

PATENTOVÝ SPIS

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: 1992 - 3672
(22) Přihlášeno: 14.01.1992
(30) Právo přednosti: 26.03.1991 US 1991/675244
(40) Zveřejněno: 15.09.1993
(Věstník č. 9/1993)
(47) Uděleno: 07.03.2002
(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 15.05.2002
(Věstník č. 5/2002)
(86) PCT číslo: PCT/US92/00065
(87) PCT číslo zveřejnění: WO 92/17449

(11) Číslo dokumentu:

289 960

(13) Druh dokumentu: B6

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 211/56

C 07 D 401/12

C 07 D 409/12

(73) Majitel patentu:

PFIZER INC., New York, NY, US;

(72) Původce vynálezu:

Rosen Terry J., East Lyme, CT, US;

(74) Zástupce:

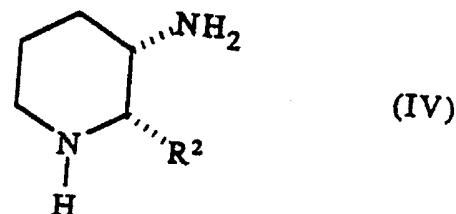
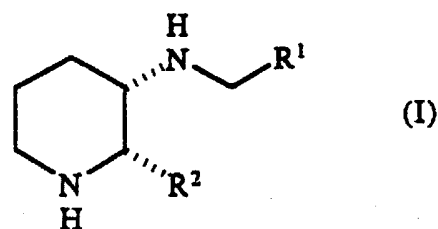
Zelený Pavel JUDr. advokát, Žitná 25, Praha 1,
11504;

(54) Název vynálezu:

Způsob přípravy substituovaných piperidinů

(57) Anotace:

Stereoselektivní postup přípravy substituovaných piperidinů obecného vzorce I, ve kterém mají R^1 a R^2 řadu specifických významů uvedených v popisné části, při kterém se do reakce uvádí sloučenina obecného vzorce IV, ve kterém má R^2 stejný význam, se sloučeninou $R^1\text{CHO}$, kde R^1 má stejný význam, v přítomnosti redukčního činidla. Tímto činidlem může být triacetoxyborohydrid sodný, kyanoborohydrid sodný, a pod. Tyto sloučeniny představují antagonisty receptorů látky P a z tohoto důvodu je možno jich použít pro léčení nemocí zprostředkovaných přebytkem látky P.



Způsob přípravy substituovaných piperidinů

Oblast techniky

Vynález se týká stereoselektivního postupu přípravy substituovaných piperidinových derivátů. Tyto substituované piperidiny a odvozené sloučeniny, které je možno připravit postupem podle uvedeného vynálezu, představují antagonisty receptorů látky P a z tohoto důvodu je možno těchto látek vhodně použít pro léčení nemocí zprostředkovaných přebytkem látky P.

Dosavadní stav techniky

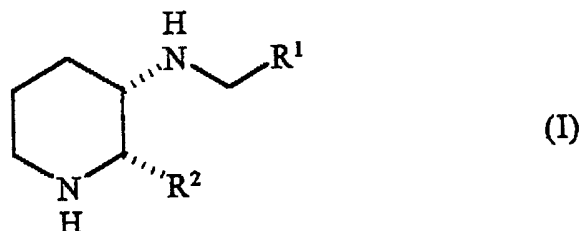
Látka P je v přírodě se vyskytující undekapeptid, který náleží k tachykininové skupině peptidů, přičemž tyto látky jsou tak označovány proto, že mají rychlý stimulační účinek na hladké tkáňové svalstvo. Konkrétně je možno uvést, že látka P představuje farmakologicky účinný neuropeptid, který je produkován v těle savců (původně byla tato látka izolována ve střevech), přičemž je tato látka charakteristická svou sekvencí aminokyselin, což je ilustrováno v peptidu Spojených států amerických 4 680 283 (autor D.F. Weber a kol.).

Pokud se týče dosavadního stavu techniky bylo dostatečně prokázáno, že tato látka P a ostatní tachykininové sloučeniny se zúčastňují v patofyziologických procesech celé řady různých nemocí. Například je možno uvést, že tato látka P je zapojena v přenosu bolesti neboli migrény [viz například B.E.B. Sandberg a kol., Journal of Medicinal Chemistry. Vol. 25. str. 1009 (1982)], a rovněž tak se podílí na poruchách v centrálním nervovém systému, jako jsou například stavy úzkosti a schizofrénie, dále na nemocích dýchacího ústrojí a na zánětových onemocněních, jako je například astma a revmatická artritida (neboli kloubový revmatismus), dále na nemocích revmatického charakteru, jako je například fibritida, a na gastrointestinálních poruchách a onemocněních gastrointestinálního (GI) traktu, jako je například ulcerální kolitida a Crohnova nemoc, atd. (viz D. Regoli, „Trends in Cluster Headache“, editor F. Sicuteri a kol., Elsevier Scientific Publishers, Amsterdam 1987, str. 85–95).

Některé z těchto substituovaných piperidinových sloučenin a jím příbuzných sloučenin, které je možno připravit postupem podle uvedeného vynálezu, jsou uváděny a nárokovány v publikacích podle dosavadního stavu techniky, viz například PCT patentová přihláška PCT/US 90/00116, podána 4. ledna 1990.

Podstata vynálezu

Uvedený vynález se týká stereoselektivního postupu přípravy substituovaných piperidinů obecného vzorce I:



ve kterém znamená:

R¹ arylovou skupinu, která je vybrána ze skupiny zahrnující indanylovou skupinu, fenylovou skupinu a naftylovou skupinu, dále heteroarylovou skupinu, která je vybrána ze skupiny

- zahrnující thienylovou skupinu, furylovou skupinu, pyridylovou skupinu a chinolylovou skupinu, a cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 7 atomů uhlíku, ve které jeden z uvedených uhlíkových atomů může být popřípadě nahrazen atomem dusíku, kyslíku nebo síry, přičemž každá z uvedených arylových skupin nebo heteroarylových skupin může být popřípadě substituována jedním nebo více substituenty a uvedená cykloalkylová skupina obsahující 3 až 7 atomů uhlíku může být případně substituována jedním nebo dvěma substituenty a tyto substituenty jsou nezávisle vybrány ze skupiny zahrnující atom chloru, fluoru, bromu, jódu, nitroskupinu, alkylové skupiny obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, které jsou případně substituovány jedním až třemi atomy fluoru, dále alkoxy skupiny obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, které jsou případně substituovány jedním až třemi atomy fluoru, aminoskupinu, skupinu alkyl -S- obsahující v alkylové části 1 až 10 atomů uhlíku, skupinu



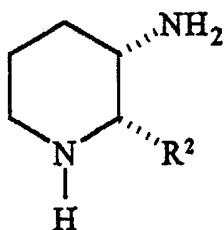
- obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, skupinu alkyl-SO₂- obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, fenylovou skupinu, fenoxyskupinu, skupinu alkyl -SO₂NH- obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, skupinu alkyl-SO₂-NH-alkyl obsahující v alkylových částech 1 až 10 atomů uhlíku, skupinu alkymino-dialkyl-obsahující v alkylových částech 1 až 10 atomů uhlíku, kyanovou skupinu, hydroxyskupinu, cykloalkoxy skupinu obsahující 3 až 7 atomů uhlíku, alkylaminovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, dialkylaminovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, skupinu



- obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, kde dusíkové atomy v uvedených aminoskupinách a alkylaminových skupinách obsahujících 1 až 6 atomů uhlíku mohou být případně chráněny chránicí skupinou, a

- R² představuje thienylovou skupinu, benzhydroylovou skupinu, naftylovou skupinu nebo fenylovou skupinu, které jsou případně substituovány jedním až třemi substituenty nezávisle vybranými ze skupiny zahrnující atom chloru, bromu, fluoru, jódu, cykloalkoxy skupiny obsahující 3 až 7 atomů uhlíku, alkylové skupiny obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, které jsou případně substituovány jedním až třemi atomy fluoru a alkoxy skupiny obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, které jsou případně substituovány jedním až třemi atomy fluoru,

- vyznačující se tím, že se do reakce uvádí sloučenina obecného vzorce IV:



(IV)

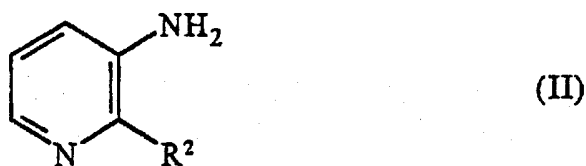
ve kterém má R² stejný význam jako bylo uvedeno shora, se sloučeninou obecného vzorce

- R¹CHO

ve kterém R¹ má stejný význam jako bylo uvedeno shora, v přítomnosti redukčního činidla.

Ve výhodném provedení tohoto postupu se jako sloučenina obecného vzorce (IV), ve kterém má R^2 stejný význam jako bylo uvedeno shora, použije sloučenina připravená

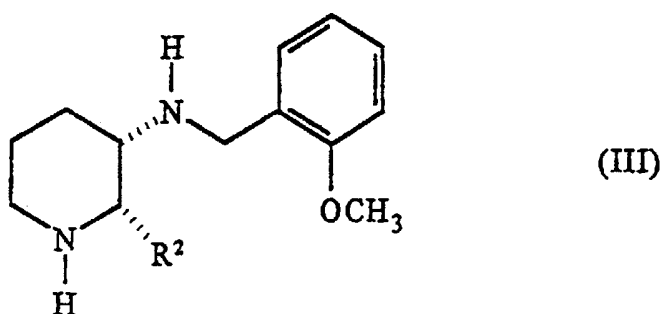
(a) redukcí sloučeniny obecného vzorce II:



5

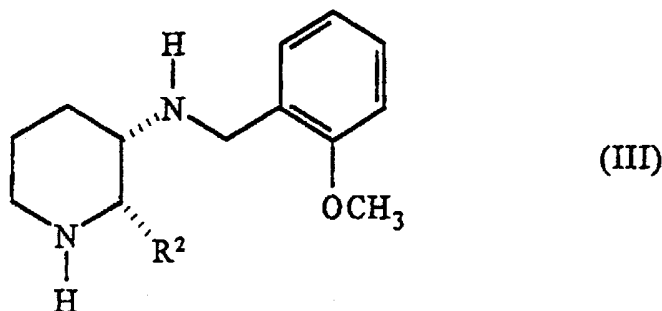
ve kterém R^2 má stejný význam jako bylo definováno shora, nebo

(b) se získá zpracováním sloučeniny obecného vzorce III:



10 ve kterém R^2 má stejný význam jako bylo definováno shora, vodíkem v přítomnosti katalyzátoru obsahujícího kov,

(c) nebo se získá reakcí sloučeniny obecného vzorce III:



15 ve kterém má R^2 shora definovaný význam,

s lithiem nebo sodíkem v amoniaku, nebo s mravenčanovou solí v přítomnosti paládia nebo s cyklohexanem v přítomnosti paládia.

20 Ve výhodném provedení tohoto postupu je uvedeným redukčním činidlem je triacetoxyborohydrid sodný. Výhodným redukčním činidlem je rovněž kyanoborohydrid sodný.

Uvedená reakce se ve výhodném provedení podle vynálezu provádí v alkoholu obsahujícím 1 až 4 atomy uhlíku jako rozpouštědle při teplotě v rozmezí od -60 do 50 °C.

Rovněž výhodně se tato uvedená reakce provádí v kyselině octové jako rozpouštědlo při teplotě v rozmezí od -60 do 50 °C.

5 Ve výhodném provedení tohoto postupu je ve stupni (b), při kterém se získá sloučenina obecného vzorce IV, uvedeným katalyzátorem obsahujícím kov paládium na uhlíku. V tomto stupni (b), při kterém se získá sloučenina obecného vzorce IV, je rovněž výhodné jestliže uvedeným rozpouštědlem směs vody a nižšího alkoholu obsahujícího kyselinu chlorovodíkovou.

10 Při provádění tohoto postupu je výhodné jestliže se použije výchozích sloučenin, ve kterých substituenty R^1 a R^2 jsou stejné nebo rozdílné, přičemž každý z těchto substituentů R^1 nebo R^2 představuje fenylovou skupinu případně substituovanou jedním nebo více substituenty nezávisle vybranými ze skupiny zahrnující chlor, fluor, alkylové skupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku případně substituované jedním až třemi fluorovými atomy a alkokyskupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, které jsou případně substituovány jedním až třemi fluorovými atomy, přičemž se
15 připraví sloučenina obecného vzorce I, ve které R^1 a R^2 mají stejný význam jako je definováno shora. Ještě výhodnější je provedení, při kterém se použije výchozích sloučenin, ve kterých substituentem R^1 je 2-methoxyfenylová skupina a substituentem R^2 je fenylová skupina, přičemž se připraví sloučenina obecného vzorce I, ve které R^1 a R^2 mají stejný význam jako je definováno shora.

20 Podle dalšího výhodného provedení se ve stupni (a) uvedená redukce, při které se získá sloučenina obecného vzorce IV, provádí se použitím sodíku ve vroucím alkoholu, přičemž je rovněž výhodné provedení, podle kterého ve stupni (a) se uvedená redukce, při které se získá sloučenina obecného vzorce IV, provádí za použití kombinace lithiualuminiuhydrid/chlorid
25 hlinitý, a kromě toho je rovněž výhodné, jestliže ve stupni (a) uvedená redukce, při které se získá sloučenina obecného vzorce IV, představuje elektrolytickou redukci.

Ve stupni (a) se uvedená redukce, při které se získá sloučenina obecného vzorce IV, se ve výhodném provedení podle vynálezu provádí za použití vodíku v přítomnosti katalyzátoru
30 obsahující kov. Tímto uvedeným katalyzátorem je výhodně platina na uhlíku.

Při provádění tohoto postupu se použije výhodně výchozích sloučenin, ve kterých substituentem R^1 je 4,5-difluor-2-methoxyfenylová skupina a substituentem R^2 je fenylová skupina, přičemž se připraví sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^1 a R^2 mají stejný význam jako je
35 definováno shora.

Výhodně se rovněž použije výchozích sloučenin, ve kterých substituentem R^1 je 2-methoxy-5-trifluormethylfenylová skupina a substituentem R^2 je fenylová skupina, přičemž se připraví sloučenina obecného vzorce I, ve které R^1 a R^2 mají stejný význam jako je definováno shora.
40

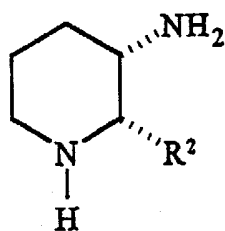
Výhodně se rovněž použije výchozích sloučenin, ve kterých substituentem R^1 je 2,4-dimethoxyfenylová skupina a substituentem R^2 je fenylová skupina, přičemž se připraví sloučenina obecného vzorce I, ve které R^1 a R^2 mají stejný význam jako je definováno shora.

45 Výhodně se rovněž použije výchozích sloučenin, ve kterých substituentem R^1 je 2,3-dimethoxyfenylová skupina a substituentem R^2 je fenylová skupina, přičemž se připraví sloučenina obecného vzorce I, ve které R^1 a R^2 mají stejný význam jako je definováno shora.

Výhodně se rovněž použije výchozích sloučenin, ve kterých substituentem R^1 je 5-chlor-2-methoxyfenylová skupina a substituentem R^2 je fenylová skupina, přičemž se připraví sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^1 a R^2 mají stejný význam jako je definováno shora.
50

Výhodně se rovněž použije výchozích sloučenin, ve kterých substituentem R^1 je 3-chlor-2-methoxyfenylová skupina a substituentem R^2 je fenylová skupina, přičemž se připraví sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^1 a R^2 mají stejný význam jako je definováno shora.
55

Výše uvedenou sloučeninu obecného vzorce IV:

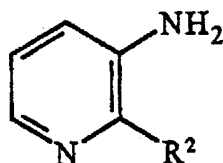


(IV)

ve kterém R^2 má stejný význam jako bylo uvedeno shora, je možno rovněž připravit:

5

(a) redukcí sloučeniny obecného vzorce II:

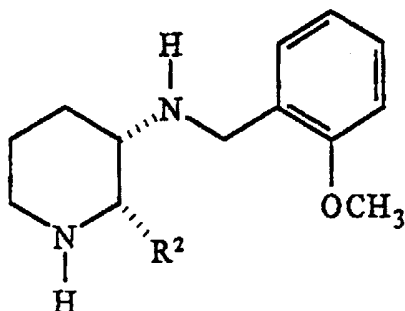


(II)

ve kterém má R^2 stejný význam jako bylo uvedeno shora, nebo

10

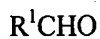
(b) zpracováním sloučeniny obecného vzorce III:



(III)

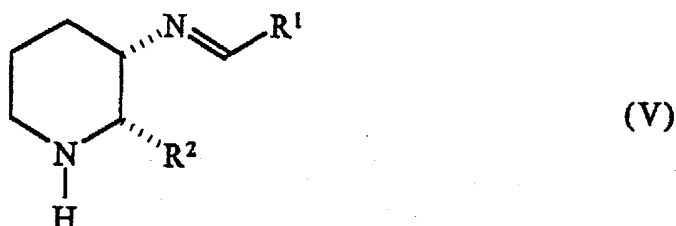
ve kterém má R^2 stejný význam jako bylo uvedeno shora, vodíkem v přítomnosti katalyzátoru obsahujícího kov, přičemž v další fázi postupu se do reakce uvádí tato sloučenina obecného vzorce IV se sloučeninu obecného vzorce

15



ve kterém má R^1 již shora uvedený význam,

v přítomnosti sušicího činidla nebo v zařízení umožňující azeotropické odstraňování vznikající vody, za vzniku iminové sloučeniny obecného vzorce V:



ve kterém mají R^1 a R^2 již shora uvedený význam,

přičemž takto vzniklá iminová sloučenina se potom uvádí do reakce s redukčním činidlem.

