

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

285 299

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **434-96**

(22) Přihlášeno: **15. 08. 94**

(30) Právo přednosti:
17. 08. 93 GB 93/9317104

(40) Zveřejněno: **15. 05. 96**
(Věstník č. 5/96)

(47) Uděleno: **03. 05. 99**

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: **16. 06. 99**
(Věstník č. 6/99)

(86) PCT číslo: **PCT/GB94/01777**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 95/05377**

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 D 413/04

C 07 D 401/04

A 61 K 31/445

(73) Majitel patentu:

ZENECA LIMITED, London, GB;

(72) Původce vynálezu:

Miller Scott Carson, Wilmington, DE, US;

(74) Zástupce:

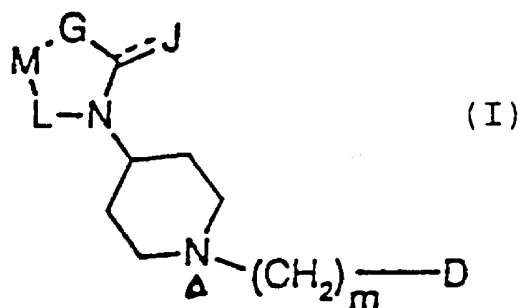
**Traplová Jarmila JUDr., Přístavní 24, Praha
7, 17000;**

(54) Název vynálezu:

**4-Substituované deriváty piperidinu,
způsob jejich výroby a farmaceutické
prostředky, které je obsahují**

(57) Anotace:

Popisují se 4-substituované deriváty piperidinu obecného vzorce I, ve kterém *m* má hodnotu 2 nebo 3, D je zbytek obsahující dusík, G je jednoduchá vazba, dvojná vazba nebo dvojný uhlíkový zbytek, J je zbytek navázaný ke kruhu jednoduchou vazbou v případě, že G znamená dvojnou vazbu, nebo v jiných případech zbytek navázaný dvojnou vazbou, M je heteroatom nebo substituovaný heteroatom, a L je uhlíkový zbytek, jehož poloha 1 je navázána na M, jejich N-oxidy a jejich farmaceuticky přijatelné soli. Tyto sloučeniny jsou nepeptidickými antagonisty neurokininu A, a jsou vhodné pro léčení astmatu a podobně. Popisují se rovněž farmaceutické prostředky, které tyto sloučeniny obsahují a způsoby výroby těchto sloučenin.



CZ 285 299 B6

4-Substituované deriváty piperidinu, způsob jejich výroby a farmaceutické prostředky, které je obsahují

5 Oblast techniky

Vynález se týká nových heterocyklů s terapeutickým významem, a přesněji nových 4-substituovaných derivátů piperidinu, které antagonistizují farmakologická působení jednoho z endogenních neuropeptidů tachykininů známých jako neurokininy, zejména na receptoru neurokininu 2 (NK2). Nové heterocykly s terapeutickým významem jsou vhodné ve všech případech, kdy je takový antagonismus žádoucí. Tyto sloučeniny tedy mohou mít význam při 10 léčení těchto chorob, na kterých se podílí receptor NK2, například při léčení astmatu a příbuzných stavů. Vynález rovněž popisuje farmaceutické prostředky, které obsahují nové terapeutické heterocykly pro použití při takovém léčení, způsoby jejich použití, a způsoby a meziprodukty 15 výroby nových heterocyklů s terapeutickým významem.

Dosavadní stav techniky

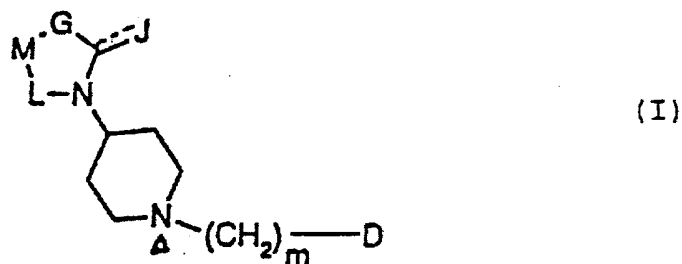
Savčí neurokininy představují skupinu peptidických nervových přenašečů, které se nacházejí v periferním a centrálním nervovém systému. Třemi základními neurokininy jsou látka P (Substance P, SP), neurokinin A (NKA) a neurokinin B (NKB). Existují rovněž na N-konci rozšířené formy alespoň NKA. Pro tyto tři základní neurokininy jsou známy alespoň tři typy 20 receptorů. Na základě jejich relativních selektivit upřednostňujících neurokininové agonisty SP, NKA respektive NKB jsou receptory označeny jako receptory neurokininu A (NK1), neurokininu 2 (NK2) respektive neurokininu 3 (NK3). Na periférii jsou SP a NKA lokalizovány v C-aférentních smyslových neuronech, přičemž tyto neurony se vyznačují nemyelinovanými 25 nerovnými zakončeními, známými jako C-vlákna, a jsou uvolňovány selektivní depolarizací těchto neuronů, nebo selektivní stimulací C-vláken. C-vlákna jsou umístěna v epitelu dýchacích cest a o tachykininech je známo, že mají vážné účinky, které jsou jasnou paralelou mnoha symptomů pozorovaných při astmatu. Mezi účinky uvolňování nebo zavedení tachykininů do dýchacích cest savců patří bronchokonstrikce, zvýšená mikrovaskulární permeabilita, vasodilatace a aktivace žírných buněk. Tachykininy se tedy podílejí na patofyziologii a nadměrné reakci 30 dýchacích cest na podráždění, pozorované u astmatiků, a blokování působení uvolněných tachykininů může být vhodné při léčení astmatu a příbuzných stavů.

Byli popsáni peptidičtí antagonisté NK2. Například bylo popsáno, že cyklický hexapeptid známý jako L-659 877 je selektivním antagonistou NK2. Byli popsáni rovněž nepeptidičtí antagonisté NK2, v evropských patentových přihláškách zveřejněných pod čísly 428434, 474561, 512901, 40 512902, 515240 a 559538 jsou například popsány určité piperidiny. Řada antagonistů NK2 na bázi piperidinu byla rovněž popsána v mezinárodní přihlášce zveřejněné pod číslem WO 94/10146.

45 Podstata vynálezu

Nyní byla nalezena řada nových nepeptidických antagonistů NK2, která je základem vynálezu. Jedno provedení vynálezu zahrnuje 4-substituované deriváty piperidinu, ve kterých je substituentem v poloze 4 heterocyklus navázaný přes atom dusíku (jak jsou definovány níže). 50 Například bylo zjištěno, že účinným antagonistou NK2 ve vyhledávacím testu in vitro popsaném níže jako test A a ve funkčním testu popsaném níže jako test B je 4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)-piperidinová sloučenina popsaná níže v příkladu 1.

Podle vynálezu se popisuje sloučenina podle vynálezu, kterou je sloučenina obecného vzorce I

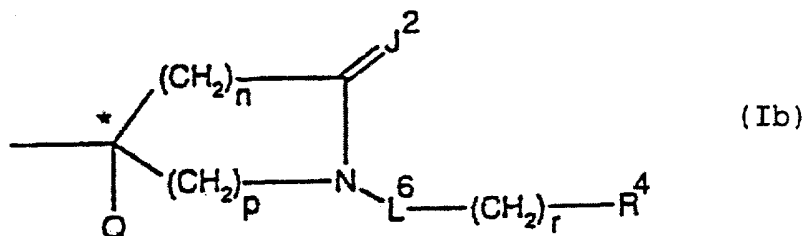
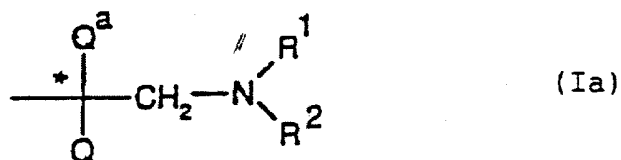


5 ve kterém

m má hodnotu 2 nebo 3,

D představuje zbytek obecného vzorce Ia nebo Ib

10



kde

15 Q znamená fenylovou skupinu, která může nést jeden nebo dva substituenty nezávisle na sobě vybrané ze souboru zahrnujícího atomy halogenů, trifluormethylovou skupinu, hydroxylovou skupinu, alkoxylové skupiny s 1 až 3 atomy uhlíku, alkylové skupiny s 1 až 3 atomy uhlíku a methylen-dioxyskupinu, nebo Q znamená thienylovou, imidazolylovou, benzo[b]-thiofenylovou nebo naftylovou skupinu, přičemž každá z těchto skupin může být halogen-

20 substituována, nebo Q znamená bifenylylovou skupinu nebo Q znamená indolylovou skupinu navázanou přes atom uhlíku, která může v poloze 1 nést jako substituent benzylovou skupinu,

25 Q^a představuje atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo zbytek obecného vzorce $-(CH_2)_q-NR^5R^6$, kde

q má hodnotu 2 nebo 3, a

symboly R^5 a R^6 nezávisle na sobě znamenají vždy alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo zbytek NR^5R^6 znamená piperidinovou nebo 4-benzylpiperidinovou skupinu,

5 R^1 představuje atom vodíku, methylovou skupinu nebo n-alkylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, která může na svém konci nést aminoskupinu,

R^2 znamená skupinu $-C(=O)R^3$, $-C(=O)OR^3$ nebo $-C(=J^1)NHR^3$, kde

10 J^1 představuje atom kyslíku nebo síry a

R^3 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, fenyalkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, přičemž fenylový kruh může nést jeden nebo několik substituentů vybraných ze souboru zahrnujícího atomy halogenů, hydroxylovou skupinu, alkoxylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku a alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, pyridylalkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, naftylalkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, pyridylthioalkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, styrylovou skupinu 1-methylimidazol-2-yl-thioalkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, arylovou skupinu, kterou je fenylová skupina nebo ortho-kondenzovaný bicyklický karbocyklický zbytek s 9 až 10 atomy v kruhu, ve kterém je alespoň jeden z kruhů aromatický, přičemž tato arylová skupina může nést jeden nebo několik substituentů vybraných ze souboru zahrnujícího atomy halogenů, hydroxylovou skupinu, alkoxylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku a alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, heteroarylovou skupinu, kterou je monocyklický aromatický kruh obsahující v kruhu 5 nebo 6 atomů z nichž 1 až 4 jsou heteroatomy vybrané ze skupiny zahrnující kyslík, síru a dusík a zbylé jsou atomy uhlíku, nebo ortho-kondenzovaný bicyklický heterocyklický kruh odvozený od tohoto monocyklického aromatického kruhu nakondenzováním propylenu, trimethylenu, tetramethylenu nebo dvojnásobného benzenového zbytku, přičemž tato heteroarylová skupina může nést jeden nebo několik substituentů vybraných ze souboru zahrnujícího atomy halogenů, hydroxylovou skupinu, alkoxylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku a alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo v případě, že R^2 představuje skupinu $-COR^3$, α -hydroxybenzylovou skupinu,

35 n má hodnotu 0, 1, 2 nebo 3,

p má hodnotu 1 nebo 2, a pokud p má hodnotu 2, má $\underline{n}$ hodnotu 1 a J^2 představuje dva atomy vodíku,

40 J^2 představuje atom kyslíku nebo dva atomy vodíku,

L^6 znamená karbonylovou skupinu nebo methylenovou skupinu,

r má hodnotu 0, 1, 2 nebo 3,

45 R^4 představuje fenylovou skupinu, která může nést jeden nebo několik substituentů vybraných ze souboru zahrnujícího atomy halogenů, trifluormethylovou skupinu, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxylovou skupinu a alkoxylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, a zejména jeden nebo několik substituentů vybraných ze souboru zahrnujícího atomy chloru a fluoru, naftyllovou skupinu, která může nést jeden nebo několik substituentů vybraných ze souboru zahrnujícího atomy halogenů, trifluormethylovou skupinu, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku a hydroxylovou skupinu, pyridylovou skupinu, thienylovou skupinu, indolylovou skupinu, chinolinylovou skupinu, benzothiénylovou skupinu nebo imidazolylovou skupinu, nebo v případě, že L^6 znamená karbonylovou skupinu, může skupina $-(CH_2)_r-R^4$

představovat arylovou skupinu, jak je definovaná v případě symbolu R^3 , heteroarylovou skupinu, jak je definovaná v případě symbolu R^3 , nebo benzylovou skupinu, nesoucí v poloze alfa substituent vybraný ze souboru zahrnujícího hydroxylovou skupinu, alkoxylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku a alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, přičemž arylová skupina, heteroarylová skupina nebo fenylová část benzylové skupiny může dále nést jeden nebo několik substituentů vybraných nezávisle na sobě ze souboru zahrnujícího atomy halogenů, trifluormethylovou skupinu, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxylovou skupinu a alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxylovou skupinu s alkoxylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, a zejména jeden nebo několik substituentů vybraných ze souboru zahrnujícího atomy chloru a fluoru,

G znamená jednoduchou vazbu, dvojnou vazbu nebo dvojný uhlovodíkový zbytek,

J představuje zbytek navázaný ke kruhu jednoduchou vazbou v případě, že G znamená dvojnou vazbu, nebo v jiných případech zbytek nevázaný dvojnou vazbou,

M znamená heteroatom nebo substituovaný heteroatom, a

L představuje uhlovodíkový zbytek, jehož poloha 1 je navázána na M,

přičemž významy symbolů G, J, M a L jsou vybrány ze souboru zahrnujícího následující významy

(a) G představuje jednoduchou vazbu,
J znamená oxoskupinu nebo thioxoskupinu,
M představuje oxoskupinu, thioskupinu nebo skupinu NR^{12} , a
L znamená skupinu L^1 ,

(b) G představuje jednoduchou vazbu,
J znamená skupinu NR^8 ,
M představuje skupinu NR^7 , a
L znamená skupinu L^1 ,

(c) G představuje dvojnou vazbu,
J znamená skupinu OR^7 , SR^7 nebo NR^9R^{10} ,
M představuje atom dusíku, a
L znamená skupinu L^1 ,

(d) G představuje methylovou skupinu, která může nést jednu nebo dvě methylové skupiny jako substituenty,
J znamená oxoskupinu, thioskupinu nebo skupinu NR^{11} ,
M představuje oxyskupinu, thioskupinu, sulfinylovou skupinu, sulfonylovou skupinu nebo skupinu NR^7 , a
L znamená skupinu L^2 ,

(e) G představuje jednoduchou vazbu,
J znamená oxoskupinu, thioxoskupinu nebo skupinu NR^{11} ,
M představuje atom dusíku, a
L znamená skupinu L^3 ,

(f) G představuje methinovou skupinu, která může nést jako substituent alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku,
J znamená oxoskupinu, thioxoskupinu nebo skupinu NR^{11} ,

- M představuje atom dusíku, a
L znamená skupinu L^4 , a
- (g) G představuje cis-vylenovou skupinu, která může nést jednu nebo dvě methylové skupiny jako substituenty,
J znamená oxoskupinu, thioxoskupinu nebo skupinu NR^{11} ,
M představuje atom dusíku, a
L znamená skupinu L^5 ,
- kde
- R^7 představuje atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku,
- R^8 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, kyanoskupinu, alkyl-sulfonylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku nebo nitroskupinu,
- symboly R^9 a R^{10} nezávisle na sobě představují vždy atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku nebo zbytek NR^9R^{10} znamená pyrolidinyskupinu, piperidinyskupinu, morfolinoskupinu, thiomorfolinoskupinu, nebo její S-oxid, nebo piperazinoskupinu, která může nést v poloze 4 jako substituent alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku,
- R^{11} znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku,
- R^{12} představuje atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, skupinu $R^aOC(=O)CH_2-$ nebo $R^bR^cNC(=O)CH_2-$,
- R^a představuje atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku,
- symboly R^b a R^c nezávisle na sobě znamenají vždy atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, fenylovou skupinu nebo benzylovou skupinu,
- L^1 představuje ethylenovou skupinu, cis-vylenovou skupinu, trimethylenovou skupinu nebo tetramethylenovou skupinu, přičemž samotný zbytek L^1 může nést jednu nebo dvě methylové skupiny jako substituenty,
- L^2 znamená ethylenovou skupinu nebo trimethylenovou skupinu, přičemž samotný zbytek L^2 může nést jednu nebo dvě methylové skupiny jako substituenty,
- L^3 představuje prop-2-en-1-yliden-3-ylovou skupinu, přičemž samotný zbytek L^3 může nést jednu nebo dvě methylové skupiny jako substituenty,
- L^4 znamená cis-vinylovou skupinu, přičemž samotný zbytek L^4 může nést jednu nebo dvě methylové skupiny jako substituenty, a
- L^5 představuje methinovou skupinu, přičemž samotný zbytek L^5 může nést jako substituent alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku,
- nebo N-oxid uvedené sloučeniny obecného vzorce I na piperidinovém atomu dusíku označeném symbolem Δ ,
- nebo farmaceuticky přijatelná sůl uvedené sloučeniny obecného vzorce I nebo uvedeného N-oxidu,

nebo kvarterní amoniiová sůl uvedené sloučeniny obecného vzorce I, ve které piperidinový atom dusíku označený symbolem Δ je čtyřvazným amoniiovým dusíkem, přičemž čtvrtým zbytkem na tomto atomu dusíku je alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku nebo benzylová skupina, a asociovaným protiiontem je farmaceuticky přijatelný anion.

Je třeba vzít v úvahu, že sloučenina obecného vzorce I obsahuje jeden nebo několik asymetricky substituovaných atomů uhlíku, takže lze takovou sloučeninu izolovat v opticky aktivních, racemických nebo/a diastereomerních formách. Dále je třeba vzít v úvahu, že se sloučenina obecného vzorce I může vyskytovat v tautomerních formách a že tato sloučenina může vykazovat polymorfismus. Rozumí se, že vynález zahrnuje libovolnou racemickou, opticky aktivní, diastereomerní, tautomerní, polymorfní nebo stereoisomerní formu, nebo jejich směsi, přičemž tato forma vykazuje antagonistické vlastnosti vůči NK₂, přičemž v oboru je dobře známé, jak připravit opticky aktivní formy (například štěpením racemické formy nebo syntézou z opticky aktivních výchozích materiálů) a jak stanovit antagonistické vlastnosti vůči NK₂ pomocí standardních testů popsanych dále. Může být výhodné použít sloučeninu obecného vzorce I ve formě, která je charakterizována tak, že obsahuje například alespoň 95 %, 98 % nebo 99 % enantiomerního nadbytku. Dále může být výhodné použít sloučeninu obecného vzorce I, kterou je sloučenina obecného vzorce Ic (viz dále) ve formě, která je charakterizována tak, že obsahuje například alespoň 95 %, 98 % nebo 99 % enantiomerního nadbytku formy s (S)-konfigurací v místě označeném v obecném vzorci symbolem *.

