, 2H),
1,96 - 2,04 (m , 1H),	2,68 - 2,78 (m , 1H),
2,85 (d , 1H, J = 4),	3,16 - 3,26 (m, 1H),
3,29 (d , 1H, J=12 ) ,	3,46 (d , 1H, J=12 ) ,
3,68 (s , 3H) ,	3,85 (d , 1H, J=3 ) ,
6,50 - 6,58 (m , 2H) ,	6,62 - 6,68 (m , 1H),
7,04 (t , 1H, J=8),	7,16 - 7,28 (m , 5H),

HRMS vypočteno pro  $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$  : 296.1885 ;  
nalezeno : 296.1873 ;

Analýza pro  $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O} \cdot 2 \text{HCl} \cdot 0,3 \text{H}_2\text{O}$  :

vypočteno C = 60,89 , H = 6,75 , N = 7,48 ,

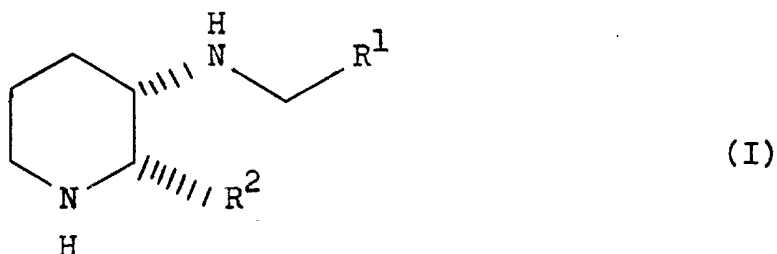
nalezeno C = 60,72 , H = 6,84 , N = 7,27 .

1623-91Q

č.j.	040715
hodnota	03. IX. 91
URÁD PRO VYKALÉŽY A OSJEVY	
Pril.	1

## P a t e n t o v é      n á r o k y

### 1. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I



ve kterém znamená :

$R^1$  arylovou skupinu vybranou ze skupiny zahrnující indanylovou skupinu, fenylovou skupinu a naftylovou skupinu ; heteroarylovou skupinu vybranou ze skupiny zahrnující thienylovou skupinu, furylovou skupinu, pyridylovou skupinu a chinolylovou skupinu ; a dále cykloalkylové skupiny obsahující 3 až 7 atomů uhlíku, ve kterých jeden z uvedených atomů uhlíku může být případně nahrazen atomem dusíku, kyslíku nebo síry, přičemž každá z uvedených arylových skupin a heteroarylových skupin může být případně substituována jedním nebo více substituenty a uvedená cykloalkylová skupina obsahující 3 až 7 atomů uhlíku může být případně substituována jedním nebo dvěma substituenty, přičemž uvedené substituenty jsou nezávisle vybrány ze skupiny zahrnující atomy halogenu, nitroskupinu, alkylové skupiny obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, alkoxy skupiny

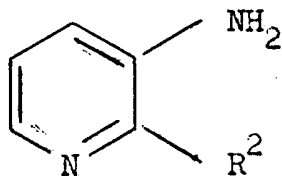
obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, trifluormethylovou skupinu, aminoskupinu, kyanoskupinu, hydroxylovou skupinu, alkylaminovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, dialkylaminovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku,

skupinu  $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ -\text{NHCH} \end{array}$  a  $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ -\text{NHC-alkyl} \end{array}$  obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, přičemž dusíkové atomy v uvedené aminové skupině a v uvedené alkylaminové skupině obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku mohou být případně chráněny vhodnou chránicí skupinou ; a

$R^2$  je thienylová skupina, benzhydrylová skupina, naftylová skupina nebo fenylová skupina substituovaná jedním až třemi substituenty nezávisle vybranými ze skupiny zahrnující atom chloru, bromu, fluoru, jodu, alkylové skupiny obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, alkoxy skupiny obsahující 1 až 10 atomů uhlíku a trifluormethylovou skupinu,

v y z n a ě u j í c í s e t í m , že zahrnuje následující stupně :

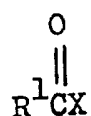
(a) reakci sloučeniny obecného vzorce IV