Výhodně se použije postupu, ve kterém uvedeným redukčním činidlem, použitým pro redukcí iminové sloučeniny je triacetoxyborohydrid sodný.

Ve výše uvedeném textu se termínem „halogen“ míní atom chlóru, brómu, fluoru nebo jódu.

Sloučeniny obecného vzorce I podle uvedeného vynálezu mají chirální centra a z tohoto důvodu se vyskytují v různých enantiomerních formách. Do rozsahu výše uvedených sloučenin obecného vzorce I náleží všechny optické isomery odvozené od těchto výše uvedených sloučenin a směsi těchto látek.

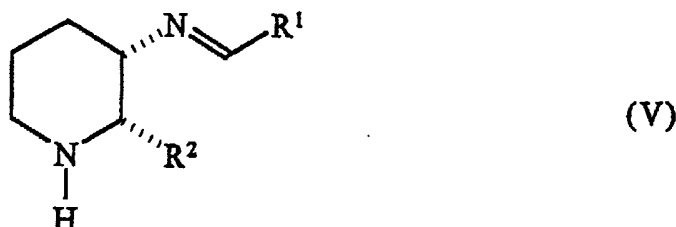
Obecně je tedy možno tento postup uskutečnit podle následujících variant, přičemž se ovšem vždy vychází z meziprojektu obecného vzorce IV, jak je zřejmé z následujícího reakčního schématu.

Podle první varianty postupu přípravy sloučenin výše uvedeného obecného vzorce I, ve kterém mají R^1 a R^2 již shora uvedený význam, podstata spočívá v tom, že se do reakce uvádí sloučenina obecného vzorce IV, který je uveden výše a ve kterém má R^2 již shora uvedený význam, se sloučeninou obecného vzorce



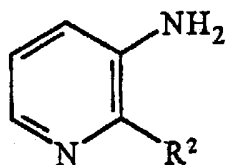
ve kterém má R^1 již shora uvedený význam,

v přítomnosti sušicího činidla nebo za použití zařízení, které je konstruováno tak, aby v něm bylo možno azeotropicky odstraňovat vytvořenou vodu, za vzniku iminové sloučeniny obecného vzorce V:



ve kterém mají R^1 a R^2 již shora uvedený význam, přičemž potom následuje reakce takto získané iminové sloučeniny s redukčním činidlem za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, uvedeném výše, ve kterém mají R^1 a R^2 již shora uvedený význam.

Podle druhé varianty přípravy sloučenin obecného vzorce I, který je uveden výše, a ve kterém mají R^1 a R^2 již shora uvedený význam, podstata spočívá v tom, že se redukuje sloučenina obecného vzorce II



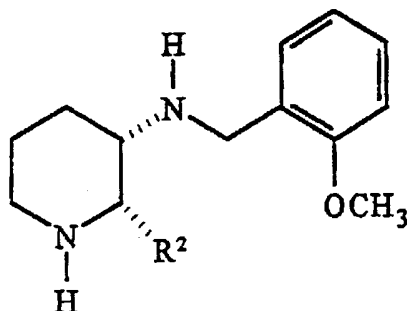
(II)

5 ve kterém má R^2 již shora uvedený význam,

za vzniku sloučeniny obecného vzorce IV, který je uveden výše a ve kterém R^2 má již shora uvedený význam, přičemž potom následuje převedení takto získané sloučeniny obecného vzorce IV na sloučeninu obecného vzorce I za pomoci jedné z výše uvedených metod.

10

Podle třetí varianty postupu přípravy sloučeniny obecného vzorce I, který je uveden výše a ve kterém R^1 a R^2 mají stejný význam jako bylo uvedeno shora, podstata spočívá v tom, že se do reakce uvádí sloučenina obecného vzorce III

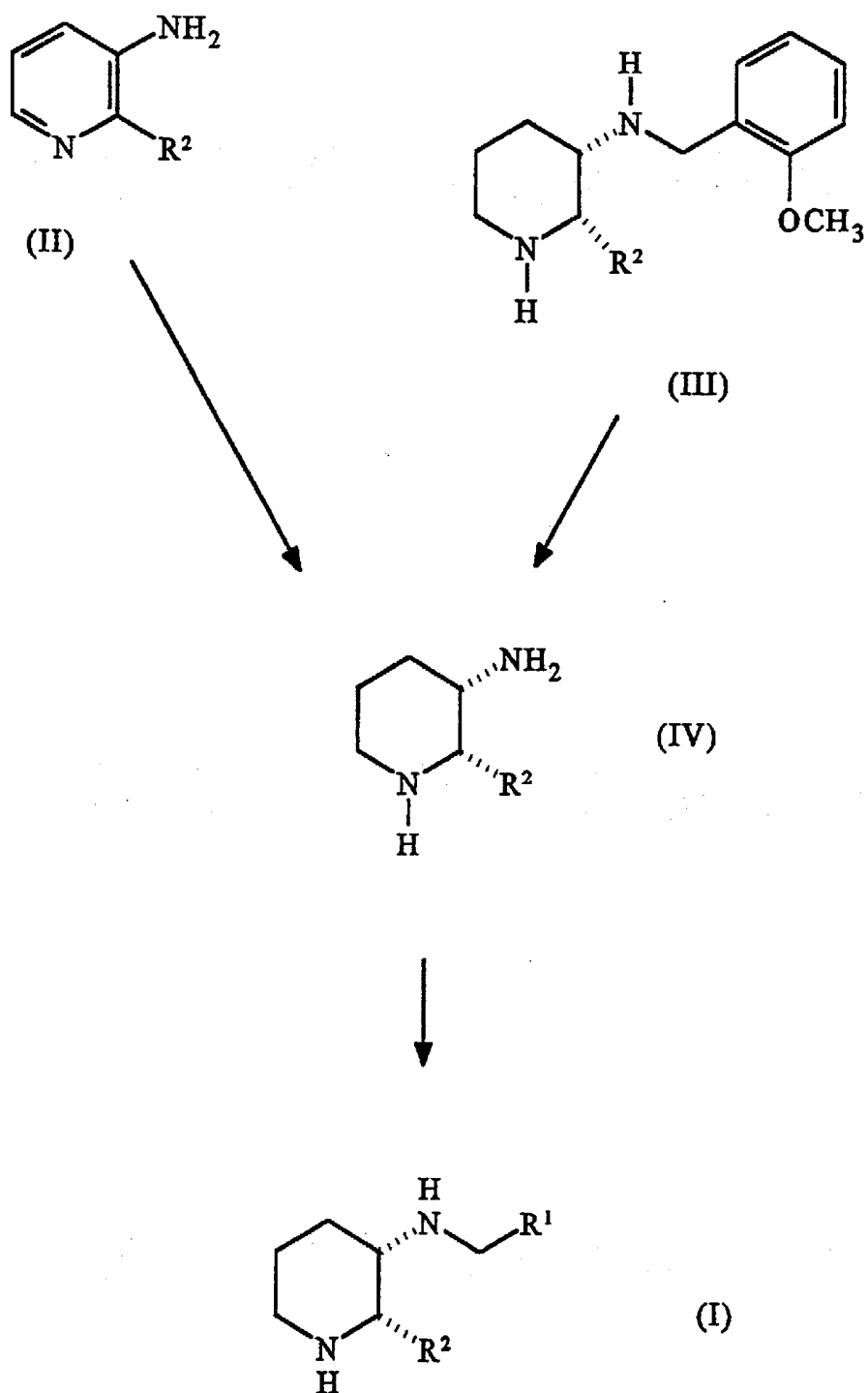


(III)

15 s vodíkem v přítomnosti katalyzátoru obsahujícího kov za vzniku sloučeniny obecného vzorce IV, který je uveden výše, ve kterém R^2 má stejný význam jako bylo uvedeno shora, přičemž potom následuje převedení takto získané sloučeniny obecného vzorce IV na sloučeninu obecného vzorce I za použití některého z výše uvedených postupů.

20 Postup podle uvedeného vynálezu a produkty tohoto postupu je možno ilustrovat pomocí následujícího reakčního schématu. Pokud nebude výslovně uváděno jinak mají v uvedeném reakčním schématu a v následujícím popisu vzorce I, II, III a IV a substituenty R^1 , R^2 a X stejný význam jako bylo uvedeno shora.

Reakční schéma



Reakce sloučeniny výše uvedeného vzorce IV se sloučeninou obecného vzorce



5

při které vzniká sloučenina obecného vzorce I, se obvykle provádí v přítomnosti redukčního činidla jako je například kyanoborohydrid sodný, triacetoxyborohydrid sodný, borohydrid sodný, vodík a katalyzátor na bázi kovu, zinek a kyselina chlorovodíková nebo kyselina mravenčí při teplotě pohybující se v rozmezí od asi -60 do asi 50 $^{\circ}C$. Ve výhodném provedení podle uvedeného vynálezu se pro tuto reakci používá jako inertního reakčního rozpouštědla nižších alkoholů (jako jsou například methanol, ethanol a isopropanol), dále kyselina octová a tetrahydrofuran (THF). Ve výhodném provedení podle vynálezu je uvedeným rozpouštědlem kyselina octová, postup se provádí při teplotě asi 25 $^{\circ}C$ a redukčním činidlem je triacetoxyborohydrid sodný. Tato reakce probíhá přednostně tak, že vzniká produkt, ve kterém adice skupiny CH_2R^1 v postranním řetězci probíhá selektivním způsobem na 3-aminové skupině, přičemž isomer obecného vzorce I je jediným izolovaným produktem.

10

15

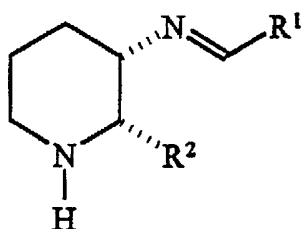
V alternativním provedení podle uvedeného vynálezu se reakce sloučeniny obecného vzorce IV se sloučeninou obecného vzorce

20



25

provádí v přítomnosti sušícího činidla nebo za použití zařízení zkonstruovaného tak, aby v něm bylo možno azeotropicky odstraňovat vzniklou vodu, za vzniku iminové sloučeniny obecného vzorce V:



(V)

30

35

která se potom uvádí do reakce s redukčním činidlem, jak to již bylo uvedeno výše, ve výhodném provedení podle uvedeného vynálezu s triacetoxyborohydridem sodným při přibližně teplotě místnosti. Příprava iminové sloučeniny se obecně provádí v reakčním inertním rozpouštědle, jako je například benzen, xylén nebo toluen, ve výhodném provedení podle vynálezu se používá toluenu, přičemž se tento postup provádí při teplotě pohybující se v rozmezí od asi 25 $^{\circ}C$ do asi 110 $^{\circ}C$, ve výhodném provedení podle uvedeného vynálezu při přibližně teplotě varu použitého rozpouštědla pod zpětným chladičem. Ve výhodném provedení se jako systémů sušící činidla/rozpouštědla používá chlorid titaničitý/dichlormethan, isopropoxid titanu/dichlormethan a molekulární síta/THF. Ve výhodném provedení podle uvedeného vynálezu se používá systému chlorid titaničitý/dichlormethan.

Produkt obecného vzorce I je možno rovněž získat tak, že se reakce sloučeniny obecného vzorce IV provede se sloučeninou obecného vzorce:

40



45

přičemž tato reakce se obvykle provádí v reakčním inertním rozpouštědle, jako je například dichlormethan nebo tetrahydrofuran, ve výhodném provedení se používá dichlormethan, přičemž tato reakce se provádí při teplotě pohybující se v rozmezí od asi 0 do asi 60 $^{\circ}C$, ve výhodném provedení podle vynálezu při teplotě asi 25 $^{\circ}C$.

Rovněž je možno sloučeninu obecného vzorce I získat reakcí sloučeniny obecného vzorce IV se sloučeninou obecného vzorce



5 přičemž tato reakce se obvykle provádí v inertním rozpouštědle, jako je například tetrahydrofuran (THF) nebo dichlormethan při teplotě pohybující se v rozmezí od asi -20 do asi 60 °C, ve výhodném provedení podle uvedeného vynálezu v dichlormethanu při teplotě asi 0 °C. Redukce takto získaného amidu se potom provede zpracováním tohoto amidu s redukčním činidlem, jako je například borandimethylsulfidová komplexní sloučenina, lithiualuminiumhydrid nebo diisobutylaluminiumhydrid, přičemž tato reakce se provádí v inertním rozpouštědle, jako je například ethylether nebo THF. Reakční teplota se u tohoto zpracovávání pohybuje v rozmezí od asi 0 °C do asi teploty varu použitého rozpouštědla pod zpětným chladičem. Ve výhodném provedení podle uvedeného vynálezu se tato redukce provádí za použití borandimethylsulfidové komplexní sloučeniny v THF a při teplotě asi 60 °C.

15 Redukce pyridinu obecného vzorce II na odpovídající piperidin obecného vzorce IV se obvykle provádí za použití sodíku v alkoholu, systému lithiualuminiumhydrid/chlorid hlinitý, elektrolytickou redukcí nebo za použití vodíku v přítomnosti katalyzátoru obsahujícího kov. Redukce za pomoci sodíku se obvykle provádí ve vroucím alkoholu, ve výhodném provedení tohoto postupu se používá butanolu, při teplotě pohybující se v rozmezí od asi 20 °C do přibližně teploty varu použitého rozpouštědla pod zpětným chladičem, ve výhodném provedení tohoto postupu se používá teploty asi 120 °C. Redukce za použití systému lithiualuminiumhydrid/chlorid hlinitý se obvykle provádí v etheru, tetrahydrofuranu (THF) nebo dimethoxyethanu, přičemž ve výhodném provedení se tato redukce provádí v etheru, při teplotě pohybující se v rozmezí od asi 25 do asi 100 °C, ve výhodném provedení při přibližně teplotě místnosti. Elektrolytická redukce se ve výhodném provedení podle vynálezu provádí při teplotě místnosti, ovšem je třeba poznamenat, že je rovněž možno vhodně použít při tomto postupu teplot pohybujících se v rozmezí od asi 10 do asi 60 °C.

30 Hydrogenace v přítomnosti katalyzátoru na bázi kovu patří mezi výhodné redukční metody. Mezi vhodné hydrogenační katalyzátory je možno v tomto případě zařadit paládium, platinu, nikl, oxid platiny a rhodium. Ve výhodném provedení se jako katalyzátoru pro tuto hydrogenaci používá platiny na uhlíku. Redukční teplota se pohybuje v rozmezí od asi 10 do asi 50 °C, přičemž ve výhodném provedení se používá teplot okolo asi 25 °C. Tato hydrogenace se obvykle provádí při 35 tlaku pohybujícím se přibližně od 0,15 MPa do asi 0,4 MPa, přičemž ve výhodném provedení se používá tlaku přibližně 0,3 MPa, a tato reakce se provádí ve vhodném inertním rozpouštědle, jako je například kyselina octová nebo nižší alkohol, ve výhodném provedení se používá methanolu, a dále je při této reakci přítomno přibližně stechiometrické množství chlorovodíku. V případě, že se redukce provádí hydrogenací v přítomnosti katalyzátoru obsahujícího kov, 40 potom se izoluje výlučně látka s cis-konfigurací, přičemž pyridinový kruh se redukuje selektivně na 2-fenylové části.

Postup přípravy sloučenin obecného vzorce IV z odpovídajících sloučenin obecného vzorce III se provádí, jak již bylo výše uvedeno, zpracováním sloučeniny obecného vzorce III vodíkem 45 v přítomnosti katalyzátoru obsahujícího kov, jako je například platina nebo paládium. Obecně je možno poznamenat, že se tato reakce provádí v inertním reakčním rozpouštědle, jako je například kyselina octová nebo nižší alkohol, při teplotě pohybující se v rozmezí od asi 0 do asi 50 °C. V alternativním provedení se sloučenina obecného vzorce III zpracovává roztokem obsahujícím rozpuštěný kov, jako je například lithium nebo sodík, v amoniaku, přičemž tato reakce probíhá 50 při teplotě pohybující se v rozmezí od asi -30 do asi -78 °C, nebo se toto zpracovávání provádí mravenčanovou solí v přítomnosti paládía nebo za použití cyklohexenu v přítomnosti paládía. Ve

výhodném provedení podle vynálezu se tyto sloučeniny obecného vzorce III zpracují vodíkem v přítomnosti paládia na uhlí ve směsi methanol/ethanol ve vodě nebo ve směsi methanol/ethanol obsahující kyselinu chlorovodíkovou při teplotě přibližně 25 °C. V případě, že se sloučeniny obecného vzorce III zpracovávají vodíkem v přítomnosti katalyzátoru obsahujícího kov, potom
 5 jedinou sloučeninou, která při tomto postupu vzniká, je požadovaná sloučenina obecného vzorce IV. Nebyla pozorována žádná tvorba produktů pocházejících z případného alternativního štěpení benzylové části piperidinového kruhu (to znamená například vazby mezi dusíkem v poloze 1 a uhlíkem v poloze 2).

10 Výchozí sloučeniny obecného vzorce



15 které se používají při provádění výše uvedených reakcí, představují buďto běžně se vyskytující dostupné látky na trhu nebo je možno tyto sloučeniny získat pomocí běžných transformačních metod, odborníkům pracujícím v daném oboru běžně známým, při kterých je možno použít běžně přístupných výchozích látek.

Při provádění všech výše uvedených reakcí, jestliže se jeden piperidinový derivát převede na jiný piperidinový derivát (to znamená například sloučenina obecného vzorce III na sloučeninu obecného vzorce IV a sloučenina obecného vzorce IV na sloučeninu obecného vzorce I), se
 20 stereochemické uspořádání na uhlíkových atomech v polohách 2 a 3 tohoto piperidinového kruhu zachovává. Z výše uvedeného vyplývá, že při použití vhodných výchozích látek, které mají stejné stereochemické uspořádání, je možné získat pomocí těchto reakcí racemickou směs nebo čistý enantiomer.