V tomto popisu představují symboly R^a, R^b, R¹, R² atd. obecné zbytky a nemají jiný význam. Je třeba vzít v úvahu, že obecný termín „alkylová skupina s 1 až 3 atomy uhlíku“ zahrnuje alkylové zbytky jak s přímým, tak s rozvětveným řetězcem, ale odkazy na jednotlivé alkylové zbytky jako je „propylová skupina“ zahrnují pouze zbytek s přímým řetězcem („normální“), přičemž izomery s rozvětveným řetězcem jako je „isopropylová skupina“ jsou označovány výslovně. Podobné pravidlo se odstraňuje i u ostatních obecných skupin, například alkoxylových skupin, alkanoylových skupin atd. Atomem halogenu je atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu.

Konkrétní významy uvedené níže pro jednotlivé zbytky, substituenty a rozsahy sloučenin slouží pouze pro ilustraci a nevylučují další definované významy nebo významy v rámci definovaného rozmezí pro zbytky a substituenty.

Konkrétní hodnotou symbolu m je hodnota 2.

Konkrétními významy alkylových skupin s 1 až 6 atomy uhlíku jsou methylová, ethylová, propylová, isopropylová nebo butylová skupina.

Konkrétními významy alkylových skupin s 1 až 3 atomy uhlíku jsou methylová a ethylová skupina.

Pokud D představuje zbytek obecného vzorce Ia, je konkrétním významem symbolu Q^a atom vodíku, konkrétním významem symbolu R¹ methylová skupina a konkrétním významem symbolu R² skupina -COR³. Konkrétním významem symbolu R³ je arylová skupina, a konkrétněji fenylová skupina, přičemž tato arylová (nebo fenylová) skupina může nést jeden nebo dva atomy chloru nebo fluoru jako substituenty.

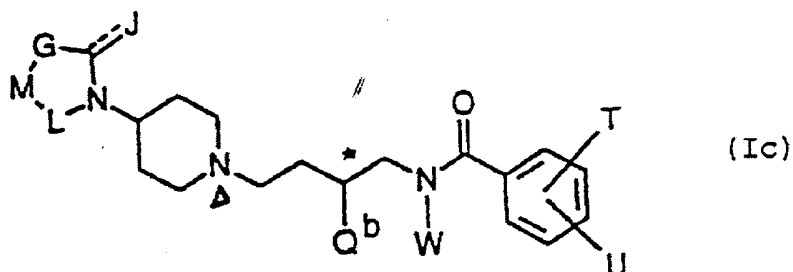
Pokud D představuje zbytek obecného vzorce Ib, je konkrétním hodnotou symbolu n hodnota 1 nebo 2, konkrétní hodnotou symbolu p hodnota 1, konkrétním významem symbolu J² jsou dva atomy vodíku, konkrétním významem symbolu L⁶ karbonylová skupina, konkrétní hodnotou symbolu r hodnota 0 nebo 1 a konkrétním významem symbolu R⁴ je fenylová skupina, která

může nést jeden nebo dva atomy halogenů nebo alkoxylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku jako substituenty, a konkrétněji atom chloru, atom fluoru nebo isopropoxyskupinu jako substituent.

5 Konkrétním významem symbolu Q je například fenylová skupina, která může nést jeden nebo dva substituenty vybrané ze souboru zahrnujícího atomy halogenů, trifluormethylovou skupinu a methyldioxyskupinu, a konkrétněji 3,4-dichlorfenylová nebo 3,4-methyldioxyfenylová skupina.

10 Konkrétním významem symbolu G je například jednoduchá vazba nebo methylenová skupina a konkrétněji jednoduchá vazba. Konkrétním významem symbolu J je například oxoskupina, thioxoskupina, iminoskupina, methyliminoskupina nebo ethyliminoskupina, a konkrétněji oxoskupina nebo thioxoskupina. Konkrétním významem symbolu M je oxyskupina, thioskupina nebo skupina NH, a konkrétněji oxyskupina nebo skupina NH. Konkrétním významem symbolu L je například ethylenová skupina, cis-vinylenová skupina nebo trimethylenová skupina,
15 a konkrétněji ethylenová nebo trimethylenová skupina.

Konkrétní skupinu sloučenin obecného vzorce I tvoří sloučeniny obecného vzorce Ic



20

ve kterém

25 Q^b představuje fenylovou skupinu, která může nést jeden nebo dva substituenty nezávisle na sobě vybrané ze souboru zahrnujícího atomy halogenů, trifluormethylovou skupinu, hydroxylovou skupinu, alkoxylové skupiny s 1 až 3 atomy uhlíku, alkylové skupiny s 1 až 3 atomy uhlíku a methyldioxyskupinu, nebo Q^b znamená thienylovou, imidazolylovou, benzo[b]thiofenylovou nebo naftylovou skupinu, přičemž kterákoli z těchto skupin může být halogensubstituovaná, nebo Q^b představuje bifenylovou skupinu nebo Q^b znamená indolylovou skupinu nevázanou přes atom uhlíku, která může nést v poloze 1 jako substituent
30 benzylovou skupinu,

35

W znamená alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, a

40

G, J, L a M mají libovolný z významů definovaných pro odpovídající zbytky ve sloučenině obecného vzorce I,

nebo N-oxidy uvedených sloučenin obecného vzorce I na piperidinovém atomu dusíku označeném symbolem Δ ,

45

nebo farmaceuticky přijatelné soli uvedených sloučenin obecného vzorce I nebo uvedených N-oxidů,

nebo kvarterní amoniové soli uvedených sloučenin obecného vzorce I, ve kterých piperidinový atom dusíku označený symbolem Δ je čtyřvazným amoniovým dusíkem, přičemž čtvrtým zbytkem na tomto atomu dusíku je alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku nebo benzylová skupina, a asociovaným protiiontem je farmaceuticky přijatelný anion.

5

Další konkrétní skupinou sloučenin obecného vzorce I jsou sloučeniny obecného vzorce Ic, kde

R^{12} představuje atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku,

10

symboly T a U znamenají vždy atom vodíku, a

W představuje methylovou skupinu,

a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

15

Mezi výhodné sloučeniny patří

(S)-N-[2-(3,4-dichlorfenyl)-4-[4-(2-oxoperhydropyrimidin-1-yl)piperidino]butyl]-N-methylbenzamid,

20

(S)-N-[2-(3,4-dichlorfenyl)-4-[4-(3-methyl-2-oxoperhydropyrimidin-1-yl)piperidino]butyl]-N-methylbenzamid,

(S)-N-[2-(3,4-dichlorfenyl)-4-[4-(3-ethyl-2-oxoperhydropyrimidin-1-yl)piperidino]butyl]-N-methylbenzamid, a

25

(S)-N-[2-(3,4-dichlorfenyl)-4-[4-(2-oxoperhydropyrimidin-1-yl)piperidino]butyl]-N-ethylbenzamid,

30

a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

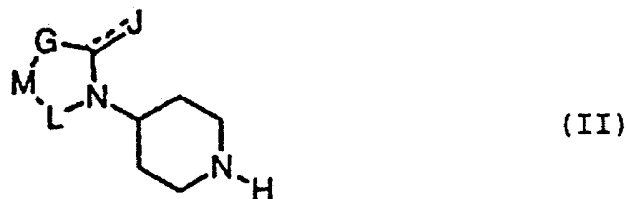
Specifické sloučeniny jsou popsány v příkladech.

Farmaceuticky přijatelnou solí je sůl připravená s kyselinou, která poskytuje fyziologicky přijatelný anion. Mezi farmaceuticky přijatelné soli patří soli připravené se silnými anorganickými nebo organickými kyselinami, které poskytují fyziologicky přijatelný anion, jako je například kyselina chlorovodíková, kyselina sírová, kyselina fosforečná, kyselina methansulfonová nebo kyselina p-toluensulfonová.

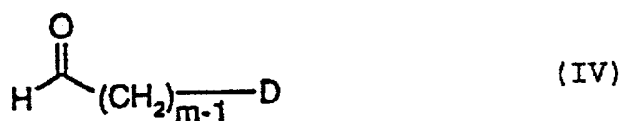
Sloučeniny podle vynálezu lze připravit způsoby, mezi které patří způsoby známé v chemii pro přípravu strukturně analogických heterocyklických sloučenin. Takové způsoby a meziprodukty pro přípravu sloučeniny obecného vzorce I, nebo N-oxidu uvedené sloučeniny obecného vzorce I na piperidinovém atomu dusíku označeném symbolem Δ , nebo farmaceuticky přijatelné soli uvedené sloučeniny obecného vzorce I nebo uvedeného N-oxidu, nebo kvarterní amoniové soli uvedené sloučeniny obecného vzorce I, ve které piperidinový atom dusíku označený symbolem Δ je čtyřvazným amoniovým dusíkem, přičemž čtvrtým zbytkem na tomto atomu dusíku je alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku nebo benzylová skupina, a asociovaným protiiontem je farmaceuticky přijatelný anion, jak jsou definovány výše, tvoří další provedení vynálezu a ilustrují je následující způsoby, ve kterých mají obecné zbytky významy definované výše, pokud není uvedeno jinak:

50

(a) Alkyluje se piperidin obecného vzorce II



5 aldehydem obecného vzorce IV

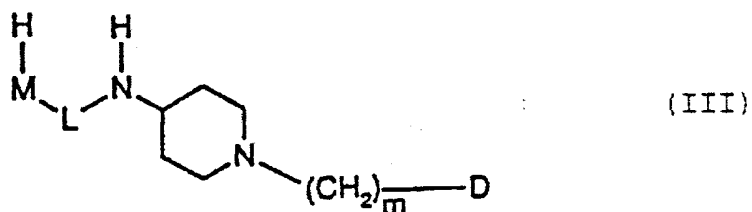


10 pomocí redukční alkylace, nebo alkylačním činidlem obecného vzorce V



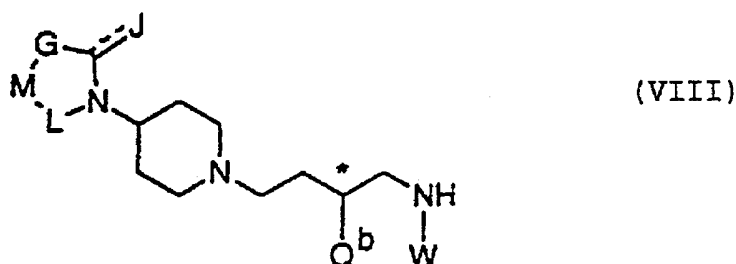
15 ve kterém Y představuje odštěpitelnou skupinu. Mezi typické významy odštěpitelné skupiny A patří například atom jodu, atom bromu, methansulfonátová, p-toluensulfonátová, trifluormethansulfonátová skupina a podobně. Alkylace se výhodně provádí pomocí běžné redukční alkylace, například jak je popsáno v příkladu 1, pomocí kyselinou katalyzovaného vytvoření iminiové soli in situ, s následnou redukcí natriumkyanborohydridem v alkoholickém rozpouštědle.

20 (b) Pro přípravu sloučeniny obecného vzorce I, ve které G představuje jednoduchou vazbu, J znamená oxoskupinu respektive thioxoskupinu, M představuje oxyskupinu, thioskupinu nebo skupinu NR¹² a L znamená skupinu L¹, se cyklizuje odpovídající sloučenina obecného vzorce III



25 diaktivovaným derivátem kyseliny uhličitě respektive diaktivovaným thiokarbonylovým derivátem. Mezi diaktivované deriváty kyseliny uhličitě patří například 1,1'-karbonyldiimidazol, estery kyseliny chlormravenčí (jako je methylethyl- nebo fenylester) a diastery kyseliny uhličitě, jakož i fosgen, difosgen a trifosgen, a mezi diaktivované thiokarbonylové deriváty patří například 1,1'-thiokarbonyldi-2(1H)-pyridon, 1,1'-thiokarbonyldiimidazol, fenyl-chlordithioformiát a thiofosgen. Účelně se cyklizace provádí v inertním rozpouštědle, například chloroformu, tetrahydrofuranu nebo toluenu, při teplotě od přibližně teploty místnosti do teploty varu reakční směsi pod zpětným chladičem, například jak je popsáno v příkladu 3. Pokud je diaktivovaným derivátem kyseliny uhličitě nebo diaktivovaným thiokarbonylovým derivátem chlorid kyseliny, může být výhodné přidat při cyklizaci bázi, jako například thiethylamin, jak akceptor kyseliny.

(c) Pro přípravu sloučeniny obecného vzorce I, kterou je sloučenina obecného vzorce Ic, se podrobí reakci amin obecného vzorce VIII



5

s vhodným chloridem kyseliny. Reakci lze provádět v inertním rozpouštědle, jako je například tetrahydrofuranem, diethylether, toluen, chloroform nebo dichlormethan, při teplotě v rozmezí od -78 do 100 °C, výhodně v rozmezí od -20 do 50 °C. Reakci lze provádět například podmínek podobných podmínkách popsaným v příkladu 17.

10

(d) Pro přípravu sloučeniny obecného vzorce I, kterou je sloučenina obecného vzorce Ic, se podrobí reakci amin obecného vzorce VIII s aktivovaným derivátem karboxylové kyseliny. Reakci lze provádět v inertním rozpouštědle, jako je například tetrahydrofuran, diethylether, toluen, chloroform nebo dichlormethan, při teplotě v rozmezí od -78 do 100 °C, výhodně v rozmezí od -20 do 50 °C, za přítomnosti vhodného aktivčního činidla, například 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimid-hydrochloridu. Reakci lze provádět například za podmínek podobných podmínkám popsaným v příkladu 20.

15

(e) Pro přípravu N-oxidu sloučeniny obecného vzorce I na piperidinovém atomu dusíku označeném symbolem Δ , se oxidační piperidinový atom dusíku označený symbolem Δ sloučeniny obecného vzorce I za použití běžného postupu, jako je například použití peroxidu vodíku v methanolu, peroctové kyseliny, 3-chlorperoxybenzoové kyseliny v inertním rozpouštědle (jako je dichlormethan) nebo dioxiranu v acetonu. Vhodnými podmínkami jsou například podmínky popsané v příkladu 21.

20

(f) Pro přípravu sloučeniny obecného vzorce I, ve které R^{12} představuje alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, skupinu $R^aOC(=O)CH_2-$ nebo $R^bR^cNC(=O)CH_2-$, se alkyluje odpovídající sloučenina obecného vzorce I, ve které R^{12} znamená atom vodíku, vhodným odpovídajícím alkylačním činidlem. Alkylaci lze provádět v inertním rozpouštědle, jako je například tetrahydrofuran, diethylether, toluen nebo 1,2-dimethoxyethan, při teplotě v rozmezí od -78 do 100 °C, výhodně v rozmezí 0 - 50 °C, za přítomnosti vhodné báze. Vhodnými podmínkami jsou například podmínky popsané v příkladu 22.

30

(g) Pro přípravu kvarterní amoniové soli sloučeniny obecného vzorce I se alkyluje piperidinový atom dusíku označený symbolem Δ sloučeniny obecného vzorce I vhodným alkylačním činidlem. Alkylaci lze provádět v inertním rozpouštědle, jako je například tetrahydrofuran, diethylether, toluen nebo 1,2-dimethoxyethan, při teplotě v rozmezí od -78 do 100 °C, výhodně v rozmezí 0 - 50 °C, za přítomnosti vhodné báze.

35

40

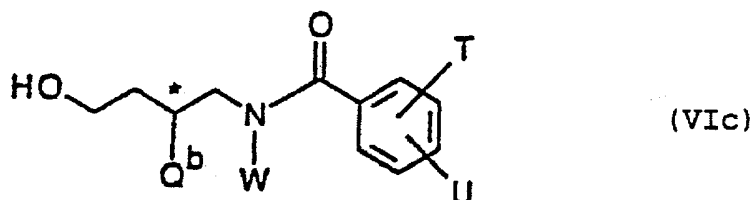
Může být žádoucí během celých výše popsaných způsobů nebo částí těchto způsobů popřípadě použít chránicí skupinu. Chránicí skupinu lze poté odstranit, když se má vytvořit konečná sloučenina.

V případě všech výše uvedených způsobů, se poté, pokud je požadována farmaceuticky přijatelná sůl sloučeniny obecného vzorce I nebo farmaceuticky přijatelná sůl N-oxidu sloučeniny obecného vzorce I, tato sůl může získat reakcí odpovídající sloučeniny obecného vzorce I nebo N-oxidu s kyselinou poskytující fyziologicky přijatelný protiion nebo libovolným jiným běžným postupem.

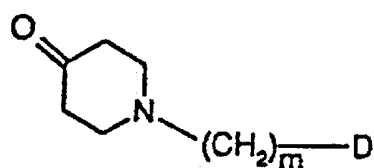
Je rovněž třeba vzít v úvahu, že některé z různých případných substituentů ve sloučeninách podle vynálezu lze zavést pomocí standardních aromatických substitučních reakcí nebo vytvořit pomocí běžných modifikací funkčních skupin buďto před výše uvedenými způsoby, nebo bezprostředně po výše uvedených způsobech, a jako takové tvoří součást způsobu podle vynálezu. Mezi takové reakce a modifikace patří například zavedení nitroskupiny nebo atomu halogenu a redukce nitroskupiny. Reakční činidla a reakční podmínky pro takové postupy jako v chemii dobře známé.

Pokud nejsou nutné výchozí materiály pro výše uvedené způsoby komerčně dostupné, lze je připravit pomocí způsobů vybraných ze základních postupů chemie heterocyklů, postupů které jsou analogické se syntézou známých, strukturně podobných sloučenin, a postupů, které jsou analogické s výše popsanými způsoby nebo způsoby popsanými v příkladech. Výchozí materiály a způsoby jejich přípravy jsou dalšími aspekty vynálezu.

Výhodným meziproduktem pro přípravu výchozích materiálů obecných vzorců III, IV a V je alkohol obecného vzorce VI (nebo VIc)



Příprava alkoholu obecného vzorce VIc, ve kterém Q^b představuje 3,4-dichlorfenylovou skupinu, je popsána v příkladu 1, částech a) - f), a příprava odpovídajícího opticky aktivního alkoholu je popsána v příkladu 2, částech a) - e). Alkohol obecného vzorce VI lze poté oxidovat na aldehyd obecného vzorce IV, například za použití oxalylchloridu, dimethylsulfoxidu a triethylaminu, jak je popsáno v příkladu 1g) nebo za použití Dess-Martinova perjodinanu (1,1,1-triacetoxy-1,1-dihydro-1,2-benzjodoxol-3(1H)-onu), jak je popsáno v příkladu 2f), nebo jej lze přeměnit na alkylační činidlo obecného vzorce V pomocí běžného postupu. Aldehyd obecného vzorce IV lze přeměnit na odpovídající amin obecného vzorce III za použití podobného postupu jako je popsán v příkladu 3, částech a) - e). Za použití podobného postupu jako je popsán v příkladu 1 lze aldehyd obecného vzorce IV přeměnit na piperidon obecného vzorce VII



(VII)

a amin obecného vzorce III lze získat redukční alkylací aminu obecného vzorce



za použití piperidonu obecného vzorce VII a analogického postupu jako je popsán v příkladu 1h) nebo v příkladu 3, částech a) - e).

