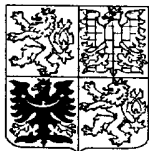


PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

286 109

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: 1996 - 1921

(22) Přihlášeno: 03.01.1995

(30) Právo přednosti:

04.01.1994 DK 1994/19

09.11.1994 DK 1994/1290

(40) Zveřejněno: 14.05.1997

(Věstník č. 5/1997)

(47) Uděleno: 16.11.1999

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 12.01.2000

(Věstník č. 1/2000)

(86) PCT číslo: PCT/DK95/00002

(87) PCT číslo zveřejnění: WO 95/18793

(13) Druh dokumentu: B6

(51) Int. Cl.⁷:

C 07 D 211/60

C 07 D 211/78

C 07 D 401/06

C 07 D 409/06

A 61 K 31/445

(73) Majitel patentu:

NOVO NORDISK A/S, Bagsvaerd, DK;

(72) Původce vynálezu:

Andersen Knud Erik, Smorum, DK;

Olsen Uffe Bang, Vallensbaek, DK;

Petersen Hans, Vanlose, DK;

Gronvald Frederik Christian, Vedbaek, DK;

Sonnwald Ursula, Trondheim, NO;

Jorgensen Tine Krogh, Herlev, DK;

Andersen Henrik Sune, Kobenhavn, DK;

(74) Zástupce:

PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1273,

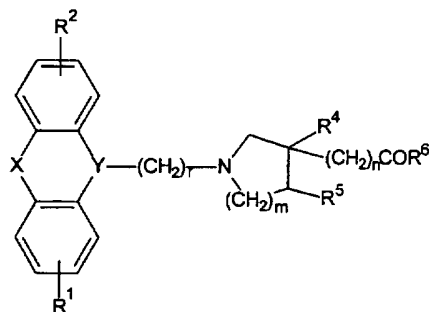
Praha 4, 140 21;

(54) Název vynálezu:

**N-substituované azaheterocyklické deriváty,
způsob jejich přípravy, farmaceutický
prostředek s jejich obsahem a jejich použití
pro přípravu léčiva**

(57) Anotace:

Předkládané řešení se týká nových N-substituovaných azaheterocyklických karboxylových kyselin a jejich esterů obecného vzorce I, jejichž substituovaný alkylový řetězec je součástí N-substituentu, nebo solí těchto látek, způsobu jejich přípravy a farmaceutických přípravků obsahujících tyto látky pro klinickou léčbu bolestivých, hyperalgetických a/nebo zánětlivých stavů, při nichž patofyziologicky působí C-vlákna vyvolávající neurogenní bolest nebo zánět.



(I)

CZ 286109 B6

N-substituované azaheterocyklické deriváty, způsob jejich přípravy, farmaceutický prostředek s jejich obsahem a jejich použití pro přípravu léčiva

5 Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká nových N-substituovaných azaheterocyklických karboxylových kyselin a jejich esterů, jejichž substituovaný alkylový řetězec je součástí N-substituentu nebo solí těchto látek, způsobu přípravy těchto látek, přípravků, které je obsahují a jejich využití v klinické léčbě bolestivých, hyperalgetických a/nebo zánětlivých stavů, při nichž patofyziologicky působí C-vlákna vyvolávající neurogenní bolest nebo zánět.

15 Dosavadní stav techniky

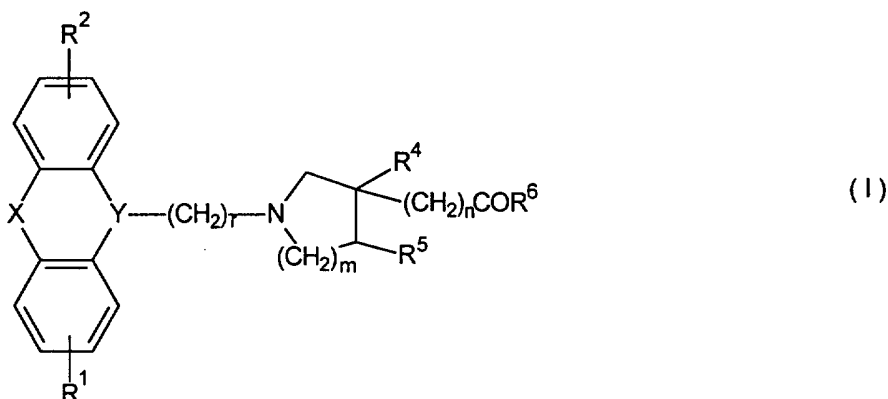
Nervová soustava má hluboký vliv na zánětlivou reakci organismu. Antidromní stimulace smyslových nervů vede k lokalizované vasodilataci a zvýšené svalové permeabilitě (Janesco et al. Br. J. Pharmacol. 1967, 31, 138–151) a podobnou reakci lze pozorovat po injekci peptidů vyskytujících se ve smyslových nervech. Z tohoto i jiných údajů lze postulovat, že peptidy uvolňované ze zakončení smyslových nervů zprostředkovávají mnoho zánětlivých reakcí v tkáních jako je pokožka, klouby, močové cesty, oči, mozkové blány, gastro-intestinální a dýchací trakt. Inhibice uvolňování peptidu ze smyslových nervů a/nebo jejich aktivity tedy může být užitečná při léčbě například artrózy, dermatózy, astmatu, cystitidy, zánětu dásní, zánětu žil, glaukomu, gastro-intestinálních onemocnění či migrény.

V US patentu č. 4 383 999 a č. 4 514 414 a EP 236342, stejně jako v EP 231996 jsou nárokovány některé deriváty N-(4,4-disubstituovaných-3-butenyl)-azaheterocyklických karboxylových kyselin jako inhibitory absorpce GABA. V EP 342635 a EP 374801 jsou jako inhibitory absorpce GABA nárokovány N-substituované azaheterocyklické karboxylové sloučeniny, v nichž jsou oximetherová a vinyletherová skupina součástí N-substituentu. Dále v patentech WO 9107389 a WO 9220658 jsou jako inhibitory absorpce GABA nárokovány N-substituované azacyklické karboxylové kyseliny. EP 221572 nárokuje jako inhibitory absorpce GABA 1-aryloxyalkylpyridin-3-karboxylové kyseliny.

Navíc k výše uvedeným citacím popisuje US patent č. 3 074 953 ethylester 1-(3-(10,11-dihydro-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-5-yliden)-1-propyl)-4-fenyl-4-piperidinkarboxylové kyseliny jako psychotropní léčivo. 1-substituovaný ester 4-fenyl-4-piperidinkarboxylové kyseliny, analogický k výše uvedené sloučenině, byl popsán (J. Med. Chem. 1967, 10, 627–635 a J. Org. Chem. 1962, 27, 230–240) jako analgetikum, antispasmodikum a psychotropikum. JP 49032544, JP 48040357, FR 2121423, GB 1294550 a DE 2101066 popisují 1-substituované 4-dialkylamino-4-piperidinkarboxamidy jako psychotropní látky na léčbu schizofrenie a jako inhibitory zánětlivých procesů. Dále US Patent č. 3 177 211 popisuje 10-((aminokarbamyl-1-piperidyl)alkyl)fenoxaziny použitelné jako hypotenzivní látky, antinauseanty, antipyretika a sedativa. V příkladu 7 jsou konkrétně popsány sloučeniny 10-(3-(3-karbo-methoxy-1-piperidyl)propyl)fenothiazin a 10-(3-(3-karbohexoxy-1-piperidyl)propyl)fenothiazin.

Podstata vynálezu

50 Předkládaný vynález se týká nových N-substituovaných azaheterocyklických karboxylových kyselin a jejich esterů obecného vzorce I



kde R^1 a R^2 jsou nezávisle na sobě vodík, halogen, trifluormethyl, C_{1-6} -alkyl nebo C_{1-6} -alkoxy; Y je $>\underline{N}-CH_2-$, $>\underline{CH}-CH_2-$ kde podtržené atomy jsou součástí kruhu; X je $-O-$, $-S-$, $-CR^7R^8-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH=CH-CH_2-$, $-CH_2-CH=CH-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH=CH-$, $-NR^9-$, $-O-CH_2-$, $-(C=O)-$ nebo $-(S=O)-$, kde R^7 , R^8 a R^9 jsou nezávisle na sobě vodík nebo C_{1-6} -alkyl; r je 1, 2 nebo 3; m je 1 nebo 2 a n je 1 pokud m je 1 a n je 0 pokud m je 2; každý R^4 a R^5 jsou vodík, nebo pokud je m 2, mohou představovat vazbu; a R^6 je OH nebo C_{1-6} -alkoxy; vynález se rovněž týká farmaceuticky přijatelných solí uvedených látek.

Sloučeniny obecného vzorce I se vyskytují jako geometrické a optické izomery. Všechny tyto izomery jsou zahrnuty do rámce předpokládaného vynálezu. Isomery lze separovat standardními postupy, například chromatograficky nebo frakční krystalizací vhodných solí.

Výhodně se sloučeniny obecného vzorce I vyskytují jako individuální geometrické nebo optické izomery.

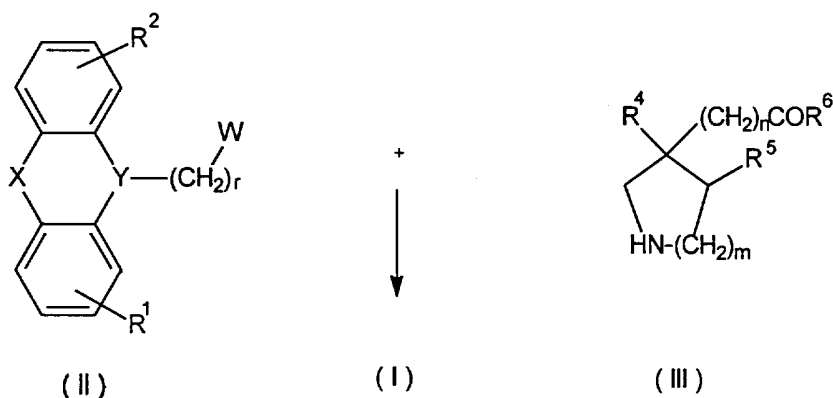
Sloučeniny předkládaného vynálezu se dále vyskytují ve formě farmaceuticky přijatelných adičních solí kyselin, nebo – pokud karboxylová skupina není esterifikována – jako farmaceuticky přijatelné soli kovů – nebo případně alkylované amonné soli.

Příkladem solí jsou anorganické a organické adiční soli jako hydrochlorid, hydrobromid, sulfát, fosfát, acetát, fumarát, maleinát, citrát, laktát, tartrát, oxalát a podobné další farmaceuticky přijatelné anorganické nebo organické adiční soli a farmaceuticky přijatelné soli uvedené v Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977), jak je zahrnuto v odkazech.

Výraz „pacient“ zahrnuje savce, u kterých lze úspěšně léčit neurogenní zánět. Uvedený výraz zvláště zahrnuje lidské pacienty, ne však výhradně.

Bylo ukázáno, že nové sloučeniny obecného vzorce I inhibují neurogenní zánět zahrnující uvolňování neuropeptidů z periferních a centrálních zakončení smyslových C-vláken. Experimentálně lze tento jev prokázat na zvířecím modelu po formalinové indukci bolesti nebo otoku končetiny (Wheeler and Cowan, Agents Actions 1991, 34, 264–269). Nové sloučeniny obecného vzorce I vykazaly v uvedeném experimentu silný inhibiční účinek. Sloučeniny obecného vzorce I lze použít k léčbě bolestivých, hyperalgetických a/nebo zánětlivých stavů, při nichž patofyziologicky působí C-vlákna vyvolávající neurogenní bolest nebo zánět. Příkladem akutních bolestivých stavů jsou migréna, postoperační bolest, popáleniny, zhmožděny, postherpatická bolest (Zoster) a obecně bolest doprovázející akutní zánět; chronické bolestivé a/nebo zánětlivé stavy jako jsou např. různé typy neuropatií (diabetické, post-traumatické, toxické), neuralgie, revmatoidní artritida, spondylitida, dna, zánětlivé střevní onemocnění, prostatitida, bolest rakovinného původu, chronická bolest hlavy, kašel, astma, chronická pankreatitida, zánětlivé kožní onemocnění včetně psoriázy a autoimunní dermatózy, osteoporetická bolest.

Sloučeniny obecného vzorce I lze připravit následujícím postupem:



- 5 Sloučenina obecného vzorce II, kde R^1 , R^2 , X, Y a r mají výše uvedený význam a W je vhodná odstupující skupina jako halogen, p-toluensulfonát nebo mesylát, se nechá reagovat s azaheterocyklickou sloučeninou obecného vzorce III, kde R^4 , R^5 , R^6 , m a n mají výše uvedený význam. Tuto alkylační reakci lze provést v rozpouštědle jako je aceton, dibutylether, 2-butanon, methylethylketon, octan ethylnatý, tetrahydrofuran (THF) nebo toluen v přítomnosti báze např. 10 uhličitanu draselného a katalyzátoru, např. alkalického jodidu, při teplotě bodu varu použitého rozpouštědla, po dobu např. 1 až 120 h. Pokud byly při přípravě použity estery, kde R^6 je alkoxy, lze sloučeniny obecného vzorce I, kde R^6 je OH, připravit hydrolytickým odštěpením esterové skupiny, výhodně při laboratorní teplotě směsi roztoku alkalického hydroxidu s alkoholem např. methanolem nebo ethanolem, po dobu např. 0,5 až 6 h.