25 Rozštěpení racemické směsi sloučeniny obecného vzorce I za účelem přípravy (+)-enantiomeru této sloučeniny je možno provést obvyklým způsobem za použití methanolu, ethanolu nebo isopropanolu, přičemž ve výhodném provedení se používá isopropanolu, jako organického reakčního inertního rozpouštědla. Ve výhodném provedení se toto štěpení provádí kontaktováním racemické směsi sloučeniny obecného vzorce I a (R)-(-)-mandlové kyseliny v isopropanolu,
 30 přičemž potom se provádí promíchávání této směsi za vzniku sraženiny opticky obohacené soli kyseliny mandlové. Tato opticky obohacená sraženina se potom dvakrát rekrystaluje z isopropanolu, přičemž potom se takto získaná rekrystalovaná sraženina převede na volnou převede na volnou bazickou sloučeninu opticky čisté sloučeniny obecného vzorce I rozdělením této látky mezi dichlormethan a vodný roztok bazické sloučeniny, jako je například hydroxid sodný,
 35 hydrogenuhlíčan sodný nebo hydrogenuhlíčan draselný, přičemž ve výhodném provedení se používá hydroxid sodný, nebo promícháváním alkoholického roztoku této soli s bazickou iontovýměnnou pryskyřicí. Tato volná bazická sloučenina, která se rozpustí v methylenchloridu, se potom převede na odpovídající sůl chlorovodíkové kyseliny. Oddělení odpovídajícího mande-
 40 látku je možno provést při teplotách pohybujících se v rozmezí od 0 °C do přibližně 40 °C. Ve výhodném provedení podle vynálezu se používá teplota 25 °C.

Při výše uvedených popisovaných reakcích, které byly rovněž ilustrovány na výše uvedeném schématu, nepředstavuje tlak kritickou veličinu, pokud není výslovně uváděno jinak. Všeobecně je možno uvést, že je možno při provádění těchto reakcí použít tlaků pohybujících se v rozmezí
 45 od 0,05 MPa do přibližně 0,5 MPa, přičemž je výhodné použít tlaku okolí, to znamená přibližně 0,1 MPa, což se obvykle využívá.

Sloučeniny obecného vzorce I a farmaceuticky přijatelné soli odvozené do těchto sloučenin projevují antagonistický účinek na receptory látky P a z tohoto důvodu představují cenné látky
 50 pro léčení nebo prevenci četných nejrozličnějších druhů klinických stavů jejichž léčba nebo

prevence je způsobena nebo usnadněna poklesem neurotransmise zprostředkované látkou P. Mezi tyto klinické stavy náleží zánětová onemocnění (jako je například artritida, psoriáza, astma a zánětová střední choroby), stavy úzkosti, deprese nebo dysthymické poruchy (poruchy funkce brzlíku), kolitida, psychóza, bolesti, alergická onemocnění, jako je například ekzém a rinitida, chronická obstrukční bronchopulmonární onemocnění, hypersenzitivita (poruchy z přecitlivělosti), jako je například přecitlivělost na škumpu jedovatou, vazospastická nemoc, jako je například angína, migréna a Reynaudova nemoc, fibrozující a kolagenní choroby, jako je například sklerodermie a eozinofilní fasciolóza, reflexní sympatická dystrofie, jako je například syndrom rameno/ruka, poruchy v důsledku závislosti, jako je například alkoholismus, stresy vyplývající ze somatických poruch, periferní neuropatie, neurálgie neuropatologické poruchy, jako je například Alzheimerova nemoc, demence v důsledku AIDS, diabetická neuropatie a roztroušená skleróza, poruchy vyplývající z posílení nebo potlačení funkce imunitního systému (aktivace nebo suprese), jako je například systemický lupus erythematoses, a revmatická onemocnění, jako je například fibrositida. Z výše uvedeného je patrné, že sloučeniny podle vynálezu jsou terapeuticky vhodné pro použití jako antagonisty receptorů látky P pro kontrolu a/nebo léčbu libovolného z výše uvedených klinických stavů u savců, včetně lidí.

Tyto sloučeniny obecného vzorce I a farmaceuticky přijatelné soli odvozené od těchto sloučenin je možno podávat buďto orálním, parenterálním nebo místním způsobem. Všeobecně je možno uvést, že nejvýhodnější je tyto sloučeniny podávat v dávkových množstvích pohybujících se v rozmezí od asi 5,0 miligramů až do asi 1500 miligramů za den, přičemž ovšem je možno samozřejmě použít i množství vyššího nebo nižšího, což závisí na hmotnosti a stavu léčeného subjektu a na zvoleném konkrétním způsobu podávání. Ovšem obecně je možno uvést, že nejvýhodnější je použitá dávkovaného množství pohybujícího se v rozmezí od asi 0,07 mg do asi 21 mg na kilogram tělesné hmotnosti za den.

Příklady provedení vynálezu

V následujících příkladech bude ilustrován postup podle uvedeného vynálezu a produktu takto získané, přičemž ovšem tyto příklady rozsah vynálezu nijak neomezuji, pouze jej blíže vysvětlují.

Jak již bylo shora uvedeno, představují výchozí látky použité v reakčním postupu podle uvedeného vynálezu buďto běžně obchodně dostupné látky nebo je možno tyto látky připravit běžnými standardními metodami známými z dosavadního stavu techniky za použití běžně dostupných surovin. V následující tabulce č. 1 je uveden způsob získání aldehydů obecného vzorce R^1CHO , které jsou použity v následujících příkladech. Standardní reakční metody, které byly použity pro přípravu těchto aldehydů jsou označeny malými písmeny, eventuálně malým písmenem, v kolonce označené „reakční postup“. Význam těchto malých písmen je vysvětlen v poznámce na konci této tabulky č. 1.

Tabulka č. 1

Příprava aldehydu R¹CHO

R ¹	Výchozí látka	Reakční postup
2,5-dimethoxyfenyl	—	běžný
4,5-difluor-2-methoxyfenyl	3,4-difluormethoxybenzen	(a)
2-chlor-5-fluorfenyl	—	běžný
2-ethoxyfenyl	—	běžný
2-hydroxyfenyl	—	běžný
3,5-difluor-2-methoxyfenyl	2,4-difluormethoxybenzen	(a)
2-chlor-6-fluorfenyl	—	běžný
5-chlor-2-methoxyfenyl	4-chlor-methoxybenzen	(a)
3-fluor-2-methoxyfenyl	3-fluor-2-hydroxybenzaldehyd	(b)
5-chlor-3-fluor-2-methoxyfenyl	4-chlor-2-fluorfenol	(b), (a)
3,5-dichlor-2-methoxyfenyl	2,4-dichlormethoxybenzen	(a)
4-methoxyfenyl	—	běžný
2-thienyl	—	běžný
2-methoxynaftyl	—	běžný
3-thienyl	—	běžný
2,5-difluorfenyl	—	běžný
2,4-dimethoxyfenyl	—	běžný
2,4-dichlor-6-methoxyfenyl	3,5-dichlormethoxybenzen	(a)
2,6-dichlor-4-methoxyfenyl	3,5-dichlormethoxybenzen	(a)
3,4-dichlor-2-methoxyfenyl	2,3-dichlormethoxybenzen	(a)
2,3-dimethoxyfenyl	—	běžný
5-brom-2-methoxy-3-methylfenyl	2-methyl-methoxybenzen	(c), (a)
2-cyklopentyloxyfenyl	2-hydroxybenzaldehyd	(d)
2-cyklopentyloxy-5-methoxyfenyl	2-hydroxy-5-methoxybenzaldehyd	(d)

Tabulka č. 1 - pokračování

R ¹	Výchozí látka	Reakční postup
5-t-butyl-2-methoxyfenyl	4-t-butylfenol	(e), (a)
5-s-butyl-2-methoxyfenyl	4-s-butylfenol	(e), (a)
5-fluor-2-methoxyfenyl	4-fluor-methoxybenzen	(a)
2-acetamidofenyl	2-aminobenzaldehyd	(f)
2-methoxyfenyl	—	běžný
5-isopropyl-2-methoxyfenyl	4-isopropylmethoxybenzen	(a)
5-n-propyl-2-methoxyfenyl	4-n-propylfenol	(e), (a)
4,5-dimethyl-2-methoxyfenyl	3,4-dimethylfenol	(e), (a)
5-heptyl-2-methoxyfenyl	4-heptylfenol	(e), (a)
2-heptyloxy-5-methoxyfenyl	4-heptyloxyfenol	(e), (a)
5-heptyloxy-2-methoxyfenyl	4-heptyloxyfenol	(e), (a)
2-(2,2,2-trifluorethoxy)fenyl	2-chlorbenzonitril	(g), (h)
chinolin-8-yl	8-methylchinolin	(j)
5-hydroxy-2-methoxyfenyl	4-methoxyfenol	(a)
2-methoxy-5-fenylfenyl	4-fenylfenol	(e), (a)
4-amino-5-chlor-2-methoxyfenyl	4-amino-5-chlor-2-methoxybenzoová kyselina	(j)
2-hydroxy-5-trifluormethoxyfenyl	2-methoxy-5-trifluormethoxybenzaldehyd	(k)
5-t-butyl-2-hydroxyfenyl	4-t-butylfenol	(a)
3-trifluormethoxyfenyl	—	běžný
5-chlor-2-(2,2,2-trifluorethoxy)fenyl	2,6-dichlorbenzonitril	(g), (h)
5-karboxymethoxy-2-methoxyfenyl	5-karbomethoxy-2-hydroxybenzaldehyd	(e)
5-t-butyl-2-trifluormethoxyfenyl	trifluormethoxybenzen	(l), (m)
5-n-butyl-2-methoxyfenyl	4-n-butylfenol	(e), (a)
2-ethoxy-5-trifluormethoxyfenyl	4-trifluormethoxyfenol	(n), (a)

Tabulka č. 1 - pokračování

R ¹	Výchozí látka	Reakční postup
2-methoxy-5-fenoxyfenyl	4-fenoxyfenol	(e), (a)
5-ethyl-2-methoxyfenyl	4-ethyl-methoxybenzen	(a)
2-difluormethoxy-5-trifluormethoxy-fenyl	2-hydroxy-5-trifluormethoxybenzaldehyd	(p)
5-isopropyl-2-(2,2,2-trifluorethoxy)-fenyl	4-isopropyljodbenzen	(g), (a)
2-isopropoxy-5-trifluormethoxyfenyl	4-trifluormethoxyfenol	(q), (a)
5-dimethylamino-2-methoxyfenyl	5-amino-2-hydroxybenzaldehyd	(e), (r)
5-t-butyl-2-difluormethoxyfenyl	4-t-butylfenol	(a), (p)
2-methoxy-5-(N-methylsulfon-amido)fenyl	5-amino-2-hydroxybenzoová kyselina	(s)
5-methylmerkapt-2-methoxyfenyl	4-methylthiofenol	(e), (a)
2-methoxy-5-methylaminomethyl-fenyl	2-methoxy-5-(N-methylkarboxamido)-benzaldehyd	(t)
2-methoxy-5-methylsulfoxyfenyl	5-methylmerkapt-2-methoxybenzaldehyd	(u)
2-methoxy-5-methylsulfonylfenyl	5-methylmerkapt-2-methoxybenzaldehyd	(u)
2,5-bis(difluormethoxy)fenyl	2,5-dihydroxybenzaldehyd	(p)
2-difluormethoxy-5-dimethylamino-fenyl	5-amino-2-hydroxybenzaldehyd	(r), (p)
2-difluormethoxy-5-isopropylfenyl	4-isopropylfenol	(a), (p)
2-difluormethoxy-5-methylthiofenyl	4-methylthiofenol	(e), (m), (k), (p)
2-difluormethoxy-5-nitrofenyl	2-hydroxy-5-nitrobenzaldehyd	(p)
5-dimethylamino-2-(2,2,2-trifluorethoxy)fenyl	2-chlor-5-nitrobenzaldehyd	(g), (r), (h)
5-acetamido-2-(2,2,2-trifluorethoxy)fenyl	5-nitro-2-(2,2,2-trifluorethoxy)benzonitril	(v), (f), (h)
2-difluormethoxy-5-ethylfenyl	4-ethylmethoxybenzen	(a), (k), (p)

Tabulka č. 1 - pokračování

R ¹	Výchozí látka	Reakční postup
5-chlor-2-difluormethoxyfenyl	5-chlor-2-hydroxybenzaldehyd	(p)
2-trifluormethoxyfenyl	—	běžný
2-methoxy-5-trifluormethoxyfenyl	4-trifluormethoxyfenol	(e), (a)

Poznámka:

Reakční činidla pro přípravu R¹CHO běžnými postupy:

- (a) Cl₂CHOCHO₃, TiCl₄
- (b) dimethylsulfát
- 10 (c) Br₂/HOAc
- (d) cyklopentylbromid
- (e) methyljodid
- (f) acetylchlorid
- (g) NaOCH₂CF₃
- 15 (h) Raneyův nikl, HCO₂H
- (i) SeO₂
- (j) 1) karbonyldiimidazol,
2) N,O-dimethylhydroxylamin
3) diisobutylaluminiumhydrid
- 20 (k) BBr₃
- (l) t-butylchlorid/AlCl₃
- (m) Cl₂CHOCH₃/AlCl₃
- (n) ethyljodid
- (p) ClF₂CH
- 25 (q) isopropylbromid
- (r) H₂, Pd/C, HCHO
- (s) 1) methanol/HCl,
2) methylsulfonylchlorid,
3) methyljodid,
- 30 4) diisobutylaluminiumhydrid,
5) MnO₂
- (t) boranmethylsulfidová komplexní sloučenina
- (u) monoperoxoftalová kyselina, hexahydrát hořečnaté soli
- (v) H₂-Pd/BaSO₄

Příklad 1

Postup přípravy (+)-(2S,3S)-3-amino-2-fenylpiperidinu.

- 40 Při provádění postupu podle tohoto příkladu bylo do reakční nádoby vloženo 9 gramů 10 % paládia na uhlíku, dále 180 mililitrů methanolu, 275 mililitrů ethanolu, 6,5 mililitru koncentrované kyseliny chlorovodíkové a 9 gramů hydrochloridové soli (2S,3S)-3-(2-methoxybenzylamino)-2-fenylpiperidinu. Takto vytvořená reakční směs byla potom protřepávána pod
- 45 atmosférou vodíku (o tlaku 275,72 kPa) po dobu přes noc, přičemž potom bylo k takto získanému systému přidáno dalších 9 gramů katalyzátoru a takto získaná reakční směs byla potom protřepávána pod atmosférou vodíku po dobu 1 dne. Takto získaná směs byla potom zředěna

vodou (v množství 250 mililitrů), zfiltrována přes křemelinu (chráněná značka Celit), přičemž potom byla tato křemelina opláchnuta řádně vodou. Takto získaný filtrát byl zkoncentrován na objem asi 600 až 700 mililitrů, potom byl tento filtrát upraven převedením do zásaditého stavu za pomoci koncentrovaného vodného roztoku hydroxidu sodného a potom byl tento podíl extrahován chloroformem, přičemž chloroformové extrakty byly potom usušeny (za pomoci síranu sodného) a zkoncentrovány a tímto postupem bylo získáno 4,4 gramu požadované sloučeniny uvedené v záhlaví tohoto příkladu ve formě bezbarvého oleje.

$[\alpha]_D$ (HCl sůl) = +62,8° (c = 0,46, methanol CH₃OH);

¹H NMR (CDCl₃) δ

1,68 (m, 4H),	2,72 (m, 1H),
2,94 (pás, s, 1H),	3,16 (m, 1H)
3,80 (d, 1H, J = 3),	7,24 (m, 5H).

HRMS pro C₁₁H₁₆N₂:

vypočteno: 176.1310 nalezeno: 176.1309

Analýza pro C₁₁H₁₆N₂ · 2HCl · 1/3 H₂O:

vypočteno:	51,78 % C	7,36 % H	10,98 % N
nalezeno:	51,46 % C	7,27 % H	10,77 % N

Příklad 2

Postup přípravy (+)-(2S,3S)-3-(2,5-dimethoxybenzylamino)-2-fenylpiperidinu.

Při provádění postupu podle tohoto příkladu bylo do reakční nádoby s kulatým dnem pod atmosférou dusíku vloženo 600 miligramů (což odpovídá 3,4 mmol) (+)-(2S,3S)-3-amino-2-fenylpiperidinu, 8 mililitrů kyseliny octové a 622 miligramů (což odpovídá 3,7 mmolu) 2,5-dimethoxybenzaldehydu, přičemž takto připravená směs byla potom promíchávána po dobu 30 minut. Do tohoto systému bylo potom přidáno 1,58 gramu (což odpovídá 7,5 mmolu) triacetoxyborohydridu sodného a takto získaná reakční směs byla potom promíchávána při teplotě místnosti po dobu přes noc. Potom byla tato reakční směs zkoncentrována, převedena do zásaditého stavu úpravou pomocí 1 M vodného roztoku hydroxidu sodného a potom bylo provedeno extrahování této směsi methylenchloridem. Takto získané methylenchloridové extrakty byly potom promyty vodou a znovu extrahovány pomocí 1 M vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové. Takto získané extrakty kyseliny chlorovodíkové byly převedeny do zásaditého stavu úpravou pomocí 1 M vodného roztoku hydroxidu sodného a potom byl tento podíl extrahován methylenchloridem. Takto získané methylenchloridové extrakty byly potom sušeny (za pomoci síranu sodného) a zkoncentrovány, čímž bylo získáno 528 miligramů bezbarvého oleje. Takto získaný olej byl potom rozpuštěn v methylenchloridu a k tomuto roztoku byl potom přidán eter nasycený chlorovodíkem. Takto získaná bílá pevná látka byla potom oddělena odfiltrováním a potom byla promíchávána v isopropanolu při teplotě 60 °C po dobu 2 hodin. Filtrací tohoto produktu bylo potom získáno 414 miligramů požadované sloučeniny uvedené v záhlaví tohoto příkladu ve formě hydrochloridové soli. Další podíl tohoto produktu (v množství 400 miligramů) byl potom získán extrakcí původní bazické vrstvy dalším podílem methylenchloridu, sušením tohoto extraktu (pomocí síranu sodného) a zkoncentrováním.