(IV)

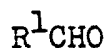
ve kterém má  $R^2$  stejný význam jako bylo uvedeno shora, buďto se

(I) sloučeninou obecného vzorce



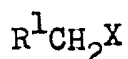
ve kterém  $\text{R}^1$  má stejný význam jako bylo uvedeno shora, a  $\text{X}$  je odštěpitelná skupina, přičemž potom následuje zpracovávání takto získaného amidu redukčním činidlem,

(II) se sloučeninou obecného vzorce

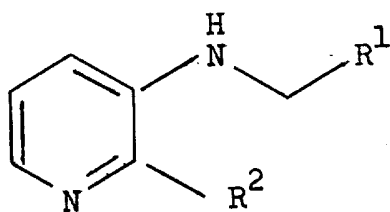


ve kterém má  $\text{R}^1$  již shora uvedený význam, v přítomnosti redukčního činidla, nebo

(III) se sloučeninou obecného vzorce



ve kterém má  $\text{R}^1$  již shora uvedený význam, a  $\text{X}$  je odštěpitelná skupina, za vzniku sloučeniny obecného vzorce II



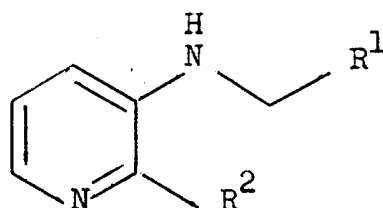
(II)

ve kterém mají substituenty  $\text{R}^1$  a  $\text{R}^2$  již shora uvedený význam,

a

(b) redukcí uvedené sloučeniny obecného vzorce II .

2. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce II

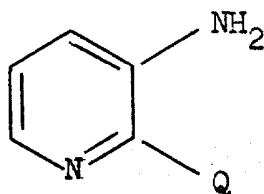


(II)

ve kterém znamená

R<sup>1</sup> arylovou skupinu vybranou ze skupiny zahrnující indanylovou skupinu, fenylovou skupinu a naftylovou skupinu ; heteroarylovou skupinu vybranou ze skupiny zahrnující thienylovou skupinu, furylovou skupinu, pyridylovou skupinu a chinolylovou skupinu ; a cykloalkylové skupiny obsahující 3 až 7 atomů uhlíku, přičemž jeden z uvedených atomů uhlíku může být případně nahrazen atomem dusíku, kyslíku nebo síry , přičemž každá z uvedených arylových skupin a heteroarylových skupin může být případně substituována jedním nebo více substituenty a uvedená cykloalkylová skupina obsahující 3 až 7 atomů uhlíku může být substituována jedním nebo dvěma substituenty, přičemž uvedené substituenty jsou nezávisle vybrány ze skupiny zahrnující atomy halogenu, nitroskupinu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, alkoxy skupinu obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, trifluormethyllovou skupinu, aminovou skupinu, kyanoskupinu, hydroxylovou skupinu, alkylaminoskupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, dialkylaminoskupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

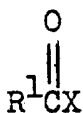
skupinu  $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ -\text{NHCH} \end{array}$  a  $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ -\text{NHC-alkyl} \end{array}$ , ve které alkylová část obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku, přičemž dusíkové atomy v uvedených aminoskupinách a v uvedených alkylaminových skupinách obsahujících v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku mohou být případně chráněny vhodnou chránicí skupinou, a  $\text{R}^2$  je thienylová skupina, benzhydrylová skupina, naftylová skupina nebo fenylová skupina, které jsou případně substituovány jedním až třemi substituenty nezávisle vybranými ze skupiny zahrnující atom chloru, bromu, fluoru, jodu, alkylové skupiny obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, alkoxy skupiny obsahující 1 až 10 atomů uhlíku a trifluor-methylovou skupinu, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se do reakce uvádí sloučenina obecného vzorce V



(V)

ve kterém znamená Q atom vodíku, chloru, fluoru, bromu nebo jodu, buďto se

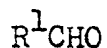
(I) sloučeninou obecného vzorce



ve kterém má  $\text{R}^1$  stejný význam jako bylo uvedeno shora, a X je odštěpitelná skupina, přičemž potom následuje zpracovávání takto získaného výsledného