- 15 Sloučeniny obecných vzorků II a III lze snadno připravit postupy, které jsou zkušeným odborníkům v oboru dobře známé.

- 20 V některých případech je nutné chránit intermediáty použité ve výše uvedeném postupu přípravy, tj. sloučeninu obecného vzorce III, vhodnými chránicími skupinami, Karboxylovou skupinu lze například esterifikovat. Zavádění i odštěpování chránících skupin je popsáno v „Protective Groups in Organic Chemistry“ J.F.W. McOrnie ed. (New York, 1973).

Farmakologické postupy

- 25 Hodnoty inhibice formalinem indukované bolesti nebo otoku *in vivo* pro sloučeniny předkládaného vynálezu byly stanovovány na myších podle postupu Wheeler–Aceto and Cowan (Agents Actions 1991, 34, 264–269).

- 30 Myším samicím NMRI o hmotnosti 20 g bylo injikováno 20 ul 1 % formalínu do levé zadní končetiny. Zvířata byla umístěna na vyhřívanou desku (31 °C) a byla sledována bolestivá reakce. Po 1 h byly myši usmrceny a vykrváčeny. Levé a pravé zadní končetiny byly odstraněny a hmotnostní rozdíl mezi nimi způsobený vzniklým otokem byl použit pro stanovení reakce na formalínovou injekci.

- 35 V tabulce 1 jsou uvedeny hodnoty inhibice reakce na formalinem indukovanou bolest pro vybrané sloučeniny.

Tabulka 1

Inhibice reakce na formalinem indukovanou bolest při 0,1 mg/kg:

příklad č	Inhibice bolesti (%)
4	50
5	13
7	35
10	35
11	29

5

Z hlediska výše uvedených údajů závisí dávka na konkrétní testované sloučenině obecného vzorce I, cestě podání a na požadovaném terapeutickém účinku. Obecně lze dobrých výsledků dosáhnout u dávek 0,5 až 1 000 mg, výhodně 1 až 500 mg sloučeniny obecného vzorce I, pohodlně podávaných 1 až 5 x denně, případně v lékové formě s protražovaným účinkem. Dávkové množství pro perorální podávání se obvykle pohybuje v rozmezí 0,5 až 1 000 mg, výhodně 1 až 500 mg sloučenin obecného vzorce I smíšených s farmaceuticky přijatelným nosičem nebo ředidlem.

10

Sloučeniny obecného vzorce I lze podávat ve formě farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinou, nebo kde je to vhodné ve formě soli kovu nebo soli alkylamonné s nižším alkylem. Tyto soli mají řádově stejnou aktivitu jako volné bazické formy.

15

Předkládaný vynález se rovněž týká farmaceutických přípravků obsahujících sloučeniny obecného vzorce I nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli. Farmaceutické přípravky často dále obsahují farmaceutické nosiče nebo ředidla.

20

Přípravky předkládaného vynálezu lze připravit běžnými postupy v obvyklých lékových formách, jako např. kapsle, tablety, roztoky či suspenze.

25

Použitý farmaceutický nosič může být pevný i kapalný. Pevné nosiče jsou například laktóza, terra alba, sacharóza, talek, želatina, agar, pektin, arabská guma, magnezium stearát a kyselina stearová. Kapalné nosiče jsou například sirup, arašídový olej, olivový olej a voda.

30

Nosič či ředidlo může dále obsahovat libovolnou látku způsobující protražovaný účinek léčiva, známou v oblasti techniky, jako např. glyceryl monostearát nebo glyceryl distearát, samotné nebo ve směsi s voskem.

35

Pokud je při přípravě perorálních přípravků použit pevný nosič, přípravek může být tabletován, uzavřen ve formě prášku nebo kuliček do tvrdých želatinových kapslí, může mít formu troche nebo pastilek. Množství pevného nosiče je proměnlivé, obvykle se pohybuje v rozmezí 25 mg až 1 g. Pokud je při přípravě přípravků použit kapalný nosič, přípravek může mít formu sirupu, emulze, měkkých želatinových kapslí nebo sterilní injekční kapaliny, jako jsou např. vodné nebo nevodné kapalné suspenze nebo roztoky.

40

Jednotková dávková forma obvykle obsahuje sloučeninu předkládaného vynálezu jako účinnou složku v množství 50 až 200 mg a farmaceuticky přijatelný nosič.

45

Denní dávkové množství sloučeniny předkládaného vynálezu se pohybuje v rozmezí 1 až 500 mg/den, např. 100 mg na jednu dávku při podávání lidem jako léčivo.

Typická tableta připravená běžným tabletovacím postupem obsahuje:

Jádro:

	Účinná složka (jako volná sloučenina nebo sůl)	100 mg
	Koloidní oxid křemičitý (Areosil [®])	1,5 mg
5	Celulóza mikrokryst. (Avicel [®])	70 mg
	Modifikovaná celulózová pryskyřice (Ac-Di-Sol [®])	7,5 mg
	Magnezium stearát	

Potah:

10	HPMC	asi	9 mg
	* Mywacett [®] 9–40 T	asi	0,9 mmg

* Acylovaný monoglycerid je použit jako plastifikátor při potahování filmem.

Vhodná cesta podání je libovolná cesta, která zajistí účinný transport léčiva do požadovaného místa účinku, jako je cesta perorální nebo parenterální. Léčivo lze například podávat rektálně, transdermálně, subkutánně, intranazálně, intramuskulárně, intravenózně, intrauretrálně, jako oftalmologický roztok nebo mast, výhodná je cesta perorální.

Příklady provedení vynálezu

Následující příklady, neomezující rozsah vynálezu, ilustrují postupy příprav sloučenin obecného vzorce I přípravků, jež je obsahují.

Zkratky použité v textu znamenají: TLC je chromatografie na tenké vrstvě, THF je tetrahydrofuran, CDCl₃ je deuteriochloroform a DMSO-d₆ je hexadeutero dimethylsulfoxid. Struktury sloučenin byly potvrzeny elementární analýzou nebo NMR spektrem, kde ve vhodných případech je uvedeno přiřazení piků charakteristickým protonům. ¹H-NMR posuny (δ_H) jsou udávány v jednotkách ppm. B.t. je bod tání, je udáván v °C a není korigován. Sloupcová chromatografie byla prováděna postupem dle W.C. Still et al., J. Org. Chem. (1978), 43, 2923–2925 na silikagelu Merck 60 (Art. 9385). HPLC analýza byla prováděna na koloně 4 x 250 mm plněné 5 um C18, gradientovou elucí 20–80 %, 0,1% kys. trifluoroctová v acetonitrilu a 0,1% kys. trifluoroctová ve vodě, během 30 min, při 35 °C. Sloučeniny použité jako výchozí látky jsou známé nebo je lze připravit obecně známými postupy.

Příklad 1a

Hydrochlorid (R)-1-(3-(10,11-dihydro-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-5-yliden)-1-propyl)-3-piperidinkarboxylové kyseliny

Roztok cyklopropylmagnezium bromidu v suchém THF (připravený z cyklopropylbromidu (12,1 g, 0,10 mol), hoblin hořčíku (2,45 g, 0,10 mol) a suchého THF (65 ml)) byl umístěn v dusíkové atmosféře. K němu byl přikapán roztok 10,11-dihydro-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-5-onu (10,4 g, 0,05 mol) v suchém THF (25 ml) a poté byla směs zahřívána k varu pod zpětným chladičem 30 min. Reakční směs byla ochlazená v lázni voda-led a opatrně přidán nasycený roztok chloridu amonného (50 ml). Směs byla neutralizována kyselinou chlorovodíkovou (2 N) a extrahována diethyletherem (2 x 200 ml). Organické extrakty byly spojeny, sušeny (Na₂SO₄) a rozpouštědlo odpařeno ve vakuu s výtěžkem 13,1 g surového 5-cyklopropyl-10,11-dihydro-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-5-olu.

Výše připravený surový alkohol (13,1 g) byl rozpuštěn v dichlormethanu (150 ml) a přikapán roztok trimethylsilylbromidu (9,2 g, 0,06 mol) v dichlormethanu (50 ml). Dále byla reakční směs míchána 15 min při laboratorní teplotě a poté přidána voda (50 ml). Fáze byly odděleny a organická fáze byla promyta nasyceným hydrogenuhlíčanem draselným (2 x 50 ml), sušena (Na₂SO₄) a rozpouštědlo odpařeno ve vakuu s výtěžkem 16,5 g surového 5-(3-brom-1-propyliden)-10,11 dihydro-5H-dibenzo[a,d]cykloheptenu ve formě pevné látky.

Směs výše připraveného surového bromidu (6,3 g, 0,02 mol), ethyl (R)-3-piperidinkarboxylátu (4,7 g, 0,03 mol), uhličitanu draselného (5,5 g, 0,04 mol) a acetonu (50 ml) byla míchána při laboratorní teplotě 124 h. Směs byla přefiltrována a rozpouštědlo odpařeno ve vakuu. Olejovitý odparek byl chromatograficky přečištěn na silikagelu (200 g, octan ethylnatý/n-heptan 1/1) s výtěžkem 4,4 g ethylesteru (R)-1-(3-(10,11-dihydro-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-5-yliden)-1-propyl)-3-piperidinkarboxylové kyseliny ve formě oleje. R_f = 0,38 (SiO₂; octan ethylnatý/n-heptan 1/1).

Výše připravený ester 4,4 g, 0,011 mol) byl rozpuštěn v ethanolu (40 ml) a přidán 4 N hydroxid sodný (8,3 ml). Směs byla účinně míchána při teplotě okolí 7 h. Poté byl přidán dichlormethan (700 ml) a 2,5 N kyselina chlorovodíková do pH 1. Fáze byly separovány, organická fáze sušena (MgSO₄) a rozpouštědlo odpařeno ve vakuu. Odparek byl kodestilován 2 x s acetonem a triturován směsí acetonu s diethyletherem. Pevná látka byla odfiltrována a sušena na vzduchu s výtěžkem 2,2 g titulní sloučeniny ve formě pevné látky.

T.t. 206–208 °C.

Vypočteno pro C₂₄H₂₇NO₂, HCl:

C, 72,4 %; H, 7,2 %; N, 3,5 %; nalezeno:

C, 72,1 %; H, 7,3 %; N, 3,3 %.

Analogickým postupem jako v příkladu 1a byly připraveny následující látky:

Příklad 1b

Hydrochlorid (S)-1-(3-(10,11-dihydro-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-5-yliden)-1-propyl)-3-piperidinkarboxylové kyseliny

T.t. 216–218 °C.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ_H 1,43 (bs, 1H), 1,78 (bs, 2H), 1,96 (bs, 1H), 2,5 (bd, 1H, CH-COOH), 2,84 (bm, 2H), 3,16 (bs, 2H), 3,26 (bs, 4H), 3,34 (s, 4H), 5,78 (t, 1H), 7,07 (dd, 1H, C=CH-CH₂), 7,12–7,29 (M, 7H).

Příklad 1c

Hydrochlorid 1-(3-(10,11-dihydro-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-5-yliden)-1-propyl)-1,2,5,6-tetrahydro-3-piperidinkarboxylové kyseliny

T.t. 140–145 °C.

Vypočteno pro C₂₄H₂₅NO₂, HCl, C₃H₆O:

C, 71,4 %; H, 7,1 %; N, 3,1 %; nalezeno:

C, 71,5 %; H, 6,9 %; N, 3,1 %.

Příklad 1d

Hydrochlorid (R)-1-(3-fluoren-9-yliden)-1-propyl-3-piperidinkarboxylové kyseliny

5 T.t. 217–219 °C.

Vypočteno pro $C_{22}H_{23}NO_2$, HCl, 1/4 H_2O :

C, 70,6 %; H, 6,5 %; N, 3,7 %; Cl, 9,5 %; nalezeno:

C, 70,8 %; H, 6,6 %; N, 3,5 %; Cl, 9,4 %.

10

Příklad 1e

Hydrochlorid (R)-1-(3-(3-methyl-10,11-dihydro-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-5-yliden)-1-propyl)-3-piperidinkarboxylové kyseliny

15

T.t. 218–221 °C.

Vypočteno pro $C_{24}H_{29}NO_2$, HCl:

C, 72,87 %; H, 7,35 %; N, 3,40 %; nalezeno:

C, 72,60 %; H, 7,58 %; N, 3,24 %.

20

Příklad 2

25 Sodná sůl 1-(3-(5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-5-yliden)-1-propyl)-3-piperidinkarboxylové kyseliny

Roztok cyklopropylmagnezium bromidu v suchém THF (připravený z cyklopropylbromidu (8,0 g, 0,067 mol), hoblin hořčíku (1,3 g, 0,053 mol) a suchého THF (35 ml)) byl umístěn v dusíkové atmosféře. K němu byl přikapán roztok 5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-5-onu (6,0 g, 0,028 mol) v suchém THF (15 ml) a poté byla směs zahřívána k varu pod zpětným chladičem 30 min. Reakční směs byla ochlazena v lázni voda-led a opatrně přidán nasycený roztok chloridu amonného (35 ml). Směs byla zředěna vodou (50 ml) a extrahována diethyletherem (2 x 50 ml). Organické extrakty byly spojeny, promyty vodou, sušeny (Na_2SO_4) a rozpouštědlo odpařeno ve vakuu s výtěžkem 8,6 g surového 5-cyklopropyl-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-5-olu.

