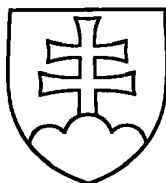


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA
VYNÁLEZU

- (22) Dátum podania: 07.07.1998
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 97202180.2, 98200624.9
(32) Dátum priority: 11.07.1997, 27.02.1998
(33) Krajina priority: EP, EP
(40) Dátum zverejnenia: 12.09.2000
(86) Číslo PCT: PCT/EP98/04190, 07.07.1998

(21) Číslo dokumentu:

1840-99

(13) Druh dokumentu: A3

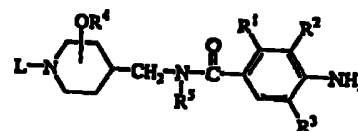
(51) Int. Cl.7 :

A 61K 31/445,
C 07D 405/12,
C 07D 405/14

- (71) Prihlasovateľ: Janssen Pharmaceutica N. V., Beerse, BE;
(72) Pôvodca vynálezu: Bosmans Jean-Paul René Marie André, Beerse, BE;
De Cleyn Michel Anna Jozef, Beerse, BE;
Surkyn Michel, Beerse, BE;
(74) Zástupca: Bušová Eva, JUDr., Bratislava, SK;

(54) Názov prihlášky vynálezu: **Gastrokinetické bicyklické benzamidy 3- alebo 4-substituovaných 4-(aminometyl)piperidínových derivátov**

- (57) Anotácia:
Opisujú sa zlúčeniny so všeobecným vzorcom (I), jej stereochemicky izoméraj formy, jej N-oxidu alebo jej farmaceuticky prijateľnej kyslej alebo bázičkej adičnej soli. Vynález takisto zahŕňa spôsoby prípravy uvedených produktov, formulácií zahŕňajúcich uvedené produkty a ich použitia ako liečiv predovšetkým pri liečení stavov, ktoré sú vzťahnuté na zhoršenie gastrického vyprázdňovania.



(I)

Gastrokinetické bicyklické benzamidy 3- alebo 4-substituovaných 4-(aminometyl)-piperidínových derivátov

Oblasť techniky

Predkladaný vynález sa týka nových zlúčenín s všeobecným vzorcom I, majúcich vynikajúce gastrokinetické vlastnosti. Vynález sa ďalej týka spôsobu prípravy takýchto nových zlúčenín, farmaceutických prostriedkov obsahujúcich uvedené nové zlúčeniny, ako aj použitia uvedených zlúčenín ako liečiva.

Doterajší stav techniky

Journal of Medicinal Chemistry, 1993, 36, str. 4121-4123 popisuje 4-amino-N-[(1-butyl-4-piperidiny)metyl]-5-chlór-2-metoxibenzamid, ako silného a selektívneho antagonistu receptora 5HT₄.

WO 93/05038, publikovaná 18.3.1993 (SmithKline Beecham PLC), popisuje mnoho substituovaných 4-piperidinylmetyl 8-amino-7-chlór-1,4-benzodioxán-5-karboxamidov, majúcich antagonistickú účinnosť voči receptoru 5HT₄.

WO 94/10174, publikovaná 11.5.1994 (SmithKline Beecham PLC), popisuje mnoho substituovaných 4-pyridinylmetyl oxazino[3,2-a]-indolkarboxamidových derivátov majúcich antagonistickú účinnosť voči receptoru 5HT₄.

Všetky vyššie uvedené dokumenty zo stavu techniky popisujú substituované 4-piperidinylmetylkarboxamidy a ich analógy, majúce antagonistickú účinnosť voči receptoru 5HT₄. Zlúčeniny majúce antagonizmus voči 5HT₄ sú predmetom záujmu pri liečbe napríklad iritabilného syndrómu hrubého čreva, predovšetkým v hnačkových aspektoch iritabilného syndrómu hrubého čreva, to znamená tieto zlúčeniny blokujú schopnosť 5HT₄ (ktorý znamená 5-hydroxytryptamín, to znamená serotonín) stimulovať črevnú motilitu (pozri WO-93/05038, str. 8, riadok 12 až 17).

Predkladané gastroprokinetické zlúčeniny sa odlišujú v štruktúre, predovšetkým v prítomnosti hydroxy- alebo alkoxylovej skupiny na centrálnom piperidínovom kruhu.

WO 93/16072, publikovaná 19.8.1993, popisuje 5-amino-N-[(1-butyl-4-piperidiny)metyl]-6-chlór-3,4-dihydro-2H-1-benzopyrán-8-karboxamid, majúci antagonistickú účinnosť voči receptoru 5HT₄.

Bioorganic & Medicinal Chem. Lett., 1996, str. 263-266 a WO-96/33186 (Pharmacia S.P.A) publikovaná 24.10.1996, popisujú 4-amino-N-(1-butyl-4-piperidiny)metyl-5-chlór-2,3-dihydro-7-benzofuránkarboxamid, majúci antagonistickú účinnosť voči receptoru 5HT₄.

Zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu sa odlišujú od zlúčenín z dokumentov stavu techniky v prítomnosti hydroxy alebo C₁₋₆alkoxylovej skupiny v 3 polohe centrálneho piperidínového kruhu.

EP-0 299 566, publikovaný 18.1.1989, popisuje N-(3-hydroxy-4-piperidiny)benzylamidy, majúce stimulačnú aktivitu vzhľadom na gastrointestinálnu motilitu.

EP-0 309 043, publikovaný 29.3.1989, popisuje substituované N-(1-alkyl-3-hydroxy-4-piperidiny)benzamidy, majúce stimulačnú aktivitu vzhľadom na gastrointestinálnu motilitu.

EP-0 389 037, publikovaný 26.9.1990, popisuje N-(3-hydroxy-4-piperidiny) (dihydrobenzofurán, dihydro-2H-benzopyrán alebo dihydrobenzodioxín)karboxamidové deriváty, majúce stimulačnú aktivitu vzhľadom na gastrointestinálnu motilitu.

Neskôr uvedeného 3 dokumenty zo stavu techniky popisujú karboxamidové deriváty, v ktorých je amidová funkcia viazaná priamo na piperidínový kruh, zatiaľ čo zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu majú amidovú funkciu, kde metylénová

skupina sa nachádza medzi karbamoylovým dusíkom a piperidínovým kruhom.

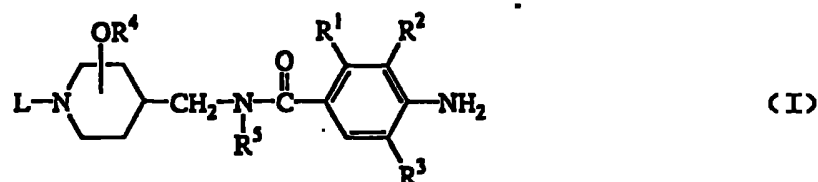
EP-0 774 460, publikovaný 21.5.1997 a WO-97/11054, publikovaná 27.3.1997, popisujú mnoho zlúčenín kyseliny benzoovej ako agonistov 5-HT₄ užitočných pre liečbu chorôb gastrickej motility.

Zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu sa odlišujú od posledných dvoch uvádzaných dokumentov zo stavu techniky v prítomnosti hydroxy alebo C₁₋₆alkyloxylovej skupiny v 3- alebo 4-polohe centrálného piperidínového kruhu. Ďalej tie zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu, kde R² je iný ako vodík, sú tiež štruktúrne odlišné od dokumentov stavu techniky.

Problém, ktorý uvedený vynález rieši, spočíva v poskytnutí zlúčenín majúcich stimulačné vlastnosti na gastrointestinálnu motilitu, predovšetkým majúcich vynikajúcu gastrickú vyprázdňovaciu účinnosť. Výhodne uvedené zlúčeniny budú aktívne pri orálnom podaní.

Riešením predkladaného vynálezu je poskytnutie nových zlúčenín s všeobecným vzorcom I, ktoré sa odlišujú štruktúrne od zlúčenín stavu techniky okrem iného prítomnosťou hydroxy alebo C₁₋₆alkyloxylovej skupiny v 3- alebo 4-polohe centrálného piperidínového kruhu alebo prítomnosťou metylénovej skupiny medzi karbamoylovou skupinou a piperidínovým kruhom.

Predkladaný vynález sa týka zlúčeniny s všeobecným vzorcom I



jej stereochemicky izomérskej formy, jej N-oxidu alebo jej farmaceuticky prijateľnej kyslej alebo bázeckej adičnej soli, kde

R¹ a R² spoločne tvoria dvojmocnú skupinu so vzorcom

-O-CH ₂ -O-	a-1
-O-CH ₂ -CH ₂ -	a-2
-O-CH ₂ -CH ₂ -O-	a-3
-O-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	a-4
-O-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -O-	a-5
-O-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	a-6

kde v uvedených dvojmocných skupinách môže byť jeden alebo dva atómy vodíka substituované C₁₋₆alkylom;

R³ je vodík alebo halogén;

R⁴ je vodík alebo C₁₋₆alkyl;

R⁵ je vodík alebo C₁₋₆alkyl;

L je C₃₋₆cykloalkyl, C₅₋₆cykloalkanón alebo C₂₋₆alkenyl, alebo je L skupina so vzorcom

-Alk-R ⁶	b-1
-Alk-X-R ⁷	b-2
-Alk-Y-C(=O)-R ⁸	b-3 alebo
-Alk-Y-C(=O)-NR ¹¹ R ¹²	b-4,

kde každý Alk je C₁₋₁₂alkándiyl; a

R⁶ je vodík, hydroxy, kyano, C₁₋₆alkylsulfonlamino, C₃₋₆cykloalkyl, C₅₋₆cykloalkanón alebo Het¹;

R⁷ je vodík, C₁₋₆alkyl, hydroxyC₁₋₆alkyl, C₃₋₆cykloalkyl alebo Het²;

X je O, S, SO₂ alebo NR⁹; uvedený R⁹ je vodík alebo C₁₋₆alkyl;

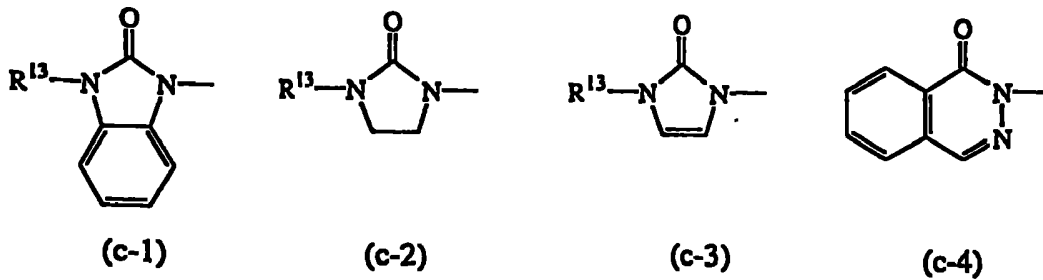
R⁸ je vodík, C₁₋₆alkyl, C₃₋₆cykloalkyl, C₁₋₆alkyloxy alebo hydroxy;

Y je NR¹⁰ alebo priama väzba; uvedený R¹⁰ je vodík alebo C₁₋₆alkyl;

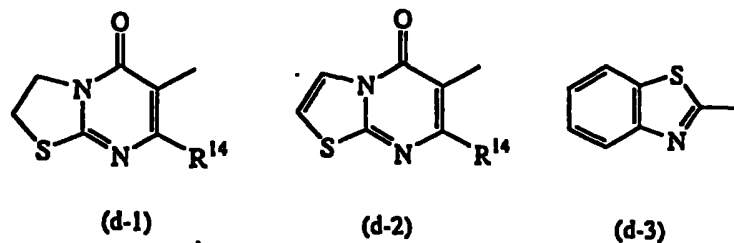
R^{11} a R^{12} každý nezávisle znamená vodík, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} cykloalkyl alebo R^{11} a R^{12} spoločne s atómom dusíka nesúcim R^{11} a R^{12} môžu tvoriť pyrrolidinylový alebo piperidinylový kruh, pričom obidva môžu byť prípadne substituované C_{1-6} alkylom, amino alebo mono alebo di(C_{1-6} alkyl)amino, alebo uvedené R^{11} a R^{12} spoločne s atómom dusíka nesúcim R^{11} a R^{12} môžu tvoriť piperazinylovú alebo 4-morfolinylovú skupinu, pričom obidva môžu byť prípadne substituované C_{1-6} alkylom; a

Het¹ a Het² každý nezávisle je vybraný zo súboru, ktorý zahŕňa furán; furán substituovaný C_{1-6} alkylom alebo halogénom; tetrahydrofurán; tetrahydrofurán substituovaný C_{1-6} alkylom; dioxolan; dioxolan substituovaný C_{1-6} alkylom; dioxán; dioxán substituovaný C_{1-6} alkylom; tetrahydropyrán; tetrahydropyrán substituovaný C_{1-6} alkylom; pyrrolidinyl; pyrrolidinyl substituovaný jedným alebo dvoma substituentmi, kde každý je nezávisle vybraný zo súboru, ktorý zahŕňa halo, hydroxy, kyano alebo C_{1-6} alkyl; pyridinyl; pyridinyl substituovaný jedným alebo dvoma substituentmi nezávisle vybranými zo súboru, ktorý zahŕňa halo, hydroxy, kyano, C_{1-6} alkyl; pyrimidinyl; pyrimidinyl substituovaný jedným alebo dvoma substituentmi, kde každý je nezávisle vybraný zo súboru, ktorý zahŕňa halo, hydroxy, kyano, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloxy, amino a mono a di(C_{1-6} alkyl)amino; pyridazinyl; pyridazinyl substituovaný jedným alebo dvoma substituentmi, kde každý je nezávisle vybraný zo súboru, ktorý zahŕňa hydroxy, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkyl alebo halogén; pyrazinyl; pyrazinyl substituovaný jedným alebo dvoma substituentmi, kde každý je nezávisle vybraný zo súboru, ktorý zahŕňa halogén, hydroxy, kyano, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloxy, amino, mono- a di(C_{1-6} alkyl)amino a C_{1-6} alkyloxykarbonyl;

Het¹ tiež môže byť skupina so vzorcom



Het¹ a Het² každý nezávisle môže byť tiež vybraný zo skupín so vzorcom



R¹³ a R¹⁴ každý nezávisle znamená vodík alebo C₁₋₄alkyl.

V predchádzajúcich definíciách nasledujúce výrazy znamenajú: halogén je generický výraz pre fluór, chlór, bróm a jód; C₁₋₄alkyl znamená nasýtenú uhľovodíkovú skupinu s priamym alebo rozvetveným reťazcom obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka, ako je napríklad metyl, etyl, propyl, butyl, 1-metyletyl, 2-metylpropyl a pod.; C₁₋₆alkyl znamená C₁₋₄alkyl a jeho vyššie homológy majúce 5 alebo 6 atómov uhlíka, ako je napríklad 2-metylbutyl, pentyl, hexyl a pod.; C₃₋₆cykloalkyl je generický výraz pre cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl a cyklohexyl; C₂₋₆alkenyl znamená nenasýtenú uhľovodíkovú skupinu s priamym alebo rozvetveným reťazcom obsahujúcu 2 až 6 atómov uhlíka, ako je etenyl, propenyl, butenyl, pentenyl alebo hexenyl; C₁₋₁₂alkándiyl znamená dvojmocnú uhľovodíkovú skupinu s priamym alebo rozvetveným reťazcom obsahujúcu 1 až 12 atómov uhlíka, ako je napríklad 1,2-etándiyl, 1,3-propándiyl, 1,4-butándiyl, 1,5-pentándiyl, 1,6-hexándiyl, 1,7-heptándiyl, 1,8-oktándiyl, 1,9-nonándiyl,

1,10-dekándiyl, 1,11-ukdekándiyl, 1,12-dodekándiyl a ich rozvetvené izoméry. C_{1-12} alkándiyl je definovaný analogickým spôsobom ako C_{1-12} alkándiyl.

Skupina $-OR^4$ sa výhodne nachádza v 3- alebo 4 polohe piperidínovej časti.

Pod označením "stereochemicky izomerické formy" sa v tomto popise rozumejú všetky možné izoméne formy, ktoré môžu zlúčeniny s všeobecným vzorcom I nadobúdať. Ak nie je uvedené niečo iné, rozumejú sa pod chemickými názvami zlúčenín zmesi všetkých možných izomerických foriem, pričom tieto zmesi obsahujú všetky diastereoizoméry a enantioméry základnej molekulárnej štruktúry. Predovšetkým môžu mať stereogénne centrá konfiguráciu R- alebo S-; substituenty na dvojmocných cyklických (čiastočne) nasýtených skupinách môžu mať buď cis- alebo transkonfiguráciu. Zlúčeniny obsahujúce dvojité väzby môžu mať E alebo Z-stereochemiu na uvedenej dvojitej väzbe. Stereochemicky izoméne formy zlúčenín s všeobecným vzorcom I sú zahrnuté do rozsahu predkladaného vynálezu.