- 10 Pro přípravu výchozího materiálu, kterým je piperidin obecného vzorce II, lze použít pro redukční alkylaci 1-chráněný 4-piperidon, s následující cyklizací podobnou jako je cyklizace popsána výše v postupu (b), a nakonec s odstraněním chránicí skupiny, například jak je popsáno v příkladu 1, částech h) - j). Obecně lze výchozí materiál, kterým je piperidin obecného vzorce II_m, získat z 1-chráněného 4-aminopiperidinu nebo 1-chráněného 4-piperidonu za použití
15 běžné metody syntézy.

Jak je odborníkovi jasné, je pro přípravu výchozích materiálů k dispozici řada postupů, a postupy vedoucí k výchozím materiálům a produktům podle vynálezu lze měnit pokud se provedou příslušné úvahy ohledně způsobů syntézy a přítomných zbytků.

- 20 Užitečnost sloučenin podle vynálezu lze demonstrovat pomocí standardních testů a klinických studií, včetně testů popsaných níže.

25 Popis obrázků

Obrázek 1 znázorňuje konstrukci konstruktu expresivního vektoru pro MEL buňku pMEG3/hNK2R.

- 30 Obrázek 2 znázorňuje konstrukci konstruktu expresivního vektoru GSE1417/hNK2R.

Obrázek 3 znázorňuje expresi lidského receptoru NK2 v buňkách MEL C88.

Test vazby na receptor neurokininu A (NKA) - test A

- 35 Schopnost sloučeniny antagonizovat vazbu NKA na receptor NK2 lze demonstrovat pomocí testu používajícího lidský receptor NK2 exprimovaný v myších erythroleukemických (MEL) buňkách za použití buněčných membrán MEL (MEL cell membranes, MELM), které nesou vysoce afinitní a selektivní receptory NK2, a který se provádí následovně.

- 40 Exprese lidského receptoru NK2 (hNK2R) v buňkách MEL

- 45 Exprese heterologního proteinu v myších erythroleukemických (MEL) buňkách používá oblast kontroly lokusu (locus control regions, LCR) lidského globinu (F. Grosveld a kol., Cell (1987) 51, 975 - 985). CDNA se inzertují mezi lidský promotor beta-globinu a druhý intron lidského genu beta-globulinu a tato expresivní kazeta se poté umístí downstream od LCR a transferuje se do buněk MEL (M. Needhan a kol., Nucl. Acids Res. (1992) 20, 997 - 1003). CDNA lidského receptoru NK2 (A. Graham a kol., Biochem. Biophys. Res. Commun. (1991) 177, 8 - 16) byla

izolována z lidské plicní RNA pomocí polymerasové řetězové reakce a DNA sekvencována. CDNA lidského receptoru NK2 byla sublonována do kyvadlového vektoru (pMEG3) obsahujícího promotor beta-globinu a 3'-část lidského genu beta-globinu (obrázek 1). CDNA lidského receptoru NK2 byla restriktována pomocí Eco 0109 (na 5'-konci) a Bam HI (na 3'-konci). Oligonukleotidový linker-adaptor obsahující vnitřní místo pro Hind III a 3'-koncové místo pro Eco 1009 byl ligován do fragmentu cDNA hNK2R. Sekvence oligonukleotidu horního vlákna byla 5'd(GCGCAAGCTTATGGG) (SEQ ID č. 1) a oligonukleotidu spodního vlákna 5'd(GTCCCCATAAGCTTGCGC) (SEQ ID č. 2). Tyto oligonukleotidy byly teplotně hybridizovány a ligovány k fragmentu hNK2R pomocí standardních způsobů. Po rozštěpení Hind III byl výsledný fragment klonován do místo pro Hind III a a Bam HI v polylinkeru kyvadlového vektoru pMEG3. Tento konstrukt (pMEG3/hNK2R) byl zkontrolován pomocí restrikčního mapování a sekvencování 5'-koncového a 3'-koncového spojení cDNA a vektoru. Konstrukt byl poté transformován do *Escherichia coli* DH5 alfa, pomocí standardních způsobů byla izolována plazmidová DNA a byla zkontrolována pomocí restrikčního mapování a sekvencování DNA. Kazeta ClaI/Asp718 nesoucí promotor beta-globinu, cDNA lidského receptoru NK2 a 3'-fragment genu beta-globinu byla vyříznuta a sponována downstream od LCR v plazmidu pGSE1417 (obrázek 2). Konstrukt pMEK3/hNK2R byl rozštěpen ClaI a Asp718 a klonován přímo do místa ClaI a Asp718 (3' od LCR) v expresivním vektoru GSE1471. Konstrukt GSE1417/hNK2R o velikosti 13,9 kb byl zkontrolován pomocí restrikčního mapování. Byl transformován kmen *Escherichia coli* DH5 alfa a rekombinantní plazmidy byly zkontrolovány pomocí restrikčního mapování. Buňky MEL C88 (A. Deisseroth a kol., Cell (1978) 15, 55 - 63) byly elektroporovány (M. Antoniou, Methods Molecular Biology (1991) 7, 421 - 434) DNA pGSE1417/lidský receptor NK2 linearizovanou pomocí PvuI. Přímou transfekci byly buňky naředěny v kultivačním médiu na koncentraci 10^4 až 10^5 buněk na ml a vzorky o objemu 1 ml byly přeneseny do každé jamky destičky se 24 jamkami. 24 hodin po transfekci byl přidán G418 na koncentraci 1 mg/ml pro selekci stabilních transfektantů. Jednotlivé klony byly vybrány nebo smíchány pro vytvoření populací sedm až deset dnů po přidání selekčního média. Obrázek 3 znázorňuje strategii použitou pro izolaci transfekovaných buněčných linií MEL/lidský receptor NK2. Pro studium exprese byly buňky udržovány v exponenciálním růstu po dobu čtyř dnů, poté byl přidán dimethylsulfoxid (DMAO) na konečnou koncentraci 2 % (objem/objem) pro indukci diferenciace a tudíž exprese. Čtyři dny po indukci byly odebrány vzorky pro analýzu mRNA a vazby NKA. Výsledky ukázaly, že klon č. 1 exprimuje hNK2R na nejvyšší úrovni (jak mRNA hNK2R tak specifická vazba NKA). Tento klon byl namnožen a nyní je rutinně fermentován v množství 20 litrů na měsíc a dodáván pro použití v testu A.

Preparáty membrán (MELM) připravené z buněk MEL obsahujících vysoce afinitní receptory NK2 byly připraveny podle publikovaného protokolu (D. Aharony a kol., Neuropeptides (1992) 23, 121 - 130) s následujícími drobnými modifikacemi: (1) v homogenizačním pufru byl přítomen jodacetamid (1 mM) (2) homogenizace byla prováděna jak bylo publikováno, ale jednou po kratší dobu (10 sekund) a při pomalejší rychlosti (nastavení 10), (3) nebyl prováděn stupeň ekvilibrace s chloridem draselným/kyselinou ethylendiamintetraoctovou. V typickém preparátu byla vazba ^3H -NKA (2,5 nM) na MELM vysoce specifická ($88 \pm 4\%$) a lineárně závislá na koncentraci proteinu, přičemž podstatná vazba byla detekována již při 26 μg proteinu/ml. Experimenty rovnováhy a kompetice demonstrovaly vazbu na vysoce afinitní, vysoce denzitní receptory s $K_p = 1187 \text{ nM}$, $B_{\text{max}} = 2229 \text{ fmol/mg proteinu}$.

Radioaktivní ligand ^3H -neurokinin A (^3H -NKA) jako $[4,5\text{-}^3\text{H-Leu}^9]\text{-NKA}$ (typická specifická aktivita, 117 Ci/mmol) se získá pomocí syntézy na zakázku od Cambridge Research Biochemicals a vykazuje čistotu vyšší než 95 %. Opakovaná analýza pomocí vysoceúčinné kapalinové chromatografie (HPLC) ukazovala, že ligand je stabilní za správných podmínek skladování (silanizované ampulky s 0,2 % merkaptoethanolu, v atmosféře argonu). V testu vazby na receptor rovněž nedochází k žádné zřejmé degradaci nebo metabolismu.

Test se provádí za použití inkubačního pufru tvořeného 50 mM Tris HCl (pH 7,4) 5 mM Mg^{++} , 100 μM thiorfanu, 1 nM 3H -NKA, 0,02 % (hmotnost/objem) BSA (albuminu hovězího séra), 30 mM K^+ a 300 μM thiorfanu, 1 nM 3H -NKA, 0,02 % (hmotnost/objem) BSA (albuminu hovězího séra), 30 mM K^+ a 300 μM dithiothreitolu, a koncentrace membránového proteinu se udržuje na přibližně 0,05 až 0,025 mg na zkumavku. Nespecifická vazba se rutinně definuje s 1 μM NKA. Do každé zkumavky se vloží: 150 μl inkubačního pufru, 20 μl 3H -NKA, 20 μl testované sloučeniny, NKA nebo pufr podle potřeby a 125 μl suspenze membrán. Reakce se iniciuje přidáním membrán. Zkumavky se inkubují po dobu 60 minut při teplotě 25 °C v míchané vodní lázni. Reakce se ukončí promytím zkumavek 10 ml ledově chladné 50 mM Tris-HCl za použití systému pro izolaci filtrů Whatman GF/B, které byly ponořeny na dobu alespoň 4 hodin při teplotě místnosti do 0,01 % (hmotnost/objem) polyethyleniminu pro izolaci membrán. Filtry se vloží do scintilačních kyvet a měří se v počítací radioaktivity Beckman LS 6000LL Scintillation Counter. Vazebná konstanta K_i se vypočítá pomocí standardních způsobů a je typicky průměrem několika takových stanovení. Hodnoty K_i lze převést na záporné logaritmy a vyjádřit jako $-\log$ molární K_i (tj. pK_i).

Při původním použití tohoto testu bylo zjištěno, že hodnota IC_{50} měřená pro standardní sloučeninu L-659 877 byla 30 nM proti 3H -NKA vázajícímu se na MELM. Selektivitu testované sloučeniny pro vazbu na receptor NK2 lze prokázat stanovením její vazby na jiné receptory za použití standardních testů, například testu používajícího tritiováný derivát SP v tkáňových preparátech selektivních pro receptory NK1 a testu používajícího tritiováný derivát NKB v tkáňových preparátech selektivních pro receptory NK3.

Test na morčatech - test B

V níže popsaném testu se jako agonista používá buďto NKA, nebo $[\beta-Ala^8]$ -NKA(4-10). Vybraný agonista je v popisu označován AG. Schopnost sloučeniny podle vynálezu antagonizovat působení AG v plicní tkáni lze demonstrovat za použití funkčního testu v průdušnici morčete, který se provádí následovně.

Samci morčat se usmrtí ostrým úderem do zadní části hlavy. Průdušnice se vyjmou, očistí se od nadbytečné tkáně a rozdělí na dvě části. Každá část se zavěsí jako kruh mezi dvě spony z nerezavějící oceli do tkáňové lázně zahříváné v plášti vodou na teplotu 37,5 °C, která obsahuje fyziologický solný roztok následujícího složení: 119 mM chloridu sodného, 4,6 mM chloridu draselného, 1,8 mM chloridu vápenatého, 0,5 mM chloridu hořečnatého, 1 mM dihydrogenfosforečnanu sodného, 25 mM hydrogenuhličitanu sodného, 11 mM glukózy, 0,001 mM thiorfanu a 0,005 mM indomethacinu, kontinuálně provzdušňovaný směsí 95 % kyslíku a 5 % oxidu uhličitého. Původní tlak působící na každou tkáň činí 1 g, a udržuje se po ekvilibrační dobu 0,5 až 1,5 hodiny před přidáním dalších léčiv. Stahové odpovědi se měří na polygrafu (Grass) pomocí převodníku sil (Grass FT-03).

Na tkáň se opakovaně působí jedinou koncentrací AG (10 nM) s intervaly 30 minut s promýváním umožňujícím navrácení tlaku na základní hodnoty. Velikost stahů v reakci na AG dosáhne konstantní úrovně po dvou působeních, a u každé sloučeniny se testuje inhibice odpovědi na AG přidáním k tkáňové lázni 15 minut před třetím nebo následným vystavením účinkům agonisty. Stahová odpověď na AG za přítomnosti testované sloučeniny se srovná s odpovědí získanou při druhém působení AG (za nepřítomnosti testované sloučeniny). Stanoví se procento inhibice, pokud testovaná sloučenina vyvolává statisticky významnou (p je méně než 0,05) redukci stahů, a vypočítá se za použití druhé stahové odpovědi jako 100 %.

Účinnosti vybraných sloučenin se vyhodnotí vypočítáním zdánlivých disociačních konstant (K_B) pro každou testovanou koncentraci za použití standardní rovnice:

$$K_B = [\text{antagonista}] / (\text{koeficient dávky} - 1)$$

kde koeficient dávky = antilog[(AG -log molární EC₅₀ bez testované sloučeniny) - (AG -log molární EC₅₀ s testovanou sloučeninou)]. Hodnoty K_B lze převést na záporné logaritmy a vyjádřit jako -log molární K_B (tj. pK_B). Pro toto zhodnocení se získají úplné křivky odpovědi na koncentraci pro AG za nepřítomnosti a za přítomnosti testované sloučeniny (inkubační doba 30 minut) za použití párových průdušnicových kroužků. Účinnost AG se stanoví při 50 % jeho vlastní maximální úrovně odpovědi v další křivce. Hodnoty EC₅₀ se převedou na záporné logaritmy a vyjádří se jako -log molární EC₅₀. Maximální stahové odpovědi na AG se stanoví pomocí vyjádření maximální odpovědi na AG jako procento stahu způsobeného karbacholem (30 μM) přidaným po úvodní ekvilibrační době. Pokud testovaná sloučenina vyvolává statisticky významnou (p je méně než 0,05) redukci maximální odpovědi na AG, vypočítá se procento inhibice vztažené na procento stahu karbacholem v neošetřené párové tkáni, které se použije jako 100 %.

Klinické studie demonstrující účinnost sloučeniny podle vynálezu lze provádět za použití standardních metod. Například schopnost sloučeniny zabraňovat nebo léčit symptomy astmatu nebo stavů podobných astmatu lze demonstrovat za použití podráždění vdechnutím studeného vzduchu nebo alergenu a vyhodnocením standardních plicních měření, jako je například FEV₁ (forced expiratory volume in one second, nucený expirační objem za jednu sekundu) a FVC (forced vital capacity, nucená vitální kapacita), analyzovaných pomocí standardních metod statistické analýzy.

Je třeba vzít v úvahu, že důsledek aktivity sloučeniny podle vynálezu v testu A nebo testu B není omezen na astma, ale spíše že tento test poskytuje důkaz obecného antagonismu vůči NKA. Obecně vykazovaly testované sloučeniny podle vynálezu statisticky významnou aktivitu v testu A s K_i 1 μM nebo mnohem nižší. Například u sloučeniny popsané v příkladu 2 bylo typicky nalezeno, že má K_i 4,1 nM. V testu B byly v případě sloučenin podle vynálezu typicky naměřeny hodnoty pK_B 5 nebo vyšší. Například v případě sloučeniny popsané v příkladu 2 byly naměřena hodnota pK_B 8,7. Je třeba uvést, že nemusí být vždy přímá korelace mezi aktivitami sloučenin měřenými jako hodnoty K_i v testu A a hodnotami měřenými v jiných testech, jako jsou hodnoty pK_B měřené v testu B.

Jak je rozebráno výše, vykazují sloučeniny podle vynálezu antagonistické vlastnosti vůči NKA. V souladu s tím antagonizují alespoň jedno z působení NKA, o kterých je známo, že zahrnují bronchokonstrikci, zvýšenou mikrovaskulární permeabilitu, vasodilataci a aktivaci žírných buněk. V souladu s tím je jedním provedením vynálezu použití sloučeniny obecného vzorce I nebo N-oxidu uvedené sloučeniny obecného vzorce I na piperidinovém atomu dusíku označeném symbolem Δ, nebo farmaceuticky přijatelné soli uvedené sloučeniny obecného vzorce I nebo uvedeného N-oxidu, nebo kvarterní amoniové soli uvedené sloučeniny obecného vzorce I, ve které piperidinový atom dusíku označený symbolem Δ je čtyřvazným amoniovým dusíkem, přičemž čtvrtým zbytkem na tomto atomu dusíku je alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku nebo benzylová skupina, a asociovaným protiiontem je farmaceuticky přijatelný anion, jak jsou definovány výše, při léčení choroby člověka nebo jiného savce, který takové léčení potřebuje, na niž se podílí NKA a je žádoucí antagonizování jeho působení, jako je například při léčení astmatu nebo příbuzných poruch. Kromě toho je dalším provedením vynálezu použití sloučeniny obecného vzorce I nebo N-oxidu uvedené sloučeniny obecného vzorce I na piperidinovém atomu dusíku označeném symbolem Δ, nebo farmaceuticky přijatelné soli uvedené sloučeniny obecného vzorce I nebo uvedeného N-oxidu, nebo kvarterní amoniové soli uvedené sloučeniny obecného vzorce I, ve které piperidinový atom dusíku označený symbolem Δ, nebo farmaceuticky přijatelné soli uvedené sloučeniny obecného vzorce I nebo uvedeného N-oxidu, nebo kvarterní amoniové soli uvedené sloučeniny obecného vzorce I, ve které piperidinový atom dusíku označený symbolem Δ je čtyřvazným amoniovým dusíkem, přičemž čtvrtým zbytkem na

tomto atomu dusíku je alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku nebo benzylová skupina, a asociovaným protiiontem je farmaceuticky přijatelný anion, jak jsou definovány výše, jako farmakologického standardu pro vývoj a standardizaci nových modelů chorob nebo testů pro použití při vývoji nových terapeutických činidel pro léčení chorob na nichž se podílí NKA nebo pro testy pro jejich diagnózu.

