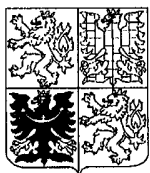


PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **05.06.1998**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **18.06.1997**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **1997/9712882**
(33) Země priority: **GB**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **16.08.2000**
(Věstník č. 8/2000)
(86) PCT číslo: **PCT/EP98/03500**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO98/57972**

(21) Číslo dokumentu:

1999 - 4534

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 453/02
A 61 K 31/439
A 61 P 25/00
A 61 P 31/04
A 61 P 11/00

(71) Přihlašovatel:

PFIZER INC., New York, NY, US;

(72) Původce:

Monaghan Sandra Marina, Sandwich, GB;
Alker David, Sandwich, GB;
Burns Christopher John, Building, AU;

(74) Zástupce:

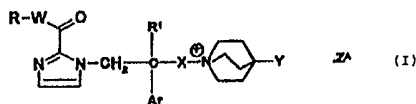
Hořejš Milan Dr. Ing., Národní 32, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Kvarterní amonné sloučeniny jako antagonisty
tachykininu**

(57) Anotace:

Sloučeniny obecného vzorce I, kde substituenty mají specifické významy. Tyto sloučeniny jsou antagonisty tachykininu.



Kvarterní amoniové sloučeniny jako antagonisty tachykininů

Oblast techniky

Vynález se týká kvarterních amoniových sloučenin. Zejména se vynález týká 1-(2-acylimidazol-1-ylalkyl)chinuklidiniových solí a způsobu jejich přípravy, meziproductů používaných při jejich přípravě, prostředků, které je obsahují a použití těchto solí.

Sloučeniny podle vynálezu jsou antagonisty tachykininů, včetně NKA (neurokinin A), NKB (neurokinin B) a Substance P působící na lidské neurokinin-1 (NK_1), neurokinin-2 (NK_2) a neurokinin-3 (NK_3) receptory.

Tyto sloučeniny jsou zejména použitelné jako duální antagonisty NK_1 a NK_2 receptorů a mohou se proto použít pro léčení zánětlivých onemocnění, jako jsou artritida, psoriasis, astma nebo zánětlivé onemocnění střev, poruchy centrálního nervového systému (CNS), jako jsou úzkost, deprese, demence nebo psychosa, poruchy gastrointestinálního traktu (GI), jako jsou nemoci funkce střev, dráždivý syndrom střev, gastro-esofagní reflux, neschopnost udržet stolici, kolitida nebo Crohnovo onemocnění, onemocnění způsobené *Helicobacter pylori* nebo jinými na ureasu pozitivními gram-negativními bakteriemi, poruchy urogenitálního traktu, jako jsou inkontinence, impotence, hyperreflexie nebo cystitida, plicní poruchy, jako je chronické obstruktivní onemocnění dýchacích cest, alergie, jako jsou ekzémy, kontaktní dermatitida, atopická dermatitida, kopřivka, ekzematoidní dermatitida nebo rhinitida, poruchy hypersensitivity, jako jsou otravy, nádorová onemocnění, jako je rakovina, nebo poruchy zahrnující bujení vaziv, vasospastické onemocnění, jako jsou angiogenese, angina nebo Reynaudova choroba, fibrosa nebo choroba

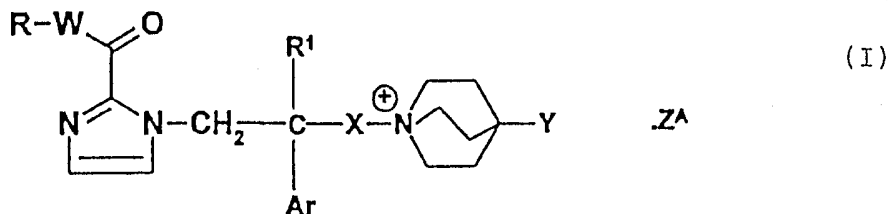
kolagenu, jako je atherosklerosa, skleroderma nebo eosinofilní fascioliasa, refluxní sympatetická dystrofie, jako je syndrom rameno/ruka, návykové poruchy, jako je alkoholismus, somatické poruchy spojené se stresem, periferní neuropatie, jako je diabetická neuropatie, neuralgie, kausalgie, bolestivá neuropatie, popáleniny, herpetická neuralgie nebo postherpetická neuralgie, neuropatologické poruchy, jako jsou Alzheimerova choroba nebo sklerosa multiplex, poruchy zvýšené nebo snížené imunity, jako je systemický lupus erythematosus, revmatická onemocnění, jako je fibrosa, zvracení, kašel, akutní nebo chronické bolesti, migréna, oční onemocnění, jako je proliferace rohovky, chřipka nebo nachlazení.

Dosavadní stav techniky

EP-A-680 962 a EP-A-0 739 891 popisují heterocyklické sloučeniny, které jsou nepeptidickými antagonisty NKA a jsou použitelné pro léčení onemocnění, jako je astma. EP-A-0 591 040 popisuje kvarterní sloučeniny s účinností antagonistů tachykininu.

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce I



kde

R je fenyl, cykloalkylová skupina se 3 až 7 atomy uhlíku nebo heteroarylová skupina, z nichž každá je popřípadě

kondensována s benzenovým kruhem nebo s cykloalkylovým kruhem se 3 až 7 atomy uhlíku a popřípadě substituována, včetně v části kondensované s benzenovým kruhem nebo s cykloalkylovým kruhem se 3 až 7 atomy uhlíku, 1 až 3 substituenty vždy nezávisle vybranými ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fluoralkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fluoralkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fenoxyskupinu, alkanoylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, atom halogenu, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, skupinu $-S(O)_m\text{alkyl}$ s 1 až 4 atomy uhlíku, kyanoskupinu, $-NR^2R^3$, $-S(O)_mNR^2R^3$, $-NR^4\text{alkanoyl}$ s 1 až 4 atomy uhlíku v alkanoylové části a $-\text{CONR}^2R^3$, nebo R je 2,3-dihydro- benzo[b]furanyl nebo chromanyl,

R^1 je atom vodíku nebo alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku,

R^2 a R^3 jsou každý nezávisle na sobě vybrány ze skupiny zahrnující atom vodíku a alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo spolu dohromady tvoří alkylenovou skupinu se 4 až 6 atomy uhlíku,

R^4 je atom vodíku nebo alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku,

W je přímá vazba, methylenová skupina nebo ethylenová skupina,

X je nerozvětvená alkylenová skupina se 2 až 4 atomy uhlíku,

Y je fenyl, naftyl, benzyl, pyridyl, thienyl nebo cykloalkylová skupina se 3 až 7 atomy uhlíku, přičemž každá z těchto skupin je popřípadě substituována 1 až 3 substituenty vždy nezávisle vybranými ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fluoralkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

fluoralkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, atom halogenu a kyanoskupinu,

Ar je fenyl, naftyl, benzyl, thienyl, benzo[b]thienyl nebo indolyl, přičemž každá z těchto skupin je popřípadě substituována 1 až 3 substituenty vždy nezávisle vybranými ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fluoralkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkokyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fluoralkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, atom halogenu a kyanoskupinu, nebo Ar je 1,3-benzodioxolan-4- nebo 5-yl nebo 1,4-benzodioxan-5- nebo 6-yl,

m je 0, 1 nebo 2,

Z^A je farmaceuticky přijatelný anion,

a "heteroarylová skupina" používaná v definici R znamená thienyl nebo pětičlennou nebo šestičlennou kruhovou heteroarylovou skupinu obsahující od 1 do 4 dusíkových heteroatomů nebo 1 nebo 2 dusíkové heteroatomy a 1 kyslíkový nebo sírový heteroatom,

s tou podmínkou, že když W je přímá vazba a R je popřípadě kondensovaná a popřípadě substituovaná heteroarylová skupina, je tato heteroarylová skupina vázána kruhovým atomem uhlíku ke karbonylové skupině.

Ve výše uvedených definicích se atomem halogenu míní fluor, chlor, brom nebo jod a alkylové skupiny a alkokyskupiny mají tři nebo více atomů uhlíku, alkanoylové skupiny mají čtyři atomy uhlíku a alkylenové skupiny mající dva nebo více atomů uhlíku (s výjimkou, kde je uvedeno) mohou mít nerozvětvené nebo rozvětvené řetězce.

Z^A je farmaceuticky přijatelný anion, jako je chlorid, bromid, nitrát, methansulfonát, para-toluensulfonát, benzen-sulfonát, hydrogensulfát nebo sulfát.

S výhodou je Z^A chlorid nebo methansulfonát.

Nejvýhodněji je Z^A methansulfonát.

Sloučenina obecného vzorce I obsahuje jeden nebo více asymetrických atomů uhlíku a proto existuje ve dvou nebo více

stereoisomerních formách. Předložený vynález zahrnuje jednotlivé stereoisomery sloučenin obecného vzorce I a jejich směsi.

Rozdělení diastereoisomerů lze provádět běžnými způsoby, například frakční krystalisací, chromatografií nebo HPLC stereoisomerní směsi sloučeniny obecného vzorce I nebo její vhodné soli nebo jejího derivátu. Jednotlivý enantiomer sloučeniny obecného vzorce I lze také připravit z odpovídajícího opticky čistého meziprojektu nebo štěpením, jako je HPLC odpovídajícího racemátu za použití vhodného chirálního nosiče nebo frakční krystalisací diastereoisomerních solí vzniklých reakcí odpovídajícího racemátu s vhodnou opticky aktivní kyselinou.

S výhodou je R fenyl, který je popřípadě kondensován s benzenovým jádrem nebo s cykloalkylovou skupinou se 3 až 7 atomy uhlíku a popřípadě substituován, včetně v části kondensované s benzenovým jádrem nebo s cykloalkylovou skupinou se 3 až 7 atomy uhlíku, 1, 2 nebo 3 substituenty vždy nezávisle vybranými ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fluoralkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fluoralkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fenoxyskupinu a atom halogenu, nebo je R 2,3-dihydrobenzo[b]furanyl.

Ještě výhodněji je R fenyl, který je popřípadě kondensován s benzenovým jádrem nebo s cykloalkylovou skupinou se 3 až 7 atomy uhlíku a popřípadě substituován, včetně v části kondensované s benzenovým jádrem nebo s cykloalkylovou skupinou se 3 až 7 atomy uhlíku, 1, 2 nebo 3 substituenty vždy nezávisle vybranými ze skupiny zahrnující methyl, ethyl, trifluormethyl, methoxyskupinu, isopropoxyskupinu, trifluor-methoxyskupinu, fenoxyskupinu, atom fluoru a chloru nebo je R 2,3-dihydrobenzo[b]furanyl.

Ještě více výhodněji je R fenyl, naftyl nebo tetrahydronaftyl, přičemž každý z nich je popřípadě

substituován 1, 2 nebo 3 substituenty vždy nezávisle vybranými ze skupiny zahrnující methyl, ethyl, trifluormethyl, methoxyskupinu, isopropoxyskupinu, trifluormethoxyskupinu, fenoxyskupinu, atom fluoru a chloru nebo je R 2,3-dihydrobenzo[b]furanyl.

Dále ještě výhodněji je R fenyl, 3,5-dimethylfenyl, 2,3-dimethylfenyl, 2-trifluormethoxyfenyl, 2-methoxy-3-methylfenyl, 2,3-dihydrobenzo[b]furan-7-yl, naft-2-yl, 4-fluor-3-trifluormethylfenyl, 1,2,3,4-tetrahydronaft-5-yl, 1,2,3,4-tetrahydronaft-6-yl, 5-chlor-2-methoxyfenyl, 2-methoxyfenyl, 2-trifluormethylfenyl, 2-isopropoxyfenyl, 2-ethylfenyl, 2-fenoxifenyl nebo 3,5-bis(trifluormethyl)fenyl.

Nejvýhodněji je R 2,3-dimethylfenyl, naft-2-yl, 1,2,3,4-tetrahydronaft-5-yl nebo 2-methoxyfenyl.

S výhodou je R¹ atom vodíku.

S výhodou je W přímá vazba nebo methylen.

Nejvýhodněji je W přímá vazba.

S výhodou je X 1,2-ethylen.

S výhodou je Y fenyl, naftyl nebo cyklohexyl, každý z nich popřípadě substituován 1, 2 nebo 3 alkylovými substituenty s 1 až 4 atomy uhlíku.

Ještě výhodněji je Y fenyl, 3,5-dimethylfenyl, cyklohexyl nebo naft-2-yl.

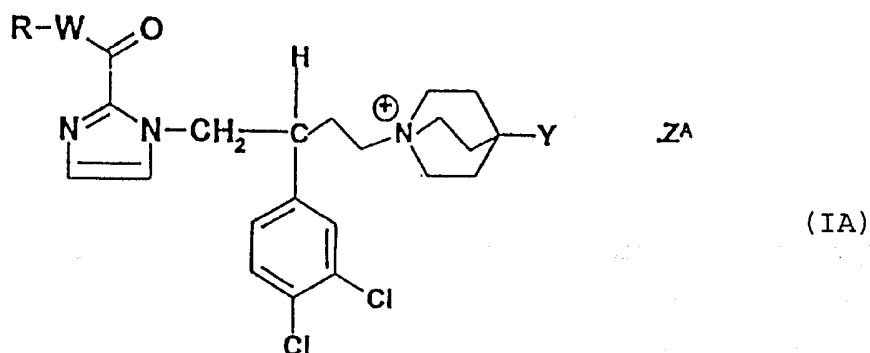
Nejvýhodněji je Y fenyl.

S výhodou je Ar fenyl, popřípadě substituovaný 1, 2 nebo 3 atomy halogenu.

Ještě výhodněji je Ar fenyl substituovaný 1 nebo 2 atomy chloru.

Nejvýhodněji je Ar 3,4-dichlorfenyl.

Výhodnými příklady sloučenin obecného vzorce I jsou sloučeniny obecného vzorce IA



kde

- 1) R-W- je 3,5-dimethylfenyl, Y je fenyl a Z^A je CH_3SO_3^- ,
- 2) R-W- je 2,3-dimethylfenyl, Y je fenyl a Z^A je CH_3SO_3^- ,
- 3) R-W- je 2-trifluormethoxyfenyl, Y je fenyl a Z^A je CH_3SO_3^- ,
- 4) R-W- je 2-methoxy-3-methylfenyl, Y je fenyl a Z^A je CH_3SO_3^- ,
- 5) R-W- je 2,3-dihydrobenzo[b]furan-7-yl, Y je fenyl a Z^A je CH_3SO_3^- ,
- 6) R-W- je naft-2-yl, Y je fenyl a Z^A je CH_3SO_3^- ,
- 7) R-W- je 4-fluor-3-trifluormethylfenyl, Y je fenyl a Z^A je CH_3SO_3^- ,
- 8) R-W- je 1,2,3,4-tetrahydronaft-5-yl, Y je fenyl a Z^A je CH_3SO_3^- ,
- 9) R-W- je 1,2,3,4-tetrahydronaft-6-yl, Y je fenyl a Z^A je CH_3SO_3^- ,
- 10) R-W- je 5-chlor-2-methoxyfenyl, Y je fenyl a Z^A je CH_3SO_3^- ,
- 11) R-W- je 2-methoxyfenyl, Y je fenyl a Z^A je CH_3SO_3^- ,
- 12) R-W- je 2-trifluormethylfenyl, Y je fenyl a Z^A je CH_3SO_3^- ,
- 13) R-W- je 2-isopropoxyfenyl, Y je fenyl a Z^A je CH_3SO_3^- ,
- 14) R-W- je 2-ethylfenyl, Y je fenyl a Z^A je CH_3SO_3^- ,
- 15) R-W- je 2-fenoxyfenyl, Y je fenyl a Z^A je CH_3SO_3^- ,
- 16) R-W- je benzyl, Y je fenyl a Z^A je CH_3SO_3^- ,



kde Y má význam uvedený výše pro sloučeninu obecného vzorce I, načež následuje buď (a), když Z^1 je vhodná odstupující skupina, výměna za farmaceuticky přijatelný anion (Z^A), nebo (b), popřípadě, když Z^A je farmaceuticky přijatelný anion, výměna za jiný farmaceuticky přijatelný anion.

Jako výhodné příklady pro Z lze uvést alkansulfonyloxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, benzensulfonyloxyskupinu, para-toluensulfonyloxyskupinu, chlor, brom a jod.

Jako příklad pro Z^1 lze uvést trifluormethansulfonyloxyskupinu.

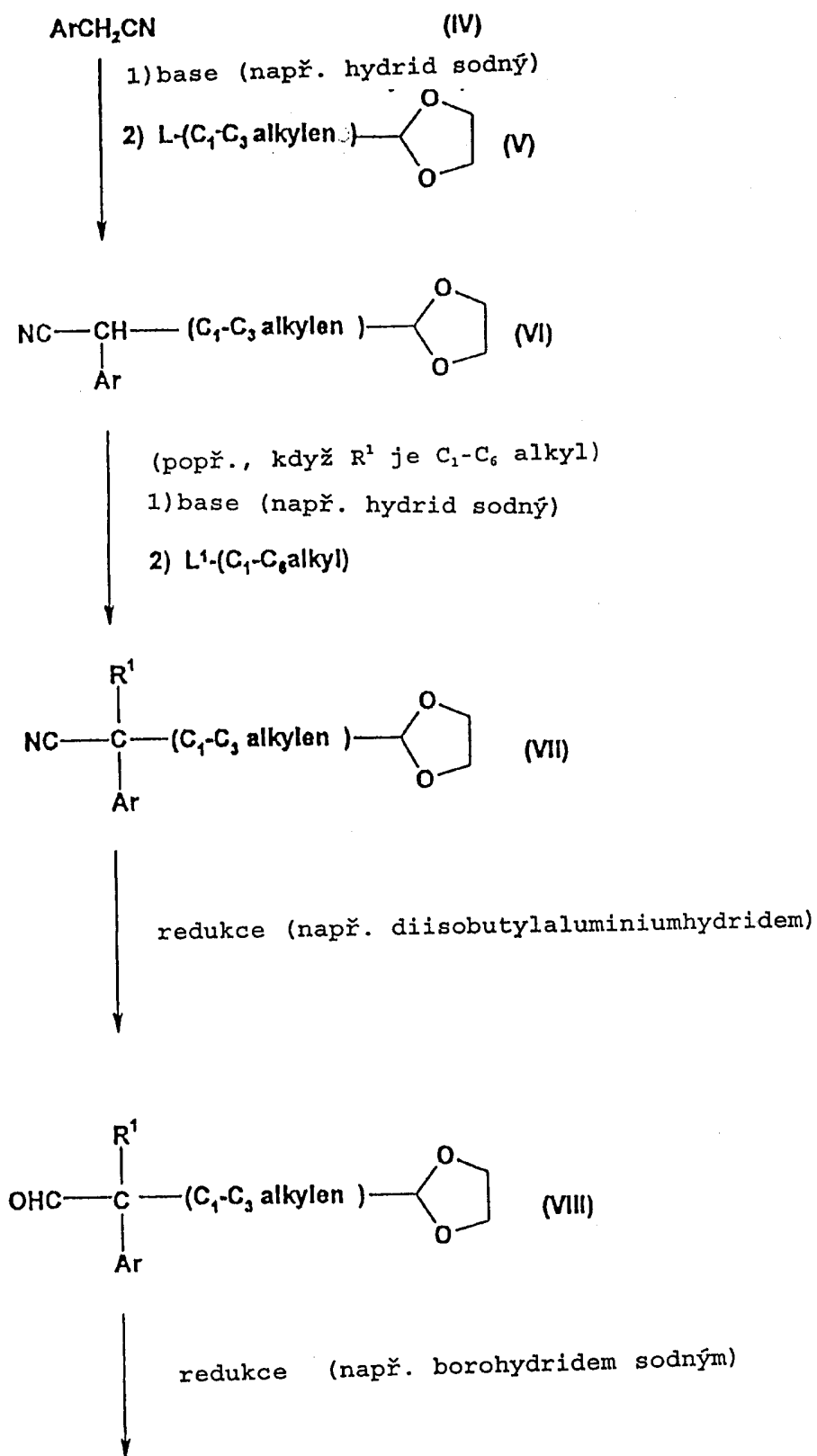
S výhodou odstupující skupina ve sloučenině obecného vzorce II tvoří farmaceuticky přijatelný anion (Z/Z^A), například methansulfonyloxyskupina/methansulfonát, a proto není výměna aniontu ke konci postupu nutná.

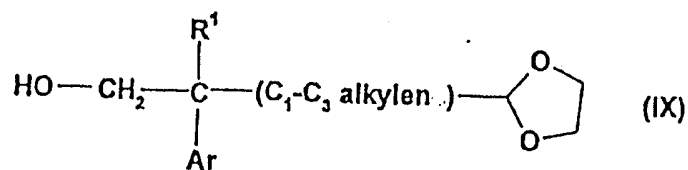
Je možné vyměnit farmaceuticky přijatelné anionty (viz Z^A) při postupu zpracovávání, například methansulfonát lze vyměnit za chlorid zpracováním izolované sloučeniny nebo surové směsi s vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové.

Reakce sloučenin obecných vzorců II a III se obecně provádí ve vhodném rozpouštědle, například v acetonitrilu, při zvýšené teplotě, s výhodou při teplotě varu.

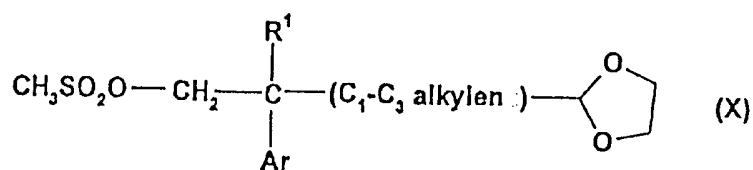
Výchozí sloučeniny obecného vzorce II lze připravit podle schematu 1.

Schema 1

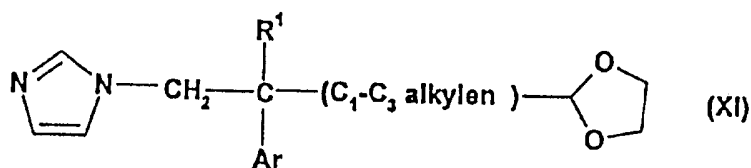




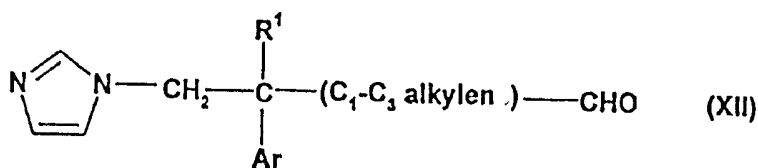
$\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$, akceptor kyseliny (např. NEt_3)



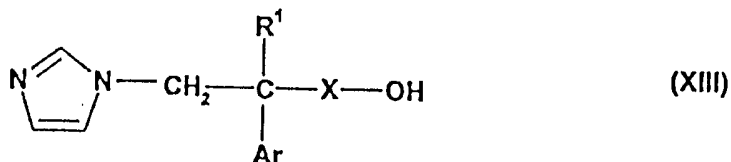
imidazol, popř. další akceptor kyseliny
(např. K_2CO_3)

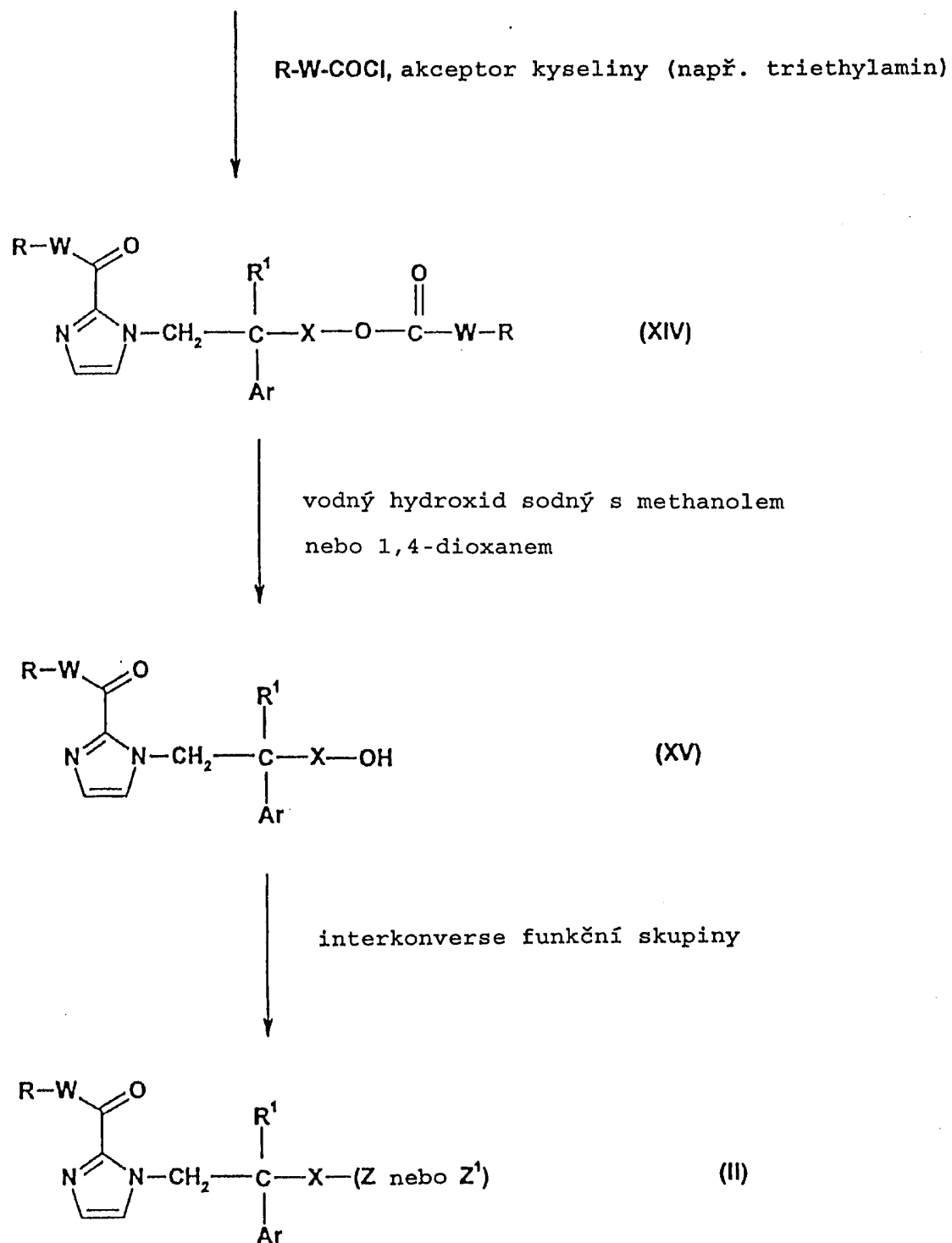


vodná minerální kyselina (např. 5N HCl)



redukce (např. NaBH_4)





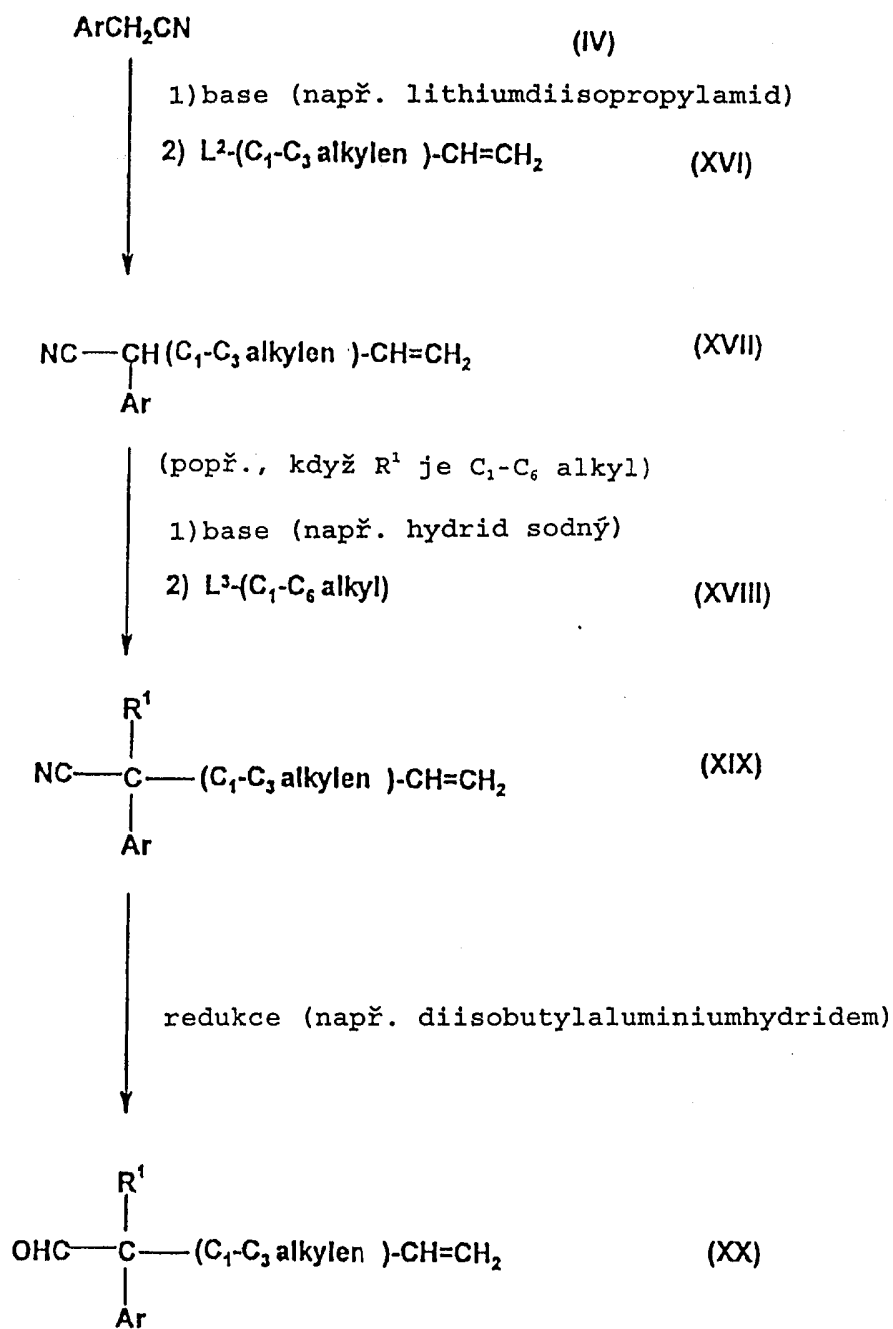
kde R, R¹, Ar, W, X, Z a Z¹ mají významy uvedené výše pro sloučeninu obecného vzorce II a L a L¹ jsou vhodné odstupující skupiny, například chlor, brom, jod, methansulfonyloxyskupina, trifluormethansulfonyloxyskupina, benzensulfonyloxyskupina a para-toluensulfonyloxyskupina.

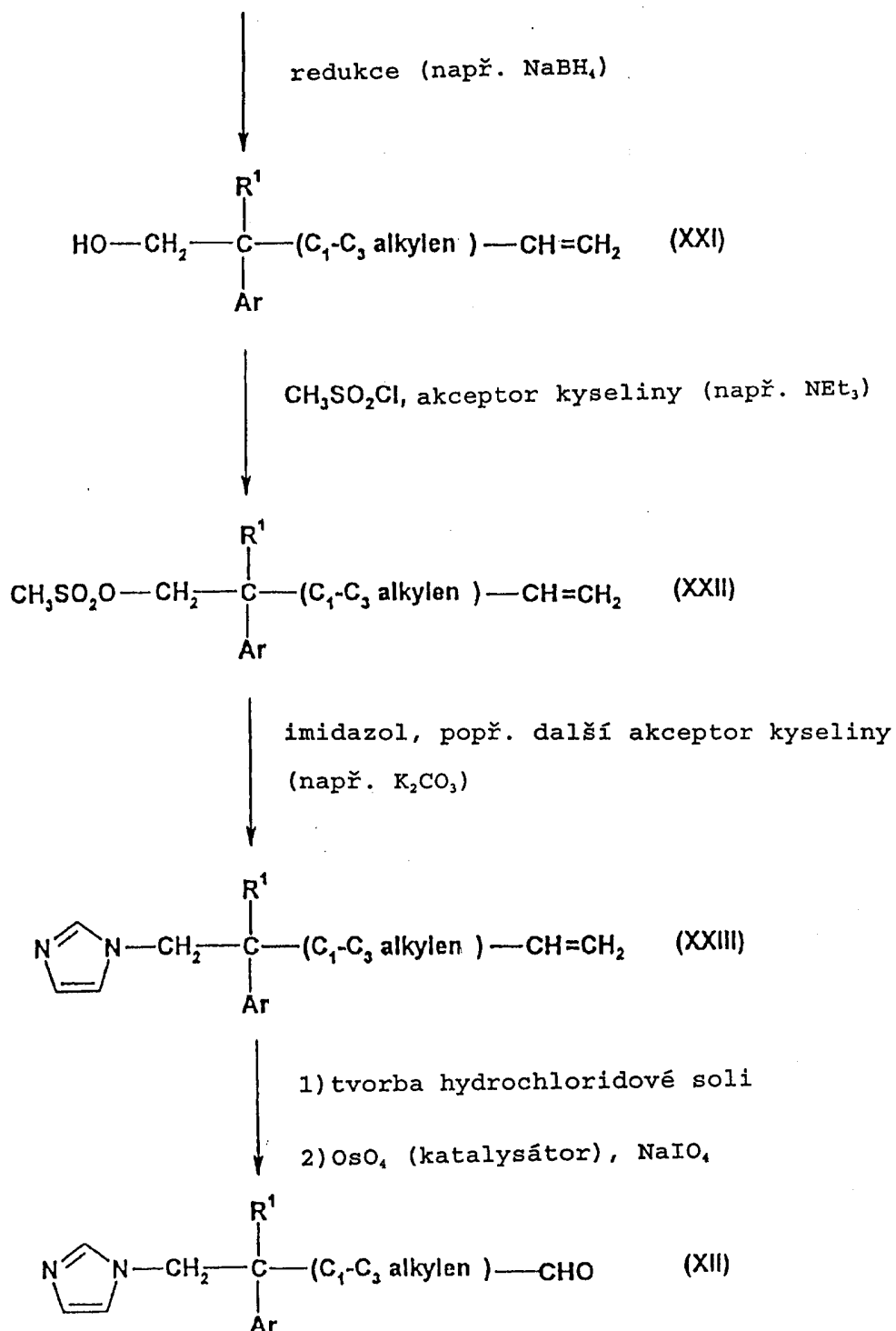
Vhodné reakční podmínky, reakční činidla a rozpouštědla pro provádění jakéhokoli ze stupňů ve schematu 1 jsou pracovníkům v oboru známa s ohledem na zde uvedené přípravy.

Pokud jde o poslední stupeň v reakční sekvenci, sloučenina obecného vzorce XV se může převést na sloučeninu obecného vzorce II za použití běžných podmínek. Například alkohol obecného vzorce XV lze převést na sloučeninu obecného vzorce II, kde Z je methansulfonylskupina, působením methansulfonylchloridu, triethylaminu a dichlormethanu a sloučenina obecného vzorce II, kde Z¹ je trifluormethansulfonyloxyskupina, se může připravit reakcí alkoholu obecného vzorce XV s anhydridem trifluormethansulfonové kyseliny, popřípadě v přítomnosti vhodného akceptoru kyseliny a ve vhodném rozpouštědle, například v dichlormethanu.

Sloučeniny obecného vzorce XII lze také připravit podle schematu 2.

Schema 2



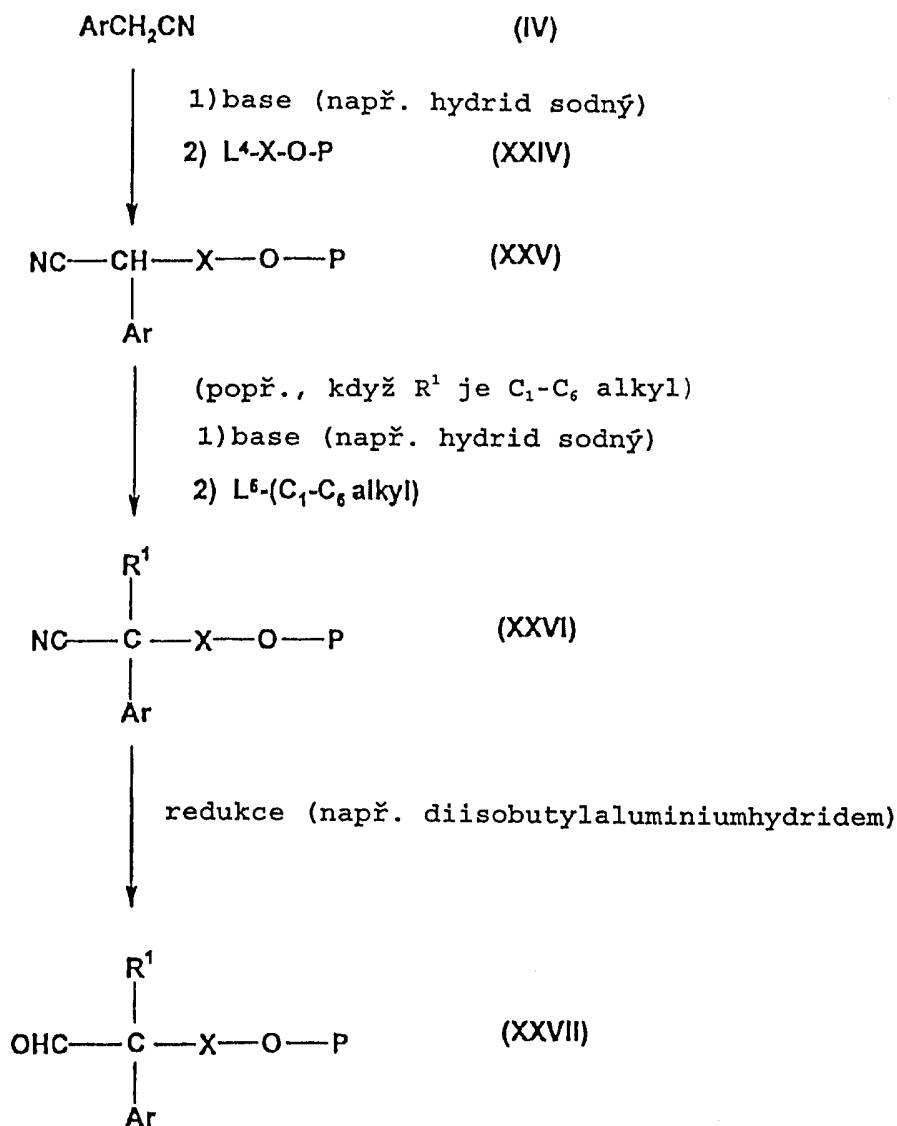


kde R^1 a Ar mají významy uvedené výše pro sloučeninu obecného vzorce XII a L^2 a L^3 jsou vhodné odstupující skupiny, například skupiny uvedené výše pro L a L^1 .