Pod označením "farmaceuticky vhodná adičná soľ s kyselinou a bázou" sa rozumie netoxická terapeuticky účinná adičná soľ s kyselinou a bázou, ktoré môžu zlúčeniny s všeobecným vzorcom I tvoriť. Farmaceuticky vhodné adičné soli sa môžu všeobecne získať tak, že sa pôsobí na bázickú formu vhodnou kyselinou. Vhodné kyseliny zahŕňujú napríklad anorganické kyseliny, ako sú halogenovodíkové kyseliny, napríklad kyselina chlorovodíková alebo bromovodíková, kyselina sírová, kyselina dusičná, kyselina fosforečná a pod.; alebo organické kyseliny, napríklad kyselina octová, kyselina propiónová, kyselina hydroxyoctová, kyselina mliečna, kyselina pyrohroznová, kyselina šľavelová (to znamená etándiová), kyselina malónová, kyselina jantárová (to znamená butándiová), kyselina maleínová, kyselina fumárová, kyselina jablčná, kyselina vínna, kyselina citrónová, kyselina metánsulfónová, kyselina etánsulfónová, kyselina benzénsulfónová, kyselina p-toluénsulfónová, kyselina cyklámová, kyselina

p-aminosalicylová, kyselina pamoová a podobné kyseliny.

OPAČNE, uvedené soli môžu byť prevedené pôsobením vhodnej bázy na voľnú bázickú formu.

Zlúčeniny s všeobecným vzorcom I obsahujúce kyslý protón môžu byť tiež prevedené na svoje netoxické kovové alebo amínové adičné soli pôsobením vhodnej anorganickej alebo organickej bázy. Vhodné bázické soli napríklad zahŕňujú amónne soli, soli alkalických kovov a kovov alkalických zemín, napríklad lítne, sodné, draselné, horečnaté, vápenaté soli a pod., soli s organickými bázami, ako sú napríklad benzatínové, N-metyl-D-glukamínové, hydrabamínové soli a soli s aminokyselinami, ako je napríklad arginín, lyzín a pod.

Výraz "adičné soli", ako sa tu používa, tiež zahŕňa solváty, ktoré sú zlúčeniny s všeobecným vzorcom I a ich soli schopné tvoriť. Takéto solváty sú napríklad hydráty, alkoholáty a pod.

Niektoré zo zlúčenín s všeobecným vzorcom I môžu existovať v tautomérnej forme. Takéto formy, aj keď to nie je explicitne určené vo vyššie uvedenom vzorci, sú takisto zahrnuté do rozsahu vynálezu. Napríklad, ak je aromatický heterocyklický kruh substituovaný hydroxyskupinou, potom môže byť ketoforma prevládajúcim tautomérom.

N-oxidové formy zlúčenín s všeobecným vzorcom I, ktoré sa môžu pripraviť spôsobmi známymi v stave techniky, zahŕňujú také zlúčeniny s všeobecným vzorcom I, kde je jeden alebo niekoľko atómov dusíka oxidovaných na N-oxid. Najmä tie N-oxidy sú žiadané, kde je N-oxidovaný piperidínový dusík.

Skupina zaujímavých zlúčenín sa skladá z tých zlúčenín s všeobecným vzorcom I, kde platí jedno alebo viac z nasledujúcich obmedzení:

- a) R^1 a R^2 spolu tvoria skupinu so vzorcom a-1, a-2, a-3, a-4, a-5 alebo a-6, kde sú prípadne jeden alebo dva atómy vodíka nahradené C_{1-4} alkylom;
- b) R^3 je fluór, chlór alebo bróm; predovšetkým chlór;
- c) R^4 je vodík alebo metyl a skupina $-OR^4$ je umiestená v 3- alebo 4-polohe piperidínového kruhu; alebo
- d) R^5 je vodík.

Zaujímavejšími zlúčeninami sú tie zlúčeniny s všeobecným vzorcom I, kde R^1 a R^2 spoločne tvoria skupinu a-2 alebo a-4, prípadne jeden alebo dva atómy vodíka sú substituované metylom.

Ďalej ešte zaujímavejšími zlúčeninami sú tie zlúčeniny s všeobecným vzorcom I, kde R^4 je vodík alebo metyl.

Zvláštne zlúčeniny sú tie zaujímavejšie zlúčeniny, kde skupina $-OR^4$ je v 3-polohe a centrálna piperidínová časť má konfiguráciu trans, to znamená skupina $-OR^4$ je v transpolohe vzhľadom na metylén na centrálnej piperidínovej časti.

Ďalšie zvláštne zlúčeniny so tie zaujímavejšie zlúčeniny, kde skupina $-OR^4$ je v 4-polohe centrálnej piperidínovej časti.

Veľmi zvláštne sú tie zlúčeniny, kde L je: C_{3-6} cykloalkyl alebo C_{2-6} alkenyl; alebo skupina so vzorcom b-1, kde každý Alk je C_{1-6} alkándiyl a R^6 je vodík, hydroxy, kyano, amino, C_{1-6} alkylsulfonlamino, C_{3-6} cyklo-alkyl alebo Het^1 , kde Het^1 je tetrahydrofurán; dioxolan; dioxolan substituovaný C_{1-6} alkylom; tetrahydropyrán; pyridazinyl substituovaný jedným alebo viacerými substituentmi vybranými zo súboru, ktorý zahŕňa hydroxy, halo a C_{1-6} alkyl; alebo skupina so vzorcom c-1, c-3 alebo c-4, kde R^{13} je C_{1-4} alkyl; alebo skupina so vzorcom b-2, kde Alk je C_{1-6} alkándiyl, X je O a R^7 je C_{1-6} alkyl alebo hydroxy C_{1-6} alkyl; alebo skupina so vzorcom b-2, kde Alk je

C₁₋₆alkándiyl, R⁷ je Het^a, kde Het^a je pyrazinyl substituovaný C₁₋₆alkylom a X je NR^b, kde R^b je vodík alebo C₁₋₆alkyl; alebo skupina so vzorcom b-3, kde Y je priama väzba a R⁷ je C₁₋₆alkyl, hydroxy alebo C₁₋₆alkyloxy; alebo skupina so vzorcom b-4, kde Y je priama väzba, R¹¹ a R¹² sú C₁₋₆alkyl alebo R¹¹ a R¹² spolu s atómom dusíka nesúcim R¹¹ a R¹² tvoria pyrolidinyl.

Výhodné zlúčeniny sú tie zlúčeniny, kde L je butyl; propyl substituovaný metoxy, metylkarbonyl alebo 2-metyl-1,3-dioxolan; etyl substituovaný 4-metyl-2-pyridazinónom alebo tetrahydro-pyranylom; alebo metyl substituovaný tetrahydrofuranylom alebo tetrahydropyranylom.

Najvýhodnejšie sú:

trans-4-amino-N-[(1-butyl-3-hydroxy-4-piperidinyl)metyl]-5-chlór-2,3-dihydro-7-benzofuránkarboxamid,

trans-4-amino-5-chlór-2,3-dihydro-N-[[3-hydroxy-1-(3-metoxypropyl)-4-piperidinyl)metyl]-7-benzofuránkarboxamid,

trans-4-amino-5-chlór-2,3-dihydro-N-[3-hydroxy-1-[(tetrahydro-2-furanyl)metyl]-4-piperidinyl]-7-benzofuránkarboxamid,

trans-4-amino-5-chlór-2,3-dihydro-N-[[3-hydroxy-1-(4-oxopentyl)-4-piperidinyl)metyl]-7-benzofuránkarboxamid,

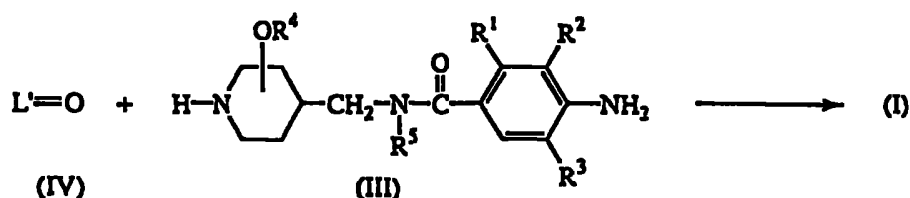
trans-4-amino-5-chlór-2,3-dihydro-N-[3-hydroxy-1-[(tetrahydro-2-pyranyl)metyl]-4-piperidinyl]-7-benzofuránkarboxamid,

trans-4-amino-5-chlór-2,3-dihydro-N-[[3-metoxyl-1-(3-metoxypropyl)-4-piperidinyl)metyl]-7-benzofuránkarboxamid,

trans-4-amino-5-chlór-2,3-dihydro-N-[[3-metoxyl-1-[(tetrahydro-2-furanyl)metyl]-4-piperidinyl)metyl]-7-benzofuránkarboxamid,

trans-4-amino-5-chlór-2,3-dihydro-N-[[3-metoxyl-1-(3-metoxyprop-

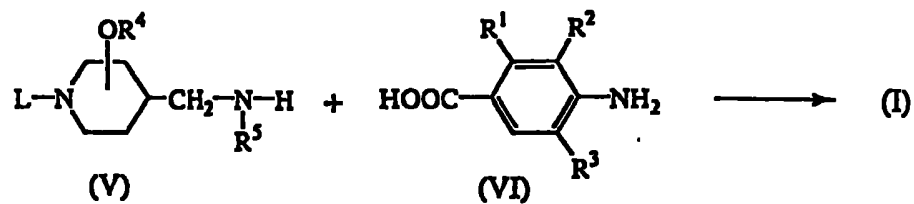
Alternatívne, zlúčeniny s všeobecným vzorcom I sa tiež môžu pripraviť reduktívnou N-alkyláciou medziproduktu s všeobecným vzorcom III s medziproduktom s všeobecným vzorcom L'=O (IV), kde L'=O znamená derivát s všeobecným vzorcom L-H, kde sú dva geminálne atómy vodíka nahradené kyslíkom a nasleduje reduktívna N-alkylácia.



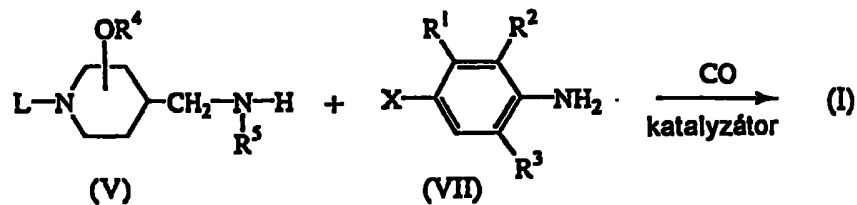
Uvedená reduktívna N-alkylácia sa môže uskutočniť v rozpúšťadle, ktoré je inertné voči reakcii, ako je napríklad dichlórmetán, etanol, toluén alebo ich zmesi a v prítomnosti redukčného činidla, ako je napríklad borohydrid, napríklad borohydrid sodný, kyanborohydrid sodný alebo triacetoxyborohydrid. Všeobecne sa môže použiť ako redukčné činidlo vodík v kombinácii s vhodným katalyzátorom, napríklad s paládiom na aktívnom uhlí alebo platinou na aktívnom uhlí. V prípade, že sa použije ako redukčné činidlo vodík, môže byť výhodné pridať k reakčnej zmesi dehydratačné činidlo, ako je napríklad terc.butoxid hlinitý. S cieľom zabránenia ďalšej nežiadúcej hydrogenácie určitých funkčných skupín v reakčných zložkách a reakčných produktoch, môže byť výhodné pridať k reakčnej zmesi katalytický jed, napríklad tiofén alebo sírny analóg chinolínu. S cieľom zvýšenia reakčnej rýchlosti sa môže zvýšiť reakčná teplota na rozsah medzi teplotou miestnosti a teplotou refluxu a prípadne sa môže zvýšiť tlak vodíkového plynu.

Zlúčeniny s všeobecným vzorcom I sa môžu pripraviť reakciou medziproduktu s všeobecným vzorcom V s derivátom karboxylovej kyseliny s všeobecným vzorcom VI alebo jeho reaktívnym funkčným derivátom, ako sú napríklad karbonylimidazolové deriváty. Uvedená tvorba amidovej väzby sa môže uskutočniť miešaním reakčných

zložiek vo vhodnom rozpúšťadle, prípadne v prítomnosti bázy, ako je imidazolid sodný.



Ďalej sa zlúčeniny s všeobecným vzorcom I môžu pripraviť karbonyláciou medziproduktu s všeobecným vzorcom VII, kde X je bróm alebo jód, v prítomnosti medziproduktu s všeobecným vzorcom V.

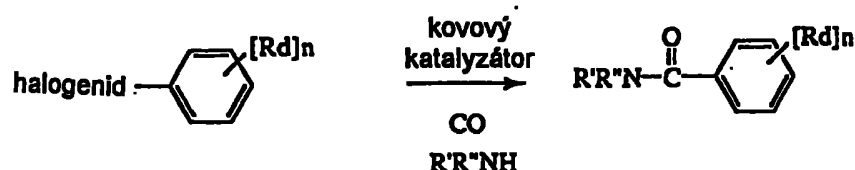


Uvedená karbonylačná reakcia sa môže uskutočniť v rozpúšťadle, ktoré je inertné voči reakcii, ako je napríklad acetonitril alebo tetrahydrofurán, v prítomnosti vhodného katalyzátora a vhodnej bázy, ako je terciárny amín, napríklad trietylamin a pri teplote v rozsahu medzi teplotou miestnosti a refluxnou teplotou reakčnej zmesi. Vhodné katalyzátory sú napríklad paládium(trifenylfosfínové) komplexy. Oxid uhličitý sa dodáva pri atmosferickom tlaku alebo pri zvýšenom tlaku. Analogické karbonylačné reakcie sú popísané v kapitole 8 "Palladium reagents in organic syntheses", Academic Press Ltd., Benchtop Edition 1990, Richard F. Heck; a v referenciách tu citovaných.

Uvedená reakcia, pri ktorej vzniká amid je známa z vyššie uvedených odkazov, s kovovými katalyzátormi, ktoré sú rozpustné, ako sú paládium(trimetylfosfínové) komplexy. Neočakávane sme zistili, že sa tieto reakcie môžu uskutočniť na kovových katalyzátoroch, ktoré sú nerozpustné alebo sú imobilizované na

pevnom nosiči. Vhodnými katalyzátormi sú napríklad paládium na uhlíku, Raney nikel alebo Cu_2O . Tieto nerozpustné katalyzátory alebo katalyzátory na pevnej fáze sú oveľa lacnejšie ako kovové komplexy a sú často oveľa ľahšie manipulovateľné, keď sa syntéza uskutočňuje v priemyslovom rozsahu.

Inými slovami, našli sme nový spôsob, ktorý je vynálezom, prípravy amidov nasledujúcou cestou:



Vo vyššie uvedených vzorcoch znamená Rd akýkoľvek substituent, ktorý je možný na fenyle, n je celé číslo 1 až 5 a $\text{R}'\text{R}''\text{NH}$ môže byť primárny alebo sekundárny amín. Vhodný halogenid zahŕňa chlór, bróm, jód. Výhodnými halogenidmi sú bróm a jód. Výhodným katalyzátorom je paládium na uhlíku.

Tlak CO , to znamená oxidu uhoľnatého, sa môže líšiť v závislosti od substrátov a reakčných zložiek a odborník bude schopný nájsť vhodný rozsah tlaku na základe uskutočňovania pokusov. Výhodný tlak CO , to znamená oxidu uhoľnatého, je okolo $4,9 \times 10^4$ Pa. Vhodný rozsah môže ležať medzi 1×10^5 Pa až 10×10^4 Pa).

Reakčná teplota sa môže pohybovať v rozsahu medzi teplotou miestnosti a refluxnou teplotou reakčnej zmesi.

Reakcia sa výhodne uskutočňuje v rozpúšťadle, ktoré môže byť samotný amín $\text{R}'\text{R}''\text{NH}$ alebo acetonitril alebo tetrahydrofurán.

Výhodným amínom $\text{R}'\text{R}''\text{NH}$ je primárny amín.

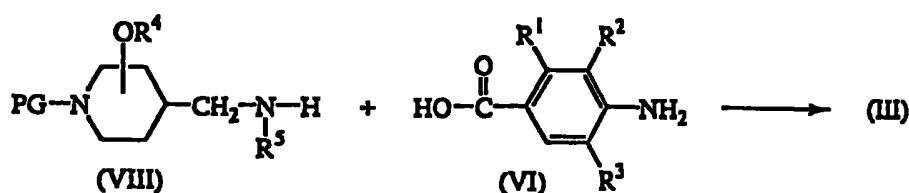
Vhodne je tiež prítomná báza. Zaujímavou vhodnou bázou je

napríklad trietylamin.

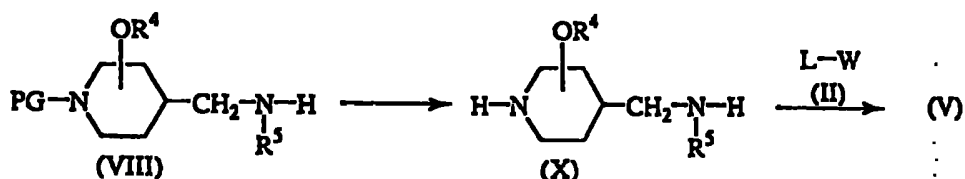
Východiskové materiály a niektoré medziprodukty sú známe zlúčeniny a sú komerčne dostupné alebo sa môžu pripraviť podľa konvenčných reakčných postupov, známych v stave techniky. Napríklad mnoho medziproduktov s všeobecným vzorcom VI sa môže pripraviť podľa metodológií známych v stave techniky a popísaných v EP 0 389 037.

Avšak niektoré medziprodukty s všeobecným vzorcom VI sú nové a preto vynález poskytuje tiež nové medziprodukty s všeobecným vzorcom VI, kde R^1 je metoxy, R^2 je metyl alebo metoxy a R^3 je chlór. Uvedené nové medziprodukty s všeobecným vzorcom VI sa pripravlia tak, ako je popísané v príklade A.3.