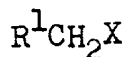
amidu redukčním činidlem,

(II) se sloučeninou obecného vzorce

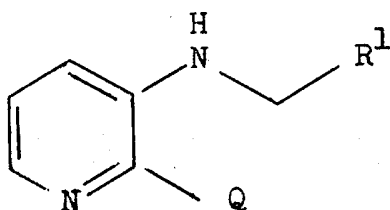


ve které  $R^1$  má stejný význam jako bylo uvedeno shora,  
v přítomnosti redukčního činidla,  
nebo

(III) se sloučeninou obecného vzorce



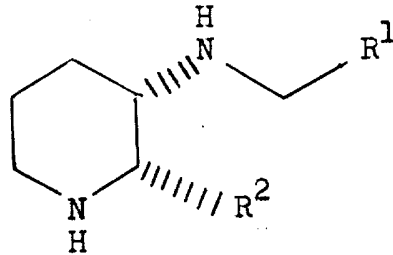
ve které  $R^1$  má stejný význam jako bylo uvedeno shora, a  
 $X$  je odštěpitelná skupina,  
za vzniku sloučeniny obecného vzorce III



(III)

ve kterém mají  $R^1$  a  $Q$  stejný význam jako bylo uvedeno  
shora,  
přičemž potom reaguje výše uvedená sloučenina obecného  
vzorce III se sloučeninou ( $R^2$ )-halogen, ve které má  
substituenty  $R^2$  stejný význam jako bylo uvedeno shora a  
halogen znamená atom chloru, fluoru, bromu nebo jodu, v  
přítomnosti katalyzátoru na bázi přechodného kovu, nebo  
se sloučeninou organokovovou obsahující substituent  $R^2$ ,  
ve které substituent  $R^2$  má stejný význam jako bylo uvedeno  
shora.

3. Způsob podle bodu 2 , v y z n a č u j í c í s e t í m , že uvedená sloučenina obecného vzorce II získaná tímto postupem se redukuje za vzniku odpovídající sloučeniny obecného vzorce I



(I)

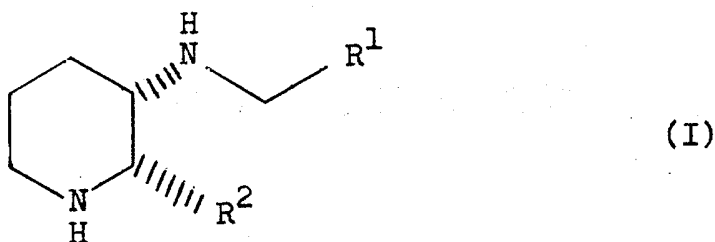
ve kterém znamená :

R<sup>1</sup> arylovou skupinu vybranou ze skupiny zahrnující indanylovou skupinu, fenylovou skupinu a naftylovou skupinu ; heteroarylovou skupinu vybranou ze skupiny zahrnující thienylovou skupinu, furylovou skupinu, pyridylovou skupinu a chinolylovou skupinu ; a cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 7 atomů uhlíku , kde jeden z uvedených atomů uhlíku může být případně nahrazen atomem dusíku, kyslíku nebo síry ; přičemž každá z arylových skupin a heteroarylových skupin může být případně substituována jedním nebo více substituenty, a uvedené cykloalkylové skupiny obsahující 3 až 7 atomů uhlíku mohou být případně substituovány jedním nebo dvěma substituenty, přičemž uvedené substituenty jsou nezávisle vybrány ze skupiny zahrnující atomy halogenu, nitroskupinu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, alkoxykupinu obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, trifluormethylovou skupinu, aminovou skupinu, kyanovou skupinu, hydroxylovou skupinu, alkylaminovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, dialkylaminovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku,

skupinu  $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-NHCH} \end{array}$ , a skupinu  $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-NHC-alkyl} \end{array}$ , kde v alkylové části je obsaženo 1 až 6 atomů uhlíku, přičemž atomy dusíku v uvedené aminové skupině a v alkylaminové skupině obsahující 1 až 6 atomů uhlíku mohou být případně chráněny vhodnou chránicí skupinou,

a  $R^2$  představuje thienylovou skupinu, benzhydrylovou skupinu, naftylovou skupinu nebo fenylovou skupinu, případně substituovanou jedním až třemi substituenty nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující atom chloru, bromu, fluoru, jodu, alkylové skupiny obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, alkokyskupiny obsahující 1 až 10 atomů uhlíku a trifluor-metylovou skupinu.