35

K výše připravenému surovému alkoholu (8,6 g) byla přidána ledová kyselina octová (60 ml). Směs byla ochlazena v ledové lázni a přidána směs ledové kyseliny octové (30 ml) a 47% kyseliny bromovodíkové (15 ml). Dále byla reakční směs míchána 30 min, vlita do vody (300 ml) a extrahována diethyletherem (2 x 100 ml). Organické fáze byly spojeny, promyty vodou, sušeny (Na_2SO_4) a rozpouštědlo odpařeno ve vakuu. Odparek byl rekrystalizován z diethylesteru s výtěžkem 6,8 g 5-(3-brom-1-propyliden)-5H-dibenzo[a,d]cykloheptenu ve formě pevné látky t.t. 88–89 °C.

40

Směs výše připraveného bromidu (5,0 g, 0,016 mol), ethyl 3-piperidinkarboxylátu (3,2 g, 0,02 mol), uhličitanu draselného (7,3 g, 0,053 mol) a acetonu (150 ml) byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem 15 h. Směs byla přefiltrována a rozpouštědlo odpařeno ve vakuu. Olejovitý odparek byl rozpuštěn v octanu ethylnatém (60 ml) a promyt 2 N kyselinou chlorovodíkovou (2 x 30 ml). Organická fáze byla vysušena a rozpouštědlo odpařeno ve vakuu. Odparek byl rozpuštěn v acetonu (25 ml), roztok se nechal reagovat s plynným chlorovodíkem a směs byla zředěna diethyletherem (120 ml). Rozpouštědlo bylo dekantováno a olejovitý odparek sušen ve vakuu s výtěžkem 5,6 g ethylesteru 1-(3-(5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-5-yliden)-1-propyl)-3-piperidinkarboxylové kyseliny ve formě amorfní pevné látky.

50

Výše připravený ester (4,5 g, 0,011 mol) byl rozpuštěn v ethanolu (80 ml), přidán 32% hydroxid sodný (180 ml) a směs zahřívána k varu pod zpětným chladičem. Po ochlazení byl do reakční směsi přidán dichlormethan a octan ethylnatý. Fáze byly odděleny, vodná fáze byla odbarvena aktivním uhlím a přefiltrována přes milipore (0,22 um). Rozpouštědlo z filtrátu bylo odpařeno ve vakuu a odparek rozpuštěn ve směsi vody a dichlormethanu (1/3). Po oddělení fází byla organická fáze sušena (MgSO₄) a rozpouštědlo odpařeno ve vakuu. Odparek byl rozpuštěn ve vodě a lyofilizován s výtěžkem 3,0 g titulní sloučeniny ve formě amorfni pevné látky.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 5,47 (t, 1H); 6,94 (s, 2H).

Příklad 3

Hydrochlorid 1-(3-(thioxanten-9-yliden)-1-propyl)-3-piperidinkarboxylové kyseliny

Roztok cyklopropylmagnezium bromidu v suchém THF (připravený z cyklopropylbromidu (18,2 g, 0,15 mol), hoblin hořčíku (2,9 g, 0,12 mol) a suchého THF (80 ml)) byl umístěn v dusíkové atmosféře. K němu byl přikapán roztok thioxanten-9-onu (12,7 g, 0,06 mol) v suchém THF (70 ml) a poté byla směs zahřívána k varu pod zpětným chladičem 20 min. Reakční směs byla ochlazená v lázni voda-led a opatrně přidán nasycený roztok chloridu amonného (70 ml). Směs byla zředěna vodou (100 ml) a extrahována diethyletherem (2 x 100 ml). Organické extrakty byly spojeny, promyty vodou, sušeny (Na₂SO₄) a rozpouštědlo odpařeno ve vakuu s výtěžkem 25,2 g surového 5-cyklopropyl-9H-thioxanten-9-olu.

K výše připravenému surovému alkoholu (25,2 g) byla přidána ledová kyselina octová (120 ml). Směs byla ochlazená v ledové lázni a přidána směs ledové kyseliny octové (60 ml) a 47% kyseliny bromovodíkové (30 ml). Dále byla reakční směs míchána 30 min, vlita do vody (600 ml) a extrahována diethyletherem (3 x 200 ml). Organické fáze byly spojeny, promyty vodou, sušeny (Na₂SO₄) a rozpouštědlo odpařeno ve vakuu s výtěžkem 19,5 g surového 9-(3-brom-1-propyliden)-9H-thioxantenu. R_f = 0,35 SiO₂; THF/heptan 1/9).

Směs výše připraveného bromidu (2,0 g, 0,0063 mol), ethyl 3-piperidinkarboxylátu (1,2 g, 0,0075 mol), uhličitanu draselného (2,9 g, 0,021 mol) a acetonu (60 ml) byla míchána při laboratorní teplotě 3 h a zahřívána k varu pod zpětným chladičem 16 h. Směs byla přefiltrována a rozpouštědlo odpařeno ve vakuu. Olejovitý odparek byl chromatograficky přečištěn na silikagelu (dichlormethan/methanol 98/2) s výtěžkem 1,3 g ethylesteru 1-(3-(thioxanten-9-yliden)-1-propyl)-3-piperidinkarboxylové kyseliny ve formě oleje. R_f = 0,21 (SiO₂; dichlormethan/methanol 98/2).

Výše připravený ester (0,74 g, 0,0018 mol) byl rozpuštěn v ethanolu (25 ml), přidán 40% hydroxid sodný (6 ml) a směs zahřívána k varu pod zpětným chladičem 1 h. Dále byla do reakční směsi přidána kyselina chlorovodíková (25 ml) a poté dichlormethan (150 ml). Fáze byly odděleny, organická fáze sušena (Na₂SO₄) a rozpouštědlo odpařeno ve vakuu s výtěžkem 0,6 g titulní sloučeniny ve formě pevné látky. T.t. 150–160 °C. Vzorek látky byl rozpuštěn v acetonu a sražen diethyletherem. Vzniklá sraženina byla odfiltrována a sušena ve vakuu.

Vypočteno pro C₂₂H₂₃NO₂S, HCl, 1/2 H₂O:

C, 64,3 %; H, 6,1 %; N, 3,4 %; nalezeno:

C, 64,0 %; H 6,2 %; N, 3,5 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 5,74 (t, 1H).

Příklad 4

Hydrochlorid (R)-1-(3-(10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-yl)-1-propyl)-3-piperidin-
karboxylové kyseliny

5

K roztoku 10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,f]azepinu (8,1 g, 0,040 mol) v suchém dibutyletheru (60 ml) v dusíkové atmosféře byl opatrně přidán hydrid sodný (1,6 g, 0,040 mol, 60 % disperze v oleji). Reakční směs byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem 4 h a potom ponechána zchladnout na 80 °C. Ke směsi byl přidán 3-brom-1-propyl-tetrahydro-2-pyranylether (10,7 g, 0,048 mol) a směs byla dále zahřívána k varu pod zpětným chladičem 16 h. Po ochlazení byla reakční směs zředěna vodou (20 ml) a odděleny fáze. Organická fáze byla odpařena a odparek rozpuštěn ve směsi methanolu (50 ml) a 4 N HCl (50 ml). Směs byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem 15 min a míchána 1 h při laboratorní teplotě. Dále byla přidána voda (250 ml) a směs byla extrahována octanem ethylnatým (2 x 200 ml). Organické extrakty byly spojeny, sušeny (Na₂SO₄), přefiltrovány a rozpouštědlo odpařeno ve vakuu. Odparek byl chromatografován na silikagelu (200 g) eluční směsí n-heptan/octan ethylnatý (3/2) s výtěžkem 5,5 g 3-(10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-yl)-1-propanolu ve formě oleje. R_f = 0,30 (SiO₂; n-heptan/octan ethylnatý 1/1).

20 Výše připravený alkohol (3,0 g, 0,012 mol) byl rozpuštěn v toluenu (100 ml) a k roztoku přidán triethylamin (4,0 ml).

Ke směsi byl přikapán methansulfonylchlorid (1,5 g, 0,019 mol) a poté byla reakční směs míchána 2 h při laboratorní teplotě. Dále byla přidána voda a odděleny fáze. Organická fáze byla sušena (MgSO₄), rozpouštědlo odpařeno ve vakuu a odparek rozpuštěn v acetonu (50 ml). Ke vzniklému roztoku byla přidána (R)-3-piperidinkarboxylová kyselina ethylester tartrát (5,4 g, 0,018 mol) a uhličitan draselný (4,1 g, 0,03 mol) a směs byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem 3 dny. Po ochlazení byla směs přefiltrována, rozpouštědlo odpařeno ve vakuu a odparek rozpuštěn v diethyletheru. Výsledná směs byla extrahována 5% roztokem kyseliny vinné (2 x 100 ml), vodné extrakty spojeny a promyty diethyletherem, pH upraveno na 7-8 roztokem uhličitanu draselného. Neutrální vodná směs byla extrahována octanem ethylnatým (2 x 200 ml), extrakty spojeny, promyty vodou, solným roztokem a sušeny (MgSO₄). Rozpouštědlo bylo odpařeno ve vakuu, odparek rozpuštěn v diethyletheru (50 ml) a přefiltrován přes silikagel s výtěžkem 2,8 g ethylesteru (R)-1-(3-(10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-yl)-1-propyl)-3-piperidinkarboxylové kyseliny ve formě oleje.

40 Výše připravený ester (2,8 g, 0,0071 mol) byl rozpuštěn v ethanolu (10 ml), přidán 4 N hydroxid sodný (5,3 ml). Směs byla míchána 10 h při laboratorní teplotě a poté přidána koncentrovaná kyselina chlorovodíková až do kyselé reakce. Výsledná směs byla extrahována dichlormethanem (300 ml) a organická fáze sušena (MgSO₄). Rozpouštědlo bylo odpařeno ve vakuu do pěnívého odparku. Odparek byl kdestilován s acetonem s výtěžkem 2,3 g titulní sloučeniny ve formě amorfni pevné látky.

Vypočteno pro C₂₃H₂₈N₂O₂, HCl, H₂O:

45 C, 65,9 %; H, 7,5 %; N, 6,7 %; nalezeno:
C 66,1 %; H, 7,6 %; N, 6,2 %.

Příklad 5

50

Hydrochlorid (R)-1-(4-(10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-yl)-1-butyl)-3-piperidin-
karboxylové kyseliny

K roztoku 10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,f]azepinu (16,2 g, 0,083 mol) v suchém dibutyletheru (120 ml) v dusíkové atmosféře byl opatrně přidán hydrid sodný (3,2 g, 0,08 mol, 60% disperze v oleji). Reakční směs byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem 4 h a potom ponechána zchladnout na 80 °C. Ke směsi byl přidán 4-chlor-1-butyl-tetrahydro-2-pyranylether (18,5 g, 0,096 mol) a směs byla dále zahřívána k varu pod zpětným chladičem 16 h. Po ochlazení byla reakční směs zředěna vodou (4 ml) a odděleny fáze. Organická fáze byla odpařena do sucha a odparek rozpuštěn ve směsi methanolu (300 ml) a 4 N HCl (100 ml). Směs byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem 15 min a míchána 1 h při laboratorní teplotě. Dále byla přidána voda (500 ml) a směs byla extrahována octanem ethylnatým (6 x 200 ml). Organické extrakty byly spojeny, sušeny (Na₂SO₄), přefiltrovány a rozpouštědlo odpařeno. Odparek byl chromatografován na sloupci silikagelu (400 g) eluční směsí n-heptan/octan ethylnatý (3/2) s výtěžkem 13,1 g (59 % hmot.) 4-(10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-yl)-1-butanolu ve formě oleje, který po ochlazení v lednici přes noc ztuhl. $R_f = 0,34$ (SiO₂; n-heptan/octan ethylnatý 1/1).

Výše připravený alkohol (5,4 g, 0,02 mol) byl rozpuštěn v toluenu (160 ml) a k roztoku přidán triethylamin (7 ml). Ke směsi byl přikapán methansulfonylchlorid (2,5 g, 0,032 mol) a poté byla reakční směs míchána 2 h při laboratorní teplotě. Dále byla přidána voda a odděleny fáze. Organická fáze byla sušena (MgSO₄), rozpouštědlo odpařeno ve vakuu a odparek rozpuštěn v acetonu (85 ml). Ke vzniklému roztoku byla přidána (R)-3-piperidinkarboxylová kyselina ethylester tartrát (9,0 g, 0,03 mol) a uhličitán draselný (7,0 g, 0,051 mol) a směs byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem 16 h. Po ochlazení byla směs přefiltrována na celitu, rozpouštědlo odpařeno ve vakuu. Odparek byl rozpuštěn v diethyletheru (100 ml) a výsledná směs extrahována 5% roztokem kyseliny vinné (3 x 125 ml). Vodné extrakty byly spojeny a promyty diethyletherem, pH upraveno na 7–8 roztokem uhličitánu draselného. Neutrální vodná směs byla extrahována octanem ethylnatým (4 x 200 ml), extrakty spojeny, promyty vodou, solným roztokem a sušeny (MgSO₄). Rozpouštědlo bylo odpařeno ve vakuu s výtěžkem 2,6 g (32 % hmot.) ethylesteru (R)-1-(4-(10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-yl)-1-butyl)-3-piperidinkarboxylové kyseliny ve formě oleje. Surový produkt byl chromatografován na sloupci silikagelu (65 g) eluční směsí dichlormethan/methanol 99,2/0,8. $R_f = 0,20$ (SiO₂; n-heptan/octan ethylnatý 1/1).