Medziprodukt s všeobecným vzorcom III sa môže pripraviť reakciou medziproduktu s všeobecným vzorcom VIII, kde PG znamená vhodnú ochrannú skupinu, ako napríklad terc.butoxykarbonylovú alebo benzylovú skupinu alebo fotoodstraniteľnú skupinu, s kyselinou s všeobecným vzorcom VI alebo s jej vhodným reaktívnym funkčným derivátom, ako sú napríklad karbonylimidazolové deriváty, a následným odstránením ochranej skupiny takto vzniknutého medziproduktu, to znamená odstránením PG spôsobmi známymi v stave techniky.



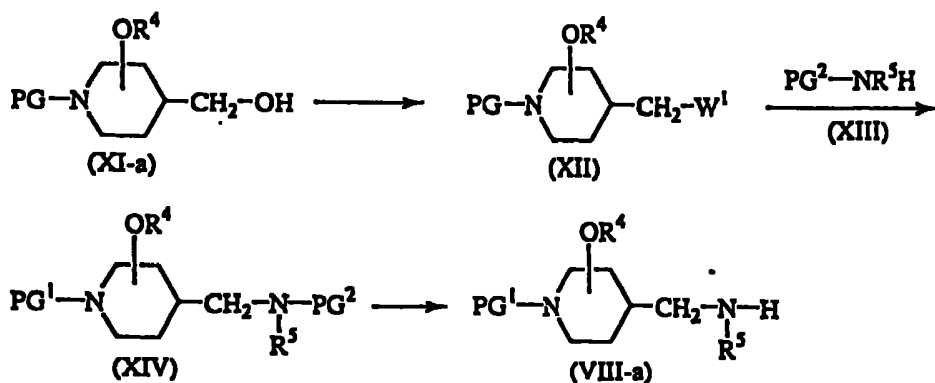
Medziprodukt s všeobecným vzorcom V sa môže pripraviť reakciou medziproduktu s všeobecným vzorcom X s medziproduktom s všeobecným vzorcom II. Uvedený medziprodukt s všeobecným vzorcom X sa môže pripraviť odstránením chrániacej skupiny medziproduktu s všeobecným vzorcom VIII.



V niektorých prípadoch môže byť výhodné chrániť aminovú funkčnú skupinu nesúcu skupinu R^5 vo vyššie uvedenej reakčnej sekvencii. Chrániace skupiny pre aminové funkčné skupiny sú známe v stave techniky. Tieto chrániace skupiny môžu potom byť odstránené vhodnú chvíľu počas ďalších syntéz.

Medziprodukty s všeobecným vzorcom VIII-a, ktoré sú medziproduktmi s všeobecným vzorcom VIII, kde PG^1 je ochranná skupina, ktorá nemôže byť odstránená hydrogenáciou, ako je napríklad terc.butoxykarbonyl, sa môžu pripraviť podľa schémy 1.

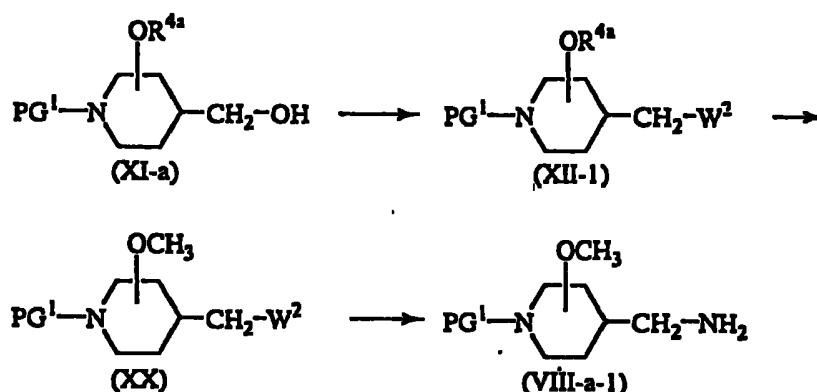
Schéma 1



V schéme 1 sa medziprodukt s všeobecným vzorcom XI-a prevedie na medziprodukt s všeobecným vzorcom XII, kde W^1 je odstupujúca skupina, ako je halogén alebo sulfonyloxy. Následne sa na medziprodukt XII pôsobí medziproduktom s všeobecným vzorcom XIII, kde PG^2 je ochranná skupina, ktorá sa môže odstrániť hydrogenáciou, taká, ako je napríklad benzyl. Odstránením ochrannej skupiny PG^2 z medziproduktu XIV sa získajú medziprodukty s všeobecným vzorcom VIII-a.

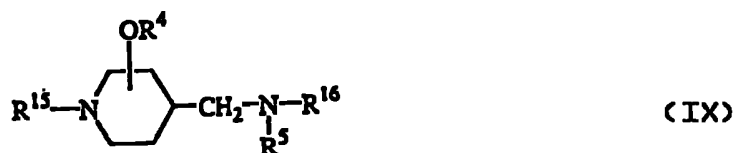
Medziprodukty s všeobecným vzorcom VIII-a-1, definované ako medziprodukty s všeobecným vzorcom VIII-a, kde R^4 je metyl, sa môžu pripraviť tak, ako je to popísané v schéme 2.

Schéma 2

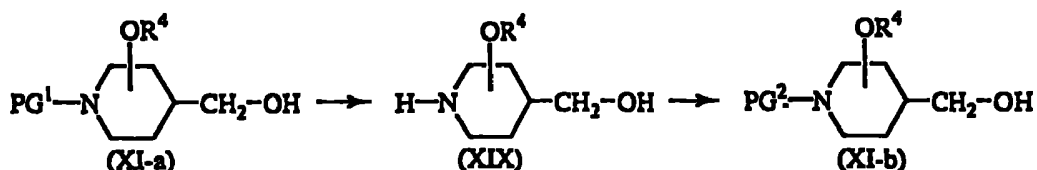


V schéme 2 sa medziprodukt s všeobecným vzorcom XI-a, kde R^{4a} je vodík, prevedie na medziprodukt s všeobecným vzorcom XII-1, kde W^2 je vhodná odštiepujúca sa skupina, ako je napríklad tozylátová skupina. Následne sa sekundárna hydroxyskupina medziproduktu XII-1, to znamená časť $-OR^{4a}$, prevedie na metoxy pri použití vhodných metylačných podmienok, ako je napríklad spracovanie s hydridom sodným v tetrahydrofuráne a pridanie metyljodidu. Konverzia medziproduktu XX na medziprodukt VIII-a-1 sa môže uskutočniť pri použití postupov známych v stave techniky.

Aspektom predkladaného vynálezu je poskytnutie nových zlúčenín s všeobecným vzorcom IX, kde R^{15} a R^{16} sú nezávisle vybrané z vodíka alebo ochrannej skupiny PG a R^4 a R^5 majú význam uvedený vyššie. Vhodné ochranné skupiny PG sú napríklad C_{1-4} alkylkarbonyl, C_{1-4} alkyloxykarbonyl, trihalogénmetylkarbonyl, difenylmetyl, trifenylmetyl alebo arylmetyl, kde aryl je fenyl, prípadne substituovaný až dvoma substituentmi vybranými z C_{1-4} alkyloxy a halogénu. Vhodné nové zlúčeniny s všeobecným vzorcom IX zahŕňujú medziprodukty s všeobecnými vzorcami VIII, X a XIV.



Medziprodukty s všeobecným vzorcom XI-a, kde PG^1 je ochranná skupina, ktorá nemôže byť odstránená hydrogenáciou, ako je napríklad terc.butoxykarbonyl, sa môžu previesť na medziprodukty s všeobecným vzorcom XI-b, kde PG^2 je ochranná skupina, ktorá môže byť odstránená hydrogenáciou, ako je napríklad benzyl, pri použití vhodnej reakčnej sekvencie deprotektia-protektia. Opačne, medziprodukty s všeobecným vzorcom XI-b sa tiež môžu previesť na medziprodukty s všeobecným vzorcom XI-a.



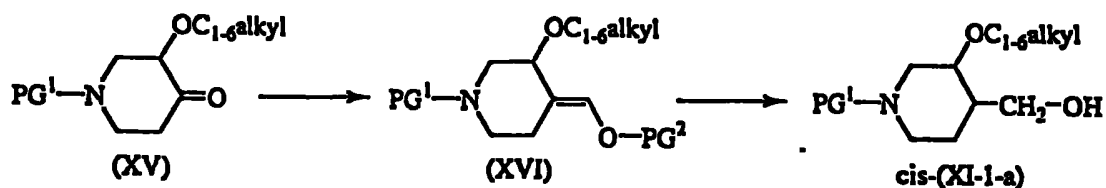
Medziprodukt s všeobecným vzorcom XI-b, kde časť $-OR^4$ je umiestená v 3-polohe piperidínovej časti, R^4 je vodík a PG^2 je benzylová skupina, majúca transkonfiguráciu, je známy z *J. Med. Chem.*, 16, str. 156-159 (1973). Uvedený článok tiež popisuje

medziprodukt s všeobecným vzorcom XIX, kde časť $-OR^*$ je umiestená v 3-polohe piperidínovej časti a R^* je vodík, majúci trans konfiguráciu.

Medziprodukty s všeobecným vzorcom XI-1-a sú definované ako medziprodukty s všeobecným vzorcom XI-a, kde časť $-OR^*$ je umiestená v 3-polohe piperidínovej časti.

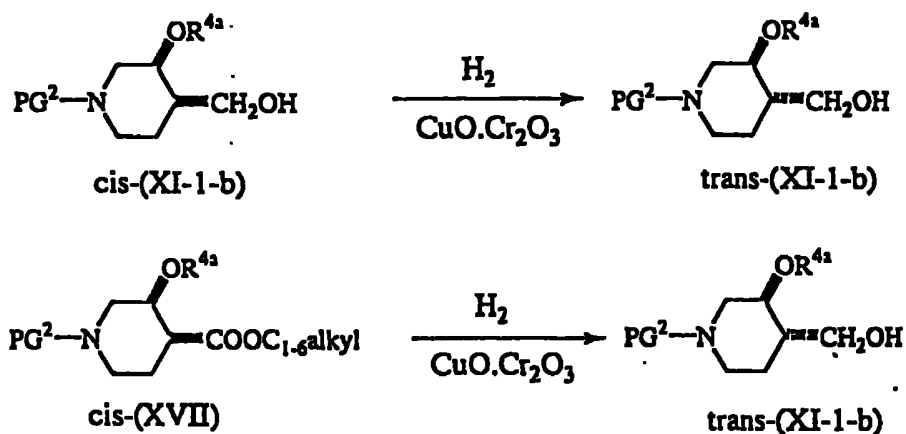


Tie medziprodukty s všeobecným vzorcom XI-1-a, kde R^* je C_{1-6} alkyl a majúce cis konfiguráciu sa môžu pripraviť hydrogenáciou medziproduktu s všeobecným vzorcom XVI podľa spôsobov známych v stave techniky. Medziprodukt s všeobecným vzorcom XVI, kde PG^1 a PG^2 majú význam definovaný vyššie, sa môže pripraviť reakciou chráneneho piperidónu s všeobecným vzorcom XV s fosfóniovým činidlom so vzorcom $[(aryl)_3P-CH_2-O-PG^2]^+-halogenid^-$, pri vhodných podmienkach pre realizáciu reakcie Wittigovho typu. Následným odstránením PG^2 sa získajú medziprodukty s všeobecným vzorcom XI-1-a, majúce konfiguráciu cis.



Bol nájdený nový spôsob prípravy medziproduktu s všeobecným vzorcom XI-1-b, s konfiguráciou trans. Uvedený nový spôsob vychádza z medziproduktu s všeobecným vzorcom XVII s konfiguráciou cis. V uvedených medziproduktoch s všeobecným

vzorcom XI-1-b a XVII má PG^2 význam uvedený vyššie, R^{4a} je vodík, C_{1-6} alkyl alebo ochranná skupina, napríklad benzyl, terc.butoxykarbonyl a pod.



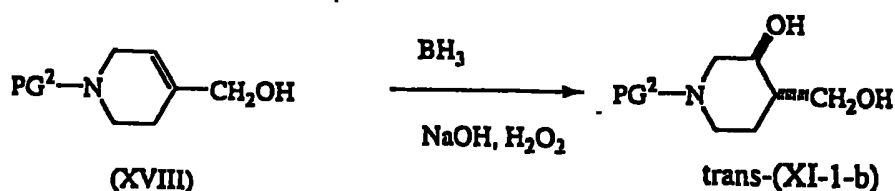
Uvedená inverzná reakcia sa uskutoční vo vhodnom rozpúšťadle, ako je napríklad éter, napríklad tetrahydrofurán v prítomnosti $\text{CuO.Cr}_2\text{O}$ pod atmosférou vodíka a v prítomnosti vhodnej bázy, ako je napríklad oxid vápenatý.

Výhodný tlak vodíka a výhodná reakčná teplota závisí od východiskového materiálu. Ak sa vychádza z cis-XI-1-b, leží výhodný tlak vodíka v rozsahu 900 až 2000 kPa (merané pri teplote miestnosti) a reakčná teplota v rozsahu od teploty miestnosti do 200 °C, výhodne je reakčná teplota okolo 120 °C.

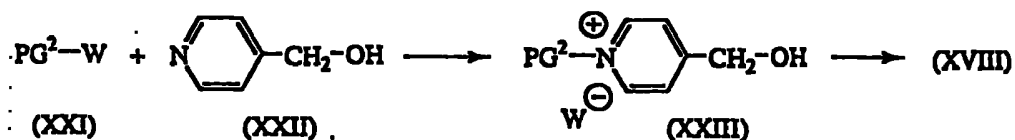
Ak sa vychádza z cis-XVII, leží výhodný tlak vodíka v rozsahu 1500 kPa až 2200 kPa, výhodne 1800 kPa až 2000 kPa. Reakčná teplota leží medzi 100 °C a 200 °C, výhodne okolo 125 °C. Zrejma rovnováha sa dosiahne s diastereoizomérnym pomerom okolo 65:35 (trans:cis), ako sa stanoví plynovou chromatografiou. Avšak rekryštalizáciou je možné dosiahnuť čistý požadovaný trans-izomér. Vhodné rozpúšťadlo pre rekryštalizáciu je éter, napríklad diizopropyléter.

Čistý medziprodukt s všeobecným vzorcom trans-XI-1-b, majúci transkonfiguráciu, sa tiež môže získať chromatografickými technikami, ako je napríklad gravitačná chromatografia alebo HPLC, vychádzajúc zo zmesi cis/trans medziproduktu XI-1-b.

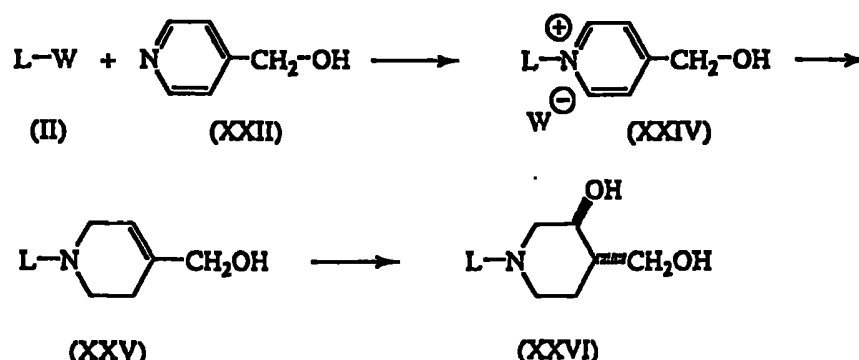
Ďalší nový spôsob prípravy medziproduktov s všeobecným vzorcom trans-XI-1-b spočíva v reakcii medziproduktu s všeobecným vzorcom XVIII s bóranom alebo bóranovým derivátom. Bóran samotný je komerčne dostupný ako bóran-tetrahydrofuránový komplex. Bóranové deriváty, predovšetkým chirálne bóranové deriváty, sú takisto komerčne dostupné. Reakcia s bóranom sa uskutoční v rozpúšťadle inertnom voči reakcii, výhodne v éteri, napríklad tetrahydrofuráne. Pri pridávaní bóranu alebo bóranového derivátu sa reakčná zmes udržiava pod 0 °C, výhodne pri teplote okolo -30 °C. Po pridaní bóranu alebo bóranového derivátu k reakčnej zmesi sa reakčná zmes nechá zahriať a miešanie pokračuje. Zmes sa mieša niekoľko hodín. Potom sa pridá hydroxid, napríklad hydroxid sodný a takisto peroxid, napríklad peroxid vodíka a reakčná zmes sa mieša pri zvýšenej teplote počas niekoľkých hodín. Po tomto spracovaní sa reakčný produkt izoluje spôsobom známym v stave techniky.



Medziprodukty s všeobecným vzorcom XVIII sa môžu pripraviť reakciou medziproduktu s všeobecným vzorcom XXI, kde PG² má význam definovaný vyššie a W je odštiepujúca sa skupina, ako je definované vyššie, s medziproduktom s všeobecným vzorcom XXII a následnou redukciou takto získaného medziproduktu XXIII s borohydridom sodným sa získajú medziprodukty s všeobecným vzorcom XVIII.