#### 4. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I



ve kterém znamená :

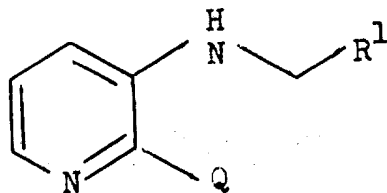
$R^1$  arylovou skupinu vybranou ze skupiny zahrnující indanylovou skupinu, fenylovou skupinu a naftylovou skupinu ; heteroarylovou skupinu vybranou ze skupiny zahrnující thienylovou skupinu, furylovou skupinu, pyridylovou skupinu a chinolylovou skupinu ; a cykloalkylové skupiny obsahující 3 až 7 atomů uhlíku , přičemž jeden z uvedených atomů uhlíku může být případně nahrazen atomem dusíku, kyslíku nebo síry ; přičemž každá z uvedených arylových skupin a

a heteroarylových skupin může být případně substituována jedním nebo více substituenty a uvedená cykloalkylová skupina obsahující 3 až 7 atomů uhlíku může být substituována jedním nebo dvěma substituenty, přičemž uvedené substituenty jsou nezávisle vybrány ze skupiny zahrnující atomy halogenu, nitroskupinu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, alkoxykupinu obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, trifluormethylovou skupinu, aminovou skupinu, kyanoskupinu, hydroxylovou skupinu, alkylaminoskupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, dialkylaminoskupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

skupinu  $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{-NHCH} \end{array}$  a  $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{-NHC-alkyl} \end{array}$ , ve které alkylová část obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku, přičemž dusíkové atomy v uvedených aminoskupinách a v uvedených alkylaminových skupinách obsahujících v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku mohou být případně chráněny vhodnou chránicí skupinou,

a  $R^2$  je thienylová skupina, benzhydrylová skupina, naftylová skupina nebo fenylová skupina, které jsou případně substituovány jedním až třemi substituenty nezávisle vybranými ze skupiny zahrnující atom chloru, bromu, fluoru, jodu, alkylové skupiny obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, alkoxykupiny obsahující 1 až 10 atomů uhlíku a trifluormethylovou skupinu,

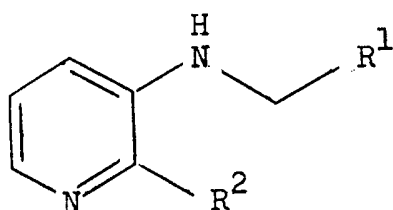
v y z n a ě u j í c í s e t í m , že se do reakce uvádí sloučenina obecného vzorce III



(III)

ve kterém má  $R^1$  stejný význam jako bylo uvedeno shora, a

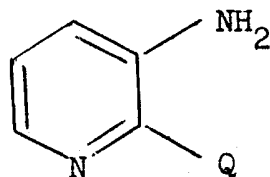
Q znamená atom vodíku, chloru, fluoru, bromu nebo jodu,  
se sloučeninou ( $R^2$ )-halogen, ve které substituent  $R^2$  má stejný význam jako bylo uvedeno shora a halogen představuje atom chloru, bromu, fluoru nebo jodu,  
v přítomnosti katalyzátoru na bázi přechodného kovu,  
nebo s organokovovou sloučeninou obsahující substituent  $R^2$  za vzniku sloučeniny obecného vzorce II



(II)

ve kterém mají substituenty  $R^1$  a  $R^2$  již shora uvedený význam,  
přičemž potom následuje redukce sloučeniny výše uvedeného obecného vzorce II, získané shora uvedeným způsobem.