Výše připravený ester (1,5 g, 0,0037 mol) byl rozpuštěn v ethanolu (10 ml), přidán roztok hydroxidu sodného (0,52 g) ve vodě (2 ml). Směs byla míchána 2 h při laboratorní teplotě a poté přidána koncentrovaná kyselina chlorovodíková až do pH < 1 (2 ml). Do výsledné směsi byl přidán dichlormethan (75 ml) a voda (50 ml) a fáze odděleny. Organická fáze byla sušena (MgSO₄) a rozpouštědlo odpařeno ve vakuu. Odparek byl kodestilován s acetonem (15 ml). K suchému bílému odparku byl přidán aceton (30 ml), směs přefiltrována a vysušena s výtěžkem 1,3 g titulní sloučeniny ve formě pevné bílé látky.

T.t. 222–224 °C.

Vypočteno pro C₂₄H₃₀N₂O₂, HCl:

C, 69,47 %; H, 7,53 %; N, 6,75 %; nalezeno:

C, 69,26 %; H, 7,88 %; N, 6,50 %.

45

Příklad 6

Hydrochlorid (R)-1-(2-(10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-yl)ethyl)-3-piperidinkarboxylové kyseliny

50

V 500 ml kulaté baňce vybavené magnetickým míchadlem, teploměrem, přikapávačkou a promývačkou byl rozpuštěn 10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,f]azepin (19,5 g, 0,10 mol) v suchém toluenu (100 ml). K roztoku byl pomalu přidán acetylchlorid (13,6 g, 0,12 mol). Reakční směs

byla zahřívána na 95 °C 30 min a poté ochlazena na laboratorní teplotu. Za stálého míchání byl přidán 0,2 N hydroxid sodný (50 ml). Byla přidána ještě další dávka toluenu (100 ml) a odděleny fáze. Organická fáze byla promyta 0,2 N NaOH (3 x 50 ml) až do pH > 10, vodou (3 x 50 ml) a solným roztokem (50 ml). Po vysušení (MgSO₄) byla organická fáze odpařena na olejovité odparek, který stáním přes noc krystalizoval. Produkt byl připraven kvantitativně a bez čištění použit do dalších reakcí.

Výše připravený surový amid (20,0 g, 0,074 mol) byl rozpuštěn v suchém THF (150 ml) v dusíkové atmosféře a roztok ochlazen na 5 °C. Dále byl přidán borohydrid sodný (2,3 g, 0,06 mol) a přikapán BF₃.Et₂O (9,4 ml, 0,076 mol). Reakční směs byla míchána přes noc. Bylo přidáno ještě další množství NaBH₄ (2,0 g, 0,053 mol) a BF₃.Et₂O (6 ml, 0,049 mol) a reakční směs byla opět míchána přes noc. Poté byl přikapán methanol (20 ml) a míchání pokračovalo 1 h. Dále byla přidána voda (80 ml) do rozpuštění vysrážených solí a octan ethylnatý (100 ml). Po oddělení fází byla vodná fáze extrahována octanem ethylnatým (2 x 100 ml), organické frakce spojeny, promyty vodou (4 x 100 ml) a solným roztokem (100 ml). Rozpouštědlo bylo odpařeno ve vakuu a odparek dvakrát promyt toluenem. Surový produkt byl chromatografován na sloupci silikagelu (400 g) s dichlormethanem jako elučním činidlem. Výtěžek 15,0 g (79 % hmot.) 5-(2-chlorethyl)-10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,f]azepinu. R_f = 0,70 (SiO₂; dichlormethan).

Výše připravený chlorid (10,0 g, 0,039 mol) byl rozpuštěn v acetonu (175 ml), přidán jodid draselný (3,3 g). K tomuto roztoku byla přidána (R)-3-piperidinkarboxylová kyselina ethylester tartrát (18,0 g, 0,06 mol) a uhličitan draselný (14,0 g, 0,12 mol) a směs byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem 72 h. Po ochlazení na laboratorní teplotu byla směs přefiltrována na celitu, rozpouštědlo odpařeno ve vakuu. Odparek byl chromatografován na sloupci silikagelu (300 g) eluční směsí n-heptan/octan ethylnatý (1/1) s výtěžkem 1,6 g, (11 % hmot.) ethylesteru (R)-1-(2-(10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-yl)ethyl)-3-piperidinkarboxylové kyseliny ve formě oleje. R_f = 0,34 (SiO₂; n-heptan/octan ethylnatý (1/1)).

Výše připravený ester (1,28 g, 0,0034 mol) byl rozpuštěn v ethanolu (10 ml), přidán roztok hydroxidu sodného (0,52 g) ve vodě (2 ml). Směs byla míchána 2 h při laboratorní teplotě a poté přidána koncentrovaná kyselina chlorovodíková až do pH < 1 (2 ml). Do výsledné směsi byl přidán dichlormethan (75 ml) a voda (50 ml) a fáze odděleny. Organická fáze byla sušena (MgSO₄) a rozpouštědlo odpařeno ve vakuu. Odparek byl kodestilován s acetonem (15 ml). K suchému bílému odparku byl přidán aceton (30 ml), směs přefiltrována a vysušena s výtěžkem 1,1 g (80 % hmot.) titulní sloučeniny ve formě pevné bílé látky.

T.t. 246–248 °C.

Vypočteno pro C₂₂H₂₆N₂O₂, HCl, 1/4 H₂O:

C, 67,44 %; H, 7,02 %; N, 7,15 %; nalezeno:

C, 67,72 %; H, 7,23 %; N, 7,01 %.

Příklad 7

Hydrochlorid (R)-1-(3-(3-chlor-10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-yl)-1-propyl)-3-piperidinkarboxylové kyseliny

V 100 ml kulaté baňce vybavené magnetickým míchadlem, teploměrem, vstupem pro dusík a přikapávačkou byl rozpuštěn 3-chlor-10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,f]azepin (1,3 g, 0,0056 mol) v suchém toluenu (30 ml). V atmosféře dusíku byl pomalu přidán malonylchlorid (1,01 g, 0,0067 mol). Reakční směs byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem 2 h a potom ponechána zchladnout na laboratorní teplotu. Za stálého míchání byl přidán 0,2 N NaOH (2,5 ml) a voda (30 ml). Dále byl přidán toluen (100 ml) a fáze odděleny. Organická fáze byla promyta vodou

(3 x 50 ml), solným roztokem (50 ml) a sušena (MgSO₄). Rozpouštědlo bylo odpařeno ve vakuu na olejovitý odparek. Produkt byl získán kvantitativně a bez purifikace použit do další reakce.

5 Do 250 ml tříhrdlé kulaté baňky vybavené teploměrem, magnetickým míchadlem a
přikapávačkou byl dán LiAlH₄ (0,92 g, 0,024 mol). V dusíkové atmosféře byl přidán suchý
toluen (40 ml) a pomalu THF (4 ml). Teplota reakční směs byla udržována na 15 – 25 °C
ledovou lázní. Výše připravený amid (2,1 g, 0,0061 mol) byl rozpuštěn v suchém THF (12 ml) a
pomalu přidán do husté suspenze LiAlH₄. Reakční teplota byla udržována na 20 – 25 °C.
10 Reakční směs byla dále míchána přes noc při laboratorní teplotě. Poté byla přikapána voda (1 ml)
a 4 N NaOH (1 ml) a nakonec voda (3 ml). Vzniklá sraženina byla přefiltrována přes celitu a
toluenový roztok sušen (MgSO₄). Surový produkt byl chromatografován na sloupci silikagelu
(75 g) eluční směsí n-heptan/octan ethylnatý (1/1) s výtěžkem 0,9 g (50 % hmot.) 3-(3-chlor-
10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-yl)-1-propanolu ve formě oleje. R_f = 0,36 (SiO₂;
n-heptan/octan ethylnatý (1/1)).

15 Výše připravený alkohol (0,87 g, 0,003 mol) byl rozpuštěn v toluenu (25 ml) a k roztoku přidán
triethylamin (1 ml). Ke směsi byl přikapán methansulfonylchlorid (0,5 g, 0,006 mol) a poté byla
reakční směs míchána 2 h. Dále byla přidána voda (100 ml) a toluen (100 ml) a odděleny fáze.
Organická fáze byla sušena (MgSO₄), rozpouštědlo odpařeno ve vakuu a odparek rozpuštěn
20 v methylethylketonu (50 ml). Ke vzniklému roztoku byla přidána (R)-3-piperidinkarboxylová
kyselina ethylester tartrát (1,4 g, 0,0047 mol) a uhlíčitán draselný (1,0 g, 0,0072 mol) a směs
byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem 24 h a dále míchána 24 h při laboratorní teplotě.
Poté byla směs přefiltrována na celitu, rozpouštědlo odpařeno ve vakuu. Odparek byl chromato-
grafován na sloupci silikagelu (100 g) eluční směsí n-heptan/octan ethylnatý (1/1) s výtěžkem
25 1,0 g (79 % hmot.) ethylesteru (R)-1-(3-(3-chlor-10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-
yl)-1-propyl)-3-piperidinkarboxylové kyseliny ve formě oleje. R_f = 0,34 (SiO₂; n-heptan/octan
ethylnatý (1/1)).

30 Výše připravený ester (0,5 g, 0,0012 mol) byl rozpuštěn v ethanolu (4 ml), přidán roztok
hydroxidu sodného (0,2 g) ve vodě (1 ml). Směs byla míchána 2 h při laboratorní teplotě a poté
přidána koncentrovaná kyselina chlorovodíková až do pH < 1 (0,75 ml). Do výsledné směsi byl
přidán dichlormethan (75 ml) a voda (50 ml) a fáze odděleny. Organická fáze byla sušena
(MgSO₄) a rozpouštědlo odpařeno ve vakuu. K odparku byl přidán octan ethylnatý a produkt
vykrytalizoval. Po filtraci a sušení byla získána titulní sloučenina s výtěžkem 0,4 g (68 % hmot.)
35 ve formě pevné bílé látky.

T.t. 135–138 °C.

Vypočteno pro C₂₃H₂₇N₂O₂, HCl, 3/4 H₂O:

C, 61,48 %; H, 6,57 %; N, 6,23 %; nalezeno:

40 C, 61,35 %; H, 6,67 %; N, 5,70 %.

Příklad 8a

45 Hydrochlorid 1-(3-(10H-fenothiazin-10-yl)-1-propyl)-3-piperidinkarboxylové kyseliny

K roztoku fenothiazinu (4,0 g, 0,02 mol) v suchém dimethylformamidu (100 ml) v dusíkové
atmosféře byl opatrně přidán hydrid sodný (1,0 g, 0,025 mol, 60 % disperze v oleji). Reakční
směs byla míchána 15 min. Poté byl přidán 1-brom-3-chlorpropan (8,0 g, 0,05 mol) a směs byla
50 míchána přes noc. Dále byl přidán chlorid amonný (2,0 g, 0,04 mol) a po 30 min míchání byl
roztok vlit do vody (300 ml). Směs byla extrahována dichlormethanem (2 x 200 ml), organické
extrakty spojeny, sušeny (MgSO₄), přefiltrovány a rozpouštědlo odpařeno ve vakuu. Odparek byl
chromatografován na sloupci silikagelu (250 g) eluční směsí n-heptan/octan ethylnatý (9/1)

s výtěžkem 4,4 g (80 % hmot.) 10-(3-chlorpropyl)-10H-fenothiazinu ve formě oleje. $R_f=0,55$ (SiO_2 ; n-heptan/octan ethylnatý (1/1)).

5 Jodid draselný (10,0 g, 0,06 mol) byl rozpuštěn v methylethylketonu (100 ml) a zahříván při teplotě pod zpětným chladičem 1 h. Ke směsi byl přidán roztok výše připraveného chloridu (2,64 g, 0,09 mol) v methylethylketonu (10 ml). Směs byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem 3 h. Po ochlazení na 60 °C byla přidána (R)-3-piperidinkarboxylová kyselina ethylester tartrát (2,64 g, 0,009 mol) a uhličitan draselný (2,0 g, 0,0014 mol). Směs byla 10 zahřívána k varu pod zpětným chladičem 24 h a dále míchána 24 h při laboratorní teplotě. Poté byla směs přefiltrována na celitu, rozpouštědlo odpařeno ve vakuu. Odparek byl chromatografován na sloupci silikagelu (150 g) eluční směsí n-heptan/octan ethylnatý (6/4) s výtěžkem 2,5 g (87 % hmot.) ethylesteru (R)-1-(3-(10H-fenothiazin-10-yl)-1-propyl)-3-piperidin-karboxylové kyseliny ve formě oleje. $R_f=0,20$ (SiO_2 ; n-heptan/octan ethylnatý (1/1)).