Při požití k léčení takové choroby se sloučenina podle vynálezu obecně podává jako vhodný farmaceutický prostředek, který obsahuje sloučeninu obecného vzorce I nebo N-oxid uvedené sloučeniny obecného vzorce I na piperidinovém atomu dusíku označeném symbolem Δ , nebo farmaceuticky přijatelnou sůl uvedené sloučeniny obecného vzorce I nebo uvedeného N-oxidu, nebo kvarterní amoniovou sůl uvedené sloučeniny obecného vzorce I, ve které piperidinový atom dusíku označený symbolem Δ je čtyřvazným amoniiovým dusíkem, přičemž čtvrtým zbytkem na tomto atomu dusíku je alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku nebo benzylová skupina, a asociovaným protiiontem je farmaceuticky přijatelný anion, jak jsou definovány výše, a farmaceuticky přijatelné ředidlo nebo nosič, přičemž je prostředek upraven pro konkrétní vybraný způsob podání. Takový prostředek tvoří další provedení vynálezu. Lze ho získat za použití běžných postupů a nosných a pomocných látek a pojidel, a může být ve formě jedné z řady dávkovacích forem. Mezi takové formy patří například tablety, kapsle, roztoky nebo suspenze pro orální podání, čípky pro rektální podání, sterilní roztoky nebo suspenze pro podání intravenózní nebo intramuskulární infuzí nebo injekcí, aerosoly nebo rozprašovací roztoky nebo suspenze pro podání inhalací nebo prášky společně s farmaceuticky přijatelnými pevnými ředidly jako je laktóza pro podání insuflací.

Pro orální podání lze účelně použít tabletu nebo kapsli obsahující až 250 mg (a typicky 5 až 100 mg) sloučeniny obecného vzorce I. Pro inhalační podání se sloučenina obecného vzorce I podává lidem v denní dávce v rozmezí například 5 až 100 mg, v jedné dávce nebo rozdělená do dvou až čtyř denních dávek. Podobně pro intravenózní nebo intramuskulární injekci nebo infuzi lze účelně použít sterilní roztok nebo suspenzi obsahující až 10 % hmotnost/hmotnost (a typicky 0,05 až 5 % hmotnost/hmotnost) sloučeniny obecného vzorce I.

Dávka sloučeniny obecného vzorce I, která má být podána, se bude nutně měnit v souladu s principy známými v oboru, přičemž se bere v úvahu způsob podání a závažnost onemocnění a velikost a věk léčeného pacienta. Obecně se však sloučenina obecného vzorce I bude podávat teplokrevnému živočichovi, jako je člověk, tak, že obdrží dávku v rozmezí například 0,01 až 25 mg/kg (a obvykle 0,1 až 5 mg/kg). Rozumí se, že obecně lze použít ekvivalentní množství N-oxidu nebo farmaceuticky přijatelné soli nebo kvarterní amoniiové soli sloučeniny obecného vzorce I.

Vynález ilustrují následující příklady, kterými se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje. V těchto příkladech, pokud není uvedeno jinak, platí, že:

- (i) operace se provádějí při teplotě místnosti, tj. při teplotě v rozmezí 18 - 25 °C,
- (ii) organické roztoky se vysušují nad bezvodým síranem sodným, odpařování rozpouštědla se provádí na rotační odparce za sníženého tlaku (600 - 4000 Pa) s teplotou lázně až 60 °C,
- (iii) termín „chromatografie“ označuje velmi rychlou chromatografii (metodou Still) prováděnou na silikagelu Merck Kiesegel (Art 9385 od firmy E. Merck, Darmstadt, SRN), „silikagel s obrácenými fázemi“ označuje aktadecylsilanem (ODA) potažený nosič s průměrem částic 32 - 74 μ m, známý jako „PREP-40-ODS“ (Art 731740-100 od firmy Bodman Chemicals, Aston, Pa, USA), chromatografie na tenké vrstvě (TLC) se provádí na silikagelových deskách GHLF o tloušťce 0,25 mm (Art 21521 od firmy Analtech, Newark, DE, USA),

(iv) průběh reakcí byl obecně sledován pomocí chromatografie na tenké vrstvě a reakční doby jsou uvedeny pouze pro ilustraci,

5 (v) teploty tání nejsou korigovány, uvedené teploty tání jsou hodnoty získané pro materiály připravené jak je popsáno, v případě některých příprav může polymorfismus způsobovat izolaci materiálů s odlišnými teplotami tání,

10 (vi) konečné produkty vykazovaly uspokojivé NMR–spektrum (nukleární magnetická rezonance) a byly při stanovení pomocí chromatografie na tenké vrstvě v podstatě čisté,

(vii) výtěžky jsou uvedeny pouze pro ilustraci a nejde nutně o výtěžky, kterých lze dosáhnout pečlivým provedením postupu, přípravy byly opakovány, pokud je požadováno více materiálu,

15 (viii) pokud jsou uvedeny údaje NMR, jsou ve formě hodnot delta pro hlavní diagnostické protony, uvedených v ppm, vztažených na tetramethylsilan (TMS) jako vnitřní standard, stanovených při 300 MHz za použití deuteriochloroformu jako rozpouštědla, jsou používány běžné zkratky pro tvar signálu, u AB–spektra jsou uváděny přímo pozorované posuny,

20 (ix) chemické symboly mají jejich obvyklý význam,

(x) poměry rozpouštědel jsou uváděny jako poměry objem/objem (v/v), a

25 (xi) měření hmotové spektrometrie (MS) byla prováděna s energií elektronů 70 elektronvoltů způsobem chemické ionizace za použití přímo exponované sondy, obecně jsou uváděny pouze píky, které indukují výchozí hmotu.

Příklady provedení vynálezu

30

Příklad 1

N–[2–(3,4–dichlorfenyl)–4–[4–(2–oxo–1,3–oxazolidin–3–yl)piperidino]butyl]–N–methyl–benzamid–hydrochlorid

35

40 K roztoku 0,600 g 4–(2–oxo–1,3–oxazolidin–3–yl)piperidinu a 0,20 ml kyseliny octové v 8 ml methanolu se přidá 0,823 g N–[2–(3,4–dichlorfenyl)–4–oxobutyl]–N–methylbenzamid ve 4 ml methanolu. Po uplynutí 5 minut se najednou přidá 0,220 g natriumkyanborohydridu ve 4 ml methanolu. Reakční směs se míchá po dobu 3 hodin, poté se naředí vodným hydrogen–uhlíčitanem sodným, míchá se po dobu 30 minut a extrahuje se dichlormethanem. Organické extrakty se vysuší, odpaří a chromatografují za použití směsi dichlormethanu a methanolu s gradientem 98 : 2, 90 : 10 jako elučního činidla. Výsledný materiál se rozpustí v dichlormethanu, vysráží jako hydrochlorid etherickým chlorovodíkem, odpaří a umístí přes noc do vysokého vakua, čímž se získá 0,88 g sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílé pevné látky.

45

Hmotová spektrometrie: $m/z = 504 (M+1)$

Analýza pro $C_{26}H_{31}Cl_2N_3O_3 \cdot 1,20 HCl$:

50

vypočteno: 56,96 % C, 5,92 % H, 7,66 % N;
nalezeno: 57,02 % C, 6,05 % H, 7,62 % N.

Intermediární N–[2–(3,4–dichlorfenyl)–4–oxobutyl]–N–methylbenzamid se připraví následovně.

a. 1-brom-2-(tetrahydropyran-2-yloxy)ethan

5 K mechanicky míchanému roztoku 1 l dihydropyranu a 10,0 g silně kyselého iontoměniče ve 2 l hexanu se v průběhu 1,5 hodiny po kapkách přidá 985 g 2-bromethanolu za chlazení ve vodní lázni pro udržování vnitřní teploty na 35 - 40 °C. Reakční směs se míchá přes noc při teplotě místnosti a poté se chromatografuje 6 l hexanu. Eluát se odpaří, čímž se získá jantarová kapalina, která se destiluje na Vigreuxově koleně o průměru 5 cm, přičemž se izoluje materiál vroucí mezi teplotou 75 - 95 °C (za tlaku 3300 - 4700 Pa). Tento materiál se předestiluje, čímž se získá 10 1195,5 g etheru ve formě olejovité látky vroucí při teplotě 80 - 90 °C (za tlaku 2666 Pa).

NMR: 4,68 (m, 1), 4,01 (m, 1), 3,89 (m, 1), 3,77 (m, 1), 3,52 (m, 3), 1,75 - 1,50 (m, 6)

b. α -[2-(tetrahydropyran-2-yloxy)ethyl]-3,4-dichlorfenylacetonitril

15 K roztoku 218,0 g 55% olejové suspenze natrium hydridu ve 4 l tetrahydrofuranu se při teplotě 10 °C v lázni tvořené směsí ledu a vody v průběhu 45 minut přidá 893,0 g 3,4-dichlorfenylacetonitrilu ve 2 l tetrahydrofuranu a výsledný roztok se míchá po dobu 2 hodin při teplotě místnosti. Směs se ochladí v lázni tvořené směsí ledu a vody a v průběhu 25 minut se přikape 20 1076,0 g 1-brom-2-(tetrahydropyran-2-yloxy)ethanu ve formě čistého oleje. Směs se míchá přes noc při teplotě místnosti a rozdělí se na čtyři díly o objemu 2 litry. Každý díl se naředí 3 l nasyceného chloridu amonného a extrahuje 500 ml etheru. Smíchané organické vrstvy se promyjí vodným chloridem amonným, vysuší a odpaří. Výsledný materiál se chromatografuje za použití směsi hexanu a dichlormethanu s gradientem 100 : 0, 0 : 100 jako elučního činidla, čímž se získá 25 932 g nitrilu ve formě olejovité látky.

NMR: 7,47 (m, 4), 7,20 (m, 2), 4,57 (m, 2), 4,08 (m, 2), 3,85 (m, 4), 3,54 (m, 3), 3,37 (m, 1), 2,15 (m, 4), 1,77 (m, 4), 1,56 (m, 8)

c. 2-(3,4-dichlorfenyl)-4-(tetrahydropyran-2-yloxy)butylamin

30 K roztoku 128,3 g výše uvedeného nitrilu v 1,1 l 95% ethanolu a 550 ml koncentrovaného hydroxidu amonného se přidá 25,0 g Raney-niklu. Směs se hydrogenuje v atmosféře vodíku při přetlaku 360 kPa po dobu 1,5 dne. Směs se zfiltruje přes vrstvu křemeliny pro odstranění 35 katalyzátoru a výsledný filtrát se odpaří. Výsledný materiál se chromatografuje za použití směsi dichlormethanu a methanolu s gradientem 100 : 0, 95 : 5 jako elučního činidla, čímž se získá 91 g aminu ve formě olejovité látky.

40 NMR: 7,40 (s, 1), 7,38 (s, 1), 7,32 (d, 1, J = 2,1), 7,28 (d, 1, J = 2,0), 7,07 (dd, 1, J = 2,1, 4,9), 7,04 (dd, 1, J = 2,1, 4,9), 4,50 (m, 1), 4,43 (m, 1), 3,70 (m, 4), 3,45 (m, 2), 3,27 (m, 1), 3,17 (m, 1), 2,97 - 2,75 (m, 6), 2,00 (m, 2), 1,82 - 1,66 (m, 6), 1,53 (m, 8), 1,18 (široký s, 4)

Hmotová spektrometrie: m/z = 318 (M+1)

d. N-[2-(3,4-dichlorfenyl)-4-(tetrahydropyran-2-yloxy)butyl]benzamid

45 K roztoku 2,5 g výše uvedeného aminu ve 35 ml dichlormethanu se přidá 1,1 ml triethylaminu a 1,85 g anhydridu kyseliny benzoové a výsledný roztok se míchá po dobu 45 minut. Směs se promyje 0,2N kyselinou chlorovodíkovou, 1N hydroxidem sodným a vodou, vysuší se a odpaří, 50 čímž se získá 3,3 g amidu ve formě olejovité látky.

NMR: 7,63 (m, 4), 7,46 (m, 2), 7,37 (m, 8), 7,09 (m, 2), 6,22 (m, 2), 4,50 (m, 1), 4,43 (m, 1), 3,8 (m, 5), 3,63 (m, 1), 3,5 (m, 4), 3,36 (m, 1), 3,23 (m, 1), 3,11 (m, 2), 2,06 (m, 2), 1,90 - 1,77 (m, 4), 1,68 (m, 2), 1,51 (m, 8)

5 Hmotová spektrometrie: $m/z = 338 [(M+1)\text{-tetrahydropyranyl}]$

e. N-[2-(3,4-dichlorfenyl)-4-(tetrahydropyran-2-yloxy)butyl]-N-methylbenzamid

10 K roztoku 3,3 g výše uvedeného amidu ve 20 ml dimethylsulfoxidu se přidá 1,6 g práškového hydroxidu draselného, a poté po uplynutí 15 minut 1,0 ml jodmethanu. Po uplynutí 1 hodiny se směs naředí vodou a extrahuje dichlormethanem. Smíchané organické extrakty se vysuší a odpaří, čímž se získá 3,1 g amidu ve formě olejovité látky.

Hmotová spektrometrie: $m/z = 352 [(M+1)\text{-tetrahydropyranyl}]$

15

f. N-[2-(3,4-dichlorfenyl)-4-hydroxybutyl]-N-methylbenzamid

20 K roztoku 10,5 g výše uvedeného amidu ve 100 ml tetrahydrofuranu se přidá 50 ml 6N kyseliny chlorovodíkové a výsledný roztok se míchá přes noc. Směs se neutralizuje 10N hydroxidem sodným, naředí se vodou a extrahuje dichlormethanem. Organická vrstva se vysuší a odpaří. Výsledná žlutá pevná látka se suspenduje v etheru a zfiltruje, čímž se získá 8,4 g alkoholu ve formě bílé pevné látky.

Hmotová spektrometrie: $m/z = 352 (M+1)$

25

g. N-[2-(3,4-dichlorfenyl)-4-oxobutyl]-N-methylbenzamid

30 K roztoku 2,6 ml oxalylchloridu v 60 ml dichlormethanu se při teplotě $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ přidá 4,2 ml dimethylsulfoxidu ve 30 ml dichlormethanu a poté 8,3 g výše uvedeného alkoholu v 6 ml dimethylsulfoxidu a 30 ml dichlormethanu. Výsledný roztok se míchá po dobu 30 minut a přidá se 16,4 ml triethylaminu. Směs se nechá ohřát na teplotu místnosti, naředí se dichlormethanem, promyje se 1N kyselinou chlorovodíkovou, nasyceným vodným hydrogenuhličitanem sodným a vodou, vysuší se a odpaří. Výsledná žlutá pevná látka se suspenduje v etheru a zfiltruje, čímž se získá 6,4 g aldehydu ve formě bílé pevné látky.

35

Hmotová spektrometrie: $m/z = 350 (M+1)$

Intermediární 4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)piperidin se připraví následovně.

40 h. 1-benzyloxykarbonyl-4-(2-hydroxyethylamino)piperidin

45 K roztoku 1,3 ml ethanolaminu a 1,2 ml kyseliny octové ve 20 ml methanolu se přidá 2,5 g 1-benzyloxykarbonyl-4-oxo-piperidinu v 7,0 ml methanolu. Po uplynutí 5 minut se najednou přidá 1,35 g natriumkyanborohydridu v 6 ml methanolu. Reakční směs se míchá přes noc, poté se naředí vodným hydrogenuhličitanem sodným, míchá se po dobu 30 minut a extrahuje dichlormethanem. Smíchané organické extrakty se odpaří, rozpustí v 1N kyselině chlorovodíkové a promyjí dichlormethanem. Vodná fáze se zalkalizuje 1N hydroxidem sodným a extrahuje se dichlormethanem. Extrakty se vysuší a odpaří, čímž se získá 1,7 g aminoalkoholu ve formě olejovité látky.

50

NMR (perdeuteromethanol): 7,34 (m, 5), 5,10 (s, 2), 4,13 (m, 2), 3,64 (m, 2), 2,86 (m, 2), 2,73 (m, 2), 2,67 (m, 1), 1,90 (m, 2), 1,25 (m, 2)

Hmotová spektrometrie: $m/z = 279$ ($M+1$)

i. 1-benzyloxykarbonyl-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)piperidin

- 5 Roztok 1,7 g výše uvedeného aminoalkoholu a 2,4 g 1,1'-karbonyldiimidazolu ve 30 ml chloroformu se zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu 6 hodin. Reakční směs se naředí dichlormethanem a promyje se 1N hydroxidem sodným a vodou. Izolovaná organická fáze se vysuší a odpaří, čímž se získá 1,9 g oxazolidin-3-ylpiperidinu ve formě viskózní olejovité látky.
- 10 NMR: 7,35 (m, 5), 5,13 (s, 2), 4,34 (m, 4), 3,89 (m, 1), 3,49 (m, 2), 2,86 (m, 2), 1,78 (m, 2), 1,58 (m, 2)

Hmotová spektrometrie: $m/z = 305$ ($M+1$)

- 15 j. 4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)piperidin

Roztok 1,85 g výše uvedeného oxazolidin-3-ylpiperidinu a 0,340 g 20% hydroxidu palladia na uhlí ve 30 ml ethanolu se míchá přes noc za přetlaku vodíku 100 kPa. Reakční směs se zfiltruje přes vrstvu křemeliny a filtrát se odpaří, čímž se získá 0,950 g sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílé pevné látky.

NRM (perdeuteromethanol): 4,35 (m, 2), 3,75 (m, 1), 3,62 (m, 2), 3,20 (m, 2), 2,76 (m, 2), 1,76 (m, 4)

- 25 Hmotová spektrometrie: $m/z = 171$ ($M+1$)

Příklad 2

- 30 (S)-N-[2-(3,4-dichlorfenyl)-4-[4-(2-oxoperhydro-1,3-oxazin-3-yl)piperidino]butyl]-N-methylbenzamid-hydrochlorid

Za použití postupu uvedeného v příkladu 1, s nahrazením 4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)piperidinu 4-(2-oxoperhydro-1,3-oxazin-3-yl)piperidinem a N-[2-(3,4-dichlorfenyl)-4-oxobutyl]-N-methylbenzamid jeho (S)-enantiomerem se získá sloučenina uvedená v názvu ve formě bílé pevné látky.

Hmotová spektrometrie: $m/z = 518$ ($M+1$)

- 40 Analýza pro $C_{27}H_{33}Cl_2N_3O_3 \cdot 1,55 HCl \cdot 0,20 (C_2H_5)_2O$:

vypočteno: 56,61 % C, 6,24 % H, 7,12 % N;
nalezeno: 56,54 % C, 6,60 % H, 7,38 % N.