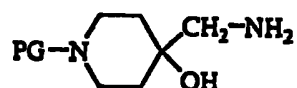


Uvedený reakčný produkt sa tiež môže použiť pre prípravu medziproduktov s všeobecným vzorcom V. Potom reaguje medziprodukt s všeobecným vzorcom II s medziproduktom s všeobecným vzorcom XXII a takto získaný medziprodukt s všeobecným vzorcom XXIV sa redukuje na medziprodukt s všeobecným vzorcom XXV pri použití borohydridu sodného. Potom sa medziprodukty s všeobecným vzorcom XXV prevedú na medziprodukty s všeobecným vzorcom XXVI pri použití vyššie uvedených reakčných postupov na konverziu medziproduktov XVIII na medziprodukty so vzorcom trans-XI-b.



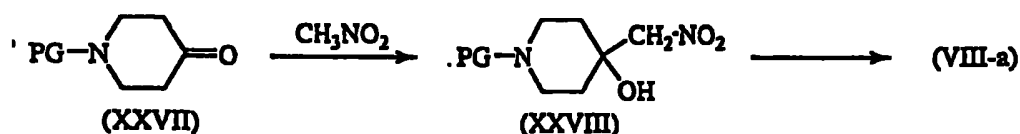
Medziprodukty s všeobecným vzorcom XXVI sa môžu previesť na medziprodukty s všeobecným vzorcom V majúce konfiguráciu trans, pri použití reakčného postupu, ako je popísané v schéme 1 alebo schéme 2.

Medziprodukty s všeobecným vzorcom VIII-a sú definované ako medziprodukty s všeobecným vzorcom VIII, kde $-\text{OR}^*$ časť je umiestená v 4-polohe piperidínovej časti a R^* je vodík.

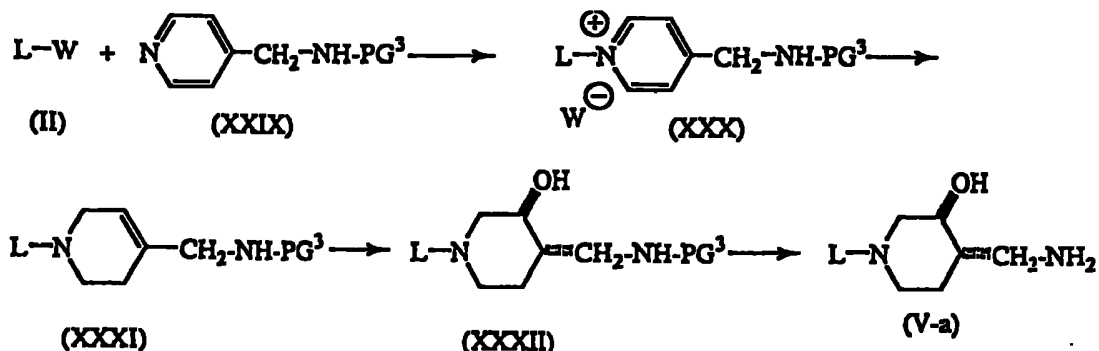


(VIII-a)

Uvedené medziprodukty s všeobecným vzorcom VIII-a sa môžu pripraviť reakciou medziproduktu s všeobecným vzorcom XXVII s nitrometánom pri vhodných reakčných podmienkach, ako je napríklad metoxid sodný v metanole a následne konverziou nitroskupiny na amínovú skupinu, za vzniku medziproduktov s všeobecným vzorcom VIII-a.



Medziprodukty s všeobecným vzorcom V-a, definované ako medziprodukty s všeobecným vzorcom V, kde R⁵ je vodík, sa môžu pripraviť nasledujúcim spôsobom:



Medziprodukt s všeobecným vzorcom II reaguje s medziproduktom s všeobecným vzorcom XXIX, kde PG³ je vhodná chrániaca skupina, ako je p-toluénsulfonyl, a takto získaný medziprodukt s všeobecným vzorcom XXX sa redukuje na medziprodukt s všeobecným vzorcom XXXI pri použití borohydridu sodného. Potom sa medziprodukty s všeobecným vzorcom XXXI prevedú na medziprodukty s všeobecným vzorcom XXXII pri použití vyššie popísaného reakčného postupu na konverziu medziproduktov s všeobecným vzorcom XVIII na medziprodukty s všeobecným vzorcom

trans-XI-b. Nasleduje odstránenie chrániacej skupiny PG³ z medziproduktov s všeobecným vzorcom XXXII za získania medziproduktov s všeobecným vzorcom V-a.

Zlúčeniny s všeobecným vzorcom I, ich N-oxidové formy, ich farmaceuticky prijateľné soli a ich stereoizoméne formy vykazujú cenné vlastnosti pri stimulácii intestinálnej motility. Predovšetkým predkladané zlúčeniny vykazujú podstatné účinky na gastrické vyprázdňovanie, ako vyplýva z farmakologického príkladu C-1 "Gastrické vyprázdňovanie bezkalorickej kvapalnej potravy oneskorené podaním lidamidínu u psov pri vedomí" (skúška).

Zlúčeniny podľa všeobecného vzorca I tiež vykazujú užitočný účinok, ako je bazálny tlak LES, to znamená Lower Esophageal Sphincter.

Väčšina medziproduktov s všeobecným vzorcom III vykazuje analogický účinok ako finálne zlúčeniny s všeobecným vzorcom I.

Vzhľadom na schopnosti zlúčenín podľa vynálezu zvyšovať gastrointestinálnu motilitu, a predovšetkým aktivoval gastrické vyprázdňovanie, sú predmetné zlúčeniny užitočné pri liečbe stavov spojených so zhoršením gastrointestinálneho priechodu.

Vzhľadom na užitočnosť zlúčenín s všeobecným vzorcom I predkladaný vynález poskytuje spôsob liečby teplokrevných živočíchov, vrátane ľudí (všeobecne tu nazývaných pacientmi), ktorí trpia stavmi spojenými so zhoršením gastrického vyprázdňovania alebo všeobecnejšie, ktorí trpia stavmi spojenými so zhoršením gastrointestinálneho priechodů. V dôsledku toho spôsob liečby poskytuje pacientom uľahčenie od stavov, ako je napríklad gastroezofageálny reflux, dysepsia, gastroparéza, konstipácia, postoperatívny ileus a intestinálna pseudoobštrukcia. Gastroparéza môže byť spôsobená abnormalitou v žalúdku, alebo v dôsledku komplikácií chorôb, ako je diabetes, progresívna systemická skleróza, anorexná neuróza a myotonická dystropia. Konstipácia je výsledkom stavov, ako je zníženie

tonusu intestinálneho svalu alebo intestinálnej spasticity. Postoperatívny ileus je obštrukcia alebo zhoršenie kinetiky v čreve v dôsledku prerušenia svalu po chirurgickom zákroku. Intestinálna pseudoobštrukcia je stav charakterizovaný konstipáciou, kolikovou bolesťou a zvracaním, ale bez dôkazu fyzikálnej obštrukcie. Zlúčeniny podľa vynálezu môžu tak byť použité buď s cieľom odstránenia aktuálnej príčiny stavov alebo uľahčenia pacientom od symptómov týchto stavov. Disepsia je poškodenie funkcie zažívania, ktorá môže vznikáť ako symptóm primárnej gastrointestinálnej dysfunkcie, predovšetkým gastrointestinálnej dysfunkcie vzťahnutej na zvýšený tonus svalu alebo ako komplikácia v dôsledku ďalších chorôb, ako je apendicitída, porucha žlčníka alebo zlá výživa.

Symptómy dysepsie sa môžu tiež zvýšiť v dôsledku príjmu chemických látok, napríklad selektívnych inhibítorov spätného vychytávania serotonínu (SSRI), ako je fluoxetín, paroxetín, fluvoxamín a sertralín.

Ďalej, niektoré zlúčeniny podľa vynálezu sú stimulátormi kinetickej aktivity čreva.

Preto sa zlúčenina s všeobecným vzorcom I používa ako liečivo a predovšetkým sa zlúčenina s všeobecným vzorcom I používa pri príprave lieku na liečenie stavov zahrnujúcich zníženie gastrointestinálnej motility, predovšetkým pri znížení gastrického vyprázdňovania. Predpokladá sa ako profylaktická, tak aj terapeutická liečba.

Pri príprave farmaceutických prostriedkov podľa predkladaného vynálezu je účinné množstvo určitej zlúčeniny, vo forme bázy alebo kyslej adičnej soli, ako aktívna zložka, kombinované v dokonalej zmesi s farmaceuticky prijateľným nosičom, kde nosič môže mať mnoho foriem v závislosti od formy prípravku požadovanej pre podanie. Tieto farmaceutické prostriedky sú výhodne v jednotkovej dávkovej forme vhodné pre orálne, rektálne alebo parenterálne podanie. Napríklad, pri

príprave prostriedkov v orálnej dávkovej forme môže byť použité akékoľvek z obvyklých farmaceutických médií, ako je napríklad voda, glykoly, oleje, alkoholy a podobne v prípade orálnych tekutých prípravkov, ako sú suspenzie, sirupy, elixíry a roztoky; alebo pevných nosičov, ako sú škroby, cukry kaolín, lubrikanty, spojivá, dezintegrujúce činidlá a podobne v prípade práškov, piluliek, kapsuliek a tabliet. Vzhľadom na ľahké podávanie predstavujú tablety a kapsulky najvýhodnejšiu orálnu dávkovú formu, ktorá je v prípade pevných farmaceutických nosičov obvykle použitá. Pre parenterálne prostriedky bude nosič obvykle zahrňovať sterilnú vodu, aspoň z väčšej časti, aj keď môžu byť zahrnuté aj iné prísady, napríklad pre dosiahnutie rozpustnosti. Môžu byť pripravené napríklad injikovateľné roztoky, v ktorých nosič zahrňuje fyziologický roztok, roztok glukózy, alebo zmes fyziologického roztoku a roztoku glukózy. Tiež môžu byť pripravené injikovateľné suspenzie, v ktorých môžu byť využité kvapalné nosiče, suspendujúce činidlá a podobne. V prostriedkoch vhodných pre perkutánne podanie nosič voliteľne obsahuje penetráciu zvyšujúce činidlo a/alebo vhodné navlhčujúce činidlo, prípadne v kombinácii s vhodnými prísadami akéhokoľvek charakteru v malých podieloch, kde tieto prísady nespôsobujú významné poškodenie kože. Uvedené prísady môžu uľahčovať podanie na kožu a/alebo môžu byť užitočné pre prípravu požadovaných prostriedkov. Tieto prostriedky môžu byť podávané mnohými spôsobmi, napríklad ako transdermálne náplasti, ako "spot-on", ako masť. Kyslé adičné soli s všeobecným vzorcom I sú v dôsledku svojej zvýšenej rozpustnosti vo vode vhodnejšie ako zodpovedajúca bázičná forma a sú oveľa vhodnejšie pre prípravu vodných prostriedkov.

Je predovšetkým výhodný formulovať vyššie uvedené farmaceutické prostriedky v dávkovej forme na ľahké podávanie a s jednotnou dávkou. Dávkové jednotkové formy, ako sú použité v prihláške a patentových nárokoch, označujú fyzikálne definované jednotky vhodné ako definované dávky, kde každá jednotka obsahuje dopredu určené množstvo aktívnej zložky vypočítané pre požadovaný terapeutický účinok v asociácii s požadovaným farmaceutickým nosičom. Príkladmi takýchto jednotkových dávkových foriem sú

tablety (vrátane popísaných alebo potiahnutých tabliet), kapsulky, pilulky, balíčky práškov, obličky, injikovateľné roztoky alebo suspenzie, plné čajové lyžičky, plné polievkové lyžice a podobne, a ich segregované násobky.

Pri orálnom podaní môže mať farmaceutické prostriedok formu pevných dávkových foriem, napríklad tabliet (ako len prehíťacích, tak aj prežúvacích), kapsuliek, pripravených konvenčnými spôsobmi s farmaceuticky prijateľnými excipientmi, ako sú spojivá (napríklad predželatinovaný kukuričný škrob, polyvinylpyrolidón alebo hydroxypropylmetylcelulóza); plnivá (napríklad laktóza, mikrokryštalická celulóza alebo fosforečnan vápenatý); mazadlá (napríklad stearát horečnatý, mastenec alebo oxid kremičitý); dezintegrujúce činidlá (napríklad zemiakový škrob alebo glykolát sodný odvodený od škrobu alebo namáčadla (napríklad laurylsulfonát sodný)). Tablety môžu byť potiahnuté spôsobmi známymi v stave techniky.

Kvapalné prípravky na orálne podanie môžu mať napríklad formu roztokov, sirupov alebo suspenzií, alebo môžu byť vo forme suchých produktov, ktoré sa zostavujú s vodou alebo iným vhodným vehikulom pred použitím. Takéto kvapalné prostriedky sa môžu pripraviť konvenčnými spôsobmi, prípadne s farmaceuticky prijateľnými aditívami, ako sú suspenzačné činidlá (napríklad sorbitolový sirup, metylcelulóza, hydroxypropylmetylcelulóza alebo hydrogenovaný jedlý olej); emulgačné činidlá (napríklad lecitín alebo agát); nevodné vehikulá (napríklad mandľový olej, olejové estery alebo etylalkohol); a konzervačné činidlá (napríklad metyl alebo propyl p-hydroxybenzoáty alebo kyselina sorbová).

Farmaceuticky prijateľné sladidlá zahŕňujú výhodne aspoň jedno intenzívne sladidlo, ako je sacharín, sodný alebo vápenatý sacharín, aspartam acesulfam draselný, cyklamát sodný, alitam, dihydrochalkónové sladidlo, monelín, steviozid alebo sucralóza (4,1',6'-trichlór-4,1',6'-trideoxygalaktosacharóza), výhodne sacharín, sodný alebo vápenatý sacharín, a prípadne objemové

sladidlo, ako je sorbitol, manitol, fruktóza, sacharóza, maltóza, izomalt, glukóza, hydrogenovaný glukózový sirup, xylitol, karamel alebo med.

Intenzívne sladidlá sa obvykle používajú v nízkej koncentrácii. Napríklad v prípade sacharínu sodného leží koncentrácie v rozsahu 0,04 % až 0,1 % (hmotnosť/objem), vzťahnuté na celkový objem finálnej formulácie a výhodne okolo 0,06 % v nízkej dávkach formulácie a okolo 0,08 % vo vysokých dávkach formulácie. Objemové sladidlo sa účinne použije vo väčších množstvách, v rozsahu od okolo 10 % do okolo 35 %, výhodne od okolo 10 % do 15 % (hmotnosť/objem).

Farmaceuticky prijateľné ochuťovadlá, ktoré môžu maskovať horkú chuť v nízkodávkových formuláciách, sú výhodne ovocné ochuťovadlá, ako sú čerešne, maliny, čierne ríbezle a jahody. Kombinácia dvoch ochuťovadiel môže viesť k veľmi dobrým výsledkom. Pri vysokodávkových formuláciách môžu byť vyžadované silné ochuťovadlá, ako je karamelová čokoláda, mäta pieporná a podobné, farmaceuticky prijateľné silné chule. Každé ochuťovadlo môže byť prítomné vo finálnom prostriedku v koncentrácii v rozsahu 0,05 % až 1 % (hmotnosť/objem). Výhodne sa používajú kombinácie uvedených silných ochuťovadiel. Výhodné ochuťovadlo nepodlieha žiadnej zmene alebo strate chuti a farby pri kyslých podmienkach formulácie.

Formulácie podľa vynálezu môžu tiež prípadne obsahovať antiflatulentá, ako je simethicon, alfa-D-galaktozidáza a pod.

Zlúčeniny podľa vynálezu môžu byť tiež formulované ako depotné preparáty. Takéto dlhopôsobiacie formulácie môžu byť podávané implantáciou (napríklad subkutánne alebo intramuskulárne) alebo intramuskulárnou injekciou. Tak napríklad môžu byť zlúčeniny formulované s vhodnými polymérnymi alebo hydrofóbnymi materiálmi (napríklad ako emulzie v prijateľnom oleji) alebo ionexové živice alebo obmedzene rozpustné deriváty, napríklad ako obmedzene rozpustné soli.

Zlúčeniny podľa vynálezu môžu byť formulované pre parenterálne podanie injekciou, konvenčne intravenóznou, intramuskulárnou alebo subkutánnou injekciou, napríklad bolusovou injekciou alebo kontinuálnou intravenóznou infúziou. Formulácie pre injekcie môžu byť prítomné v jednotkovej dávkovej forme, napríklad v ampulkách, alebo v multidávkových zásobníkoch s pridaným konzervačným činidlom. Prostriedky môžu mať formu suspenzií, roztokov alebo emulzií v oleji alebo vode, a môžu obsahovať formulačné činidlá, ako sú izotonizačné, suspenzačné, stabilizačné a/alebo dispergačné činidlá. Alternatívne môže byť aktívna zložka v práškovej forme pre sústavu s vhodným vehikulom, ako je napríklad sterilná pyrogén neobsahujúca voda pred použitím.

Zlúčeniny podľa vynálezu môžu byť tiež formulované do rektálnych prostriedkov, ako sú čapíky alebo retenčné klystíry, napríklad obsahujúce konvenčný základ pre čapíky, ako je kakaové maslo alebo iné glyceridy.

Pri intranazálnom podaní sa zlúčeniny podľa vynálezu môžu použiť napríklad ako kvapalné spreje, ako prášky alebo vo forme kvapiek.

Všeobecne sa predpokladá, že terapeuticky účinné množstvo bude od 0,001 mg/kg do 2 mg/kg telesnej hmotnosti a predovšetkým od 0,02 mg/kg do 0,5 mg/kg telesnej hmotnosti. Spôsob liečby zahrnuje podanie aktívnej zložky v dvoch alebo štyroch dávkach denne.