15 Výše připravený ester (1,7 g, 0,0043 mol) byl rozpuštěn v ethanolu (15 ml), přidán roztok hydroxidu sodného (0,63 g) ve vodě (2,5 ml). Směs byla míchána 2 h při laboratorní teplotě a poté přidána koncentrovaná kyselina chlorovodíková až do $\text{pH} < 1$ (2,5 ml). Do výsledné směsi byl přidán dichlormethan (100 ml) a voda (50 ml) a fáze odděleny. Organická fáze byla sušena (MgSO₄) a rozpouštědlo odpařeno ve vakuu. K odparku byl přidán diethylether a malé množství 20 dichlormethanu a produkt vykrytalizoval. Po filtraci a sušení byla získána titulní sloučenina s výtěžkem 0,3 g (18 % hmot.) ve formě pevné bílé látky. Odpařením filtrátu bylo získáno ještě 1,08 g, (62 %) produktu.

T.t. 123–128 °C

25 Vypočteno pro C₂₁H₂₅N₂O₂S, HCl, 5/4 H₂O:
C, 58,95 %; H, 6,43 %; N, 6,55 %; nalezeno:
C, 59,19 %; H, 6,52 %; N, 6,17 %.

Analogickým postupem jako v příkladu 1a byly připraveny následující látky:

30

Příklad 8b

35 Hydrochlorid (R)-1-(3-(2-trifluormethyl-10H-fenothiazin-10-yl)-1-propyl)-3-piperidin-karboxylové kyseliny

T.t. 198–200 °C

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ_{H} 1,45 (bs, 1H), 1,79–2,13 (bm, 4H), 2,76–3,44 (bm, 8H) 4,06 (t, 2H), 7,02 (t, 1H), 7,12–7,42 (m, 6H).

40

Příklad 8c

45 Hydrochlorid (R)-1-(3-(5-oxo-10H-fenothiazin-10-yl)-1-propyl)-3-piperidinkarboxylové kyseliny

10-(3-Chlorpropyl)-10H-fenothiazin (2 g, 0,007 mol) byl rozpuštěn v ledové kyselině octové (40 ml), dále byl přidán 30% vodný peroxid vodíku (2,25 ml, 0,022 mol) a směs byla míchána 48 h v dusíkové atmosféře. Reakční směs byla ponechána přes noc. Vysrážené krystaly byly 50 odfiltrovány, promyty vodou (2 x 20 ml), diethyletherem (2 x 50 ml) a sušeny ve vakuu. Výtěžek 1,38 g (64 % hmotn.) 10-(3-chlorpropyl)-10H-fenothiazin-5-oxidu ve formě světle hnědých krystalů. T.t. 171–173 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ_{H} 2,35 (m, 2H), 3,63 (t, 2H), 4,43 (t, 2H), 7,25 (t, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,61 (dt, 2H), 8,09 (dd, 2H).

5 Titulní sloučenina byla připravena postupem uvedeným v příkladu 8a z výchozího 10-(3-chlorpropyl)-10H-fenothiazin-5-oxidu místo 10-(3-chlorpropyl)-10H-fenothiazinu.

T.t. > 280 °C

10 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ_{H} 1,46 (bd, 1H), 1,84 (bs, 2H), 2,01 (bd, 1H), 2,28 (bs, 2H), 2,89 (bd, 2H), 3,39 (bm, 2H), 3,54 (bd, 1H), 4,39 (t, 2H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$), 7,41 (m, 2H), 7,79 (d, 4H), 8,03 (d, 2H), 10,95 (bs, 1H), 12,85 (bs, 1H).

Příklad 9

15 Hydrochlorid 1-(3-10H-fenoxazin-10-yl)-1-propyl)-3-piperidinkarboxylové kyseliny

20 K roztoku fenoxazinu (3,7 g, 0,02 mol) v suchém dimethylformamidu (100 ml) v dusíkové atmosféře byl opatrně přidán hydrid sodný (1,2 g, 0,03 mol, 60% disperze v oleji). Reakční směs byla míchána 15 min. Poté byl přidán 1-brom-3-chlorpropan (8,0 g, 0,05 mol) a směs byla míchána přes noc. Dále byl přidán chlorid amonný (2,0 g, 0,04 mol) a po 30 min. míchání byl roztok vlit do vody (300 ml). Směs byla extrahována dichlormethanem (2 x 200 ml), organické extrakty spojeny, sušeny (MgSO_4), přefiltrovány a rozpouštědlo odpařeno ve vakuu. 10-(3-Chlorpropyl)10H-fenoxazin byl získán kvantitativně ve formě oleje a bez purifikace použit do další reakce. $R_f = 0,68$ (SiO_2 ; n-heptan/octan ethylnatý (1/1)).

25 Jodid draselný (10,0 g, 0,06 mol) byl rozpuštěn v methylethylketonu (100 ml) a zahříván při teplotě varu pod zpětným chladičem 1 h. Ke směsi byl přidán roztok výše připraveného chloridu (5,2 g, 0,02 mol) v methylethylketonu (10 ml). Směs byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem 3 h. Po ochlazení na 60 °C byla přidána (R)-3-piperidinkarboxylová kyselina ethylester tartrát (5,3 g, 0,018 mol) a uhličitan draselný (4,0 g, 0,028 mol). Směs byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem 24 h a dále míchána 24 h při laboratorní teplotě. Poté byla směs přefiltrována na celitu, rozpouštědlo odpařeno ve vakuu. Odparek byl chromatografován na sloupci silikagelu (250 g) eluční směsí n-heptan/octan ethylnatý (1/1) s výtěžkem 5,2 g (67 % hmot.) ethylesteru (R)-1-(3-(10H-fenoxazin-10-yl)-1-propyl)-3-piperidinkarboxylové kyseliny ve formě oleje. $R_f = 0,25$ (SiO_2 ; n-heptan/octan ethylnatý (1/1)).

40 Výše připravený ester (2,34 g, 0,006 mol) byl rozpuštěn v ethanolu (25 ml), přidán roztok hydroxidu sodného (0,9 g) ve vodě (3,5 ml). Směs byla míchána 2 h při laboratorní teplotě a poté přidána koncentrovaná kyselina chlorovodíková až do $\text{pH} < 1$ (3,5 ml). Do výsledné směsi byl přidán dichlormethan (150 ml) a voda (70 ml) a fáze odděleny. Organická fáze byla sušena (MgSO_4) a rozpouštědlo odpařeno ve vakuu. Produkt byl získán s výtěžkem 1,8 g (77 % hmot.). Purifikací produktu – postupným promytím diethyletherem, octanem ethylnatým a acetonem – bylo získáno 1,2 g (50 % hmot.) titulní sloučeniny.

45 T.t. 217–220 °C.

Vypočteno pro $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$, HCl:

C, 64,86 %; H, 6,48 %; N, 7,20 %; nalezeno:

C, 64,56 %; H, 6,70 %; N, 6,89 %.

Příklad 10

Hydrochlorid (S)-1-(3-(10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-yl)-1-propyl)-3-piperidin-
karboxylové kyseliny

5

K roztoku 10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,f]azepinu (8,1 g, 0,040 mol) v suchém dibutyletheru (60 ml) v dusíkové atmosféře byl opatrně přidán hydrid sodný (1,6 g, 0,04 mol, 60 % disperze v oleji). Reakční směs byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem 4 h a poté ponechána zchladnout na 80 °C. Dále byl přidán 3-brom-1-propyl-tetrahydro-2-pyranylether (10,7 g, 0,048 mol) a směs byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem 16 h. Po ochlazení na laboratorní teplotu byla přidána voda (20 ml) a fáze odděleny. Organická fáze byla odpařena do sucha. Odparek byl rozpuštěn ve směsi methanolu (150 ml) a 4 N HCl (50 ml). Směs byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem 15 min a dále míchána při laboratorní teplotě 1 h. Dále byla přidána voda (250 ml) a směs extrahována octanem ethylnatým (2 x 200 ml). Spojené organické extrakty byly sušeny (Na₂SO₄), přefiltrovány a odpařeny ve vakuu. Odparek byl chromatografován na sloupci silikagelu (200 g) eluční směsí n-heptan/octan ethylnatý (3/2) s výtěžkem 5,5 g (54 % hmot.) (3-(10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-yl)-1-propanolu ve formě oleje, který stáním v lednici přes noc tuhnul. R_f = 0,30 (SiO₂; n-heptan/octan ethylnatý (1/1)).

20

Výše připravený alkohol (2,5 g, 0,0099 mol) byl rozpuštěn v suchém THF (20 ml) a v dusíkové atmosféře přidán triethylamin (2,0 ml). Ke směsi byl přikapán methansulfonylchlorid (0,77 g, 0,0099 mol), poté byla reakční směs míchána 45 min a přefiltrována. K filtrátu byl přidán triethylamin (3,4 ml) a (S)-3-piperidinkarboxylová kyselina ethylester tartrát (4,55 g, 0,015 mol). Směs byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem 48 h a dále ponechána při laboratorní teplotě 7 dní. Poté byla směs přefiltrována na celitu, rozpouštědlo odpařeno ve vakuu. Odparek byl chromatografován na sloupci silikagelu (200 g) eluční směsí dichlormethan/methanol (9/1) s výtěžkem 0,4 g (9 % hmot.) ethylesteru (S)-1-(3-(10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-yl)-1-propyl)-3-piperidinkarboxylové kyseliny ve formě oleje. R_f = 0,30 (SiO₂; dichlormethan/methanol (9/1)).

30

Výše připravený ester (0,35 g, 0,00089 mol) byl rozpuštěn v ethanolu (3 ml), přidán 12 N hydroxid sodný (0,26 ml). Směs byla míchána 1,5 h při laboratorní teplotě a poté přidána 4 N kyselina chlorovodíková až do pH < 1 (1 ml). Dále byl přidán dichlormethan (50 ml) a fáze odděleny. Organická fáze byla sušena (MgSO₄) a rozpouštědlo odpařeno ve vakuu. Odparek byl dvakrát kodesťilován s acetonem. Po vysušení byly získány 0,2 g (62 % hmot.) titulní sloučeniny ve formě bílé amorfnní látky.

35

HPLC retenční čas = 21,35 min

40

Vypočteno pro C₂₃H₂₈N₂O₂, HCl, 3/4 H₂O:

C, 66,65 %; H, 7,42 %; N, 6,76 %; nalezeno:

C, 66,99 %; H, 7,48 %; N, 6,36 %.

45

Příklad 11

Hydrochlorid 1-(3-(10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-yl)-1-propyl)-3-pyrrolidinoctové kyseliny

50

3-(10,11-Dihydro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-yl)-1-propanol (2,0 g, 0,0079 mol, připravený podle příkladu 10) byl rozpouštěn v suchém THF (25 ml) a v dusíkové atmosféře přidán triethylamin (2,75 ml). Ke směsi byl přikapán methansulfonylchlorid (0,61 g, 0,0079 mol), poté byla reakční směs míchána 45 min a přefiltrována. K filtrátu byl přidán methylester 3-

pyrrolidinoctové kyseliny (2,4 g, 0,012 mol). Směs byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem 4 h a dále míchána při laboratorní teplotě 48 h. Poté byl přidán triethylamin (2,2 ml) a směs zahřívána k varu pod zpětným chladičem 24 h. Po ochlazení na laboratorní teplotu bylo rozpouštědlo odpařeno ve vakuu. Odparek byl chromatografován na sloupci silikagelu (125 g) eluční směsí dichlormethan/methanol (9/1) s výtěžkem 0,9 g (27 % hmot.) methylesteru 1-(3-(10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-yl)-1-propyl)-3-pyrrolidinoctové kyseliny ve formě oleje. $R_f = 0,15$ (SiO₂; dichlormethan/methanol/kys. octová (20/2/1)).

Výše připravený ester (0,85 g, 0,0022 mol) byl rozpuštěn v ethanolu (6 ml), přidán 0,5 N NaOH. Dalším přidáváním 0,25 N NaOH bylo udržováno pH na 12 po dobu 3 dnů. Dále byla přidána zředěná (1 N) HCl až do pH = 7 a rozpouštědlo odpařeno ve vakuu. Odparek byl chromatografován na sloupci silikagelu (50 g) eluční směsí dichlormethan/methanol/kys. octová (20/2/1). Frakce obsahující produkt byly propláchnuty dichlormethanem. Výtěžek 0,04 g (3,8 % hmot.) 1-(3-(10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-yl)-1-propyl)-3-pyrrolidinoctové kyseliny ve formě amorfni látky.

HPLC retenční čas = 21,66 min

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H , 1,68 (m, 1H), 2,01 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 2,38 (m, 2H), 2,63 (m, 1H), 2,81 (m, 1H), 2,95 (m, 2H), 3,13 (m, 6H), 3,80 (t, 2H), 6,92 (t, 2H), 7,01 (m, 2H), 7,06–7,18 (m, 4H).

Příklad 12

Hydrochlorid (R)-1-(3-(11H-10-oxa-5-aza-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-5-yl)-1-propyl)-3-piperidinkarboxylové kyseliny

V 500 ml kulaté baňce vybavené magnetickým míchadlem, teploměrem a přikapávačkou byl 5,11-dihydro-10-oxa-5-azadibenzo[a,d]cyklohepten (4,0 g, 0,02 mol, připravený podle J. Med. Chem., 7, (1974), 609) rozpuštěn v suchém toluenu (50 ml) a k roztoku byl pomalu přidán 3-brompropionylchlorid (4,2 g, 0,024 mol). Reakční směs byla zahřívána na 95 °C 30 min a poté ponechána zchladnout na laboratorní teplotu. Za stálého míchání byl přidán 0,2 N hydroxid sodný (10 ml). Byla přidána ještě další dávka toluenu (50 ml) a odděleny fáze. Organická fáze byla promyta 0,2 N NaOH (3 x 20 ml) až do pH > 10, vodou (3 x 20 ml) a solným roztokem (20 ml). Po vysušení (MgSO₄) byla organická fáze odpařena na olejovitý odparek, který stáním přes noc krystalizoval. Produkt byl připraven kvantitativně a bez čištění použit do dalších reakcí.