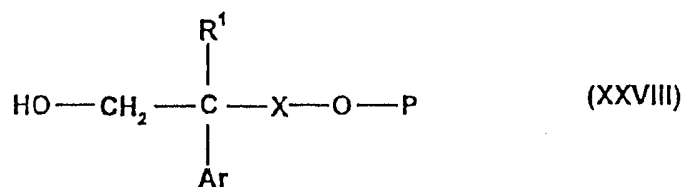
Vhodné reakční podmínky, reakční činidla a rozpouštědla pro provádění jakéhokoliv ze stupňů ve schématu 2 jsou pracovníkům v oboru známa s ohledem na zde uvedené přípravy.

Sloučeniny obecného vzorce XV lze také připravit podle schématu 3.

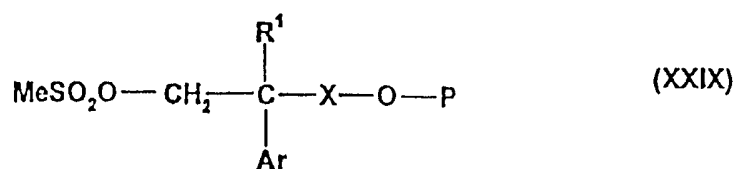
Schema 3



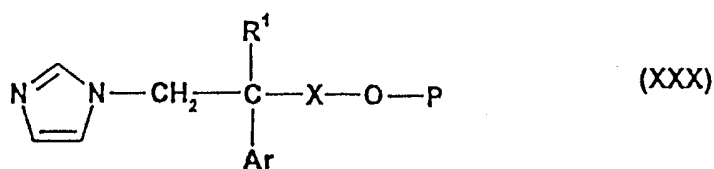
redukce (např. NaBH_4)



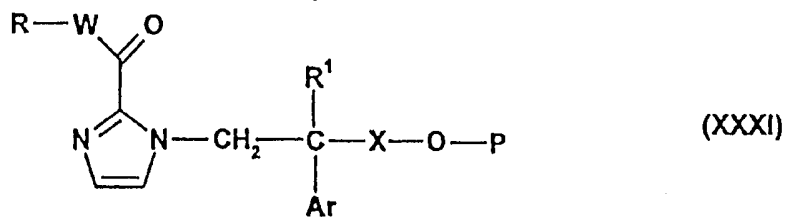
MeSO_2Cl , akceptor kyseliny (např. NEt_3)

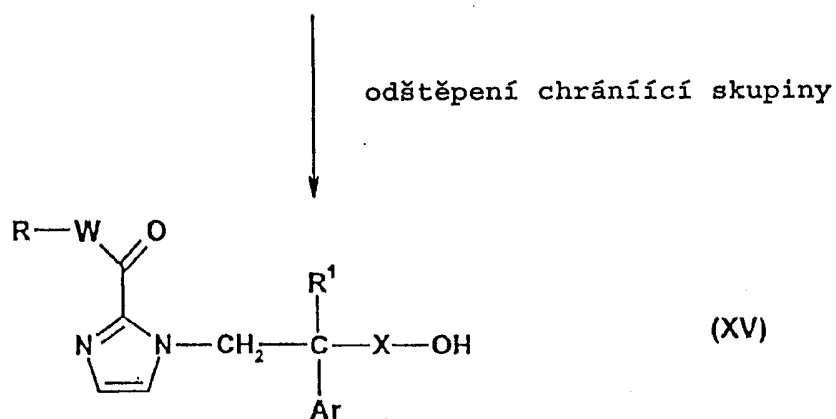


imidazol, popř. další akceptor kyseliny
(např. K_2CO_3)



$\text{R}-\text{W}-\text{COCl}$, akceptor kyseliny
(např. triethylamin)





kde R, R¹, Ar, W a X mají významy uvedené výše pro sloučeninu obecného vzorce XV, L⁴ a L⁵ jsou vhodné odstupující skupiny, například skupiny uvedené výše pro L a L¹ a P je vhodná chránicí skupina.

Příklady vhodných chránících skupin (P) spolu se způsoby jejich odstraňování lze nalézt v publikaci "Protective Groups in Organic Synthesis", T. W. Greene a P. G. M. Wuts, druhé vydání, Wiley-Interscience. Výhodným příkladem skupiny P je tetrahydropyran-2-yl, který lze odstranit za použití iontoměničové pryskyřice Amberlyst 15 (obchodní známka) nebo methanolu nasyceného plynným chlorovodíkem.

Vhodné reakční podmínky, reakční činidla a rozpouštědla pro provádění jakéhokoliv ze stupňů ve schematu 3 jsou pracovníkům v oboru známa s ohledem na zde uvedené přípravy.

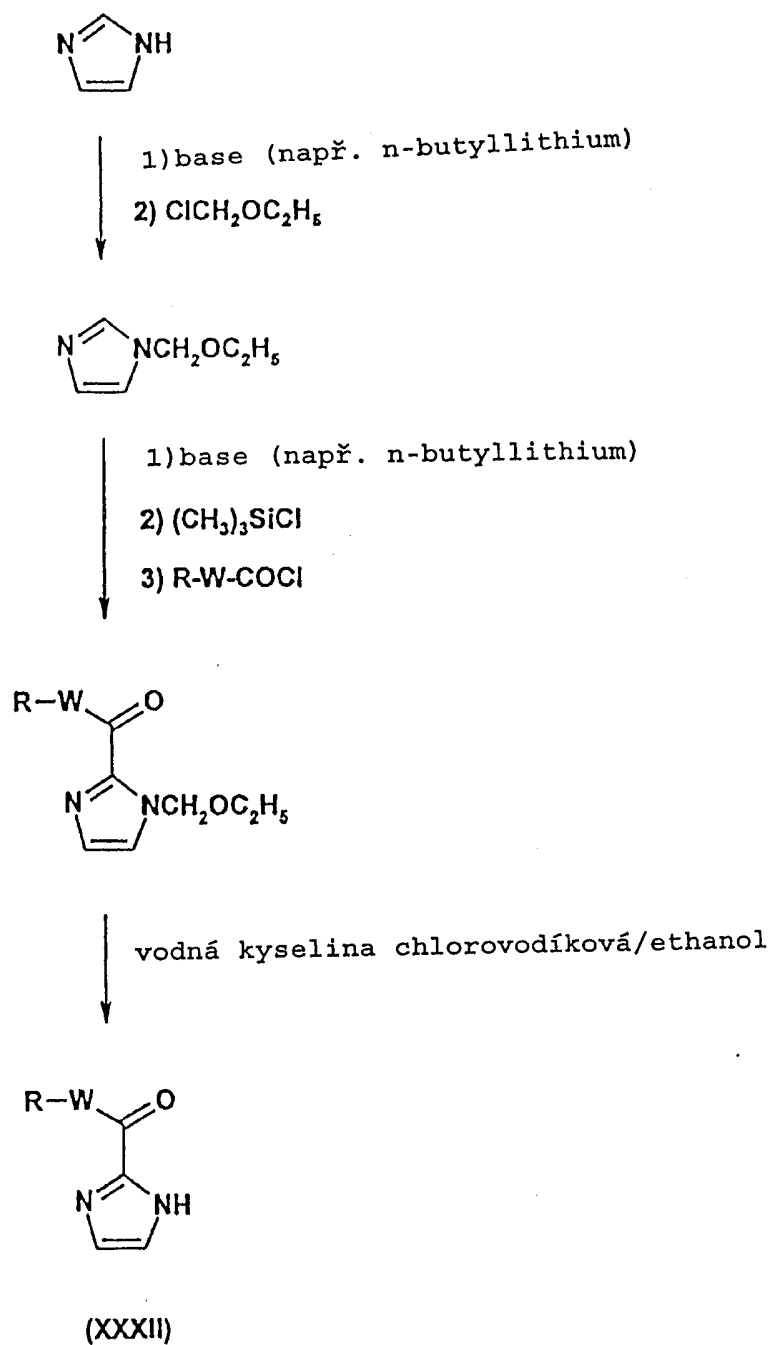
Sloučeniny obecného vzorce XXXI lze také připravit reakcí sloučeniny obecného vzorce XXIX se sloučeninou obecného vzorce XXXII



kde R a W mají význam uvedený výše pro sloučeninu obecného vzorce XXXI, popřípadě v přítomnosti dalšího akceptoru kyseliny, například uhličitanu draselného.

Sloučeniny obecného vzorce XXXII lze připravit podle schématu 4.

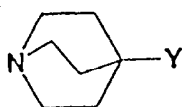
Schema 4



kde R a W mají význam uvedený výše pro sloučeninu obecného vzorce XXXII.

Sloučeniny obecného vzorce III lze připravit způsobem obdobným způsobu popsanému v Chem. Ber., 108, 3475 (1975).

Alternativně lze sloučeniny obecného vzorce III, kde Y je cyklohexyl, popřípadě substituovaný, jak bylo uvedeno výše pro Y ve sloučenině obecného vzorce I, připravit katalytickou hydrogenací sloučeniny obecného vzorce IIIA



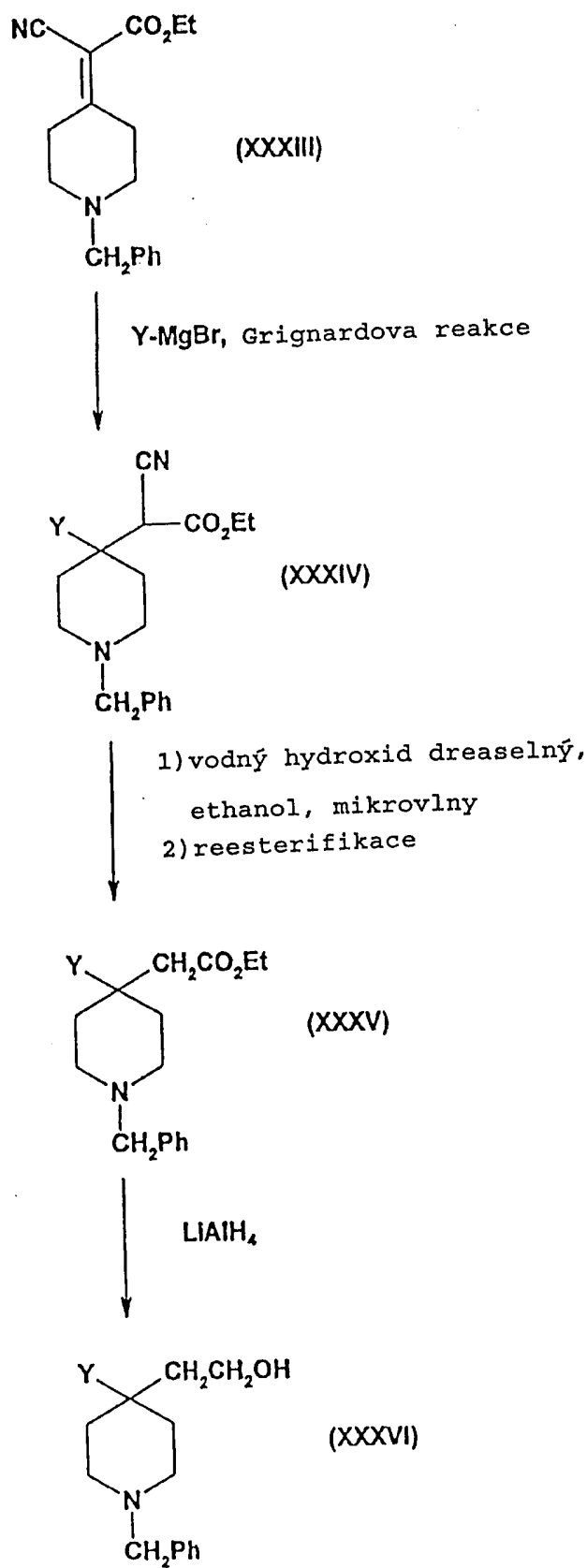
(IIIA)

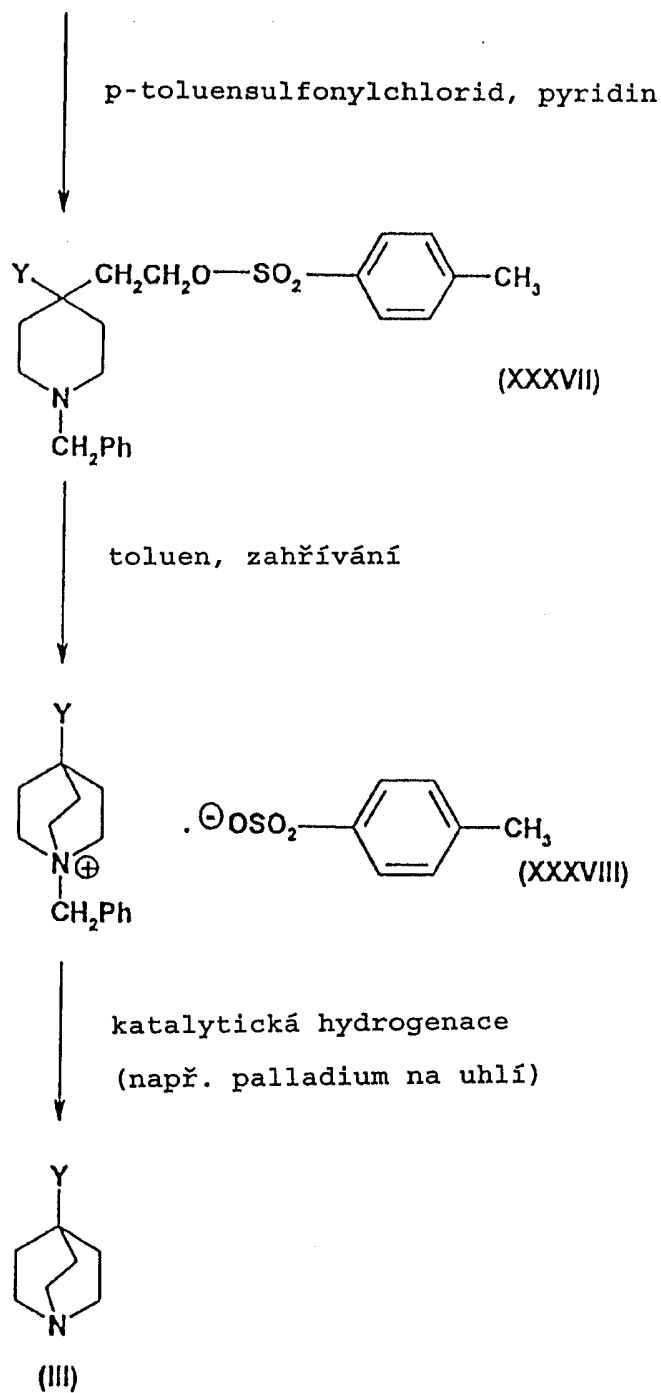
kde Y je fenyl, popřípadě substituovaný, jak bylo uvedeno výše pro Y. Redukci lze provádět v atmosféře vodíku za použití vhodného katalysátoru, například rhodia na oxidu hlinitém, a ve vhodném rozpouštědle, například v kyselině octové.

Sloučeniny obecného vzorce IIIA lze připravit podobným způsobem, jak je popsáno v Chem. Ber., 108, 3475 (1975) a J. Org. Chem., 22, 1484 (1957).

Sloučeniny obecného vzorce III lze také připravit podle schematu 5.

Schema 5





kde Y má význam uvedený výše pro sloučeninu obecného vzorce III.

Vhodné reakční podmínky, reakční činidla a rozpouštědla pro provádění jakéhokoli ze stupňů ve schématu 5 jsou pracovníkům v oboru známa s ohledem na zde uvedené přípravy.

Všechny výše uvedené reakce a přípravy nových výchozích sloučenin používaných v předcházejících způsobech jsou běžné a příslušná reakční činidla a reakční podmínky pro jejich provádění nebo přípravu, jakož i postupy izolace požadovaných produktů jsou pracovníkům v oboru dobře známy s ohledem na literaturu a zde uváděné příklady a přípravy.

Afinita sloučenin obecného vzorce I na lidský NK₁ receptor se může stanovit in vitro tak, že se stanoví jejich schopnost inhibovat vazbu [³H]-substance P na membrány připravené z lidské IM9 buněčné linie expresí lidského NK₁ receptoru za použití modifikace metody popsané v práci S. McLean a j., J. Pharm. Exp. Ther., 267, 472 až 479 (1993), kdy se použily celé buňky.

Afinita sloučenin obecného vzorce I na lidský NK₂ receptor se může stanovit in vitro tak, že se stanoví jejich schopnost kompetice s [³H]-NKA (neurokinin A) pro vazbu na membrány připravené z buněk ovarií čínských křečků expresí klonovaného lidského NK₂ receptoru. Při této metodě se připraví buněčné membrány z ovarií čínských křečků metodou popsanou výše, kde se tyto membrány použijí místo IM9 buněk. Membrány se inkubují (90 minut, teplota 25 °C) s [³H]-NKA a s různým rozmezím koncentrací testované sloučeniny. Nespecifické vazby se stanoví v přítomnosti 10 μM NKA.

Účinnost antagonistu NK₁ receptoru sloučenin obecného vzorce I se může stanovit in vitro testováním jejich schopnosti antagonizovat kontrakční účinky substance P u tracheálních proužků morčat zbavených epithelu. Tkáně se mohou připravit z morčat (350 až 600 g), zabitých omráčením a vykrvácením. Vyříznutá trachea se vyčistí od pojivové tkáně a otevře se podélně na opačné straně tracheálního svazku svalu. Epitheliální vrstva se potom může odstranit třením vnitřního

povrchu trachey chuchvalcem bavlněné vaty. Nařezou se proužky šířky přibližně čtyřhrupavkových svazků a upevní se pod napětím 1 g v lázni s orgány obsahující Krebsův roztok (složení: NaCl 118 mM, KCl 4,6 mM, NaHCO₃ 25 mM, KH₂PO₄ 1,4 mM, MgSO₄ 1,2 mM, CaCl₂ 2,5 mM, glukosa 11 mM) při teplotě 37 °C a v atmosféře 95 % O₂ a 5 % CO₂. Potenciálnímu působení substance P na NK₂ receptorovou populaci nalezenou v této tkáni se může předejít přidáním selektivního antagonistu NK₂ receptoru $\pm$ SR-48986 (1 μ M) do roztoku Krebsova pufru. Dále se přidá indomethacin (3 μ M), čímž se odstraní vliv endogenních prostanoidů. Změny v napětí tkáně jako odpovědi na kumulativní přídavek agonistu substance P se měří isometricky. Účinnost sloučenin obecného vzorce I se může vyhodnotit z velikosti posunu vyvolaného substancí P v závislosti na dávce za použití standardní Schildovy analýsy po 30 minutách inkubace sloučeniny s tkání.

Preparát proužku trachey morčete zbavený epithelu se může také použít pro vyhodnocení účinnosti antagonistu receptoru NK₂ sloučenin obecného vzorce I in vitro za použití selektivního agonistu NK₂ receptoru [β -Ala⁸]NKA₍₄₋₁₀₎ jako kontraktálního činidla. Pro tyto studie se připraví proužky a umístí se do lázně s orgány, jak je popsáno výše, za použití Krebsova roztoku následujícího složení: NaCl 118 mM, KCl 4,6 mM, NaHCO₃ 25 mM, KH₂PO₄ 1,4 mM, MgSO₄ 1,2 mM, CaCl₂ 2,5 mM, glukosa 11 mM, indomethacin 3 μ M. Účinnost sloučenin se může vyhodnotit z velikosti posunu vyvolaného [β -Ala⁸]NKA₍₄₋₁₀₎ v závislosti na dávce za použití standardní Schildovy analýsy po 30 minutách inkubace sloučeniny s tkání.

Sloučeniny obecného vzorce I se mohou testovat na účinnost antagonistu NK₃ receptoru in vitro testováním jejich schopnosti antagonisovat kontraktilní účinky selektivního agonistu NK₃ receptoru senktidu ilea morčete za použití metody podle práce Maggi a j., Br. J. Pharmacol., 101, 996 až 1000 (1990).

Pro použití u lidí se sloučeniny obecného vzorce I mohou podávat samotné, ale obecně se podávají ve směsi s farmaceutickým nosičem s ohledem na zamýšlený způsob podávání a standardní farmaceutickou praxi.

Například se mohou podávat orálně nebo sublingválně ve formě tablet obsahujících pomocné látky, jako je škrob nebo laktosa, nebo ve formě kapslí nebo ovulí buď samotné nebo ve směsi s pomocnými látkami, nebo ve formě nálevů, roztoků nebo suspensí obsahujících příchutě nebo barviva.

Mohou být injikovány parenterálně, například intravenosně, intramuskulárně nebo podkožně. Pro parenterální podávání se nejlépe použijí ve formě sterilního vodného roztoku, který může obsahovat další látky, například dostatečné množství solí nebo glukosy, aby byl roztok isotonický s krví.

Pro orální a parenterální podávání lidským pacientům je denní dávková hladina sloučenin obecného vzorce I od 0,01 do 20 mg/kg (v jedné nebo v rozdělených dávkách).

Tak tablety nebo kapsle obsahují od 1 mg do 1,0 g účinné sloučeniny pro podání v jedné nebo ve dvou nebo více dávkách, jak je potřebné. V každém případě stanoví aktuální dávku lékař tak, aby byla nejvhodnější pro individuálního pacienta a tato dávka se mění podle věku, hmotnosti a odezvy pacienta. Výše uvedené dávky jsou jako příklady pro průměrné případy. Mohou samozřejmě nastat případy, kdy se použijí nižší nebo vyšší dávková rozmezí a ta patří také do rozsahu vynálezu.

Sloučeniny obecného vzorce I lze také podávat intranasálně nebo inhalací a jsou vhodně dodávána ve formě suchého inhalačního prášku nebo aerosolového spreje v tlakovém kontejneru nebo nebuliséro s použitím vhodného hnacího činidla, například dichlordifluormethanu, trichlorfluormethanu, dichlortetrafluorethanu, fluorovaných alkanů obsahujících vodík, jako jsou 1,1,1,2-tetrafluorethan (HFA 134A [obchodní známka]) nebo 1,1,1,2,3,3,3-heptafluorpropan

(HFA 227EA [obchodní známka]), oxidu uhličitého nebo jiného vhodného plynu. V případě stlačeného aerosolu se dávka může dodávat pomocí ventilu dodávajícího určené množství. Tlakový kontejner nebo nebulisér mohou obsahovat roztok nebo suspensi účinné sloučeniny, například za použití směsi ethanolu a hnacího činidla jako rozpouštědla, které může navíc obsahovat mazadlo, například sorbitantrioleát. Kapsle a patrony (vytvořené například ze želatiny) pro použití v inhalátoru nebo insuflátoru mohou být formulovány tak, že obsahují práškovou směs sloučeniny obecného vzorce I a vhodný práškový základ, jako je laktosa nebo škrob.

Aerosolové přípravky jsou výhodně uspořádány tak, že každá uvolněná dávka nebo "obláček" aerosolu, dodávané pacientovi, obsahuje 20 µg až 1000 µg sloučeniny obecného vzorce I. Celková denní dávka aerosolu je v rozmezí od 20 µg do 20 mg, přičemž se může aplikovat v jedné dávce nebo obvykle vícekrát v rozdělených dávkách během dne.

Alternativně lze sloučeniny obecného vzorce I podávat ve formě čípků nebo pesarů nebo se mohou aplikovat topicky ve formě lotionu, roztoku, krému, masti nebo prášku. Například je lze zabudovat do krému obsahujícího vodnou emulsi polyethylenglykolů nebo kapalného parafinu nebo je lze zabudovat v koncentraci od 1 do 10 % hmotnostních do masti obsahující bílý voskový nebo bílý měkký parafinový základ spolu se stabilisátory a konzervačními přísadami podle potřeby. Sloučeniny obecného vzorce I lze také aplikovat transdermálně použitím na kůži.

Je třeba uvést, že odkazy na léčení zahrnují léčebná, utišující nebo profylaktická ošetřování.

Takže se předložený vynález dále týká:

(1) Farmaceutického prostředku obsahujícího sloučeninu obecného vzorce I spolu s farmaceuticky přijatelným ředidlem nebo nosičem.

(2) Sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné směsi pro použití jako léčiva.

(3) Použití sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné směsi pro přípravu léčiva pro ošetřování chorob vznikajících antagonistickým účinkem na receptory tachykininu nebo na kombinaci tachykininových receptorů.

(4) Použití jako v odstavci (3), kde antagonistický účinek působí na lidské NK₁ a NK₂ receptory tachykininu.

(5) Použití jako v odstavcích (3) nebo (4), kde chorobou je zánětlivé onemocnění, jako je artritida, psoriasa, astma nebo zánětlivé střevní onemocnění, poruchy centrálního nervového systému (CNS), jako je úzkost, deprese, demence nebo psychosa, gastrointestinální poruchy (GI), jako je funkční porucha střev, dráždivý střevní syndrom, gastro-esofagní reflux, nechopnost udržet stolici, kolitida nebo Crohnovo onemocnění, choroby způsobené *Helicobacter pylori* nebo jinými na ureasu pozitivními gram-negativními bakteriemi, poruchy urogenitálního traktu, jako je inkontinence, hyperreflexie nebo cystitida, plicní poruchy, jako je chronické obstruktivní onemocnění dýchacích cest, alergie, jako je ekzém, kontaktní dermatitida, atopická dermatitida nebo rhinitis, poruchy hypersensitivity, jako je otrava, periferní neuropatie, jako je diabetická neuropatie, neuralgie, kausalgie, bolestivá neuropatie, popáleniny, herpetická neuralgie nebo postherpetická neuralgie, zvracení, kašel, migréna nebo akutní nebo chronická bolest.

(6) Způsobu ošetřování chorob lidí vzniklých antagonistickým účinkem na receptory tachykininu nebo na kombinaci receptorů tachykininu, který spočívá v ošetřování těchto lidí účinným množstvím sloučeniny obecného vzorce I nebo farmaceuticky přijatelného prostředku obsahujícího tuto sloučeninu.

(7) Způsobu jako podle odstavce (6), kde antagonistický účinek působí na lidské NK₁ a NK₂ receptory tachykininu.

(8) Způsobu jako podle odstavců (6) nebo (7), kdy onemocněním je zánětlivé onemocnění, jako je arthritida, psoriasa, astma nebo zánětlivé onemocnění střev, poruchy centrálního nervového systému (CNS), jako je úzkost, deprese, demence nebo psychosa, porucha gastro-intestinálního traktu (GI), jako je porucha funkce střev, dráždivý střevní syndrom, gastro-esofagní reflux, neschopnost udržet stolici, kolitida nebo Crohnovo onemocnění, onemocnění způsobené *Helicobacter pylori* nebo jinými na ureasu pozitivními gram-negativními bakteriemi, poruchy urogenitálního traktu, jako je inkontinence, hyperreflexie nebo cystitida, plicní poruchy, jako je chronické obstruktivní onemocnění dýchacích cest, alergie, jako je ekzém, kontaktní dermatitida, atopická dermatitida nebo rhinitis, poruchy hypersensitivity, jako je otrava, periferní neuropatie, jako je diabetická neuropatie, neuralgie, kausalgie, bolestivá neuropatie, popáleniny, herpetická neuralgie nebo postherpetická neuralgie, zvracení, kašel, migréna nebo akutní nebo chronická bolest.

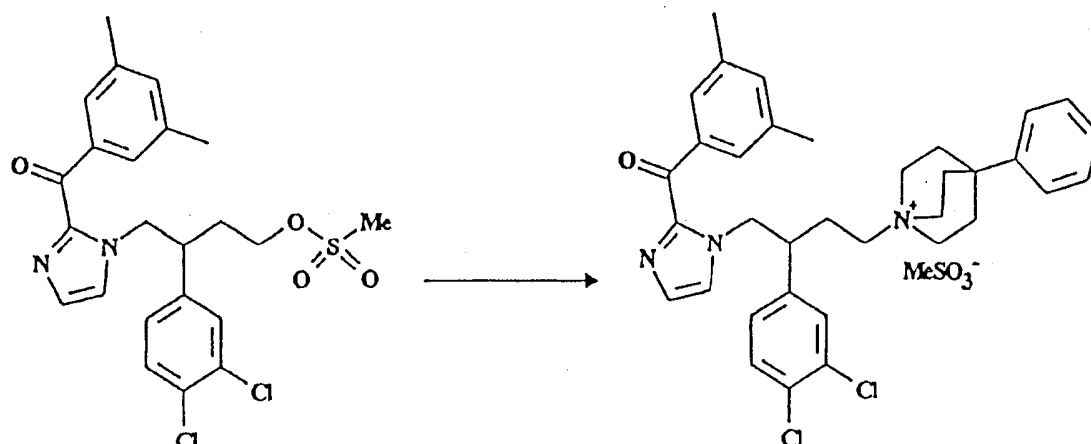
(9) Sloučenin obecných vzorců II, XI, XII, XIII, XIV, XV, XXIII, XXX nebo XXXI.

Následující příklady objasňují přípravu sloučenin obecného vzorce I.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

4-fenyl-1-(3-[3,4-dichlorfenyl]-4-[2-(3,5-dimethylbenzoyl)-imidazol-1-yl]butyl)chinuklidiniummethansulfonát



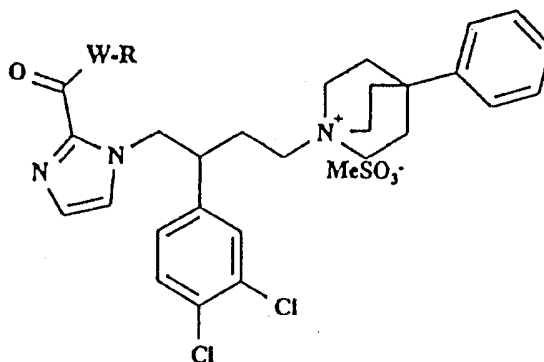
1-methansulfonyloxy-3-(3,4-dichlorfenyl)-4-[2-(3,5-di-methylbenzoyl)imidazol-1-yl]-butan (0,71 g) (viz příprava 74) a 4-fenylchinuklidin (0,32 g) (viz J. Org. Chem., 22, 1484, (1957)) se rozpustí v acetonitrilu (10 ml) a směs se zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu 4 hodin. Rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku a vzniklý zbytek se rozpustí v dichlormethanu, načež se rozpouštědlo odstraní za sníženého tlaku. Zbytek se chromatografuje na silikagelu elucí rozpouštědlovým gradientem 95:5 přecházejícím na 85:15, objemově, směsi dichlormethanu a methanolu, čímž se získá produkt ve formě bílé pěny. Ta se potom rozmělní s diethyletherem, přefiltruje se a vysuší se při teplotě místnosti za sníženého tlaku, čímž se získá 4-fenyl-1-[(3-[3,4-dichlorfenyl]-4-[2-(3,5-dimethylbenzoyl)imidazol-1-yl]butyl)chinuklidinium]methansulfonát (0,71 g) ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR (CDCl_3): δ = 7,62 (2H, s), 7,16-7,41 (10H, m), 7,11 (1H, s), 4,66-4,86 (2H, m), 3,52-3,81 (7H, m), 3,32-3,47 (1H, m), 2,91-3,08 (1H, m), 2,82 (3H, s), 2,22-2,50 (14H, m) ppm.

Nalezeno: C 61,53, H 6,17, N 6,03, pro $\text{C}_{36}\text{H}_{41}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ vypočteno: C 61,70, H 6,18, N 5,99 %.

Příklady 2 až 16

Sloučeniny shrnuté v následující tabulce (tabulka 1) mající obecný vzorec

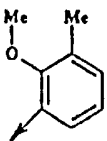
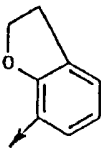
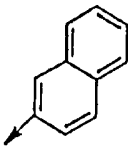
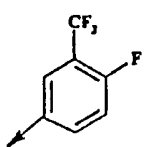
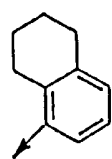


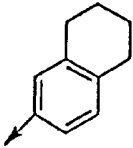
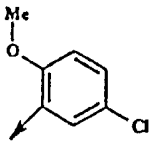
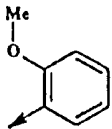
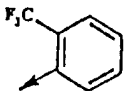
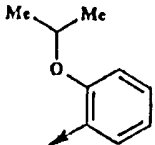
se připraví podobným způsobem jako v příkladu 1 za použití příslušného mesylátu (viz přípravy 75 až 84 a 86 až 90) a 4-fenylchinuklidinu jako výchozích látek.

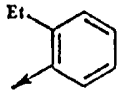
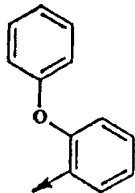
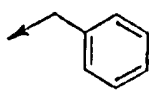
Tabulka 1

př. č.	vých. látka přípr. č.	R-W-	analytické údaje
2	75		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) : \delta = 7,03-7,41 (13\text{H}, \text{m}) , 4,80-4,97 (2\text{H}, \text{m}) , 3,59-3,84 (7\text{H}, \text{m}) , 3,38-3,50 (1\text{H}, \text{m}) , 2,97-3,10 (1\text{H}, \text{m}) , 2,84 (3\text{H}, \text{s}) , 2,40-2,59 (2\text{H}, \text{m}) , 2,23-2,34 (9\text{H}, \text{m}) , 2,09 (3\text{H}, \text{s}) \text{ ppm. Nal: C } 61,70, \text{ H } 6,01, \text{ N } 6,00, \text{ pro } \text{C}_{36}\text{H}_{41}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_4\text{S} \cdot 1,00 \text{ mol H}_2\text{O vyp: C } 61,70, \text{ H } 6,18, \text{ N } 6,00 \% .$
3	76		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) : \delta = 7,21-7,59 (13\text{H}, \text{m}) , 7,11 (1\text{H}, \text{s}) , 4,89 (1\text{H}, \text{dd}) , 4,75 (1\text{H}, \text{dd}) , 3,55-3,85 (7\text{H}, \text{m}) , 3,30-3,42 (1\text{H}, \text{m}) , 2,99-3,11 (1\text{H}, \text{m}) , 2,84 (3\text{H}, \text{s}) , 2,21-2,62 (8\text{H}, \text{m}) \text{ ppm. Nal: C } 55,35, \text{ H } 4,86, \text{ N } 5,48, \text{ pro } \text{C}_{35}\text{H}_{36}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5\text{S} \cdot 0,4 \text{ mol CH}_2\text{Cl}_2 \text{ vyp: C } 55,03, \text{ H } 4,93, \text{ N } 5,43 \% .$

17.05.00

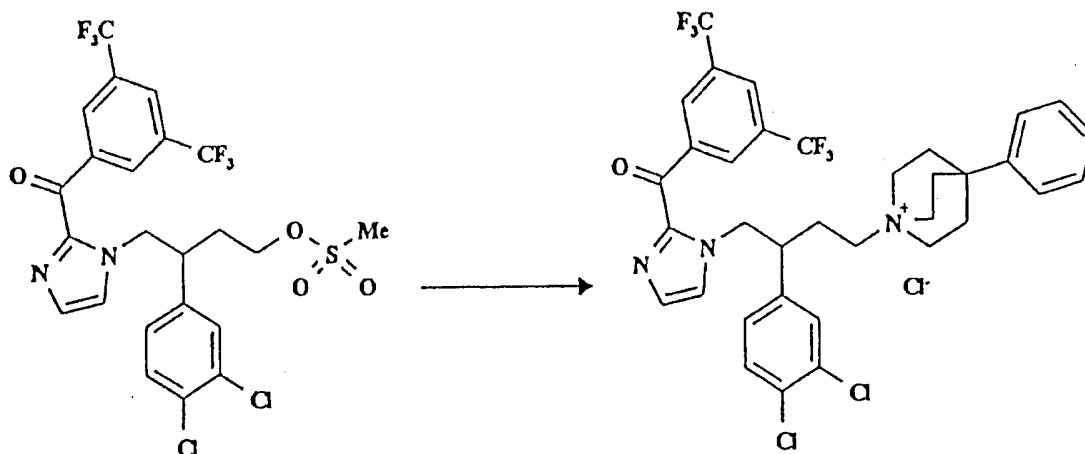
4	77		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta=7,21-7,46$ (10H, m), $7,01-7,16$ (3H, m), $4,72-4,92$ (2H, m), $3,52-3,85$ (10H, m), $3,32-3,49$ (1H, m), $3,00-3,12$ (1H, m), $2,82$ (3H, s), $2,42-2,56$ (2H, m), $2,20-2,38$ (9H, m) ppm. Nal: C 59,25, H 5,86, N 5,67 pro $\text{C}_{36}\text{H}_{41}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_5\text{S} \cdot 0,5 \text{ mol H}_2\text{O} \cdot 0,3 \text{ mol CH}_2\text{Cl}_2$ vyp: C 59,29, H 5,84, N 5,71 %.
5	78		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta=7,60$ (1H, d), $7,21-7,42$ (10H, m), $7,09$ (1H, s), $6,89$ (1H, t), $4,82$ (1H, dd), $4,57-4,71$ (3H, m), $3,58-3,84$ (7H, m), $3,41-3,52$ (1H, m), $3,22$ (2H, t), $3,02-3,14$ (1H, m), $2,81$ (3H, s), $2,20-2,55$ (8H, m) ppm. Nal: C 60,32, H 5,66, N 5,88 pro $\text{C}_{36}\text{H}_{39}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_5\text{S} \cdot 0,3 \text{ mol CH}_2\text{Cl}_2$ vyp: C 60,38, H 5,53, N 5,82 %.
6	79		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta=8,79$ (1H, s), $8,11$ (1H, d), $8,00$ (1H, d), $7,89$ (2H, t), $7,51-7,64$ (2H, m), $7,48$ (1H, s), $7,19-7,40$ (9H, m), $4,71-4,90$ (2H, m), $3,59-3,80$ (7H, m), $3,03-3,51$ (1H, m), $2,99-3,09$ (1H, m), $2,88$ (3H, s), $2,42-2,55$ (2H, m), $2,22-2,38$ (6H, m) ppm. Nal: C 64,08, H 5,68, N 5,90 pro $\text{C}_{38}\text{H}_{39}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_4\text{S} \cdot 0,5 \text{ mol H}_2\text{O}$ vyp: C 63,95, H 5,65, N 5,79 %.
7	80		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta=8,41-8,52$ (2H, m), $7,51$ (1H, s), $7,11-7,42$ (10H, m), $4,72-4,89$ (2H, m), $3,60-3,89$ (7H, m), $3,31-3,46$ (1H, m), $2,97-3,09$ (1H, m), $2,85$ (3H, s), $2,42-2,59$ (2H, m), $2,21-2,39$ (6H, m) ppm. Nal: C 56,15, H 4,88, N 5,77 pro $\text{C}_{35}\text{H}_{35}\text{Cl}_2\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_4\text{S} \cdot 0,5 \text{ mol H}_2\text{O}$ vyp: C 56,08, H 4,84, N 5,61 %.
8	81		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta=7,05-7,44$ (13H, m), $4,80-4,94$ (2H, m), $3,61-3,89$ (7H, m), $3,38-3,71$ (1H, m), $3,01-3,12$ (1H, m), $2,76-2,91$ (5H, m), $2,22-2,69$ (10H, m), $1,63-1,86$ (4H, m) ppm. Nal: C 64,11, H 6,30 N 6,00 pro $\text{C}_{38}\text{H}_{43}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ vyp: C 64,40, H 6,12, N 5,93 %.