Príklady realizácie vynálezu

V tu popísaných postupoch sa používajú nasledujúce skratky: "ACN" pre acetonitril; "THF" pre tetrahydrofurán; "DCM" pre dichlórmetán; "DIPE" pre diizopropyléter; "EtOAc" pre etylacetát; "NH₄OAc" pre octan amónny; "HOAc" pre kyselinu octovú; "MIK" pre metylizobutylketón.

Pre niektoré chemikálie sa používajú chemické značky, napríklad NaOH pre hydroxid sodný, K_2CO_3 pre uhličitan draselný, H_2 pre plynný vodík, $MgSO_4$ pre síran horečnatý, $CuO \cdot Cr_2O_3$ pre chromitan meďnatý, N_2 pre plynný dusík, CH_2Cl_2 pre dichlórmetán, CH_3OH pre metanol, NH_3 pre amoniak, HCl pre kyselinu chlorovodíkovú, NaH pre hydrid sodný, $CaCO_3$ pre uhličitan draselný, CO pre oxid uhoľnatý a KOH pre hydroxid draselný.

V prípade niektorých zlúčenín s všeobecným vzorcom I nie je absolútna stereochemická konfigurácia experimentálne stanovená. V týchto prípadoch sa stereochemická forma, ktorá sa najprv izoluje, označí ako "A" a druhá ako "B" bez ďalšieho odkazu ja aktuálnu stereochemickú konfiguráciu.

A. Príprava medziproduktov

Príklad A.1

a) Roztok 4-pyridínmetanolu (1,84 mol) v ACN (1000 ml) sa pridá k roztoku benzylchloridu (2,2 mol) v ACN (1000 ml) a reakčná zmes sa zahrieva pri spätnom loku počas 3 hodín, ochladí sa na teplotu miestnosti a odparí sa. Zvyšok sa suspenduje v dietyléteri, filtruje sa a suší a získa sa 1-(fenylmetyl)-4-(hydroxymetyl)-pyridinyl chlorid (411 g, 97 %).

b) 1-(Fenylmetyl)-4-(hydroxymetyl)-pyridinyl chlorid (0,87 mol) sa rozpustí v metanole (2200 ml) a zmes sa ochladí na -20 °C. Po častiach sa pridá pod atmosférou dusíka borohydrid sodný (1,75 mol). Reakčná zmes sa mieša 30 minút a po kvapkách sa pridá voda (200 ml). Reakčná zmes sa čiastočne odparí, pridá sa voda a reakčná zmes sa extrahuje s DCM. Organická vrstva sa oddelí, suší sa, filtruje a odparí. Zvyšok sa čistí na silikagéle (eluent: DCM) a získa sa 155 g 1,2,3,6-tetrahydro-1-(fenylmetyl)-4-pyridínmetanolu.

Príklad A.2

a) Roztok 1,2,3,6-tetrahydro-1-(fenylmetyl)-4-pyridínmetanolu (0,5 mol) v THF (1000 ml) sa ochladí na $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ a po kvapkách sa pridá pod atmosférou dusíka k roztoku bóranu v THF (1 M, 1000 ml), pričom sa reakčná zmes udržiava pri teplote $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$. Po pridaní sa reakčná zmes mieša 4 hodiny, ohreje sa na teplotu miestnosti a mieša sa pri teplote miestnosti 18 hodín. Reakčná zmes sa ochladí na $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ a po kvapkách sa pridá voda (25 ml). Potom sa súčasne pridá po kvapkách NaOH (3M vo vode, 70 ml) a peroxid vodíka (30% roztok vo vode, 63,3 ml), pričom sa reakčná zmes udržiava pri teplote $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$. Opäť sa pridá NaOH (50% vo vode, 140 ml). Reakčná zmes sa mieša pri spätnom toku 4 hodiny. Reakčná zmes sa ochladí a filtruje. Filtrát sa odparí. Vzniknutá zrazenina sa rozpustí vo vode (500 ml) a nasýli sa K_2CO_3 . Produkt sa extrahuje s DCM. Vzniknutý roztok sa suší nad MgSO_4 a odparí sa. Zvyšok sa kryštalizuje z DIPE/ CH_3CN . Po niekoľkých kryštalizáciách sa získa (+)-trans-1-(fenylmetyl)-3-hydroxy-4-piperidínmetanol (výťažok: 50,1 %).

b) Zmes (+)-trans-1-(fenylmetyl)-3-hydroxy-4-piperidínmetanolu (17,8 g, 0,085 mol) (popísaný v *J. Med. Chem.*, 16, str. 156-159 (1973)) v metanole (250 ml) sa hydrogenuje pri teplote $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ s paládiom na uhlí (10%, 2 g) ako katalyzátora. Po sorpcii H_2 (1 ekvivalent) sa katalyzátor odfiltruje a filtrát sa odparí a získa sa 12 g (+)-trans-3-hydroxy-4-piperidínmetanolu (medziprodukt 1-a) (použitý v ďalšom reakčnom stupni bez ďalšieho čistenia). Zodpovedajúci cis-izomér je známy z *J. Org. Chem.*, 34, str. 3674-3676 (1969).

c) Zmes medziproduktu 1-a (0,086 mol) v DCM (250 ml) sa mieša pri teplote miestnosti. Po kvapkách sa pridá roztok di-terc.butyl dikarbonátu (BOC-anhydrid) (0,086 mol) v DCM (50 ml) a vzniknutá reakčná zmes sa mieša pri teplote miestnosti. Všetok olej sa vyzráža. Pridá sa metanol (60 ml) a vzniknutý reakčný roztok sa mieša 60 minút pri teplote miestnosti. Rozpúšťadlo sa odparí. Zvyšok sa kryštalizuje z DIPE. Zrazenina sa odfiltruje a suší a získa sa 13,7 g (68,8 %) 1,1-dimetyl

(trans)-3-hydroxy-4-(hydroxymetyl)-1-piperidínkarboxylátu (medzi-
produkt 1-b).

d) Medziprodukt 1-b (0,087 mol) sa rozpustí v chloroforme (400 ml) a pyridíne (7,51 ml). Roztok sa ochladí na 0 °C. Po častiach sa počas 20 minút pridá 4-metylbenzénsulfonylchlorid (0,091 mol). Reakčná zmes sa mieša pri spätnom toku 16 hodín. Pridá sa ďalší 4-metylbenzénsulfonylchlorid (1,7 g) a pyridín (1,4 ml) a vzniknutá reakčná zmes sa mieša a zahrieva pri spätnom toku 6 hodín, potom sa ochladí, premyje sa kyselinou citrónovou (10% hmotn./hmotn. v H₂O), premyje sa soľankou, suší sa, filtruje a rozpúšťadlo sa odparí. Zvyšok sa čistí bleskovou stípcovou chromatografiou na silikagéle (eluent: DCM). Požadované frakcie sa zoberú a rozpúšťadlo sa odparí a získa sa 9 g medziproduktu 1-c ako bezfarebný olej. Medziprodukt 1-c (0,13 mol) sa rozdelí medzi enantioméry chirálnou stípcovou chromatografiou cez dynamickú axiálnu kompresnú kolónu s Chiracel AD (20 µm, 100 Å, kód 061347) (teplota miestnosti, priemer kolóny: 11 cm; eluent: hexán/etanol 80/20; 50 g produktu v 5 l eluentu). Dve frakčné skupiny sa zoberú a ich rozpúšťadlo sa odparí a získa sa 26,2 g prvej elučnej frakcie I a 26 g druhej elučnej frakcie II. Frakcia I sa kryštalizuje z DIPE, filtruje sa a suší a získa sa 12,5 g (+)-1,1-dimetyletyl(trans)-3-hydroxy-4-
-[[4-metylfenyl)sulfonyloxymetyl]-1-piperidínkarboxylátu [medziprodukt 1-c-I; $[\alpha]_D^{20} = +13,99^\circ$ (c = 27,87 mg/5 ml v CH₃OH)].

Frakcia II sa kryštalizuje z DIPE, filtruje sa a suší a získa sa 15 g (-)-1,1-dimetyl(trans)-3-hydroxy-4-[[4-metylfenyl)sulfonyloxymetyl]-1-piperidínkarboxylátu [medziprodukt 1-c-II; $[\alpha]_D^{20} = -38,46^\circ$ (c = 25,35 mg/5 ml v CH₃OH)].

e) Zmes medziproduktu 1-c (0,023 mol) a benzylamínu (0,084 mol) v THF (100 ml) sa mieša 16 hodín pri 125 °C (autokláv). Reakčná zmes sa ochladí. Rozpúšťadlo sa odparí. Zvyšok sa rozdelí medzi DCM a vodný roztok K₂CO₃. Organická vrstva sa oddelí, suší, filtruje a rozpúšťadlo sa odparí a získa sa 15,4 g 1,1-dimetyl-

(trans)-3-hydroxy-4-[[[(fenylmetyl)amino]metyl]-1-piperidínkarboxylátu (medziprodukt 1-d).

f) Zmes medziproduktu 1-d (max. 0,023 mol surového zvyšku) v metanole (100 ml) sa hydrogenuje s paládiom na uhlíku (10%, 1 g) ako katalyzátora. Po sorpcii H₂ (1,ekvivalent) sa katalyzátor odfiltruje a filtrát sa odparí. Zvyšok sa nechá stuhnúť v DIPE+ACN, odfiltruje sa a suší (vákuum, 40 °C) a získajú sa 4 g (76 %) 1,1-dimetyl(trans)-4-(aminometyl)-3-hydroxy-1-piperidínkarboxylátu (medziprodukt 1-e, teplota topenia 178 °C).

Analogickým spôsobom, ale vychádzajúc z cis-3-hydroxy-4-piperidínmetanolu (popísaný v *J. Org. Chem.*, 34, str. 3674-3676 (1969)) sa pripraví 1,1-dimetyletyl(cis)-4-(aminometyl)-3-hydroxy-1-piperidínkarboxylátu (medziprodukt 1-f).

Príklad A.3

a) CaCO₃ (3,9 g) sa pridá k zmesi 1,3-benzodioxol-4-amínu (4,11 g) v DCM (40 ml) a CH₃OH (20 ml). Táto zmes sa mieša pri teplote miestnosti. Potom sa po častiach a pri teplote miestnosti pridá N,N,N-trimetylbenzénmetánamíniumdichlórjodičnan (11,5 g). Vzniknutá reakčná zmes sa mieša 15 minút pri teplote miestnosti. Zmes sa zriedi vodou. Vrstvy sa oddelia. Vodná fáza sa extrahuje s DCM. Spojené organické vrstvy sa premyjú vodou, sušia sa, filtrujú a rozpúšťadlo sa odparí. Zvyšok sa čistí stípcovou chromatografiou na silikagéle (eluent: CH₂Cl₂/hexán 80/20). Čisté frakcie sa zoberú a rozpúšťadlo sa odparí. Zvyšok sa kryštalizuje z DIPE. Zrazenina sa odfiltruje, suší sa a získa sa 3,5 g (46,9 %) 7-jód-1,3-benzodioxol-4-amínu (medziprodukt 2-a)-

b) Anhydrid kyseliny octovej (14,25 ml) sa pridá po kvapkách k zmesi medziproduktu 2-a (36,6 g) v kyseline octovej (500 ml) a mieša sa pri teplote miestnosti. Reakčná zmes sa mieša 15 minút pri teplote miestnosti. Reakčná zmes sa vleje do vody (500 ml). Zrazenina sa filtruje, premyje sa vodou, suší sa a získa sa 39,29 g (92,6 %) N-(7-jód-1,3-benzodioxol-4-yl)acetamidu (medziprodukt

2-b).

c) Zmes medziproduktu 2-b (38,8 g), octanu draselného (20 g) a Pd/C (10%; 2 g) v CH₃OH (500 ml) sa mieša 16 hodín pri 150 °C pod $4,9 \times 10^4$ Pa (50 kg) tlaku CO. Reakčná zmes sa ochladí, filtruje sa cez dikalit a filtrát sa odparí. Zvyšok sa zriedi vodou a potom sa extrahuje trikrát s DCM. Spojené organické vrstvy sa sušia, filtrujú sa a rozpúšťadlo sa odparí. Zvyšok sa rozpustí v kyseline octovej (250 ml) a po kvapkách sa pridá anhydrid kyseliny octovej (6 ml). Zmes sa mieša 30 minút pri teplote miestnosti, potom sa zriedi vodou (250 ml) a vzniknutá zrazenina sa odfiltruje, premyje sa vodou, suší sa a získa sa 19,4 g (64,7 %) metyl-7-(acetylamino)-1,3-benzodioxol-4-karboxylátu (medziprodukt 2-c).

d) Zmes medziproduktu 2-c (18,5 g) a NCS (11,4 g) v ACN (130 ml) sa mieša pri spätnom toku jednu hodinu. Reakčná zmes sa ochladí. Zrazenina sa odfiltruje, premyje sa ACN, DIPE, potom sa suší a získa sa 18,2 g (87 %) metyl-7-(acetylamino)-6-chlór-1,3-benzodioxol-4-karboxylátu (medziprodukt 2-d).

e) Medziprodukt 2-d (18,2 g) sa pridá k roztoku KOH (37,6 g) vo vode (380 ml). Vzniknutá reakčná zmes sa mieša pri spätnom toku 3 hodiny. Zmes sa ochladí, okyslí sa kyselinou chlorovodíkovou a vzniknutá zrazenina sa odfiltruje, premyje sa vodou, suspenduje sa v ACN, filtruje sa a potom sa suší a získa sa 14 g (>95 %) 7-amino-6-chlór-1,3-benzodioxol-4-karboxylovej kyseliny (medziprodukt 2-e). Analogickým spôsobom sa pripraví 3,4-dihydro-9-jód-2H-1,5-benzodioxepín-6-amínu (medziprodukt 2-f).

Príklad A.4

Zmes medziproduktu 2-e (1 g) a 1,1'-karbonylbis-1H-imidazolu (0,8 g) v ACN (80 ml) sa mieša 3 hodiny pri teplote miestnosti. Rozpúšťadlo sa odparí, zvyšok sa rozdelí medzi vodu a DCM. Organická vrstva sa oddelí, suší, filtruje a rozpúšťadlo sa odparí. Zvyšok sa suspenduje v DIPE, odfiltruje sa, potom sa suší

(vákuum) a získa sa 0,8 g (75 %) 1-[(7-amino-6-chlór-1,3-benzodioxol-4-yl)karbonyl]-1H-imidazolu (medziprodukt 3-a). N-[4-amino-5-chlór-2,3-dihydro-2,2-dimetyl-7-benzofuránkarbonyl]-1H-imidazol (medziprodukt 3-b).

Podobným spôsobom sa tiež pripraví:

N-[4-amino-5-chlór-2,3-dihydro-7-benzofuranyl]-1H-imidazol (medziprodukt 3-c),

N-[8-chlór-3,4-dihydro-9-acetylamino-2H-1,5-benzodiazepin-6-oyl]-1H-imidazol (medziprodukt 3-d) a

1-[(5-amino-6-chlór-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-8-yl)karbonyl]-1H-imidazol (medziprodukt 3-e).

Príklad A.5

Zmes medziproduktu 1-f (0,09 mol) a medziproduktu 3-c (0,087 mol) v ACN (600 ml) sa mieša pri spätnom toku 1 hodinu. Reakčná zmes sa ochladí na 0 °C a rozpúšťadlo sa odparí. Zvyšok sa rozdelí medzi DCM a vodu. Organická vrstva sa oddelí, suší, filtruje a rozpúšťadlo sa odparí. Zvyšok sa čistí stípcovou chromatografiou na silikagéle (eluent: CH₂Cl₂/(CH₃OH/NH₃) 97/3). Čistá frakcie sa zoberú a rozpúšťadlo sa odparí. Zvyšok sa kryštalizuje z ACN. Zrazenina sa odfiltruje a sušením sa získa 28,7 g (78 %) (+)-1,1-dimetyl(cis)-4-[[[(4-amino-5-chlór-2,3-dihydro-7-benzofuranyl)karbonylamino]metyl]-3-hydroxy-1-piperidínkarboxylátu (medziprodukt 4, teplota topenia 218 °C).

Príklad A.6

Zmes medziproduktu 4 (0,065 mol) v HCl/2-propanole (120 ml) a metanolu (1000 ml) sa mieša pri spätnom toku 30 minút. Reakčná zmes sa ochladí a rozpúšťadlo sa odparí. Zvyšok sa rozdelí medzi DCM a vodný roztok NaCl nasýtený NH₃. Organická vrstva sa oddelí, suší, filtruje a rozpúšťadlo sa odparí. Zvyšok sa rozpustí v

2-propanole a prevedie sa na hydrochloridovú soľ (1:2) s HCl/2-propanol. Zrazenina sa odfiltruje a suší a získa sa 14,6 g (64 %) dihydrochloridu (cis)-4-amino-5-chlór-2,3-dihydro-N-[(3-hydroxy-4-piperidiny)metyl]-7-benzofuránkarboxamidu (medziprodukt 10, teplota topenia 280 °C).