$[\alpha]_D$ (HCl sůl) = +60,5° (c = 0,58, CH₃OH).

¹H NMR (CDCl₃) δ

	1,38 (m, 1H),	1,58 (m, 1H)
	1,88 (m, 1H),	2,13 (m, 1H),
	2,78 (m, 2H)	3,25 (m, 1H),
5	3,36 (d, 1H, J = 18),	3,44 (s, 3H),
	3,62 (d, 1H, J = 18),	3,72 (s, 3H),
	3,88 (d, 1H, J = 3),	6,62 (m, 3H),
	7,24 (m, 5H).	

10 Hmotové spektrum: m/z 326 (základní).

Analýza pro C₂₀H₂₆N₂O₂ · 2HCl · 0,25 H₂O

	vypočteno:	59,48 % C	7,11 % H	6,93 % N
15	nalezeno:	59,33 % C	6,91 % H	7,23 % N

Příklad 3

20 Postup přípravy cis-3-amino-2-fenylpiperidinu.

Při provádění postupu podle tohoto příkladu se postupovalo tak, že do reakční nádoby bylo umístěno 2,65 gramu (což odpovídá 15,6 mmolu) 3-amino-2-fenylpyridinu, 10,6 gramu 5 % platiny na uhlíku a 106 mililitrů 1,5 M roztoku kyseliny chlorovodíkové v methanolu. Takto získaná reakční směs byla potom protřepávána pod atmosférou vodíku (o tlaku přibližně 275,72 kPa) po dobu 2,5 hodiny. Potom byla k tomuto systému přidána voda, získaná směs byla zfiltrována přes vrstvu křemeliny a tato vrstva byla potom řádně propláchnuta si 700 mililitry vody. Takto získaný filtrát byl potom upraven převedením do zásaditého stavu přidavkem pevného hydroxidu sodného, přičemž tento podíl byl potom extrahován dvěma podíly dichlor-methanu. Takto získané spojené organické frakce byly potom promyty vodou, sušeny (za pomoci síranu sodného) a zkoncentrovány na rotačním odpařováku, přičemž tímto postupem bylo získáno 2,4 gramu požadované sloučeniny uvedené v záhlaví tohoto příkladu ve formě žlutého oleje.

35 Analýza pro C₁₁H₁₆N₂O · 0,25 H₂O

	vypočteno:	73,08 % C	9,20 % H	15,89 % N
	nalezeno.	72,80 % C	9,46 % H	15,84 % N

40 Podle následujících příkladů 4 až 23 a 25 až 81 byly připraveny postupem podobným jako je postup uvedený v příkladu 2 a za použití odpovídajícího vhodného aldehydu dále uvedené produkty, přičemž se vycházelo buďto ze (+)-(2S,3S)-3-amino-2-fenylpiperidinu nebo z odpovídajícího racemátu.

45

Příklad 4

Cis-3-(4,5-difluor-2-methoxybenzylamino)-2-fenylpiperidin.

50 ¹H NMR (CDCl₃) δ

	1,30 (m, 1H),	1,62 (m, 2H),
	1,96 (m, 1H),	2,68 (m, 2H),
	3,18 (m, 2H),	3,32 (s, 3H),
55	3,44 (d, 1H, J=14),	3,82 (d, 1H, J=3),

3,82 (d, 1H, J=3), 6,38 (dd, 1H, J=6, 12),
6,66 (dd, 1H, J=8, 10), 7,16 (m, 5H).

HRMS pro $C_{19}H_{22}N_2F_2O$:

5

vypočteno: 332.1697 nalezeno: 332.1698

Analýza pro $C_{19}H_{22}N_2F_2O \cdot 2HCl \cdot 0,85 H_2O$

10 vypočteno: 54,25 % C 6,15 % H 6,66 % N
nalezeno: 54,26 % C 5,84 % H 6,94 % N

Příklad 5

15

Cis-3-(2-chlor-4-fluorbenzylamino)-2-fenylpiperidin.

1H NMR ($CDCl_3$) δ

20 1,44 (m, 1H), 2,06 (m, 1H),
2,78 (m, 2H), 3,24 (m, 1H),
3,24 (m, 1H), 3,40 (d, 1H, J=12),
3,58 (d, 1H, J=12), 3,88 (d, 1H, J=3),
6,75 (m, 1H), 6,92 (m, 2H),
7,26 (m, 5H).

25

HRMS pro $C_{18}H_{20}N_2ClF$:

vypočteno: 318.1294 nalezeno: 318.1280

30

Příklad 6

Cis-3-(2-ethoxybenzylamino)-2-fenylpiperidin.

35 1H NMR ($CDCl_3$) δ

1,10 (t, 3H, J=5), 1,40 (m, 1H),
1,62 (m, 1H), 1,90 (m, 1H),
2,14 (m, 1H), 2,80 (m, 2H),
3,27 (m, 1H), 3,38 (d, 1H, J=15),
40 3,69 (m, 3H), 3,86 (d, 1H, J=2),
6,64 (d, 1H, J=8), 6,78 (t, 1H, J=6),
6,94 (d, 1H, J=6), 7,12 (t, 1H, J=8),
7,24 (m, 5H).

45 HRMS pro $C_{20}H_{26}N_2O$:

vypočteno: 310.2041 nalezeno: 310.2041

50 Příklad 7

Cis-3-(2-hydroxybenzylamino)-2-fenylpiperidin.

1H NMR ($CDCl_3$) δ

55 1,62 (m, 3H), 2,10 (m, 1H),

2,79 (m, 1H),	2,92 (m, 1H),
3,20 (m, 1H),	3,48 (s, 2H),
3,82 (d, 1H, J=2),	6,72 (m, 3H),
7,08 (m, 1H),	7,36 (m, 5H).

5

HRMS pro $C_{18}H_{26}N_2O$:

vypočteno: 282.1732 nalezeno: 282.1724

10 Analýza pro $C_{18}H_{25}N_2O \cdot 2HCl \cdot 2H_2O$

vypočteno:	55,26 % C	7,20 % H	7,16 % N
nalezeno:	55,13 % C	7,12 % H	6,84 % N

15

Příklad 8

Cis-3-(3,5-difluor-2-methoxybenzylamino)-2-fenylpiperidin.

20 1H NMR ($CDCl_3$) δ

1,45 (m, 1H),	1,64 (m, 1H),
1,86 (m, 1H),	2,08 (m, 1H),
2,80 (m, 1H),	2,80 (s, 2H),
3,24 (m, 1H),	3,44 (d, 1H, J=15),
3,54 (d, 1H, J=15),	3,68 (s, 3H).
3,90 (d, 1H, J=3),	6,57 (dd, 1H, J=8, 9),
6,69 (dd, 1H, J=9, 12),	7,28 (m, 5H).

25

HRMS pro $C_{19}H_{22}N_2OF_2$:

30

vypočteno: 332.1698 nalezeno: 332.1700

Analýza pro $C_{19}H_{22}N_2OF_2 \cdot 2HCl$:

35 vypočteno:	56,30 % C	5,97 % H	6,92 % N
nalezeno:	56,17 % C	5,84 % H	6,59 % N

Příklad 9

40

Cis-3-(2-chlor-6-fluorenzylamino)-2-fenylpiperidin.

 1H NMR ($CDCl_3$) δ

1,40 (m, 1H),	1,66 (m, 1H),
1,90 (m, 1H),	2,15 (m, 1H),
2,78 (m, 2H),	3,26 (s, 2H),
3,68 (d, 2H, J=18),	3,72 (d, 1H, J=18),
6,82 (m, 1H),	7,04 (m, 2H),
7,22 (m, 5H).	

50

Analýza pro $C_{18}H_{20}N_2ClF \cdot 2HCl \cdot 2/3 H_2O$:

vypočteno:	53,56 % C	5,83 % H	6,95 % N
nalezeno:	53,63 % C	5,53 % H	6,83 % N

55

Příklad 10

(2S,3S)-3-(5-chlor-2-methoxybenzylamino)-2-fenylpiperidin

5

Teplota tání: 275 až 277 °C (HCl sůl)

¹H NMR (CDCl₃) δ

	1,40 (m, 1H),	1,60 (m, 1H),
10	1,90 (m, 1H),	2,08 (m, 1H)
	2,79 (m, 2H),	3,26 (m, 1H),
	3,36 (d, 1H, J=15),	3,45 (s, 3H),
	3,60 (d, 1H, J=15),	3,88 (d, 1H, J=3).
	6,56 (d, 1H, J=8),	6,92 (d, 1H, J=3),
15	7,06 (dd, 1H, J=3, 8),	7,28 (m, 3H).

Hmotové spektrum: m/z 330 (základní).

20 Příklad 11

Cis-3-(5-chlor-2-methoxybenzylamino)-2-fenylpiperidin.

¹H NMR (CDCl₃) δ

25	1,37 (m, 1H),	1,56 (m, 1H),
	1,86 (m, 1H),	2,06 (m, 1H),
	2,76 (m, 2H),	3,23 (m, 1H),
	3,32 (d, 1H, J=15),	3,42 (s, 3H),
	3,56 (d, 1H, J=15),	3,85 (d, 1H, J=3).
30	6,54 (d, 1H, J=8),	6,90 (d, 1H, J=3),
	7,04 (dd, 1H, J=3, 8),	7,24 (m, 5H).

35 Příklad 12

35

Cis-3-(2,5-dimethoxybenzylamino)-2-fenylpiperidin.

Teplota tání: 250 až 252 °C (HCl sůl)

40 ¹H NMR (CDCl₃) δ

	1,28 – 1,40 (m, 1H),	1,48 – 1,92 (m, 2H),
	2,02 – 2,14 (m, 1H),	2,66 – 2,80 (m, 2H),
	2,66 – 2,80 (m, 2H),	3,14 – 3,24 (m, 1H),
	3,32 (d, 1H, J=18),	3,38 (s, 3H),
45	3,56 (d, 1H, J=18),	3,66 (s, 1H),
	3,83 (d, 1H, J=3),	6,48 – 6,62 (m, 3H),
	7,10 – 7,26 (m, 5H).	

HRMS pro C₂₀H₂₆N₂O₂:

50

vypočteno: 326.1995 nalezeno: 326.1959

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

vypočteno:	59,34 % C	7,12 % H	6,92 % N
nalezeno:	59,33 % C	6,96 % H	6,76 % N

5

Příklad 13

Cis-3-(5-fluor-2-methoxybenzylamino)-2-fenylpiperidin.

10

Teplota tání 270 až 272 °C (HCl sůl)

1H NMR ($CDCl_3$) δ

15

1,30 – 1,42 (m, 1H),	1,48 – 2,12 (m, 3H),
2,64 – 2,82 (m, 2H),	3,12 – 3,26 (m, 1H),
3,32 (d, 1H, J=12),	3,42 (s, 3H),
3,56 (d, 1H, J=12),	3,84 (d, 1H, J=3),
6,53 (dd, 1H, J=5, 10),	6,64 (dd, 1H, J=3, 8),
6,70 – 6,80 (m, 1H),	7,12 – 7,40 (m, 5H).

20

HRMS pro $C_{19}H_{23}FN_2O$:

vypočteno: 314,1791 nalezeno: 314,1766

25

Analýza pro $C_{19}H_{23}FN_2O \cdot 2HCl \cdot 0,5H_2O$:

vypočteno:	57,58 % C	6,61 % H	7,07 % N
nalezeno:	57,35 % C	6,36 % H	7,03 % N

30

Příklad 14

Cis-2-fenyl-3-[2-(prop-2-yloxy)benzylamino]piperidin.

35

1H NMR ($CDCl_3$) δ

1,00 (m, 6H),	1,30 (m, 1H),
1,70 (m, 2H),	2,10 (m, 1H),
2,72 (m, 1H),	3,18 (m, 1H),
3,30 (m, 1H),	3,50 (m, 1H),
3,80 (br s, 1H),	4,06 (m, 1H),
6,60 (m, 2H),	6,90 (m, 1H),
7,05 (m, 1H),	7,20 (m, 5H).

40

HRMS pro $C_{21}H_{28}N_2O$:

45

vypočteno: 324,2197 nalezeno: 324,2180

Analýza pro $C_{21}H_{28}N_2O \cdot 2HCl \cdot 1,66H_2O$

50

vypočteno:	59,02 % C	7,85 % H	6,55 % N
nalezeno:	59,07 % C	7,77 % H	6,69 % N

Příklad 15

Cis-3-(3-fluor-2-methoxybenzylamino)-2-fenylpiperidin.

¹H NMR (CDCl₃) δ

5	1,40 (m, 1H),	1,60 (m, 1H),
	1,86 (m, 1H),	2,08 (m, 1H),
	2,80 (m, 1H),	2,80 (m, 2H),
	3,23 (m, 1H),	3,36 (m, 1H),
10	3,56 (m, 4H),	3,88 (m, 1H),
	6,80 (m, 3H),	7,26 (m, 5H).

HRMS pro C₁₉H₂₃FN₂O:

15 vypočteno: 314,1794 nalezeno: 314,1768

Analýza pro C₁₉H₂₃FN₂O · 2HCl · 1,5H₂O:

20	vypočteno:	55,08 % C	6,80 % H	6,76 % N
	nalezeno:	54,89 % C	6,48 % H	6,79 % N

Příklad 16

25 Cis-3-(5-chlor-3-fluor-2-methoxybenzylamino)-2-fenylpiperidin.

¹H NMR (CDCl₃) δ

	1,42 (m, 1H),	1,54 (m, 1H),
	1,80 (m, 1H),	2,06 (m, 1H),
30	2,78 (m, 2H),	3,20 (m, 1H),
	3,42 (d, 1H, J=15),	3,58 (d, 1H, J=15),
	3,64 (s, 3H),	3,86 (m, 1H),
	6,66 (d, 1H, J=9),	6,91 (d, 1H, J=9),
	7,26 (m, 5H).	

35 HRMS pro C₁₉H₂₂FN₂OCl:

vypočteno: 348,1401 nalezeno: 348,1406

40

Příklad 17

Cis-3-(3-chlor-5-fluor-2-methoxybenzylamino)-2-fenylpiperidin.

¹H NMR (CDCl₃) δ

45	1,44 (m, 1H),	1,58 (m, 1H),
	1,80 (m, 1H),	2,06 (m, 1H),
	2,80 (m, 2H),	3,20 (m, 1H),
	3,42 (d, 1H, J=18),	3,54 (d, 1H, J=18),
50	3,66 (s, 3H),	3,88 (d, 1H, J=2),
	6,55 (d, 1H, J=6),	6,92 (d, 1H, J=9),
	7,26 (m, 5H).	

HRMS pro $C_{19}H_{22}ClFN_2O$:

vypočteno: 348.1401 nalezeno: 348,1411

5 Analýza pro $C_{19}H_{22}ClFN_2O \cdot 2HCl \cdot 0,25H_2O$

vypočteno: 53,53 % C 5,79 % H 6,57 % N

nalezeno: 53,58 % C 5,60 % H 6,41 % N

10

Příklad 18

Cis-3-(3,5-dichlor-2-methoxybenzylamino)-2-fenyl-piperidin.

15 1H NMR ($CDCl_3$) δ

1,44 (m, 1H), 1,56 (m, 1H),

1,82 (m, 1H), 2,08 (m, 1H),

2,80 (m, 2H), 3,20 (m, 1H),

3,50 (m, 2H), 3,64 (s, 3H),

20 3,88 (m, 1H), 6,68 (s, 1H),

7,26 (m, 6H).

HRMS pro $C_{19}H_{22}Cl_2N_2O$:

25 vypočteno: 364.1105 nalezeno: 364.1105

Analýza pro $C_{19}H_{22}Cl_2N_2O \cdot 2HCl$:

vypočteno: 52,07 % C 5,52 % H 6,39 % N

30 nalezeno: 51,69 % C 5,50 % H 6,32 % N

Příklad 19

35 Cis-3-(4-methoxybenzylamino)-2-fenylpiperidin.

Teplota tání: 264 až 266 °C (HCl sůl)

 1H NMR ($CDCl_3$) δ

40 1,28 – 1,40 (m, 1H), 1,44 – 1,88 (m, 2H),

1,92 – 2,02 (m, 1H), 2,64 – 2,84 (m, 2H),

3,10 – 3,32 (m, 1H), 3,19 (d, 1H, J=12),

3,39 (d, 1H, J=12), 3,70 (s, 3H),

3,81 (d, 1H, J=3), 6,65 (d, 2H, J=8),

45 6,83 (d, 2H, J=6), 7,12–7,28 (m, 5H).

HRMS pro $C_{19}H_{24}N_2O$:

vypočteno: 296.1871 nalezeno: 296.1871

50

Analýza pro $C_{19}H_{24}N_2O \cdot 0,6H_2O$

vypočteno: 60,03 % C 7,21 % H 7,37 % N

nalezeno: 60,08 % C 7,11 % H 7,45 % N

55

Příklad 20

Cis-2-fenyl-3-(thien-2-ylmethylamino)piperidin.

5

Teplota tání: 250 až 252 °C.

 ^1H NMR (CDCl_3) δ

	1,30 – 1,40 (m, 1H),	1,46 – 1,52 (m, 1H),
10	1,68 – 1,86 (m, 1H),	1,92 – 2,00 (m, 1H),
	2,64 – 2,78 (m, 1H),	2,84 – 2,92 (m, 1H),
	3,12 – 3,32 (m, 1H),	3,44 (m, 1H, J=12),
	3,54 (d, 1H, J=12),	3,81 (d, 1H, J=4),
	6,72 – 6,80 (m, 1H),	7,02 (d, 1H, J=6),
15	7,12 – 7,30 (m, 5H).	