9	82		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : $\delta=7,78-7,86$ (2H,m) , 7,21-7,40 (9H,m) , 7,11-7,16 (2H,m) , 4,80 (1H,dd) , 4,68 (1H,dd) , 3,60- 3,85 (7H,m) , 3,37-3,49 (1H,m) , 3,02- 3,11 (1H,m) , 2,79-2,90 (7H,m) , 2,40- 2,51 (2H,m) , 2,22-2,36 (6H,m) , 1,82 (4H,široký s) ppm. Nal: C 63,90, H 6,25, N 6,05 pro $\text{C}_{38}\text{H}_{43}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_4\text{S} \cdot 0,25 \text{ mol H}_2\text{O}$ vyp: C 63,99, H 6,15, N 5,89 %.
10	83		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : $\delta=7,24-7,46$ (11H,m) , 7,08 (1H,s) , 6,91 (1H,d) , 4,89 (1H, dd) , 4,72 (1H,dd) , 3,64-3,88 (10H, m) , 3,15-3,46 (1H,m) , 3,07-3,17 (1H, m) , 2,88 (3H,s) , 2,46-2,56 (2H,m) , 2,26-2,40 (6H,m) ppm.
11	84		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : $\delta=6,94-7,49$ (14H,m) , 4,90 (1H,dd) , 4,70 (1H,dd) , 3,61- 3,84 (10H,m) , 3,36-3,49 (1H,m) , 3,09-3,20 (1H,m) , 2,82 (3H,s) , 2,22- 2,59 (8H,m) ppm. Nal: C 58,80, H 5,68, N 5,88 pro $\text{C}_{35}\text{H}_{39}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_5\text{S} \cdot 0,5$ mol H_2O vyp: C 58,87, H 5,38, N 6,06 %.
12	86		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : $\delta=7,72$ (1H,d) , 7,55- 7,66 (2H,m) , 7,20-7,49 (10H,m) , 7,09 (1H,s) , 4,94 (1H,dd) , 4,72 (1H,dd) , 3,60-3,85 (7H,m) , 3,30-3,42 (1H,m) , 3,05-3,18 (1H,m) , 2,86 (3H,s) , 2,36- 2,59 (2H,m) , 2,21-2,32 (6H,m) ppm. Nal: C 57,41, H 5,13, N 5,79 pro $\text{C}_{35}\text{H}_{36}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4\text{S} \cdot 0,5 \text{ mol H}_2\text{O}$ vyp: C 57,46, H 5,10, N 5,74 %.
13	87		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : $\delta=7,20-7,46$ (10H,m) , 6,91-7,10 (4H,m) , 4,83 (1H,dd) , 4,43-4,68 (2H,m) , 3,66-3,90 (7H,m) , 3,32-3,48 (1H,m) , 3,15-3,31 (1H,m) , 2,42-2,58 (2H,m) , 2,22-2,36 (6H,m) , 1,11-1,21 (6H,m) ppm. Nal: C 61,88, H 5,97, N 6,11 pro $\text{C}_{17}\text{H}_{43}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_5\text{S} \cdot 0,25 \text{ mol H}_2\text{O}$ vyp: C 61,96, H 6,11, N 5,86 %.

14	88		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta=7,15-7,41$ (13H, m), $7,06$ (1H, s), $4,80-4,91$ (2H, m), $3,59-3,86$ (7H, m), $3,34-3,49$ (1H, m), $3,00-3,12$ (1H, m), $2,83$ (3H, s), $2,40-2,66$ (4H, m), $2,21-2,35$ (6H, m), $1,15$ (3H, t) ppm. Nal: C 62,45, H 6,11, N 6,13 pro $\text{C}_{36}\text{H}_{41}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_4\text{S} \cdot 0,2 \text{ mol CH}_2\text{Cl}_2$ vyp: C 62,14, H 5,96, N 6,01 %.
15	89		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta=6,83-7,53$ (19H, m), $4,79$ (1H, dd), $4,55$ (1H, dd), $3,43-3,72$ (7H, m), $3,03-3,30$ (2H, m), $2,81$ (3H, s), $2,09-2,49$ (8H, m) ppm. Nal: C 63,02, H 5,55, N 5,72 pro $\text{C}_{40}\text{H}_{41}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_5\text{S} \cdot 0,25 \text{ mol CH}_2\text{Cl}_2$ vyp: C 62,95, H 5,45, N 5,47 %.
16	90		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta=7,08-7,40$ (15H, m), $4,74$ (1H, dd), $4,61$ (1H, dd), $4,46$ (1H, d), $4,29$ (1H, d), $3,48-3,71$ (7H, m), $3,14-3,28$ (1H, m), $2,88-3,04$ (1H, m), $2,79$ (3H, s), $2,15-2,39$ (8H, m) ppm. Nal: C 61,41, H 5,68, N 6,19 pro $\text{C}_{35}\text{H}_{39}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_4\text{S} \cdot 0,2 \text{ mol CH}_2\text{Cl}_2$ vyp: C 61,66, H 5,79, N 6,13 %.

Příklad 17

4-fenyl-1-(3-[3,4-dichlorfenyl]-4-{2-[3,5-bis(trifluormethyl)-benzoyl]imidazol-1-yl}butyl)chinuklidiniumchlorid



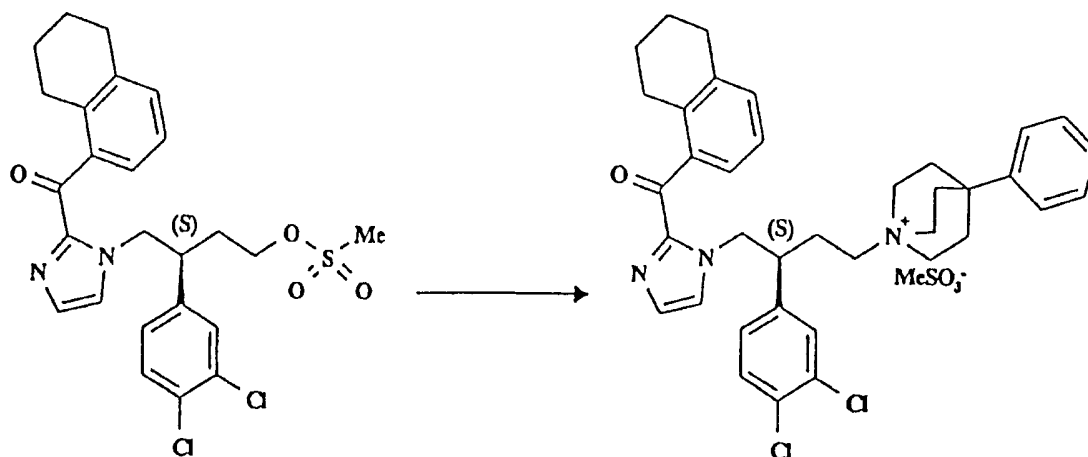
1-methansulfonyloxy-3-(3,4-dichlorfenyl)-4-{2-[3,5-bis-(trifluormethyl)benzoyl]imidazol-1-yl}butan (0,7 g) (viz příprava 85) a 4-fenylchinuklidin (0,32 g) (viz J. Org. Chem., 22, 1484, (1957)) se rozpustí v acetonitrilu (10 ml) a směs se zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu 18 hodin. Rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku a vzniklý zbytek se rozpustí v dichlormethanu a promyje se dvakrát 2 N vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové. Organická fáze se potom vysuší nad bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku, čímž se získá zbytek, který se chromatografuje na silikagelu elucí gradientem rozpouštědel 95:5 až 90:10, objemově, dichlormethanu a methanolu, čímž se získá 4-fenyl-1-(3-[3,4-dichlorfenyl]-4-{2-[3,5-bis(trifluormethyl)benzoyl]imidazol-1-yl}butyl)chinuklidiniumchlorid (0,37 g) ve formě bílé pěny.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 8,69 (2H, s), 8,04 (1H, s), 7,54 (1H, s), 7,14-7,41 (9H, m), 4,76-4,96 (2H, m), 3,70-3,98 (7H, m), 3,80-3,93 (1H, m), 3,10-3,21 (1H, m), 2,49-2,62 (2H, m), 2,23-2,40 (6H, m) ppm.

Nalezeno: C 56,34, H 4,53, N 5,55 pro $\text{C}_{35}\text{H}_{32}\text{Cl}_2\text{F}_6\text{N}_3\text{O} \cdot 0,1,00 \text{ mol H}_2\text{O}$ vypočteno: C 56,12, H 4,58, N 5,61 %.

Příklad 18

4-fenyl-1-(3(S)-[3,4-dichlorfenyl]-4-[2-(1,2,3,4-tetrahydro-5-naftoyl)imidazol-1-yl]butyl)chinuklidiniummethansulfonát



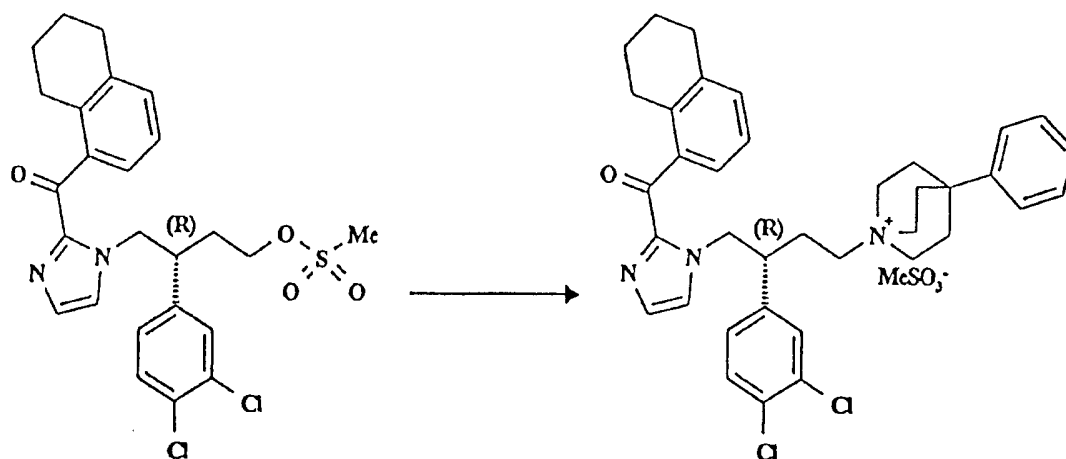
1-methansulfonyloxy-3(S)-(3,4-dichlorfenyl)-4-[2-(1,2,3,4-tetrahydro-5-naftoyl)imidazol-1-yl]butan (0,82 g) (viz příprava 105) a 4-fenylchinuklidin (0,35 g) (viz J. Org. Chem., 22, 1484, (1957)) se rozpustí v acetonitrilu (10 ml) a směs se zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu 4 hodin a potom se nechá stát přes noc při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku a zbytek se chromatografuje na silikagelu elucí gradientem rozpouštědel 9:1 až 8:2, objemově, dichlormethanu a methanolu, čímž se získá produkt ve formě bílé pěny. Ta se rozpustí v dichlormethanu, přefiltruje se a rozpouštědlo se z filtrátu odstraní, čímž se získá 4-fenyl-1-(3(S)-[3,4-dichlorfenyl]-4-[2-(1,2,3,4-tetrahydro-5-naftoyl)imidazol-1-yl]butyl)-chinuklidiniummethansulfonát (0,7 g) ve formě bílého prášku.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7,05-7,44 (13H, m), 4,80-4,94 (2H, m), 3,61-3,89 (7H, m), 3,38-3,71 (1H, m), 3,01-3,12 (1H, m), 2,76-2,91 (5H, m), 2,22-2,69 (10H, m), 1,63-1,86 (4H, m) ppm.

Nalezeno: C 63,81, H 6,20, N 5,99 pro $\text{C}_{38}\text{H}_{43}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_4$ vypočteno: C 64,40, H 6,12, N 5,93 %.

Příklad 19

4-fenyl-1-(3(R)-[3,4-dichlorfenyl]-4-[2-(1,2,3,4-tetrahydro-5-naftoyl)imidazol-1-yl]butyl)chinuklidiniummethansulfonát



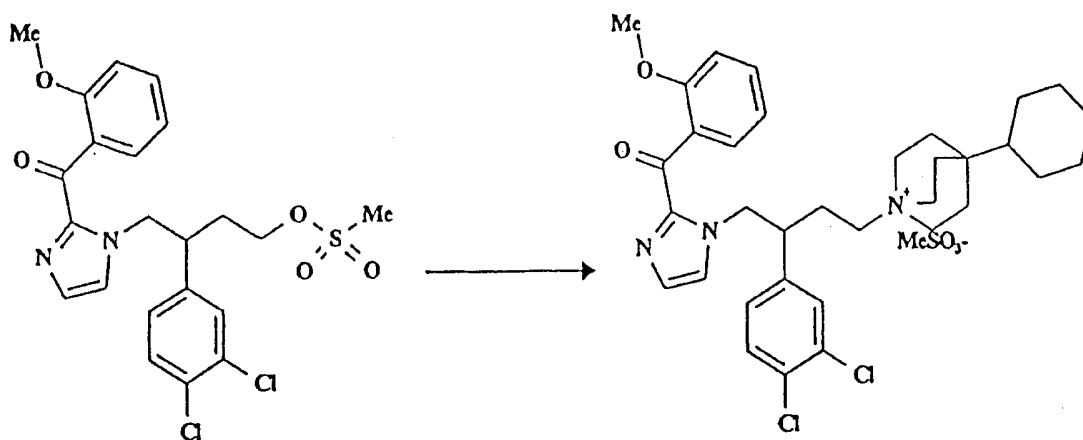
Tato sloučenina se připraví analogicky podle příkladu 18 za použití 1-methansulfonyloxy-3-(R)-(3,4-dichlorfenyl)-4-[2-(1,2,3,4-tetrahydro-5-naftoyl)imidazol-1-yl]butanu (viz příprava 106) a 4-fenylchinuklidinu (0,36 g) (viz J. Org. Chem., 22, 1484 (1957)) jako výchozích látek.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7,05-7,44 (13H, m), 4,80-4,94 (2H, m), 3,61-3,89 (7H, m), 3,38-3,71 (1H, m), 3,01-3,12 (1H, m), 2,76-2,91 (5H, m), 2,22-2,69 (10H, m), 1,63-1,86 (4H, m) ppm.

Nalezeno: C 62,69, H 6,07, N 5,87 pro $\text{C}_{38}\text{H}_{43}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_4\text{S} \cdot 1,00 \text{ mol H}_2\text{O}$ vypočteno: C 62,80, H 6,25, N 5,78 %.

Příklad 20

4-cyklohexyl-1-(3-[3,4-dichlorfenyl]-4-[2-(2-methoxybenzoyl)imidazol-1-yl]butyl)chinuklidiniummethansulfonát



1-methansulfonyloxy-3-(3,4-dichlorfenyl)-4-[2-(2-methoxybenzoyl)imidazol-1-yl]butan (0,59 g) (viz příprava 84) a 4-cyklohexylchinuklidin (0,27 g) (viz příprava 1) se rozpustí v acetonitrilu (8 ml) a zahřívá se k varu pod zpětným chladičem po dobu 3,5 hodiny. Rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku a vzniklý zbytek se rozpustí v dichlormethanu a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku. Zbytek se chromatografuje na silikagelu elucí gradientem rozpouštědel

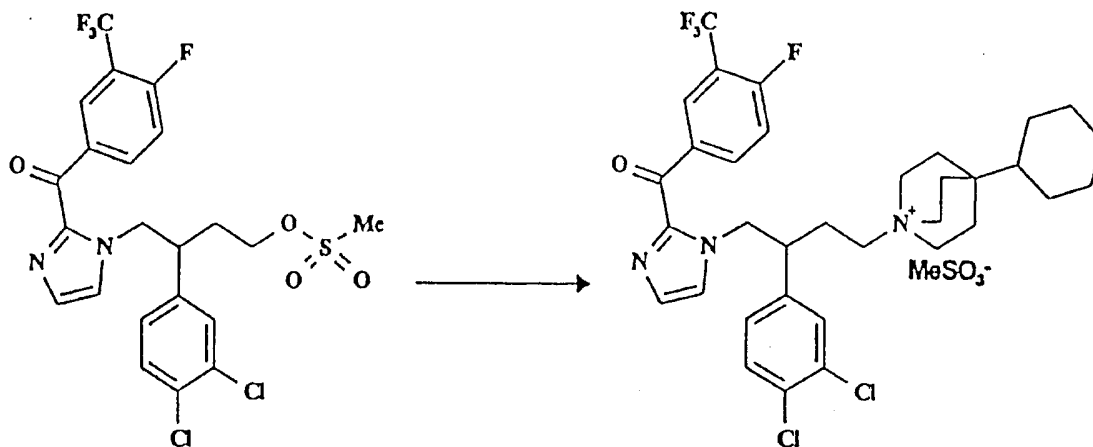
95:5 až 85:15, objemově, dichlormethanu a methanolu, čímž se získá 4-cyklohexyl-1-(3-[3,4-dichlorfenyl]-4-[2-(2-methoxybenzoyl)imidazol-1-yl]butyl)chinuklidiniummethansulfonát (0,69 g) ve formě bílé pěny.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7,21-7,49$ (6H, m), $6,94-7,08$ (3H, m), $4,87$ (1H, dd), $4,71$ (1H, dd), $3,77$ (3H, s), $3,33-3,70$ (8H, m), $2,91-3,06$ (1H, m), $2,83$ (3H, s), $2,30-2,49$ (2H, m), $1,60-1,89$ (11H, m), $0,80-1,28$ (6H, m) ppm.

Nalezeno: C 56,76, H 6,31, N 5,63 pro $\text{C}_{35}\text{H}_{45}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_5\text{S} \cdot 0,5 \text{ mol } \text{CH}_2\text{Cl}_2 \cdot 0,5 \text{ mol } \text{H}_2\text{O}$ vypočteno: C 56,64, H 6,38, N 5,66 %.

Příklad 21

4-cyklohexyl-1-(3-[3,4-dichlorfenyl]-4-[2-(3-trifluormethyl-4-fluorbenzoyl)imidazol-1-yl]butyl)chinuklidiniummethansulfonát



1-methansulfonyloxy-3-(3,4-dichlorfenyl)-4-[2-(3-trifluormethyl-4-fluorbenzoyl)imidazol-1-yl]butan (0,77 g) (viz příprava 80) a 4-cyklohexylchinuklidin (0,31 g) (viz příprava 1) se rozpustí v acetonitrilu (10 ml) a zahřívá se k varu pod zpětným chladičem po dobu 5 hodin. Rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku, vzniklý zbytek se rozpustí v dichlormethanu a

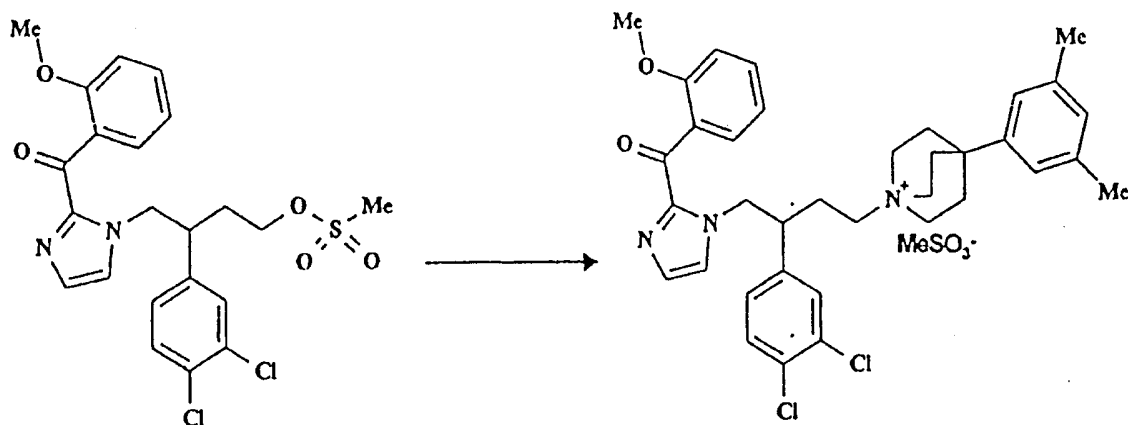
rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku. Zbytek se chromatografuje na silikagelu elucí gradientem rozpouštědel 95:5 až 80:20, objemově, dichlormethanu a methanolu, čímž se získá 4-cyklohexyl-1-(3-[3,4-dichlorfenyl]-4-[2-(3-trifluor-methyl-4-fluorbenzoyl)imidazol-1-yl]butyl)chinuklidinium-methansulfonát (0,69 g) ve formě bílé pěny.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 8,42-8,50 (2H, m), 7,55 (1H, s), 7,22-7,32 (3H, m), 7,11-7,20 (2H, m), 4,80-4,85 (2H, m), 3,34-3,76 (8H, m), 2,90-2,98 (1H, m), 2,85 (3H, s), 2,30-2,50 (2H, m), 1,75-1,81 (6H, m), 1,61-1,72 (5H, m), 1,02-1,27 (4H, m), 0,81-0,95 (2H, m) ppm.

Nalezeno: C 56,14, H 5,62, N 5,70 pro $\text{C}_{35}\text{H}_{41}\text{Cl}_2\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ vypočteno: C 56,30, H 5,53, N 5,63 %.

Příklad 22

4-(3,5-dimethylfenyl)-1-(3-[3,4-dichlorfenyl]-4-[2-(2-methoxy-benzoyl)imidazol-1-yl]butyl)chinuklidiniummethansulfonát



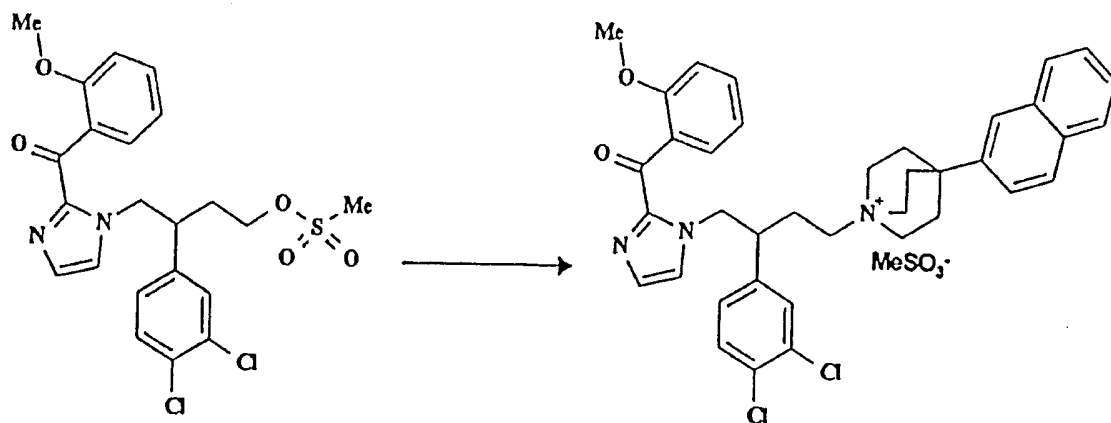
1-methansulfonyloxy-3-(3,4-dichlorfenyl)-4-[2-(2-methoxy-benzoyl)imidazol-1-yl]butan (0,55 g) (viz příprava 84) a 4-(3,5-dimethylfenyl)chinuklidin (0,28 g) (viz příprava 12) se rozpustí v acetonitrilu (10 ml) a zahřívá se k varu pod zpětným chladičem po dobu 2,5 hodiny. Rozpouštědlo se odstraní

za sníženého tlaku, vzniklý zbytek se rozpustí v dichlormethanu a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku. Zbytek se chromatografuje na silikagelu elucí gradientem rozpouštědel 95:5 až 90:10, objemově, dichlormethanu a methanolu, čímž se získá 4-(3,5-dimethylfenyl)-1-(3-[3,4-dichlorfenyl]-4-[2-(2-methoxybenzoyl)imidazol-1-yl]butyl)-chinuklidiniummethansulfonát (0,69 g) ve formě bílé pěny.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7,28-7,48$ (5H, m), 7,23 (1H, d), 6,92-7,07 (3H, m), 6,88 (1H, s), 6,82 (2H, s), 4,89 (1H, dd), 4,71 (1H, dd), 3,53-3,80 (10H, m), 3,34-3,47 (1H, m), 3,01-3,12 (1H, m), 2,82 (3H, s), 2,42-2,51 (2H, m), 2,20-2,34 (12H, m) ppm.

Příklad 23

4-(2-naftyl)-1-(3-[3,4-dichlorfenyl]-4-[2-(2-methoxybenzoyl)imidazol-1-yl]butyl)chinuklidiniummethansulfonát



1-methansulfonyloxy-3-(3,4-dichlorfenyl)-4-[2-(2-methoxybenzoyl)imidazol-1-yl]butan (0,55 g) (viz příprava 84) a 4-(2-naftyl)chinuklidin (0,31 g) (viz příprava 7) se rozpustí v acetonitrilu (10 ml) a zahřívá se k varu pod zpětným chladičem po dobu 2,5 hodiny. Rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku, vzniklý zbytek se rozpustí v dichlormethanu a

17.05.00

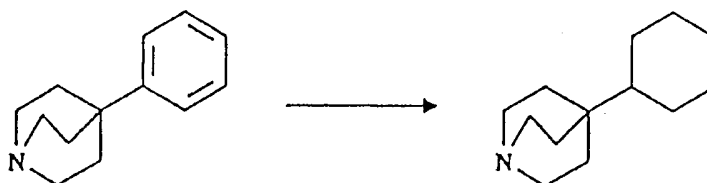
rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku. Zbytek se chromatografuje na silikagelu elucí gradientem rozpouštědel 95:5 až 85:15, objemově, dichlormethanu a methanolu, čímž se získá 4-(2-naftyl)-1-(3-[3,4-dichlorfenyl]-4-[2-(2-methoxybenzoyl)imidazol-1-yl]butyl)chinuklidiniummethansulfonát (0,65 g) ve formě bílé pěny.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7,71-7,86 (3H, m), 7,62 (1H, s), 7,23-7,51 (8H, m), 7,17 (1H, s), 6,92-7,07 (3H, m), 4,89 (1H, dd), 4,70 (1H, dd), 3,61-3,86 (10H, m), 3,34-3,66 (1H, m), 3,03-3,16 (1H, m), 2,84 (3H, s), 2,30-2,55 (8H, m) ppm.

Následující přípravy popisují přípravu určitých výchozích látek používaných při syntesách sloučenin v předcházejících příkladech.

Příprava 1

4-cyklohexylchinuklidin

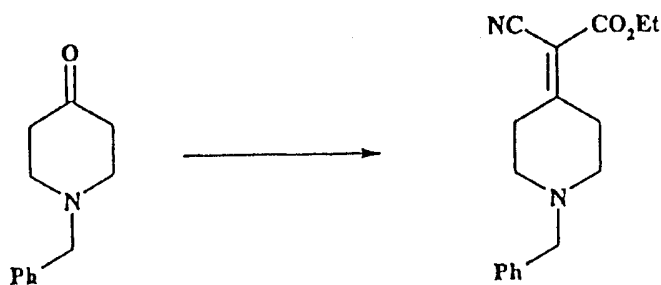


4-fenylchinuklidin (5 g) (viz J. Org. Chem., 22, 1484, (1957)) se rozpustí v ledové kyselině octové (25 ml), přidá se 50% hmot./hmot. rhodium na oxidu hlinitém (2 g) a směs se hydrogenuje po dobu 5 dnů při tlaku 345 kPa. Směs se přefiltruje přes krátkou kolonu Arbacelu (obchodní známka) a sloupec se promyje methanolem. Fitrát se odebere a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku, čímž se získá zbytek, který se rozpustí ve vodě. Hodnota pH se upraví na >10 přidáním 0,88 vodného roztoku amoniaku. Vodná směs se extrahuje ethylacetátem (třikrát) a organické vrstvy se spojí, promyjí se roztokem chloridu sodného, vysuší se nad bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku, čímž se získá 4-cyklohexylchinuklidin (4,7 g) ve formě světle růžové pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 2,75-2,96 (6H, m), 1,60-1,85 (5H, m), 1,06-1,45 (9H, m), 1,80-1,98 (3H, m) ppm.

Příprava 2

Ethyl-2-(1-benzylpiperidin-4-yliden)-2-kyanacetát

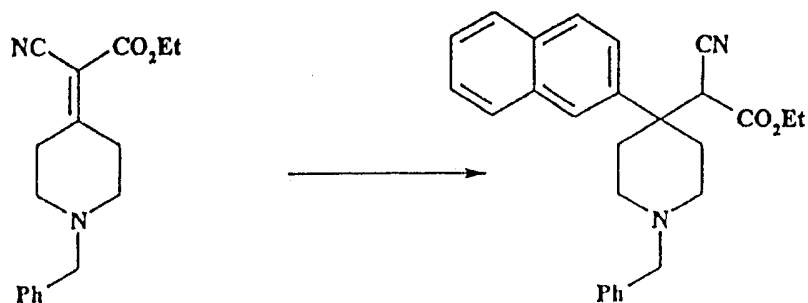


N-benzylpiperidin-4-on (25 g), ethylkyanacetát (16,4 g), ledová kyselina octová (6 ml) a amoniumacetát (2,54 g) se zahřívají v toluenu (200 ml) s odstraňováním vody za použití Dean-Starkova zařízení po dobu 90 minut. Směs se ochladí, přidá se další množství toluenu (100 ml) a roztok se promývá postupně vodou (100 ml) a roztokem chloridu sodného (100 ml), až se sráží červený olejovitý produkt. Fáze se rozdělí a olejovitý produkt se rozpustí v dichlormethanu. Toluénové a dichlormethanové roztoky se spojí a rozpouštědla se odstraní za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Tento zbytek se rozpustí v dichlormethanu a promyje se postupně vodou a nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, načež se odstraní rozpouštědlo za sníženého tlaku. Surový produkt se chromatografuje na silikagelu elucí směsí 98:2, objemově, dichlormethanu a methanolu, čímž se získá sloučenina uvedená v názvu (30,8 g) ve formě oleje.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7,24-7,34 (5H, m), 4,22-4,32 (2H, q), 3,54 (2H, s), 3,12-3,16 (2H, m), 2,79 (2H, d), 2,66 (2H, d), 2,56 (2H, d), 1,32 (3H, t) ppm.

Příprava 3

Ethyl-2-kyan-2-(1-benzyl-4-(2-naftyl)piperidin-4-yl)ethanoát

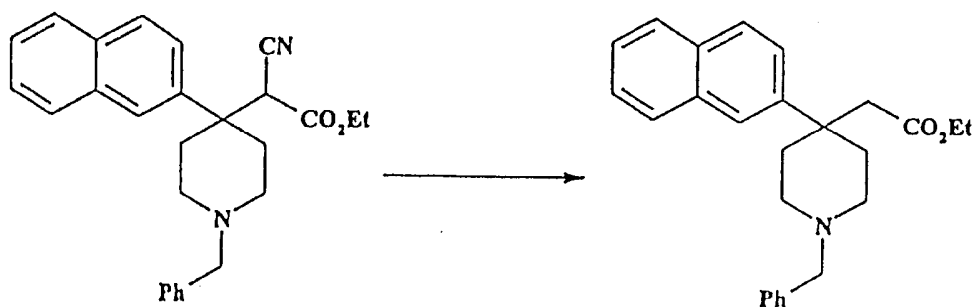


2-bromnaftalen (26 g) se rozpustí v bezvodém diethyletheru (100 ml) a jedna pětina tohoto roztoku se v atmosféře dusíku přidá k intensivně míchané směsi hořčíkových hoblin (3,3 g) a 2 až 3 krystalů jodu. Mírným zahříváním se iniciuje tvorba Grignardova činidla, protože je obtížné udržet spontánní var. Zbylý roztok 2-bromnaftalenu se přidá ve 4 podílech, přičemž se nechá odeznít var po každém přidání, a směs se nakonec zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu 1 hodiny, načež se vytvoří dvě tmavé organické fáze. Směs se ochladí v lázni s ledem a přidá se bezvodý tetrahydrofuran (50 ml) a potom se přidává po kapkách roztok ethyl-2-(1-benzylpiperidin-4-yliden)-2-kyanacetátu (12 g) (viz příprava 2) v tetrahydrofuranu (100 ml). Jednofázová směs se míchá při teplotě 0 °C po dobu 30 minut a potom se nechá stát přes noc při teplotě místnosti. Směs se potom naleje do nasyceného vodného roztoku chloridu amonného (450 ml) a extrahuje se dvakrát diethyletherem. Organické extrakty se spojí a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku, čímž se získá zbytek, který se chromatografuje na silikagelu elucí gradientem rozpouštědel 4:0 až 4:1, objemově, dichlormethanu a diethyletheru, čímž se získá sloučenina uvedená v názvu (5,9 g) ve formě oleje.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7,72-7,90 (4H, m), 7,46-7,57 (3H, m), 7,20-7,38 (5H, m), 3,85 (2H, q), 3,71 (1H, s), 3,37 (2H, s), 2,60-2,80 (4H, m), 2,15-2,40 (4H, m), 0,80 (3H, t) ppm.

Příprava 4

Ethyl-2-(1-benzyl-4-(2-naftyl)piperidin-4-yl)ethanoát



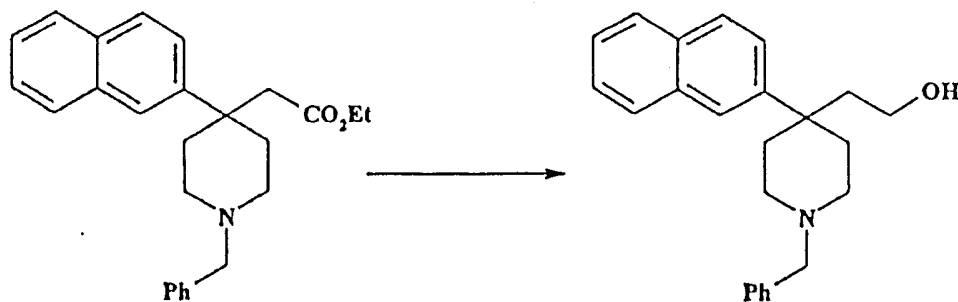
Roztok hydroxidu draselného (10 g) ve vodě (30 ml) se přidá k roztoku ethyl-2-kyan-2-(1-benzyl-4-(2-naftyl)piperidin-4-yl)ethanoátu (5,9 g) (viz příprava 3) v ethanolu (40 ml) za vzniku suspence, která se míchá při teplotě místnosti přes noc a potom se zahřívá na parní lázni, až se vytvoří čirý roztok. Tento roztok se rozdělí do dvou mikrovlnných nádob a zpracovává se mikrovlnami při 690 kPa 100% intenzitou po dobu 5 hodin. Roztoky se potom spojí, rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku a zbytek se azeotropuje čtyřikrát toluenem, čímž se odstraní veškerá zbylá voda. Zbytek se rozpustí v ethanolu (250 ml), ochladí se v lázni s ledem a roztok se sytí plynným chlorovodíkem, až se tvoří sraženina. Směs se nechá stát při teplotě místnosti po dobu 3 dnů, přefiltruje se a rozpouštědlo se z filtrátu odstraní za sníženého tlaku, čímž se získá zbytek, který se chromatografuje na silikagelu elucí gradientem rozpouštědel 98:2 až 96:4, objemově, dichlormethanu a methanolu, čímž se získá hydrochlorid sloučeniny uvedené v názvu. Hydrochloridová sůl se rozdělí mezi dichlormethan a

nasycený vodný roztok uhličitanu sodného, organická fáze se oddělí, vysuší se nad bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku, čímž se získá sloučenina uvedená v názvu (3,6 g) ve formě oleje.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7,70-7,85 (4H, m), 7,40-7,52 (3H, m), 7,20-7,32 (5H, m), 3,78 (2H, q), 3,41 (2H, s), 2,58-2,70 (4H, m), 2,30-2,50 (4H, m), 2,10-2,20 (2H, m), 0,84 (3H, t) ppm.

Příprava 5

4-(2-naftyl)-4-(2-hydroxyethyl)-N-benzylpiperidin



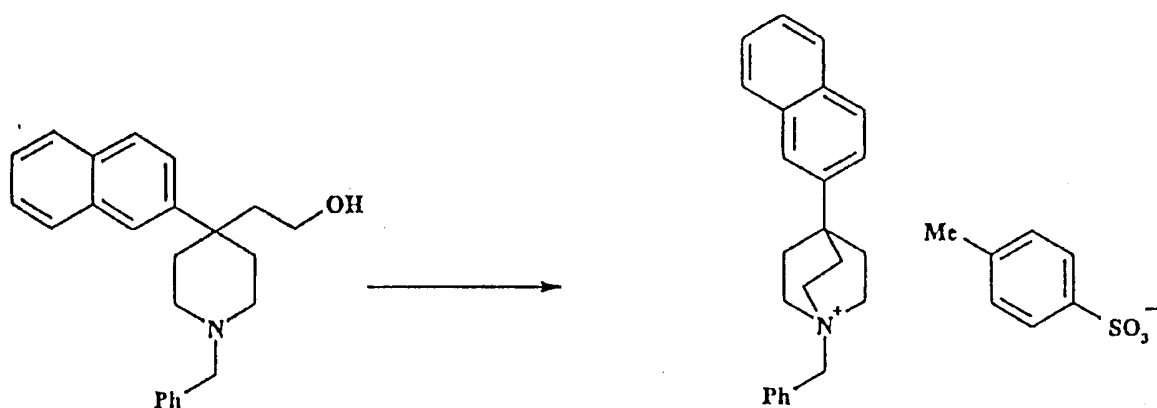
Ethyl-2-(1-benzyl-4-(2-naftyl)piperidin-4-yl)ethanoát (5,8 g) (viz příprava 4) se rozpustí v bezvodém diethyletheru (100 ml), ochladí se z lázni s ledem a po částech se přidává lithiualuminiumhydrid (0,57 g). Směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 30 minut, potom se opatrně přidá voda (0,8 ml) a pak 2 N vodný roztok hydroxidu sodného (0,8 ml) a potom opět voda (1,6 ml). Směs se míchá po dobu 20 minut a vzniklá zrnitá sraženina se odstraní filtrací. Rozpouštědlo se z filtrátu odstraní za sníženého tlaku, čímž se získá pevná látka, která se rozpustí v dichlormethanu, vysuší se nad bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se znovu odstraní za sníženého tlaku, čímž se získá 4-(2-naftyl)-4-(2-hydroxyethyl)-N-benzylpiperidin (2,2 g) ve formě bílé pevné látky.