Výše připravený amid (3,5 g, 0,01 mol) byl rozpuštěn v suchém THF (20 ml) v dusíkové atmosféře a roztok ochlazen na 5 °C. Dále byl přidán borohydrid sodný (0,31 g, 0,008 mol) a přikapán BF₃.Et₂O (2,0 ml, 0,016 mol). Reakční směs byla míchána přes noc. Bylo přidáno ještě další množství NaBH₄ (1,2 g, 0,032 mol) a BF₃.Et₂O (5 ml, 0,040 mol) a reakční směs byla opět míchána přes noc. Dále byla přidána voda do rozpuštění vysrážených solí a octan ethylnatý (100 ml). Po oddělení fází byla vodná fáze extrahována octanem ethylnatým (2 x 100 ml), organické frakce spojeny, promyty vodou (4 x 100 ml) a solným roztokem (100 ml). Po vysušení (MgSO₄) bylo rozpouštědlo odpařeno ve vakuu a surový produkt byl chromatografován na sloupci silikagelu (200 g) s dichlormethanem jako elučním činidlem. Výtěžek 0,8 g (13 % hmot.) 3-brom-1-(11H-10-oxa-5-aza-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-5-yl)propanu. $R_f = 0,62$ (SiO₂; dichlormethan).

Jodid draselný (3,0 g, 0,018 mol) byl rozpuštěn v methylethylketonu (50 ml) a zahříván při teplotě varu pod zpětným chladičem 30 min. Ke směsi byl přidán roztok výše připraveného bromidu (0,8 g, 0,0025 mol) v methylethylketonu (20 ml). Směs byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem 90 min. Po ochlazení na 60 °C byla přidána (R)-3-piperidinkarboxylová

kyselina ethylester tartrát (0,8 g, 0,0027 mol) a uhličitan draselný (0,62 g, 0,0053 mol). Směs byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem 24 h a dále míchána 48 h při laboratorní teplotě. Poté byla směs přefiltrována na celitu, rozpouštědlo odpařeno ve vakuu. Odparek byl chromatografován na sloupci silikagelu (100 g) eluční směsí n-heptan/octan ethylnatý (1/1) s výtěžkem 0,4 g (37 % hmot.) ethylesteru (R)-1-(3-(11H-10-oxa-5-aza-5H-dibenzo[a,d]-cyklohepten-5-yl)-1-propyl)-3-piperidinkarboxylové kyseliny ve formě oleje. $R_f = 0,17$ (SiO₂; n-heptan/octan ethylnatý (1/1)).

Výše připravený ester (0,37 g, 0,00094 mol) byl rozpuštěn v ethanolu (5 ml), přidán roztok hydroxidu sodného (0,13 g) ve vodě (0,5 ml). Směs byla míchána 2 h při laboratorní teplotě a poté přidána koncentrovaná kyselina chlorovodíková až do pH < 1 (0,5 ml). Do výsledné směsi byl přidán dichlormethan (50 ml) a voda (10 ml) a fáze odděleny. Organická fáze byla sušena (MgSO₄) a rozpouštědlo odpařeno ve vakuu. Odparek byl dvakrát kódestilován s acetonem a jednou s octanem ethylnatým. Po vysušení bylo získáno 0,3 g (77 % hmot.) titulní sloučeniny.

HPLC retenční čas = 22,57 min

Vypočteno pro C₂₂H₂₆N₂O₃, HCl, 1/2 C₄H₈O₂:

C, 64,49 %; H, 6,99 %; N, 6,27 %; nalezeno:

C, 64,32 %; H, 7,05 %; N, 5,99 %.

Příklad 13

Hydrochlorid 1-(3-(10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-yl)-1-propyl)-1,2,5,6-tetrahydro-3-pyridinkarboxylové kyseliny

3-(10,11-Dihydro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-yl)-1-propanol (1,75 g, 0,0069 mol, připravený podle příkladu 4) byl rozpuštěn v THF (20 ml) a v dusíkové atmosféře přidán triethylamin (1,44 ml). Ke směsi byl přikapán methansulfonylchlorid (0,54 g, 0,0069 mol) a reakční směs byla míchána 45 min. Poté byla reakční směs přefiltrována a přidán ethylester hydrochlorid 1,2,5,6-tetrahydro-3-pyridinkarboxylové kyseliny (1,99 g, 0,01 mol) a triethylamin (2,4 ml). Směs byla míchána při laboratorní teplotě 9 dní. Poté byl přidán další THF, reakční směs byla přefiltrována a rozpouštědlo odpařeno ve vakuu. Odparek byl chromatografován na sloupci silikagelu (100 g) eluční směsí n-heptan/octan ethylnatý (1/1) s výtěžkem 2,1 g (78 % hmot.) ethylesteru 1-(3-(10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-yl)-1-propyl)-1,2,5,6-tetrahydro-3-pyridinkarboxylové kyseliny ve formě oleje. $R_f = 0,25$ (SiO₂; n-heptan/octan ethylnatý (1/1)).

Výše připravený ester (1,7 g, 0,0044 mol) byl rozpuštěn v ethanolu (10 ml) přidán 4 N NaOH (2,7 ml). Směs byla míchána při laboratorní teplotě 3 h. Poté byla přidána 4 N HCl (3,8 ml) a dichlormethan (100 ml) a fáze odděleny. Organická fáze byla sušena (MgSO₄) a rozpouštědlo odpařeno ve vakuu s výtěžkem 1,3 g (76 % hmot.) titulní sloučeniny ve formě bílé amorfnní látky.

HPLC retenční čas = 21,16 min

Vypočteno pro C₂₃H₂₆N₂O₂, HCl, H₂O:

C, 66,26 %; H, 7,01 %; N, 6,72 %; nalezeno:

C, 66,57 %; H, 7,21 %; N, 6,33 %.

Příklad 14

Hydrochlorid (R)-1-(3-(6,7-dihydro-5H-dibenzo[b,g]azocin-12-yl)-1-propyl)-3-piperidin-karboxylové kyseliny

V 100 ml kulaté baňce vybavené magnetickým míchadlem, teploměrem a přikapávačkou byl 5,6,7,12-tetrahydrodibenzo[b,g]azocin (2,1 g, 0,01 mol, připravený podle Chem. Pharm. Bull., 26, (1978), 942) rozpuštěn v suchém toluenu (60 ml) a k roztoku byl pomalu přidán ethylmalonylchlorid (2,0 g, 0,013 mol). Reakční směs byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem 2 h a poté ponechána zchladnout na laboratorní teplotu. Za stálého míchání byl přidán 0,2 N NaOH (5 ml) a voda (60 ml). Byla přidána ještě další dávka toluenu (100 ml) a odděleny fáze. Organická fáze byla promyta vodou (3 x 75 ml) a solným roztokem (75 ml). Po vysušení (MgSO₄) byla organická fáze odpařena s výtěžkem 3,1 g (95 % hmot.) ethylesteru 3-(6,7-dihydro-5H-dibenzo[b,g]azocin-12-yl)-3-oxopropionové kyseliny ve formě oleje.

Do suché 250 ml tříhrdlé kulaté baňky vybavené teploměrem, magnetickým míchadlem a přikapávačkou byl dán LiAlH₄ (1,4 g, 0,037 mol). V dusíkové atmosféře byl přidán suchý toluen (60 ml) a pomalu THF (6 ml). Teplota reakční směsi byla udržována mezi 15 – 25 °C ledovou lázní. Po 30 min míchání byl výše připravený amid (3,0 g, 0,0093 mol) rozpuštěn v suchém toluenu (18 ml) a pomalu přidán do husté suspenze LiAlH₄ při 20 – 25 °C. Reakční směs byla dále míchána přes noc při laboratorní teplotě. Dále byla pomalu přikapána voda (1,5 ml) a 4 N NaOH (1,5 ml) a nakonec voda (4,5 ml). Vzniklá sraženina byla odfiltrována na celitu, toluenový roztok sušen (MgSO₄) a odpařen ve vakuu. Surový produkt byl chromatografován na sloupci silikagelu (75 g) eluční směsí n-heptan/octan ethylnatý (1/1) s výtěžkem 0,4 g (48 % hmot.) 3-(6,7-dihydro-5H-dibenzo[b,g]azocin-12-yl)-1-propanolu ve formě oleje. R_f = 0,37 (SiO₂; n-heptan/octan ethylnatý (1/1)).

Výše připravený alkohol (1,2 g, 0,0045 mol) byl rozpuštěn v toluenu (25 ml) a k roztoku přidán triethylamin (1,5 ml). Ke směsi byl přikapán methansulfonylchlorid (0,75 g, 0,009 mol) a poté byla reakční směs míchána 2 h. Dále byla přidána voda (100 ml), další množství toluenu (100 ml) a odděleny fáze. Organická fáze byla sušena (MgSO₄), rozpouštědlo odpařeno ve vakuu a odparek rozpuštěn v methylethylketonu (75 ml). Ke vzniklému roztoku byla přidána (R)-3-piperidinkarboxylová kyselina ethylester tartrát (2,1 g, 0,007 mol) a uhlíčitan draselný (1,5 g, 0,11 mol) a směs byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem 24 h a dále ponechána 8 dní při laboratorní teplotě. Poté byla směs přefiltrována na celitu, rozpouštědlo odpařeno ve vakuu. Odparek byl chromatografován na sloupci silikagelu (75 g) eluční směsí n-heptan/octan ethylnatý (1/1) s výtěžkem 1,1 g (61 % hmot.) ethylesteru (R)-1-(3-(6,7-dihydro-5H-dibenzo[b,g]azocin-12-yl)-1-propyl)-3-piperidinkarboxylové kyseliny ve formě oleje. R_f = 0,29 (SiO₂; n-heptan/octan ethylnatý (1/1)).

Výše připravený ester (0,5 g, 0,0012 mol) byl rozpuštěn v ethanolu (7 ml), přidán roztok hydroxidu sodného (0,2 g) ve vodě (1,5 ml). Směs byla míchána 2 h při laboratorní teplotě a poté přidána koncentrovaná kyselina chlorovodíková až do pH < 1 (0,75 ml). Do výsledné směsi byl přidán dichlormethan (100 ml) a voda (50 ml) a fáze odděleny. Organická fáze byla sušena (MgSO₄) a rozpouštědlo odpařeno ve vakuu. Odparek byl kódestilován s acetonem, zředěn octanem ethylnatým, produkt byl odfiltrován a promyt diethyletherem. Po vysušení byla získána titulní sloučenina s výtěžkem 0,4 g (71 % hmot.) ve formě bílé amorfnní látky.

HPLC retenční čas = 22,70 min

Vypočteno pro C₂₄H₃₀N₂O₂, HCl, 1/4 C₄H₈O₂:
C, 68,72 %; H, 7,56 %; N, 6,41 %; nalezeno:
C, 69,12 %; H, 7,94 %; N, 6,12 %.

50 Příklad 15

Hydrochlorid (R)-1-(3-(10,11-dihydro-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-5-yl)-1-propyl)-3-piperidinkarboxylové kyseliny

V 50 ml kulaté baňce vybavené magnetickým míchadlem, teploměrem a přikapávačkou byl suspendován hydrid sodný (0,8 g, 0,02 mol, 60 % disperze v oleji) v suchém toluenu v atmosféře dusíku. K suspenzi byl přidán roztok 10,11-dihydro-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-5-karbonitrilu (3,0 g, 0,014 mol, připravený podle J. Med. Chem. 6. (1963) 251) v suchém toluenu (15 ml). Reakční směs byla během 30 min zahřívána k teplotě varu a dále zahřívána k varu pod zpětným chladičem 150 min. Po ochlazení na 50 °C byl do směsi přikapán roztok 3-brompropyl-tetrahydropyranyletheru (4,5 g, 0,02 mol) v suchém toluenu (6 ml). Reakční směs byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem 5 h a míchána přes noc při laboratorní teplotě. Vysrážené soli byly odfiltrovány, roztok promyt 1 N HCl (100 ml), zředěn toluenem (100 ml) a promyt vodou. Po vysušení ((MgSO₄) byla organická fáze odpařena ve vakuu s výtěžkem 7,2 g (99 % hmot.) (5-(3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-1-propyl)-10,11-dihydro-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-5-karbonitrilu.

Do tříhrdlé kulaté 100 ml baňce v atmosféře dusíku byla dána suspenze amidu sodného (3,5 g, 0,045 mol, 50 % suspenze v toluenu). K suspenzi byl přidán roztok výše připraveného nitrilu (4,0 g, 0,011 mol) v suchém toluenu (50 ml). Reakční směs byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem 16 h. Po ochlazení na laboratorní teplotu byla opatrně zředěna vodou (100 ml). Bylo přidáno další množství toluenu a organická fáze promyta zředěnou HCl. Po vysušení (MgSO₄) byla organická fáze odpařena ve vakuu s výtěžkem 3,0 g (81 % hmot.) surového 2-(3-(10,11-dihydro-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-5-yl)-1-propyloxy)tetrahydropyranu ve formě oleje.