HRMS pro $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{S}$:

vypočteno: 272.1372 nalezeno: 272.1327

20

Analýza pro $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{S} \cdot 2\text{HCl} \cdot 1,1\text{H}_2\text{O}$

vypočteno:	52,62 % C	6,67 % H	7,67 % N
nalezeno:	52,64 % C	6,38 % H	7,65 % N

25

Příklad 21

Cis-(2-methoxynaft-1-ylmethylamino)-2-fenylpiperidin.

30

Teplota tání: 222 až 225 °C (HCl sůl)

 ^1H NMR (CDCl_3) δ

	1,36 – 1,48 (m, 1H),	1,52 – 2,04 (m, 2H),
35	2,18 – 2,32 (m, 1H),	2,68 – 2,82 (m, 1H),
	2,90 (d, 1H, J=3),	3,18 – 3,28 (m, 1H),
	3,64 (s, 3H),	3,80 (d, 1H, J=12),
	3,86 (d, 1H, J=4),	4,07 (d, 1H, J=12),
	7,02 – 7,32 (m, 8H),	7,57 (d, 1H, J=8),
40	7,60 – 7,70 (m, 2H).	

HRMS pro $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}$:

vypočteno: 364.2041 nalezeno: 346.2042

45

Příklad 22

Cis-2-fenyl-3-(thien-3-ylmethylamino)piperidin.

50

Teplota tání: 264 až 267 °C (HCl sůl)

 ^1H NMR (CDCl_3) δ

	1,30 – 1,40 (m, 1H),	1,46 – 1,64 (m, 1H),
55	1,70 – 1,88 (m, 1H),	1,92 – 2,02 (m, 1H),

2,68 – 2,78 (m, 1H), 2,80 – 2,88 (m, 1H),
 3,14 – 3,22 (m, 1H), 3,31 (d, 1H, J=12),
 3,48 (d, 1H, J=12), 3,84 (d, 1H, J=3),
 6,65 (d, 1H, J=6), 6,72 (d, 1H, J=3),
 7,04 – 7,10 (m, 1H), 7,14 – 7,28 (m, 3H).

HRMS pro $C_{16}H_{20}N_2S$:

vypočteno: 272.1342 nalezeno: 272.1364

Analýza pro $C_{16}H_{20}N_2S \cdot 2HCl \cdot 0,6H_2O$

vypočteno:	53,96 % C	6,57 % H	7,87 % N
nalezeno:	53,97 % C	6,25 % H	7,77 % N

Příklad 23

Cis-3-(2,5-difluorbenzylamino)-2-fenylpiperidin.

Teplota tání: 274 až 276 °C (HCl sůl)

1H NMR ($CDCl_3$) δ

1,28 – 1,40 (m, 1H),	1,44 – 1,62 (m, 1H),
1,66 – 1,84 (m, 1H),	1,90 – 2,00 (m, 1H),
2,64 – 2,76 (m, 2H),	2,10 – 3,20 (m, 1H),
3,32 (d, 1H, J=12),	3,44 (d, 1H, J=12),
3,81 (d, 1H, J=3),	6,50 – 6,58 (m, 1H),
6,62 – 6,78 (m, 2H),	7,10 – 7,26 (m, 5H).

HRMS pro $C_{18}H_{20}F_2N_2$:

vypočteno: 302,1590 nalezeno: 302,1560

Analýza pro $C_{18}H_{20}F_2N_2 \cdot 2HCl \cdot 0,2H_2O$

vypočteno:	57,06 % C	5,96 % H	7,39 % N
nalezeno:	56,94 % C	5,94 % H	7,37 % N

Příklad 24

Postup přípravy (2S,3S)-3-amino-2-fenylpiperidinu.

Při provádění postupu podle tohoto příkladu bylo do reakční nádoby umístěno 31 gramů 10%-ního paládia na uhlíku, 50 mililitrů vody, 300 mililitrů methanolu, 450 mililitrů ethanolu, 20 mililitrů koncentrovaného vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové a 15 gramů (což odpovídá 0,04 mmolu) hydrochloridové soli (2S,3S)-3-(2-methoxybenzyl)amino-2-fenylpiperidinu. Takto získaná reakční směs byla potom protřepávána pod atmosférou vodíku (pod tlakem 275,8 kPa) po dobu 1 dne, přičemž potom byla takto získaná reakční směs zfiltrována přes vrstvu křemeliny. Tato vrstva křemeliny byla potom propláchnuta 2N vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové (HCl), vodou, ethanolem a vodou a potom byl tento podíl koncentrován na rotačním odpařováku. K takto získanému zbytku byla potom přidána voda a vzniklá směs byla převedena do zásaditého stavu přidávkem 4N vodného roztoku hydroxidu sodného (NaOH). Tato směs byla potom extrahována pomocí čtyř podílů dichlormethanu a získané extrakty byly potom

sušeny pomocí síranu hořečnatého (MgSO_4) a zkoncentrovány, přičemž bylo získáno 2,23 gramu požadované sloučeniny uvedené v záhlaví tohoto příkladu. Vodné frakce byly potom zkoncentrovány do sucha a potom byly triturovány chloroformem. Po zkoncentrování tohoto chloroformového roztoku bylo získáno dalších 4,15 gramu požadované sloučeniny uvedené v záhlaví tohoto příkladu. Takto připravený produkt měl stejné spektrální charakteristické hodnoty jako produkt získaný postupem podle příkladu 1.

Příklad 25

Cis-3-(2,4-dimethoxybenzyl)amino-2-fenylpiperidin.

^1H NMR (CDCl_3) δ

	1,38 (m, 1H),	1,65 (m, 1H),
15	1,9 (m, 2H),	2,15 (m, 1H),
	2,8 (m, 2H),	3,25 (m, 1H),
	3,35 (d, 1H, J=15),	3,4 (s, 3H),
	3,6 (d, 1H, J=15),	3,78 (s, 3H),
	3,85 (d, 1H, J=3),	6,25 (d, 1H, J=3),
20	6,35 (dd, 1H, J=10, 3),	6,85 (d, 1H, J=10),
	7,30 (m, 5H).	

Hmotové spektrum m/z 326 (základní)

Analýza pro $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl}$:

vypočteno:	60,14 % C	7,07 % H	7,02 % N
nalezeno:	59,66 % C	7,11 % H	6,83 % N

Příklad 26

Cis-3-(2,4-dichlor-6-methoxybenzyl)amino-2-fenylpiperidin.

Teplota tání: 256 až 258 °C (HCl sůl)

^1H NMR (CDCl_3) δ

	1,4 (m, 1H),	1,62 (m, 3H),
	1,94 (m, 1H),	2,2 (m, 1H),
40	2,68 (m, 1H)	2,76 (m, 1H),
	3,2 (m, 1H)	3,38 (s, 3H),
	3,4 (d, 1H, J=10),	3,64 (d, 1H, J=10),
	3,84 (m, 1H),	6,48 (d, 1H, J=3),
45	6,84 (d, 1H, J=3),	7,2 (m, 5H).

Hmotové spektrum m/z 364 (základní)

Analýza pro $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O} \cdot 2\text{HCl}$:

50	vypočteno:	52,07 % C	5,52 % H	6,39 % N
	nalezeno:	51,81 % C	5,65 % H	6,17 % N

Příklad 27

Cis-3-(2,6-dichlor-4-methoxybenzyl)amino-2-fenylpiperidin.

5 Teplota tání: 230 až 240 °C (HCl sůl)

¹H NMR (CDCl₃) δ

	1,4 (m, 1H),	1,6 (m, 3H),
	1,92 (m, 1H),	2,16 (m, 1H),
10	2,76 (m, 2H),	3,2 (m, 1H),
	3,58 (d, 1H, J=12),	3,70 (s, 3H),
	3,74 (d, 1H, J=12),	3,86 (d, 1H, J=3),
	6,66 (m, 2H),	7,2 (m, 5H).

15 Hmotové spektrum m/z 364 (základní)

Analýza pro C₁₉H₂₂Cl₂NO₂ · 2HCl:

	vypočteno:	52,07 % C	5,52 % H	6,39 % N
20	nalezeno:	52,18 % C	5,46 % H	6,24 % N

Příklad 28

25 Cis-3-(3,4-dichlor-2-methoxybenzyl)amino-2-fenylpiperidin.

Teplota tání: 246 až 248 °C (HCl sůl)

¹H NMR (CDCl₃) δ

30	1,4 (m, 1H),	1,65 (s, 2H),
	1,9 (m, 1H),	2,05 (m, 2H),
	2,8 (m, 2H)	3,25 (m, 1H),
	3,45 (d, 1H, J=15),	3,6 (d, 1H, J=15),
	3,9 (m, 4H),	6,65 (d, 1H, J=10),
35	6,90 (d, 1H, J=10),	7,3 (m, 5H).

Analýza pro C₁₉H₂₂Cl₂N₂O · 2HCl:

	vypočteno:	52,07 % C	5,52 % H	6,39 % N
40	nalezeno:	52,58 % C	5,46 % H	6,26 % N

Příklad 29

45 Cis-3-(2,3-dimethoxybenzyl)amino-2-fenylpiperidin.

Teplota tání: 238 až 240 °C (HCl sůl)

¹H NMR (CDCl₃) δ

50	1,44 (m, 1H),	1,6 (m, 1H),
	2,00 (m, 2H),	2,8 (dt, 2H, J=12, 3),
	2,92 (m, 1H),	3,26 (m, 1H),
	3,42 (d, 1H, J=10),	3,52 (d, 1H, J=10),
	3,53 (d, 1H, J=10),	3,78 (s, 3H),
55	3,84 (m, 1H),	3,90 (d, 1H, J=3),

6,52 (d, 1H, J=10), 6,72 (d, 1H, J=10),
6,84 (d, 1H, J=10), 7,82 (m, 5H).

HRMS pro $C_{20}H_{26}N_2O_2$:

5

vypočteno: 326.2058 nalezeno: 326.1991

Analýza pro $C_{20}H_{26}N_2O_2 \cdot 2HCl \cdot 1/2H_2O$

10 vypočteno: 58,82 % C 7,16 % H 6,86 % N
nalezeno: 58,63 % C 7,26 % H 6,81 % N

Příklad 30

15

Cis-3-(5-brom-2-methoxy-3-methylbenzyl)amino-2-fenylpiperidin.

Teplota tání: 236 až 238 °C (HCl sůl)

20 1H NMR ($CDCl_3$) δ
1,44 (m, 1H), 1,64 (m, 1H),
1,90 (m, 1H), 2,16 (s, 3H),
2,80 (m, 2H), 3,26 (m, 1H),
3,36 (d, 1H, J=12), 3,43 (m, 1H),
25 3,52 (d, 1H, J=12), 3,90 (m, 1H),
6,92 (s, 1H), 7,34 (m, 5H).

HRMS pro $C_{20}H_{25}BrN_2O$:

30 vypočteno: 388.1144 nalezeno: 388.1153

Příklad 31

35 (2S,3S)-3-(2,4-dimethoxybenzyl)amino-2-fenylpiperidin.

1H NMR ($CDCl_3$) δ
1,4 (m, 1H), 1,58 (m, 1H),
1,94 (m, 2H), 2,1 (m, 1H),
40 2,8 (m, 2H), 3,28 (m, 1H),
3,34 (d, 1H, J=15), 3,38 (s, 2H),
3,64 (d, 1H, J=15), 3,76 (s, 3H),
3,88 (d, 1H, J=3), 6,24 (d, 1H, J=3),
6,30 (dd, 1H, J=10, 3), 6,86 (d, 1H, J=10),
45 7,26 (m, 5H).

HRMS pro $C_{20}H_{26}N_2O_2$:

vypočteno: 326.1988 nalezeno: 326.1986

50

Analýza pro $C_{20}H_{26}N_2O_2 \cdot 2HCl \cdot 1/4H_2O$

vypočteno: 59,48 % C 7,11 % H 6,94 % N
nalezeno: 59,40 % C 6,96 % H 6,95 % N

55

Příklad 32

(2S,3S)-3-(2-cyklopentyloxybenzyl)amino-2-fenylpiperidin.

Teplota tání: 230 až 232 °C (HCl sůl)

¹H NMR (CDCl₃) δ

1,75 (m, 13H),	2,14 (m, 1H),
2,80 (dt, 2H, J=12, 3),	2,90 (m, 1H),
3,28 (m, 1H),	3,36 (d, 1H, J=15),
3,60 (d, 1H, J=15),	3,88 (pás s, 1H),
4,58 (m, 1H),	6,74 (m, 2H),
6,84 (d, 1H, J=10),	7,12 (m, 1H),
7,30 (m, 5H).	

HRMS pro C₂₃H₄₀N₂O:

vypočteno: 350.2351 nalezeno: 350.2332

Analýza pro C₂₃H₄₀N₂O . 2HCl . 2H₂O:

vypočteno:	60,12 % C	7,33 % H	6,10 % N
nalezeno:	59,10 % C	7,19 % H	6,09 % N

Příklad 33

(2S,3S)-3-(2-cyklopentyloxy-5-methoxybenzyl)amino-2-fenyl-piperidin.

Teplota tání: 217 až 219 °C (HCl sůl)

¹H NMR (CDCl₃) δ

1,66 (m, 13H),	2,14 (m, 1H),
2,82 (dt, 2H, J=12, 3),	2,92 (m, 1H),
3,14 (m, 2H),	3,54 (d, 1H, J=15),
3,72 (s, 3H),	3,90 (d, 1H, J=15),
4,50 (m, 1H),	6,64 (m, 3H),
7,30 (m, 5H).	

Příklad 34

(2S,3S)-3-(5-terc.butyl-2-methoxybenzyl)amino-2-fenylpiperidin.

Teplota tání: 262 až 264 °C (HCl sůl)

¹H NMR (CDCl₃) δ

1,22 (s, 9H),	1,38 (m, 2H),
1,90 (m, 1H),	2,14 (m, 1H),
2,80 (m, 2H),	3,26 (m, 1H),
3,36 (d, 1H, J=15),	3,44 (s, 3H),
3,62 (d, 1H, J=15),	3,86 (d, 1H, J=3)
6,60 (d, 1H, J=10),	7,00 (d, 1H, J=3),
7,12 (m, 1H),	7,26 (m, 5H).

HRMS pro $C_{23}H_{32}N_2O$:

vypočteno: 352.2507 nalezeno: 352.2512

5

Analýza pro $C_{23}H_{32}N_2O \cdot 2HCl \cdot 0,5H_2O$

vypočteno:	63,58 % C	8,12 % H	6,45 % N
nalezeno:	63,75 % C	8,00 % H	6,42 % N

10

Příklad 35

(2S,3S)-3-(5-sek.butyl-2-methoxybenzyl)amino-2-fenylpiperidin.

15

Teplota tání: 260 až 263 °C (HCl sůl)

1H NMR ($CDCl_3$) δ

0,8 (2t, 3H, J=6),	1,16 (2d, 3H, J=8),
1,5 (m, 4H),	1,9 (m, 1H),
2,12 (m, 1H),	2,46 (m, 1H),
2,8 (m, 3H),	3,28 (m, 1H),
3,42 (d, 1H, J=15),	3,44 (s, 3H),
3,66 (d, 1H, J=15),	3,90 (d, 1H, J=3),
6,60 (s, 1H, J=10),	6,78 (pás s, 1H),
6,92 (s, 1H, J=10),	7,3 (m, 3H).

25

HRMS pro $C_{23}H_{32}N_2O$:

30 vypočteno: 352.2507 nalezeno: 352.2525

Analýza pro $C_{23}H_{32}N_2O \cdot 2HCl \cdot H_2O$

vypočteno:	62,29 % C	8,18 % H	6,32 % N
nalezeno:	62,95 % C	7,62 % H	6,61 % N

35

Příklad 36

40 (2S,3S)-3-(5-fluor-2-methoxybenzylamino)-2-fenylpiperidin.

Teplota tání > 270 °C (HCl sůl)

1H NMR ($CDCl_3$) δ

1,38 (m, 1H),	1,56 (m, 1H),
1,90 (m, 1H),	2,06 (m, 1H),
2,66 (m, 2H),	3,26 (m, 1H),
3,30 (d, 1H, J=15),	3,38 (s, 3H),
3,56 (s, 3H),	3,56 (d, 1H, J=15),
3,86 (d, 1H, J=3),	6,52 (m, 1H),
6,64 (dd, 1H, J=10, 3),	6,70 (dt, 1H, J=10, 3),
7,24 (m, 5H).	

50

Analýza pro $C_{19}H_{23}FN_2O \cdot 5HCl \cdot 0,75H_2O$

vypočteno:	57,57 % C	6,61 % H	7,06 % N
nalezeno:	57,83 % C	6,31 % H	7,06 % N

5

Příklad 37

(2S,3S)-3-(4,5-difluor-2-methoxybenzyl)amino-2-fenylpiperidin.

10

1H NMR ($CDCl_3$) δ

1,36 (m, 1H),	1,55 (m, 1H),
1,84 (m, 1H),	2,02 (m, 1H),
2,72 (m, 2H),	3,20 (m, 1H),
3,26 (d, 1H, J=14),	3,42 (s, 3H),
3,52 (d, 1H, J=14),	3,84 (d, 1H, J=3),
6,42 (dd, 1H, J=6, 12),	6,70 (dd, 1H, J=8, 10),
7,20 (m, 5H).	

15

20 Analýza pro $C_{19}H_{22}F_2N_2O \cdot 2HCl \cdot 0,55H_2O$

vypočteno:	54,94 % C	6,09 % H	6,75 % N
nalezeno:	54,65 % C	5,69 % H	6,74 % N

25

Příklad 38

(2S,3S)-3-(2-acetamidobenzyl)amino-2-fenylpiperidin.