Zrnitá sraženina se rozmělní s dichlormethanem a přefiltruje se. Filtrát se promyje vodou, vysuší se nad bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku, čímž se získá druhý podíl 4-(2-naftyl)-4-(2-hydroxyethyl)-N-benzylpiperidinu (2,7 g) ve formě bílé pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7,75-7,86 (3H, m), 7,70 (1H, s), 7,43-7,50 (3H, m), 7,20-7,35 (5H, m), 3,35-3,45 (4H, m), 2,60-2,70 (2H, m), 2,25-2,40 (4H, m), 1,92-2,04 (4H, m), 0,90 (1H, široký s) ppm.

Příprava 6

4-(2-naftyl)-N-benzylchinuklidinium-4-methylfenylsulfonát



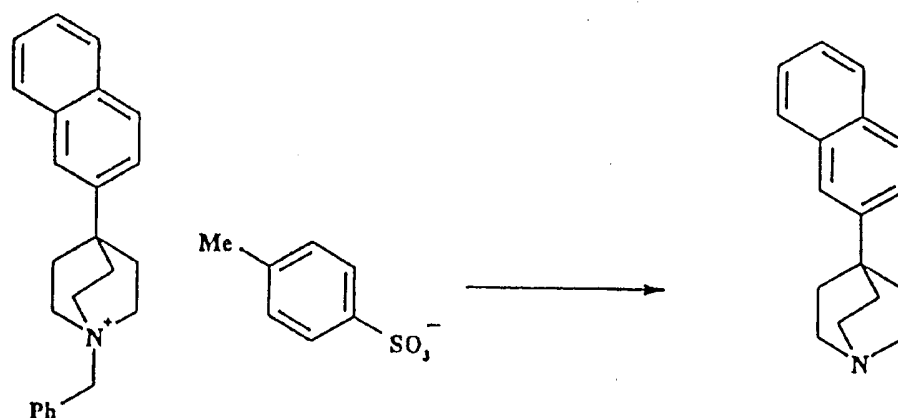
4-(2-naftyl)-4-(2-hydroxyethyl)-N-benzylpiperidin (4,9 g) (viz příprava 5) se rozpustí v pyridinu (30 ml) a ochladí se v lázni s ledem, načež se přidá 4-methylfenylsulfonylchlorid (3,0 g). Směs se nechá při teplotě 0 °C po dobu 16 hodin a potom se odstraní rozpouštědlo za sníženého tlaku. Zbytek se suspenduje v 10% hmot./hmot. vodném roztoku uhličitanu draselného (120 ml) a extrahuje se toluenem (2 x 130 ml). Spojené organické fáze se promyjí 10% hmot./hmot. vodným roztokem uhličitanu draselného, suší se nad bezvodým uhličitanem draselným po dobu 10 minut a přefiltrují se.

Filtrát se odebere a objem se sníží na ~60 ml za sníženého tlaku, čímž se získá suspence. Ta se potom zahřívá na teplotu 90 °C po dobu 6 hodin, nechá se stát při teplotě místnosti přes noc a vzniklá sraženina se odfiltruje. Sraženina se promyje postupně toluenem a diethyletherem a vysuší se, čímž se získá 4-(2-naftyl)-N-benzylchinuklidinium-4-methylfenylsulfonát (3,5 g) ve formě bílé pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7,90$ (2H, d), 7,78 (3H, m), 7,30-7,65 (9H, m), 7,16 (2H, d), 4,89 (2H, s), 3,80-3,95 (6H, m), 2,31 (3H, s), 2,13-2,29 (6H, m) ppm.

Příprava 7

4-(2-naftyl)chinuklidin



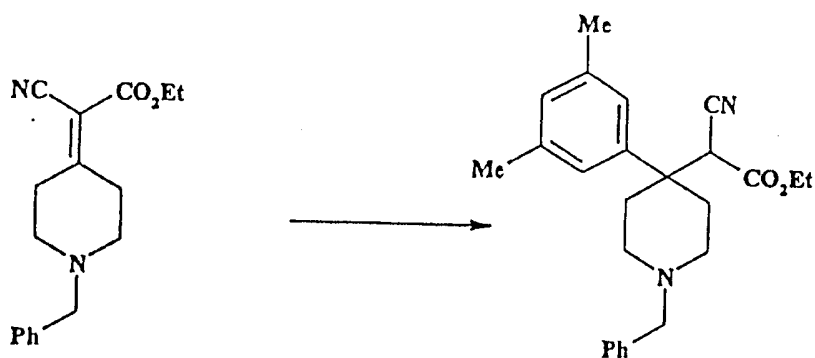
4-(2-naftyl)-N-benzylchinuklidinium-4-methylfenylsulfonát (3,5 g) (viz příprava 6) se rozpustí v methanolu (35 ml), přidá se 10% hmot./hmot. palladium na uhlí (0,5 g) a směs se hydrogenuje po dobu 40 hodin při tlaku 345 kPa. Směs se potom přefiltruje přes krátkou kolonu Arbacelu (obchodní známka) a rozpouštědlo se z filtrátu odstraní za sníženého tlaku, čímž se získá zbytek. Ten se rozdělí mezi diethylether 1 N vodný roztok hydroxidu sodného. Dvě fáze se rozdělí a vodná fáze se extrahuje dvakrát diethyletherem. Organické fáze se spojí a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku. Vzniklý zbytek se

rozpustí v ethylacetátu a roztok se promyje postupně 0,88 vodným roztokem amoniaku a roztokem chloridu sodného, načež se vysuší nad bezvodým síranem sodným. Rozpouštědlo se opět odstraní za sníženého tlaku, čímž se získá 4-(2-naftyl)chinuklidin (1,56 g) ve formě pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7,80$ (3H, d), $7,63$ (1H, s), $7,40$ - $7,52$ (3H, m), $3,00$ - $3,15$ (6H, m), $1,82$ - $1,96$ (6H, m) ppm.

Příprava 8

Ethyl-2-kyan-2-(1-benzyl-4-(3,5-dimethylfenyl)piperidin-4-yl)-ethanoát



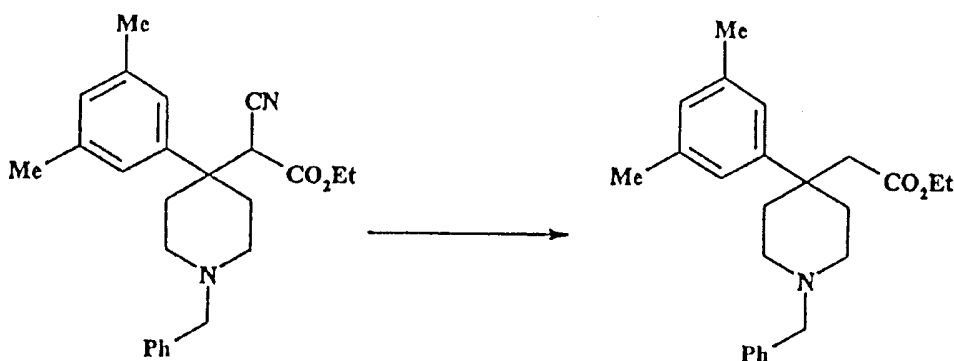
1,3-dimethyl-5-brombenzen (15,6 g) se rozpustí v bezvodém diethyletheru (60 ml) a přidá se v atmosféře dusíku k intenzivně míchané směsi hořčíkových hoblin (2,2 g) a 2 až 3 krystalků jodu. K iniciování tvorby Girgnardova činidla se aplikuje mírné zahřívání a jakmile poklesne spontánní var, směs se zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu dalších 30 minut. Směs se ochladí v lázni s ledem a během 20 minut se přidá roztok ethyl-2-(1-benzylpiperidin-4-yliden)-2-kyanacetátu (8,0 g) (viz příprava 2) v bezvodém tetrahydrofuranu (80 ml). Směs se míchá při teplotě $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ po dobu 15 minut, načež se nechá stát při teplotě místnosti po dobu 3 dnů. Potom se směs naleje do nasyceného vodného roztoku chloridu amonného (300 ml) a extrahuje se dvakrát diethyletherem. Organické

extrakty se spojí a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku, čímž se získá zbytek, který se chromatografuje na silikagelu elucí gradientem rozpouštědel 3:0 až 3:1, objemově, dichlormethanu a diethyletheru, čímž se získá sloučenina uvedená v názvu (4,7 g) ve formě oleje.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7,20-7,35 (5H, m), 6,91 (3H, s), 3,94 (2H, q), 3,61 (1H, s), 3,40 (2H, s), 2,40-2,70 (4H, m), 2,30 (6H, s), 2,10-2,22 (4H, m), 1,00 (3H, t) ppm.

Příprava 9

Ethyl-2-(1-benzyl-4-(3,5-dimethylfenyl)piperidin-4-yl)ethanoát



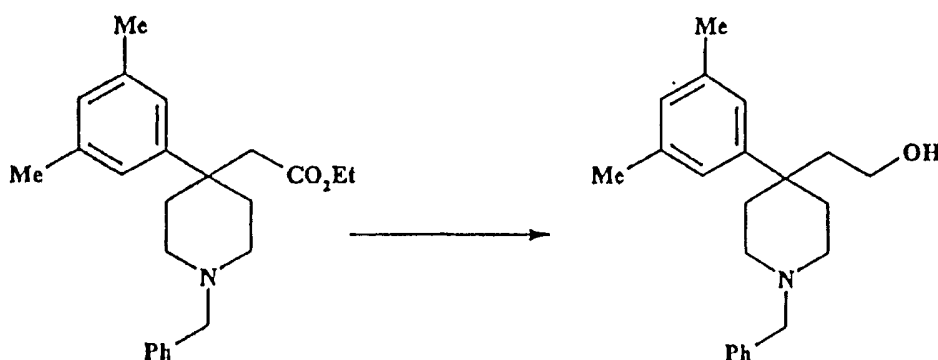
Roztok hydroxidu draselného (3,4 g) ve vodě (20 ml) se přidá k roztoku ethyl-2-kyan-2-(1-benzyl-4-(3,5-dimethylfenyl)piperidin-4-yl)ethanoátu (4,7 g) (viz příprava 8) v ethanolu (24 ml) a směs se zpracovává mikrovlnami při tlaku 345 kPa 100% intenzitou po dobu 2,5 hodiny. Rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku a zbytek se azeotropuje s toluenem, čímž se odstraní veškerá zbytková voda. Zbytek se rozpustí v ethanolu (100 ml), ochladí se v lázni s ledem a roztok se nasytí plynným chlorovodíkem. Směs se nechá stát při teplotě místnosti přes noc, načež se znovu nasytí plynným chlorovodíkem a nechá se stát po dobu dalších 24 hodin. Roztok se prefiltruje a rozpouštědlo se z filtrátu odstraní za sníženého tlaku, čímž se získá zbytek, který se rozpustí v

nasyceném vodném roztoku uhličitanu sodného a extrahuje se dvakrát dichlormethanem. Organické fáze se spojí, vysuší se nad bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku, čímž se získá zbytek, který se chromatografuje na silikagelu elucí gradientem rozpouštědel 97:3 až 90:10, objemově, dichlormethanu a methanolu, čímž se získá sloučenina uvedená v názvu (2,0 g) ve formě oleje.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7,20-7,35 (5H, m), 6,90 (2H, s), 6,82 (1H, s), 3,80-3,90 (2H, q), 3,43 (2H, s), 2,50-2,63 (4H, m), 2,20-2,40 (10H, m), 1,92-2,08 (2H, m), 0,95-1,03 (3H, t) ppm.

Příprava 10

4-(3,5-dimethylfenyl)-4-(2-hydroxyethyl)-N-benzylpiperidin



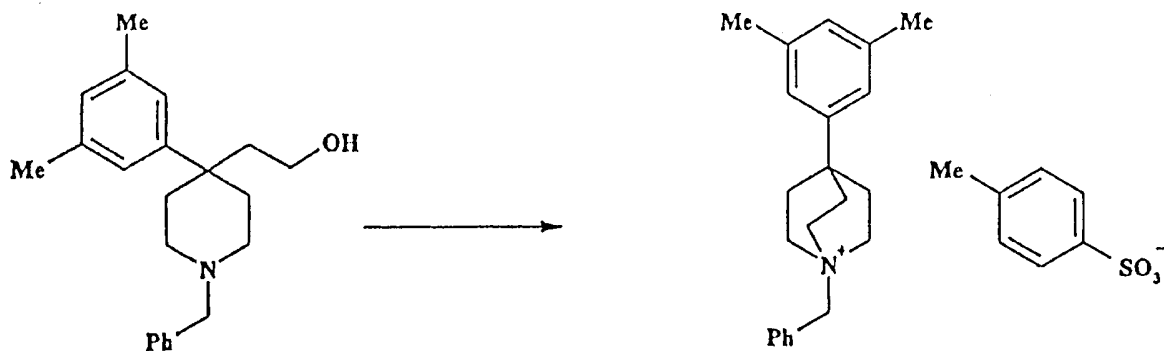
Ethyl-2-(1-benzyl-4-(3,5-dimethylfenyl)piperidin-4-yl)-ethanoát (2,0 g) (viz příprava 9) se rozpustí v bezvodém diethyletheru (50 ml), ochladí se v lázni s ledem a po částech se přidává lithiualuminiumhydrid (0,21 g). Směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 45 minut, opatrně se přidá voda (0,3 ml) a potom 2 N vodný roztok hydroxidu sodného (0,3 ml) a dále voda (0,6 ml). Směs se míchá po dobu 20 minut a vzniklá zrnitá sraženina se odstraní filtrací a promyje se diethyletherem. Rozpouštědlo se z filtrátu odstraní za sníženého tlaku, čímž se získá pevná látka, která se rozpustí v dichlormethanu, vysuší se nad bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se znovu

odstraní za sníženého tlaku, čímž se získá 4-(3,5-dimethylfenyl)-4-(2-hydroxyethyl)-N-benzylpiperidin (1,67 g) ve formě oleje.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7,20-7,35 (5H, m), 6,90 (2H, s), 6,83 (1H, s), 3,32-3,43 (4H, m), 2,54-2,64 (2H, m), 2,13-2,37 (11H, m), 1,80-1,90 (4H, m) ppm.

Příprava 11

4-(3,5-dimethylfenyl)-N-benzylchinuklidinium-4-methylfenyl-sulfonát



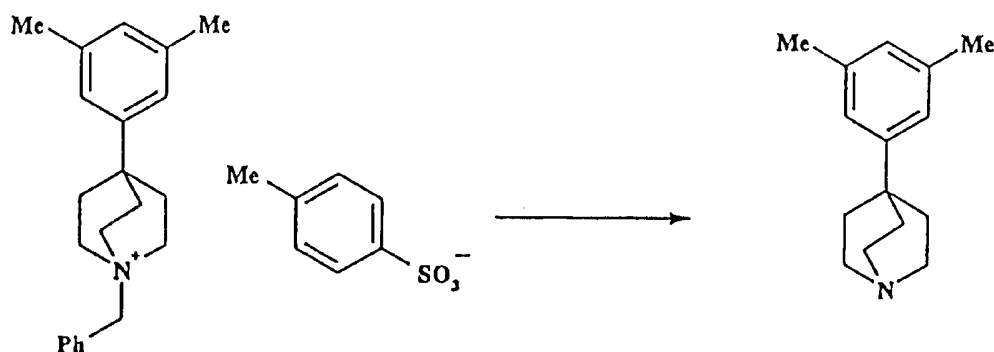
4-(3,5-dimethylfenyl)-4-(2-hydroxyethyl)-N-benzylpiperidin (1,6 g) (viz příprava 10) se rozpustí v pyridinu (10 ml), ochladí se v lázni s ledem a během 10 minut se ve 4 částech přidává 4-methylfenylsulfonylchlorid (1,0 g). Směs se nechá při teplotě 0 °C po dobu 16 hodin, načež se rozpouštědlo odstraní za sníženého tlaku. Zbytek se suspenduje v 10% hmot./hmot. vodném roztoku uhličitanu draselného (30 ml) a extrahuje se toluenem (50 ml). Organická fáze se promyje 10% hmot./hmot. vodným roztokem uhličitanu draselného, vysuší se nad bezvodým uhličitanem draselným a přefiltruje se. Filtrát se odebere a objem se sníží na ~12 ml za sníženého tlaku, čímž se získá suspence, která se potom zahřívá na teplotu 90 °C po dobu 3 hodin, nechá se ochladit na teplotu místnosti a objem

se sníží na ~5 ml, kdy se produkt začíná z roztoku srážet. Přidá se diethylether (30 ml), sraženina se odfiltruje, promyje se diethyletherem a vysuší se, čímž se získá 4-(3,5-dimethylfenyl)-N-benzylchinuklidinium-4-methylfenylsulfonát (1,59 g) ve formě bílé pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7,96$ (2H, d), $7,58$ (2H, d), $7,30-7,40$ (3H, m), $7,16$ (2H, d), $6,96$ (1H, s), $6,75$ (2H, s), $4,86$ (2H, d), $3,72-3,82$ (6H, m), $2,34$ (3H, s), $2,25$ (6H, s), $2,05-2,12$ (6H, m) ppm.

Příprava 12

4-(3,5-dimethylfenyl)chinuklidin



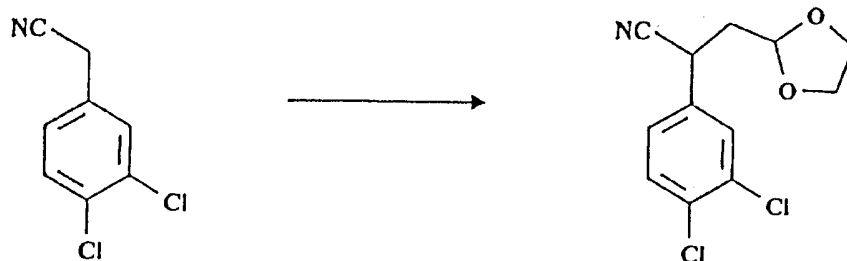
4-(3,5-dimethylfenyl)-N-benzylchinuklidinium-4-methylfenylsulfonát (1,4 g) (viz příprava 11) se rozpustí v methanolu (14 ml), přidá se 10% hmot./hmot. palladium na uhlí (0,2 g) a směs se hydrogenuje po dobu 40 hodin za tlaku 345 kPa. Směs se potom přefiltruje přes krátkou kolonu Arbacelu (obchodní známka) a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku, čímž se získá zbytek. Ten se rozdělí mezi diethylether a 1 N vodný roztok hydroxidu sodného. Dvě fáze se rozdělí a vodná fáze se extrahuje dvakrát diethyletherem. Organické fáze se spojí a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku. Vzniklý zbytek se rozpustí v ethylacetátu a roztok se promyje roztokem chloridu sodného a potom se vysuší nad bezvodým

síranem sodným. Rozpouštědlo se znovu odstraní za sníženého tlaku, čímž se získá 4-(3,5-dimethylfenyl)chinuklidin (0,59 g) ve formě bílé pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 6,89$ (2H, s), $6,83$ (1H, s), $2,95-3,05$ (6H, m), $2,33$ (6H, s), $1,70-1,81$ (6H, m) ppm.

Příprava 13

2-(3,4-dichlorfenyl)-3-(1,3-dioxolan-2-yl)propanitril



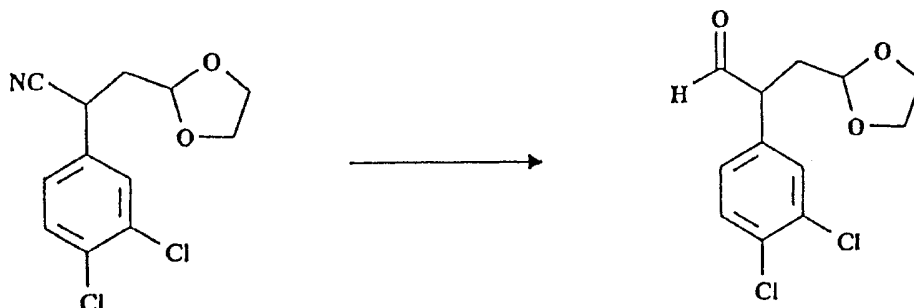
Hydrid sodný (60% hmot./hmot. disperse v minerálním oleji) (4,73 g) se suspenduje v tetrahydrofuranu (70 ml) v atmosféře dusíku a směs se ochladí v lázni s ledem. Během 35 minut se po kapkách přidává roztok 3,4-dichlorfenylacetonitrilu (20 g) v tetrahydrofuranu (80 ml), směs se nechá ohřát na teplotu místnosti a potom se nechá míchat po dobu 16 hodin. Přidá se 2-brommethyl-1,3-dioxolan (19,71 g) a tetra-n-butylamoniumjodid (2 g) a vzniklá směs se zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu 4 hodin. Směs se ochladí a rozdělí se mezi ethylacetát a vodu. Organická vrstva se oddělí a promyje se roztokem chloridu sodného. Organická rozpouštědla se odstraní za sníženého tlaku, čímž se získá hnědý olej, který se chromatografuje na silikagelu za použití 80:20, objemově, ethylacetátu a hexanu jako elučního činidla, čímž se získá produkt jako oranžový mobilní olej. Tento olej se rozpustí v methanolu, ochladí se v ledu a vzniklá sraženina se

odfiltruje, promyje se methanolem a vysuší se za sníženého tlaku, čímž se získá 2-(3,4-dichlorfenyl)-3-(1,3-dioxolan-2-yl)propannitril (15,8 g) ve formě bílé pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7,40\text{--}7,50$ (2H, m), $7,20\text{--}7,25$ (1H, dd), $4,95$ (1H, dd), $3,82\text{--}4,05$ (5H, m), $2,30\text{--}2,40$ (1H, m), $2,05\text{--}2,15$ (1H, m) ppm.

Příprava 14

2-(3,4-dichlorfenyl)-3-(1,3-dioxolan-2-yl)propan-1-al

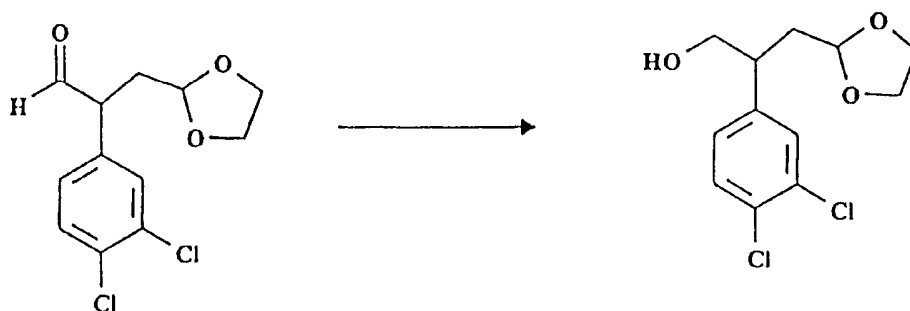


2-(3,4-dichlorfenyl)-3-(1,3-dioxolan-2-yl)propannitril (64 g) (viz příprava 13) se suspenduje v bezvodém toluenu (500 ml) a ochladí se v atmosféře dusíku na $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$. Během 50 minut se přidá diisobutylaluminiumhydrid (200 ml 1,5 M roztoku v toluenu), přičemž během této doby vznikne čirý roztok. Směs se míchá při teplotě $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ po dobu dalších 30 minut a potom se nechá pomalu ohřát na $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Opatrně se přidá voda (24 ml) (exotermická reakce), načež se směs naleje do 15% (hmotnostně) vodného roztoku kyseliny citronové (1800 ml). Přidá se toluen (100 ml) a směs se intenzivně míchá po dobu 1 hodiny. Vzniklá emulze se přefiltruje přes krátkou kolonu Arbacelu (obchodní známka), čímž se získají dvě čiré fáze, které se rozdělí. Organická fáze se promyje roztokem chloridu sodného, vysuší se nad bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku, čímž se získá 2-(3,4-dichlorfenyl)-3-(1,3-dioxolan-2-yl)propan-1-al ve formě žlutého oleje (53,5 g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 9,90$ (1H, s), 7,10-7,50 (3H, m), 4,89 (1H, t), 3,70-4,00 (5H, m), 1,45-1,55 (1H, t), 2,20-2,10 (1H, m) ppm.

Příprava 15

2-(3,4-dichlorfenyl)-3-(1,3-dioxolan-2-yl)propan-1-ol



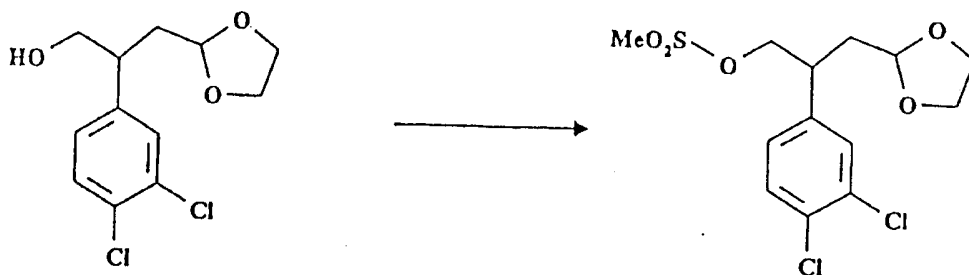
Během 40 minut se k ledem chlazenému roztoku 2-(3,4-dichlorfenyl)-3-(1,3-dioxolan-2-yl)propan-1-alu (53,5 g) (viz příprava 14) v ethanolu (300 ml) přidá ve dvou částech borohydrid sodný (5 g). Směs se míchá dalších 30 minut, načež se rozpouštědlo odstraní za sníženého tlaku, čímž se získá zbytek. Ten se suspenduje ve vodě (200 ml), ochladí se na teplotu 0 °C a směs se okyselí ($\text{pH} < 6$) ledovou kyselinou octovou. Přidá se dichlormethan a vodná fáze se zalkalísuje ($\text{pH} > 8$) přidáním pevného uhličitanu sodného. Přidá se další množství dichlormethanu (200 ml) a organická a vodná fáze se rozdělí. Vodná fáze se dále extrahuje dichlormethanem (200 ml). Organické fáze se spojí, promyjí se roztokem chloridu sodného, vysuší se nad bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku, čímž se získá 2-(3,4-dichlor-

fenyl)-3-(1,3-dioxolan-2-yl)propan-1-ol (54,6 g) ve formě žlutého oleje.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7,30-7,45$ (2H, m), 7,09 (1H, dd), 4,79 (1H, t), 3,70-4,00 (6H, m), 2,97-3,08 (1H, m), 1,96-2,09 (3H, m) ppm.

Příprava 16

1-methansulfonyloxy-2-(3,4-dichlorfenyl)-3-(1,3-dioxolan-2-yl)propan

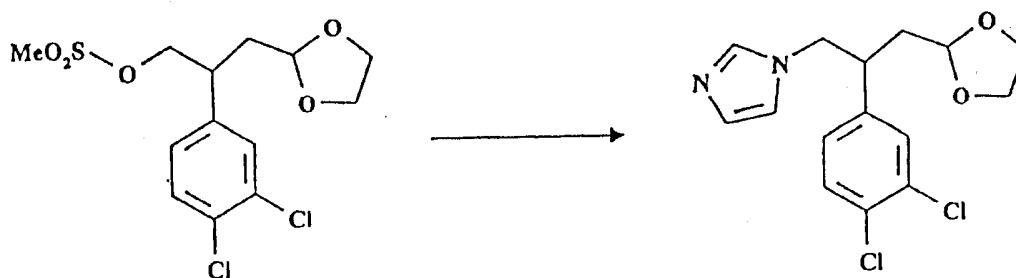


Methansulfonylchlorid (5,5 g) se přidá během 10 minut k ledem chlazenému roztoku 2-(3,4-dichlorfenyl)-3-(1,3-dioxolan-2-yl)propan-1-olu (12 g) (viz příprava 15) a triethylaminu (5,7 g) v dichlormethanu (100 ml). Směs se míchá po dobu 30 minut, načež se přidá další dichlormethan (50 ml). Roztok se potom promyje postupně vodou (3 x 50 ml) a roztokem chloridu sodného (50 ml), načež se vysuší nad bezvodým síranem sodným. Odstraněním rozpouštědla za sníženého tlaku se získá 1-methansulfonyloxy-2-(3,4-dichlorfenyl)-3-(1,3-dioxolan-2-yl)propan ve formě žlutého oleje (15,6 g), který stáním ztuhne.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7,41$ (1H, d), 7,34 (1H, d), 7,10 (1H, dd), 4,75 (1H, t), 4,26-4,43 (2H, m), 3,90-4,00 (2H, m), 3,80-3,87 (2H, m), 3,30 (1H, m), 2,90 (3H, s), 2,00-2,10 (2H, m) ppm.

Příprava 17

1-(imidazol-1-yl)-2-(3,4-dichlorfenyl)-3-(1,3-dioxolan-2-yl)-propan

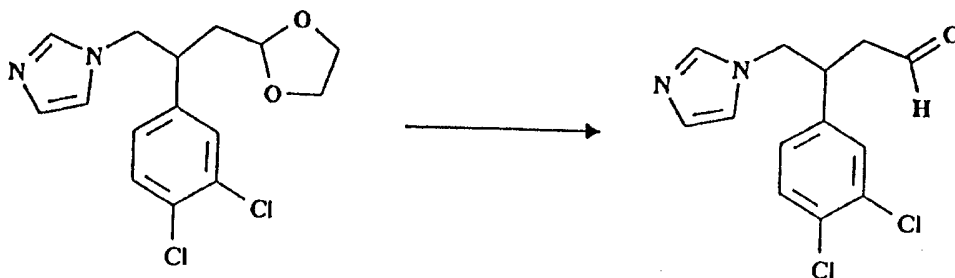


1-methansulfonyloxy-2-(3,4-dichlorfenyl)-3-(1,3-dioxolan-2-yl)propan (15,5 g) (viz příprava 16) a imidazol (9 g) se rozpustí v bezvodém acetonitrilu (100 ml) a směs se zahřívá k varu po dobu 90 hodin. Rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku, zbytek se rozpustí v dichlormethanu (100 ml) a rozpouštědlo se znovu odstraní za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí v dichlormethanu (300 ml) a promyje se dostatečným množstvím vodného roztoku uhličitanu sodného, aby pH vodné fáze bylo 14. Dvě fáze se rozdělí a vodná fáze se extrahuje dichlormethanem (100 ml). Organické fáze se potom spojí a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku, čímž se získá zbytek, který se chromatografuje na silikagelu, elucí gradientem rozpouštědel 99:1 až 95:5, objemově, dichlormethanu a methanolu, čímž se získá 1-(imidazol-1-yl)-2-(3,4-dichlorfenyl)-3-(1,3-dioxolan-2-yl)propan (11,1 g) ve formě oranžového oleje.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 6,95-7,40 (4H, m), 6,85 (1H, dd), 6,69 (1H, s), 4,69 (1H, m), 4,15-4,25 (1H, m), 3,70-4,10 (5H, m), 3,15-3,25 (1H, m), 1,90-2,10 (2H, m) ppm.

Příprava 18

3-(3,4-dichlorfenyl)-4-(imidazol-1-yl)butan-1-al

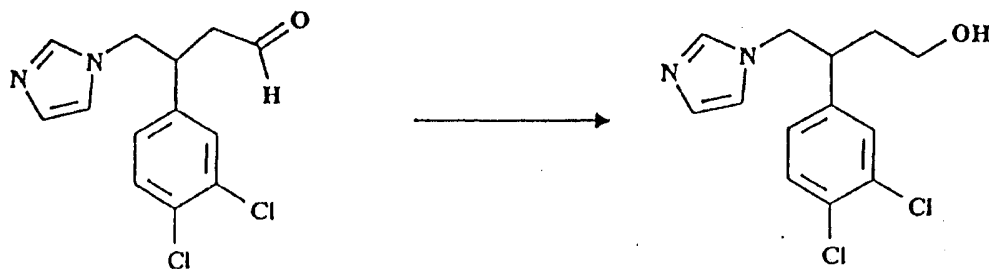


K ledem chlazenému roztoku 1-(imidazol-1-yl)-2-(3,4-dichlorfenyl)-3-(1,3-dioxolan-2-yl)propanu (11 g) (viz příprava 17) v tetrahydrofuranu (100 ml) se přidá 5 N vodný roztok kyseliny chlorovodíkové. Směs se nechá pomalu ohřát na teplotu místnosti a potom se nechá stát po dobu 24 hodin. Tetrahydrofuran se odstraní za sníženého tlaku a kyselá fáze se extrahuje dichlormethanem (2 x 100 ml). Organické fáze se spojí, promyjí se roztokem chloridu sodného a vysuší se nad bezvodým síranem sodným. Rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku, čímž se získá surový produkt, který se chromatografuje na silikagelu elucí gradientem rozpouštědel 97,5:2,5 až 95:5, objemově, dichlormethanu a methanolu, čímž se získá 3-(3,4-dichlorfenyl)-4-(imidazol-1-yl)butan-1-al (4,4 g) ve formě viskosního oleje.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 9,70 (1H, s), 7,38 (1H, d), 7,20-7,30 (2H, m), 7,01 (1H, s), 6,89 (1H, dd), 6,71 (1H, s), 4,00-4,22 (2H, m), 3,60 (1H, m), 2,72-2,92 (2H, m) ppm.

Příprava 19

3-(3,4-dichlorfenyl)-4-(imidazol-1-yl)butan-1-ol

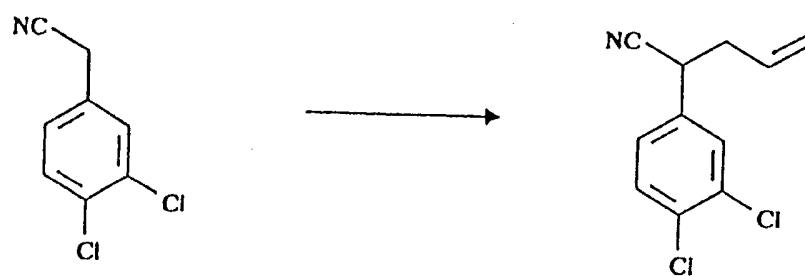


Během 5 minut se přidá borohydrid sodný (0,52 g) ve třech dávkách k ledem chlazenému roztoku 3-(3,4-dichlorfenyl)-4-(imidazol-1-yl)butan-1-alu (3,3 g) (viz příprava 18) v ethanolu (25 ml). Směs se míchá po další hodinu a potom se rozpouštědlo odstraní za sníženého tlaku, čímž se získá zbytek. Tento zbytek se potom suspenduje ve vodě (50 ml), ochladí se na 0 °C a směs se nejdříve okyselí 2 N vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové na pH 1 a potom se zalkalísuje na pH 14 přidáním pevného uhličitanu sodného, načež se extrahuje ethylacetátem (3 x 200 ml). Organické fáze se spojí, vysuší se nad bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku, čímž se získá 3-(3,4-dichlorfenyl)-4-(imidazol-1-yl)butan-1-ol (2,84 g) ve formě krémové pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7,35 (1H, d), 7,15-7,30 (2H, m), 6,95 (1H, s), 6,89 (1H, d), 6,70 (1H, s), 4,00-4,25 (2H, m), 3,60-3,70 (1H, m), 3,40-3,50 (1H, m), 3,15-3,30 (1H, m), 2,10 (1H, široký s), 1,75-2,00 (2H, m) ppm.

Příprava 20

4-kyan-4-(3,4-dichlorfenyl)-but-1-en

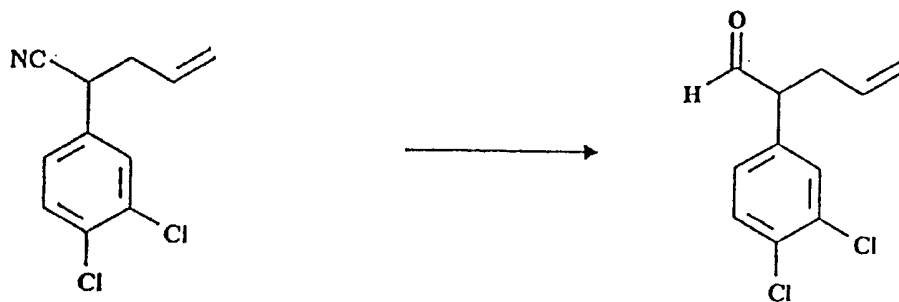


3,4-dichlorofenylacetonitril (80 g) se rozpustí v bezvodém tetrahydrofuranu (800 ml) v atmosféře dusíku, ochladí se na teplotu $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ a přidá se lithiumpdiisopropylamid (320 ml 1,5 M roztoku v cyklohexanu). Směs se míchá při teplotě $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ po dobu 30 minut, během 15 minut se přidá allylbromid (63 g) a směs se míchá po dobu dalších 30 minut. Potom se přidá 2 N vodný roztok kyseliny chlorovodíkové (600 ml) a směs se extrahuje dvakrát diethyletherem. Organické extrakty se spojí a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku. Vzniklý zbytek se rozpustí v dichlormethanu, vysuší se nad bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku, čímž se získá červený mobilní olej. Ten se chromatografuje na silikagelu elucí směsí 4:1, objemově, hexanu a dichlormethanu, čímž se získá 4-kyan-4-(3,4-dichlorfenyl)-but-1-en ve formě oleje.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7,40\text{--}7,51$ (2H, m), $7,14\text{--}7,21$ (1H, m), $5,70\text{--}5,95$ (1H, m), $5,13\text{--}5,27$ (2H, m), $3,84$ (1H, t), $2,56\text{--}2,70$ (2H, m) ppm.