Príklad A.7

a) K miešanej a chladenej zmesi etyl 4-oxo-1-piperidínkarboxylátu (85,5 g), nitrometánu (33,6 g) v metanole (240 ml) sa pridá po kvapkách metoxid sodný (10 g). Po skončení pridávania pokračuje miešanie počas 2 hodín pri teplote okolo 10 °C a ďalej cez noc pri teplote miestnosti. Reakčná zmes sa odparí pri teplote miestnosti, k olejovému zvyšku sa pridá drvený ľad a zmes sa okyslí kyselinou octovou. Produkt sa extrahuje s trichlórmetánom, extrakt sa suší, filtruje a odparí. Olejovitý zvyšok sa služí trituráciou v petroleteri. Produkt sa filtruje a suší a získa sa 73 g 4-hydroxy-4-(nitrometyl)-1-piperidínkarboxylátu (medziprodukt 5).

b) Zmes medziproduktu 5 (73 g), metanolu (400 ml) a kyseliny octovej sa hydrogenuje v Parrovej aparátúre paládiom na uhlíku (10%, 5 g). Po spotrebe vypočítaného množstva vodíka sa katalyzátor odfiltruje a filtrát sa odparí. K zvyšku sa pridá drvený ľad a celok sa alkalizuje s hydroxidom draselným. Vodná fáza sa vysolí uhličitanom draselným a produkt sa extrahuje benzénom. Extrakt sa suší, filtruje a odparí a získa sa 63,5 g etyl-(4-aminometyl)-4-hydroxy-1-piperidínkarboxylátu (medziprodukt 6, teplota topenia 82 °C).

Príklad A.8

a) Medziprodukt 1-d sa čistí a rozdelí na jeho enantioméry chirálnou stĺpcovou chromatografiou cez Chiracel AD (kolóna n°, AD2000; typ: ADC; 20 µM, 1000 Å; priemer kolón: 11 cm; eluent: injekcia hexán/etanol 80/20: 1g/200 ml). Dve čisté frakčné skupiny sa zoberú a ich rozpúšťadlo sa odparí. Prvá elučná

frakcia, zvyšok A, výťažok 1,1-dimetyl(trans)-3-hydroxy-4-
-[[[(fenylmetyl)amino]metyl]-1-piperidínkarboxylát (medziprodukt
25).

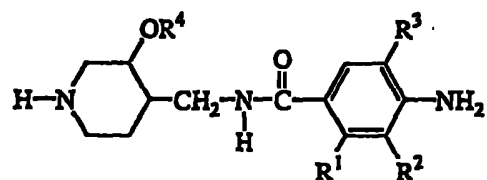
b) Zmes medziproduktu 25 (0,56 mol) v metanole (700 ml) sa hydrogenuje pri 50 °C s paládiom na uhlíku (5 g, 10%) ako katalyzátorom. Po sorpcii vodíka (1 ekvivalent) sa katalyzátor odfiltruje a filtrát sa odparí. Zvyšok sa stuží v DIPE, odfiltruje sa a suší a získa sa 119 g (+)-1,1-dimetyletyl (trans)-4-(aminoetyl)-3-hydroxy-1-piperidínkarboxylátu (medziprodukt 2-g; $[\alpha]_D^{20} = +2,43^\circ$ (c = 24,70 mg/5 ml v CH₃OH)).

c) Zmes medziproduktu 3-b (0,62 mol) a medziproduktu 2-g (0,62 mol) v ACN (4300 ml) sa mieša a zahrieva pri spätnom toku 90 minút. Rozpúšťadlo sa odparí. Zvyšok sa rozdelí medzi vodu (1000 ml) a etylacetát (4000 ml). Vrstvy sa rozdelia. Vodná vrstva sa extrahuje ešte raz etylacetátom (1000 ml). Spojené organické vrstvy sa premyjú vodou (2 x 500 ml), sušia sa, filtrujú sa cez silikagél a rozpúšťadlo sa odparí. Pridá sa 2-propanol, zmes sa odparí a získa sa 310 g (kvantitatívny výťažok; použité v ďalšom reakčnom stupni bez ďalšieho čistenia) 1,1-dimetyletyl(trans)-4-[[[(4-amino-5-chlór-2,3-dihydro-2,2-dimetyl-7-benzofuranyl)karbonyl]amino]metyl]-3-hydroxy-1-piperidínkarboxylátu (medziprodukt 26).

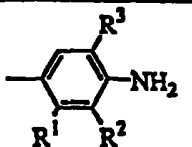
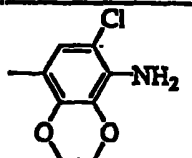
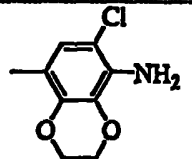
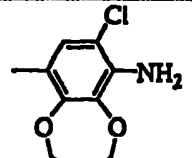
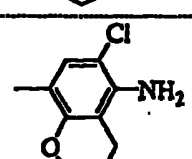
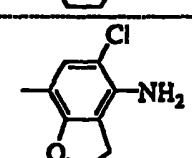
d) Zmes medziproduktu 26 (0,011 mol) v zmesi HCl v 2-propanole (12 ml) a metanole sa mieša a zahrieva pri spätnom toku 30 minút. Zmes sa ochladí a rozpúšťadlo sa odparí. Zvyšok sa rozdelí medzi systém voda/NH₃ a DCM. Organická vrstva sa oddelí, suší, filtruje a rozpúšťadlo sa odparí a získa sa 2,84 g (73 %) (-)-(trans)-4-amino-5-chlór-2,3-dihydro-N-[(3-hydroxy-4-piperidín)metyl]-2,2-dimetyl-7-benzénfuránkarboxamidu (medziprodukt 14). Vzorka (0,5 g) sa kryštalizuje z ACN s kvapkou vody, odfiltruje sa a sušením sa získa 0,2 g medziproduktu 14 [teplota topenia 116 °C; $[\alpha]_D^{20} = -15,91^\circ$ (c = 25,14 mg/5 ml v CH₃OH)].

Týmto spôsobom a podobným spôsobom sa pripraví:

Tabuľka I-1

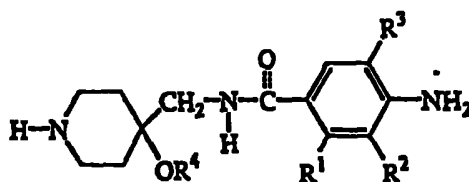


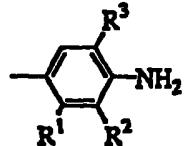
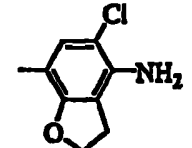
Medz č.	Pr. č.		OR ⁴	Fyzikálne dáta t.t. v °C
10	A.6		OH	cis; .2HCl; t.t. 280
11	A.6		OH	trans; t.t. 198°C
12	A.6		OH	trans
13	A.6		OH	trans; .HCl .H ₂ O
14	A.8		OH	(A)-trans; · [α] _D ²⁰ = -15.91° (c = 25.14 mg/5 ml v CH ₃ OH)
15	A.6		OH	cis

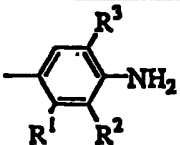
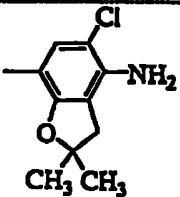
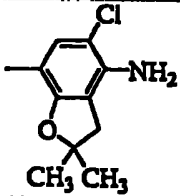
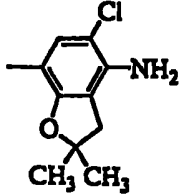
Medz č.	Pr. č.		OR ⁴	Fyzikálne dáta t.t. v °C
16	A.6		OH	cis; .2HCl; t.t. 242°C
17	A.6		OH	trans; t.t. 190°C
18	A.6		OH	trans; .2HCl; t.t. 180°C
19	A.6		OH	trans; .H2O; t.t. 130°C
20	A.6		OCH ₃	cis

.C₃H₈O znamená 2-propanolátovú soľ

Tabuľka I-2:



Medz č.	Pr. č.		OR ⁴	Fyzikálne dáta t.t. v °C
21	A.6		OH	t.t. 205°C

Medz č.	Pr. č.		OR ⁴	Fyzikálne dáta t.t. v °C
22	A.6		OH	-
23	A.6		OCH ₃	-
24	A.6		OCH ₃	.1/2C ₂ H ₂ O ₄

.C₂H₂O₄ znamená etándioátovú soľ

C₂H₂O₄ znamená etándioátovú soľ

B. Príprava finálnych zlúčenín

Príklad B.1

Zmes medziproduktu 10 (0,019 mol), 2-(3-chlórpropyl)-2-metyl-1,3-dioxolanu (0,029 mol), uhličitanu sodného (0,076 mol) a jodidu draselného (katalytické množstvo) v MIK (300 ml, sušený nad MgSO₄) sa mieša pri spätnom toku 48 hodín. Reakčná zmes sa ochladí, filtruje a filtrát sa odparí. Zvyšok sa čistí stípcovou chromatografiou na silikagéle (eluent: CH₂Cl₂/(CH₃OH/NH₃) 95/5) Čisté frakcie sa zoberú a rozpúšťadlo sa odparí. Zvyšok sa stuží v DIPE (0 °C), filtruje sa a suší a získa sa 5,5 g (64 %) (cis)-4-amino-5-chlór-2,3-dihydro-N-[[3-hydroxy-1-[3-(2-metyl-1,3-dioxolan-2-yl)propyl]-4-piperidinyllmetyl]-7-benzénfurán-karboxamidu (zlúčenina 7, teplota topenia 118 °C).

Príklad B.2

Zmes medziproduktu 17 (0,006 mol) a butyraldehydu (0,014 mol) v metanole (150 ml) sa hydrogenuje paládiom na uhlíku (5%, 1 g) ako katalyzátora v prítomnosti tiofénu (4%, 1 ml). Po sorpcii plynného vodíka (1 ekvivalent) sa katalyzátor odfiltruje a filtrát sa odparí. Zvyšok sa čistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéle (eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$ 95/5). Čisté frakcie sa zoberú a rozpúšťadlo sa odparí. Zvyšok sa stuží v DIPE + ACN. Zrazenina sa odfiltruje a suší a získa sa 0,53 g (trans)-8-amino-N-[(1-butyl-3-hydroxy-4-piperidinyl)metyl]-7-chlór-2,3-dihydro-1,4-benzodioxín-5-karboxamidu (zlúčenina 55, teplota topenia 122 °C).

Príklad B.3

Zmes zlúčeniny 7 (0,008 mol) v HCl (8 ml) a THF (80 ml) sa mieša a zahrieva pri spätnom toku jednu hodinu. Reakčná zmes sa ochladí, potom sa alkalizuje s $\text{NH}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (na pH = 14). Pridá sa DCM. Organická vrstva sa oddelí, suší, filtruje a rozpúšťadlo sa odparí. Zvyšok sa čistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéle (eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$ 95/5). Požadované frakcie sa zoberú a rozpúšťadlo sa odparí. Zvyšok sa kryštalizuje z ACN. Zrazenina sa odfiltruje a suší a získa sa 1,7 g (cis)-4-amino-5-chlór-2,3-dihydro-N-[[3-hydroxy-1-(4-oxopentyl)-4-piperidinyl]metyl]-7-benzofuránkarboxamidu (zlúčenina 4, teplota topenia 118 °C).

Príklad B.4

Zlúčenina 38 (10 g) sa čistí a separuje na svoje enantioméry chirálnou stĺpcovou chromatografiou cez Chiracel AS (20 μm 1000 A; eluent: hexán/2-propanol 80/20; injekcia: 1 g/200 ml). Dve čisté frakcie sa zoberú a ich rozpúšťadlo sa odparí. Zvyšok A sa kryštalizuje z DIPE s malým množstvom ACN a trochou vody. Zrazenina sa odfiltruje, premyje a suší a získa sa 3,5 g trans-(-)-4-amino-5-chlór-2,3-dihydro-N-[[3-hydroxy-1-(3-metoxypentyl)-4-piperidinyl]metyl]-2,2-dimetyl-7-benzofuránkarboxamidu

[zlúčenina 39, teplota topenia 96 °C; $[\alpha]^{20}_D = -12,29^\circ$ (c = 0,5 % v CH₃OH)]. Absolútna konfigurácia bola stanovená ako (3S, 4S).

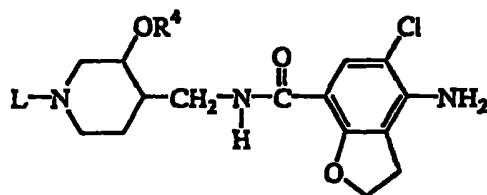
Zvyšok B sa kryštalizuje z DIPE s malým množstvom ACN a trochou vody. Zrazenina sa odfiltruje, premyje a suší sa 3,6 g trans-(+)-4-amino-5-chlór-2,3-dihydro-N-[[3-hydroxy-1-(3-metoxypropyl)-4-piperidinyllmetyl]-2,2-dimetyl-7-benzofuránkarboxamidu [zlúčenina 40, teplota topenia 97 °C; $[\alpha] = +12,72^\circ$ (c = 0,5 % v CH₃OH)].

Príklad B.5

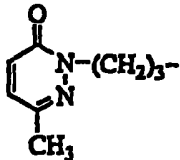
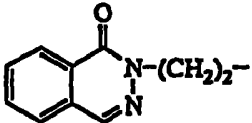
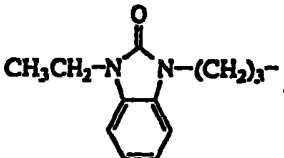
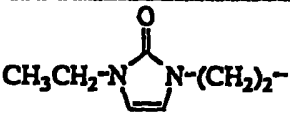
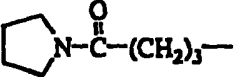

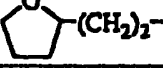

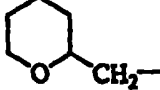
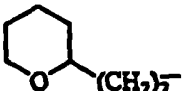

Zmes zlúčeniny 76 (0,015 mol) v CH₃OH/NH₃ (250 ml) sa hydrogenuje pri teplote 10 °C s Raney niklom (3 g) ako katalyzátorom. Po sorpcii vodíka (2 ekvivalenty) sa katalyzátor odfiltruje cez dikalit a filtrát sa odparí a získa sa 5,7 g (+)-trans-5-amino-N-[[1-(2-aminoetyl)-3-hydroxy-4-piperidinyllmetyl]-6-chlór-3,4-dihydro-2H-1-benzopyrán-8-karboxamidu (zlúčenina 82).

Tabuľky F-1 až F-8 uvádzajú zlúčeniny, ktoré sa pripravili podľa jedného z vyššie uvedených príkladov.

Tabuľka F-1



Zl. č.	Pr. č.	-L	OR ⁴	Fyzikálne dáta
1	B.2	CH ₃ (CH ₂) ₃ -	OH	cis; t.t. 126°C
2	B.2	CH ₃ (CH ₂) ₃ -	OH	trans; t.t. 149°C
3	B.1	CH ₃ O(CH ₂) ₃ -	OH	trans; t.t. 136°C
4	B.3	CH ₃ CO(CH ₂) ₃ -	OH	cis; t.t. 118°C
5	B.3	CH ₃ CO(CH ₂) ₃ -	OH	trans; t.t. 166°C
6	B.1		OH	trans; t.t. 162°C
7	B.1		OH	cis; t.t. 118°C
8	B.1		OH	trans
9	B.1		OH	trans; t.t. 166°C; ·C ₂ H ₂ O ₄ ·C ₃ H ₈ O
10	B.1		OH	trans; t.t. 210°C
11	B.1		OH	trans; t.t. 180°C
12	B.1		OH	trans; t.t. 210°C

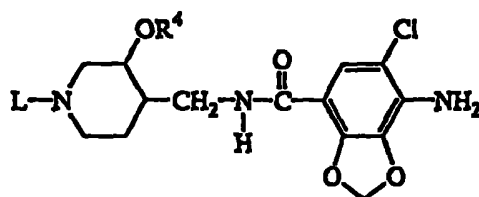
Zl. č.	Pr. č.	-L	OR ⁴	Fyzikálne dáta
13	B.1		OH	trans; t.t. 178°C
14	B.1		OH	trans; t.t. 220°C
15	B.1		OH	trans; t.t. 185.4°C
16	B.1		OH	trans; t.t. 120°C; .H ₂ O
17	B.1	HO-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -	OH	trans; mp. 118°C
18	B.1	NC-(CH ₂) ₃ -	OH	trans; t.t. 168°C
19	B.1	(CH ₃) ₂ CHO(CH ₂) ₃ -	OH	trans; t.t. 119°C
20	B.1	CH ₃ -SO ₂ -NH-(CH ₂) ₂ -	OH	trans; t.t. 168°C
21	B.1		OH	trans; t.t. 164°C
22	B.1		OCH ₃	trans; t.t. 110°C
23	B.1		OH	trans; t.t. 144°C
24	B.1		OH	trans; t.t. 136°C
25	B.1		OH	trans, t.t. 160°C
26	B.1		OH	trans; t.t. 166°C
27	B.1		OCH ₃	trans; t.t. 130°C
28	B.3	CH ₃ -CO-(CH ₂) ₃ -	OCH ₃	trans; t.t. 130°C
29	B.2	CH ₃ -(CH ₂) ₃ -	OCH ₃	trans; t.t. 130°C

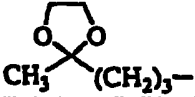
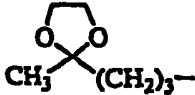
Zl. č.	Pr. č.	-L	OR ⁴	Fyzikálne dáta
30	B.1	CH ₃ -O-(CH ₂) ₃ -	OCH ₃	trans; t.t. 120°C