- 45 (S)-N-[2-(3,4-dichlorfenyl)-4-oxobutyl]-N-methylbenzamid se připraví následovně.

a. 2-(3,4-dichlorfenyl)-4-hydroxybutylamin

- 50 K mechanicky míchanému roztoku 550 g 2-(3,4-dichlorfenyl)-4-(tetrahydropyran-2-yloxy)-butylaminu ve 3300 ml methanolu se přidá najednou 352 ml 6,0N kyseliny chlorovodíkové, což má za následek mírné zvýšení teploty. Reakční směs se míchá po dobu 3 hodin, poté se odpaří a zbytek se naředí vodou na objem 3 l. Tento roztok se extrahuje dvakrát 500 ml etheru, zalkalizuje se 100 g pelet hydroxidu sodného a extrahuje čtyřikrát 500 ml ethylacetátu. Smíchané

ethylacetátové extrakty se promyjí 800 ml nasyceného chloridu sodného, vysuší a odpaří, čímž se získá 367 g alkoholu ve formě jantarové olejovité látky, která ve vysokém vakuu tuhne.

5 NMR: 7,39 (d, 1, $J = 8,2$), 7,28 (d, 1, $J = 2,0$), 7,04 (dd, 1, $J = 8,2, 2,0$), 3,65 (m, 1), 3,50 (m, 1), 2,90 (m, 2), 2,71 (m, 1), 2,25 (m, 2), 1,86 (m, 2)

b. (S)-2-(3,4-dichlorfenyl)-4-hydroxybutylamin

10 K mechanicky míchanému roztoku 222 g D-vinné kyseliny ve 4 l methanolu za varu pod zpětným chladičem se najednou přidá 342 g výše uvedeného aminoalkoholu ve 2 l teplého methanolu a vypláchne se dalším 1 l methanolu. Směs se zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Před dosažením teploty varu se začnou tvořit krystaly. Po 1,5 hodině za varu pod zpětným chladičem se roztok postupně ochladí na teplotu místnosti a míchá se po dobu 3 dnů. První část soli kyseliny vinné se izoluje podtlakovou filtrací a vysuší se ve vakuové troubě při teplotě 15 60 °C, čímž se získá 232 g produktu. Tento materiál se vyjme 13,5 l vroucího methanolu a zahřívá se k varu pod zpětným chladičem po dobu 1 hodiny, přičemž se nechá oddestilovat 1 l methanolu. Směs se nechá postupně ochladit na teplotu místnosti a míchá se po dobu 4 dnů. První část krystalů se izoluje podtlakovou filtrací a vysuší se, čímž se získá 178,8 g pevné látky. Methanolický filtrát se odpaří na objem přibližně 3 l. Výsledná suspenze se znovu zahřívá k varu 20 pod zpětným chladičem, čímž se získá čirý roztok, který se nechá za míchání postupně ochladit na teplotu místnosti. Izoluje se druhá část krystalů (43,8 g). Smíchané části opticky rozštěpeného vinanu aminoalkoholu (o hmotnosti 222,6 g) se vyjmou 1,5 l 1,0N hydroxidu sodného a extrahují čtyřikrát 500 ml dichlormethanu. Smíchané organické extrakty se promyjí roztokem chloridu sodného, vysuší a odpaří, čímž se získá 135,4 g opticky obohaceného aminoalkoholu ve formě 25 špinavě bílé pevné látky o teplotě tání 80 - 2 °C.

NMR (perdeuteromethanol): 7,47 (d, 1, $J = 8,3$), 7,42 (d, 1, $J = 2,1$), 7,17 (dd, 1, $J = 8,2, 2,1$), 3,47 (m, 1), 3,34 (m, 1), 2,83 (m, 3), 1,92 (m, 1), 1,74 (m, 1)

30 Hmotová spektrometrie: $m/z = 324 (M+1)$

c. ethyl-(S)-N-[2-(3,4-dichlorfenyl)-4-hydroxybutyl]karbamát

35 K mechanicky míchanému roztoku 50,0 g výše uvedeného aminoalkoholu a 24,9 g triethylaminu v 600 ml dichlormethanu chlazenému na teplotu -30 °C se v průběhu 20 minut po kapkách přidá 25,5 g ethyl-chlorformiátu. Vnitřní teplota se v průběhu přidávání udržuje na -20 až -25 °C. Reakční směs se poté nechá v průběhu 4 hodin postupně ohřát na teplotu místnosti a promyje se 1N kyselinou chlorovodíkovou, nasyceným vodným hydrogenuhličitanem sodným a nasyceným vodným chloridem sodným. Oddělená dichlormethanová fáze se vysuší a odpaří, čímž se získá 40 65,3 g karbamátu ve formě žluté olejovité látky.

NMR (perdeuteromethanol): 7,44 (d, 1, $J = 8,3$), 7,38 (d, 1, $J = 2,1$), 7,15 (dd, 1, $J = 8,3, 2,1$), 3,99 (q, 2, $J = 7,1$), 3,45 (m, 1), 3,29 (m, 3), 2,97 (m, 1), 1,92 (m, 1), 1,75 (m, 1), 1,16 (t, 3, $J = 7,1$)

45 Hmotová spektrometrie: $m/z = 306 (M+1)$

d. (S)-N-methyl-2-(3,4-dichlorfenyl)-4-hydroxybutylamin

50 K mechanicky míchané suspenzi 16,0 g lithiualuminiumhydridu ve 200 ml tetrahydrofuranu se v průběhu 30 minut po kapkách přidá 65,3 g výše uvedeného karbamátu v 500 ml tetrahydrofuranu. Vnitřní teplota se v průběhu přidávání zvýší na 45 °C. Reakční směs se zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu 1 hodiny, poté se ochladí na teplotu místnosti a míchá se

přes noc. Směs se ochladí v ledové lázni a v průběhu 45 minut se po kapkách přidá 50 ml nasyceného vodného síranu sodného. Směs se míchá po dobu další hodiny a poté se přidá 50 g pevného bezvodého síranu sodného. Směs se míchá po dobu 30 minut, poté se zfiltruje přes vrstvu křemeliny a filtrát se odpaří, čímž se získá 52,9 g methylaminu ve formě žluté olejovité látky.

NMR: 7,37 (d, 1, $J = 8,2$), 7,27 (d, 1, $J = 2,0$), 7,01 (dd, 1, $J = 8,2, 2,1$), 3,69 (m, 1), 3,53 (m, 1), 3,40 (m, 2), 2,76 (m, 3), 2,45 (m, 3), 1,89 (m, 2)

Hmotová spektrometrie: $m/z = 248 (M+1)$

e. (S)-N-[2-(3,4-dichlorfenyl)-4-hydroxybutyl]-N-methylbenzamid

K mechanicky míchanému roztoku 52,9 g výše uvedeného aminu a 54,0 g triethylaminu v 1 l dichlormethanu chlazenému v ledové lázni pro udržování vnitřní teploty 5 - 8 °C se v průběhu 45 minut po kapkách přidá 31,5 g benzoylchloridu ve 200 ml dichlormethanu. Reakční směs se míchá po dobu 3 hodin při teplotě místnosti a poté se promyje 1N kyselinou chlorovodíkovou a roztokem chloridu sodného. Oddělená dichlormethanová vrstva se odpaří, čímž se získá žlutá olejovitá látka, která se chromatografuje za použití směsi dichlormethanu a methanolu s gradientem 100 : 0, 95 : 5 jako elučního činidla, čímž se získá 65,6 g benzamidu ve formě bílé pevné látky o teplotě tání 123 - 5 °C.

Hmotová spektrometrie: $m/z = 352 (M+1)$

$[a]_D = -18,3^\circ$ ($c = 2,46$, v methanolu)

f. (S)-N-[2-(3,4-dichlofenyl)-4-oxobutyl]-N-methylbenzamid

Do roztoku 18,6 g Dess-Martinova perjodinanu a 4,5 ml terc.butanolu ve 150 ml dichlormethanu se hadičkou zavede 12,9 g výše uvedeného alkoholu ve 150 ml dichlormethanu. Reakční směs se míchá po dobu 5 minut, poté se naředí 600 ml etheru a roztokem 19,7 g hydrogenuhličitanu sodného a 64,5 g pentahydrátu thiosíranu sodného v 825 ml vody. Dvoufázový systém se intenzivně míchá až se obě vrstvy vyčerí (přibližně po dobu 30 minut). Oddělená organická vrstva se promyje nasyceným vodným hydrogenuhličitanem sodným, vysuší a odpaří. Surový materiál se chromatografuje za použití směsi dichlormethanu a ethanu v poměru 1 : 1 jako elučního činidla, čímž se získá vysrážením a filtrací z etheru 9,7 g bílé pevné látky.

Hmotová spektrometrie: $m/z = 350 (M+1)$

Intermediární 4-(2-oxoperhydro-1,3-oxazin-3-yl)piperidin se připraví následovně.

g. 1-benzyloxykarbonyl-4-(3-hydroxypropylamino)piperidin

Za použití postupu z příkladu 1H s nahrazením ethanolaminu 3-amino-1-propanolem se získá aminopiperidin ve formě olejovité látky.

NMR (perdeuteromethanol): 7,35 (m, 5), 5,10 (s, 2), 4,12 (m, 2), 3,62 (t, 2, $J = 6,2$), 2,86 (m, 2), 2,71 (m, 2), 2,65 (m, 1), 1,90 (m, 2), 1,71 (m, 2), 1,24 (m, 2)

Hmotová spektrometrie: $m/z = 293 (M+1)$

h. 1-benzyloxykarbonyl-4-(2-oxoperhydro-1,3-oxazin-3-yl)-piperidin

Za použití postupu z příkladu 1i s nahrazením 1-benzyloxykarbonyl-4-(2-hydroxyethylamino)-piperidinu 1-benzyloxykarbonyl-4-(3-hydroxypropylamino)piperidinem se získá oxazin-3-ylpiperidin ve formě olejovité látky.

NMR (perdeuteromethanol): 7,35 (m, 5), 5,11 (s, 2), 4,22 (m, 5), 3,24 (m, 2), 2,88 (m, 2), 1,99 (m, 2), 1,69 (m, 4)

10 Hmotová spektrometrie: $m/z = 319$ (M+1)

i. 4-(2-oxoperhydro-1,3-oxazin-3-yl)piperidin

15 Za použití postupu z příkladu 1j s nahrazením 1-benzyloxykarbonyl-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)piperidinu 1-benzyloxykarbonyl-4-(2-oxoperhydro-1,3-oxazin-3-yl)piperidinem se získá piperidin bez chránicí skupiny ve formě amorfni bílé pevné látky.

NMR (perdeuteromethanol): 4,24 (m, 2), 4,12 (m, 1), 3,32 (m, 2), 3,22 (m, 2), 2,78 (m, 1), 2,03 (m, 2), 1,79 (m, 4)

20 Hmotová spektrometrie: $m/z = 185$ (M+1)

Příklad 3

25 (S)-N-[2-(3,4-dichlorfenyl)-4-[4-(2-oxoimidazolidin-1-yl)piperidino]butyl]-N-methylbenzamid-hydrochlorid

30 Míchaný roztok 0,356 g (S)-N-[4-[4-(2-aminoethylamino)piperidino]-2-(3,4-dichlorfenyl)-butyl]-N-methylbenzamid a 0,157 g 1,1'-karbonyldiimidazolu v 6 ml chloroformu se zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu 2 hodin. Reakční směs se naředí dichlormethanem, promyje se vodným hydrogenuhličitanem sodným, vysuší se, odpaří a chromatografuje za použití směsi dichlormethanu a methanolu s gradientem 98 : 2, 90 : 10 jako elučního činidla. Výsledný materiál se rozpustí v dichlormethanu, vysráží se ve formě hydrochloridu etherickým chloro-

35 vodíkem, odpaří se a umístí se přes noc do vysokého vakua, čímž se získá 0,244 g sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílé pevné látky.

Hmotová spektrometrie: $m/z = 503$ (M+1)

40 Analýza pro $C_{26}H_{32}Cl_2N_4O_2 \cdot 1,70 NHCl \cdot 0,20 (C_2H_5)_2O$:

vypočteno: 55,47 % C, 6,20 % H, 9,65 % N;

nalezeno: 55,47 % C, 6,35 % H, 9,44 % N.

45 Intermediární (S)-N-[4-[4-(2-aminoethylamino)piperidino]-2-(3,4-dichlorfenyl)butyl]-N-methylbenzamid se připraví následovně.

a. 1-benzyloxykarbonyl-4-(2-aminoethylamino)piperidin

50 K míchanému roztoku 5,2 ml ethylendiaminu a 8,8 ml kyseliny octové v 72 ml methanolu se přidá 12,0 g 1-benzyloxykarbonyl-4-oxopiperidinu v 72 ml methanolu. Po uplynutí 15 minut se najednou přidá 9,7 g natriumkyanborohydridu v 72 ml methanolu. Reakční směs se míchá přes noc, poté se odpaří a zbytek se rozpustí ve 100 ml 1N kyseliny chlorovodíkové. Po kapkách se

přidává koncentrovaná kyselina chlorovodíková a v míchání se pokračuje až se přestane vyvíjet plyn. Kyselá vodná směs se promyje dichlormethanem, zalkalizuje se na pH 10 10N hydroxidem sodným a extrahuje se dichlormethanem. Dichlormethanové extrakty se vysuší a odpaří, čímž se získá 7,5 g diaminu ve formě viskózní olejovité látky.

5

NMR (perdeuteromethanol): 7,35 (m, 5), 5,10 (s, 2), 4,12 (m, 2), 2,89 (m, 2), 2,70 (m, 5), 1,90 (m, 2), 1,24 (m, 2)

Hmotová spektrometrie: $m/z = 278$ (M+1)

10

b. 1-benzyloxykarbonyl-4-[(2,2,2-trifluoracetyl)[2-(2,2,2-trifluoracetylamino)ethyl]amino]-piperidin

15

K roztoku 7,5 g výše uvedeného diaminu v 90 ml chloroformu se přidá 10,5 ml anhydridu kyseliny trifluorctové. Reakční směs se míchá přes noc, poté se ochladí na teplotu 0 °C a přikape se 8,3 ml triethylaminu. Po uplynutí 1 hodiny se směs naředí dichlormethanem, promyje se 1N kyselinou chlorovodíkovou a vodným hydrogenuhlíčanem sodným, vysuší se, odpaří a chromatografuje za použití směsi dichlormethanu a methanolu v poměru 98 : 2 jako elučního činidla, čímž se získá 8,9 g trifluoracetylovaného piperidinu ve formě bílé pěnovité látky.

20

NMR (perdeuteromethanol): 7,35 (m, 5), 5,12 (s, 2), 4,28 (m, 2), 3,95 (m, 1), 3,48 (m, 4), 2,90 (m, 2), 1,78 (m, 4)

25

Hmotová spektrometrie: $m/z = 470$ (M+1)

c. 4-[(2,2,2-trifluoracetyl)[2-(2,2,2-trifluoracetylamino)ethyl]amino]piperidin

30

Za použití postupu z příkladu 1j, s nahrazením 1-benzyloxykarbonyl-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)piperidinu 1-benzyloxykarbonyl-4-[(2,2,2-trifluoracetyl)[2-(2,2,2-trifluoracetylamino)ethyl]amino]piperidinem se získá piperidin zbavený chránicí skupiny v poloze 1 ve formě žluté olejovité látky.

35

NMR (perdeuteromethanol): 3,84 (m, 1), 3,51 (m, 4), 3,12 (m, 2), 2,61 (m, 2), 1,74 (m, 4)

Hmotová spektrometrie: $m/z = 336$ (M+1)

40

d. (S)-N-[2-(3,4-dichlorfenyl)-4-[4-[(2,2,2-trifluoracetyl)[2-(2,2,2-trifluoracetylamino)ethyl]amino]piperidino]butyl]-N-methylbenzamid

Za použití postupu z příkladu 1, s nahrazením 4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)piperidinu 4-[(2,2,2-trifluoracetyl)[2-(2,2,2-trifluoracetylamino)ethyl]amino]piperidinem a N-[2-(3,4-dichlorfenyl)-4-oxobutyl]-N-methylbenzamid jeho (S)-enantiomerem se získá N-methylbenzamid ve formě viskózní olejovité látky.

45

Hmotová spektrometrie: $m/z = 669$ (M+1)

e. (S)-N-[4-[4-(2-aminoethylamino)piperidino]-2-(3,4-dichlorfenyl)butyl]-N-methylbenzamid

50

Roztok 2,5 g surového produktu z příkladu 3d v 8,5 ml 20% vodného hydroxidu draselného a 11 ml methanolu se míchá po dobu 1 hodiny. Reakční směs se okyselí na pH 2 1N kyselinou chlorovodíkovou a promyje se třikrát dichlormethanem. Vodná fáze se poté zalkalizuje na pH 10

10N hydroxidem sodným a extrahuje se dichlormethanem. Extrakty se vysuší a odpaří, čímž se získá 1,8 g diaminu ve formě viskózní olejovité látky.

Hmotová spektrometrie: $m/z = 477 (M+1)$

Příklad 4

(S)-N-[2-(3,4-dichlorfenyl)-4-[4-(2-thioxoimidazolidin-1-yl)piperidino]butyl]-N-methylbenzamid-hydrochlorid

Za použití postupu z příkladu 3, s nahrazením 1,1'-karbonyldiimidazolu 1,1'-thiokarbonyldi-2(1H)-pyridonem a s mícháním při teplotě místnosti po dobu 1,5 hodiny místo zahřívání k varu po zpětném chladičem se získá sloučenina uvedená v názvu ve formě bílé pevné látky.

Hmotová spektrometrie: $m/z = 519 (M+1)$

Analýza pro $C_{26}H_{32}Cl_2N_4OS \cdot 1,70 HCl \cdot 0,10 (C_2H_5)_2O$:

vypočteno: 53,84 % C, 5,93 % H, 9,51 % N;
nalezeno: 53,89 % C, 5,89 % H, 9,48 % N.

Příklad 5

(S)-N-[2-(3,4-dichlorfenyl)-4-[4-(2-oxoperhydropyrimidin-1-yl)piperidino]butyl]-N-methylbenzamid

Za použití postupu z příkladu 3, s nahrazením (S)-N-[4-[4-(2-aminoethylamino)piperidino]-2-(3,4-dichlorfenyl)butyl]-N-methylbenzamid (S)-N-[4-[4-(3-aminopropylamino)piperidino]-2-(3,4-dichlorfenyl)butyl]-N-methylbenzamidem se získá sloučenina uvedená v názvu ve formě bílé pevné látky.

Hmotová spektrometrie: $m/z = 517 (M+1)$

Analýza pro $C_{27}H_{34}Cl_2N_4O_2 \cdot 2,60 HCl \cdot 0,13 (C_2H_5)_2O$:

vypočteno: 53,14 % C, 6,14 % H, 9,00 % N;
nalezeno: 53,14 % C, 6,31 % H, 9,16 % N.