Příprava 21

4-(3,4-dichlorfenyl)-4-formylbut-1-en

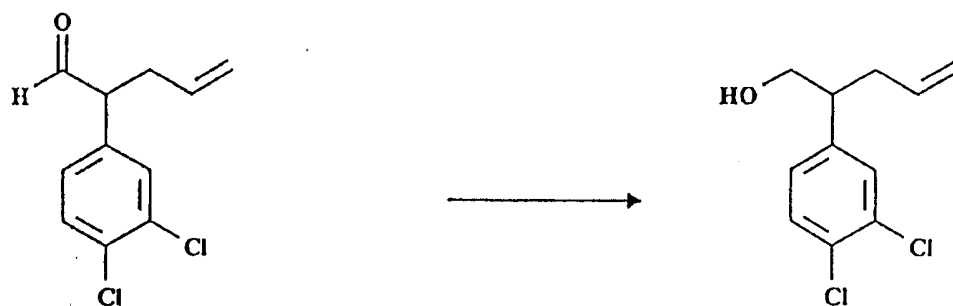


4-kyan-4-(3,4-dichlorofenyl)but-1-en (13 g) (viz příprava 20) se rozpustí v bezvodém toluenu (100 ml) a ochladí se na teplotu $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ v atmosféře dusíku. K roztoku se během 30 minut přidá diisobutylaluminiumhydrid (50 ml 1,5 M roztoku v toluenu), směs se míchá při teplotě $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ po dobu dalších 30 minut a potom se nechá pomalu ohřát na $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$. Opatrně se přidá voda (6 ml) (exotermická reakce), načež se směs naleje do 15% (hmotnostně) vodného roztoku kyseliny citronové (500 ml), potom se přidá další toluen (300 ml) a intenzivně se míchá po dobu 30 minut. Dvě fáze se rozdělí, organická fáze se promyje roztokem chloridu sodného, vysuší se nad bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku, čímž se získá 4-(3,4-dichlorofenyl)-4-formylbut-1-en ve formě oleje (14 g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 9,68$ (1H, s), $7,48$ (1H, d), $7,31$ (1H, s), $7,03$ (1H, d), $5,61\text{--}5,77$ (1H, m), $4,94\text{--}5,13$ (2H, m), $3,56\text{--}3,65$ (1H, m), $2,77\text{--}2,91$ (1H, m), $2,40\text{--}2,54$ (1H, m) ppm.

Příprava 22

4-(3,4-dichlorofenyl)-5-hydroxypent-1-en

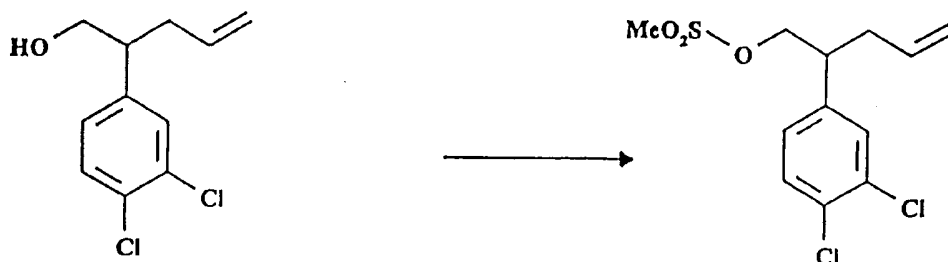


Během 10 minut se přidá borohydrid sodný (2,2 g) ve čtyřech podílech k ledem chlazenému roztoku 4-(3,4-dichlorfenyl)-4-formylbut-1-enu (13 g) (viz příprava 21) v ethanolu (100 ml). Směs se míchá po dobu dalších 30 minut, načež se rozpouštědlo odstraní za sníženého tlaku, čímž se získá zbytek. Ten se suspenduje ve vodě (50 ml), ochladí se na 0 °C a směs se okyselí (pH<6) 2 N vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové. Směs se extrahuje třikrát dichlormethanem, organické fáze se spojí a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku. Potom se přidá dichlormethan (200 ml), směs se míchá a přefiltruje se a rozpouštědlo se z filtrátu odstraní za sníženého tlaku, čímž se získá olej. Tento olej se chromatografuje na silikagelu elucí dichlormethanem, čímž se získá 4-(3,4-dichlorfenyl)-5-hydroxypent-1-en (7 g) ve formě oranžového oleje.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7,24-7,45 (2H, m), 7,06 (1H, dd), 5,61-5,75 (1H, m), 4,96-5,10 (2H, m), 3,70-3,90 (2H, m), 2,80-2,91 (1H, m), 2,30-2,55 (2H, m), 1,32 (1H, t) ppm.

Příprava 23

4-(3,4-dichlorfenyl)-5-(methansulfonyloxy)pent-1-en



K ledem chlazenému roztoku 4-(3,4-dichlorfenyl)-5-hydroxypent-1-enu (4,3 g) (viz příprava 22) a triethylaminu (2,5 g) v dichlormethanu (50 ml) se během 10 minut přidá roztok

methansulfonylchloridu (2,3 g) v dichlormethanu (10 ml). Směs se míchá po dobu dalších 30 minut, načež se promyje postupně vodou (3 x 25 ml) a roztokem chloridu sodného (25 ml) a potom se vysuší nad bezvodým síranem sodným. Odstraněním rozpouštědla za sníženého tlaku se získá 4-(3,4-dichlorfenyl)-5-(methansulfonyloxy)pent-1-en (5,4 g) ve formě oleje.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7,42 (1H, d), 7,30 (1H, s), 7,04 (1H, dd), 5,56-5,72 (1H, m), 5,01-5,10 (2H, m), 4,22-4,39 (2H, m), 3,05-3,05 (1H, m), 2,88 (3H, s), 2,33-2,60 (2H, m) ppm.

Příprava 24

4-(3,4-dichlorfenyl)-5-(imidazol-1-yl)pent-1-en (a jeho hydrochloridová sůl)



4-(3,4-dichlorfenyl)-5-(methansulfonyloxy)pent-1-en (5,4 g) (viz příprava 23) a imidazol (3,6 g) se rozpustí v bezvodém acetonitrilu (40 ml) a směs se zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu 100 hodin. Rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku, zbytek se rozpustí v dichlormethanu a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí v dichlormethanu (100 ml) a promyje se dostatečným množstvím vodného roztoku uhličitanu sodného, až vodná fáze dosáhne pH 14. Dvě fáze se rozdělí a vodná fáze se extrahuje dichlormethanem (100 ml). Organické fáze se spojí a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku, čímž se získá zbytek, který se chromatografuje na silikagelu elucí gradientem rozpouštědel 100:0 až 98:2, objemově, dichlormethanu a methanolu, čímž se získá 4-(3,4-dichlor-

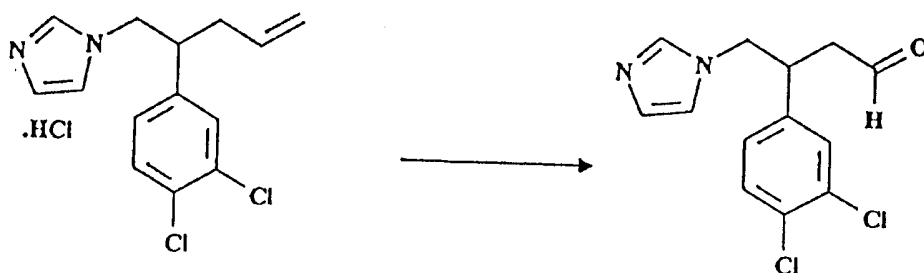
fenyl)-5-(imidazol-1-yl)pent-1-en (3,45 g) ve formě oranžového oleje.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7,35 (1H, d), 7,15-7,30 (2H, m), 6,99 (1H, s), 6,84 (1H, d), 6,69 (1H, s), 5,55-5,70 (1H, m), 5,07 (2H, d), 3,95-4,22 (2H, m), 2,95-3,10 (1H, m), 2,32-2,45 (2H, m) ppm.

Hydrochloridová sůl se připraví rozpuštěním volné base v dichlormethanu, zpracováním roztoku plynným chlorovodíkem a odstraněním rozpouštědla za sníženého tlaku, čímž se získá 4-(3,4-dichlorfenyl)-5-(imidazol-1-yl)pent-1-en-hydrochlorid ve formě pěny.

Příprava 25 (alternativní způsob k přípravě 18)

3-(3,4-dichlorfenyl)-4-(imidazol-1-yl)butan-1-al



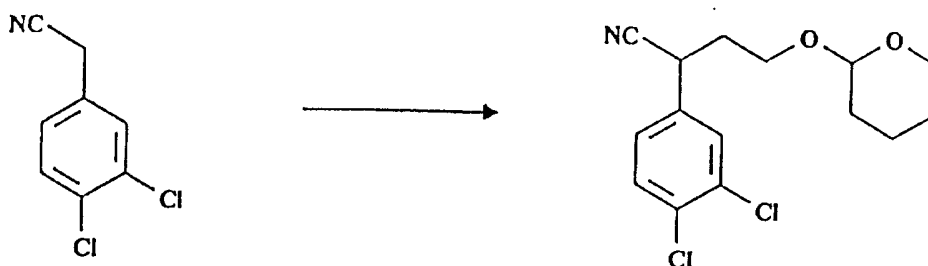
4-(3,4-dichlorfenyl)-5-(imidazol-1-yl)pent-1-en-hydrochlorid (3,6 g) (viz příprava 24) se rozpustí ve směsi acetonitrilu (50 ml) a vody (20 ml) a přidá se oxid osmičelý (4 ml 0,05 M roztoku v toluenu). Směs se míchá po dobu 30 minut, přidá se jodistan sodný (5,3 g) a v míchání se pokračuje po dobu 2 hodin. Přidá se další podíl acetonitrilu (20 ml) a v míchání se pokračuje po dobu 16 hodin, načež se odstraní organické rozpouštědlo za sníženého tlaku, čímž se získá vodná suspence. Ta se zalkalísuje na $\text{pH} > 7$ přidáním pevného uhličitanu sodného. Směs se potom extrahuje dichlormethanem, organická fáze se vysuší nad bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku, čímž se

získá tmavý olej, který se chromatografuje na silikagelu elucí gradientem rozpouštědel 98:2 až 92,5:7,5, objemově, dichlormethanu a methanolu, čímž se získá 3-(3,4-dichlorfenyl)-4-(imidazol-1-yl)butan-1-al (2,28 g) ve formě bezbarvého viskosního oleje.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 9,70 (1H, s), 7,38 (1H, d), 7,20-7,30 (2H, m), 7,01 (1H, s), 6,89 (1H, dd), 6,71 (1H, s), 4,00-4,22 (2H, m), 3,60 (1H, m), 2,72-2,92 (2H, m) ppm.

Příprava 26

2-(3,4-dichlorfenyl)-4-(tetrahydropyran-2-yloxy)butannitril



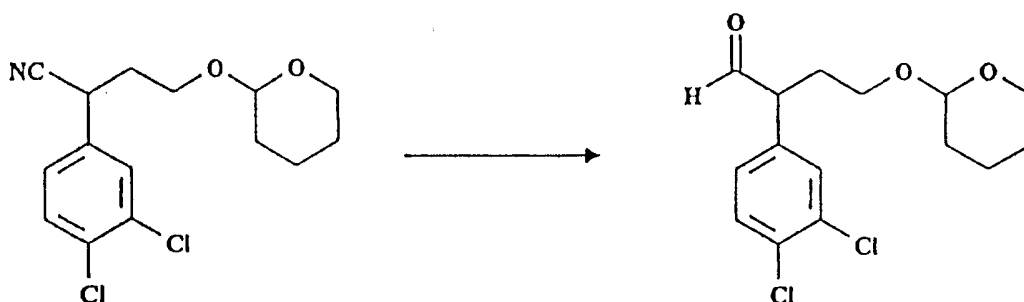
Ke směsi hydridu sodného (60% hmot./hmot. disperse v minerálním oleji) (19,24 g) a bezvodého tetrahydrofuranu (450 ml) se v atmosféře dusíku při teplotě 0 °C přidává během 40 minut po kapkách roztok 3,4-dichlorfenylacetonitrilu (89,5 g) v bezvodém tetrahydrofuranu (450 ml). Po dalších 30 minutách se přidá roztok 2-(2-bromethoxy)tetrahydropyranu (100 g) v bezvodém tetrahydrofuranu (100 ml). Směs se nechá ohřát na teplotu místnosti a potom se míchá po dobu 14 hodin. Přidá se 30% hmot./hmot. vodný roztok chloridu amonného (500 ml) a směs se extrahuje diethyletherem (2 x 400 ml). Organické extrakty se spojí, promyjí se vodou (2 x 400 ml), vysuší se nad bezvodým síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku. Zbytek se chromatografuje na silikagelu elucí gradientem rozpouštědel 1:9 až 1:1, objemově, diethyletheru a hexanu, čímž se získá 2-(3,4-dichlorfenyl)-4-(tetrahydropyran-

-2-yloxy)-butannitril (51 g) ve formě oleje a ve formě směsi diastereoisomerů.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (směs 2 diastereoisomerů): $\delta = 7,25-7,50$ (2H, m), 7,20-7,25 (1H, m), 4,50-4,60 (1H, m), 4,00-4,10 (1H, m), 2,80-2,95 (2H, m), 2,40-2,65 (2H, m), 2,05-2,30 (2H, m), 1,50-1,90 (6H, m) ppm.

Příprava 27

2-(3,4-dichlorfenyl)-4-(tetrahydropyran-2-yloxy)butan-1-al



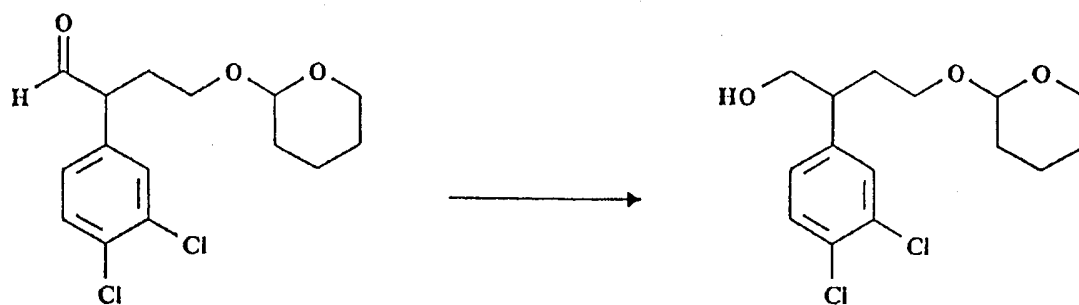
2-(3,4-dichlorfenyl)-4-(tetrahydropyran-2-yloxy)butan-nitril (20,2 g) (viz příprava 26) se rozpustí v bezvodém toluenu (300 ml) a ochladí se na teplotu $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ v atmosféře dusíku. Potom se po kapkách přidává diisobutylaluminiumhydrid (85,6 ml 1,0 M roztoku v toluenu). Směs se míchá při teplotě $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ po dobu 1,5 hodiny a potom se nechá pomalu ohřát na teplotu $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$. Opatrně se přidá voda (100 ml) a nasycený vodný roztok chloridu amonného (50 ml) (exotermická reakce) a směs se nechá ohřát na $10\text{ }^{\circ}\text{C}$, načež se přidá další voda (100 ml) a nasycený vodný roztok chloridu amonného (50 ml). Přidá se 10% hmot./hmot. vodný roztok Rochellovy soli (vinan sodnodraselný-tetrahydrát) (400 ml) a směs se extrahuje diethyletherem. Organická fáze se vysuší nad bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku, čímž se získá surový produkt. Ten se chromatografuje na silikagelu

elucí směsí 98:2, objemově, dichlormethanu a methanolu, čímž se získá 2-(3,4-dichlorfenyl)-4-(tetrahydropyran-2-yloxy)butan-1-ol (17,02 g) ve formě žlutého oleje a jako směs diastereoisomerů.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (směs dvou diastereoisomerů): $\delta = 9,70$ (1H, s), 7,44 (1H, d), 7,32 (1H, m), 7,06 (1H, m), 4,55 (0,5H, t), 4,46 (0,5H, t), 3,20-3,90 (6H, m), 2,35-2,50 (1H, m), 1,45-2,00 (6H, m) ppm.

Příprava 28

2-(3,4-dichlorfenyl)-4-(tetrahydropyran-2-yloxy)butan-1-ol

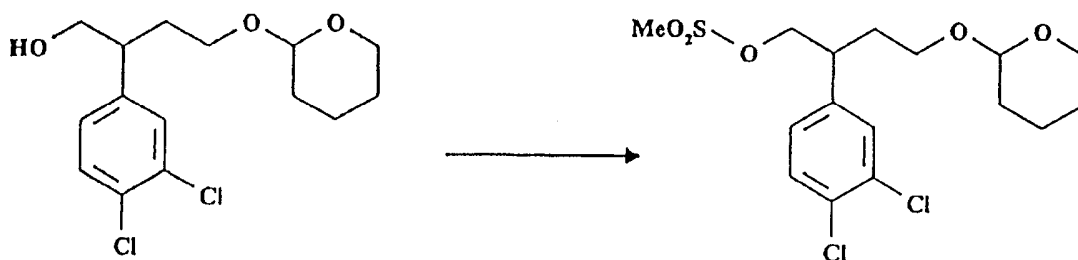


Borohydrid sodný (2,03 g) se přidá po částech k roztoku 2-(3,4-dichlorfenyl)-4-(tetrahydropyran-2-yloxy)butan-1-olu (17,02 g) (viz příprava 27) v 2-propanolu (250 ml). Směs se míchá při teplotě místnosti přes noc a opatrně se přidá ledová kyselina octová (4 ml) a potom voda (2 ml). Rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku, čímž se získá zbytek, který se rozpustí v dichlormethanu a promyje se postupně vodou, zředěným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a roztokem chloridu sodného. Roztok se vysuší nad bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku. Surový produkt se chromatografuje na silikagelu elucí směsí 1:1, objemově, ethylacetátu a hexanu, čímž se získá 2-(3,4-dichlorfenyl)-4-(tetrahydropyran-2-yloxy)butan-1-ol (14,7 g) ve formě bezbarvého oleje a jako směs diastereoisomerů.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (směs dvou diastereoisomerů): $\delta = 7,30\text{--}7,40$ (2H, m), 7,09 (1H, d), 4,55 (0,5H, t), 4,46 (0,5H, t), 3,24–3,82 (6H, m), 2,90–3,00 (1H, m), 1,45–2,10 (9H, m) ppm.

Příprava 29

1-methansulfonyloxy-2-(3,4-dichlorfenyl)-4-(tetrahydropyran-2-yloxy)butan

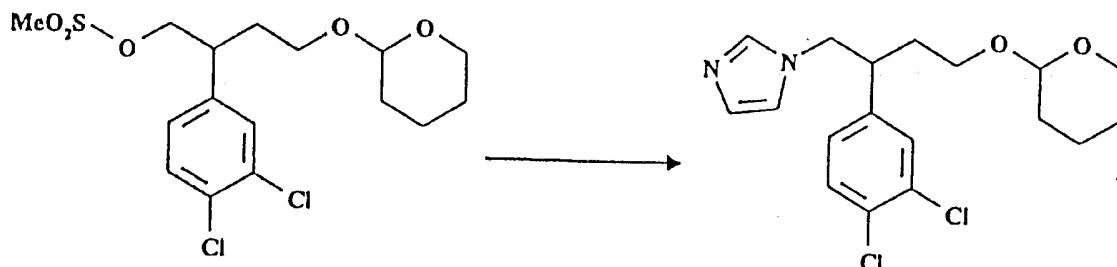


Methansulfonylchlorid (2,4 ml) se přidává po kapkách k ledem chlazenému roztoku 2-(3,4-dichlorfenyl)-4-(tetrahydropyran-2-yloxy)butan-1-olu (8,13 g) (viz příprava 28) a triethylaminu (5,32 ml) v dichlormethanu (100 ml) v atmosféře dusíku. Směs se míchá po dobu 10 minut při teplotě 0 °C a potom 90 minut při teplotě místnosti, načež se promyje dvakrát vodou. Organická fáze se oddělí, vysuší se nad bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku, čímž se získá surový produkt. Ten se chromatografuje na silikagelu elucí směsí 95:5, objemově, dichlormethanu a diethyletheru, čímž se získá 1-methansulfonyloxy-2-(3,4-dichlorfenyl)-4-(tetrahydropyran-2-yloxy)butan (8,85 g) ve formě žlutého oleje a jako směs diastereoisomerů.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (směs dvou diastereoisomerů): $\delta = 7,42$ (1H, d), 7,32 (1H, dd), 7,09 (1H, m), 4,30–4,50 (3H, m), 3,20–3,80 (5H, m), 2,89 (3H, s), 2,05–2,15 (1H, m), 1,50–1,95 (7H, m) ppm.

Příprava 30

1-(imidazol-1-yl)-2-(3,4-dichlorfenyl)-4-(tetrahydropyran-2-yloxy)butan

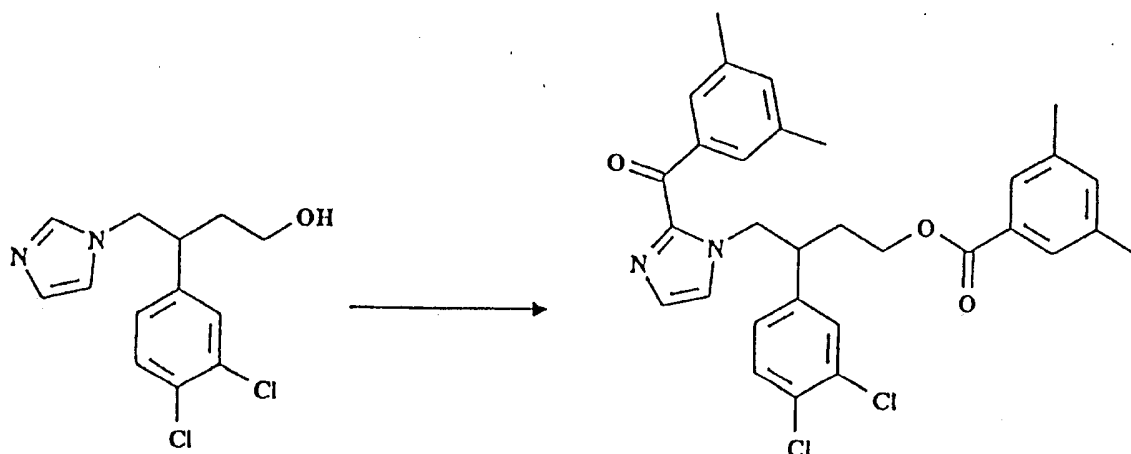


1-methansulfonyloxy-2-(3,4-dichlorfenyl)-4-(tetrahydropyran-2-yloxy)butan (10 g) (viz příprava 29), imidazol (2,07 g) a uhličitán draselný (7,65 g) se rozpustí v bezvodém acetonitrilu (50 ml) a zahřívá se k varu pod zpětným chladičem v atmosféře dusíku po dobu 3 dnů. Organické rozpouštědlo se potom odstraní za sníženého tlaku a vzniklá vodná suspence se rozdělí mezi dichlormethan a vodu. Organická fáze se oddělí, promyje se postupně vodou a roztokem chloridu sodného, vysuší se nad bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku. Surový produkt se chromatografuje na silikagelu elucí směsí 95:5, objemově, dichlormethanu a methanolu, čímž se získá 1-(imidazol-1-yl)-2-(3,4-dichlorfenyl)-4-(tetrahydropyran-2-yloxy)butan (3 g) ve formě oleje a jako směs diastereoisomerů.

¹H-NMR (CDCl₃) (směs dvou diastereoisomerů): δ = 7,35 (1H, d), 7,18-7,28 (2H, m), 6,99 (1H, s), 6,88 (1H, m), 6,69 (1H, s), 4,49 (0,5H, t), 4,40 (0,5H, t), 4,00-4,25 (2H, m), 3,10-3,85 (5H, m), 1,45-2,10 (8H, m) ppm.

Příprava 31

3-(3,4-dichlorfenyl)-4-[2-(3,5-dimethylbenzoyl)imidazol-1-yl]-butyl-3,4-dimethylbenzoát

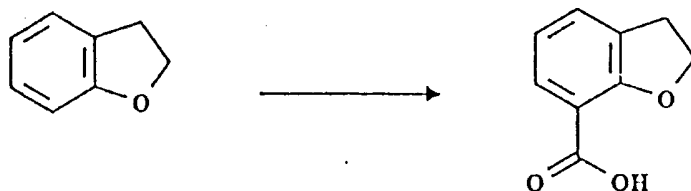


3,5-dimethylbenzoylchlorid (1,33 g) se přidává po kapkách k suspensi 3-(3,4-dichlorfenyl)-4-(imidazol-1-yl)butan-1-olu (0,75 g) (viz příprava 19) a triethylaminu (1,1 g) v bezvodém acetonitrilu (15 ml) a roztok se míchá při teplotě místnosti po dobu 120 hodin. Směs se potom smísí s vodou (30 ml) a dichlormethanem (50 ml), organická fáze se oddělí a promyje se postupně vodou a roztokem chloridu sodného. Rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku, čímž se získá zbytek, který se chromatografuje na silikagelu elucí gradientem rozpouštědel 100:0 až 99:1, objemově, dichlormethanu a methanolu, čímž se získá 3-(3,4-dichlorfenyl)-4-[2-(3,5-dimethylbenzoyl)imidazol-1-yl]butyl-3,5-dimethylbenzoát (0,94 g) ve formě žluté pěny.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7,69 (2H, s), 7,49 (2H, s), 7,10-7,27 (5H, m), 6,92 (1H, dd), 6,81 (1H, s), 4,76 (1H, dd), 4,51 (1H, dd), 4,10-4,30 (2H, m), 3,32 (1H, m), 2,35 (6H, s), 2,29 (6H, s), 2,19 (2H, m) ppm.

Příprava 32

2,3-dihydrobenzo[b]furan-7-ová kyselina



N,N,N',N'-tetramethylethylenediamin (38 ml) se rozpustí v hexanu (300 ml), ochladí se v lázni s ledem a přidá se n-butyllithium (100 ml 2,5 M roztoku v hexanu). Směs se míchá při teplotě 0 °C po dobu 15 minut, načež se během 30 minut po kapkách přidává 2,3-dihydrobenzo[b]furan (30 g). Směs se nechá ohřát na teplotu místnosti během 30 minut, míchá se při teplotě místnosti po dobu dalších 4 hodin, naleje se na nadbytek pevného oxidu uhličitého a nechá se stát po dobu 3 dnů, přičemž se během této doby rozpouštědlo odpaří. Zbytek se rozdělí mezi ethylacetát (1 l) a 4 N vodný roztok kyseliny chlorovodíkové (240 ml), vrstvy se rozdělí a vodná vrstva se extrahuje ethylacetátem (500 ml). Organické extrakty se spojí, vysuší se nad bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku. Zbytek se potom rozmělní s diethyletherem, čímž se získá 2,3-dihydro[b]furan-7-ová kyselina ve formě bílé pevné látky (21 g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7,75$ (1H, d), $7,31$ (1H, d), $6,88$ (1H, t), $4,69$ (2H, t), $3,20$ (2H, t) ppm.

Příprava 33

1,2,3,4-tetrahydro-5-naftoová kyselina

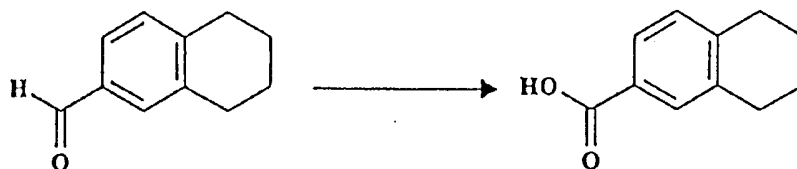


K roztoku 1-naftoové kyseliny (33,4 g) v ledové kyselině octové (150 ml) se přidá 10% hmot./hmot. palladium na uhlí (10 g), a směs se hydrogenuje za tlaku 345 kPa a teplotě 85 °C po dobu 4 dnů. Teplá směs se přefiltruje přes krátkou kolonu Arbacelu (obchodní známka) a sloupec se promyje ledovou kyselinou octovou (150 ml). K filtrátu se přidá voda (1,5 l) a vzniklá sraženina se odfiltruje a promyje se vodou. Sraženina se rozpustí v dichlormethanu, roztok se vysuší nad bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku, čímž se získá olej, který se překrystaluje z ethylacetátu, čímž se získá 1,2,3,4-tetrahydro-5-naftoová kyselina (2,94 g) ve formě bílé pevné látky (teplota tání 148 až 150 °C).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7,85 (1H, d), 7,28 (1H, d), 7,16 (1H, m), 3,15 (2H, široký s), 2,84 (2H, široký s), 1,72-1,90 (4H, m) ppm.

Příprava 34

1,2,3,4-tetrahydro-6-naftoová kyselina.



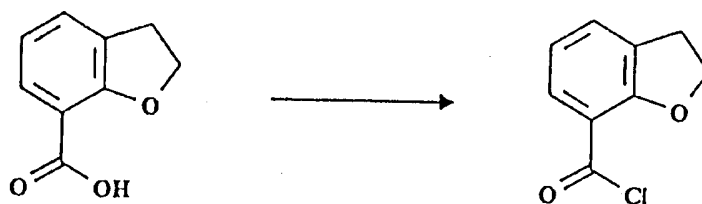
1,2,3,4-tetrahydro-6-naftaldehyd (2,0 g) se suspenduje v 0,5 M vodném roztoku hydroxidu sodného (125 ml), míchá se intenzivně a přidá se 70% hmot./hmot. roztok terc.butylhydroperoxidu ve vodě (10,3 ml). Směs se zahřívá na asi 70 °C po dobu 4 hodin a potom se nechá stát při teplotě místnosti po dobu 3 dnů. Přidá se další množství 70% hmot./hmot. roztoku terc.butylhydroperoxidu ve vodě (10 ml) a směs se zahřívá na asi 70 °C po dobu dalších 24 hodin. Směs se ochladí, přidá se diethylether (100 ml) a fáze se rozdělí. Vodná fáze se okyselí 2 N vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové na pH 1 a

extrahuje se diethyletherem (2 x 100 ml). Organické fáze se spojí, vysuší se nad bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku, čímž se získá zbytek, který se chromatografuje na silikagelu elucí gradientem rozpouštědel 1:1 až 1:0, objemově, diethyletheru a pentanu, čímž se získá 1,2,3,4-tetrahydro-6-naftoová kyselina (0,62 g) ve formě bílé pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7,78-7,86 (2H, m), 7,14 (1H, d), 2,78-2,87 (4H, široký s), 1,79-1,88 (4H, široký s) ppm.

Příprava 35

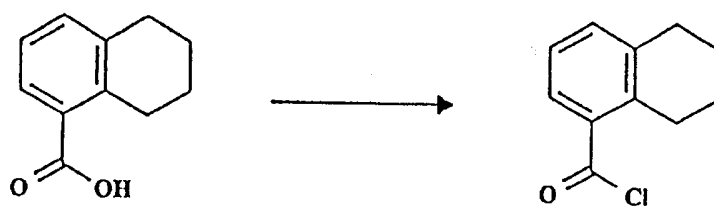
2,3-dihydrobenzo[b]furan-7-oylchlorid



2,3-dihydrobenzo[b]furan-7-ová kyselina (3 g) (viz příprava 32) se suspenduje v bezvodém dichlormethanu (30 ml) a přidá se oxalylchlorid (3,5 g) a potom dimethylformamid (3 kapky). Směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 2,5 hodiny, rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku, vzniklý zbytek se rozpustí v dichlormethanu a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku. Zbytek se znovu rozpustí v dichlormethanu a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku, čímž se získá 2,3-dihydrobenzo[b]furan-7-oylchlorid ve formě růžové pevné látky (3,3 g).

Příprava 36

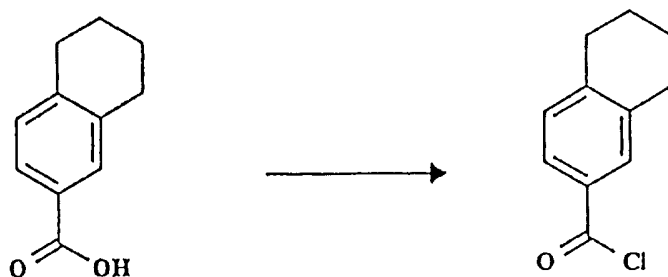
1,2,3,4-tetrahydro-5-naftoylchlorid



Tato sloučenina se připraví analogicky podle postupu použitého v přípravě 35 za použití 1,2,3,4-tetrahydro-5-naftové kyseliny (viz příprava 33) jako výchozí látky.

Příprava 37

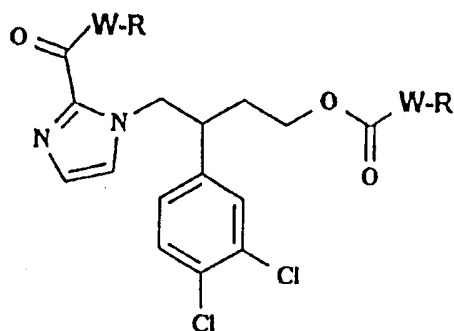
1,2,3,4-tetrahydro-6-naftoylchlorid



Tato sloučenina se připraví analogicky podle postupu použitého v přípravě 35 za použití 1,2,3,4-tetrahydro-6-naftové kyseliny (viz příprava 34) jako výchozí látky.

Přípravy 38 až 46

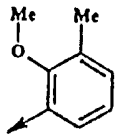
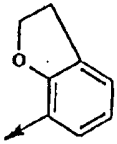
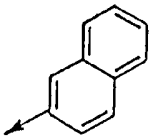
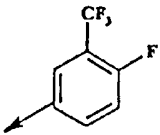
Sloučeniny následujících příprav shrnutých v tabulce 2, obecného vzorce

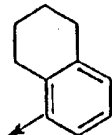
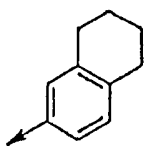
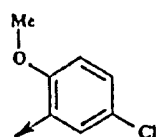


se připraví podobným způsobem jako v přípravě 31 za použití 3-(3,4-dichlorfenyl)-4-(imidazol-1-yl)butan-1-olu (viz příprava 19) a příslušného chloridu kyseliny jako výchozích látek.

Tabulka 2

příp. č.	výchozí chlorid kyseliny	R-W-	analytické údaje
38	2,3-di-methyl-benzoyl-chlorid		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} : \delta = 7,47 (1\text{H}, \text{d}) ; 7,33 (1\text{H}, \text{d}) , 7,22-7,29 (3\text{H}, \text{m}) , 6,96-7,15 (5\text{H}, \text{m}) , 6,82 (1\text{H}, \text{s}) , 4,83 (1\text{H}, \text{dd}) , 4,64 (1\text{H}, \text{dd}) , 4,27-4,36 (1\text{H}, \text{m}) , 4,09-4,20 (1\text{H}, \text{m}) , 3,32-3,44 (1\text{H}, \text{m}) , 2,41 (3\text{H}, \text{s}) , 2,31 (6\text{H}, \text{s}) , 2,15-2,25 (2\text{H}, \text{m}) , 2,15 (3\text{H}, \text{s}) \text{ ppm}$
39	2-tri-fluor-methoxy-benzoyl-chlorid		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} : \delta = 7,82 (1\text{H}, \text{d}) , 7,20-7,65 (9\text{H}, \text{m}) , 7,10 (1\text{H}, \text{s}) , 6,93 (1\text{H}, \text{dd}) , 6,79 (1\text{H}, \text{s}) , 4,86 (1\text{H}, \text{dd}) , 4,53 (1\text{H}, \text{dd}) , 4,30-4,42 (1\text{H}, \text{m}) , 4,12-4,28 (1\text{H}, \text{m}) , 3,28-3,42 (1\text{H}, \text{m}) , 2,10-2,30 (2\text{H}, \text{m}) \text{ ppm}$

40	2-methoxy-3-methyl-benzoyl-chlorid		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} : \delta = 7,48 (1\text{H}, \text{d}), 7,24 - 7,36 (4\text{H}, \text{m}), 7,18 (1\text{H}, \text{d}), 6,95 - 7,09 (4\text{H}, \text{m}), 6,80 (1\text{H}, \text{s}), 4,86 (1\text{H}, \text{dd}), 4,56 (1\text{H}, \text{dd}), 4,27 - 4,36 (1\text{H}, \text{m}), 4,10 - 4,22 (1\text{H}, \text{m}), 3,76 (3\text{H}, \text{s}), 3,66 (3\text{H}, \text{s}), 3,31 - 3,43 (1\text{H}, \text{m}), 2,30 (3\text{H}, \text{s}), 2,28 (3\text{H}, \text{s}), 2,08 - 2,18 (2\text{H}, \text{m}) \text{ ppm}$
41	viz přípr. č. 35		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} : \delta = 7,58 (1\text{H}, \text{d}), 7,50 (1\text{H}, \text{d}), 7,20 - 7,36 (4\text{H}, \text{m}), 7,08 (1\text{H}, \text{s}), 6,98 (1\text{H}, \text{d}), 6,72 - 6,90 (3\text{H}, \text{m}), 4,50 - 4,81 (6\text{H}, \text{m}), 4,27 - 4,38 (1\text{H}, \text{m}), 4,03 - 4,15 (1\text{H}, \text{m}), 3,35 - 3,49 (1\text{H}, \text{m}), 3,05 - 3,28 (4\text{H}, \text{m}), 2,04 - 2,23 (2\text{H}, \text{m}) \text{ ppm}$
42 (pozn (a))	2-naftoyl-chlorid		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} : \delta = 8,82 (1\text{H}, \text{s}), 8,46 (1\text{H}, \text{s}), 8,15 (1\text{H}, \text{d}), 7,74 - 7,99 (8\text{H}, \text{m}), 7,43 - 7,64 (4\text{H}, \text{m}), 7,26 (1\text{H}, \text{s}), 7,17 (1\text{H}, \text{s}), 6,98 (1\text{H}, \text{d}), 6,86 (1\text{H}, \text{s}), 4,89 (1\text{H}, \text{dd}), 4,58 (1\text{H}, \text{dd}), 4,39 - 4,48 (1\text{H}, \text{m}), 4,25 - 4,30 (1\text{H}, \text{m}), 3,42 - 3,52 (1\text{H}, \text{m}), 2,20 - 2,38 (2\text{H}, \text{m}) \text{ ppm}$
43 (pozn (b))	3-tri-fluor-methyl-4-fluor-benzoyl-chlorid		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} : \delta = 8,49 - 8,62 (2\text{H}, \text{m}), 8,20 (1\text{H}, \text{d}), 8,04 - 8,09 (1\text{H}, \text{m}), 7,12 - 7,32 (5\text{H}, \text{m}), 6,90 (1\text{H}, \text{d}), 6,82 (1\text{H}, \text{s}), 4,81 (1\text{H}, \text{dd}), 4,26 - 4,51 (3\text{H}, \text{m}), 3,29 - 3,40 (1\text{H}, \text{m}), 2,20 - 2,29 (2\text{H}, \text{m}) \text{ ppm}$

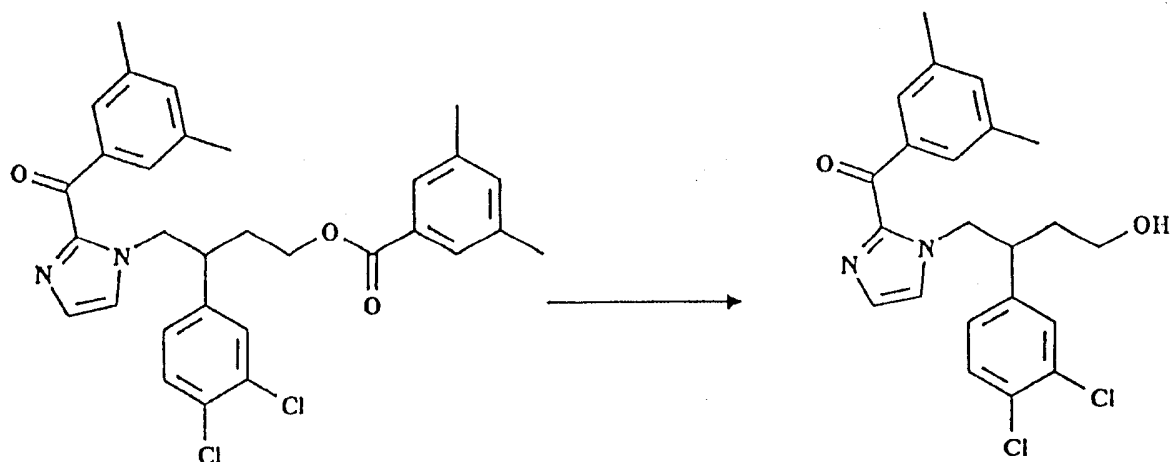
44 (pozn (a))	viz přípr. č. 36		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} : \delta = 7,50 (1\text{H}, \text{d}) , 6,95-7,38 (10\text{H}, \text{m}) , 4,83 (1\text{H}, \text{dd}) , 4,63 (1\text{H}, \text{m}) , 4,30-4,35 (1\text{H}, \text{m}) , 4,08-4,16 (1\text{H}, \text{m}) , 3,30-3,40 (1\text{H}, \text{m}) , 3,00 (2\text{H}, \text{široký s}) , 2,63-2,84 (6\text{H}, \text{m}) , 2,10-2,25 (2\text{H}, \text{m}) , 1,67-1,83 (8\text{H}, \text{m}) \text{ ppm}$
45 (pozn (c))	viz přípr. č. 37		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} : \delta = 7,79-7,88 (2\text{H}, \text{m}) , 7,52-7,62 (2\text{H}, \text{m}) , 7,01-7,34 (5\text{H}, \text{m}) , 6,90 (1\text{H}, \text{dd}) , 6,79 (1\text{H}, \text{s}) , 4,76 (1\text{H}, \text{dd}) , 4,51 (1\text{H}, \text{dd}) , 4,10-4,32 (2\text{H}, \text{m}) , 3,27-3,40 (1\text{H}, \text{m}) , 2,68-2,91 (8\text{H}, \text{m}) , 2,11-2,26 (2\text{H}, \text{m}) , 1,72-1,91 (8\text{H}, \text{m}) \text{ ppm}$
46	2-methoxy-5-chlor-benzoyl-chlorid		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} : \delta = 7,62 (1\text{H}, \text{s}) , 7,32-7,43 (4\text{H}, \text{m}) , 7,24 (1\text{H}, \text{s}) , 7,07 (1\text{H}, \text{s}) , 7,02 (1\text{H}, \text{dd}) , 6,90 (2\text{H}, \text{t}) , 6,77 (1\text{H}, \text{s}) , 4,87 (1\text{H}, \text{dd}) , 4,49 (1\text{H}, \text{dd}) , 4,30-4,35 (1\text{H}, \text{m}) , 4,11-4,20 (1\text{H}, \text{m}) , 3,86 (3\text{H}, \text{s}) , 3,72 (3\text{H}, \text{s}) , 3,32-3,41 (1\text{H}, \text{m}) , 2,10-2,25 (2\text{H}, \text{m}) \text{ ppm}$

Poznámky:

- (a) chromatografováno na silikagelu elucí gradientem rozpouštědel 1:2 až 1:0, objemově, ethylacetátu a pentanu,
- (b) chromatografováno na silikagelu elucí diethyletherem,
- (c) chromatografováno na silikagelu elucí gradientem rozpouštědel 1:2 až 2:1, objemově, ethylacetátu a pentanu.