Výše připravený tetrahydropyran (3,0 g, 0,009 mol) byl rozpuštěn v methanolu (30 ml) a přidána 4 N HCl (10 ml). Reakční směs byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem 15 min a míchána při laboratorní teplotě 1 h. Dále byla přidána voda (50 ml) a vodná fáze extrahována octanem ethylnatým (3 x 75 ml). Spojené organické extrakty byly vysušeny (MgSO₄), přefiltrovány a rozpouštědlo odpařeno ve vakuu. Odparek byl chromatografován na sloupci silikagelu (100 g) eluční směsí n-heptan/octan ethylnatý (2/1) s výtěžkem 0,6 g (24 % hmot.) 3-(10,11-dihydro-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-5-yl)-1-propanolu ve formě oleje. R_f = 0,37 (SiO₂; n-heptan/octan ethylnatý (1/1)).

Výše připravený alkohol (0,55 g, 0,002 mol) byl rozpuštěn v toluenu (25 ml) a k roztoku přidán triethylamin (1 ml). Ke směsi byl přikapán methansulfonylchlorid (0,5 g, 0,006 mol) a poté byla reakční směs míchána 2 h. Dále byla přidána voda (75 ml), další množství toluenu (100 ml) a odděleny fáze. Organická fáze byla sušena (MgSO₄), rozpouštědlo odpařeno ve vakuu a odparek rozpuštěn v methylethylketonu (50 ml). Ke vzniklému roztoku byla přidána (R)-3-piperidin-karboxylová kyselina ethylester tartrát (0,75 g, 0,0055 mol) a uhličitán draselný (0,75 g, 0,0055 mol) a směs byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem 24 h a dále míchána 72 h při laboratorní teplotě. Poté byla směs přefiltrována na hyflo, rozpouštědlo odpařeno ve vakuu. Odparek byl chromatografován na sloupci silikagelu (50 g) eluční směsí n-heptan/octan ethylnatý (1/1) s výtěžkem 0,25 g (29 % hmot.) ethylesteru (R)-1-(3-(10,11-dihydro-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-5-yl)-1-propyl)-3-piperidinkarboxylové kyseliny ve formě oleje. R_f = 0,21 (SiO₂; n-heptan/octan ethylnatý (1/1)).

Výše připravený ester (0,24 g, 0,00061 mol) byl rozpuštěn v ethanolu (4 ml), přidán roztok hydroxidu sodného (0,1 g) ve vodě (1 ml). Směs byla míchána 2 h při laboratorní teplotě a poté přidána koncentrovaná kyselina chlorovodíková až do pH < 1 (0,4 ml). Do výsledné směsi byl přidán dichlormethan (100 ml) a voda (50 ml) a fáze odděleny. Organická fáze byla sušena (MgSO₄) a rozpouštědlo odpařeno ve vakuu. Odparek byl kódestilován s acetonem, byl přidán octan ethylnatý, produkt byl odfiltrován a promyt diethyletherem. Po vysušení byla získána titulní sloučenina s výtěžkem 0,2 g (73 % hmot.) ve formě bílé amorfnní látky.

MS(EI) 363,2 ($M^+ - HCl$, 15 %).
 Vypočteno pro $C_{24}H_{29}NO_2$, HCl , $3/2 H_2O$:
 C, 67,52 %; H, 7,74 %; N, 3,28 %; nalezeno:
 C, 67,70 %; H, 7,77 %; N, 3,44 %.

5

Příklad 16

10 Hydrochlorid (R)-1-(3-methoxy-10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-yl)-1-propyl)-3-piperidinkarboxylové kyseliny

15 V 100 ml kulaté baňce vybavené magnetickým míchadlem, teploměrem, vstupem pro dusík a přikapávačkou byl rozpuštěn 3-methoxy-10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,f]azepin (1,2 g, 0,0053 mol) v suchém toluenu (30 ml). V atmosféře dusíku byl pomalu k roztoku přidán ethylmalonylchlorid (1,01 g, 0,0067 mol). Reakční směs byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem 2 h a poté ponechána zchladnout na laboratorní teplotu. Za stálého míchání byl přidán roztok 0,2 N NaOH (2,5 ml) ve vodě (30 ml). Byla přidána ještě další dávka toluenu (100 ml) a odděleny fáze. Organická fáze byla promyta vodou (3 x 50 ml) a solným roztokem (50 ml). Po vysušení ($MgSO_4$) byla organická fáze odpařena na olejovitý odparek. Produkt byl připraven 20 kvantitativně a bez čištění použit do dalších reakcí.

25 Do suché 250 ml tříhrdlé kulaté baňky vybavené teploměrem, mechanickým míchadlem a přikapávačkou byl dán $LiAlH_4$ (0,8 g, 0,021 mol). V dusíkové atmosféře byl přidán suchý toluen (40 ml) a pomalu THF (4 ml). Teplota reakční směsi byla udržována mezi 15 – 25 °C ledovou lázní. Po 30 min míchání byl výše připravený amid (1,96 g, 0,0053 mol) rozpuštěn v suchém toluenu (10 ml) a pomalu přidán do husté suspenze $LiAlH_4$ při 20–25 °C. Reakční směs byla dále míchána přes noc při laboratorní teplotě. Dále byla pomalu přikapána voda (1 ml) a 4 N NaOH (1 ml) a nakonec voda (3 ml). Vzniklá sraženina byla odfiltrována na celitu, toluenový roztok sušen ($MgSO_4$) a odpařen ve vakuu. Surový produkt byl chromatografován na sloupci silikagelu 30 (75 g) eluční směsí n-heptan/octan ethylnatý (1/1) s výtěžkem 0,9 g (61 % hmot.) 3-methoxy-10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-yl)-1-propanolu ve formě oleje. $R_f = 0,25$ (SiO_2 ; n-heptan/octan ethylnatý (1/1)).

35 Výše připravený alkohol (0,9 g, 0,0032 mol) byl rozpuštěn v toluenu (25 ml) a k roztoku přidán triethylamin (1,1 ml). Ke směsi byl přikapán methansulfonylchlorid (1 g, 0,013 mol) a poté byla reakční směs míchána 2 h. Dále byla přidána voda (100 ml), další množství toluenu (100 ml) a odděleny fáze. Organická fáze byla sušena ($MgSO_4$), rozpouštědlo odpařeno ve vakuu a odparek rozpuštěn v methylethylketonu (50 ml). Ke vzniklému roztoku byla přidána (R)-3-piperidinkarboxylová kyselina ethylester tartrát (1,44 g, 0,0048 mol) a uhličitán draselný (1,1 g, 40 0,008 mol) a směs byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem 24 h a dále míchána 72 h při laboratorní teplotě. Poté byla směs přefiltrována na hyflo, rozpouštědlo odpařeno ve vakuu. Odparek byl chromatografován na sloupci silikagelu (50 g) eluční směsí n-heptan/octan ethylnatý (1/1) s výtěžkem 0,2 g (14 % hmot.) ethylesteru 1-(3-methoxy-10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-yl)-1-propyl)-3-piperidinkarboxylové kyseliny ve formě oleje. $R_f = 0,15$ 45 (SiO_2 ; n-heptan/octan ethylnatý (1/1)).

50 Výše připravený ester (0,19 g, 0,00045 mol) byl rozpuštěn v ethanolu (4 ml) a přidán roztok hydroxidu sodného (0,1 g) ve vodě (1 ml). Směs byla míchána 2 h při laboratorní teplotě a poté přidána koncentrovaná kyselina chlorovodíková až do $pH < 1$ (0,4 ml). Do výsledné směsi byl přidán dichlormethan (100 ml) a voda (50 ml) a fáze odděleny. Organická fáze byla sušena ($MgSO_4$) a rozpouštědlo odpařeno ve vakuu. Odparek byl kódestilován s acetonem, byl přidán octan ethylnatý, produkt byl odfiltrován a promyt diethyletherem. Po vysušení byla získána titulní sloučenina s výtěžkem 0,13 g (67 % hmot.) ve formě bílé amorfni látky.

HPLC retenční čas = 22,25 min

Vypočteno pro $C_{24}H_{30}N_2O_3$, HCl, 2 H_2O :

C, 61,74 %; H, 7,50 %; N, 6,00 %; nalezeno:

5 C, 61,83 %; H, 7,51 %; N, 5,98 %.

Příklad 17

10 Hydrochlorid (R)-1-(3-(10-methyl-11-oxo-10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,e][1,4]-diazepin-5-yl)-1-propyl)-3-piperidinkarboxylové kyseliny

K roztoku 11-oxo-10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,e][1,4]-diazepinu (10 g, 0,048 mol, Synthesis, (1985), 550) v suchém dimethylformamidu (100 ml) v dusíkové atmosféře byl opatrně přidán hydrid sodný (2,1 g, 0,052 mol, 60 % disperze v oleji). Reakční směs byla míchána 1,5 h. Poté byl pomalu přidán jodmethan (3,27 ml, 0,052 mol) při teplotě do 30 °C a směs byla míchána přes noc. Reakční směs byla zředěna nasyceným roztokem chloridu amonného (20 ml) a vlita do vody (300 ml). Pevné složky byly odfiltrovány, promyty velkým množstvím vody a vysušeny s výtěžkem 10,4 g surového 10-methyl-11-oxo-10,11-dihydro-5H-dibenzo-[b,e][1,4]-diazepinu. Po krystalizaci z methanolu (200 ml) bylo získáno 6,7 g (63 % hmot.) 10-methyl-11-oxo-10,11-dihydro-5H-dibenzo-[b,e][1,4]diazepinu. T.t. 210–211 °C.

1H -NMR (200 MHz, DMSO- d_6) δ_H 3,37 (s, 3H, N-CH₃), 6,90 (t, 1H), 6,97–7,14 (m, 4H), 7,24–7,36 (m, 2H), 7,66 (dd, 1H), 7,91 (bs, 1H, NH).

25 10-methyl-11-oxo-10,11-dihydro-5H-dibenzo-[b,e][1,4]diazepin (5 g, 0,022 mol) byl rozpuštěn v suchém THF (50 ml) v dusíkové atmosféře. Za chlazení ledovou lázní bylo pomalu přidáno n-butyllithium (9,1 ml, 0,025 mol, 23% roztok v hexanu) a směs míchána 30 min. Při laboratorní teplotě byl dále pomalu přidán roztok 2-(3-brom-1-propyloxy)tetrahydro-2H-pyranu (6,28 g, 0,027 mol) v suchém THF (10 ml). Reakční směs byla zahřívána na 60 °C 1 h a dále míchána přes noc při laboratorní teplotě. Reakční směs byla zředěna nasyceným roztokem chloridu amonného (20 ml) a vlita do vody s ledem (200 ml). Směs byla extrahována dichlormethanem (3 x 150 ml). Spojené organické extrakty byly promyty vodou (2 x 80 ml), sušeny (MgSO₄), přefiltrovány a rozpouštědlo odpařeno ve vakuu. Odparek (9,8 g) byl chromatografován na sloupci silikagelu (900 ml) eluční směsí dichlormethan/octan ethylnatý (6/1) s výtěžkem 5,7 g (69 % hmot.) 10-methyl-5-(3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl-oxy)-1-propyl)-5,11-dihydro-5H-dibenzo-[b,e][1,4]-diazepin-11-onu ve formě oleje. R_f = 0,57 (SiO₂; dichlormethan/octan ethylnatý (8/2)).

40 10-methyl-5-(3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl-oxy)-1-propyl)-5,11-dihydro-5H-dibenzo-[b,e]-[1,4]diazepin-11-on (5,6 g, 0,015 mol) byl rozpuštěn ve směsi ledové kyseliny octové (40 ml), THF (20 ml) a vody (10 ml) a směs byla zahřívána na 45 °C 6 h. Dále byla přidána voda (200 ml) a směs extrahována octanem ethylnatým (4 x 100 ml). Organické extrakty byly spojeny a promyty vodou (4 x 100 ml), sušeny (MgSO₄), přefiltrovány a rozpouštědlo odpařeno ve vakuu. Odparek (5,3 g) byl chromatografován na sloupci silikagelu (500 ml) eluční směsí octan ethylnatý/n-heptan (3/1) s výtěžkem 2,3 g (53 % hmot.) 10-methyl-5-(3-hydroxy-1-propyl)-5,11-dihydro-5H-dibenzo-[b,e][1,4]diazepin-11-onu ve formě bílých krystalů. R_f = 0,34 (SiO₂; octan ethylnatý/n-heptan (3/1)).
T.t. 177–178 °C.

50 10-methyl-5-(3-hydroxy-1-propyl)-5,11-dihydro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on (2 g, 0,007 mol) byl rozpuštěn ve směsi suchého THF (50 ml) a triethylaminu (3 ml) v dusíkové atmosféře. Ke směsi byla přikapán methansulfonylchlorid (0,69 ml, 0,009 mol) v THF (10 ml) a

reakční směs míchána 1 h. Rozpouštědlo bylo odpařeno ve vakuu a odparek rozpuštěn v dichlormethanu (200 ml). Organický roztok byl promyt vodou (3 x 50 ml), sušen (MgSO_4), přefiltrován a rozpouštědlo odpařeno ve vakuu s výtěžkem 3,0 g 3-(11-oxo-10-methyl-10,11-dihydro-5H-dibenzo-[b,e][1,4]diazepin-5-yl)-1-propyl methansulfonátu ve formě sirupu.