5. Způsob podle nároku 4, vyznačující se tím, že sloučenina obecného vzorce III se připraví reakcí sloučeniny obecného vzorce V

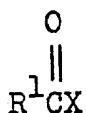


(VI)

ve kterém znamená Q atom vodíku, chloru, fluoru, bromu nebo jodu,

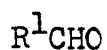
buďte se

(I) sloučeninou obecného vzorce



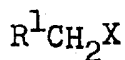
ve kterém  $\text{R}^1$  má stejný význam jako v nároku 4 , a  
 $\text{X}$  je odštěpitelná skupina,  
přičemž potom následuje zpracování takto získaného amidu  
redukčním činidlem,

(II) se sloučeninou obecného vzorce



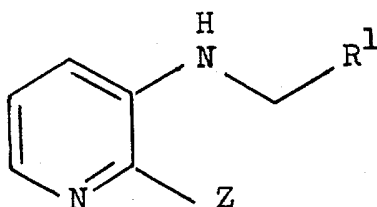
ve kterém má  $\text{R}^1$  stejný význam jako bylo uvedeno shora, v  
přítomnosti redukčního činidla,  
nebo

(III) se sloučeninou obecného vzorce



ve kterém  $\text{R}^1$  má stejný význam jako bylo uvedeno shora, a  
 $\text{X}$  je odštěpitelná skupina.

6. Sloučenina obecného vzorce



ve kterém znamená

$R^1$  arylovou skupinu vybranou ze skupiny zahrnující indanylovou skupinu, fenylovou skupinu a naftylovou skupinu ; heteroarylovou skupinu vybranou ze skupiny zahrnující thienylovou skupinu, furylovou skupinu, pyridylovou skupinu a dhinolylovou skupinu ; a cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 7 atomů uhlíku, ve které jeden z uvedených atomů uhlíku může být případně nahrazen atomem dusíku, kyslíku nebo síry, přičemž každá z uvedených arylových skupin a heteroarylových skupin může být případně substituována jedním nebo více substituenty a uvedená cykloalkylová skupina obsahující 3 až 7 atomů uhlíku může být případně substituována jedním nebo dvěma substituenty, přičemž uvedené substituenty jsou nezávisle vybrány ze skupiny zahrnující atomy halogenu, nitroskupinu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, alkoxykupinu obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, trifluormethylovou skupinu, aminoskupinu, kyanoskupinu, hydroxylovou skupinu, alkylaminoskupinu obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, dialkylaminovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku,

skupinu  $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{-NHCH} \end{array}$  a  $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{-NHC-alkyl} \end{array}$  obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, přičemž atom dusíku v uvedených aminoskupinách a alkylaminoskupinách obsahujících v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku může být případně chráněn vhodnou chránicí skupinou ;

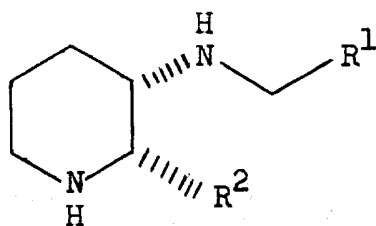
Z je  $R^2$  nebo Q ,

$R^2$  je thienylová skupina, benzhydrylová skupina, naftylová skupina nebo fenylová skupina případně substituovaná jedním až třemi substituenty nezávisle vybranými ze skupiny zahrnující atom chloru, bromu, fluoru, jodu, alkylové skupiny obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, alkoxykupiny obsahující 1 až 10 atomů uhlíku a trifluormethylovou skupinu, a

Q je atom vodíku, chloru, fluoru, bromu nebo jodu.

7. Způsob přípravy (+)-cis-3-(2-methoxybenzyl-amino)-2-fenylpiperidinu, vyznačující se tím, že se do reakce uvádí racemická směs uvedené sloučeniny s (R)-(-)-mandlovou kyselinou ve vhodném organickém inertním reakčním rozpouštědle, přičemž potom se použité rozpouštědlo odstraní odfiltrováním a takto získaná sůl se zpracuje s bazickou látkou.

8. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I



(I)

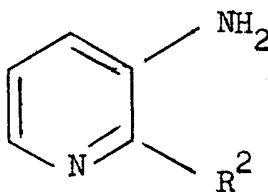
ve kterém znamená :

R<sup>1</sup> arylovou skupinu vybranou ze skupiny zahrnující indanylovou skupinu, fenyllovou skupinu a naftyllovou skupinu ; heteroarylovou skupinu vybranou ze skupiny zahrnující thienylovou skupinu, furylovou skupinu, pyridylovou skupinu a chinolylovou skupinu ; a cykloalkylové skupiny obsahující 3 až 7 atomů uhlíku, přičemž jeden z uvedených atomů uhlíku může být případně nahrazen atomem dusíku, kyslíku nebo síry, přičemž každá z uvedených arylových skupin a heteroarylových skupin může být případně substituována jedním nebo více substituenty a uvedená cykloalkylová

skupina obsahující 3 až 7 atomů uhlíku může být případně substituována jedním nebo dvěma substituenty, přičemž uvedené substituenty jsou nezávisle vybrány ze skupiny zahrnující atomy halogenu, nitroskupinu, alkylové skupiny obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, alkoxy skupiny obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, trifluormethylovou skupinu, aminovou skupinu, kyanoskupinu, hydroxylovou skupinu, alkylaminoskupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, dialkylaminoskupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

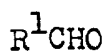
skupinu  $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{-NHCH} \end{array}$  a skupinu  $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{-NHC-alkyl} \end{array}$ , kde alkylová skupina obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku, přičemž dusíkové atomy v uvedené aminoskupině a alkylaminoskupině obsahující 1 až 6 atomů uhlíku mohou být případně chráněny vhodnou chránicí skupinou, a

$R^2$  je thienylová skupina, benzhydrylová skupina, naftylová skupina nebo fenylová skupina substituovaná jedním až třemi substituenty nezávisle vybranými ze skupiny zahrnující atomy chloru, bromu, fluoru, jodu, alkylové skupiny obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, alkoxy skupiny obsahující 1 až 10 atomů uhlíku a trifluormethylovou skupinu; vyznačující se tím, že se do reakce uvádí sloučenina obecného vzorce IV

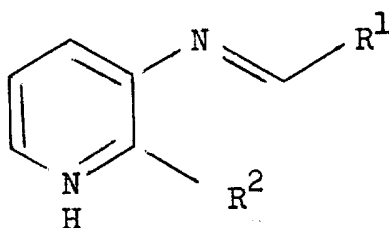


(IV)

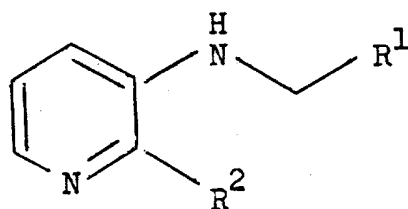
ve kterém má substituent  $R^2$  stejný význam jako bylo uvedeno shora, se sloučeninou obecného vzorce



ve kterém má substituent  $R^1$  již shora uvedený význam, v přítomnosti sušícího činidla nebo za použití zařízení konstruovaného k odstranění azeotropické vody takto vzniklé v systému, přičemž se získá iminová sloučenina obecného vzorce



ve kterém mají substituenty  $R^1$  a  $R^2$  již shora uvedený význam, přičemž potom následuje buďto redukce této iminové sloučeniny vodíkem za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, nebo reakce této iminové sloučeniny s redukčním činidlem za vzniku sloučeniny obecného vzorce II

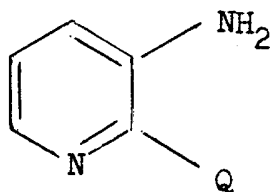


(II)

ve kterém znamená  $R^1$  a  $R^2$  stejné substituenty jako bylo uvedeno shora, přičemž potom následuje reakce takto získané sloučeniny obecného vzorce II s redukčním činidlem za vzniku sloučeniny

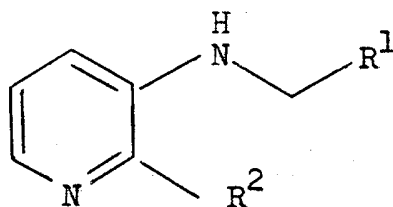
obecného vzorce I .