Příprava 47

3-(3,4-dichlorfenyl)-4-[2-(3,5-dimethylbenzoyl)imidazol-1-yl]-
butan-1-ol

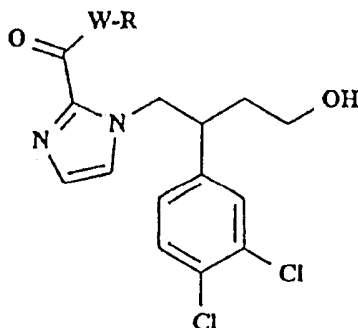


3-(3,4-dichlorfenyl)-4-[2-(3,5-dimethylbenzoyl)imidazol-
-1-yl]butyl-3,5-dimethylbenzoát (0,93 g) (viz příprava 31) se
rozpustí v methanolu (10 ml) a přidá se 2 N vodný roztok
hydroxidu sodného (2 ml). Vytvoří se hustá gumovitá látka,
přidá se další methanol (50 ml) a vzniklá suspence se míchá
při teplotě místnosti přes noc. Methanol se potom odstraní za
sníženého tlaku a zbytek se rozdělí mezi dichlormethan (50 ml)
a vodu (10 ml). Organická fáze se oddělí, promyje se roztokem
chloridu sodného a rozpouštědlo se odstraní za sníženého
tlaku, čímž se získá surový produkt, který se chromatografuje
na silikagelu elucí gradientem rozpouštědel 99:1 až 95:5,
objemově, dichlormethanu a methanolu, čímž se získá 3-(3,4-di-
chlorfenyl)-4-[2-(3,5-dimethylbenzoyl)imidazol-1-yl]butan-1-ol
(0,67 g) ve formě pěny.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7,70 (2H, s), 7,10-7,32 (4H, m), 6,89 (1H, d), 6,72 (1H, s), 4,83 (1H, dd), 4,40 (1H, dd), 3,70-3,80 (1H, m), 3,50-3,80 (1H, m), 3,28-3,40 (1H, m), 2,40 (6H, s), 1,85-2,07 (3H, m) ppm.

Přípravy 48 až 53

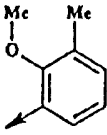
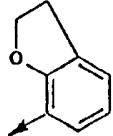
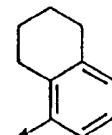
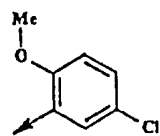
Sloučeniny následujících příprav shrnutých v tabulce 3, obecného vzorce



se připraví podobným způsobem jako v přípravě 47 za použití příslušných výchozích látek (viz přípravy 38 až 41, 44 a 46).

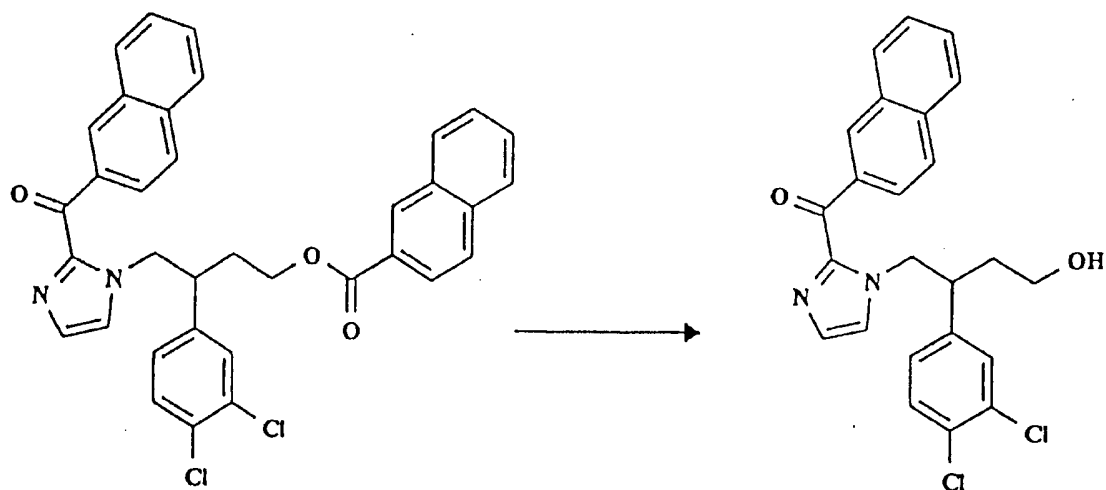
Tabulka 3

přípr. č.	vých. látka přípr. č.	R-W-	analytické údaje
48	38		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ =7,31 (1H, d), 7,10-7,28 (4H, m), 7,06 (1H, s), 6,92 (1H, dd), 6,75 (1H, s), 4,90 (1H, dd), 4,50 (1H, dd), 4,70-7,81 (1H, m), 3,50-3,64 (1H, m), 3,30-3,43 (1H, m), 2,29 (3H, s), 2,18 (3H, s), 1,90-2,05 (2H, m), 1,80 (1H, t) ppm
49	39		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ =7,20-7,64 (6H, m), 7,09 (1H, s), 6,91 (1H, d), 6,72 (1H, s), 4,96 (1H, dd), 4,39 (1H, dd), 3,69-3,83 (1H, m), 3,51-3,67 (1H, m), 3,28-3,41 (1H, m), 1,87-2,08 (2H, m), 1,74 (1H, t) ppm

50	40		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} : \delta = 7,18-7,37 (4\text{H, m}), 7,05-7,10 (2\text{H, m}), 6,93 (1\text{H, dd}), 6,72 (1\text{H, s}), 4,92 (1\text{H, dd}), 4,42 (1\text{H, dd}), 3,75 (1\text{H, m}), 3,70 (3\text{H, s}), 3,50-3,62 (1\text{H, m}), 3,31-3,45 (1\text{H, m}), 2,32 (3\text{H, s}), 1,86-2,02 (3\text{H, m}) \text{ ppm}$
51	41		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} : \delta = 7,64 (1\text{H, d}), 7,11-7,38 (3\text{H, m}), 7,06 (1\text{H, s}), 6,85-6,96 (2\text{H, m}), 6,67 (1\text{H, s}), 4,89 (1\text{H, dd}), 4,60-4,75 (2\text{H, m}), 4,35 (1\text{H, dd}), 3,63-3,75 (1\text{H, m}), 3,49-3,61 (1\text{H, m}), 3,18-3,41 (3\text{H, m}), 1,84-2,06 (2\text{H, m}), 1,72 (1\text{H, t}) \text{ ppm}$
52	44		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} : \delta = 7,10-7,35 (5\text{H, m}), 7,06 (1\text{H, s}), 6,92 (1\text{H, dd}), 6,74 (1\text{H, s}), 4,90 (1\text{H, dd}), 4,50 (1\text{H, dd}), 3,70-3,82 (1\text{H, m}), 3,53-3,64 (1\text{H, m}), 3,30-3,42 (1\text{H, m}), 2,70-2,86 (4\text{H, m}), 1,70-2,04 (6\text{H, m}), 1,70-2,04 (6\text{H, m}) \text{ ppm}$
53	46		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} : \delta = 7,30-7,42 (3\text{H, m}), 7,19 (1\text{H, s}), 7,03 (1\text{H, s}), 6,92 (2\text{H, t}), 6,69 (1\text{H, s}), 4,91 (1\text{H, dd}), 4,35 (1\text{H, dd}), 3,50-3,80 (4\text{H, m}), 3,50-3,63 (1\text{H, m}), 3,29-3,40 (1\text{H, m}), 1,89-2,01 (2\text{H, m}), 1,72 (1\text{H, t}) \text{ ppm}$

Příprava 54

3-(3,4-dichlorfenyl)-4-[2-(2-naftoyl)imidazol-1-yl]butan-1-ol



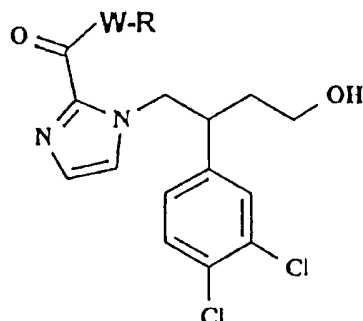
17.05.00

3-(3,4-dichlorfenyl)-4-[2-(2-naftoyl)imidazol-1-yl]butyl-2-naftoát (1,25 g) (viz příprava 42) se rozpustí v 1,4-dioxanu (15 ml), přidá se 1 N vodný roztok hydroxidu sodného (4 ml) a směs se míchá při teplotě místnosti přes noc. Dioxan se potom odstraní za sníženého tlaku a zbytek se rozdělí mezi ethylacetát a vodu. Organická fáze se oddělí, promyje se postupně 1 N vodným roztokem hydroxidu sodného, vodou a roztokem chloridu sodného a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku, čímž se získá produkt, který se chromatografuje na silikagelu elucí gradientem rozpouštědel 99:1 až 95:5, objemově, dichlormethanu a methanolu, čímž se získá 3-(3,4-dichlorfenyl)-4-[2-(2-naftoyl)imidazol-1-yl]butan-1-ol (0,8 g) ve formě gumovité látky.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 8,82 (1H, s), 8,16 (1H, d), 7,99 (1H, d), 7,89 (2H, t), 7,50-7,63 (2H, m), 7,26 (1H, d), 7,16 (1H, d), 6,90 (1H, dd), 6,76 (1H, s), 4,90 (1H, dd), 4,43 (1H, dd), 3,69-3,83 (1H, m), 3,51-3,68 (1H, m), 3,32-3,45 (1H, m), 1,86-2,08 (3H, m) ppm.

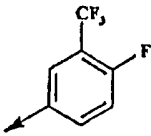
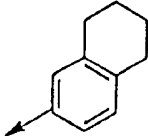
Příprava 55 až 56

Sloučeniny následujících příprav shrnutých v tabulce 4, obecného vzorce



se připraví podobným způsobem jako v přípravě 54 za použití příslušných výchozích látek (viz přípravy 43 a 45).

Tabulka 4

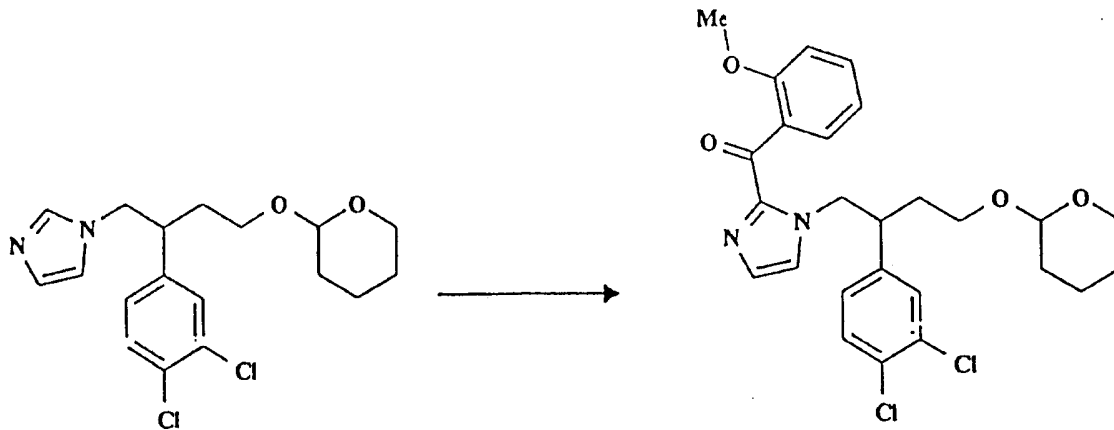
přípr. č.	vých. látka přípr. č.	R-W-	analytické údaje
55 (pozn. (a))	43		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : $\delta=8,49-8,62$ (2H, m) , $7,23-7,32$ (2H, m) , $7,11$ (2H, s) , $6,86$ (1H, d) , $6,80$ (1H, s) , $4,85$ (1H, dd) , $4,47$ (1H, dd) , $3,70-3,81$ (1H, m) , $3,52-3,63$ (1H, m) , $3,29-3,39$ (1H, m) , $1,89-2,09$ (2H, m) , $1,71$ (1H, široký s) ppm
56	45		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : $\delta=7,81-7,91$ (2H, m) , $7,05-7,32$ (4H, m) , $6,88$ (1H, dd) , $6,71$ (1H, s) , $4,85$ (1H, dd) , $4,37$ (1H, dd) , $3,69-3,80$ (1H, m) , $3,51-3,66$ (1H, m) , $3,07-3,42$ (1H, m) , $2,70-2,92$ (4H, m) , $1,76-2,05$ (6H, m) ppm

Poznámka

(a) chromatografováno na silikagelu elucí gradientem rozpouštědel 1:0 až 0:1, objemově, diethyletheru a ethylacetátu

Příprava 57

1-[2-(2-methoxybenzoyl)imidazol-1-yl]-2-(3,4-dichlorfenyl)-4-(tetrahydropyran-2-yloxy)butan

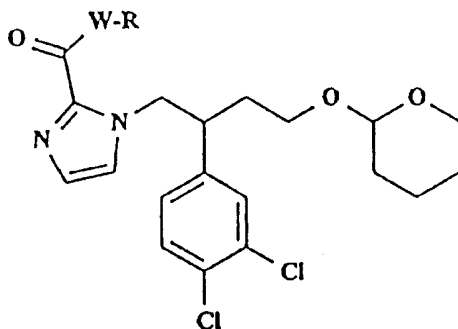


1-(imidazol-1-yl)-2-(3,4-dichlorfenyl)-4-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)butan (0,86 g) (viz příprava 30) a triethylamin (1,3 ml) se rozpustí v atmosféře dusíku v acetonitrilu (15 ml), roztok se ochladí v lázni s ledem a po kapkách se přidává 2-methoxybenzoylchlorid (1,4 ml). Směs se nechá pomalu ohřát na teplotu místnosti a potom se míchá po dobu 2 dnů. Acetonitril se odstraní za sníženého tlaku a zbytek se rozpustí v dichlormethanu (20 ml) a promyje se postupně vodou a roztokem chloridu sodného. Organická fáze se potom vysuší nad bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku, čímž se získá zbytek, který se chromatografuje na silikagelu elucí směsí 97:3, objemově, dichlormethanu a methanolu, čímž se získá 1-[2-(2-methoxybenzoyl)imidazol-1-yl]-2-(3,4-dichlorfenyl)-4-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)butan (1,1 g) ve formě oleje a jako směs diastereoisomerů.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (směs dvou diastereoisomerů): δ = 6,76-7,52 (9H, m), 4,10-4,90 (3H, m), 3,11-3,90 (8H, m), 1,45-2,25 (6H, m), 1,26 (1H, t), 1,06 (1H, t) ppm.

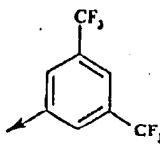
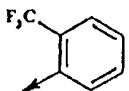
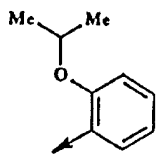
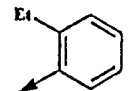
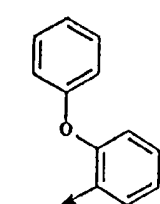
Přípravy 58 až 62

Sloučeniny následujících příprav shrnutých v tabulce 5, obecného vzorce



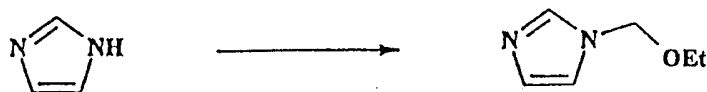
se připraví podobným způsobem jako v přípravě 57 za použití příslušných výchozích látek.

Tabulka 5

přípr. č.	výchozí chlorid kyseliny	R-W-	analytické údaje
58	3,5-bis-(tri-fluor-methyl)-benzoyl-chlorid		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ (směs dvou dia-stereoisomerů): $\delta=8,71(2\text{H},\text{d})$, $8,06(1\text{H},\text{s})$, $7,13-7,32(3\text{H},\text{m})$, $6,98(1\text{H},\text{d})$, $6,85-6,95(1\text{H},\text{m})$, $4,40-4,80(3\text{H},\text{m})$, $3,60-3,85(2\text{H},\text{m})$, $3,20-3,50(3\text{H},\text{m})$, $1,43-2,18(8\text{H},\text{m})$ ppm
59	2-tri-fluor-methyl-benzoyl-chlorid		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ (směs dvou dia-stereoisomerů): $\delta=7,75(1\text{H},\text{dd})$, $7,60(2\text{H},\text{m})$, $7,43(2\text{H},\text{m})$, $7,24(1\text{H},\text{t})$, $7,09(1\text{H},\text{s})$, $6,97(1\text{H},\text{m})$, $6,86(1\text{H},\text{d})$, $4,80-4,90(1\text{H},\text{m})$, $4,40-4,64(2\text{H},\text{m})$, $3,55-3,83(2\text{H},\text{m})$, $3,20-3,50(3\text{H},\text{m})$, $1,90-2,18(2\text{H},\text{m})$, $1,43-1,86(6\text{H},\text{m})$ ppm
60	2-iso-propoxy-benzoyl-chlorid		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ (směs dvou dia-stereoisomerů): $\delta=6,75-7,58(9\text{H},\text{m})$, $4,38-4,91(4\text{H},\text{m})$, $3,20-3,80(5\text{H},\text{m})$, $1,15-2,13(14\text{H},\text{m})$ ppm
61	2-ethyl-benzoyl-chlorid		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ (směs dvou dia-stereoisomerů): $\delta=6,87-7,43(9\text{H},\text{m})$, $4,40-4,83(3\text{H},\text{m})$, $3,20-3,82(5\text{H},\text{m})$, $2,62-2,75(2\text{H},\text{m})$, $1,10-2,10(11\text{H},\text{m})$ ppm
62	2-fenoxy-benzoyl-chlorid		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ (směs dvou dia-stereoisomerů): $\delta=6,90-7,52(12\text{H},\text{m})$, $6,84(1\text{H},\text{d})$, $6,67(1\text{H},\text{d})$, $4,69-4,80(1\text{H},\text{m})$, $4,29-4,48(2\text{H},\text{m})$, $3,12-3,79(5\text{H},\text{m})$, $1,41-2,08(8\text{H},\text{m})$ ppm

Příprava 63

1-ethoxymethylimidazol

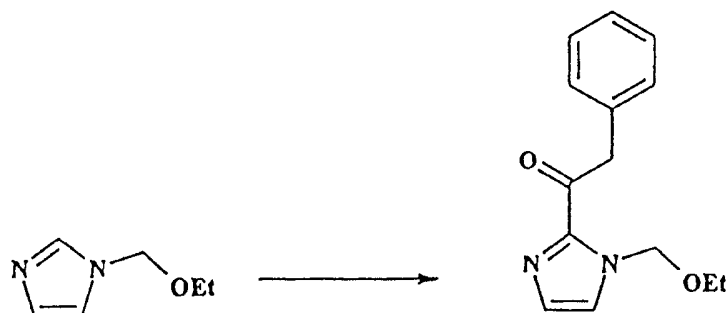


Imidazol (20 g) se rozpustí v tetrahydrofuranu (700 ml) v atmosféře dusíku, ochladí se na $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ a během 15 minut se po kapkách přidává n-butyllithium (117,5 ml 2,5 M roztoku v hexanu). Směs se nechá ohřát na $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a míchá se při teplotě $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ po dobu 30 minut, načež se po kapkách přidává chlor-methylethylether (30,5 g). Směs se nechá ohřát na teplotu místnosti a v míchání se pokračuje další hodinu. Rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku, čímž se získá zbytek, který se rozmělní s dichlormethanem a přefiltruje se přes krátký sloupec Arbacelu (obchodní známka). Rozpouštědlo se z filtrátu odstraní za sníženého tlaku, čímž se získá mobilní olej, který se predestiluje za sníženého tlaku (71 Pa), čímž se získá 1-ethoxymethylimidazol (20,8 g) ve formě oleje.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7,61$ (1H, s), $7,09$ (2H, d), $5,29$ (2H, s), $3,49$ (2H, q), $1,21$ (3H, t) ppm.

Příprava 64

1-ethoxymethyl-2-fenacetylimidazol



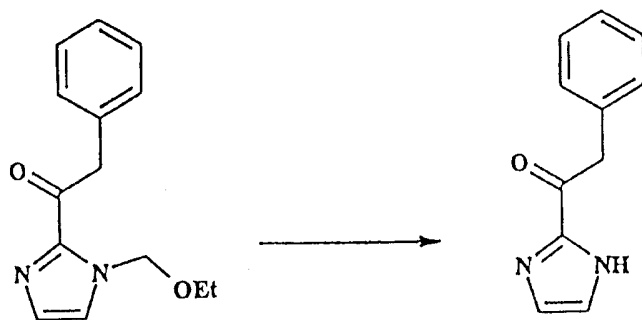
1-ethoxymethylimidazol (11,98 g) (viz příprava 63) se rozpustí v atmosféře dusíku v tetrahydrofuranu (400 ml),

ochladí se na $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ a během 5 minut se po kapkách přidává *n*-butyllithium (40 ml 2,5 M roztoku v hexanu). Směs se míchá při teplotě $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ po dobu 1 hodiny a po kapkách se přidává chlortrimethylsilan (10,83 g). Směs se míchá při teplotě $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ po dobu 1 hodiny, načež se nechá ohřát na teplotu místnosti a míchá se po další 3 hodiny. Přidá se fenacetylchlorid (14,68 g) a v míchání se pokračuje po dobu 18 hodin, načež se rozpouštědlo odstraní za sníženého tlaku. Vzniklý zbytek se rozpustí v dichlormethanu a promyje se postupně vodou, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a roztokem chloridu sodného, načež se vysuší nad bezvodým síranem sodným. Rozpouštědlo se z organické fáze odstraní za sníženého tlaku. Surový produkt se chromatografuje na silikagelu elucí směsí 95:5, objemově, dichlormethanu a methanolu, čímž se získá 1-ethoxymethyl-2-fenacetylimidazol (8,23 g) ve formě oleje.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7,19\text{--}7,39$ (7H, m), 5,72 (2H, s), 4,43 (2H, s), 3,48 (2H, q), 1,14 (3H, t) ppm.

Příprava 65

2-fenacetylimidazol



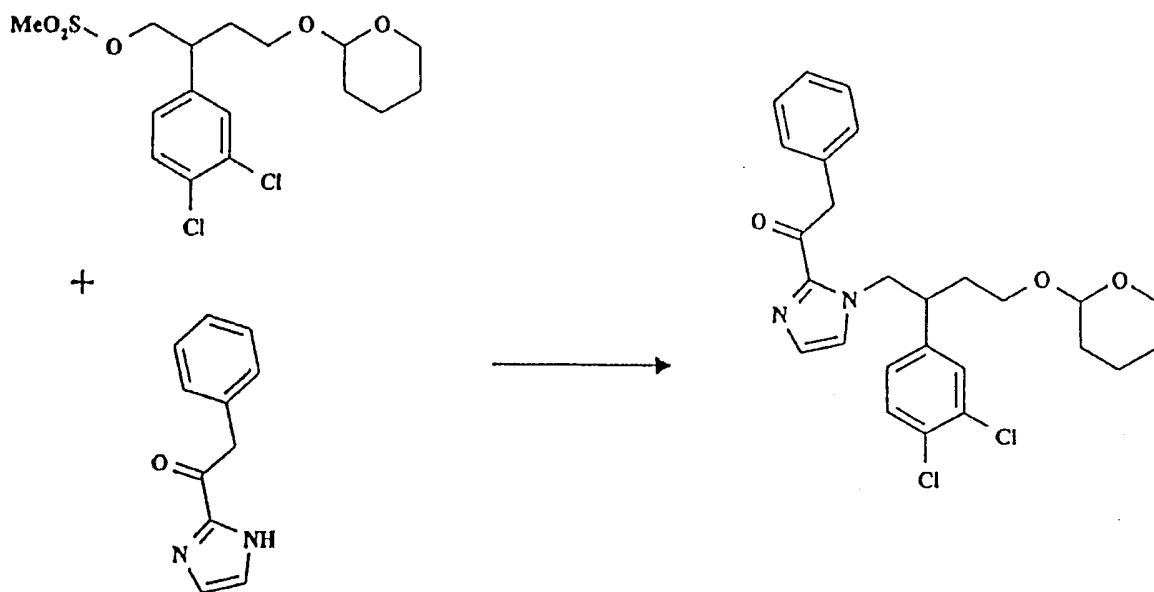
1-ethoxymethyl-2-fenylacetylimidazol (8,23 g) (viz příprava 64) se rozpustí v ethanolu (200 ml), přidá se 2 N vodný roztok kyseliny chlorovodíkové (200 ml) a vzniklá suspence se zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu 30 minut. Přidá se další množství ethanolu (50 ml), čímž se

rozpustí zbylý suspendovaný materiál a směs se zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu dalších 6 hodin, načež se nechá stát při teplotě místnosti přes noc. Organické rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku a vzniklá vodná suspence se zalkalísuje na pH 9 přidáním nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Směs se potom extrahuje (třikrát) dichlormethanem. Organické extrakty se spojí, vysuší se nad bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku, čímž se získá 2-fenacetylimidazol (6,29 g) ve formě žluté pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7,19\text{--}7,39$ (7H, m), 4,40 (2H, s) ppm.

Příprava 66

1-[2-fenacetylimidazol-1-yl]-2-(3,4-dichlorfenyl)-4-(tetrahydropyran-2-yloxy)butan



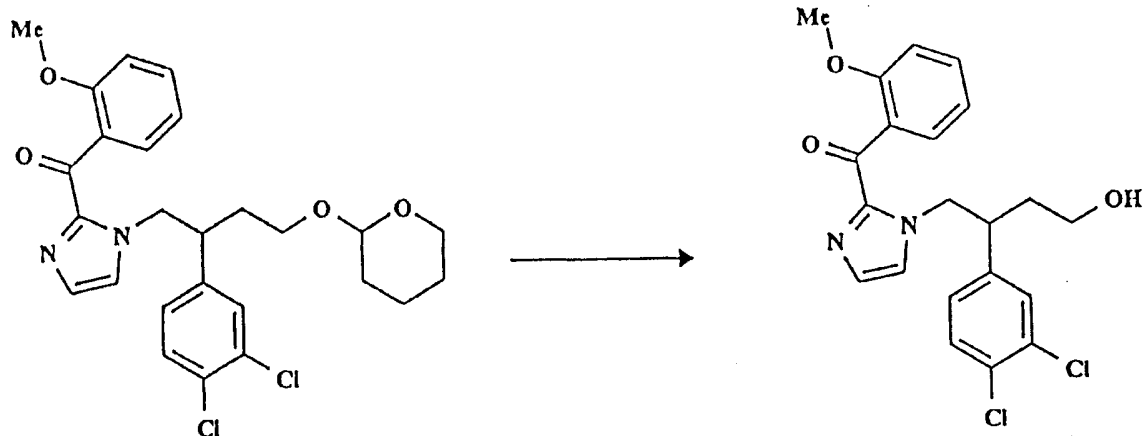
1-methansulfonyloxy-2-(3,4-dichlorfenyl)-4-(tetrahydropyran-2-yloxy)butan (0,57 g) (viz příprava 29) a 2-fenacetylimidazol (0,27 g) (viz příprava 65) se rozpustí v acetonitrilu (20 ml). Přidá se uhličitan draselný (0,41 g) a směs se zahřívá k varu pod zpětným chladičem v atmosféře

dusíku po dobu 18 hodin. Směs se ochladí, rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku a zbytek se rozdělí mezi dichlormethan a vodu. Organická fáze se oddělí, promyje se roztokem chloridu sodného, vysuší se nad bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku. Vzniklý zbytek se potom chromatografuje na silikagelu elucí směsí 99:1, objemově, dichlormethanu a methanolu, čímž se získá 1-[2-fenacetylimidazol-1-yl]-2-(3,4-dichlorfenyl)-4-(tetrahydropyran-2-yloxy)butan (0,23 g) ve formě oleje a jako směs diastereoisomerů.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (směs dvou diastereoisomerů): $\delta = 7,22\text{--}7,38$ (6H, m), $7,05\text{--}7,12$ (2H, m), $6,71\text{--}6,84$ (2H, m), $4,64\text{--}4,76$ (1H, m), $4,28\text{--}4,50$ (4H, m), $3,10\text{--}3,79$ (5H, m), $1,42\text{--}2,05$ (8H, m) ppm.

Příprava 67

3-(3,4-dichlorfenyl)-4-[2-(2-methoxybenzoyl)imidazol-1-yl]-butan-1-ol



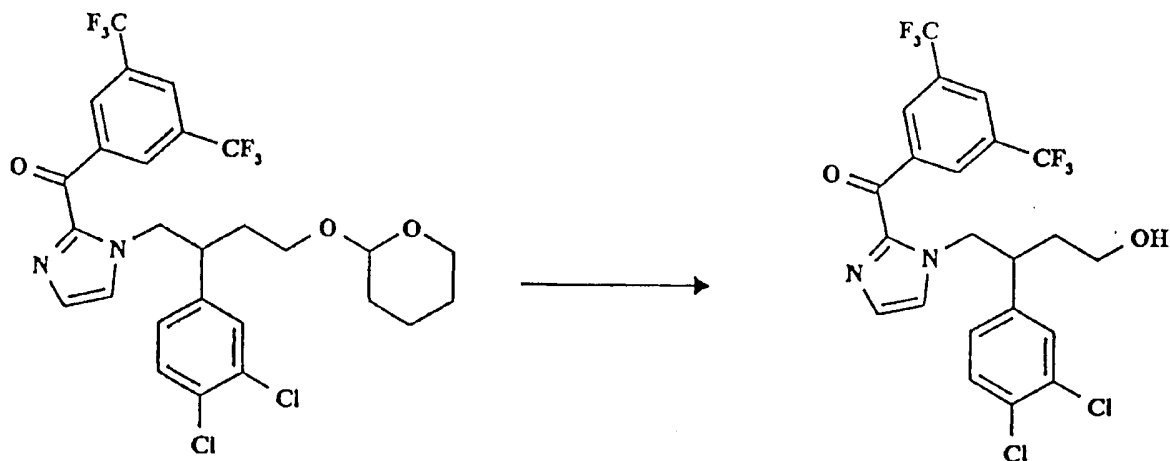
1-[2-(2-methoxybenzoyl)imidazol-1-yl]-2-(3,4-dichlorfenyl)-4-(tetrahydropyran-2-yloxy)butan (1,1 g) (viz příprava 57) se rozpustí v methanolu (20 ml, přidá se iontoměničová pryskyřice Amberlyst 15 (obchodní známka) (0,11 g) a směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 5 dnů. Pryskyřice se odstraní filtrací přes krátkou kolonu Arbacelu (obchodní

známka) a rozpouštědlo se z filtrátu odstraní za sníženého tlaku, čímž se získá zbytek. Ten se chromatografuje na silikagelu elucí směsí 97:3, objemově, dichlormethanu a methanolu, čímž se získá 3-(3,4-dichlorfenyl)-4-[2-(2-methoxybenzoyl)imidazol-1-yl]butan-1-ol (0,31 g) ve formě bílé pěny.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7,19\text{--}7,48$ (4H, m), $6,91\text{--}7,06$ (4H, m), $6,67$ (1H, s), $4,93$ (1H, dd), $4,36$ (1H, dd), $3,52\text{--}3,80$ (2H, m), $3,80$ (3H, s), $3,30\text{--}3,41$ (1H, m), $1,90\text{--}2,03$ (2H, m), $1,72$ (1H, široký s) ppm.

Příprava 68

3-(3,4-dichlorfenyl)-4-[2-[3,5-bis(trifluormethyl)benzoyl]imidazol-1-yl]butan-1-ol

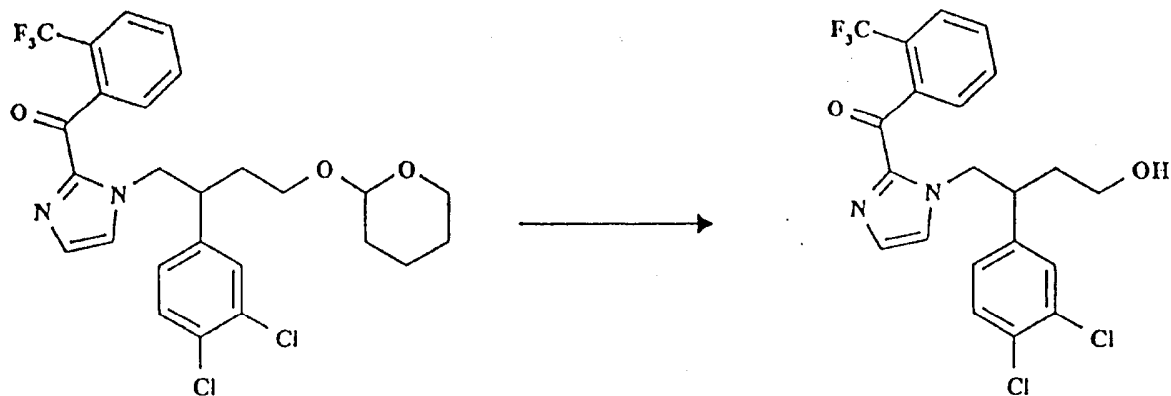


3-(3,4-dichlorfenyl)-4-[2-[3,5-bis(trifluormethyl)-benzoyl]imidazol-1-yl]butan-1-ol se připraví analogicky jako sloučenina podle přípravy 67 za použití sloučeniny podle přípravy 58 jako výchozí látky.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 8,76$ (2H, s), $8,08$ (1H, s), $7,30$ (1H, d), $7,19$ (2H, d), $6,85\text{--}6,92$ (2H, m), $4,88$ (1H, dd), $4,50$ (1H, dd), $3,71\text{--}3,81$ (1H, m), $3,51\text{--}3,63$ (1H, m), $3,30\text{--}3,42$ (1H, m), $1,90\text{--}2,10$ (2H, m), $1,71$ (1H, t) ppm.