Intermediární (S)-N-[4-[4-(3-aminopropylamin)piperidino]-2-(3,4-dichlorfenyl)butyl]-N-methylbenzamid se připraví následovně.

a. 1-benzyloxykarbonyl-4-(3-aminopropylamino)piperidin

Za použití postupu z příkladu 3a, s nahrazením ethylendiaminu 1,3-diaminopropanem se získá piperidin ve formě viskózní olejovité látky.

Hmotová spektrometrie: $m/z = 292 (M+1)$

NMR (perdeuteromethanol): 7,34 (m, 5), 5,10 (s, 2), 4,13 (m, 2), 2,86 (m, 2), 2,65 (m, 5), 1,90 (m, 2), 1,65 (m, 2), 1,23 (m, 2)

Hmotová spektrometrie: $m/z = 278$ ($M+1$)

b. 1-benzyloxykarbonyl-4-[(2,2,2-trifluoracetyl)[3-(2,2,2-trifluoracetylamino)propyl]amino]-piperidin

Za použití postupu z příkladu 3b, s nahrazením 1-benzyloxykarbonyl-4-(2-aminoethylamino)-piperidinu 1-benzyloxykarbonyl-4-(3-aminopropylamino)piperidinem a s přidáním triethylaminu k roztoku před přidáním anhydridu kyseliny trifluoroctové při teplotě 0 °C se získá trifluoracetylovaný piperidin ve formě viskózní olejovité látky.

NMR: 7,36 (m, 5), 5,14 (s, 2), 4,35 (m, 2), 3,93 (m, 1), 3,35 (m, 4), 2,83 (m, 2), 1,87 - 1,74 (m, 6)

Hmotová spektrometrie: $m/z = 484$ ($M+1$)

c. 4-[(2,2,2-trifluoracetyl)[3-(2,2,2-trifluoracetylamino)propyl]amino]piperidin

Za použití postupu z příkladu 1j, s nahrazením 1-benzyloxykarbonyl-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)piperidinu 1-benzyloxykarbonyl-4-[2,2,2-trifluoracetyl][3-(2,2,2-trifluoracetylamino)propyl]amino]piperidinem se získá piperidin zbavený chránicí skupiny v poloze 1 ve formě viskózní olejovité látky.

NMR (perdeuteromethanol): 4,39 (m, 1), 3,98 (m, 1), 3,30 (m, 3), 2,95 (m, 1), 2,82 (m, 1), 2,65 (m, 2), 2,01 (m, 2), 1,75 (m, 2), 1,32 (m, 2)

Hmotová spektrometrie: $m/z = 350$ ($M+1$)

d. (S)-N-[2-(3,4-dichlorfenyl)-4-[4-[(2,2,2-trifluoracetyl)[3-(2,2,2-trifluoracetylamino)propyl]amino]piperidino]butyl]-N-methylbenzamid

Za použití postupu z příkladu 1, s nahrazením 4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)piperidinu 4-[(2,2,2-trifluoracetyl)[3-(2,2,2-trifluoracetylamino)propyl]amino]piperidinem a N-[2-(3,4-dichlorfenyl)-4-oxobutyl]-N-methylbenzamid jeho (S)-enantiomerem se získá N-methylbenzamid.

Hmotová spektrometrie: $m/z = 683$ ($M+1$)

e. (S)-N-[4-[4-(3-aminopropylamino)piperidino]-2-(3,4-dichlorfenyl)butyl]-N-methylbenzamid

Za použití postupu z příkladu 3e, s nahrazením (S)-N-[2-(3,4-dichlorfenyl)-4-[4-[(2,2,2-trifluoracetyl)[2-(2,2,2-trifluoracetylamino)ethyl]amino]piperidino]butyl]-N-methylbenzamid (S)-N-[2-(3,4-dichlorfenyl)-4-[4-[(2,2,2-trifluoracetyl)[3-(2,2,2-trifluoracetylamino)propyl]amino]piperidino]butyl]-N-methylbenzamidem se získá diamin ve formě viskózní olejovité látky.

Hmotová spektrometrie: $m/z = 491$ ($M+1$)

Příklad 6

(S)-N-[2-(3,4-dichlorfenyl)-4-[4-(2-thioxoperhydropyrimidin-1-yl)piperidino]butyl]-N-methylbenzamid-hydrochlorid

- 5 Za použití postupu z příkladu 3, s nahrazením 1,1'-karbonyldiimidazolu 1,1'-thiokarbonyldiimidazolem, nahrazením (S)-N-[4-[4-(2-aminoethylamino)piperidino]-2-(3,4-dichlorfenyl)-butyl]-N-methylbenzamid (S)-N-[4-[4-(3-aminopropylamino)piperidino]-2-(3,4-dichlorfenyl)butyl]-N-methylbenzamidem a s mícháním přes noc při teplotě místnosti zahřívání k varu
10 pod zpětným chladičem se získá sloučenina uvedená v názvu ve formě bílé pevné látky.

Hmotová spektrometrie: $m/z = 517 (M+1)$

Analýza pro $C_{27}H_{34}Cl_2N_4OS \cdot 2,30 HCl \cdot 0,10 (C_2H_5)_2O$:

- 15 vypočteno: 52,67 % C, 6,01 % H, 8,96 % N;
nalezeno: 52,57 % C, 6,11 % H, 8,84 % N.

20 Příklad 7

(S)-N-[2-(3,4-dichlorfenyl)-4-[4-(3-methyl-2-thioxoperhydropyrimidin-1-yl)piperidino]-butyl]-N-methylbenzamid-hydrochlorid

- 25 Za použití postupu uvedeného v příkladu 1, s nahrazením 4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)piperidinu 4-(3-methyl-2-thioxoperhydropyrimidin-1-yl)piperidinem a N-[2-(3,4-dichlorfenyl)-4-oxobutyl]-N-methylbenzamid jeho (S)-enantiomerem se získá sloučenina uvedená v názvu ve formě bílé pevné látky.

- 30 Hmotová spektrometrie: $m/z = 547 (M+1)$

Analýza pro $C_{28}H_{36}Cl_2N_4OS \cdot 1,70 HCl \cdot 0,10 (C_2H_5)_2O$:

- vypočteno: 55,28 % C, 6,32 % H, 9,08 % N;
35 nalezeno: 55,21 % C, 6,37 % H, 8,88 % N.

Intermediární 4-(3-methyl-2-thioxoperhydropyrimidin-1-yl)piperidin se připraví následovně.

a. 1-benzyloxykarbonyl-4-(3-methylaminopropylamino)piperidin

- 40 Za použití postupu z příkladu 3a, s nahrazením ethylendiaminu N-methyl-1,3-propandiaminem se získá sloučenina uvedená v názvu ve formě viskózní olejovité látky.

Hmotová spektrometrie: $m/z = 306 (M+1)$

- 45 NMR (perdeuteromethanol): 7,34 (m, 5), 5,10 (s, 2), 4,13 (m, 2), 2,86 (m, 2), 2,70 (m, 5), 2,47 (s, 3), 1,91 (m, 2), 1,73 (m, 2), 1,24 (m, 2)

b. 1-benzyloxykarbonyl-4-(3-methyl-2-thioxoperhydropyrimidin-1-yl)piperidin

- 50 Roztok 3,0 g výše uvedeného diaminu a 1,9 g 1,1'-thiokarbonyldiimidazolu v 70 ml chloroformu se zahřívá k varu od zpětným chladičem po dobu 1,5 hodiny a míchá se přes noc při teplotě místnosti. Reakční směs se naředí dichlormethanem a promyje se postupně vodou, 1N kyselinou

chlorovodíkovou a vodným hydrogenuhličitanem sodným. Oddělená organická fáze se vysuší odpaří a chromatografuje za použití směsi dichlormethanu a etheru v poměru 80 : 20 jako elučního činidla, čímž se získá 1,4 g thiomocoviny ve formě bílé pevné látky.

5 Hmotová spektrometrie: $m/z = 348 (M+1)$

NMR (perdeuteromethanol): 7,35 (m, 5), 5,66 (m, 1), 5,11 (s, 2), 4,24 (m, 2), 3,35 (m, 5), 3,22 (m, 2), 2,88 (m, 2), 1,92 (m, 2), 1,72 - 1,55 (m, 4)

10 c. 4-(3-methyl-2-thioxoperhydropyrimidin-1-yl)piperidin

K roztoku 1,4 g výše uvedeného piperidinu a 1,4 ml anisolu ve 20 ml dichlormethanu se při teplotě 0 °C přidá 2,0 ml kyseliny trifluormethansulfonové. Reakční směs se míchá po dobu 2 hodin, poté se odpaří, rozpustí se v methanolu, nechá se projít přes sloupec slabě bazického iontoměniče, odpaří se a chromatografuje za použití směsi dichlormethanu a methanolu s gradientem 98 : 2, 90 : 10 jako elučního činidla. Výsledný materiál se rozpustí v zředěné vodné kyselině chlorovodíkové, extrahuje se dichlormethanem (který se odstraní) a zalkalizuje hydroxidem sodným. Vodná fáze se poté extrahuje dichlormethanem a odpaří, čímž se získá 0,75 g piperidinu ve formě bílé pevné látky.

20 Hmotová spektrometrie: $m/z = 214 (M+1)$ //

NMR (perdeuteromethanol): 5,53 (m, 1), 3,36 (m, 5), 3,29 (m, 2), 3,08 (m, 2), 2,64 (m, 2), 1,94 (m, 2), 1,72 - 1,53 (m, 4)

25

Příklad 8

30 (S)-N-[2-(3,4-dichlorfenyl)-4-[4-(2-oxo-1,3-perhydrodiazepin-1-yl)piperidino]butyl]-N-methylbenzamid-dihydrochlorid

Za použití postupu uvedeného v příkladu 1, s nahrazením 4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)-piperidinu 4-(2-oxo-1,3-perhydrodiazepin-1-yl)piperidin a N-[2-(3,4-dichlorfenyl)-4-oxo-butyl]-N-methylbenzamid (S)-N-[2-(3,4-dichlorfenyl)-4-oxobutyl]-N-methylbenzamidem se získá sloučenina uvedená v názvu ve formě bílé pevné látky.

35

Hmotová spektrometrie: $m/z = 531 (M+1)$

Analýza pro $C_{28}H_{36}Cl_2N_4O_2 \cdot 2,10 HCl \cdot 0,20 (C_2H_5)_2O$:

40

vypočteno: 55,53 % C, 6,48 % H, 8,99 % N;

nalezeno: 55,70 % C, 6,53 % H, 8,91 % N.

Intermediární 4-(2-oxoperhydrodiazepin-1-yl)piperidin se připraví následovně.

45

a. 1-benzoyloxykarbonyl-4-(4-aminobutylamino)piperidin

Za použití postupu z příkladu 3a, s nahrazením ethylendiaminu 1,4-diaminobutanem se získá sloučenina uvedená v názvu ve formě viskózní olejovité látky.

50

Hmotová spektrometrie: $m/z = 306 (M+1)$

NMR (perdeuteromethanol): 7,34 (m, 5), 5,10 (s, 2), 4,13 (m, 2), 2,86 (m, 2), 2,63 (m, 5), 1,90 (m, 2), 1,51 (m, 4), 1,23 (m, 2)

b. 1-benzyloxykarbonyl-4-(2-oxo-1,3-perhydrodiazepin-1-yl)piperidin

5

Roztok 1,6 g výše uvedeného diaminu a 0,94 g 1,1'-karbonyldiimidazolu ve 40 ml chloroformu se zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu 1 hodiny. Reakční směs se naředí dichlormethanem a promyje se vodou. Oddělená organická fáze se vysuší, odpaří a chromatografuje za použití směsi dichlormethanu a methanolu s gradientem 98 : 2, 90 : 10 jako elučního činidla, čímž se získá 0,36 g močoviny ve formě bílé pevné látky.

10

Hmotová spektrometrie: $m/z = 332 (M+1)$

NMR (perdeuteromethanol): 7,34 (m, 5), 5,09 (s, 2), 4,21 (m, 3), 3,25 (m, 2), 3,13 (m, 2), 2,85 (m, 2), 1,58 (m, 6), 1,44 (m, 2)

15

c. 4-(2-oxo-1,3-perhydrodiazepin-1-yl)piperidin

Za použití postupu z příkladu 1j, s nahrazením 1-benzyloxykarbonyl-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)piperidinu 1-benzyloxykarbonyl-4-(2-oxo-1,3-perhydrodiazepin-1-yl)piperidinem se získá piperidin ve formě bílé pevné látky. //

20

Hmotová spektrometrie: $m/z = 198 (M+1)$

NMR (perdeuteromethanol): 4,16 (m, 1), 3,29 (m, 2), 3,21 (m, 2), 3,11 (m, 2), 2,65 (m, 2), 1,62 (m, 6), 1,48 (m, 2)

25

Příklad 9

30

(S)-N-[2-(3,4-dichlorfenyl)-4-[4-(2-oxo-5,5-dimethylperhydropyrimidin-1-yl)piperidino]-butyl]-N-methylbenzamid

K roztoku 0,400 g 4-(2-oxo-5,5-dimethylperhydropyrimidin-1-yl)piperidinu a 0,11 ml kyseliny octové v 8,0 ml methanolu se přidá 0,622 g (S)-N-[2-(3,4-dichlorfenyl)-4-oxopropyl]-N-methylbenzamid v 8,0 ml methanolu. Po uplynutí v 8,0 ml methanolu. Reakční směs se míchá přes noc, poté se naředí vodným hydrogenuhlíčitanem sodným, míchá se po dobu 30 minut a extrahuje se dichlormethanem. Oddělená organická vrstva se vysuší, odpaří a chromatografuje za použití směsi dichlormethanu a methanolu v poměru 95 : 5 jako elučního činidla. Výsledná olejovitá látka, která stáním začíná krystalizovat, se suspenduje v etheru a zfiltruje, čímž se získá 0,720 g sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílé pevné látky.

35

40

Hmotová spektrometrie: $m/z = 545 (M+1)$

Analýza pro $C_{29}H_{38}Cl_2N_4O_2$:

45

vypočteno: 63,84 % C, 7,02 % H, 10,26 % N;

nalezeno: 63,95 % C, 6,95 % H, 10,15 % N.

Intermediární 4-(2-oxo-5,5-dimethylperhydropyrimidin-1-yl)piperidin se připraví následovně.

50

a. 1-benzyloxykarbonyl-4-(3-amino-2,2-dimethylpropylamino)piperidin

Za použití postupu z příkladu 3a, s nahrazením ethylendiaminu 2,2-dimethyl-1,3-propandi-aminem se získá sloučenina uvedená v názvu ve formě viskózní olejovité látky.

NMR (perdeuteromethanol): 7,34 (m, 5), 5,10 (s, 2), 4,08 (m, 2), 2,93 (m, 2), 2,57 (m, 1), 2,46 (s, 2), 2,44 (s, 2), 1,89 (m, 2), 1,27 (m, 2), 0,89 (s, 6)

b. 1-benzyloxykarbonyl-4-(2-oxo-5,5-dimethylperhydropyrimidin-1-yl)piperidin

Roztok 3,02 g výše uvedeného diaminu a 2,19 g 1,1'-karbonyldiimidazolu ve 40 ml chloroformu se zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu 3 hodin. Reakční směs se naředí dichlormethanem a promyje se postupně 1N kyselinou chlorovodíkovou a vodným hydrogenuhlíčanem sodným. Oddělená organická fáze se vysuší, trituruje s etherem a zfiltruje, čímž se získá 1,72 g močoviny ve formě bílé pevné látky.

Hmotová spektrometrie: $m/z = 346 (M+1)$

NMR (perdeuteromethanol): 7,34 (m, 5), 5,10 (s, 2), 4,35 (m, 1), 4,23 (m, 2), 2,87 (m, 6), 1,58 (m, 4), 1,00 (s, 6)

c. 4-(2-oxo-5,5-dimethylperhydropyrimidin-1-yl)-piperidin

Za použití postupu z příkladu 1j, s nahrazením 1-benzyloxykarbonyl-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)piperidinu 1-benzyloxykarbonyl-4-(2-oxo-5,5-dimethylperhydropyrimidin-1-yl)piperidinem se získá piperidin ve formě bílé pevné látky.

Hmotová spektrometrie: $m/z = 212 (M+1)$

NMR (perdeuteromethanol): 4,28 (m, 1), 3,10 (m, 2), 2,92 (m, 2), 2,89 (m, 2), 2,66 (m, 2), 1,59 (m, 4), 1,03 (s, 6)

Příklad 10

(S)-N-[2-(3,4-dichlorfenyl)-4-[4-(3-methyl-2-oxoperhydropyrimidin-1-yl)piperidino]butyl]-N-methylbenzamid-citrát

K roztoku 0,498 g 4-(3-methyl-2-oxoperhydropyrimidin-1-yl)piperidinu a 0,145 ml kyseliny octové v 10,0 ml methanolu se přidá 0,883 g (S)-N-[2-(3,4-dichlorfenyl)-4-oxobutyl]-N-methylbenzamid v 10,0 ml methanolu. Po uplynutí 5 minut se najednou přidá 0,159 g natriumkyanborohydridu v 10,0 ml methanolu. Reakční směs se míchá po dobu 3,5 hodiny, poté se naředí vodným hydrogenuhlíčanem sodným, míchá se po dobu 30 minut a extrahuje se dichlormethanem. Oddělená organická vrstva se vysuší, odpaří a chromatografuje, za použití směsi dichlormethanu a methanolu v poměru 95 : 5 jako elučního činidla. 0,970 g výsledná olejovité látka (0,970 g) 0,352 g kyseliny citronové se rozpustí v názvu ve formě sklovité látky, která se seškrábe jako 1,27 g bílé pevné látky.

Hmotová spektrometrie: $m/z = 531 (M+1)$

Analýza pro $C_{28}H_{36}Cl_2N_4O_2 \cdot 1,10 C_6H_8O_7 \cdot 0,30 H_2O$:

vypočteno: 55,53 % C, 6,11 % H, 7,48 % N;

nalezeno: 55,55 % C, 6,04 % H, 7,46 % N.

5

Intermediární 4-(3-methyl-2-oxoperhydropyrimidin-1-yl)piperidin se připraví následovně.

a. 1-benzyloxykarbonyl-4-(2-oxoperhydropyrimidin-1-yl)piperidin

10

Míchaný roztok 10,1 g 1-benzyloxykarbonyl-4(3-aminopropylamino)piperidinu a 6,2 g 1,1'-karbonyldiimidazolu v 250 ml chloroformu se zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu 2 hodin. Směs se promyje vodou a oddělená organická fáze se vysuší, odpaří a chromatografuje za použití směsi dichlormethanu a methanolu v poměru 90 : 10 jako eluční činidla, čímž se získá 7,4 g močoviny ve formě bílé pevné látky.