.C₂H₂O₄ znamená etándioátovú soľ

.C₃H₈O znamená 2-propanolátovú soľ

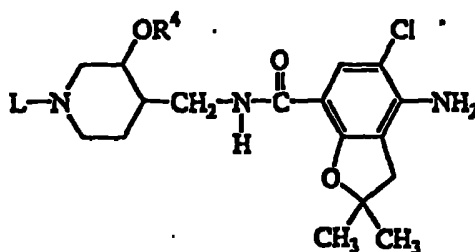
Tabuľka F-2



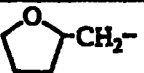
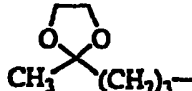
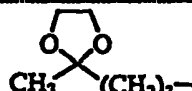
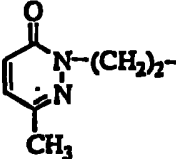
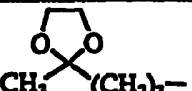
Zl. č.	Pr. č.	-L	OR ⁴	Fyzikálne dáta
31	B.2	CH ₃ (CH ₂) ₃ -	OH	trans; t.t. 120°C
32	B.1	CH ₃ O(CH ₂) ₃ -	OH	trans; .H ₂ O
33	B.3	CH ₃ CO(CH ₂) ₃ -	OH	trans; t.t. 138°C
34	B.1		OH	trans; t.t. 166°C
35	B.1		OH	trans; .C ₂ H ₂ O ₄ ; t.t. 166°C

.C₂H₂O₄ znamená etándioátovú soľ

Tabuľka F-3



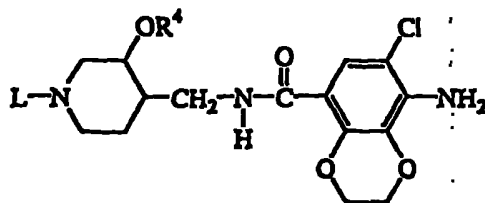
Zl. č.	Pr. č.	-L	OR ⁴	Fyzikálne dáta
36	B.2	CH ₃ (CH ₂) ₃ -	OH	trans; t.t. 138°C
37	B.1	CH ₃ O(CH ₂) ₃ -	OH	trans; .C ₂ H ₂ O ₄ ; t.t. 197°C
38	B.1	CH ₃ O(CH ₂) ₃ -	OH	trans; t.t. 100°C

Zl. č.	Pr. č.	-L	OR ⁴	Fyzikálne dáta
39	B.4	CH ₃ O(CH ₂) ₃ -	OH	(3S-trans); t.t. 96°C; [α] _D ²⁰ = -12.29° (c = 0.5 % v CH ₃ OH)
40	B.4	CH ₃ O(CH ₂) ₃ -	OH	(3R-trans); t.t. 97°C; [α] _D ²⁰ = +12.72° (c = 0.5 % v CH ₃ OH)
56	B.4	CH ₃ O(CH ₂) ₃ -	OH	(3S-trans); t.t. 251.5°C; .HCl; [α] _D ²⁰ = -11.72° (c = 0.5 % v CH ₃ OH)
95	B.4	CH ₃ O(CH ₂) ₃ -	OH	(3S-trans); .HCl.H ₂ O
96	B.4	CH ₃ O(CH ₂) ₃ -	OH	(3S-trans); .HBr.H ₂ O; t.t. 210°C; [α] _D ²⁰ = -10.82° (c = 1 % v CH ₃ OH)
41	B.1	CH ₃ O(CH ₂) ₃ -	OH	cis; t.t. 150°C
42	B.1	(CH ₃) ₂ CHO(CH ₂) ₃ -	OH	trans; .(Z)-C ₄ H ₄ O ₄
43	B.1	CH ₃ CH ₂ O(CO)(CH ₂) ₂ -	OH	trans
44	B.1	CH ₃ CH ₂ O(CO)(CH ₂) ₂ -	OH	trans; .(Z)-C ₄ H ₄ O ₄
45	B.3	HO-CO-(CH ₂) ₂ -	OH	trans; .HCl.H ₂ O
46	B.1		OH	trans; t.t. 190°C
47	B.1		OH	trans
48	B.1		OH	trans; .C ₂ H ₂ O ₄ ; t.t. 120°C
49	B.3	CH ₃ -CO-(CH ₂) ₃ -	OH	trans; t.t. 148°C
50	B.1		OH	trans; t.t. 202°C
51	B.2	CH ₃ (CH ₂) ₃ -	OCH ₃	trans; .C ₂ H ₂ O ₄ ; t.t. 132°C
52	B.1	CH ₃ -O-(CH ₂) ₃ -	OCH ₃	trans; .C ₂ H ₂ O ₄ ; t.t. 160°C
53	B.1		OCH ₃	trans; t.t. 100°C

.C₂H₂O₄ znamená etándioátovú soľ

.(Z)-C₄H₄O₄ znamená (Z)-2-buténdioátovú soľ

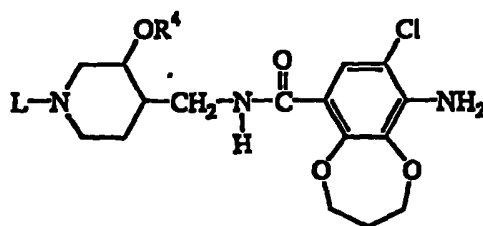
Tabuľka F-4



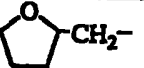
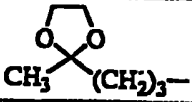
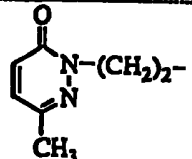
Zl. č.	Pr. č.	-L	OR ⁴	Fyzikálne dáta
54	B.2	CH ₃ (CH ₂) ₃ -	OH	cis; .HCl .H ₂ O; t.t. 104°C
55	B.2	CH ₃ (CH ₂) ₃ -	OH	trans; t.t. 122°C
57	B.1	CH ₃ O(CH ₂) ₃ -	OH	trans; t.t. 138°C
58	B.3	CH ₃ CO(CH ₂) ₃ -	OH	cis; t.t. 138°C
59	B.3	CH ₃ CO(CH ₂) ₃ -	OH	trans; .H ₂ O
60	B.1		OH	trans; t.t. 140°C
61	B.1		OH	cis
62	B.1		OH	trans
63	B.1		OH	trans; .C ₂ H ₂ O ₄ ; t.t. 180°C
64	B.1		OH	trans; .C ₂ H ₂ O ₄ ; t.t. 208°C

.C₂H₂O₄ znamená etándioátovú soľ

Tabuľka F-5

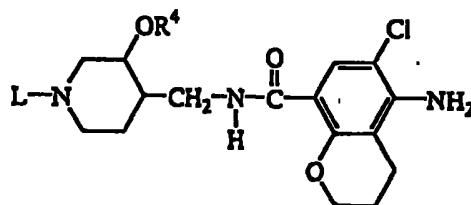


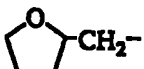
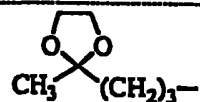
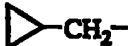
Zl. č.	Pr. č.	-L	OR ⁴	Fyzikálne dáta
65	B.2	CH ₃ (CH ₂) ₃ -	OH	trans; .HCl; t.t. 216°C

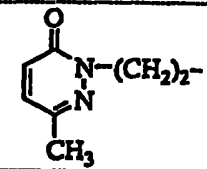
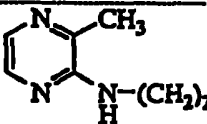
Zl. č.	Pr. č.	-L	OR ⁴	Fyzikálne dáta
66	B.1	CH ₃ O(CH ₂) ₃ -	OH	trans; .C ₂ H ₂ O ₄ ; t.t. 176°C
67	B.3	CH ₃ CO(CH ₂) ₃ -	OH	trans; t.t. 130°C
68	B.1		OH	trans; t.t. 154°C
69	B.1		OH	trans; t.t. 128°C
70	B.1		OH	trans; .C ₂ H ₂ O ₄ ; t.t. 188°C

.C₂H₂O₄ znamená etándioátovú soľ

Tabuľka F-6

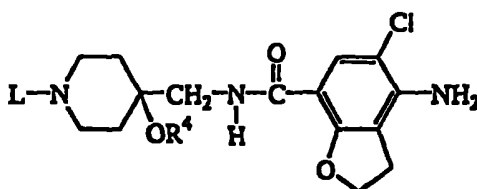


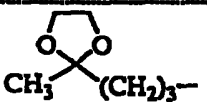
Zl. č.	Pr. č.	-L	OR ⁴	Fyzikálne dáta
71	B.1	CH ₃ -O-(CH ₂) ₃ -	OH	trans; .H ₂ O; t.t. 120°C
72	B.1		OH	trans; .H ₂ O; t.t. 120°C
73	B.1		OH	trans; t.t. <80°C
74	B.1	HO-(CH ₂) ₃ -	OH	trans; .2H ₂ O; t.t. <100°C
75	B.1	HO-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -	OH	trans; .C ₂ H ₂ O ₄ ; t.t. 168°C
76	B.1	NC-CH ₂ -	OH	trans
77	B.1	NC-(CH ₂) ₃ -	OH	trans; t.t. 1156°C
78	B.2	CH ₃ -(CH ₂) ₃ -	OH	trans; .H ₂ O; t.t. 125°C
79	B.1		OH	trans; .H ₂ O; t.t. 115°C
80	B.3	CH ₃ -CO-(CH ₂) ₃ -	OH	trans; t.t. 100°C
81	B.1	(CH ₃) ₂ CH-O-(CH ₂) ₃ -	OH	trans; t.t. 100°C

Zl. č.	Pr. č.	-L	OR ⁴	Fyzikálne dáta
82	B.5	H ₂ N-(CH ₂) ₂ -	OH	trans
83	B.1		OH	trans; t.t. 190°C
84	B.1		OH	trans; t.t. 175°C

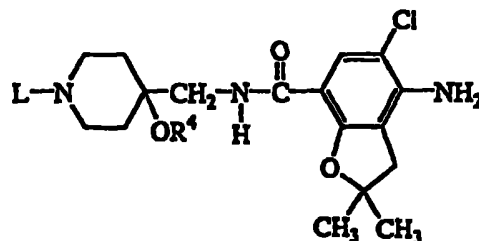
.C₂H₂O₄ znamená etándioátovú soľ

Tabuľka F-7

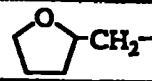
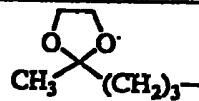


Zl. č.	Pr. č.	-L	OR ⁴	Fyzikálne dáta
85	B.2	CH ₃ (CH ₂) ₃ -	OH	t.t. 135°C
86	B.1	CH ₃ O(CH ₂) ₃ -	OH	t.t. 130°C
87	B.1		OH	t.t. 134°C
88	B.3	CH ₃ -CO-(CH ₂) ₃ -	OH	t.t. 165°C

Tabuľka F-8



Zl. č.	Pr. č.	-L	OR ⁴	Fyzikálne dáta
89	B.2	CH ₃ (CH ₂) ₃ -	OH	t.t. 174°C; .C ₂ H ₂ O ₄
90	B.1	CH ₃ O(CH ₂) ₃ -	OH	t.t. 143°C; .C ₂ H ₂ O ₄

Zl. č.	Pr. č.	-L	OR ⁴	Fyzikálne dáta
91	B.1		OH	t.t. 174°C; .C ₂ H ₂ O ₄
92	B.1		OH	t.t. 128°C
93	B.3	CH ₃ -CO-(CH ₂) ₃ -	OH	t.t. 130°C
94	B.1	HO-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -	OH	t.t. 115°C; .(E)-C ₄ H ₄ O ₄

.C₂H₂O₄ znamená etándioátovú soľ

.(E)-C₄H₄O₄ znamená (E)-2-buténdioátovú soľ

C. Farmakologické príklady

C.1. Gastrické vyprázdnenie bezkalorickej kvapalnej skúšobnej potravy oneskorené podaním lidamidínu u psov pri vedomí

Samci psov bígle, s hmotnosťou 7 až 14 kg sa vycvičia tak, aby zostali kludný v Pavlovových klietkach. Potom sa im implantuje pri anestézii a aseptickkej kontrole gastrická kanyla. Po strednej laparotómii sa uskutoční incízia gastrickou stenou v pozdĺžnom smere medzi väčšou a menšou krivkou, 2 cm nad nervy Latarjet. Kanyla sa zabezpečí ku gastrickej stene dvojitým švom a vyvedie sa von cez ranu v ľavom kvadrante hypochondria. Psi sa potom nechajú v uzdravovacej perióde aspoň počas dvoch týždňov. Experimenty začnú po 24 hodinovom pôste, počas ktorého je dostupná voda podľa potreby. Na začiatku experimentu sa kanyla otvorí, aby sa odstránili akékoľvek gastrické šťavy alebo zvyšky potravy.

Žalúdok sa vypláchne 40 až 50 ml vlažnej vody. Potom sa podá i.v. testovaná zlúčenina (v objeme ≤ 3 ml hlavnou žilou), s.c. (v objeme ≤ 3 ml) alebo p.o. (v objeme 1 ml/kg telesnej hmotnosti, aplikované intragastrikálne cez kanylu zariadením, ktoré vyplní lúmen kanyly; po injekcii testovanej zlúčeniny sa injektuje 5 ml 0,9% NaCl, aby sa upravil prázdny priestor injekčného systému).

Bezprostredne po podaní testovanej zlúčeniny alebo jej rozpúšťadla sa subkutánne podá 0,63 mg/ml lidamidínu. O 30 minút neskôr sa kanyla otvorí a stanoví sa množstvo kvapaliny prítomnej v žalúdku a ihneď nasleduje nové zavedenie kanyly. Testovaná potrava sa podá kanylou. Táto potrava je zložená z 250 ml destilovanej vody, obsahujúcej glukózu (5 g/l) ako značkovač. Kanyla zostáva uzatvorená 30 minút a potom sa gastrický obsah prevedie z žalúdka s cieľom merania celkového objemu ($t = 30$ minút). Pre neskoršie analýzy sa odoberie 1 ml gastrického obsahu a ihneď nasleduje zavedenie zvyšného objemu do žalúdka. Táto sekvencia sa opakuje štyrikrát v 30-minútových intervaloch ($t = 60, 90, 120, 150$ minút).

V 1 ml vzorky gastrického obsahu sa meria koncentrácia glukózy na automatickom analyzátore Hitachi 717 hexokinázovou metódou (Schmidt, 1961). Tieto dáta sa použijú pre stanovenie absolútneho množstva glukózy, ktorá zostáva v žalúdku po každej 30-minútovej perióde, ako miera zvyšného objemu samotnej potravy, nezávisle od sekrécie kyseliny.

Krivky sa preložia do nameraných hodnôt (glukózy versus čas) pri použití váženej nelineárnej regresnej analýzy. Gastrické vyprázdnenie sa kvantifikuje ako doba potrebná na vyprázdnenie 70 % potravy ($t_{70\%}$). Kontrolné vyprázdnenie sa vypočíta ako priemer $t_{70\%}$ aspoň piatich experimentov uskutočnených s rozpúšťadlom u rovnakých psov. Akcelerácia oneskorenia gastrického vyprázdnenia (Δt) sa vyjadrí ako rozdiel času medzi nameranou $t_{70\%}$ pre zlúčeninu a $t_{70\%}$ pre rozpúšťadlo. Korekcia rozdielov času vyprázdnenia medzi jednotlivými psami Δt sa vyjadrí ako % hodnoty t_{70} rozpúšťadla. (Schuurkes a kol. (1992)).

Tabuľka C.1

Akcelerácia gastrického vyprázdnenia kvapalnej potravy oneskoreného lidamidínom u psov pri vedomí sa meria pre nasledujúce zlúčeniny v dávke 0,01 mg/kg (stípec $\Delta T/T^a$) a 0,0025 mg/kg (stípec $\Delta T/T^b$).

Zl.č	$\Delta T/T^a$	$\Delta T/T^b$
1	-0.20	-0.23
2	-0.34	-0.61
3	-0.73	-0.51
4	-0.08	-0.21
5	-0.36	-0.57
6	-0.52	-0.52
7	0.11	-0.07
9	-0.52	-0.24
10	-0.11	-0.15
11	-0.45	-0.19
12	-0.01	-0.03
14	-0.28	-
15	-0.04	-0.23
16	-0.08	-0.17
17	0.06	-0.30
18	-0.57	-0.47

Zl.č	$\Delta T/T^a$	$\Delta T/T^b$
19	-0.78	-0.30
20	-0.28	-0.20
21	-0.15	-0.21
22	-0.58	-0.37
23	-0.53	-0.15
24	0.01	-0.13
25	-0.63	-0.38
26	-0.56	-
27	-0.49	-0.40
28	-0.56	-0.42
29	-0.51	-0.32
30	-0.59	-0.55
36	-0.01	-
37	-0.62	-0.41
39	-0.53	-0.43
40	-0.22	-0.17

Zl.č	$\Delta T/T^a$	$\Delta T/T^b$
42	-0.12	-
46	-0.43	-
49	-0.28	-0.19
51	-0.45	-
52	-0.18	-
53	-0.47	-
54	-0.28	0.04
55	-0.29	-0.18
57	-0.10	-0.03
58	0.09	-0.20
59	-0.13	-0.15
63	-0.07	0.12
64	-0.03	-0.32
65	-0.07	-
72	-0.47	0.08

Zl.č	$\Delta T/T^a$	$\Delta T/T^b$
73	-0.52	-0.48
74	-0.51	-
75	-0.01	-0.39
76	-0.18	-
77	-0.18	-
78	-0.50	-0.33
79	-0.34	-
80	-0.51	-0.11
81	-0.16	-
84	-0.40	-
86	-0.47	-0.33
87	-0.28	-
91	-0.16	-
92	-0.45	-
93	-0.03	-

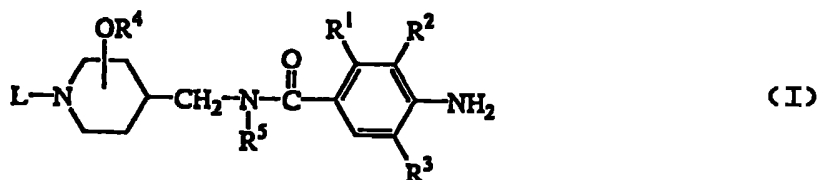
Tabuľka C.2

Akcelerácia gastrického vyprázdnenia kvapalnej potravy oneskoreného lidamidínom u psov pri vedomí sa meria pre nasledujúce medzi produkty v dávke 0,01 mg/kg (stípec $\Delta T/T^a$) a 0,0025 mg/kg (stípec $\Delta T/T^b$).