Příprava 69

3-(3,4-dichlorfenyl)-4-[2-(2-trifluormethylbenzoyl)imidazol-1-yl]butan-1-ol

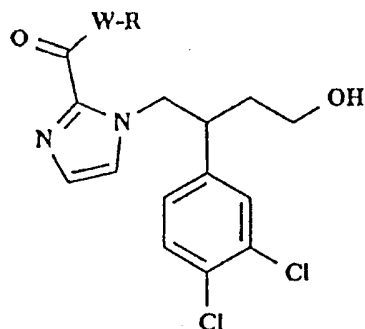


1-[2-(2-trifluormethylbenzoyl)imidazol-1-yl]-2-(3,4-dichlorfenyl)-4-(tetrahydropyran-2-yloxy)butan (0,68 g) (viz příprava 59) se rozpustí v methanolu (15 ml), který byl před tím nasycen plynným chlorovodíkem, a nechá se stát po dobu 4 hodin. Rozpouštědlo se potom odstraní za sníženého tlaku, čímž se získá zbytek, který se rozdělí mezi dichlormethan a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného (pH vodné vrstvy se udržuje na 8 až 9). Organická fáze se oddělí a vodná fáze se extrahuje (dvakrát) dichlormethanem. Organické fáze se potom spojí, vysuší se nad bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku, čímž se získá 3-(3,4-dichlorfenyl)-4-[2-(2-trifluormethylbenzoyl)imidazol-1-yl]butan-1-ol (0,41 g) ve formě bílé pěny.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7,77 (1H, d), 7,54-7,69 (2H, m), 7,47 (1H, m), 7,32 (1H, d), 7,22 (1H, d), 7,07 (1H, s), 6,91 (1H, dd), 6,74 (1H, s), 4,98 (1H, dd), 4,42 (1H, dd), 3,70-3,81 (1H, m), 3,52-3,67 (1H, m), 3,28-3,41 (1H, m), 1,90-2,09 (2H, m), 1,77 (1H, široký s) ppm.

Přípravy 70 až 73

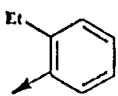
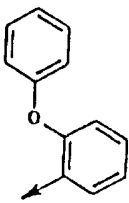
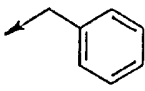
Sloučeniny následujících příprav shrnutých v tabulce 6, obecného vzorce



se připraví podobným způsobem jako v přípravě 69 za použití příslušných tetrahydropyranylem chráněných výchozích látek (viz přípravy 60 až 62 a 66).

Tabulka 6

přípr. č.	vých. látka přípr. č.	R-W-	analytické údaje
70 (pozn. (a))	60		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ =7,31-7,46 (3H,m) , 7,24 (1H,d) , 6,91-7,04 (4H,m) , 6,85 (1H,s) , 4,95 (1H,dd) , 4,55 (1H,q) , 4,30 (1H,dd) , 3,71-3,83 (1H,m) , 3,52-3,66 (1H,m) , 3,31-3,44 (1H,m) , 1,90-2,05 (2H,m) , 1,22 (6H,d) ppm

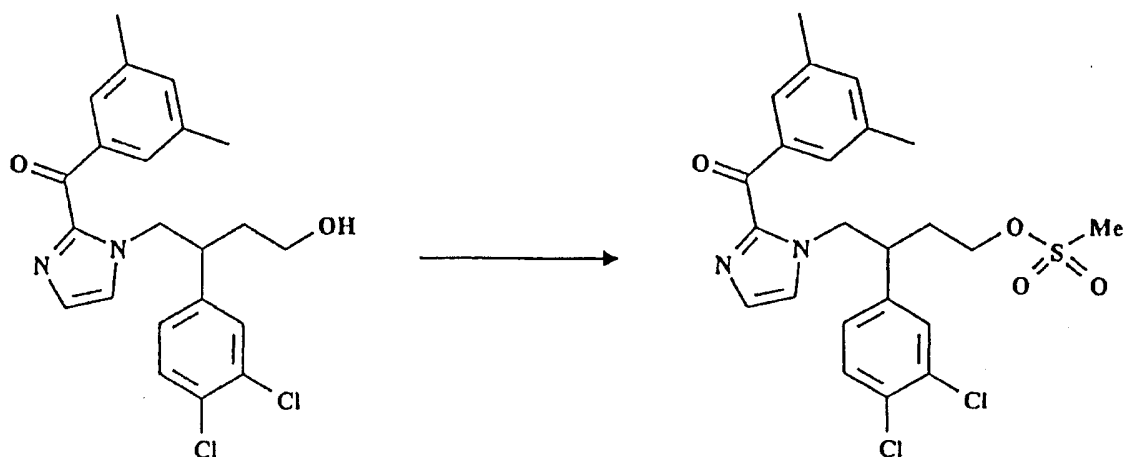
71 (pozn. (a))	61		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} : \delta = 7,19-7,47 (6\text{H}, \text{m}) , 7,09 (1\text{H}, \text{s}) , 6,91 (1\text{H}, \text{dd}) , 6,76 (1\text{H}, \text{s}) , 4,91 (1\text{H}, \text{dd}) , 4,51 (1\text{H}, \text{dd}) , 3,71-3,84 (1\text{H}, \text{m}) , 3,52-3,66 (1\text{H}, \text{m}) , 3,30-3,44 (1\text{H}, \text{m}) , 2,70 (2\text{H}, \text{q}) , 1,90-2,09 (2\text{H}, \text{m}) , 1,86 (1\text{H}, \text{široký s}) , 1,24 (3\text{H}, \text{t}) \text{ ppm}$
72	62		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} : \delta = 6,90-7,59 (12\text{H}, \text{m}) , 6,79 (1\text{H}, \text{dd}) , 6,56 (1\text{H}, \text{s}) , 4,86 (1\text{H}, \text{dd}) , 4,17 (1\text{H}, \text{dd}) , 3,62-3,76 (1\text{H}, \text{m}) , 3,48-3,59 (1\text{H}, \text{m}) , 3,15-3,27 (1\text{H}, \text{m}) , 1,82-1,95 (2\text{H}, \text{m}) , 1,76 (1\text{H}, \text{široký t}) \text{ ppm}$
73	66		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} : \delta = 7,22-7,38 (6\text{H}, \text{m}) , 7,04-7,10 (2\text{H}, \text{m}) , 6,76 (1\text{H}, \text{dd}) , 6,64 (1\text{H}, \text{s}) , 4,81 (1\text{H}, \text{dd}) , 4,40 (2\text{H}, \text{dd}) , 4,21 (1\text{H}, \text{dd}) , 3,60-3,70 (1\text{H}, \text{m}) , 3,44-3,55 (1\text{H}, \text{m}) , 3,10-3,21 (1\text{H}, \text{m}) , 1,80-1,91 (2\text{H}, \text{m}) , 1,67 (1\text{H}, \text{t}) \text{ ppm}$

Poznámka

(a) produkt se čistí chromatografií na silikagelu elucí směsí 98:2, objemově, dichlormethanu a methanolu

Příprava 74

1-methansulfonyloxy-3-(3,4-dichlorfenyl)-4-[2-(3,5-dimethylbenzoyl)imidazol-1-yl]butan

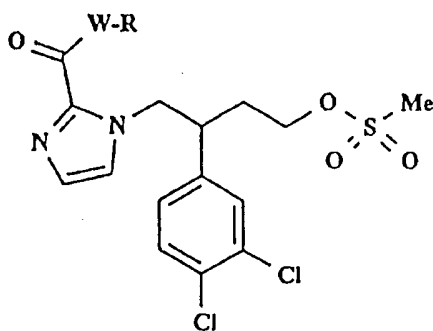


3-(3,4-dichlorfenyl)-4-[2-(3,5-dimethylbenzoyl)imidazol-1-yl]butan-1-ol (0,63 g) (viz příprava 47) a triethylamin (0,20 g) se rozpustí v dichlormethanu (12 ml), ochladí se v lázni s ledem a přidá se methansulfonylchlorid (0,19 g). Směs se míchá po dobu 30 minut, přidá se dichlormethan (35 ml) a roztok se promyje postupně vodou (2 x 30 ml) a roztokem chloridu sodného (30 ml). Organická fáze se vysuší nad bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí v acetonitrilu a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku, čímž se získá 1-methansulfonyloxy-3-(3,4-dichlorfenyl)-4-[2-(3,5-dimethylbenzoyl)imidazol-1-yl]butan (0,72 g) ve formě oleje.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7,68 (2H, s), 7,10-7,32 (4H, m), 6,91 (1H, dd), 6,83 (1H, s), 4,73 (1H, dd), 4,53 (1H, dd), 4,15-4,24 (1H, m), 4,00-4,10 (1H, m), 3,26-3,36 (1H, m), 2,92 (3H, s), 2,40 (6H, s), 2,05-2,28 (2H, m) ppm.

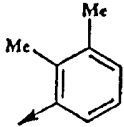
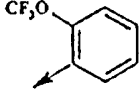
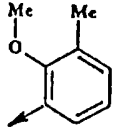
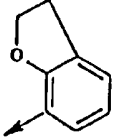
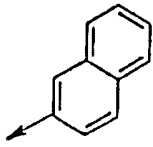
Přípravy 75 až 90

Sloučeniny následujících příprav shrnutých v tabulce 7, obecného vzorce

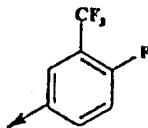
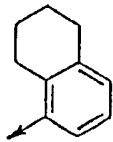
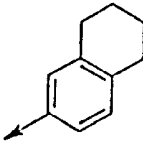
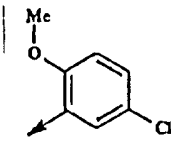
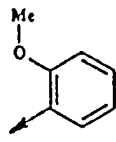
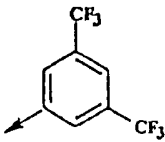


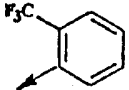
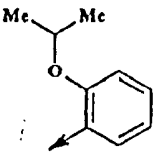
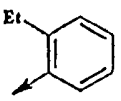
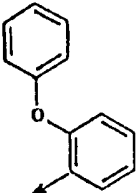
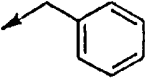
se připraví podobným způsobem jako v přípravě 74 za použití příslušného alkoholu jako výchozí látky (viz přípravy 48 až 56 a 67 až 73).

Tabulka 7

přípr. č.	vých. látka přípr. č.	R-W-	analytické údaje
75	48		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} : \delta = 7,38 (1\text{H}, \text{d}), 7,21-7,29 (2\text{H}, \text{m}), 7,15 (2\text{H}, \text{d}), 7,09 (1\text{H}, \text{s}), 6,98 (1\text{H}, \text{d}), 6,84 (1\text{H}, \text{s}), 4,82 (1\text{H}, \text{dd}), 4,65 (1\text{H}, \text{dd}), 4,20-4,28 (1\text{H}, \text{m}), 4,02-4,11 (1\text{H}, \text{m}), 3,30-3,43 (1\text{H}, \text{m}), 2,96 (3\text{H}, \text{s}), 2,31 (3\text{H}, \text{s}), 2,08-2,28 (2\text{H}, \text{m}), 2,19 (3\text{H}, \text{s}) \text{ ppm}$
76	49		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} : \delta = 7,50-7,60 (2\text{H}, \text{m}), 7,31-7,44 (3\text{H}, \text{m}), 7,26 (1\text{H}, \text{dd}), 7,10 (1\text{H}, \text{s}), 6,95 (1\text{H}, \text{dd}), 6,79 (1\text{H}, \text{s}), 4,89 (1\text{H}, \text{dd}), 4,48 (1\text{H}, \text{dd}), 4,20-4,28 (1\text{H}, \text{m}), 4,03-4,11 (1\text{H}, \text{m}), 3,28-3,39 (1\text{H}, \text{m}), 2,05-2,30 (2\text{H}, \text{m}), 1,98 (3\text{H}, \text{s}) \text{ ppm}$
77	50		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} : \delta = 7,17-7,41 (4\text{H}, \text{m}), 6,96-7,11 (3\text{H}, \text{m}), 6,80 (1\text{H}, \text{s}), 4,86 (1\text{H}, \text{dd}), 4,52 (1\text{H}, \text{dd}), 4,20-4,29 (1\text{H}, \text{m}), 4,02-4,11 (1\text{H}, \text{m}), 3,70 (3\text{H}, \text{s}), 3,30-3,44 (1\text{H}, \text{m}), 2,95 (3\text{H}, \text{s}), 2,31 (3\text{H}, \text{s}), 2,05-2,29 (2\text{H}, \text{m}) \text{ ppm}$
78	51		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} : \delta = 7,64 (1\text{H}, \text{d}), 7,20-7,39 (3\text{H}, \text{m}), 7,09 (1\text{H}, \text{s}), 6,86-6,99 (2\text{H}, \text{m}), 6,72 (1\text{H}, \text{s}), 4,63-4,85 (3\text{H}, \text{m}), 4,45 (1\text{H}, \text{dd}), 4,12-4,23 (1\text{H}, \text{m}), 4,00-4,09 (1\text{H}, \text{m}), 3,20-3,40 (3\text{H}, \text{m}), 2,93 (3\text{H}, \text{s}), 2,02-2,18 (2\text{H}, \text{m}) \text{ ppm}$
79	54		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} : \delta = 8,81 (1\text{H}, \text{s}), 8,14 (1\text{H}, \text{d}), 8,00 (1\text{H}, \text{d}), 7,89 (2\text{H}, \text{t}), 7,50-7,64 (2\text{H}, \text{m}), 7,18-7,31 (3\text{H}, \text{m}), 6,95 (1\text{H}, \text{d}), 6,86 (1\text{H}, \text{s}), 4,82 (1\text{H}, \text{dd}), 4,56 (1\text{H}, \text{dd}), 4,02-4,29 (2\text{H}, \text{m}), 3,31-3,43 (1\text{H}, \text{m}), 2,94 (3\text{H}, \text{s}), 2,06-2,32 (2\text{H}, \text{m}) \text{ ppm}$

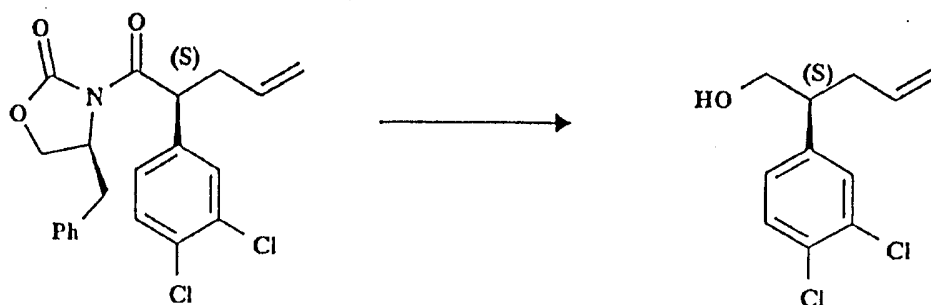
17.05.00

80	55		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ =8,44-8,58 (2H,m) , 7,25-7,35 (2H,m) , 7,17 (2H,s) , 6,90 (2H,m) , 4,75 (1H,dd) , 4,59 (1H,dd) , 4,21-4,30 (1H,m) , 4,03-4,11 (1H,m) , 3,27-3,39 (1H,m) , 2,98 (3H,s) , 2,08-2,33 (2H,m) ppm
81	52		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ =7,37 (1H,d) , 7,05-7,31 (5H,m) , 6,99 (1H,dd) , 6,84 (1H,s) , 4,80 (1H,dd) , 4,65 (1H,dd) , 4,05-4,30 (2H,m) , 3,30-3,40 (1H,m) , 2,97 (3H,s) , 2,65-2,85 (4H,m) , 2,10-2,30 (2H,m) , 1,70-1,85 (4H,m) ppm
82	56		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ =7,79-7,89 (2H,m) , 7,10-7,35 (4H,m) , 6,91 (1H,dd) , 6,81 (1H,s) , 4,72 (1H,dd) , 4,51 (1H,dd) , 4,17-4,27 (1H,m) , 4,00-4,10 (1H,m) , 3,06-3,39 (1H,m) , 2,79-2,99 (7H,m) , 2,03-2,29 (2H,m) , 1,75-1,87 (4H,m) ppm
83	53		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ =7,31-7,42 (3H,m) , 7,21 (1H,d) , 7,07 (1H,s) , 6,99 (1H,dd) , 6,91 (1H,d) , 6,75 (1H,s) , 4,83 (1H,dd) , 4,48 (1H,dd) , 4,16-4,28 (1H,m) , 4,02-4,11 (1H,m) , 3,75 (3H,s) , 3,28-3,39 (1H,m) , 2,92 (3H,s) , 2,02-2,28 (2H,m) ppm
84	67		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ =7,35-7,50 (3H,m) , 7,24 (1H,d) , 6,95-7,07 (4H,m) , 6,72 (1H,s) , 4,89 (1H,dd) , 4,49 (1H,dd) , 4,19-4,28 (1H,m) , 4,05-4,14 (1H,m) , 3,79 (3H,s) , 3,30-3,41 (1H,m) , 2,94 (3H,s) , 2,06-2,29 (2H,m) ppm
85	68		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ =8,79 (2H,s) , 8,07 (1H,s) , 7,32 (1H,d) , 7,20 (2H,d) , 6,91 (2H,d) , 4,80 (1H,dd) , 4,61 (1H,dd) , 4,20-4,29 (1H,m) , 4,04-4,12 (1H,m) , 3,27-3,40 (1H,m) , 2,93 (3H,s) , 2,08-2,30 (2H,m) ppm

86	69		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} : \delta = 7,76 (1\text{H}, \text{d}), 7,58-7,68 (2\text{H}, \text{m}), 7,49 (1\text{H}, \text{d}), 7,39 (1\text{H}, \text{d}), 7,26 (1\text{H}, \text{d}), 7,10 (1\text{H}, \text{s}), 6,95 (1\text{H}, \text{dd}), 6,80 (1\text{H}, \text{s}), 4,91 (1\text{H}, \text{dd}), 4,50 (1\text{H}, \text{dd}), 4,22-4,30 (1\text{H}, \text{m}), 4,05-4,15 (1\text{H}, \text{m}), 3,30-3,41 (1\text{H}, \text{m}), 2,98 (3\text{H}, \text{s}), 2,07-2,30 (2\text{H}, \text{m})$ ppm
87	70		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} : \delta = 7,32-7,46 (3\text{H}, \text{m}), 7,24 (1\text{H}, \text{s}), 6,92-7,07 (4\text{H}, \text{m}), 6,71 (1\text{H}, \text{s}), 4,87 (1\text{H}, \text{dd}), 4,40-4,56 (2\text{H}, \text{m}), 4,18-4,27 (1\text{H}, \text{m}), 4,04-4,11 (1\text{H}, \text{m}), 3,30-3,42 (1\text{H}, \text{m}), 2,94 (3\text{H}, \text{s}), 2,07-2,27 (2\text{H}, \text{m}), 1,21 (6\text{H}, \text{d})$ ppm
88	71		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} : \delta = 7,21-7,45 (6\text{H}, \text{m}), 7,08 (1\text{H}, \text{s}), 7,96 (1\text{H}, \text{dd}), 6,85 (1\text{H}, \text{s}), 4,82 (1\text{H}, \text{dd}), 4,63 (1\text{H}, \text{dd}), 4,20-4,30 (1\text{H}, \text{m}), 4,03-4,11 (1\text{H}, \text{m}), 3,30-3,42 (1\text{H}, \text{m}), 2,94 (3\text{H}, \text{s}), 2,68 (2\text{H}, \text{q}), 2,06-2,31 (2\text{H}, \text{m}), 1,21 (3\text{H}, \text{t})$ ppm
89	72		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} : \delta = 6,90-7,59 (12\text{H}, \text{m}), 6,83 (1\text{H}, \text{dd}), 6,63 (1\text{H}, \text{s}), 4,80 (1\text{H}, \text{dd}), 3,96-4,32 (3\text{H}, \text{m}), 3,15-3,25 (1\text{H}, \text{m}), 2,90 (3\text{H}, \text{s}), 2,00-2,21 (2\text{H}, \text{m})$ ppm
90	73		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} : \delta = 7,22-7,37 (6\text{H}, \text{m}), 7,10 (2\text{H}, \text{dd}), 6,81 (1\text{H}, \text{dd}), 6,70 (1\text{H}, \text{s}), 4,76 (1\text{H}, \text{dd}), 4,25-4,50 (3\text{H}, \text{m}), 4,10-4,18 (1\text{H}, \text{m}), 3,91-4,03 (1\text{H}, \text{m}), 3,10-3,21 (1\text{H}, \text{m}), 2,89 (3\text{H}, \text{s}), 1,94-2,05 (2\text{H}, \text{m})$ ppm

Příprava 91

4(S) - (3,4-dichlorfenyl) -5-hydroxypent-1-en

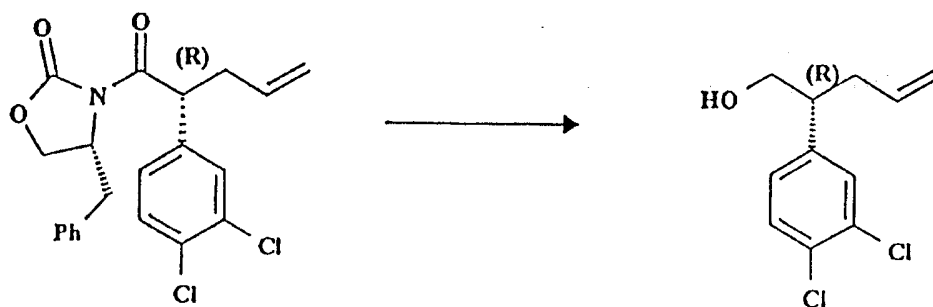


4(S)-benzyl-3-(2(S)-(3,4-dichlorfenyl)pent-4-en-1-oyl)-oxazolidin-2-on (30,32 g) (viz Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 3, 319, (1993)) se rozpustí v bezvodém tetrahydrofuranu (400 ml), ochladí se v lázni s ledem a opatrně se ve dvou dávkách přidá lithiualuminiumhydrid (5,7 g) (exotermní reakce). Směs se míchá při teplotě 0 °C po dobu 20 minut a potom se míchá při teplotě místnosti po dobu 1 hodiny, načež se ochladí na teplotu 0 °C. Opatrně se přidá voda (6 ml) a potom 2 N vodný roztok hydroxidu sodného (6 ml) a dále voda (12 ml). Směs se míchá intenzivně po dobu 40 minut a vzniklá sraženina se odstraní filtrací a promyje se diethyletherem. Filtrát se odebere a organická a vodná fáze se rozdělí. Rozpouštědlo se potom odstraní z organické fáze za sníženého tlaku, čímž se získá žlutý olej, který se chromatografuje na silikagelu elucí gradientem rozpouštědel 4:1 až 4:0, objemově, dichlormethanu a hexanu, čímž se získá 4(S)-(3,4-dichlorfenyl)-5-hydroxypent-1-en (11,74 g) ve formě oleje.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7,24-7,45 (2H, m), 7,06 (1H, dd), 5,61-5,75 (1H, m), 4,96-5,10 (2H, m), 3,70-3,90 (2H, m), 2,80-2,91 (1H, m), 2,30-2,55 (2H, m), 1,32 (1H, t) ppm.

Příprava 92

4(R)-(3,4-dichlorfenyl)-5-hydroxypent-1-en

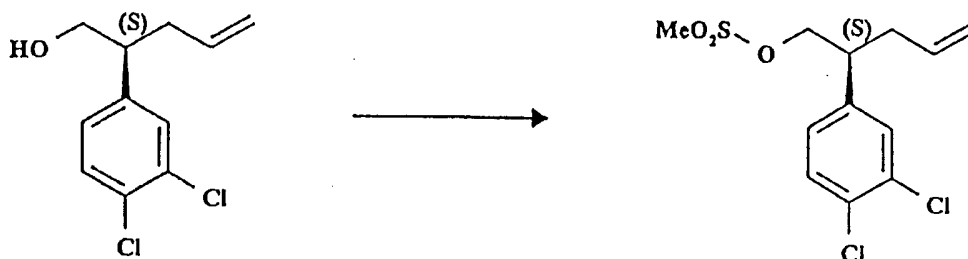


Tato sloučenina se připraví analogicky podle způsobu použitého pro přípravu sloučeniny podle přípravy 91 za použití příslušné výchozí látky (viz Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 3, 319, (1993)).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7,24-7,45$ (2H, m), 7,06 (1H, dd), 5,61-5,75 (1H, m), 4,96-5,10 (2H, m), 3,70-3,90 (2H, m), 2,80-2,91 (1H, m), 2,30-2,55 (2H, m), 1,32 (1H, t) ppm.

Příprava 93

4(S)-(3,4-dichlorofenyl)-5-(methansulfonyloxy)pent-1-en



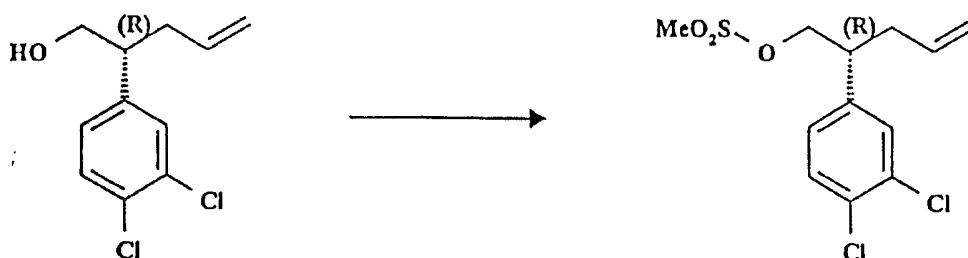
K ledem chlazenému roztoku 4(S)-(3,4-dichlorofenyl)-5-hydroxypent-1-enu (6,0 g) (viz příprava 91) a triethylaminu (3,48 g) v dichlormethanu (100 ml) se po kapkách přidává methansulfonylchlorid (3,55 g) a směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 1 hodiny. Rozpouštědlo se potom odstraní za sníženého tlaku a zbytek se rozdělí mezi diethylether a vodu. Dvě fáze se rozdělí a vodná vrstva se dále extrahuje diethyletherem. Organické fáze se potom spojí a promyjí se postupně vodou, zředěným vodným roztokem kyseliny citronové,

roztokem chloridu sodného, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a roztokem chloridu sodného, načež se vysuší nad bezvodým síranem sodným. Odstraněním rozpouštědla za sníženého tlaku se získá 4(S)-(3,4-dichlorfenyl)-5-(methansulfonyloxy)pent-1-en (8,25 g) ve formě oleje.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7,42$ (1H, d), $7,30$ (1H, s), $7,04$ (1H, dd), $5,56$ - $5,72$ (1H, m), $5,01$ - $5,10$ (2H, m), $4,22$ - $4,39$ (2H, m), $3,05$ - $3,15$ (1H, m), $2,88$ (3H, s), $2,33$ - $2,60$ (2H, m) ppm.

Příprava 94

4(R)-(3,4-dichlorfenyl)-5-(methansulfonyloxy)pent-1-en

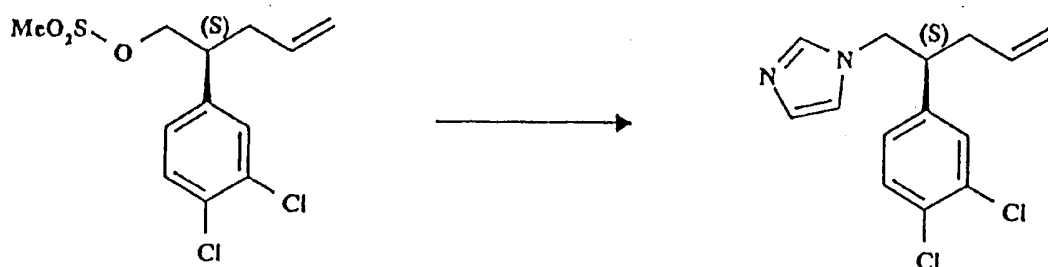


Tato sloučenina se připraví analogicky podle způsobu přípravy sloučeniny podle přípravy 93 za použití 4(R)-(3,4-dichlorfenyl)-5-hydroxypent-1-enu (viz příprava 92) jako výchozí látky.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7,42$ (1H, d), $7,30$ (1H, s), $7,04$ (1H, dd), $5,56$ - $5,72$ (1H, m), $5,01$ - $5,10$ (2H, m), $4,22$ - $4,39$ (2H, m), $3,05$ - $3,15$ (1H, m), $2,88$ (3H, s), $2,33$ - $2,60$ (2H, m) ppm.

Příprava 95

4(S)-(3,4-dichlorfenyl)-5-(imidazol-1-yl)pent-1-en

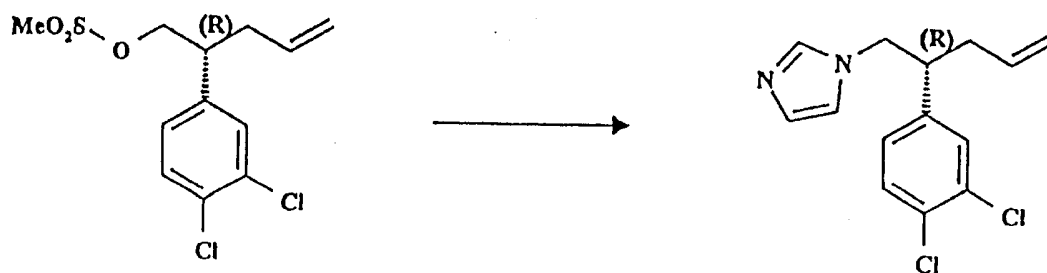


4(S)-(3,4-dichlorofenyl)-5-methansulfonyloxy)pent-1-en (8,25 g) (viz příprava 93) a imidazol (5,3 g) se rozpustí v bezvodém acetonitrilu (80 ml) a směs se zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu 6 dnů. Rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku, čímž se získá zbytek, který se rozdělí mezi diethylether a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného (pH vodné fáze se udržuje >7). Fáze se rozdělí a vodná fáze se extrahuje diethyletherem. Spojené organické extrakty se potom promyjí vodou, vysuší se nad bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku, čímž se získá zbytek, který se chromatografuje na silikagelu gradientem rozpouštědel 98:2 až 95:5, objemově, dichlormethanu a methanolu, čímž se získá 4(S)-(3,4-dichlorofenyl)-5-(imidazol-1-yl)pent-1-en (4,78 g) ve formě oleje.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7,35 (1H, d), 7,15-7,30 (2H, m), 6,99 (1H, s), 6,84 (1H, d), 6,69 (1H, s), 5,55-5,70 (1H, m), 5,07 (2H, d), 3,95-4,22 (2H, m), 2,95-3,10 (1H, m), 2,32-2,45 (2H, m) ppm.

Příprava 96

4(R)-(3,4-dichlorofenyl)-5-(imidazol-1-yl)pent-1-en

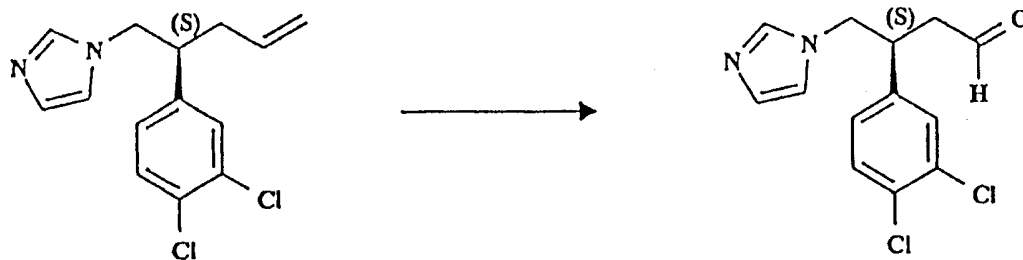


Tato sloučenina se připraví analogicky podle způsobu přípravy sloučeniny podle přípravy 95 za použití 4(R)-(3,4-dichlorofenyl)-5-(methansulfonyloxy)pent-1-enu (viz příprava 94) jako výchozí látky.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7,35$ (1H, d), 7,15-7,30 (2H, m), 6,99 (1H, s), 6,84 (1H, d), 6,69 (1H, s), 5,55-5,70 (1H, m), 5,07 (2H, d), 3,95-4,22 (2H, m), 2,95-3,10 (1H, m), 2,32-2,45 (2H, m) ppm.

Příprava 97

3(S)-(3,4-dichlorofenyl)-4-(imidazol-1-yl)butan-1-al



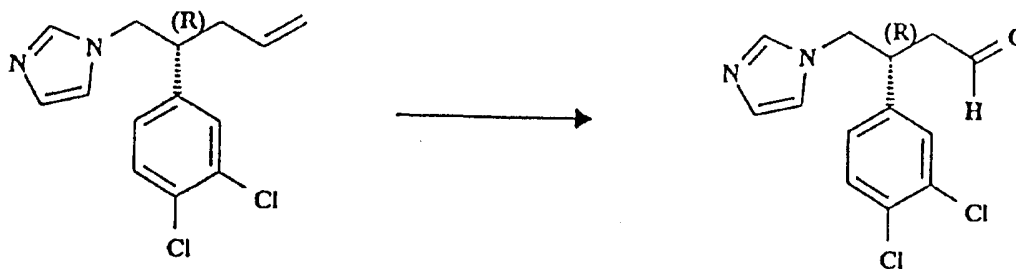
4(S)-(3,4-dichlorofenyl)-5-(imidazol-1-yl)pent-1-en (4,75 g) (viz příprava 95) se rozpustí ve směsi acetonitrilu (75 ml), vody (13 ml) a 1 N vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové (17 ml). Přidá se oxid osmičelý (3,4 ml 0,05 M roztoku v toluenu) a směs se míchá po dobu 20 minut. Potom se přidá jodistan sodný (5,3 g) spolu s dalším množstvím acetonitrilu (30 ml) a v míchání se pokračuje přes noc. Přidá se voda (asi 100 ml) a acetonitril se odstraní za sníženého tlaku, čímž se získá vodná suspence, která se zalkalísuje na

pH>7 přidáním pevného uhličitanu sodného. Směs se potom extrahuje (třikrát) ethylacetátem a spojené organické extrakty se promyjí postupně vodou a roztokem chloridu sodného, načež se vysuší nad bezvodým síranem sodným. Odstraněním rozpouštědla za sníženého tlaku se získá 3(S)-(3,4-dichlorfenyl)-4-(imidazol-1-yl)butan-1-ol (4,3 g) ve formě oleje.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 9,70 (1H, s), 7,38 (1H, d), 7,20-7,30 (2H, m), 7,01 (1H, s), 6,89 (1H, dd), 6,71 (1H, s), 4,00-4,22 (2H, m), 3,60 (1H, m), 2,72-2,92 (2H, m) ppm.

Příprava 98

3(R)-(3,4-dichlorfenyl)-4-(imidazol-1-yl)butan-1-ol



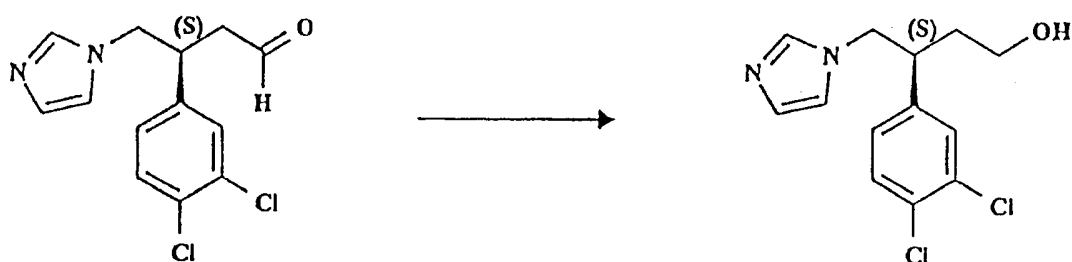
Tato sloučenina se připraví analogicky podle způsobu přípravy sloučeniny podle přípravy 97 za použití 4(R)-(3,4-dichlorfenyl)-5-(imidazol-1-yl)pent-1-enu (viz příprava 96) jako výchozí látky.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 9,70 (1H, s), 7,38 (1H, d), 7,20-7,30 (2H, m), 7,01 (1H, s), 6,89 (1H, dd), 6,71 (1H, s), 4,00-4,22 (2H, m), 3,60 (1H, m), 2,72-2,92 (2H, m) ppm.

Příprava 99

3(S)-(3,4-dichlorfenyl)-4-(imidazol-1-yl)butan-1-ol

17.05.00

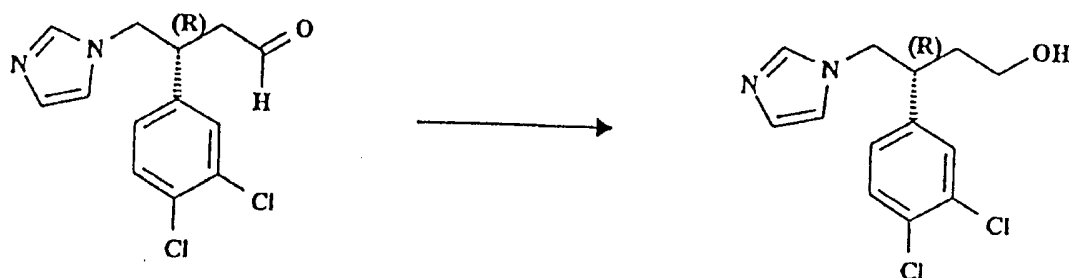


K ledem chlazenému roztoku 3(S)-(3,4-dichlorofenyl)-4-(imidazol-1-yl)butan-1-alu (4,3 g) (viz příprava 97) v ethanolu (40 ml) se opatrně přidá borohydrid sodný (0,68 g) a směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 1 hodiny, načež se rozpouštědlo odstraní za sníženého tlaku, čímž se získá zbytek. Tento zbytek se suspenduje ve vodě (30 ml), ochladí se v lázni s ledem a směs se nejprve okyselí 2 N vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové na pH 1 a potom se zalkalísuje na pH 14 přidáním 2 N vodného roztoku hydroxidu sodného. Vzniklá suspence se přefiltruje a zbytek se promyje vodou, vysuší se a pak se překrystaluje z acetonitrilu, čímž se získá 3(S)-(3,4-dichlorofenyl)-4-(imidazol-1-yl)butan-1-ol (1,37 g) ve formě krémovité pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7,35 (1H, d), 7,15-7,30 (2H, m), 6,95 (1H, s), 6,89 (1H, d), 6,70 (1H, s), 4,00-4,25 (2H, m), 3,60-3,70 (1H, m), 3,40-3,50 (1H, m), 3,15-3,30 (1H, m), 2,10 (1H, široký s), 1,75-2,00 (2H, m) ppm.