15

Hmotová spektrometrie: $m/z = 318 (M+1)$

NMR (deuteriochloroform): 7,35 (m, 5), 5,12 (s, 2), 4,75 (m, 1), 4,50 (m, 1), 4,26 (m, 2), 3,27 (m, 2), 3,13 (m, 2), 1,89 (m, 2), 1,63 (m, 4)

20

b. 1-benzyloxykarbonyl-4-(3-methyl-2-oxoperhydropyrimidin-1-yl)piperidin

25

K roztoku 3,06 g 1-benzyloxykarbonyl-4-(2-oxoperhydropyrimidin-1-yl)piperidinu v 88 ml tetrahydrofuranu se přidá 19,3 ml 1M terc.butoxidu draselného v tetrahydrofuranu. Poté se přidá 2,4 ml jodmethanu a reakční směs se míchá po dobu 30 minut. Reakční směs se naředí dichlormethanem, promyje se vodou a chromatografuje za použití směsi dichlormethanu a methanolu s gradientem 98 : 2, 90 : 10 jako elučního činidla. Produkt se trituruje s etherem a zfiltruje, čímž se získá 2,78 g N-methylové sloučeniny ve formě bílé pevné látky.

30

Hmotová spektrometrie: $m/z = 332 (M+1)$

NMR (deuteriochloroform): 7,34 (m, 5), 5,12 (s, 2), 4,53 (m, 1), 4,26 (m, 2), 3,21 (m, 2), 3,11 (m, 2), 2,93 (s, 3), 2,86 (m, 2), 1,91 (m, 2), 1,60 (m, 4)

35

c. 4-(3-methyl-2-oxoperhydropyrimidin-1-yl)piperidin

Za použití postupu z příkladu 1j, s nahrazením 1-benzyloxykarbonyl-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)piperidinu 1-benzyloxykarbonyl-4-(3-methyl-2-oxoperhydropyrimidin-1-yl)piperidinem se získá piperidin ve formě viskózní olejovité látky.

40

Hmotová spektrometrie: $m/z = 198 (M+1)$

NMR (perdeuteromethanol): 4,19 (m, 1), 3,14 (m, 4), 2,98 (m, 2), 2,80 (s, 3), 2,53 (m, 2), 1,82 (m, 2), 1,48 (m, 4)

Příklad 11

(S)-N-[2-(3,4-dichlorfenyl)-4-[4-(3-ethyl-2-oxoperhydropyrimidin-1-yl)piperidino]butyl]-N-methylbenzamid-citrát

5

Za použití postupu z příkladu 10, s nahrazením 4-(3-methyl-2-oxoperhydropyrimidin-1-yl)-piperidinu 4-(3-ethyl-2-oxoperhydropyrimidin-1-yl)piperidinem se získá sloučenina uvedená v názvu ve formě bílé pevné látky.

10 Hmotová spektrometrie: $m/z = 545 (M+1)$

Analýza pro $C_{29}H_{38}Cl_2N_4O_2 \cdot 1,00 C_6H_8O_7$:

vypočteno: 56,98 % C, 6,28 % H, 7,59 % N;

15 nalezeno: 56,66 % C, 6,31 % H, 7,57 % N.

Intermediární 4-(3-ethyl-2-oxoperhydropyrimidin-1-yl)piperidin se připraví následovně.

a. 1-benzyloxykarbonyl-4-(3-ethyl-2-oxoperhydropyrimidin-1-yl)piperidin

20

Za použití postupu z příkladu 10b, s nahrazením jodmethanu jodethanem, se získá triturováním s etherem benzyloxykarbonylová sloučenina ve formě bílé pevné látky.

Hmotová spektrometrie: $m/z = 346 (M+1)$

25

NMR (deuterochloroform): 7,34 (m, 5), 5,12 (s, 2), 4,54 (m, 1), 4,26 (m, 2), 3,38 (q, 2, $J = 7,1$), 3,22 (m, 2), 3,11 (m, 2), 2,86 (m, 2), 1,90 (m, 2), 1,60 (m, 4), 1,10 (t, 3, $J = 7,1$)

b. 4-(3-ethyl-2-oxoperhydropyrimidin-1-yl)piperidin

30

Za použití postupu z příkladu 1j, s nahrazením 1-benzyloxykarbonyl-4-(2-oxo-1,3-oxozalidin-3-yl)piperidinu 1-benzyloxykarbonyl-4-(3-ethyl-2-oxoperhydropyrimidin-1-yl)piperidinem se získá piperidin ve formě viskózní olejovité látky.

35 Hmotová spektrometrie: $m/z = 211 (M+1)$

NMR (deuterochloroform): 4,45 (m, 1), 3,38 (q, 2, $J = 7,1$), 3,17 (m, 6), 2,72 (m, 2), 2,15 (m, 1), 1,91 (m, 2), 1,62 (m, 4), 1,10 (t, 2, $J = 7,1$)

40

Příklad 12

(S)-N-[2-(3,4-dichlorfenyl)-4-[4-[3-(N,N-dimethylkarbamoylmethyl)-2-oxoperhydropyrimidin-1-yl]piperidino]butyl]-N-methylbenzamid-citrát

45

Za použití postupu z příkladu 10, s nahrazením 4-(3-methyl-2-oxoperhydropyrimidin-1-yl)piperidinu 4-[3-(N,N-dimethylkarbamoylmethyl)-2-oxoperhydropyrimidin-1-yl]piperidinem se získá sloučenina uvedená v názvu ve formě bílé pevné látky.

50 Hmotová spektrometrie: $m/z = 602 (M+1)$

Analýza pro $C_{31}H_{41}Cl_2N_5O_3 \cdot 1,10 C_6H_8O_7$:

vypočteno: 55,48 % C, 6,16 % H, 8,60 % N;

nalezeno: 55,22 % C, 6,26 % H, 8,65 % n.

5

Intermediární 4-[3-(N,N-dimethylacetamido)-2-oxoperhydropyrimidin-1-yl]piperidin se připraví následovně.

a. 1-benzyloxykarbonyl-4-(3-karboxymethyl-2-oxoperhydropyrimidin-1-yl)piperidin

10

K 15,0 g 1-benzyloxykarbonyl-4-(2-oxoperhydropyrimidin-1-yl)piperidinu se přidá 52 ml 1M terc.butoxidu draselného v terc.butanolu a roztok se míchá po dobu 35 minut. Poté se přidá 7,65 ml terc.butyl-bromacetátu a směs se míchá přes noc. Reakční směs se naředí 20 ml tetrahydrofuranu a 10 ml dichlormethanu a poté se přidá 1,74 g tetrabutylamonium-jodidu, 52 ml 1M terc.butoxidu draselného v terc.butanolu a 7,65 ml terc.butyl-bromacetátu. Reakční směs se míchá přes noc, poté se naředí dichlormethanem a promyje se vodou. Oddělená organická fáze se vysuší, odpaří se za vzniku olejovité látky a rozpustí v 700 ml 1N kyseliny chlorovodíkové, 200 ml tetrahydrofuranu a 200 ml methanolu. Reakční směs se míchá přes noc a poté se zahustí ve vakuu pro odstranění organických rozpouštědel. Výsledný vodný roztok se extrahuje dichlormethanem, okyselí se 2N kyselinou chlorovodíkovou na pH 2 a extrahuje se dichlormethanem. První organický extrakt se zahustí, čímž se získá 7,0 g nezreagovaného 1-benzyloxykarbonyl-4-(2-oxoperhydropyrimidin-1-yl)piperidinu. Druhý organický extrakt se promyje vodou, vysuší se a odpaří. Surový produkt se trituruje s etherem a zfiltruje, čímž se získá 8,3 g sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílé pevné látky.

25

Hmotová spektrometrie: $m/z = 376 (M+1)$

NMR (deuterochloroform): 7,35 (m, 5), 5,12 (s, 2), 4,48 (m, 1), 4,28 (m, 2), 4,02 (s, 2), 3,35 (m, 2), 3,18 (m, 2), 2,87 (m, 2), 1,97 (m, 2), 1,65 (m, 4)

30

b. 1-benzyloxykarbonyl-4-[3-(N,N-dimethylkarbamoylmethyl)-2-oxoperhydropyrimidin-1-yl]piperidin

Roztok 2,00 g 1-benzyloxykarbonyl-4-(3-karboxymethyl-2-oxoperhydropyrimidin-1-yl)piperidinu, 0,522 g dimethylamin-hydrochloridu, 0,89 ml triethylaminu, 0,781 g 4-dimethylaminopyridinu a 1,23 g 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimid-hydrochloridu v 55 ml dichlormethanu se míchá přes noc. Reakční směs se promyje 1N kyselinou chlorovodíkovou, vodným hydrogenuhlíčanem sodným, vysuší se a odpaří. Surový produkt se chromatografuje za použití směsi dichlormethanu a methanolu s gradientem 98 : 2, 80 : 20 jako elučního činidla, trituruje se s etherem a zfiltruje, čímž se získá 2,00 g amidu ve formě bílé pevné látky.

40

Hmotová spektrometrie: $m/z = 403 (M+1)$

NMR (deuterochloroform): 7,35 (m, 5), 5,12 (s, 2), 4,50 (m, 1), 4,27 (m, 2), 4,12 (m, 2), 3,35 (m, 2), 3,18 (m, 2), 3,01 (s, 3), 2,95 (s, 3), 2,84 (m, 2), 1,98 (m, 2), 1,64 (m, 4)

45

c. 4-[3-(N,N-dimethylacetamido)-2-oxoperhydropyrimidin-1-yl]piperidin

Za použití postupu z příkladu 1j, s nahrazením 1-benzyloxykarbonyl-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)piperidinu 1-benzyloxykarbonyl-4-[3-(N,N-dimethylkarbamoylmethyl)-2-oxoperhydropyrimidin-1-yl]piperidinem se triturováním s etherem získá piperidin ve formě bílé pevné látky.

50

Hmotová spektrometrie: $m/z = 269 (M+1)$

NMR (deuteriochloroform): 4,40 (m, 1), 4,12 (s, 2), 3,35 (m, 2), 3,24 (m, 2), 3,11 (m, 2), 3,02 (s, 3), 2,95 (s, 3), 2,69 (m, 2), 2,14 (m, 1), 1,98 (m, 2), 1,64 (m, 4)

5

Příklad 13

(S)-N-[2-(3,4-dichlorfenyl)-4-[4-[3-(N-methylkarbamoylmethyl)-2-oxoperhydropyrimidin-1-yl]piperidino]butyl]-N-methylbenzamid-citrát

10

Za použití postupu z příkladu 10, s nahrazením 4-(3-methyl-2-oxoperhydropyrimidin-1-yl)-piperidinu 4-[3-(N-methylkarbamoylmethyl)-2-oxoperhydropyrimidin-1-yl]piperidinem se získá sloučenina uvedená v názvu ve formě bílé pevné látky.

15

Hmotová spektrometrie: $m/z = 588 (M+1)$

Analýza pro $C_{30}H_{39}Cl_2N_5O_3 \cdot 1,10 C_6H_8O_7 \cdot 0,40 H_2O$:

vypočteno: 54,46 % C, 6,06 % H, 8,67 % N;

20

nalezeno: 54,49 % C, 6,10 % H, 8,64 % N.

Intermeridární 4-[3-(N-methylkarbamoylmethyl)-2-oxoperhydropyrimidin-1-yl]piperidin se připraví následovně.

25

a. 1-benzyloxykarbonyl-4-[3-(N-methylocetamido)-2-oxoperhydropyrimidin-1-yl]piperidin

Za použití postupu z příkladu 12b, s nahrazením dimethylamin-hydrochloridu methylamin-hydrochloridem se získá amid ve formě pryskyřice.

30

Hmotová spektrometrie: $m/z = 389 (M+1)$

NMR (deuteriochloroform): 7,35 (m, 5), 6,59 (m, 1), 5,12 (s, 2), 4,47 (m, 1), 4,28 (m, 2), 3,92 (s, 2), 3,34 (m, 2), 3,16 (m, 2), 2,86 (m, 2), 2,80 (s, 1,5), 2,79 (s, 1,5), 1,96 (m, 2), 1,63 (m, 4)

35

b. 4-[3-(N-methylkarbamoylmethyl)-2-oxoperhydropyrimidin-1-yl]piperidin

Za použití postupu z příkladu 1j, s nahrazením 1-benzyloxykarbonyl-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)piperidinu 1-benzyloxykarbonyl-4-[3-(N-methylkarbamoylmethyl)-2-oxoperhydropyrimidin-1-yl]piperidinem se získá piperidin ve formě pryskyřice.

40

Hmotová spektrometrie: $m/z = 255 (M+1)$

NMR (deuteriochloroform): 6,70 (m, 1), 4,38 (m, 1), 3,92 (s, 2), 3,35 (m, 2), 3,23 (m, 2), 3,14 (m, 2), 2,81 (s, 1,5), 2,79 (s, 1,5), 2,72 (m, 2), 2,10 (m, 1), 1,97 (m, 2), 1,64 (m, 4)

Příklad 14

(S)-N-[2-(3,4-dichlorfenyl)-4-[4-[3-(N-benzylkarbamoylmethyl)-2-oxoperhydropyrimidin-1-yl]piperidino]butyl]-N-methylbenzamid-citrát

5

Za použití postupu z příkladu 10, s nahrazením 4-(3-methyl-2-oxoperhydropyrimidin-1-yl)-piperidinu 4-[3-(N-benzylkarbamoylmethyl)-2-oxoperhydropyrimidin-1-yl]piperidinem se získá sloučenina uvedená v názvu ve formě bílé pevné látky.

10 Hmotová spektrometrie: $m/z = 664$ (M+1)

Analýza pro $C_{36}H_{43}Cl_2N_5O_3 \cdot 1,10 C_6H_8O_7 \cdot 0,60 H_2O$:

vypočteno: 57,69 % C, 6,02 % H, 7,89 % N;

15 nalezeno: 57,65 % C, 6,00 % H, 7,90 % N.

Intermediární 4-[3-(N-benzylkarbamoylmethyl)-2-oxoperhydropyrimidin-1-yl]piperidin se připraví následovně.

20 a. 1-benzoyloxykarbonyl-4-[3-(N-benzylkarbamoylmethyl)-2-oxoperhydropyrimidin-1-yl]-piperidin

Za použití postupu z příkladu 12b, s nahrazením dimethylamin-hydrochloridu benzylaminem a nepoužíváním triethylaminu se získá amid ve formě pryskyřice.

25

Hmotová spektrometrie: $m/z = 465$ (M+1)

NMR (perdeuteromethanol): 7,34 (m, 5), 7,28 (m, 5), 5,10 (s, 2), 4,38 (s, 2), 4,33 (m, 1), 4,22 (m, 2), 3,99 (sm, 2), 3,30 (m, 2), 3,20 (m, 2), 2,85 (m, 2), 1,95 (m, 2), 1,60 (m, 4)

30

b. 4-[3-(N-benzylkarbamoylmethyl)-2-oxoperhydropyrimidin-1-yl]piperidin

Za použití postupu z příkladu 1j, s nahrazením 1-benzoyloxykarbonyl-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)piperidinu 1-benzoyloxykarbonyl-4-[3-(N-benzylkarbamoylmethyl)-2-oxoperhydropyrimidin-1-yl]piperidinem se získá piperidin ve formě viskózní olejovité látky.

35

Hmotová spektrometrie: $m/z = 331$ (M+1)

NMR (perdeuteromethanol): 7,29 (m, 5), 4,39 (s, 2), 4,30 (m, 1), 4,00 (s, 2), 3,30 (m, 4), 3,16 (m, 2), 2,73 (m, 2), 1,98 (m, 2), 1,68 (m, 4)

40

Příklad 15

45 (S)-N-[2-(3,4-dichlorfenyl)-4-[4-[3-(ethoxykarbonylmethyl)-2-oxoperhydropyrimidin-1-yl]piperidino]butyl]-N-methyl-benzamid-citrát

Za použití postupu z příkladu 10, s nahrazením 4-(3-methyl-2-oxoperhydropyrimidin-1-yl)piperidinu 4-[3-(ethoxykarbonylmethyl)-2-oxoperhydropyrimidin-1-yl]piperidinem se získá sloučenina uvedená v názvu ve formě bílé pevné látky.

50

Hmotová spektrometrie: $m/z = 603$ (M+1)

Analýza pro $C_{31}H_{40}Cl_2N_4O_4 \cdot 1,10 C_6H_8O_7$:

vypočteno: 55,41 % C, 6,04 % H, 6,88 % N;

nalezeno: 55,28 % C, 6,11 % H, 6,86 % N.

5

Intermediární 4-[3-(ethoxykarbonylmethyl)-2-oxoperhydropyrimidin-1-yl]piperidin se připraví následovně.

10

a. 1-benzyloxykarbonyl-4-[3-(ethoxykarbonylmethyl)-2-oxoperhydropyrimidin-1-yl]piperidin

15

Roztok 1,51 g 1-benzyloxykarbonyl-4-(3-karboxymethyl-2-oxoperhydropyrimidin-1-yl)piperidinu, 1,64 g 2-ethoxy-1-ethoxykarbonyl-1,2-dihydrochinolinu a 1,43 g hydrogenuhlčitanu amonného ve 30 ml chloroformu se míchá po dobu 4 hodin. Reakční směs se naředí dichlormethanem promyje se pětkrát 1N kyselinou chlorovodíkovou, vysuší se a odpaří. Surový produkt se chromatografuje za použití směsi dichlormethanu a methanolu s gradientem 98 : 2, 90 : 10 jako elučního činidla, a trituruje se s etherem, čímž se získá 1,25 g esteru ve formě bílé pevné látky.

20

Hmotová spektrometrie: $m/z = 404 (M+1)$

NMR (deuteriochloroform): 7,34 (m, 5), 5,11 (s, 2), 4,49 (m, 1), 4,26 (m, 2), 4,18 (q, 2, $J = 7,1$), 4,6 (s, 2), 3,31 (m, 2), 3,17 (m, 2), 2,84 (m, 2), 1,97 (m, 2), 1,64 (m, 4), 1,26 (t, 3, $J = 7,1$)

25

b. 4-[3-(ethoxykarbonylmethyl)-2-oxoperhydropyrimidin-1-yl]piperidin

30

Za použití postupu z příkladu 1j, s nahrazením 1-benzyloxykarbonyl-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)piperidinu 1-benzyloxykarbonyl-4-[3-(ethoxykarbonylmethyl)-2-oxoperhydropyrimidin-1-yl]piperidinem se získá piperidin ve formě viskózní olejovité látky.