30 Teplota tání: 187 až 195 °C (HCl sůl)

1H NMR ($CDCl_3$) δ

1,52 (m, 1H),	1,61 (s, 3H),
1,70 (m, 1H),	2,10 (m, 2H),
2,80 (m, 2H),	3,18 (m, 1H),
3,32 (d, 1H, J=16),	3,89 (d, 1H, J=3),
6,88 (m, 2H),	7,26 (m, 7H).

35

HRMS pro $C_{20}H_{25}N_3O$:

40

vypočteno: 323.1997 nalezeno: 323.1972

Příklad 39

45

(2S,3S)-3-(2-methoxybenzyl)amino-2-fenylpiperidin.

1H NMR ($CDCl_3$) δ

1,36 (m, 1H),	1,54 (m, 1H),
2,00 (m, 2H),	2,78 (m, 2H),
3,23 (m, 1H),	3,36 (d, 1H, J=14),
3,41 (s, 3H),	3,63 (d, 1H, J=14),
3,83 (pásmo s, 1H),	6,61 (d, 1H, J=8),

50

6,74 (t, 1H, J=7), 6,91 (d, 1H, J=7),
 7,08 (t, 1H, J=8), 7,12 (m, 5H).

5 Příklad 40

Hydrochlorid (2S,3S)-3-(2-methoxy-5-methylmerkaptobenzylamino)-2-fenyl-piperidinu.

Teplota tání: 257 až 259 °C (za rozkladu)

10

¹H NMR (volná báze, CDCl₃) δ

1,32 (m, 1H), 1,50 (m, 1H),
 1,82 (m, 1H), 2,04 (m, 1H),
 2,30 (s, 3H), 2,72 (m, 2H),
 15 3,18 (m, 1H), 3,26 (d, 1H, J=15),
 3,36 (s, 3H), 3,54 (d, 1H, J=15),
 3,80 (d, 1H, J=3), 6,52 (d, 1H, J=10),
 6,90 (d, 1H, J=3), 7,04 (dd, 1H, J=3, 10),
 7,2 (m, 5H).

20

HRMS pro C₂₀H₂₆N₂OS:

vypočteno: 342.1760 nalezeno: 342.1770

25 Analýza pro C₂₀H₂₆N₂OS . 2HCl . 0,25 H₂O

vypočteno:	57,20 % C	6,84 % H	6,67 % N
nalezeno:	57,35 % C	6,76 % H	6,61 % N

30

Příklad 41

Hydrochlorid (2S,3S)-3-(2-methoxy-5-methylsulfoxybenzylamino)-2-fenylpiperidinu.

35 Teplota tání: 209 °C (za rozkladu)

¹H NMR (volná báze, CDCl₃) δ

1,40 (m, 1H), 1,56 (m, 1H),
 1,90 (m, 1H), 2,10 (m, 1H),
 40 2,59, 2,62 (2S, 3H), 2,76 (m, 2H),
 3,22 (m, 1H), 3,49, 3,52 (2S, 3H),
 3,66 (m, 1H), 3,86 (d, 1H, J=3),
 6,76 (m, 1H), 7,24 (m, 6H),
 7,46 (m, 1H).

45

HRMS pro C₂₀H₂₇N₂O₂ (M+1):

vypočteno: 359.1787 nalezeno: 359.1763

Příklad 42

Hydrochlorid (2S,3S)-3-(2-methoxy-5-methylsulfonylbenzylamino)-2-fenyl-piperidinu.

5 Teplota tání > 260 °C

¹H NMR (volná báze, CDCl₃) δ

	1,40 (m, 1H),	1,58 (m, 1H),
	1,88 (m, 1H),	2,10 (m, 1H),
10	2,78 (m, 2H),	2,96 (s, 3H),
	3,24 (m, 1H),	3,38 (d, 1H, J=15),
	3,54 (s, 3H),	3,66 (d, 1H, J=15),
	3,90 (d, 1H, J=3),	6,74 (d, 1H, J=10),
	7,26 (m, 5H),	7,58 (d, 1H, J=3),
15	7,72 (d, 1H, J=10).	

HRMS pro C₂₀H₂₆N₂O₃S

20 vypočteno: 374.1658 nalezeno: 374.1622

Příklad 43

Hydrochlorid (2S,3S)-3-(2-methoxy-5-fenoxybenzylamino)-2-fenylpiperidinu.

25 Teplota tání > 250 °C

¹H NMR (volná báze, CDCl₃) δ

	1,34 (m, 1H),	1,74 (m, 2H),
30	2,06 (m, 1H),	2,76 (m, 2H),
	3,22 (m, 1H),	3,32 (d, 1H, J=15),
	3,44 (s, 3H),	3,60 (d, 1H, J=15),
	3,85 (d, 1H, J=3),	6,60 (d, 1H, J=9),
	6,67 (d, 1H, J=3),	6,78 (dd, 1H, J=6, 9),
35	6,86 (d, 2H),	7,00 (t, 1H, J=6),
	7,22 (m, 7H).	

HRMS pro C₂₅H₂₈N₂O₂:

40 vypočteno: 388.2151 nalezeno: 382.2137

Příklad 44

45 Hydrochlorid (2S,3S)-3-(2-methoxy-5-N-methylmethylsulfonamidobenzylamino)-2-fenyl-piperidinu.

¹H NMR (volná báze, CDCl₃) δ

	1,42 (m, 1H),	1,74 (m, 2H),
50	2,12 (m, 1H),	2,78 (m, 5H),
	3,20 (s, 3H),	3,24 (m, 1H),
	3,36 (d, 1H, J=15),	3,52 (s, 3H),
	3,64 (d, 1H, J=15),	3,89 (d, 1H, J=3),
	6,64 (d, 1H, J=9),	6,98 (d, 1H, J=3).
55	7,14 (dd, 1H, J=3, 9),	7,26 (m, 5H).

HRMS pro $C_{21}H_{29}N_3O_3S$:

vypočteno: 403.1992 nalezeno 403.1993

Analýza pro $C_{21}H_{29}N_3O_3S \cdot 2HCl \cdot 1/3H_2O$

vypočteno:	52,28 % C	6,61 % H	8,71 % N
nalezeno:	52,09 % C	6,63 % H	8,68 % N

Příklad 45

Hydrochlorid (2S,3S)-3-(2,2,2-trichlorethoxybenzylamino)-2-fenylpiperidinu.

Teplota tání > 275 °C

1H NMR (volná báze, $CDCl_3$) δ

1,44 (m, 1H),	1,62 (m, 1H),
1,90 (m, 1H),	2,10 (m, 1H),
2,82 (m, 2H),	3,26 (m, 1H),
3,38 (d, 1H, J=15),	3,66 (d, 1H, J=15),
3,92 (d, 1H, J=3),	4,06 (m, 2H),
6,66 (d, 1H, J=10),	6,94 (m, 2H),
7,16 (m, 1H),	7,30 (m, 5H).

HRMS pro $C_{20}H_{24}F_3N_2O$ (M+1):

vypočteno: 365.1835 nalezeno: 385.1908

Analýza pro $C_{20}H_{24}F_3N_2O \cdot 2HCl \cdot 1/3H_2O$

vypočteno:	54,19 % C	5,84 % H	6,32 % N
nalezeno:	54,22 % C	5,57 % H	6,42 % N

Příklad 46

Hydrochlorid (2S,3S)-3-[5-chlor-2(2,2,2-trifluorethoxy)benzylamino]-2-fenylpiperidinu.

Teplota tání: 267 až 269 °C.

1H NMR (volná báze, $CDCl_3$) δ

1,40 (m, 1H),	1,60 (m, 1H),
1,82 (m, 1H),	2,02 (m, 1H),
2,76 (m, 2H),	3,20 (m, 1H),
3,28 (d, 1H, J=15),	3,52 (d, 1H, J=15),
3,84 (d, 1H, J=3),	4,00 (m, 2H),
6,54 (d, 1H, J=10),	6,92 (d, 1H, J=3),
7,04 (m, 1H),	7,24 (m, 5H).

HRMS pro $C_{20}H_{22}ClF_3N_2O$:

vypočteno: 398.1368 nalezeno: 398.1352

Analýza pro $C_{20}H_{22}ClF_3N_2O \cdot 2HCl$:

vypočteno:	50,91 % C	5,13 % H	5,94 % N
nalezeno:	50,89 % C	4,84 % H	5,93 % N

Příklad 47

Hydrochlorid (2S,3S)-3-(3-trifluormethoxybenzylamino)-2-fenylpiperidinu.

Teplota tání > 275 °C

1H NMR (volná báze, $CDCl_3$) δ

1,4 (m, 1H),	1,54 (m, 1H),
1,80 (m, 1H),	1,96 (m, 1H),
2,74 (m, 2H),	3,18 (m, 1H),
3,30 (d, 1H, J=15),	3,46 (d, 1H, J=15),
3,82 (d, 1H, J=3),	6,80 (s, 1H),
6,84 (d, 1H, J=10),	6,92 (m, 1H),
7,12 (m, 1H),	7,24 (m, 5H).

HRMS pro $C_{19}H_{21}F_3N_2O$:

vypočteno: 350.1601 nalezeno: 350.1609

Analýza pro $C_{19}H_{21}F_3N_2O \cdot 2HCl$:

vypočteno:	53,84 % C	5,07 % H	6,59 % N
nalezeno:	53,84 % C	5,07 % H	6,59 % N

Příklad 48

Hydrochlorid (2S,3S)-3-(5-t-butyl-2-trifluormethoxybenzylamino)-2-fenylpiperidinu.

Teplota tání: 262 až 264 °C

1H NMR (volná báze, $CDCl_3$) δ

1,20 (s, 9H),	1,40 (m, 1H),
1,52 (m, 1H),	1,84 (m, 1H),
2,06 (m, 1H),	2,80 (m, 2H),
3,22 (m, 1H),	3,38 (d, 1H, J=15),
3,58 (d, 1H, J=15),	3,86 (d, 1H, J=3),
6,98 (m, 1H),	7,12 (m, 2H),
7,26 (m, 5H).	

HRMS pro $C_{23}H_{29}F_3N_2O$:

vypočteno: 406.2225 nalezeno: 406.2271

Analýza pro $C_{23}H_{29}F_3N_2O \cdot 2HCl \cdot 1/3H_2O$

vypočteno:	56,92 % C	6,56 % H	5,77 % N
nalezeno:	56,99 % C	6,41 % H	6,03 % N

Příklad 49

Hydrochlorid (2S,3S)-3-[5-isopropyl-2-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzylamino]-2-fenylpiperidinu.

5

Teplota tání > 280 °C

¹H NMR (volná báze, CDCl₃) δ

10	1,12 (m, 6H),	1,4 (m, 1H),
	1,62 (m, 1H),	1,82 (m, 1H),
	2,08 (m, 1H),	2,76 (m, 3H),
	3,22 (m, 1H),	3,30 (d, 1H, J=15),
	3,38 (d, 1H, J=15),	3,82 (d, 1H, J=3),
15	4,02 (m, 2H),	6,56 (d, 1H, J=10),
	6,78 (d, 1H, J=3),	6,94 (m, 1H),
	7,24 (m, 5H).	

HRMS pro C₂₃H₃₀F₃N₂O (M+1):

20 vypočteno: 407.2303 nalezeno: 407.2287

Analýza pro C₂₃H₃₀F₃N₂O . 2HCl . 1/2 H₂O

25	vypočteno:	56,55 % C	6,60 % H	5,70 % N
	nalezeno:	56,17 % C	6,39 % H	5,77 % N

Příklad 50

30 Hydrochlorid (2S,3S)-3-(2-methoxy-5-methylaminomethylbenzylamino)-2-fenylpiperidinu.

Teplota tání: 242 °C (za rozkladu)

¹H NMR (volná báze, CDCl₃) δ

35	1,36 (m, 1H),	1,58 (m, 1H),
	1,90 (m, 1H),	2,10 (m, 1H),
	2,38 (s, 2H),	2,80 (m, 2H),
	3,22 (m, 1H),	3,42 (m, 4H),
	3,56 (s, 2H),	3,64 (d, 1H, J=15),
40	3,86 (d, 1H, J=3),	6,60 (d, 1H, J=10),
	6,86 (d, 1H, J=3),	7,02 (m, 1H),
	7,26 (m, 5H).	

HRMS pro C₂₁H₃₀N₃O (M+1):

45

vypočteno: 340.2382 nalezeno: 340.2400

Příklad 51

Hydrochlorid (2S,3S)-3-[5-dimethylamino-2-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzylamino]-2-fenyl-piperidinu.

5

Teplota tání: 250 až 252 °C

^1H NMR (volná báze, CDCl_3) δ

	1,40 (m, 1H),	1,60 (m, 1H),
10	1,86 (m, 1H),	2,10 (m, 1H),
	2,82 (m, 8H),	3,22 (m, 1H),
	3,34 (d, 1H, J=15),	3,58 (d, 1H, J=15),
	3,88 (d, 1H, J=3),	4,00 (m, 1H),
	6,42 (d, 1H, J=3),	6,50 (m, 1H),
15	6,64 (d, 1H, J=10),	7,30 (m, 5H).

HRMS pro $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$:

vypočteno: 407.2178 nalezeno: 407.2179

20

Příklad 52

Hydrochlorid (2S,3S)-3-(2-difluormethoxy-5-methylmerkaptobenzylamino)-2-fenyl-piperidinu.

25

Teplota tání: 254 až 256 °C

^1H NMR (volná báze, CDCl_3) δ

30	1,45 (m, 1H),	1,60 (m, 1H),
	1,80 (m, 1H),	2,10 (m, 1H),
	2,40 (s, 3H),	2,80 (m, 2H),
	3,20 (m, 1H),	3,30 (d, 1H J=15),
	3,55 (d, 1H, J=15),	3,90 (d, 1H, J=3),
35	6,10 (t, 1H, J=85),	6,95 (m, 3H),
	7,25 (m, 5H).	

HRMS pro $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_2\text{OS}$ (M+1):

40 vypočteno: 379.1650 nalezeno: 379.1668

Analýza pro $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_2\text{OS} \cdot 2\text{HCl} \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$

	vypočteno:	52,36 % C	5,86 % H	6,14 % N
45	nalezeno:	52,36 % C	5,86 % H	6,14 % N

Příklad 53

(2S,3S)-3-(5-sek.butyl-2-methoxybenzyl)amino-2-fenylpiperidin.

5 Teplota tání: 260 až 263 °C (HCL sůl)

¹H NMR (volná báze, CDCl₃) δ

	0,8 (2t, 3H, J=6),	1,16 (2d, 3H, J=7),
	1,5 (m, 4H),	1,9 (m, 1H),
10	2,12 (m, 1H),	2,46 (m, 1H),
	2,8 (m, 3H),	3,28 (m, 1H),
	3,42 (d, 1H, J=15),	3,44 (s, 3H),
	3,66 (d, 1H, J=15),	3,90 (d, 1H, J=3),
	6,60 (d, 1H, J=10),	6,78 (pás s, 1H),
15	6,92 (d, 1H, J=10),	7,3 (m, 5H).

HRMS pro C₂₃H₃₂N₂O:

vypočteno: 352.2507 nalezeno: 352.2525

20

Příklad 54

Hydrochlorid (2S,3S)-3-(4-amino-5-chlor-2-methoxybenzyl)amino-2-fenylpiperidinu.

25

Teplota tání: 200 až 203 °C (za rozkladu).

¹H NMR (volná báze, CDCl₃) δ

	1,35 (m, 1H),	1,56 (m, 1H),
30	1,86 (m, 1H),	2,05 (m, 1H),
	2,75 (m, 2H),	3,22 (m, 2H),
	3,36 (s, 3H),	3,48 (d, 1H, J=12),
	3,84 (d, 1H, J=12),	3,84 (d, 1H, J=2),
	6,08 (s, 1H),	6,78 (s, 1H),
35	7,24 (m, 5H).	

HRMS pro C₁₉H₂₄ClN₃O:

vypočteno: 345.1604 nalezeno: 345.1589

40

Příklad 55

Hydrochlorid (2S,3S)-3-(2-methoxy-5-fenylbenzylamino)-2-fenylpiperidinu.

45

Teplota tání: 238 až 239 °C (za rozkladu)

¹H NMR (volná báze, CDCl₃) δ

	1,38 (m, 1H),	1,60 (m, 1H),
50	1,88 (m, 1H),	2,12 (m, 1H),
	2,80 (m, 2H),	3,23 (m, 1H),
	3,45 (m, 4H),	3,70 (d, 1H, J=12),
	3,86 (d, 1H, J=3),	6,70 (d, 1H, J=6),
55	7,34 (s, 12H).	

HRMS pro $C_{25}H_{28}N_2O$:

vypočteno: 372.2197 nalezeno: 372.2172

5

Příklad 56

Hydrochlorid (2S,3S)-2-fenyl-3-(chinolin-8-yl)methylpiperidinu.

10 Teplota tání: 252 až 253 °C (za rozkladu)

1H NMR (volná báze, $CDCl_3$) δ

1,38 (m, 1H),	1,58 (m, 1H),
1,94 (m, 1H),	2,17 (m, 1H),
15 2,78 (m, 1H),	3,24 (m, 1H),
3,83 (d, 1H, $J=3$),	3,96 (d, 1H, $J=15$),
4,28 (d, 1H, $J=15$),	7,14 (m, 6H),
7,32 (m, 2H),	7,58 (t, 1H, $J=4$),
20 7,98 (d, 1H, $J=6$),	8,46 (m, 1H).

HRMS pro $C_{21}H_{23}N_3$:

vypočteno: 317.1887 nalezeno: 317.1883

25

Příklad 57

Hydrochlorid (2S,3S)-3-(5-heptyloxy-2-methoxybenzyl)amino-2-fenylpiperidinu.