Příprava 100

3(R)-(3,4-dichlorofenyl)-4-(imidazol-1-yl)butan-1-ol

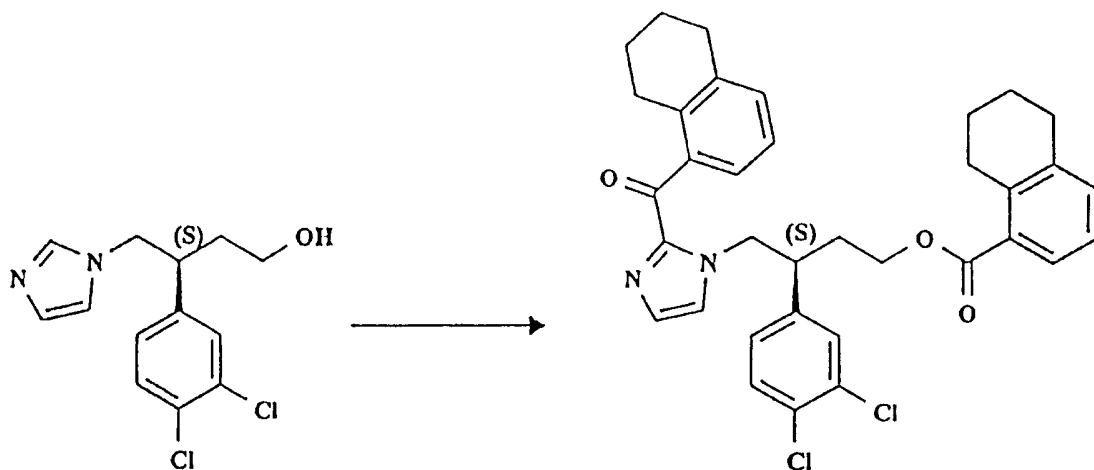


Tato sloučenina se připraví analogicky podle způsobu přípravy sloučeniny podle přípravy 99 za použití 3(R)-(3,4-dichlorfenyl)-4-(imidazol-1-yl)butan-1-olu (viz příprava 98) jako výchozí látky.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7,35$ (1H, d), 7,15-7,30 (2H, m), 6,95 (1H, s), 6,89 (1H, d), 6,70 (1H, s), 4,00-4,25 (2H, m), 3,60-3,70 (1H, m), 3,40-3,50 (1H, m), 3,15-3,30 (1H, m), 2,10 (1H, široký s), 1,75-2,00 (2H, m) ppm.

Příprava 101

3(S)-(3,4-dichlorfenyl)-4-[2-(1,2,3,4-tetrahydro-5-naftoyl)-imidazol-1-yl]butyl-1,2,3,4-tetrahydro-5-naftoát



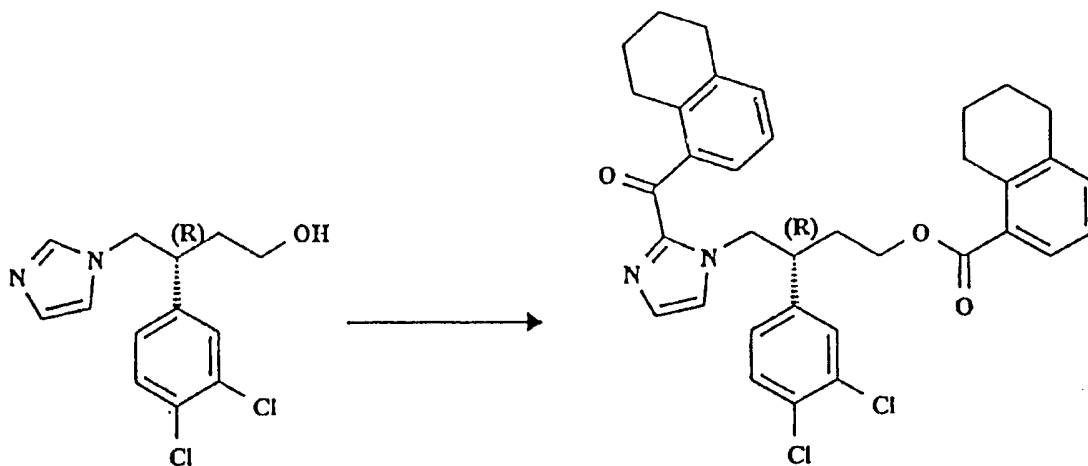
1,2,3,4-tetrahydro-5-naftolychlorid (1,70 g) (viz příprava 36) se přidává po kapkách k suspensi 3(S)-(3,4-dichlorfenyl)-4-(imidazol-1-yl)butan-1-olu (0,90 g) (viz příprava 99) a triethylaminu (1,45 g) v bezvodém acetonitrilu (15 ml) a roztok se míchá při teplotě místnosti po dobu 4 dnů. Rozpouštědlo se potom odstraní za sníženého tlaku, čímž se získá zbytek, který se rozdělí mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Fáze se rozdělí a vodná fáze se dále extrahuje ethylacetátem. Organické fáze se spojí, promyjí se postupně vodou a roztokem chloridu sodného,

vysuší se nad bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku, čímž se získá zbytek, který se chromatografuje na silikagelu elucí gradientem rozpouštědel 2:1 až 0:1, objemově, pentanu a ethylacetátu, čímž se získá 3(S)-(3,4-dichlorfenyl)-4-[2-(1,2,3,4-tetrahydro-5-naftoyl)-imidazol-1-yl]butyl-1,2,3,4-tetrahydro-5-naftoát (1,38 g) ve formě gumovité látky.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7,50 (1H, d), 6,95-7,38 (10H, m), 4,83 (1H, dd), 4,63 (1H, m), 4,30-4,35 (1H, m), 4,08-4,16 (1H, m), 3,30-3,40 (1H, m), 3,00 (2H, široký s), 2,63-2,84 (6H, m), 2,10-2,25 (2H, m), 1,67-1,83 (8H, m) ppm.

Příprava 102

3(R)-(3,4-dichlorfenyl)-4-[2-(1,2,3,4-tetrahydro-5-naftoyl)-imidazol-1-yl]butyl-1,2,3,4-tetrahydro-5-naftoát



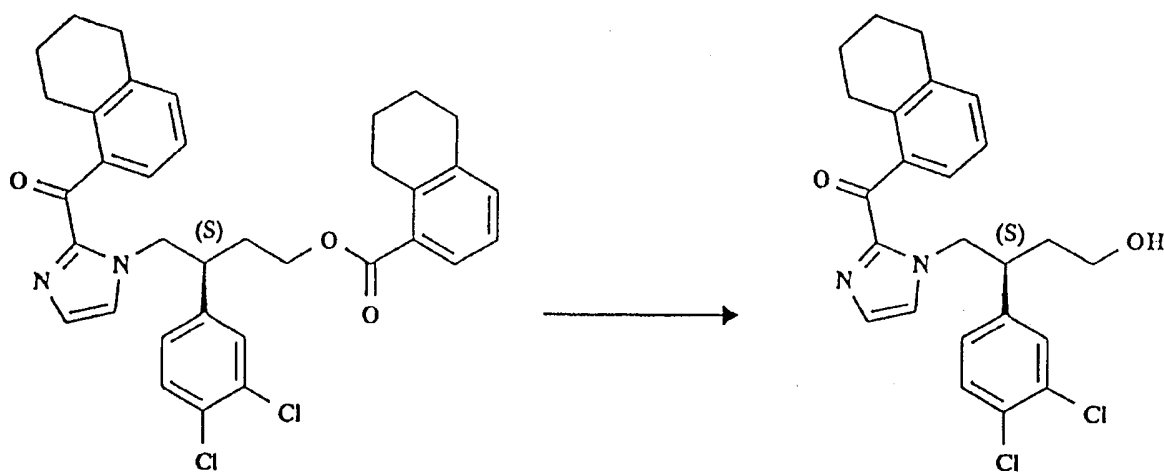
Tato sloučenina se připraví analogicky podle způsobu použitého pro přípravu sloučeniny podle přípravy 101 za použití 3(R)-(3,4-dichlorfenyl)-4-(imidazol-1-yl)butan-1-olu (viz příprava 100) jako výchozí látky.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7,50 (1H, d), 6,95-7,38 (10H, m), 4,83 (1H, dd), 4,63 (1H, m), 4,30-4,35 (1H, m), 4,08-4,16 (1H, m),

3,30-3,40 (1H, m), 3,00 (2H, široký s), 2,63-2,84 (6H, m), 2,10-2,25 (2H, m), 1,67-1,83 (8H, m) ppm.

Příprava 103

3(S)-(3,4-dichlorfenyl)-4-[2-(1,2,3,4-tetrahydro-5-naftoyl)-imidazol-1-yl]butan-1-ol



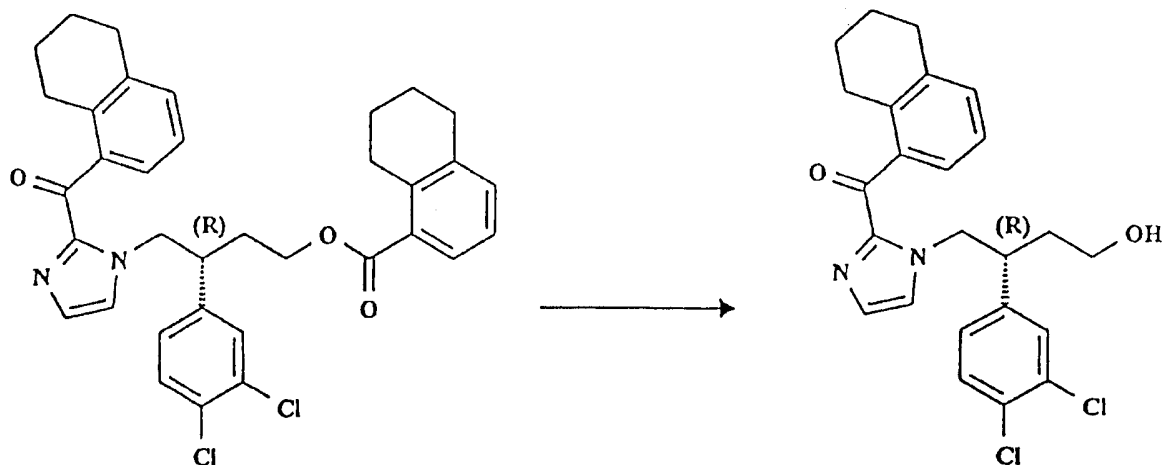
3(S)-(3,4-dichlorfenyl)-4-[2-(1,2,3,4-tetrahydro-5-naftoyl)imidazol-1-yl]butyl-1,2,3,4-tetrahydro-5-naftoát (1,38 g) (viz příprava 101) se rozpustí v methanolu (40 ml), přidá se 1 N vodný roztok hydroxidu sodného (5 ml) a vzniklá směs se míchá při teplotě místnosti přes noc. Methanol se potom odstraní za sníženého tlaku a zbytek se rozdělí mezi ethylacetát a vodu. Organická fáze se oddělí, promyje se postupně nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a roztokem chloridu sodného, vysuší se nad bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku, čímž se získá 3(S)-(3,4-dichlorfenyl)-4-[2-(1,2,3,4-tetrahydro-5-naftoyl)imidazol-1-yl]butan-1-ol (0,82 g) ve formě gumovité látky.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7,10-7,35 (5H, m), 7,06 (1H, s), 6,92 (1H, dd), 6,74 (1H, s), 4,90 (1H, dd), 4,50 (1H, dd), 3,70-3,82

(1H, m), 3,53-3,64 (1H, m), 3,30-3,42 (1H, m), 2,70-2,86 (4H, m), 1,70-2,04 (6H, m) ppm.

Příprava 104

3(R)-(3,4-dichlorfenyl)-4-[2-(1,2,3,4-tetrahydro-5-naftoyl)-imidazol-1-yl]butan-1-ol

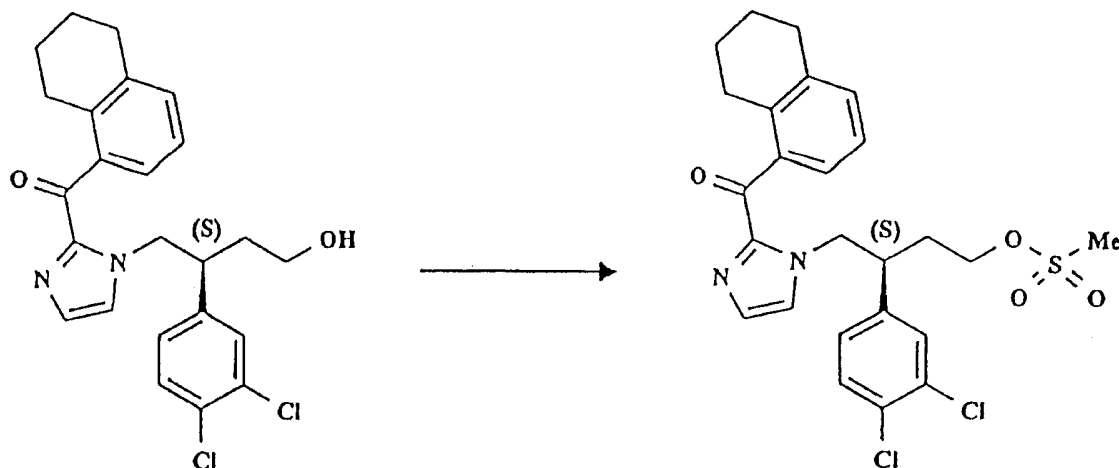


Tato sloučenina se připraví analogickým způsobem, který byl použit pro přípravu sloučeniny podle přípravy 103, za použití 3(R)-(3,4-dichlorfenyl)-4-[2-(1,2,3,4-tetrahydro-5-naftoyl)imidazol-1-yl]butyl-1,2,3,4-tetrahydro-5-naftoátu (viz příprava 102) jako výchozí látky.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7,10-7,35 (5H, m), 7,06 (1H, s), 6,92 (1H, dd), 6,74 (1H, s), 4,90 (1H, dd), 4,50 (1H, dd), 3,70-3,82 (1H, m), 3,53-3,64 (1H, m), 3,30-3,42 (1H, m), 2,70-2,86 (4H, m), 1,70-2,04 (6H, m) ppm.

Příprava 105

1-methansulfonyloxy-3(S)-(3,4-dichlorfenyl)-4-[2-(1,2,3,4-tetrahydro-5-naftoyl)imidazol-1-yl]butan

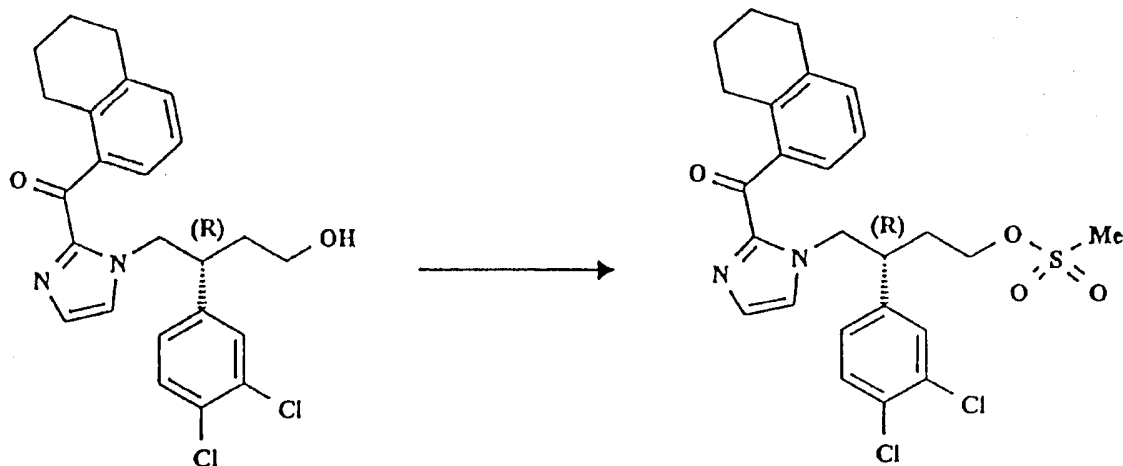


3(S)-(3,4-dichlorfenyl)-4-[2-(1,2,3,4-tetrahydro-5-naftoyl)imidazol-1-yl]butan-1-ol (0,68 g) (viz příprava 103) a triethylamin (0,22 g) se rozpustí v dichlormethanu (15 ml), roztok se ochladí v lázni s ledem a přidá se methansulfonylchlorid (0,22 g). Směs se míchá po dobu 4 hodin, načež se odstraní rozpouštědlo za sníženého tlaku, čímž se získá zbytek, který se rozdělí mezi ethylacetát a vodu. Organická fáze se oddělí a promyje se nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, načež se vysuší nad bezvodým síranem sodným. Rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku, čímž se získá 1-methansulfonyloxy-3(S)-(3,4-dichlorfenyl)-4-[2-(1,2,3,4-tetrahydro-5-naftoyl)imidazol-1-yl]butan (0,82 g) ve formě oleje.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7,37 (1H, d), 7,05-7,31 (5H, m), 6,99 (1H, dd), 6,84 (1H, s), 4,80 (1H, dd), 4,65 (1H, dd), 4,05-4,30 (2H, m), 3,30-3,40 (1H, m), 2,97 (3H, s), 2,65-2,85 (4H, m), 2,10-2,30 (2H, m), 1,70-1,85 (4H, m) ppm.

Příprava 106

1-methansulfonyloxy-3(R)-(3,4-dichlorfenyl)-4-[2-(1,2,3,4-tetrahydro-5-naftoyl)imidazol-1-yl]butan



Tato sloučenina se připraví analogickým způsobem, který byl použit pro přípravu sloučeniny podle přípravy 105, za použití 3(R)-(3,4-dichlorfenyl)-4-[2-(1,2,3,4-tetrahydro-5-naftoyl)imidazol-1-yl]butan-1-olu (viz příprava 104) jako výchozí látky.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7,37 (1H, d), 7,05-7,31 (5H, m), 6,99 (1H, dd), 6,84 (1H, s), 4,80 (1H, dd), 4,65 (1H, dd), 4,05-4,30 (2H, m), 3,30-3,40 (1H, m), 2,97 (3H, s), 2,65-2,85 (4H, m), 2,10-2,30 (2H, m), 1,70-1,85 (4H, m) ppm.

Farmakologické údaje

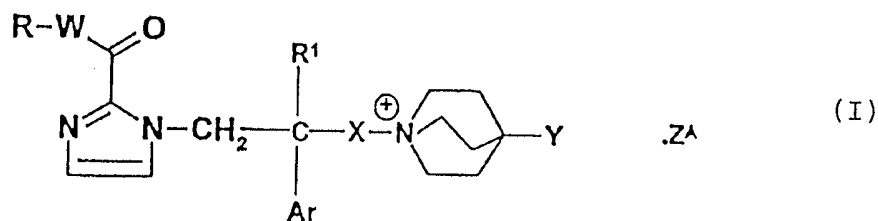
Afinity následujících sloučenin podle příkladů na lidské NK_1 a NK_2 receptory se stanoví metodami popsány v popisu na str. 23 a výsledky jsou shrnuty v níže uvedené tabulce.

příklad č.	vazba NK ₁ (IC ₅₀)	vazba NK ₂ (IC ₅₀)
příklad 2	0,6 nM	4 nM
příklad 5	8 nM	11 nM
příklad 6	9 nM	96 nM
příklad 18	123 nM	3 nM
příklad 19	2 nM	24 nM

Tyto údaje ukazují, že sloučeniny jsou duálními antagonisty NK₁ a NK₂ receptorů.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sloučenina obecného vzorce I



kde

R je fenyl, cykloalkylová skupina se 3 až 7 atomy uhlíku nebo heteroarylová skupina, z nichž každá je popřípadě kondensována s benzenovým kruhem nebo s cykloalkylovým kruhem se 3 až 7 atomy uhlíku a popřípadě substituována, včetně v části kondensované s benzenovým kruhem nebo s cykloalkylovým kruhem se 3 až 7 atomy uhlíku, 1 až 3 substituenty vždy nezávisle vybranými ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fluoralkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fluoralkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fenoxyskupinu, alkanoylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, atom halogenu, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, skupinu $-S(O)_m$ alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, kyanoskupinu, $-NR^2R^3$, $-S(O)_mNR^2R^3$, $-NR^4$ alkanoyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkanoylové části a $-CONR^2R^3$, nebo R je 2,3-dihydrobenzo[b]furanyl nebo chromanyl,

R^1 je atom vodíku nebo alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku,

R^2 a R^3 jsou každý nezávisle na sobě vybrány ze skupiny zahrnující atom vodíku a alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo spolu dohromady tvoří alkylenovou skupinu se 4 až 6 atomy uhlíku,

R⁴ je atom vodíku nebo alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku,

W je přímá vazba, methylenová skupina nebo ethylenová skupina,

X je nerozvětvená alkylenová skupina se 2 až 4 atomy uhlíku,

Y je fenyl, naftyl, benzyl, pyridyl, thienyl nebo cykloalkylová skupina se 3 až 7 atomy uhlíku, přičemž každá z těchto skupin je popřípadě substituována 1 až 3 substituenty vždy nezávisle vybranými ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fluoralkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fluoralkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, atom halogenu a kyanoskupinu,

Ar je fenyl, naftyl, benzyl, thienyl, benzo[b]thienyl nebo indolyl, přičemž každá z těchto skupin je popřípadě substituována 1 až 3 substituenty vždy nezávisle vybranými ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fluoralkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fluoralkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, atom halogenu a kyanoskupinu, nebo Ar je 1,3-benzodioxolan-4- nebo 5-yl nebo 1,4-benzodioxan-5- nebo 6-yl,

m je 0, 1 nebo 2,

Z^A je farmaceuticky přijatelný anion,

a "heteroarylová skupina" používaná v definici R znamená thienyl nebo pětičlennou nebo šestičlennou kruhovou heteroarylovou skupinu obsahující buď od 1 do 4 dusíkových heteroatomů nebo 1 nebo 2 dusíkové heteroatomy a 1 kyslíkový nebo sírový heteroatom,

s tou podmínkou, že když W je přímá vazba a R je popřípadě kondensovaná a popřípadě substituovaná heteroarylová skupina, je tato heteroarylová skupina vázána kruhovým atomem uhlíku ke karbonylové skupině.

2. Sloučenina podle nároku 1, kde R je fenyl, který je popřípadě kondensován s benzenovým kruhem nebo s cykloalkylovým kruhem se 3 až 7 atomy uhlíku a popřípadě substituován, včetně v části kondensované s benzenovým kruhem nebo s cykloalkylovým kruhem se 3 až 7 atomy uhlíku, 1, 2 nebo 3 substituenty vždy nezávisle vybranými ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fluoralkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fluoralkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fenoxyskupinu a atom halogenu, nebo R je 2,3-dihydrobenzo[b]-furanyl.

3. Sloučenina podle nároku 1 nebo 2, kde R je fenyl, který je popřípadě kondensován s benzenovým kruhem nebo s cykloalkylovým kruhem se 3 až 7 atomy uhlíku a popřípadě substituován, včetně v části kondensované s benzenovým kruhem nebo s cykloalkylovým kruhem se 3 až 7 atomy uhlíku, 1, 2 nebo 3 substituenty vždy nezávisle vybranými ze skupiny zahrnující methyl, ethyl, trifluormethyl, methoxyskupinu, isopropoxyskupinu, trifluormethoxyskupinu, fenoxyskupinu, atom fluoru a atom chloru, nebo R je 2,3-dihydrobenzo[b]furanyl.

4. Sloučenina podle nároku 1, 2 nebo 3, kde R je fenyl, naftyl nebo tetrahydronaftyl, přičemž každý z nich je popřípadě substituován 1, 2 nebo 3 substituenty vždy nezávisle vybranými ze skupiny zahrnující methyl, ethyl, trifluormethyl, methoxyskupinu, isopropoxyskupinu, trifluormethoxyskupinu, fenoxyskupinu, atom fluoru a atom chloru, nebo R je 2,3-dihydrobenzo[b]furanyl.

5. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 4, kde R je fenyl, 3,5-dimethylfenyl, 2,3-dimethylfenyl, 2-trifluormethoxyfenyl, 2-methoxy-3-methylfenyl, 2,3-dihydrobenzo[b]-furan-7-yl, naft-2-yl, 4-fluor-3-trifluormethylfenyl,

1,2,3,4-tetrahydronaft-5-yl, 1,2,3,4-tetrahydronaft-6-yl,
5-chlor-2-methoxyfenyl, 2-methoxyfenyl, 2-trifluormethylfenyl,
2-isopropoxyfenyl, 2-ethylfenyl, 2-fenoxyfenyl nebo
3,5-bis(trifluormethyl)fenyl.

6. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 5, kde R
je 2,3-dimethylfenyl, naft-2-yl, 1,2,3,4-tetrahydronaft-5-yl
nebo 2-methoxyfenyl.

7. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 6, kde R¹
je atom vodíku.

8. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 7, kde W
je přímá vazba nebo methylen.

9. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 8, kde W
je přímá vazba.

10. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 9, kde X
je 1,2-ethylen.

11. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 10, kde Y
je fenyl, naftyl nebo cyklohexyl, přičemž každý z nich je
popřípadě substituován 1, 2 nebo 3 alkylovými substituenty s 1
až 4 atomy uhlíku.

12. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 11, kde Y
je fenyl, 3,5-dimethylfenyl, cyklohexyl nebo naft-2-yl.

13. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 12, kde Y
je fenyl.

14. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 13, kde Ar je fenyl, popřípadě substituovaný 1, 2 nebo 3 halogenovými substituenty.

15. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 14, kde Ar je fenyl substituovaný 1 nebo 2 chlorovými substituenty.

16. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 15, kde Ar je 3,4-dichlorfenyl.

17. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 16, kde Z^A je chlorid, bromid, nitrát, methansulfonát, para-toluen-sulfonát, benzensulfonát, hydrogensulfát nebo sulfát.

18. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 17, kde Z^A je chlorid nebo methansulfonát.

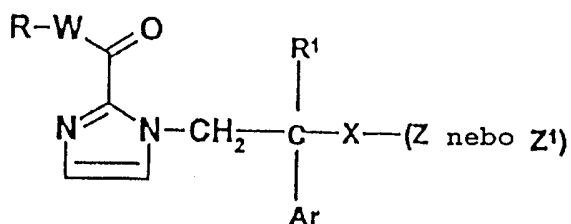
19. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 18, kde Z^A je methansulfonát.

20. Sloučenina podle nároku 1, kde R^1 je atom vodíku, X je $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ a Ar je 3,4-dichlorfenyl, a kde
R-W- je 3,5-dimethylfenyl, Y je fenyl a Z^A je CH_3SO_3- ,
R-W- je 2,3-dimethylfenyl, Y je fenyl a Z^A je CH_3SO_3- ,
R-W- je 2-trifluormethoxyfenyl, Y je fenyl a Z^A je CH_3SO_3- ,
R-W- je 2-methoxy-3-methylfenyl, Y je fenyl a Z^A je CH_3SO_3- ,
R-W- je 2,3-dihydrobenzo[b]furan-7-yl, Y je fenyl a Z^A je CH_3SO_3- ,
R-W- je naft-2-yl, Y je fenyl a Z^A je CH_3SO_3- ,
R-W- je 4-fluor-3-trifluormethylfenyl, Y je fenyl a Z^A je CH_3SO_3- ,
R-W- je 1,2,3,4-tetrahydronaft-5-yl, Y je fenyl a Z^A je CH_3SO_3- ,

- R-W- je 1,2,3,4-tetrahydronaft-6-yl, Y je fenyl a Z^A je CH_3SO_3^- ,
 R-W- je 5-chlor-2-methoxyfenyl, Y je fenyl a Z^A je CH_3SO_3^- ,
 R-W- je 2-methoxyfenyl, Y je fenyl a Z^A je CH_3SO_3^- ,
 R-W- je 2-trifluormethylfenyl, Y je fenyl a Z^A je CH_3SO_3^- ,
 R-W- je 2-isopropoxyfenyl, Y je fenyl a Z^A je CH_3SO_3^- ,
 R-W- je 2-ethylfenyl, Y je fenyl a Z^A je CH_3SO_3^- ,
 R-W- je 2-fenoxyfenyl, Y je fenyl a Z^A je CH_3SO_3^- ,
 R-W- je benzyl, Y je fenyl a Z^A je CH_3SO_3^- ,
 R-W- je 3,5-bis(trifluormethyl)fenyl, Y je fenyl a Z^A je Cl^- ,
 R-W- je 2-methoxyfenyl, Y je cyklohexyl a Z^A je CH_3SO_3^- ,
 R-W- je 4-fluor-3-trifluormethylfenyl, Y je cyklohexyl a Z^A je CH_3SO_3^- ,
 R-W- je 2-methoxyfenyl, Y je 3,5-dimethylfenyl a Z^A je CH_3SO_3^- ,
 nebo
 R-W- je 2-methoxyfenyl, Y je naft-2-yl a Z^A je CH_3SO_3^- ,
 nebo kde Z^A je alternativní farmaceuticky přijatelný anion.

21. Sloučenina podle nároku 1, kterou je 4-fenyl-1-(3(S)-[3,4-dichlorfenyl]-4-[2-(1,2,3,4-tetrahydro-5-naftoyl)imidazol-1-yl]butyl)chinuklidiniummethansulfonát nebo 4-fenyl-1-(3(R)-[3,4-dichlorfenyl]-4-[2-(1,2,3,4-tetrahydro-5-naftoyl)-imidazol-1-yl]butyl)chinuklidiniummethansulfonát.

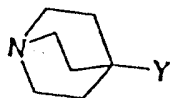
22. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I, jak je definována v nároku 1, kde R, R^1 , W, X, Y, Ar a Z^A mají význam uvedený v nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce II



(II)

17.05.00

kde R, R¹, Ar, W a X mají význam uvedený výše pro sloučeninu obecného vzorce I v tomto nároku, Z je odstupující skupina schopná tvořit farmaceuticky přijatelný anion (Z^A) a Z¹ je odstupující skupina, se sloučeninou obecného vzorce III



(III)

kde Y má význam uvedený výše pro sloučeninu obecného vzorce I, načež následuje buď (a), když Z¹ je odstupující skupina, výměna za farmaceuticky přijatelný anion (Z^A), nebo (b), popřípadě, když Z^A je farmaceuticky přijatelný anion, výměna za jiný farmaceuticky přijatelný anion.

23. Způsob podle nároku 22, v y z n a č u j í c í s e t í m , že Z je alkansulfonyloxyskupina s 1 až 4 atomy uhlíku, benzensulfonyloxyskupina, para-toluensulfonyloxyskupina, chlor, brom nebo jod a Z¹ je trifluormethansulfonyloxyskupina.

24. Způsob podle nároku 22, v y z n a č u j í c í s e t í m , že Z je methansulfonyloxyskupina a Z^A je methansulfonát.

25. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje sloučeninu obecného vzorce I, jak je nárokována v kterémkoliv z nároků 1 až 21, spolu s farmaceuticky přijatelným ředidlem nebo nosičem.

26. Sloučenina obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelný prostředek, jak jsou nárokovány v nárocích 1 až 21 a 25, pro použití jako léčiva.

27. Použití sloučeniny obecného vzorce I nebo jejího farmaceuticky přijatelného prostředku, jak jsou nárokovány v nárocích 1 až 21 a 25, pro přípravu léčiva pro ošetřování chorob vzniklých antagonistickým účinkem na receptor tachykininu nebo na kombinaci receptorů tachykininu.

28. Použití podle nároku 27, kde antagonistický účinek působí na lidské NK_1 a NK_2 receptory tachykininu.

29. Použití podle nároku 27 nebo 28, kde chorobou je zánětlivé onemocnění, jako je arthritida, psoriasis, astma nebo zánětlivé střevní onemocnění, poruchy centrálního nervového systému (CNS), jako je úzkost, deprese, demence nebo psychosa, gastrointestinální poruchy (GI), jako je funkční porucha střev, dráždivý střevní syndrom, gastro-esofagní reflux, ne schopnost udržet stolici, kolitida nebo Crohnovo onemocnění, choroby způsobené *Helicobacter pylori* nebo jinými na ureasu pozitivními gram-negativními bakteriemi, poruchy urogenitálního traktu, jako je inkontinence, hyperreflexie nebo cystitida, plicní poruchy, jako je chronické obstruktivní onemocnění dýchacích cest, alergie, jako je ekzém, kontaktní dermatitida, atopická dermatitida nebo rhinitis, poruchy hypersensitivity, jako je otrava, periferní neuropatie, jako je diabetická neuropatie, neuralgie, kausalgie, bolestivá neuropatie, popáleniny, herpetická neuralgie nebo postherpetická neuralgie, zvracení, kašel, migréna nebo akutní nebo chronická bolest.

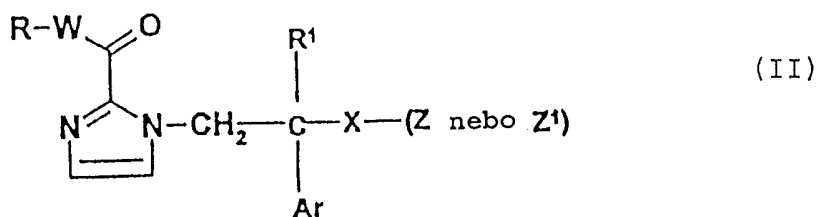
30. Způsob ošetřování chorob lidí vzniklých antagonistickým účinkem na receptory tachykininu nebo na kombinaci receptorů tachykininu, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se tyto lidé ošetřují účinným množstvím sloučeniny obecného vzorce I nebo farmaceuticky přijatelného

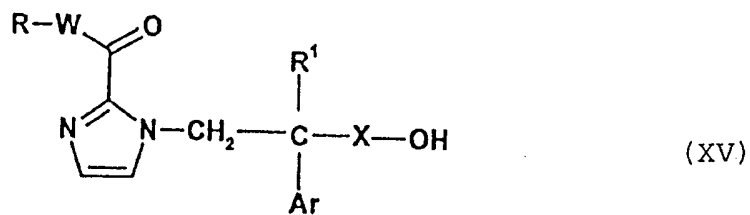
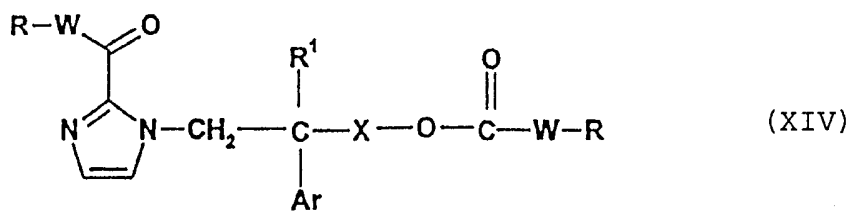
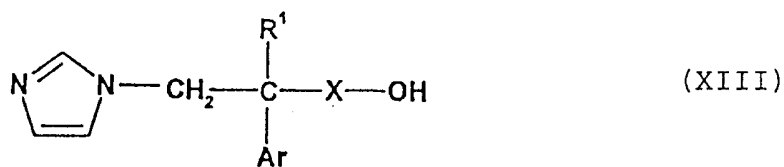
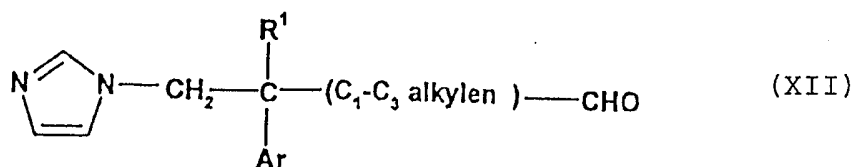
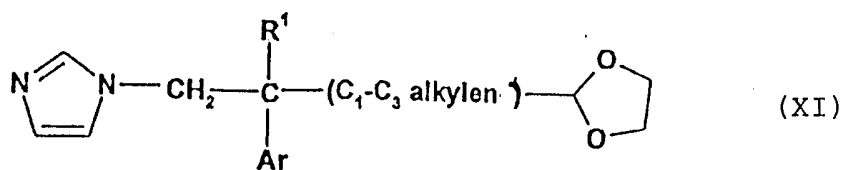
prostředku obsahujícího tuto sloučeninu, jak jsou nárokovány v nárocích 1 až 21 a 25.

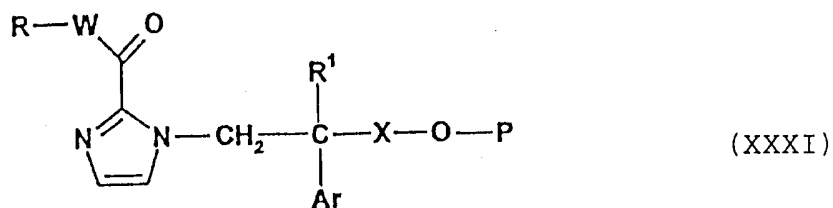
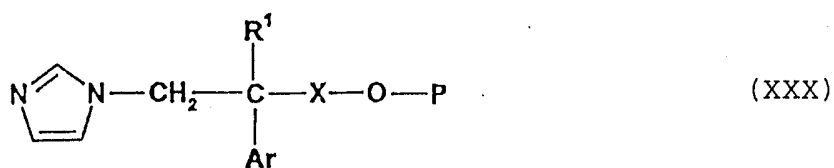
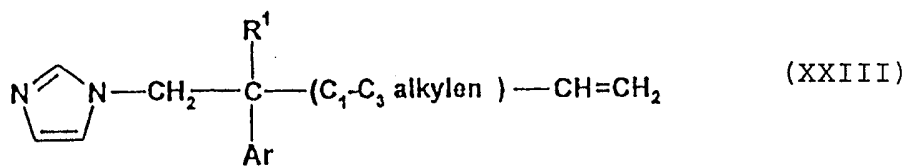
31. Způsob podle nároku 30, v y z n a č u j í c í s e t í m , že antagonistický účinek působí na lidské NK_1 a NK_2 receptory tachykininu.

32. Způsob podle nároku 30 nebo 31, v y z n a č u j í c í s e t í m , že onemocněním je zánětlivé onemocnění, jako je arthritida, psoriasa, astma nebo zánětlivé onemocnění střev, poruchy centrálního nervového systému (CNS), jako je úzkost, deprese, demence nebo psychosa, porucha gastro-intestinálního traktu (GI), jako je porucha funkce střev, dráždivý střevní syndrom, gastro-esofagní reflux, neschopnost udržet stolici, kolitida nebo Crohnovo onemocnění, onemocnění způsobené *Helicobacter pylori* nebo jinými na ureasu pozitivními gram-negativními bakteriemi, poruchy urogenitálního traktu, jako je inkontinence, hyperreflexie nebo cystitida, plicní poruchy, jako je chronické obstruktivní onemocnění dýchacích cest, alergie, jako je ekzém, kontaktní dermatitida, atopická dermatitida nebo rhinitis, poruchy hypersensitivity, jako je otrava, periferní neuropatie, jako je diabetická neuropatie, neuralgie, kausalgie, bolestivá neuropatie, popáleniny, herpetická neuralgie nebo postherpetická neuralgie, zvracení, kašel, migréna nebo akutní nebo chronická bolest.

33. Sloučeniny obecných vzorců II, XI, XII, XIII, XIV, XV, XXIII, XXX nebo XXXI







kde R, R¹, W, X a Ar mají významy uvedené v nároku 1, Z je odstupující skupina schopná tvořit farmaceuticky přijatelný anion (Z^A), Z¹ je odstupující skupina a P je chránící skupina.