9. Způsob převedení sloučeniny obecného vzorce V



(V)

ve kterém znamená  $\text{Q}$  atom vodíku, chloru, fluoru, bromu nebo jodu,  
na sloučeninu obecného vzorce II



(II)

ve kterém znamená :

$\text{R}^1$  arylovou skupinu vybranou ze skupiny zahrnující indanylovou skupinu, fenylovou skupinu a naftylovou skupinu ; heteroarylovou skupinu vybranou ze skupiny zahrnující thienylovou skupinu, furylovou skupinu, pyridylovou skupinu a chinolylovou skupinu ; a cykloalkylové skupiny obsahující 3 až 7 atomů uhlíku, přičemž jeden z těchto atomů uhlíku může být případně nahražen atomem dusíku, kyslíku nebo síry, a každá z uvedených arylových skupin a heteroarylových skupin může být případně substituována jedním nebo více substituenty a uvedené cykloalkylové skupiny

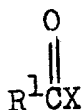
obsahující 3 až 7 atomů uhlíku mohou být případně substituovány jedním nebo dvěma substituenty, přičemž tyto substituenty jsou nezávisle vybrány ze skupiny zahrnující atomy halogenu, nitroskupinu, alkylové skupiny obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, alkokyskupiny obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, trifluormethylovou skupinu, aminoskupinu, kyanoskupinu, hydroxylovou skupinu, alkylaminoskupinu obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, dialkylaminoskupinu obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku,

skupinu  $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{-NHCH} \end{array}$  a  $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{-NHC-alkyl} \end{array}$  obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, přičemž dusíkové atomy v uvedené aminoskupině a alkylaminoskupině obsahující 1 až 6 atomů uhlíku mohou být případně chráněny vhodnou chránicí skupinou,

a  $R^2$  je thienylová skupina, benzhydrylová skupina, naftylová skupina nebo fenylová skupina, případně substituovaná jedním až třemi substituenty, které jsou nezávisle vybrány ze skupiny zahrnující atom chloru, bromu, fluoru, jodu, alkylové skupiny obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, alkokyskupiny obsahující 1 až 10 atomů uhlíku a trifluormethylovou skupinu, v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje následující stupně :

(a) adici skupiny  $-\text{CH}_2\text{R}^1$  na aminoskupinu reakcí buďto se

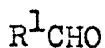
(I) sloučeninou obecného vzorce



kde  $R^1$  má stejný význam jako bylo uvedeno shora, a X znamená odštěpitelnou skupinu,

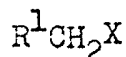
příčemž potom následuje zpracovávání takto získaného amidu redukčním činidlem,

(II) se sloučeninou obecného vzorce



ve kterém  $R^1$  má již shora uvedený význam, v přítomnosti redukčního činidla, nebo

(III) se sloučeninou obecného vzorce



ve kterém substituent  $R^1$  má stejný význam jako bylo uvedeno shora, a  $X$  je odštěpitelná skupina,

a

(b) nahrazení substituentu  $Q$  substituentem  $R^2$ , přičemž tento substituent  $R^2$  má již shora uvedený význam, reakcí se sloučeninou  $(R^2)$ -halogen v přítomnosti katalyzátoru nabázi přechodného kovu, nebo se sloučeninou organokovovou obsahující substituent  $R^2$ , nebo provedením výše uvedených reakčních stupňů (a) a (b) v opačném pořadí.

10. Sůl R-mandlové kyseliny a (2s, 3s)-3-(2-methoxybenzylamino)-2-fenylpiperidinu.

11. Způsob podle nároku 1, vyznačující se tím, že sloučeninou výše uvedeného obecného vzorce I, která se připraví tímto způsobem, je sloučenina, ve které substituenty  $R^1$  a  $R^2$  mají stejný nebo rozdílný význam, přičemž každý z těchto substituentů  $R^1$  a  $R^2$  znamená fenylovou skupinu, která je případně substituována

jedním nebo více substituenty, které jsou nezávisle vybrány ze skupiny zahrnující atom chloru, fluoru, alkylové skupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku a alkoxy skupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku.

Zastupuje :

JUDr. Pavel Zelený