30 Teplota tání: 230 °C (za rozkladu)

1H NMR (volná báze, $CDCl_3$) δ

0,90 (m, 2H),	1,38 (m, 10H)
1,76 (m, 4H),	2,12 (m, 1H),
35 2,80 (m, 2H),	3,26 (m, 2H),
3,38 (d, 1H, $J=16$),	3,42 (s, 3H),
3,62 (d, 1H, $J=15$),	3,82 (t, 2H, $J=6$),
3,88 (d, 1H, $J=3$),	6,62 (m, 3H),
40 7,28 (m, 5H).	

HRMS pro $C_{26}H_{38}N_2O_2$:

vypočteno: 410.2928 nalezeno: 410.2953

45

Příklad 58

Hydrochlorid (2S,3S)-3-(2-heptyloxy-5-methoxybenzyl)amino-2-fenylpiperidinu.

50 Teplota tání: 212 až 213 °C (za rozkladu)

1H NMR (volná báze, $CDCl_3$) δ

0,90 (m, 3H),	1,60 (m, 13H),
2,12 (m, 1H),	2,80 (m, 2H),
55 3,26 (m, 1H),	3,36 (d, 1H, $J=15$),

3,62 (m, 6H), 3,86 (d, 1H, J=3),
6,60 (m, 3H), 7,23 (m, 5H).

HRMS pro $C_{26}H_{38}N_2O_2$:

5

vypočteno: 410.2928 nalezeno: 410.2912

Příklad 59

10

Hydrochlorid (2S,3S)-3-(5-heptyl-2-methoxybenzyl)amino-2-fenylpiperidinu.

Teplota tání: 242 až 243 (za rozkladu)

15 1H NMR (volná báze, $CDCl_3$) δ

0,88 (m, 3H), 1,60 (m, 13H),
2,14 (m, 1H), 2,44 (t, 2H, J=6),
2,78 (m, 2H), 3,26 (m, 1H),
3,40 (m, 4H), 3,64 (d, 1H, J=15),
20 3,86 (d, 1H, J=2), 6,58 (d, 1H, J=6),
6,75 (d, 1H, J=2), 6,92 (d, 1H, J=6),
7,26 (m, 5H).

HRMS pro $C_{26}H_{38}N_2O$:

25

vypočteno: 394.2977 nalezeno: 394.3009

Příklad 60

30

Hydrochlorid (2S,3S)-3-(2-methoxy-5-n-propylbenzyl)amino-2-fenylpiperidinu.

Teplota tání: 245 až 247 °C (za rozkladu)

35 1H NMR (volná báze, $CDCl_3$) δ

0,9 (t, 3H, J=10), 1,4 (m, 1H),
2,54 (m, 2H), 1,92 (m, 1H),
2,14 (m, 1H), 2,44 (t, 2H, J=6),
2,80 (m, 2H), 3,26 (s, 1H),
40 3,40 (d, 1H, J=15), 3,44 (s, 3H),
3,66 (d, 1H, J=15), 3,90 (s, 1H),
6,56 (d, 1H, J=10), 6,76 (s, 1H),
6,92 (d, 1H, J=10), 7,26 (m, 5H).

45 HRMS pro $C_{22}H_{30}N_2O$:

vypočteno: 338.2351 nalezeno: 338.2339

Analýza pro $C_{22}H_{30}N_2O \cdot 2HCl \cdot 0,25H_2O$:

50

vypočteno: 63,57 % C 7,81 % H 6,74 % N
nalezeno: 63,59 % C 7,66 % H 6,73 % N

Příklad 61

Hydrochlorid (2,3S)-3-(4,5-dimethyl-2-methoxybenzyl)amino-2-fenylpiperidinu.

5 Teplota tání: 269 až 270 °C

¹H NMR (volná báze, CDCl₃) δ

1,40 (m, 1H),	1,60 (m, 1H),
1,96 (m, 2H),	2,14 (s, 3H),
2,18 (s, 3H),	2,80 (m, 2H),
3,30 (m, 1H),	3,40 (d, 1H, J=15),
3,42 (s, 3H),	3,62 (d, 1H, J=15),
3,90 (d, 1H, J=3),	6,48 (s, 1H),
6,70 (s, 1H),	7,28 (m, 5H).

15

HRMS pro C₂₁H₂₈N₂O:

vypočteno: 324.2195 nalezeno: 324.2210

20 Analýza pro C₂₁H₂₈N₂O . 2HCl . 0,25H₂O:

vypočteno:	62,80 % C	7,60 % H	6,99 % N
nalezeno:	62,64 % C	7,31 % H	6,86 % N

25

Příklad 62

Hydrochloris (2S,3S)-3-(5-t-butyl-2-hydroxybenzyl)amino-2-fenylpiperidinu.

30 Teplota tání: 267 až 269 °C (za rozkladu)

¹H NMR (volná bez, CDCl₃) δ

1,3 (s, 9H),	1,6 (m, 3H),
2,18 (m, 1H),	2,82 (m, 1H),
2,98 (m, 1H),	3,22 (m, 1H),
3,44 (d, 1H, J=15),	3,56 (d, 1H, J=15),
3,92 (m, 1H),	6,70 (m, 2H),
7,14 (m, 1H),	7,40 (m, 5H).

35

40 HRMS pro C₂₂H₃₀N₂O:

vypočteno: 338.2351 nalezeno: 338.2384

45 Příklad 63

Hydrochlorid (2S,3S)-3-(5-karbomethoxy-2-methoxybenzyl)amino-2-fenylpiperidinu.

Teplota tání: 238 až 240 °C

50

¹H NMR (volná báze, CDCl₃) δ

1,4 (s, 9H),	1,6 (m, 1H),
1,88 (m, 1H),	2,1 (m, 1H),
2,75 (m, 2H),	3,2 (m, 1H),
3,35 (d, 1H, J=15),	3,45 (s, 3H),

55

3,7 (d, 1H, J=15), 3,85 (m, 4H),
6,65 (d, 1H, J=10), 7,2 (m, 5H),
7,70 (d, 1H, J=3), 7,85 (m, 1H).

5 HRMS pro $C_{21}H_{26}N_2O_3$:

vypočteno: 354.1937 nalezeno: 354.1932

10 Příklad 64

Hydrochlorid (2S,3S)-3-(5-n-butyl-2-methoxybenzyl)amino-2-fenylpiperidinu.

Teplota tání: 252 až 253 °C

15

1H NMR (volná báze, $CDCl_3$) δ

0,88 (t, 3H, J=10),	1,38 (m, 3H),
1,56 (m, 3H),	1,96 (m, 2H),
2,18 (m, 2H),	2,50 (t, 2H, J=10),
20 2,86 (m, 2H),	3,30 (m, 1H),
3,44 (d, 1H, J=15),	3,48 (s, 3H),
3,68 (d, 1H, J=15),	3,82 (d, 1H, J=3),
6,62 (d, 1H, J=10),	6,80 (s, 1H),
25 6,86 (d, 1H, J=10),	7,3 (m, 5H).

25

HRMS pro $C_{23}H_{32}N_2O$:

vypočteno: 352.2507 nalezeno: 352.2509

30 Analýza pro $C_{23}H_{32}N_2O \cdot 2HCl \cdot 1/3H_2O$

vypočteno:	64,03 % C	8,09 % H	6,50 % N
nalezeno:	64,39 % C	7,90 % H	6,59 % N

35

Příklad 65

Hydrochlorid (2S,3S)-3-(5-isopropyl-2-methoxybenzyl)amino-2-fenylpiperidinu.

40 Teplota tání: 252 až 254 °C

1H NMR (volná báze, $CDCl_3$) δ

1,14 (d, 6H, J=6),	1,36 (m, 1H),
1,58 (m, 1H),	1,88 (m, 1H),
45 2,1 (m, 1H),	2,76 (m, 3H),
3,24 (m, 1H),	3,36 (d, 1H, J=15),
3,42 (s, 3H),	3,60 (d, 1H, J=15),
3,86 (d, 1H, J=3),	6,56 (d, 1H, J=10),
6,80 (d, 1H, J=3),	6,84 (m, 1H),
50 7,24 (m, 5H).	

HRMS pro $C_{22}H_{30}N_2O$:

vypočteno: 338.2351 nalezeno: 338.2377

55

Analýza pro $C_{22}H_{30}N_2O \cdot 2HCl \cdot 1/4 H_2O$

vypočteno:	63,52 % C	7,88 % H	6,74 % N
nalezeno:	63,33 % C	7,64 % H	6,75 % N

5

Příklad 66

10 Hydrochlorid (2S,3S)-3-(2-difluormethoxy-5-N,N-dimethylaminobenzylamino)-2-fenylpiperidinu.

Teplota tání: 243 až 245 °C (za rozkladu)

1H NMR (volná báze, $CDCl_3$) δ

15	1,44 (m, 1H),	1,72 (m, 2H),
	2,10 (m, 1H),	2,84 (m, 8H),
	3,21 (m, 1H),	3,28 (d, 1H, J=15),
	3,55 (d, 1H, J=15),	3,88 (d, 1H, J=3),
	6,08 (t, 1H, J=72),	6,36 (d, 1H, J=3),
20	6,46 (dd, 1H, J=3, 9),	6,86 (d, 1H, J=9),
	7,28 (m, 5H).	

HRMS pro $C_{21}H_{27}F_2N_3O$:

25 vypočteno: 375.2122 nalezeno: 375.2138

Analýza pro $C_{21}H_{27}F_2N_3O \cdot 3HCl \cdot 1/2H_2O$

30	vypočteno:	51,07 % C	6,44 % H	8,51 % N
	nalezeno:	50,71 % C	6,08 % H	8,28 % N

Příklad 67

35 Hydrochlorid (2S,3S)-3-[2,5[bis-(difluormethoxy)benzyl]amino]-2-fenylpiperidinu.

Teplota tání: 238 až 239 °C

1H NMR (volná báze, $CDCl_3$) δ

40	1,64 (m, 3H),	2,04 (m, 1H),
	2,76 (m, 2H),	3,18 (m, 1H),
	3,2 (d, 1H, J=12),	3,52 (d, 1H, J=12),
	3,84 (d, 1H, J=3),	6,12 (t, 1H, J=75),
	6,40 (t, 1H, J=75),	6,75 (m, 2H),
45	6,94 (d, 1H, J=9),	7,24 (m, 5H).

HRMS pro $C_{20}H_{22}F_4N_2O$:

50 vypočteno: 398.1612 nalezeno: 398.1591

Příklad 68

Hydrochlorid (2S,3S)-3-(5-t-butyl-2-difluormethoxybenzylamino)-2-fenylpiperidinu.

5 Teplota tání: 263 až 264 °C (za rozkladu)

¹H NMR (volná báze, CDCl₃) δ

10	1,24 (s, 9H),	1,42 (m, 1H),
	1,62 (m, 1H),	1,80 (m, 1H),
	2,10 (m, 1H),	2,80 (m, 2H),
	3,24 (m, 2H),	3,58 (d, 1H, J=12),
	3,87 (br s, 1H),	6,18 (t, 1H, J=72),
	6,86 (d, 1H, J=6),	7,00 (brs, 1H),
	7,12 (m, 1H),	7,24 (m, 5H).

15

HRMS pro C₂₃H₃₀F₂N₂O:

vypočteno: 388.2321 nalezeno: 388.2336

20

Příklad 69

Teplota tání > 275 °C

25 ¹H NMR (volná báze, CDCl₃) δ

25	1,34 (m, 1H),	1,70 (m, 2H),
	2,10 (m, 1H),	2,76 (m, 8H),
	3,20 (m, 1H),	3,34 (m, 4H),
	3,56 (d, 1H, J=12),	3,82 (d, 1H, J=2),
30	6,50 (m, 3H),	7,22 (m, 5H).

HRMS pro C₂₁H₁₉N₃O:

vypočteno: 339.2306 nalezeno: 339.2274

35

Analýza pro C₂₁H₁₉N₃O . 3HCl . H₂O:

vypočteno:	54,02 % C	7,34 % H	9,00 % N
nalezeno:	53,84 % C	7,55 % H	8,92 % N

40

Příklad 70

Hydrochlorid (2S,3S)-(2-isopropoxy-5-trifluormethoxybenzylamino)-2-fenylpiperidinu.

45

Teplota tání: 245 až 246 °C (za rozkladu)

¹H NMR (volná báze, CDCl₃) δ

50	1,08 (d, 3H, J=6),	1,12 (d, 3H, J=6),
	1,40 (m, 1H),	1,64 (m, 1H),
	1,87 (m, 1H),	2,08 (m, 1H),
	2,78 (m, 2H),	3,02 (m, 1H),
	3,34 (d, 1H, J=15),	3,51 (d, 1H, J=15),
	3,85 (d, 1H, J=2),	4,28 (m, 1H),

55

6,01 (d, 1H, J=9), 6,82 (m, 1H),
6,91 (m, 1H), 7,24 (m, 5H).

HRMS pro $C_{22}H_{27}F_3N_2O_2$:

5

vypočteno: 408.2024 nalezeno: 408.2019

Analýza pro $C_{22}H_{27}F_3N_2O_2 \cdot 2HCl$:

10 vypočteno: 54,89 % C 6,07 % H 5,82 % N
nalezeno: 54,50 % C 6,24 % H 5,78 % N

Příklad 71

15

Hydrochlorid (2S,3S)-3-(2-difluormethoxy-5-trifluormethoxybenzylamino)-2-fenylpiperidinu.

Teplota tání: 257 až 259 °C (za rozkladu)

20 1H NMR (volná báze, $CDCl_3$) δ
1,44 (m, 1H), 1,58 (m, 1H),
1,78 (m, 1H), 2,03 (m, 1H),
2,78 (m, 2H), 3,20 (m, 1H),
3,32 (d, 1H, J=15), 3,54 (d, 1H, J=15),
25 3,87 (d, 1H, J=2), 6,1 (t, 1H, J=72),
6,94 (m, 3H), 7,26 (m, 5H).

HRMS pro $C_{20}H_{21}F_5N_2O_2$:

30 vypočteno: 416.1523 nalezeno: 416.1501

Analýza pro $C_{20}H_{21}F_5N_2O_2 \cdot 2HCl \cdot 1/3H_2O$

35 vypočteno: 48,50 % C 4,81 % H 5,65 % N
nalezeno: 48,45 % C 4,57 % H 5,66 % N

Příklad 72

40 Hydrochlorid (2S,3S)-3-(2-ethoxy-5-trifluormethoxybenzylamino)-2-fenylpiperidinu.

Teplota tání > 275 °C (za rozkladu)

45 1H NMR (volná báze, $CDCl_3$) δ
1,13 (t, 3H, J=6), 1,38 (m, 1H),
1,70 (m, 2H), 2,06 (m, 1H),
2,74 (m, 2H), 3,22 (m, 1H),
3,30 (d, 1H, J=15), 3,68 (m, 3H),
3,84 (br, s, 1H), 6,55 (d, 1H, J=9),
50 6,79 (br, s, 1H), 6,90 (m, 1H),
7,2 (m, 5H).

HRMS pro $C_{21}H_{25}F_3N_2O_2$:

55 vypočteno: 394.1868 nalezeno: 394.1875

Analýza pro $C_{21}H_{25}F_3N_2O_2 \cdot 2HCl$

	vypočteno:	53,97 % C	5,82 % H	6,00 % N
5	nalezeno:	53,85 % C	5,79 % H	5,95 % N

Příklad 73

10 Hydrochlorid (2S,3S)-3-(5-ethyl-2-methoxybenzylamino)-2-fenylpiperidinu.

1H NMR (volná báze, $CDCl_3$) δ

	1,16 (t, 3H, J=9)	1,36 (m, 1H),
	1,57 (m, 1H),	1,88 (m, 1H),
15	2,12 (m, 1H),	2,48 (q, 2H),
	2,76 (m, 2H),	3,24 (m, 1H),
	3,38 (m, 4H),	3,60 (q, 1H, J=12),
	3,86 (d, 1H, J=3),	6,57 (d, 1H, J=6),
	6,74 (d, 1H, J=3),	6,92 (dd, 1H, J=3, 6),
20	7,24 (m, 5H).	

HRMS pro $C_{21}H_{28}N_2O$:

25	vypočteno: 324.2202	nalezeno: 324.2202
----	---------------------	--------------------

Příklad 74

30 Hydrochlorid (2S,3S)-3-(2-difluormethoxy-5-nitrobenzylamino)-2-fenylpiperidinu.

1H NMR (volná báze, $CDCl_3$) δ

	1,50 (m, 1H),	1,66 (m, 1H),
	1,98 (m, 2H),	2,82 (m, 2H),
	3,28 (m, 1H),	3,42 (d, 1H, J=15),
35	3,64 (d, 1H, J=15),	3,95 (d, 1H, J=2),
	6,30 (t, 1H, J=72),	7,08 (d, 1H, J=8),
	7,30 (m, 5H),	8,04 (m, 2H).

40 FAB HRMS pro $C_{19}H_{21}F_2N_3O_3$ (M+1):

	vypočteno: 378.1629	nalezeno: 378.1597
--	---------------------	--------------------

Příklad 75

45 Hydrochlorid (2S,3S)-3-(2-difluormethoxy-5-isopropylbenzylamino)-2-fenylpiperidinu.

Teplota tání: 245 až 247 °C (za rozkladu)

50 1H NMR (volná báze, $CDCl_3$) δ

	1,19 (2d, 6H, J=7),	1,50 (m, 1H),
	1,75 (m, 2H),	2,12 (m, 1H),
	2,83 (m, 3H),	3,25 (d, 1H),
	3,35 (d, 1H, J=14),	3,60 (d, 1H, J=14),
55	3,90 (d, 1H, J=3),	6,20 (t, 1H, J=75),

6,90 (m, 2H), 7,00 (m, 1H),
7,30 (m, 5H).