Medzip.č	$\Delta T/T^a$	$\Delta T/T^b$
10	-0.28	-0.04
11	-0.10	0.03
13	0.18	-
17	-0.28	-0.18

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Zlúčenina s všeobecným vzorcom I



jej stereochemicky izomélna forma, jej N-oxid alebo jej farmaceuticky prijateľná kyslá alebo bázická adičná soľ, kde

R¹ a R² spoločne tvoria dvojmocnú skupinu so vzorcom

-O-CH ₂ -O-	a-1
-O-CH ₂ -CH ₂ -	a-2
-O-CH ₂ -CH ₂ -O-	a-3
-O-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	a-4
-O-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -O-	a-5
-O-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	a-6

kde v uvedených dvojmocných skupinách môže byť jeden alebo dva atómy vodíka substituované C₁₋₄alkylom;

R³ je vodík alebo halogén;

R⁴ je vodík alebo C₁₋₄alkyl;

R⁵ je vodík alebo C₁₋₄alkyl;

L je C₃₋₆cykloalkyl, C₅₋₆cykloalkanón alebo C₂₋₆alkenyl, alebo je L skupina so vzorcom

-Alk-R ⁶	b-1
-Alk-X-R ⁷	b-2
-Alk-Y-C(=O)-R ⁸	b-3 alebo
-Alk-Y-C(=O)-NR ¹¹ R ¹²	b-4,

kde každý Alk je C₁₋₁₂alkándiyl; a

R⁶ je vodík, hydroxy, kyano, C₁₋₆alkylsulfonylamino, C₃₋₆cykloalkyl, C₅₋₆cykloalkanón alebo Het¹;

R⁷ je vodík, C₁₋₆alkyl, hydroxyC₁₋₆alkyl, C₃₋₆cykloalkyl alebo Het²;

X je O, S, SO₂ alebo NR⁸; uvedený R⁸ je vodík alebo C₁₋₆alkyl;

R⁹ je vodík, C₁₋₆alkyl, C₃₋₆cykloalkyl, C₁₋₆alkyloxy alebo hydroxy;

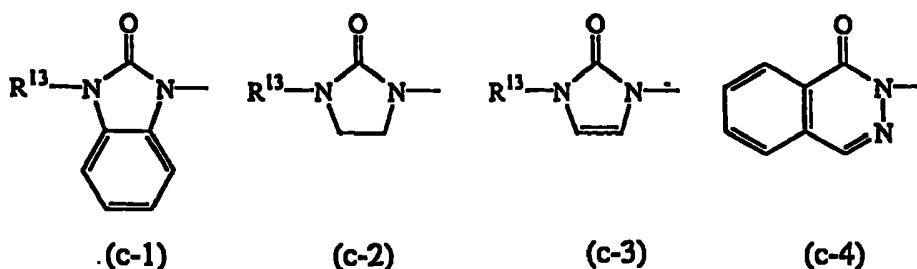
Y je NR¹⁰ alebo priama väzba; uvedený R¹⁰ je vodík alebo C₁₋₆alkyl;

R¹¹ a R¹² každý nezávisle znamená vodík, C₁₋₆alkyl, C₃₋₆cykloalkyl alebo R¹¹ a R¹² spoločne s atómom dusíka nesúcim R¹¹ a R¹² môžu tvoriť pyrrolidinylový alebo piperidinylový kruh, pričom obidva môžu byť prípadne substituované C₁₋₆alkylom, amino alebo mono alebo di(C₁₋₆alkyl)amino, alebo uvedené R¹¹ a R¹² spoločne s atómom dusíka nesúcim R¹¹ a R¹² môžu tvoriť piperazinylovú alebo 4-morfolinylovú skupinu, pričom obidva môžu byť prípadne substituované C₁₋₆alkylom; a

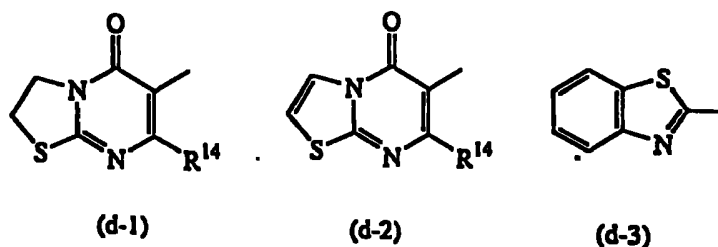
Het¹ a Het² každý nezávisle je vybraný zo súboru, ktorý zahrnuje furán; furán substituovaný C₁₋₆alkylom alebo halogénom; tetrahydrofurán; tetrahydrofurán substituovaný C₁₋₆alkylom; dioxolan; dioxolan substituovaný C₁₋₆alkylom; dioxán; dioxán substituovaný C₁₋₆alkylom; tetrahydropyrán; tetrahydropyrán substituovaný C₁₋₆alkylom; pyrrolidinyl; pyrrolidinyl substituovaný jedným alebo dvoma substituentmi, kde každý je nezávisle vybraný zo súboru, ktorý zahrnuje halo, hydroxy, kyano alebo C₁₋₆alkyl; pyridinyl; pyridinyl substituovaný jedným alebo dvoma substituentmi nezávisle vybranými zo súboru, ktorý zahrnuje halo,

hydroxy, kyano, C₁₋₄alkyl; pyrimidinyľ; pyrimidinyľ substituovaný jedným alebo dvoma substituentmi, kde každý je nezávisle vybraný zo súboru, ktorý zahrnuje halo, hydroxy, kyano, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkyloxy, amino a mono a di(C₁₋₄alkyl)amino; pyridazinyľ; pyridazinyľ substituovaný jedným alebo dvoma substituentmi, kde každý je nezávisle vybraný zo súboru, ktorý zahrnuje hydroxy, C₁₋₄alkoxy, C₁₋₄alkyl alebo halogén; pyrazinyľ; pyrazinyľ substituovaný jedným alebo dvoma substituentmi, kde každý je nezávisle vybraný zo súboru, ktorý zahrnuje halogén, hydroxy, kyano, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkyloxy, amino, mono- a di(C₁₋₄alkyl)amino a C₁₋₄alkyloxykarbonyľ;

Het¹ tiež môže byť skupina so vzorcom



Het¹ a Het² každý nezávisle môže byť tiež vybraný zo skupín so vzorcom



R¹³ a R¹⁴ každý nezávisle znamená vodík alebo C₁₋₄alkyl.

2. Zlúčenina, ako je nárokovaná v nároku 1, kde skupina -OR⁴ sa nachádza v 3-polohe centrálnej piperidínovej časti s trans

konfiguráciou.

3. Zlúčenina, ako je nárokovaná v nároku 1, kde skupina $-OR^4$ sa nachádza v 4-polohe centrálnej piperidínovej časti.

4. Zlúčenina, ako je nárokovaná v ktoromkoľvek z nárokov 1 až 3, kde L je C_{3-6} cykloalkyl alebo C_{2-6} alkenyl; alebo L je skupina so vzorcom b-1, kde každý Alk je C_{1-6} alkándiyl a R^6 je vodík, hydroxy, kyano, amino, C_{1-6} alkylsulfonylamino, C_{3-6} cykloalkyl alebo Het¹, kde Het¹ je tetrahydrofurán; dioxolan; dioxolan substituovaný C_{1-6} alkylom; tetrahydropyrán; pyridazinylyl substituovaný jedným alebo viacerými substituentmi vybranými zo súboru, ktorý zahŕňa hydroxy, halo a C_{1-6} alkyl; alebo L je skupina so vzorcom c-1, c-3 alebo c-4, kde R^{13} je C_{1-6} alkyl; alebo L je skupina so vzorcom b-2, kde Alk je C_{1-6} alkándiyl, X je O a R^7 je C_{1-6} alkyl alebo hydroxy C_{1-6} alkyl; alebo L je skupina so vzorcom b-2, kde Alk je C_{1-6} alkándiyl, R^7 je Het², kde Het² je pyrazinylyl substituovaný C_{1-6} alkylom a X je NR^8 , kde R^8 je vodík alebo C_{1-6} alkyl; alebo L je skupina so vzorcom b-3, kde Y je priama väzba a R^9 je C_{1-6} alkyl, hydroxy alebo C_{1-6} alkyloxy; alebo L je skupina so vzorcom b-4, kde Y je priama väzba, R^{11} a R^{12} sú C_{1-6} alkyl alebo R^{11} a R^{12} spolu s atómom dusíka nesúcim R^{11} a R^{12} tvoria pyrrolidinylyl.

5. Zlúčenina, ako je nárokovaná v nároku 4, kde L je butyl; propyl substituovaný metoxy, metylkarbonyl alebo 2-metyl-1,3-dioxolan; etyl substituovaný 4-metyl-2-pyridazínónom alebo tetrahydropyranylylom; alebo metyl substituovaný tetrahydrofuranylylom alebo tetrahydropyranylylom.

6. Zlúčenina, ako je nárokovaná v nároku 1, kde zlúčenina je trans-(-)-4-amino-5-chlór-2,3-dihydro-N-[[[3-hydroxy-1-(3-metoxypropyl)-4-piperidinylyl]metyl]-2,2-dimetyl-7-benzofuránkarboxamid; jeho farmaceuticky prijateľná kyslá adičná soľ alebo N-oxid.

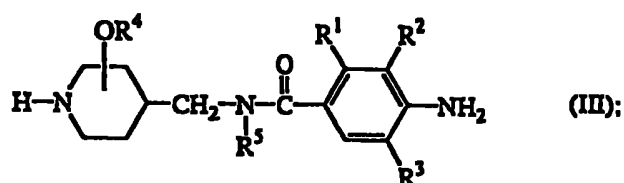
7. Farmaceutický prostriedok, v y z n a ě u j ú c i s a t ý m, že zahŕňa farmaceuticky prijateľný nosič a terapeuticky

účinné množstvo zlúčeniny podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 6.

8. Spôsob prípravy farmaceutického prostriedku podľa nároku 7, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa terapeuticky aktívne množstvo zlúčeniny podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 6 dokonale zmieša s farmaceuticky prijateľným nosičom.

9. Zlúčenina podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 6 pre použitie ako liečivo.

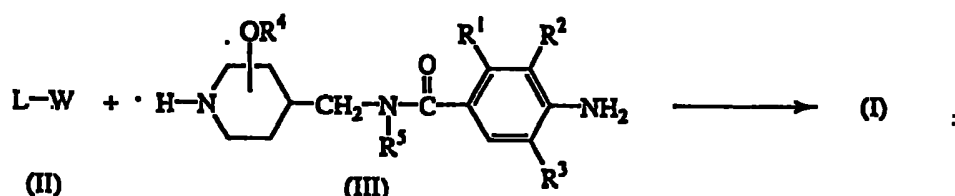
10. Zlúčenina s všeobecným vzorcom III



Jej farmaceuticky prijateľná kyslá adičná soľ alebo jej stereochemicky izomérna forma, kde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a R^5 majú taký význam, aký je definovaný v nároku 1, pre zlúčeninu s všeobecným vzorcom I.

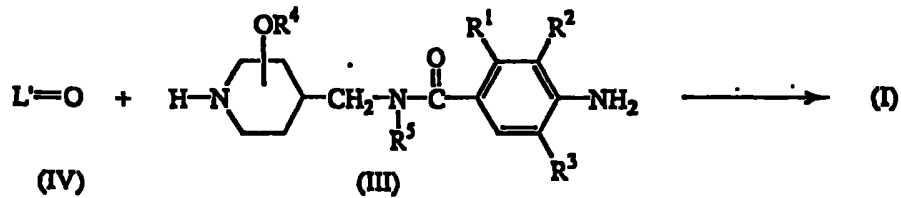
11. Spôsob prípravy zlúčeniny s všeobecným vzorcom I, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že

a) medziprodukt s všeobecným vzorcom II sa N-alkyluje s medziproduktom s všeobecným vzorcom III v rozpúšťadle inertnom pre reakciu, prípadne v prítomnosti vhodnej bázy,

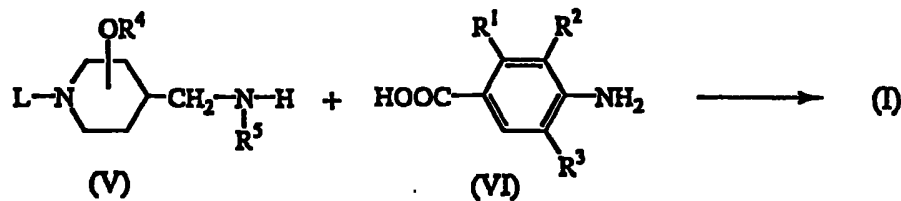


b) príslušný ketónový alebo aldehydový medziprodukt s

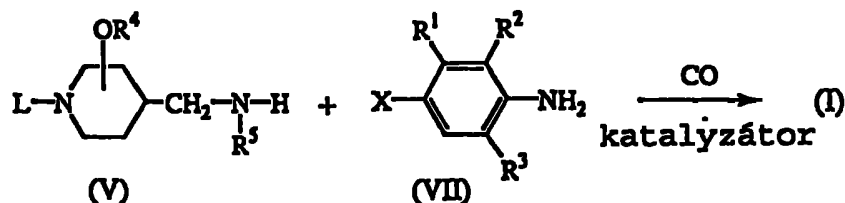
všeobecným vzorcom $L'=O$, kde uvedená $L'=O$ je zlúčenina s všeobecným vzorcom $L-H$, kde dva geminálne atómy vodíka v C_{1-12} alkándielovej časti sú nahradené $=O$, reaguje s medziproduktom s všeobecným vzorcom III;



c) medziprodukt s všeobecným vzorcom V reaguje s derivátom karboxylovej kyseliny s všeobecným vzorcom VI alebo jej reaktívnym funkčným derivátom;



d) medziprodukt s všeobecným vzorcom VII, kde X je bróm alebo jód, sa karboxyluje v prítomnosti medziproduktu s všeobecným vzorcom V v rozpúšťadle, ktoré je inertné voči reakcii, v prítomnosti vhodného katalyzátora a terc.amínu a pri teplote v rozsahu medzi teplotou miestnosti a teplotou spätného toku reakčnej zmesi;



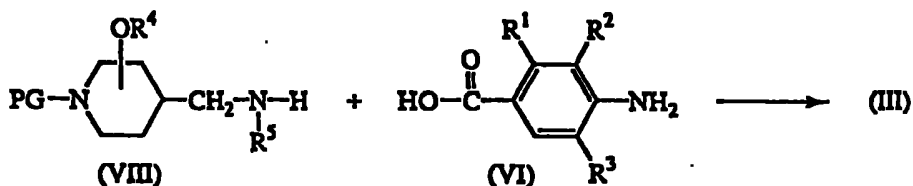
kde vo vyššie uvedených reakčných schémach majú skupiny L , R^1 ,

R^2 , R^3 , R^4 a R^5 význam definovaný v nároku 1 a W je vhodná odstupujúca skupina;

e) alebo sa zlúčeniny s všeobecným vzorcom I vzájomne prevedú transformačnými reakciami známymi v stave techniky; alebo, ak je to žiadúce, zlúčenina s všeobecným vzorcom I sa prevedie na farmaceuticky prijateľnú adičnú soľ, alebo opačne, kyslá adičná soľ zlúčeniny s všeobecným vzorcom I sa premení na voľnú bázickú formu alkálií; a ak je to žiadúce, pripraví sa jej stereochemicky izomérne formy.

12. Spôsob prípravy zlúčeniny s všeobecným vzorcom III, vyznačujúci sa tým, že

a) medzi produkt s všeobecným vzorcom VIII, kde PG je vhodná ochranná skupina, reaguje s kyselinou s všeobecným vzorcom VI alebo jej vhodným reaktívnym funkčným derivátom, v rozpúšťadle, ktoré je inertné pre reakciu a následným odstránením chrániacej skupiny PG sa získajú zlúčeniny s všeobecným vzorcom III;



kde vo vyššie uvedených reakčných schémach majú skupiny L, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a R^5 význam definovaný v nároku 1 a W je vhodná odstupujúca skupina;

b) alebo sa zlúčeniny s všeobecným vzorcom III vzájomne prevedú transformačnými reakciami známymi v stave techniky; alebo, ak je to žiadúce, sa zlúčenina s všeobecným vzorcom III prevedie na farmaceuticky prijateľnú adičnú soľ, alebo opačne, kyslá adičná soľ zlúčeniny s všeobecným vzorcom III sa premení na voľnú bázickú formu alkálií; a ak je to žiadúce, pripraví sa jej stereochemicky izomérne formy.