5

Směs výše připraveného methansulfonátu (2,5 g, 0,007 mol), (R)-3-piperidinkarboxylové kyseliny ethylester tartrátu (2,56 g, 0,0083 mol) a suchého uhličitanu draselného (5,81 g, 0,042 mol) v methylethylketonu (50 ml) byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem 60 h v atmosféře dusíku. Poté byla směs přefiltrována a sraženina promyta velkým množstvím octanu ethylnatého. Organické extrakty byly spojeny, promyty nasyceným roztokem chloridu amonného (1 x 100 ml), vodou (2 x 100 ml), solným roztokem (1 x 50 ml), sušeny (MgSO_4), přefiltrovány a rozpouštědlo odpařeno ve vakuu. Surový produkt (3,13 g) ethylester (R)-1-(3-(10-methyl-11-oxo-10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-5-yl)-1-propyl)-3-piperidinkarboxylové kyseliny byl bez čištění použit do dalších reakcí.

10

Výše připravený ester (2,5 g, 0,006 mol) byl rozpuštěn ve směsi ethanolu (20 ml) a vody (10 ml). Dále byl přidán hydrid sodný (0,3 g, 0,007 mol) a směs byla míchána přes noc při laboratorní teplotě. Poté byla přidána voda (300 ml) a směs extrahována diethyletherem (2 x 100 ml) a octanem ethylnatým (1 x 100 ml). Vodná fáze byla okyselena koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou (2,2 ml) a promyta dichlormethanem (3 x 100 ml). Vodná fáze byla odpařena za vzniku pěny, která byla dále triturována směsí acetonu a 2-propanolu (1/1) (3 x 50 ml) a odpařena ve vakuu. Odparek byl rozpuštěn ve směsi acetonu (100 ml) a 2-propanolu (30 ml). K roztoku byl přidán diethylether (100 ml) a směs byla míchána přes noc. Sraženina byla odfiltrována, promyta diethyletherem a sušena ve vakuu s výtěžkem 1,14 g (45 % hmot.) tituló sloučeniny ve formě bílých krystalů.

15

T.t. 204–206 °C

Vypočteno pro $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3$, HCl, 7/4 H_2O :

C, 59,86 %; H, 6,88 %; N, 9,11 %; nalezeno:

C, 59,93 %; H, 6,97 %; N, 8,97 %.

20

Příklad 18

35 Hydrochlorid (R)-1-(3-(9(H)-oxo-10H-akridin)-1-propyl)-3-piperidinkarboxylové kyseliny

K roztoku akridinu (15 g, 0,077 mol) v suchém dimethylformamidu (200 ml) byl v dusíkové atmosféře přidán hydrid sodný (3,7 g, 0,092 mol, 60 % disperze v oleji) ve 4 porcích. Reakční směs byla míchána až do zkončení vývoje plynu. Dále byl přikapán roztok 2-(3-brom-1-propyloxy)-tetrahydro-2H-pyranu (21,7 g, 0,092 mol) v suchém dimethylformamidu (100 ml). Reakční směs byla zahřívána na 80 °C 4 h a míchána přes noc při laboratorní teplotě. Reakční směs byla vlita do vody s ledem (800 ml) a extrahována octanem ethylnatým (4 x 200 ml). Organické extrakty byly spojeny a promyty vodou (3 x 300 ml), sušeny (MgSO_4), přefiltrovány a rozpouštědlo odpařeno ve vakuu. Odparek byl rozpuštěn v diethyletheru (150 ml) a nezměněný výchozí materiál odfiltrován. Rozpouštědlo bylo odpařeno ve vakuu a zbytek krystalizován z 96 % ethanolu (150 ml). Krystaly byly odfiltrovány, promyty ethanolom (96 %, 30 ml) a diethyletherem (50 ml). Tento postup byl dvakrát opakován s výtěžkem 8,5 g (33 % hmot.) 10-(3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-1-propyl)-akridin-9-onu ve formě žlutavých krystalů. T.t. 140,5–141,5 °C.

40

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ_{H} 1,50–2,00 (m, 6H), 2,22 (m, 2H), 3,61 (m, 2H), 3,97 (m, 2H), 4,53 (dt, 2H), 4,63 (t, 1H), 7,24–7,32 (dd, 2H), 7,61–7,76 (m, 4H), 8,58 (dd, 2H).

Z 10-(3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-1-propyl)akridin-9-onu byla titulní sloučenina připravena podle příkladu 17.

T.t. > 280 °C.

5 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ_H 1,48 (bs, 1H), 1,89 (bm, 2H), 2,02 (bd, 1H), 2,30 (bs, 2H), 2,98 (bd, 2H), 3,42 (bm, 4H), 3,62 (bs, 1H), 4,57 (t, 2H, N-CH₂-CH₂-), 7,37 (t, 2H), 7,86 (dt, 2H), 7,97 (d, 2H), 8,38 (dd, 2H), 11,00 (bs, 1H), 12,85 (bs, 1H).

10 Průmyslová využitelnost

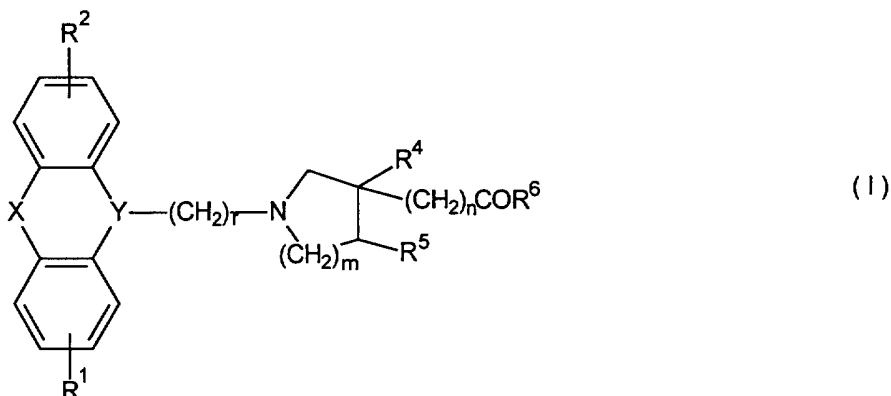
Nové N-substituované azaheterocyklické karboxylové kyseliny a jejich estery, jejichž substituovaný alkylový řetězec je součástí N-substituentu a soli těchto látek jsou využitelné jako účinné složky léčebných přípravků určených na léčbu bolestivých, hyperalgetických a/nebo zánětlivých stavů, při nichž patofyziologicky působí C-vlákna vyvolávající neurogení bolest nebo zánět.

20

PATENTOVÉ NÁROKY

1. N-substituované azaheterocyklické deriváty obecného vzorce I

25



kde R¹ a R² jsou nezávisle na sobě vodík, halogen, trifluormethyl, C₁₋₆alkyl nebo C₁₋₆alkoxy; Y je >N-CH₂-, >CH-CH₂- kde podtržené atomy jsou součástí kruhu; X je -O-, -S-, -CR⁷R⁸, -CH₂CH₂-, -CH=CH-CH₂; -CH₂-CH=CH-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH=CH-, -NR⁹-, -O-CH₂-, -C(=O)- nebo -(S=O)-, kde R⁷, R⁸ a R⁹ jsou nezávisle na sobě vodík nebo C₁₋₆alkyl; r je 1, 2 nebo 3; m je 1 nebo 2 a n je 1 pokud m je 1 a n je 0 pokud m je 2; každý R⁴ a R⁵ jsou vodík, nebo pokud je m 2, mohou představovat vazbu; a R⁶ je OH nebo C₁₋₆alkoxy; nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli, přičemž nejsou zahrnuty sloučeniny 10-(3-(3-karbomethoxy-1-piperidyl)-propyl)-fenothiazin a 10-(3-(3-karbohexoxy-1-piperidyl)-propyl)fenothiazin.

40

2. N-substituované azaheterocyklické deriváty obecného vzorce I podle nároku 1 volené ze skupiny zahrnující:

(R)-1-(3-(10,11-dihydro-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-5-yliden)-1-propyl)-3-piperidin-karboxylová kyselina;

(S)-1-(3-(10,11-dihydro-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-5-yliden)-1-propyl)-3-piperidin-
karboxylová kyselina;

5 1-(3-(10,11-dihydro-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-5-yliden)-1-propyl)-1,2,5,6-tetrahydro-3-
piridinkarboxylová kyselina;

(R)-1-(3-fluoren-9-yliden)-1-propyl)-3-piperidinkarboxylová kyselina

10 1-(3-(5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-5-yliden)-1-propyl)-3-piperidinkarboxylová kyselina;

1-(3-thioxanten-9-yliden)-1-propyl)-3-piperidinkarboxylová kyselina;

15 (R)-1-(3-(10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-yl)-1-propyl)-3-piperidinkarboxylová
kyselina;

nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

20 **3.** N-substituované azaheterocyklické deriváty obecného vzorce I podle nároku 1 volené ze
skupiny zahrnující:

(R)-1-(4-(10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-yl)-1-butyl)-3-piperidinkarboxylová
kyselina;

25 (R)-1-(2-(10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-yl)ethyl)-3-piperidinkarboxylová
kyselina;

(R)-1-(3-(3-chlor-10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-yl)-1-propyl)-3-piperidin-
karboxylová kyselina;

30 (R)-1-(3-(10H-fenothiazin-10-yl)-1-propyl)-3-piperidinkarboxylová kyselina;

(R)-1-(3-(10H-fenoxazin-10-yl)-1-propyl)-3-piperidinkarboxylová kyselina;

35 (S)-1-(3-(10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-yl)-1-propyl)-3-piperidinkarboxylová
kyselina;

1-(3-(10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-yl)-1-propyl)-3-pyrrolidinoctová kyselina;

40 nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

4. N-substituované azaheterocyklické deriváty obecného vzorce I podle nároku 1 volené ze
skupiny zahrnující:

45 (R)-1-(3-(3-methyl-10,11-dihydro-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-5-yliden)-1-propyl)-3-
piperidinkarboxylová kyselina;

(R)-1-(3-(2-trifluormethyl-10H-fenothiazin-10-yl)-1-propyl)-3-piperidinkarboxylová
kyselina;

50 (R)-1-(3-(5-oxo-10H-fenothiazin-10-yl)-1-propyl)-3-piperidinkarboxylová kyselina;

(R)-1-(3-(11H-10-oxa-5-aza-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-5-yl)-1-propyl)-3-piperidin-
karboxylová kyselina;

5 1-(3-(10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-yl)-1-propyl)-1,2,5,6-tetrahydro-3-
piridinkarboxylová kyselina;

(R)-1-(3-(6,7-dihydro-5H-dibenzo[b,g]azocin-12-yl)-1-propyl)-3-piperidinkarboxylová
kyselina;

10 (R)-1-(3-(10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,g]cyklohepten-5-yl)-1-propyl)-3-piperidin-
karboxylová kyselina;

(R)-1-(3-methoxy-10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-yl)-1-propyl)-3-piperidin-
karboxylová kyselina;

15

(R)-1-(3-(10-methyl-11-oxo-10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,e][1,4]-diazepin-5-yl)-1-
propyl)-3-piperidinkarboxylová kyselina;

(R)-1-(3-(9(H)-oxo-10H-akridin)-1-propyl)-3-piperidinkarboxylová kyselina;

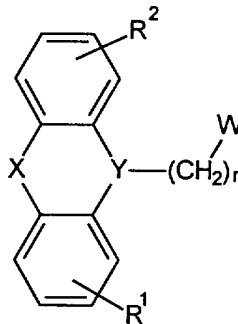
20

nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

5. Způsob přípravy N-substituovaných azaheterocyklických derivátů obecného vzorce I,
v y z n a ě u j í c í s e t í m , ž e

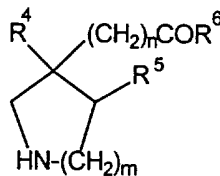
25

a) sloučenina obecného vzorce II



(II)

30 kde R^1 , R^2 , X, Y a r mají výše uvedený význam a W je vhodná odstupující skupina jako halogen,
p-toluensulfonát nebo mesylát, reaguje se sloučeninou obecného vzorce III,



(III)

kde R^4 , R^5 , R^6 , m a n mají výše uvedený význam, za vzniku sloučeniny obecného vzorce I; nebo

5 b) je hydrolyzuje se sloučeniny obecného vzorce I, kde R^6 je C_{1-8} alkoxy za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, kde R^6 je OH, přičemž se získaný N-substituovaný azaheterocyklický derivát obecného vzorce I případně převede na jeho farmaceuticky přijatelnou sůl.

10 6. Farmaceutický přípravek, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že jako účinnou složku obsahuje N-substituované azaheterocyklické deriváty obecného vzorce I podle nároku 1 spolu s farmaceuticky přijatelným nosičem nebo ředidlem.

15 7. Farmaceutický přípravek podle nároku 6, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že obsahuje 0,5 až 1 000 mg N-substituovaných azaheterocyklických derivátů obecného vzorce I podle nároku 1 v dávkové jednotce.

8. N-substituované azaheterocyklické deriváty obecného vzorce I podle nároku 1 pro použití jako léčivo.

20 9. Použití N-substituovaných azaheterocyklických derivátů obecného vzorce I podle nároku 1 pro přípravu léčiva pro léčení neurogeních zánětlivých stavů.

25

Konec dokumentu