HRMS pro $C_{22}H_{28}F_2N_2O$:

5

vypočteno: 374.2170 nalezeno: 374.2207

Analýza pro $C_{22}H_{28}F_2N_2O \cdot 2HCl \cdot 1/3H_2O$

10 vypočteno: 58,28 % C 6,67 % H 6,18 % N
nalezeno: 58,17 % C 6,52 % H 6,17 % N

Příklad 76

15

Hydrochlorid (2S,3S)-3-(2-methoxy-5-hydroxybenzylamino)-2-fenylpiperidinu.

Teplota tání: 239 až 240 (za rozkladu)

20 1H NMR (volná báze, $CDCl_3$) δ

1,42 (m, 1H), 1,64 (m, 1H),
1,90 (m, 1H), 2,16 (m, 1H),
2,82 (m, 2H), 3,26 (m, 1H),
3,36 (d, 1H, J=15), 3,58 (d, 1H, J=15),
25 3,92 (d, 1H, J=2), 6,37 (d, 1H, J=2),
6,52 (m, 2H), 7,26 (m, 5H).

HRMS pro $C_{19}H_{24}N_4O_2$:

30 vypočteno: 312.1836 nalezeno: 312.1865

Příklad 77

35 Hydrochlorid (2S,3S)-3-(2-methoxy-5-trifluormethoxybenzyl)-amino-2-fenylpiperidinu.

Teplota tání: > 250 °C

1H NMR (volná báze, $CDCl_3$) δ

40 1,36 (s, 1H), 1,54 (m, 1H),
1,86 (m, 1H), 2,06 (m, 1H),
2,76 (m, 2H), 3,22 (m, 1H),
3,32 (d, 1H, J=15), 3,48 (s, 3H),
3,58 (d, 1H, J=15), 3,85 (d, 1H, J=3),
45 6,57 (d, 1H, J=9), 6,80 (d, 1H, J=3),
6,92 (dd, 1H, J=3, 9), 7,22 (m, 5H).

HRMS pro $C_{20}H_{23}F_3N_2O_2$:

50 vypočteno: 380.1711 nalezeno: 380.1704

Analýza pro $C_{20}H_{23}F_3N_2O_2 \cdot 2HCl \cdot 0,2H_2O$

55 vypočteno: 52,57 % C 5,60 % H 6,13 % N
nalezeno: 52,58 % C 5,40 % H 5,97 % N

Příklad 78

5 Hydrochlorid (2S,3S)-3-(2-hydroxy-5-trifluormethoxybenzylamino)-2-fenylpiperidinu.

¹H NMR (volná báze, CDCl₃) δ

10 1,60 (m, 3H), 2,04 (m, 1H),
 2,76 (m, 1H), 2,88 (m, 1H),
 3,18 (m, 1H), 3,42 (s, 2H),
 3,90 (m, 1H), 6,52 (m, 1H),
 6,64 (d, 1H, J=9), 6,89 (m, 1H),
 7,30 (m, 5H).

15 HRMS pro C₁₉H₂F₃N₂O:

vypočteno: 366.1545 nalezeno: 366.1562

Analýza pro C₁₉H₂F₃N₂O₂ · 2HCl · 1/3 H₂O

20 vypočteno: 51,25 % C 4,90 % H 6,29 % N
 nalezeno: 51,30 % C 4,75 % H 6,22 % N

25 Příklad 79

Hydrochlorid (2S,3S)-3-[5-acetamido-2-(2,2,2-trifluorethoxy)benzylamino]-2-fenylpiperidinu.

30 Teplota tání > 270 °C

¹H NMR (volná báze, CDCl₃) δ

35 1,46 (m, 1H), 1,82 (m, 1H),
 2,08 (m, 1H), 2,12 (s, 3H),
 2,76 (m, 2H), 3,20 (m, 1H),
 3,48 (d, 1H, J=15), 3,58 (d, 1H, J=15),
 3,82 (m, 1H), 4,08 (m, 2H),
 6,44 (m, 1H), 6,58 (d, 1H, J=10),
 6,78 (m, 1H), 7,26 (m, 5H),
 40 7,58 (m, 1H).

Příklad 80

45 Hydrochlorid (2S,3S)-3-(2-difluormethoxy-5-ethylbenzylamino)-2-fenylpiperidinu.

Teplota tání: 254 až 255 °C

¹H NMR (volná báze, CDCl₃) δ

50 1,12 (t, 3H, J=10), 1,36 (m, 1H),
 1,44 (m, 1H), 1,82 (m, 1H),
 2,10 (m, 1H), 2,48 (q, 2H, J=10),
 2,8 (m, 1H), 3,10 (m, 1H),
 3,34 (d, 1H, J=15), 3,58 (d, 1H, J=15),
 55 3,9 (d, 1H, J=3), 6,12 (t, 1H, J=85),

6,78 (s, 1H), 6,90 (m, 2H),
7,28 (m, 5H).

Analýza pro $C_{21}H_{26}F_2N_2O \cdot 2HCl$

5

vypočteno:	58,19 % C	6,51 % H	6,47 % N
nalezeno:	57,90 % C	6,52 % H	6,64 % N

10 Příklad 81

Hydrochlorid (2S,3S)-3-(5-chlor-2-difluormethoxybenzylamino)-2-fenylpiperidinu.

Teplota tání: 272 až 274 °C

15

1H NMR (volná báze, $CDCl_3$) δ

1,48 (m, 1H),	1,64 (m, 1H),
1,84 (m, 1H),	2,08 (m, 1H),
2,84 (m, 2H),	3,24 (m, 1H),
3,34 (d, 1H, J=15),	3,56 (d, 1H, J=15),
3,90 (d, 1H, J=3),	6,12 (t, 1H, J=70),
6,90 (d, 1H, J=10),	7,02 (m, 1H),
7,12 (m, 1H),	7,3 (m, 5H).

25 Analýza pro $C_{19}H_{21}ClF_2N_2O \cdot 2HCl \cdot 1/3H_2O$

vypočteno:	51,20 % C	5,33 % H	6,29 % N
nalezeno:	51,03 % C	5,32 % H	6,30 % N

30

Příklad 82

Hydrochlorid (2S,3S)-fenyl-3-(2-trifluormethoxybenzyl)aminopiperidinu.

35 Teplota tání: 231 až 233 °C

1H NMR (volná báze, $CDCl_3$) δ

1,40 (m, 1H),	1,60 (m, 1H),
1,84 (m, 1H),	2,05 (m, 1H),
2,78 (m, 2H),	3,22 (m, 1H),
3,42 (d, 1H, J=15),	3,56 (d, 1H, J=15),
3,86 (d, 1H, J=3),	7,08 (m, 4H),
7,24 (m, 5H).	

45 Hmotové spektrum: m/z 350 (základní)

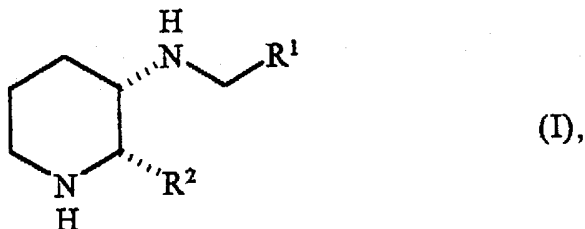
Analýza pro $C_{19}H_{21}F_3N_2O \cdot 2HCl \cdot 25H_2O$

vypočteno:	53,34 % C	5,54 % H	6,54 % N
nalezeno:	53,19 % C	5,40 % H	6,54 % N.

PATENTOVÉ NÁROKY

5

1. Způsob přípravy substituovaných piperidinů obecného vzorce I:

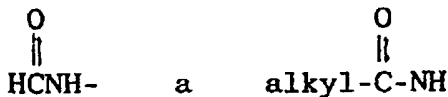


ve kterém znamená:

- 10 R^1 arylovou skupinu, která je vybrána ze skupiny zahrnující indanylovou skupinu, fenylovou skupinu a naftylovou skupinu, dále heteroarylovou skupinu, která je vybrána ze skupiny zahrnující thienylovou skupinu, furylovou skupinu, pyridylovou skupinu a chinolylovou skupinu, a cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 7 atomů uhlíku, ve které jeden z uvedených uhlíkových atomů může být popřípadě nahrazen atomem dusíku, kyslíku nebo síry, přičemž každá
- 15 z uvedených arylových skupin nebo heteroarylových skupin může být popřípadě substituována jedním nebo více substituenty a uvedená cykloalkylová skupina obsahující 3 až 7 atomů uhlíku může být případně substituována jedním nebo dvěma substituenty a tyto substituenty jsou nezávisle vybrány ze skupiny zahrnující atom chloru, fluoru, bromu, jodu, nitroskupinu, alkylové skupiny obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, které jsou případně substituovány jedním až třemi
- 20 atomy fluoru, dále akoxyskupiny obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, které jsou případně substituovány jedním až třemi atomy fluoru, aminoskupinu, skupinu alkyl-S-obsahující a alkylové části 1 až 10 atomů uhlíku, skupinu



- 25 obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, skupinu alkyl-SO₂-o obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, fenylovou skupinu, fenoxyskupinu, skupinu alkyl-SO₂NH- obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, skupinu alkyl-SO₂-NH-alkyl obsahující v alkylových částech 1 až 10 atomů uhlíku, skupinu alkylamino-dialkyl- obsahující v alkylových částech 1 až 10 atomů uhlíku, kyanovou skupinu, hydroxyskupinu, cykloalkoxyskupinu obsahující 3 až 7 atomů uhlíku, alkylaminovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, dialkylaminovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,
- 30 skupinu



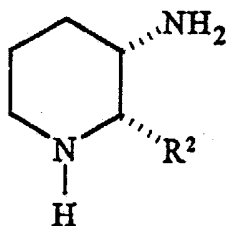
obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, kde dusíkové atomy v uvedených aminoskupinách a alkylaminových skupinách obsahujících 1 až 6 atomů uhlíku mohou být případně chráněny chránicí skupinou, a

35

R^2 představuje thienylovou skupinu, benzhydrylovou skupinu, naftylovou skupinu nebo fenylovou skupinu, které jsou případně substituovány jedním až třemi substituenty nezávisle vybranými ze skupiny zahrnující atom chloru, bromu, fluoru, jodu, cykloalkoxyskupiny obsahující 3 až 7 atomů uhlíku, alkylové skupiny obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, které jsou

případně substituovány jedním až třemi atomy fluoru a alkoxy skupiny obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, které jsou případně substituovány jedním až třemi atomy fluoru,

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



(IV),

5

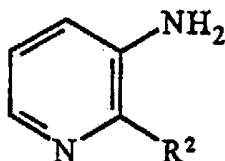
ve kterém má R^2 stejný význam jako bylo uvedeno shora, se sloučeninou obecného vzorce



10 ve kterém R^1 má stejný význam jako bylo uvedeno shora, v přítomnosti redukčního činidla.

2. Způsob podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se jako sloučenina obecného vzorce IV, ve kterém má R^2 stejný význam jako v nároku 1, použije sloučenina připravená

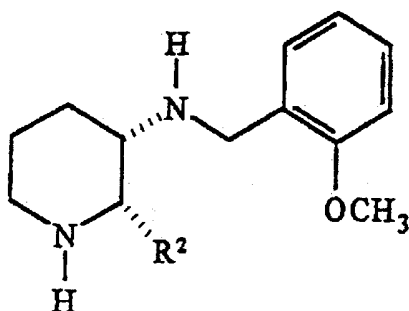
15 (a) redukcí sloučeniny obecného vzorce II:



(II),

ve kterém R^2 má stejný význam jako bylo definováno shora, nebo

(b) se získá zpracováním sloučeniny obecného vzorce III:

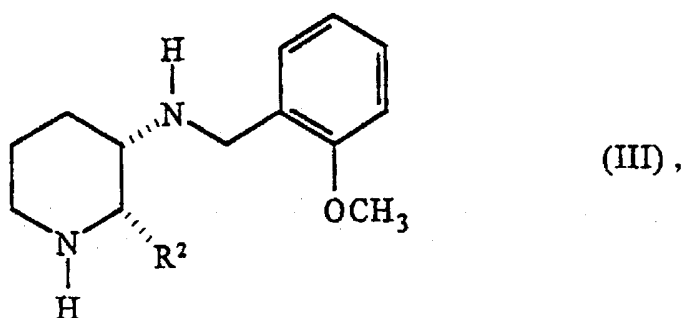


(III),

20

ve kterém R^2 má stejný význam jako bylo definováno shora, vodíkem v přítomnosti katalyzátoru obsahujícího kov,

(c) nebo se získá reakcí sloučeniny obecného vzorce III:



ve kterém má R^2 shora definovaný význam,

- 5 s lithiem nebo sodíkem v amoniaku, nebo s mravenčanovou solí v přítomnosti paládia nebo s cyklohexanem v přítomnosti paládia,
3. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že uvedeným redukčním činidlem je triacetoxyborohydrid sodný.
- 10 4. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že uvedeným redukčním činidlem je kyanoborohydrid sodný.
- 15 5. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že se uvedená reakce provádí v alkoholu obsahujícím 1 až 4 atomy uhlíku jako rozpouštědlo při teplotě v rozmezí od -60 do 50°C .
- 20 6. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že se uvedená reakce provádí v kyselině octové jako rozpouštědlo při teplotě v rozmezí od -60 do 50°C .
7. Způsob podle nároku 2, **vyznačující se tím**, že ve stupni (b), při kterém se získá sloučenina obecného vzorce IV, je uvedeným katalyzátorem obsahujícím kov paladium na uhlíku.
- 25 8. Způsob podle nároku 2, **vyznačující se tím**, že ve stupni (b), při kterém se získá sloučenina obecného vzorce IV, je uvedeným rozpouštědlem směs vody a nižšího alkoholu obsahujícího kyselinu chlorovodíkovou.
- 30 9. Způsob podle nároku 1 a 2, **vyznačující se tím**, že se použije výchozích sloučenin, ve kterých substituenty R^1 a R^2 jsou stejné nebo rozdílné, přičemž každý z těchto substituentů R^1 nebo R^2 představuje fenylovou skupinu případně substituovanou jedním nebo více substituenty nezávisle vybranými ze skupiny zahrnující chlor, fluor, alkylové skupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku případně substituované jedním až třemi fluorovými atomy a alkoxy skupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, které jsou případně substituovány jedním až
- 35 třemi fluorovými atomy, přičemž se připraví sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^1 a R^2 mají stejný význam jako je definováno shora.
- 40 10. Způsob podle nároku 1 a 2, **vyznačující se tím**, že se použije výchozích sloučenin, ve kterých substituentem R^1 je 2-methoxyfenylová skupina a substituentem R^2 je fenylová skupina, přičemž se připraví sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^1 a R^2 mají stejný význam jako je definováno shora.
11. Způsob podle nároku 2, **vyznačující se tím**, že ve stupni (a) uvedená redukce, při které se získá sloučenina obecného vzorce IV, se provádí za použití sodíku ve vroucím alkoholu.

12. Způsob podle nároku 2, **vyznačující se tím**, že ve stupni (a) uvedená redukce, při které se získá sloučenina obecného vzorce IV, se provádí za použití kombinace lithium-aluminiumhydrid/chlorid hlinitý.
13. Způsob podle nároku 2, **vyznačující se tím**, že ve stupni (a) uvedená redukce, při které se získá sloučenina obecného vzorce IV, představuje elektrolytickou redukci.
14. Způsob podle nároku 2, **vyznačující se tím**, že ve stupni (a) uvedená redukce, při které se získá sloučenina obecného vzorce IV, se provádí za použití vodíku v přítomnosti katalyzátoru obsahujícího kov.
15. Způsob podle nároku 14, **vyznačující se tím**, že uvedeným katalyzátorem je platina na uhlíku.
16. Způsob podle nároku 1 a 2, **vyznačující se tím**, že se použije výchozích sloučenin, ve kterých substituentem R^1 je 4,5-difluor-2-methoxyfenylová skupina a substituentem R^2 je fenylová skupina, přičemž se připraví sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^1 a R^2 mají stejný význam jako je definováno shora.
17. Způsob podle nároku 1 a 2, **vyznačující se tím**, že se použije výchozích sloučenin, ve kterých substituentem R^1 je 2-methoxy-5-trifluormethylfenylová skupina a substituentem R^2 je fenylová skupina, přičemž se připraví sloučenina obecného vzorce I, ve které R^1 a R^2 mají stejný význam jako je definováno shora.
18. Způsob podle nároku 1 a 2, **vyznačující se tím**, že se použije výchozích sloučenin, ve kterých substituentem R^1 je 2,4-dimethoxyfenylová skupina a substituentem R^2 je fenylová skupina, přičemž se připraví sloučenina obecného vzorce I, ve které R^1 a R^2 mají stejný význam jako je definováno shora.
19. Způsob podle nároku 1 a 2, **vyznačující se tím**, že se použije výchozích sloučenin, ve kterých substituentem R^1 je 2,3-dimethoxyfenylová skupina a substituentem R^2 je fenylová skupina, přičemž se připraví sloučenina obecného vzorce I, ve které R^1 a R^2 mají stejný význam jako je definováno shora.
20. Způsob podle nároku 1 a 2, **vyznačující se tím**, že se použije výchozích sloučenin, ve kterých substituentem R^1 je 5-chlor-2-methoxyfenylová skupina a substituentem R^2 je fenylová skupina, přičemž se připraví sloučenina obecného vzorce I, ve které R^1 a R^2 mají stejný význam jako je definováno shora.
21. Způsob podle nároku 1 a 2, **vyznačující se tím**, že se použije výchozích sloučenin, ve kterých substituentem R^1 je 3-chlor-2-methoxyfenylová skupina a substituentem R^2 je fenylová skupina, přičemž se připraví sloučenina obecného vzorce I, ve které R^1 a R^2 mají stejný význam jako je definováno shora.

Konec dokumentu