Hmotová spektrometrie: $m/z = 270 (M+1)$

35

NMR (deuteriochloroform): 4,41 (m, 1), 4,19 (q, 2, $J = 7,1$), 4,07 (s, 2), 3,32 (m, 2), 3,24 (m, 2), 3,12 (m, 2), 2,70 (m, 2), 2,09 (m, 1), 1,98 (m, 2), 1,63 (m, 4), 1,27 (t, 3, $J = 7,1$)

Příklad 16

40

(S)-N-[2-(3,4-dichlorfenyl)-4-[4-(2-oxoperhydropyrimidin-1-yl)piperidino]butyl]-N-ethylbenzamid-citrát

45

Za použití postupu z příkladu 10, s nahrazením 4-(3-methyl-2-oxoperhydropyrimidin-1-yl)piperidinu 4-(2-oxoperhydropyrimidin-1-yl)piperidinem a N-[2-(3,4-dichlorfenyl)-4-oxobutyl]-N-methylbenzamid (S)-N-[2-(3,4-dichlorfenyl)-4-oxobutyl]-N-ethylbenzamidem se získá sloučenina uvedená v názvu ve formě bílé pevné látky.

Hmotová spektrometrie: $m/z = 531 (M+1)$

50

Analýza pro $C_{28}H_{36}Cl_2N_4O_2 \cdot 1,10 C_6H_8O_7 \cdot 0,30 H_2O$:

vypočteno: 55,53 % C, 6,11 % H, 7,48 % N;

nalezeno: 55,51 % C, 6,19 % H, 7,47 % N.

Intermediární (S)-N-[2-(3,4-dichlorenyl)-4-oxobutyl]-N-ethylbenzamid se připraví následovně.

a. (S)-N-[2-(3,4-dichlorfenyl)-4-hydroxybutyl]benzamid

5 K roztoku 15,0 g (S)-2-(3,4-dichlorfenyl)-4-hydroxybutylaminu a 9,0 ml triethylaminu ve 200 ml dichlormethanu se při teplotě 0 °C po kapkách přidá 14,6 g anhydridu kyseliny benzoové v 50 ml dichlormethanu. Reakční směs se míchá při teplotě 0 °C po dobu 1 hodiny a poté po
10 dobu 1 hodiny při teplotě místnosti, a následovně se promyje 1N kyselinou chlorovodíkovou a nasyceným vodným hydrogenuhlíčanem sodným, a oddělená organická fáze se vysuší a odpaří. Surový produkt se chromatografuje za použití směsi dichlormethanu a methanolu s gradientem 98 : 2, 90 : 10 jako elučního činidla, čímž se získá 17,5 g amidu ve formě světle žluté pryskyřice.

15 Hmotová spektrometrie: $m/z = 338 (M+1)$

NMR (deuteriochloroform): 7,65 (m, 2), 7,48 (m, 1), 7,38 (m, 3), 7,33 (d, 1, $J = 2,1$), 7,07 (dd, 1, $J = 2,1, 8,2$), 6,44 (m, 1, NH), 3,83 (m, 1), 3,70 (m, 1), 3,58 - 3,41 (m, 2), 3,13 (m, 1), 2,47 (m, 1, OH), 1,99 (m, 1), 1,84 (m, 1)

20 b. (S)-N-[4-acetoxy-2-(3,4-dichlorfenyl)butyl]benzamid

K roztoku 17,5 g (S)-N-[2-(3,4-dichlorfenyl)-4-hydroxybutyl]benzamid a 8,4 ml pyridinu ve 400 ml dichlormethanu se při teplotě 0 °C po kapkách přidá 4,6 ml acetylchloridu. Reakční směs
25 se míchá přes noc při teplotě místnosti, poté se promyje vodou a nasyceným vodným síranem měďnatým, a oddělená organická fáze se vysuší a odpaří, čímž se získá acetylová sloučenina ve formě světle žluté olejovité látky.

Hmotová spektrometrie: $m/z = 380 (M+1)$

30 NMR (deuteriochloroform): 7,63 (m, 2), 7,48 (m, 1), 7,39 (m, 3), 7,32 (d, 1, $J = 2,1$), 7,06 (dd, 1, $J = 2,1, 8,2$), 6,21 (m, 1), 4,03 (m, 1), 3,87 (m, 1), 3,41 (m, 1), 3,07 (m, 1), 2,09 (m, 1), 1,98 (s, 3), 1,92 (m, 1)

35 c. (S)-N-[4-acetoxy-2-(3,4-dichlorfenyl)butyl]-N-ethylbenzamid

Do suspenze natrium hydridu (0,58 g, 60% disperze v minerálním oleji) a 1,0 ml jodethanu v 5 ml tetrahydrofuranu se hadičkou zavede 4,2 g (S)-N-[4-acetoxy-2-(3,4-dichlorfenyl)butyl]-benzamid v 15 ml tetrahydrofuranu. Reakční směs se míchá přes noc, poté se zahustí ve vakuu,
40 rozpustí se v dichlormethanu a promyje se vodou. Oddělená organická vrstva se vysuší, odpaří a chromatografuje za použití směsi dichlormethanu a etheru v poměru 10 : 1 jako elučního činidla, čímž se získá 3,7 g N-ethylové sloučeniny ve formě olejovité látky.

Hmotová spektrometrie: $m/z = 408 (M+1)$

45 d. (S)-N-[2-(3,4-dichlorfenyl)-4-hydroxybutyl]-N-ethylbenzamid

Roztok 3,7 g (S)-N-[4-acetoxy-2-(3,4-dichlorfenyl)butyl]-N-ethylbenzamid ve 27 ml 1N hydroxidu sodného, 70 ml tetrahydrofuranu, 20 ml vody a 15 ml methanolu se míchá po dobu
50 3 hodin. Reakční směs se zahustí ve vakuu, rozpustí se v dichlormethanu a promyje se vodou. Oddělená organická vrstva se vysuší a odpaří, čímž se získá 3,2 g alkoholu ve formě olejovité látky.

Hmotová spektrometrie: $m/z = 366 (M+1)$

e. (S)-N-[2-(3,4-dichlorfenyl)-4-oxobutyl]-N-ethylbenzamid

- 5 K roztoku 1,3 ml oxalylchloridu ve 30 ml dichlormethanu se při teplotě -78°C přidá 2,1 ml dimethylsulfoxidu v 10 ml dichlormethanu a poté v průběhu 5 minut 3,2 g (S)-N-[2-(3,4-dichlorfenyl)-4-hydroxybutyl]-N-ethylbenzamid v 15 ml dichlormethanu. Po uplynutí 15 minut se přidá 8,2 ml triethylaminu a reakční směs se nechá ohřát na teplotu místnosti. Směs se naředí dichlormethanem a promyje se zředěnou vodnou kyselinou chlorovodíkovou, vodou a vodným
10 hydrogenuhlíčanem sodným. Oddělená organická vrstva se vysuší, odpaří a chromatografuje za použití směsi dichlormethanu, etheru a hexanu v poměru 2 : 1 : 1 jako elučního činidla, čímž se získá 2,5 g aldehydu ve formě olejovité látky.

Hmotová spektrometrie: $m/z = 364 (M+1)$

15

Příklad 17

- 20 (S)-N-[2-(3,4-dichlorfenyl)-4-[4-(2-oxoperhydropyrimidin-1-yl)piperidino]butyl]-4-fluor-N-methylbenzamid-citrát

- K roztoku 0,400 g (S)-N-[2-(3,4-dichlorfenyl)-4-[4-(2-oxoperhydropyrimidin-1-yl)piperidino]butyl]-N-methylaminu a 0,16 ml pyridinu v 10 ml dichlormethanu se při teplotě -30°C přidá 0,115 ml 4-fluorbenzoylchloridu. Reakční směs se nechá ohřát na teplotu místnosti
25 a míchá se po dobu 1 hodiny. Směs se naředí dichlormethanem, promyje se vodným hydrogenuhlíčanem sodným a nasyceným vodným síranem měďnatým, vysuší se a odpaří. Surový produkt se chromatografuje za použití směsi dichlormethanu a methanolu s gradientem 98 : 2, 80 : 10 jako elučního činidla. Vyčištěný produkt (0,350 g) a 0,126 g kyseliny citronové se rozpustí v methanolu a odpaří, čímž se získá sloučenina uvedená v názvu ve formě sklovité látky,
30 která se seškrábe jako bílá pevná látka (0,450 g).

Hotová spektrometrie: $m/z = 535 (M+1)$

Analýza pro $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{Cl}_2\text{FN}_4\text{O}_2 \cdot 1,10 \text{ C}_6\text{H}_8\text{O}_7 \cdot 0,10 (\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{O} \cdot 0,70 \text{ H}_2\text{O}$:

35

vypočteno: 53,25 % C, 5,80 % H, 7,30 % N;
nalezeno: 53,22 % C, 5,70 % H, 7,30 % N.

- 40 Intermediární (S)-N-[2-(3,4-dichlorfenyl)-4-[4-(2-oxoperhydropyrimidin-1-yl)piperidino]-butyl]-N-methylamin se připraví následovně.

a. terc.butyl-(S)-N-[2-(3,4-dichlorfenyl)-4-hydroxybutyl]-N-methylkarbamát

- 45 K roztoku 25,0 g (S)-N-methyl-2-(3,4-dichlorfenyl)-4-hydroxybutylaminu ve 125 ml dichlormethanu se v průběhu 30 minut po kapkách přidá 21,6 g diaterc.butyl-dikarbonátu ve 125 ml dichlormethanu. Reakční směs se míchá po dobu 3 hodin, poté se promyje 0,1N kyselinou chlorovodíkovou a vodným hydrogenuhlíčanem sodným, vysuší se a odpaří. Surový produkt se chromatografuje za použití směsi dichlormethanu a etheru v poměru 2:1 jako elučního činidla, čímž se získá 33,0 g terc.butylesteru ve formě olejovité látky, která stáním krystalizuje.

b. *tert*.butyl-(S)-N-[2-(3,4-dichlorfenyl)-4-oxobutyl]-N-methylkarbamát

5 Za použití postupu z příkladu 16e, s nahrazením (S)-N-[2-(3,4-dichlorfenyl)-4-hydroxybutyl]-ethylbenzamidu *tert*.butyl-(S)-N-[2-(3,4-dichlorfenyl)-4-hydroxybutyl]-N-methylkarbamátem, se získá aldehyd ve formě olejovité látky, která se v následující reakci použije v surové formě.

c. *tert*.butyl-(S)-N-[2-(3,4-dichlorfenyl)-4-[4-(2-oxoperhydropyrimidin-1-yl)piperidino]butyl]-N-methylkarbamát

10

Za použití postupu z příkladu 10, s nahrazením 4-(3-methyl-2-oxoperhydropyrimidin-1-yl)-piperidinu 4-(2-oxoperhydropyrimidin-1-yl)piperidinem a N-[2-(3,4-dichlorfenyl)-4-oxobutyl]-N-methylbenzamidu *tert*.butyl-(S)-N-[2-(3,4-dichlorfenyl)-4-oxobutyl]-N-methylkarbamátem se získá sloučenina uvedená v názvu ve formě pryskyřice.

15

d. (S)-N-[2-(3,4-dichlorfenyl)-4-[4-(2-oxoperhydropyrimidin-1-yl)piperidino]butyl]-N-methylamin

20

K roztoku 5,1 g *tert*.butyl-(S)-N-[2-(3,4-dichlorfenyl)-4-[4-(2-oxoperhydropyrimidin-1-yl)piperidino]butyl]-N-methylkarbamátu ve 200 ml dichlormethanu se přidá 7,5 ml kyseliny trifluoroctové. Po uplynutí 30 minut se přidá dalších 7,5 ml kyseliny trifluoroctové a reakční směs se míchá po dobu 4 hodin. Směs se promyje 250 ml 1N hydroxidu sodného, vysuší se a odpaří, čímž se získá 3,8 g sloučeniny uvedené v názvu ve formě pryskyřice.

25

Hmotová spektrometrie: $m/z = 413 (M+1)$

Příklad 18

30

(S)-N-[2-(3,4-dichlorfenyl)-4-[4-(2-oxoperhydropyrimidin-1-yl)piperidino]butyl]-4-methyl-N-methylbenzamid-citrát

35

Za použití podobného způsobu jako je popsán v příkladu 17, s tím, že se nahradí 4-fluorbenzoylchlorid *p*-toluoylchloridem, se získá sloučenina uvedená v názvu ve formě bílé pevné látky.

Hmotová spektrometrie: $m/z = 531 (M+1)$

40

Analýza pro $C_{28}H_{36}Cl_2N_4O_2 \cdot 1,10 C_6H_8O_7 \cdot 0,10 (C_2H_5)_2O \cdot 0,30 H_2O$:

vypočteno: 55,63 % C, 6,18 % H, 7,41 % N;

nalezeno: 55,58 % C, 6,17 % H, 7,52 % N.

45

Příklad 19

(S)-N-[2-(3,4-dichlorfenyl)-4-[4-(2-oxoperhydropyrimidin-1-yl)piperidino]butyl]-4-methoxy-N-methylbenzamid-citrát

50

Za použití stejného způsobu jako je popsán v příkladu 17, s nahrazením 4-fluorbenzoylchloridu 4-methoxybenzoylchloridem, se získá sloučenina uvedená v názvu ve formě bílé pevné látky.

Hmotová spektrometrie: $m/z = 547 (M+1)$

Analýza pro $C_{28}H_{36}Cl_2N_4O_3 \cdot 1,10 C_6H_8O_7 \cdot 0,10 (C_2H_5)_2O \cdot 0,70 H_2O$:

vypočteno: 53,92 % C, 6,10 % H, 7,19 % N;

5 nalezeno: 53,93 % C, 5,99 % H, 7,19 % N.

Příklad 20

10 (S)-N-[2-(3,4-dichlorfenyl)-4-[4-(2-oxoperhydropyrimidin-1-yl)piperidino]butyl]-4-hydroxy-N-methylbenzamid-citrát

Roztok 1,22 g (S)-N-[2-(3,4-dichlorfenyl)-4-[4-(2-oxoperhydropyrimidin-1-yl)piperidino]-butyl]-N-methylaminu, 0,640 g kyseliny 4-acetoxybenzoové a 0,682 g 1-(3-dimethylamino-propyl)-3-ethylkarbodiimid-hydrochloridu ve 30 ml dichlormethanu se míchá přes noc. Reakční
15 směs se naředí dichlormethanem, promyje se vodou a vodným hydrogenuhlíčanem sodným, vysuší se a odpaří. Surový produkt se dvakrát chromatografuje za použití směsi dichlormethanu a methanolu s gradientem 95 : 5, 80 : 20 jako elučního činidla. Vyčištěný produkt (0,190 g) a 0,069 g kyseliny citronové se rozpustí v methanolu a odpaří, čímž se získá sloučenina uvedená
20 v názvu ve formě sklovité látky, která se seškrábe jako bílá pevná látka (0,220 g).

Hmotová spektrometrie: $m/z = 533 (M+1)$

Analýza pro $C_{27}H_{34}Cl_2N_4O_3 \cdot 1,10 C_6H_8O_7 \cdot 0,60 H_2O$:

25

vypočteno: 53,40 % C, 5,86 % H, 7,41 % N;

nalezeno: 53,45 % C, 6,13 % H, 7,26 % N.

30 Příklad 21

1-[(S)-N-benzoyl-3-(3,4-dichlorfenyl)-N-methyl-4-aminobutyl]-4-(2-oxoperhydropyrimidin-1-yl)piperidin-1-oxid

35 K roztoku 1,31 g (S)-N-[2-(3,4-dichlorfenyl)-4-[4-(2-oxoperhydropyrimidin-1-yl)piperidino]butyl]-N-methylbenzamid u ve 12 ml dichlormethanu se při teplotě 0 °C po kapkách přidá 0,700 g 3-chlorperoxybenzoové kyseliny v 16 ml dichlormethanu. Reakční směs se míchá po dobu 1 hodiny, poté se naředí dichlormethanem, promyje se vodným hydrogenuhlíčanem sodným, vysuší se a odpaří. Surový produkt se chromatografuje za použití směsi dichlormethanu
40 a methanolu s gradientem 98 : 2, 70 : 30 jako elučního činidla. Vyčištěný produkt (0,592 g) a 0,232 monohydrátu p-toluensulfonové kyseliny se rozpustí ve směsi dichlormethanu a methanolu a odpaří, čímž se získá 0,824 g sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílé pevné látky.

Hmotová spektrometrie: $m/z = 533 (M+1)$

45

Analýza pro $C_{27}H_{34}Cl_2N_4O_3 \cdot 1,10 C_7H_8O_3S \cdot 1,10 H_2O$:

vypočteno: 56,11 % C, 6,10 % H, 7,54 % N;

nalezeno: 55,85 % C, 5,96 % H, 7,33 % N.

Příklad 22

N-[2-(3,4-dichlorfenyl)-4-[4-(3-methyl-2-oxoimidazolidin-1-yl)piperidino]butyl]-N-methylbenzamid-hydrochlorid

5

K suspenzi natriumhydridu (30 mg, 60% disperze v oleji) v 1 ml tetrahydrofuranu se přidá 152 mg N-[2-(3,4-dichlorfenyl)-4-[4-(2-oxoimidazolidin-1-yl)piperidino]butyl]-N-methylbenzamid ve 2 ml tetrahydrofuranu. Po uplynutí 30 minut se přidá 0,021 ml jodmethanu a reakční směs se míchá po dobu 2,5 hodiny. Směs se naředí dichlormethanem a promyje se vodou. Oddělená organická vrstva se vysuší a odpaří, čímž se získá olejovitá látka, která se rozpustí v minimálním množství dichlormethanu a vysráží se etherickým chlorovodíkem. Rozpouštědlo se odpaří, čímž se získá 104 mg špinavě bílé pevné látky.

10

Hmotová spektrometrie: $m/z = 517 (M+1)$

15

Analýza pro $C_{27}H_{34}N_4O_2Cl_2 \cdot 1,2 HCl \cdot 0,1 (C_2H_5)_2O$:

vypočteno: 57,83 % C, 6,42 % H, 10,05 % N;

nalezeno: 57,85 % C, 6,41 % H, 9,85 % N.

20

Intermediární N-[2-(3,4-dichlorfenyl)-4-[4-(2-oxoimidazolidin-1-yl)piperidino]butyl]-N-methylbenzamid se připraví za použití podobného postupu jako je popsán v příkladu 3 a jeho částech, s tím, že se (S)-N-[2-(3,4-dichlorfenyl)-4-oxobutyl]-N-methylbenzamid použitý v části 3d nahradí N-[2-(3,4-dichlorfenyl)-4-oxobutyl]-N-methylbenzamidem.

25

Zobrazení sekvencí

Informace o sekvenci SEQ ID č. 1:

30

(i) charakteristiky sekvence:

(A) délka: 15 párů bází

(B) typ: nukleová kyselina

(C) počet řetězců: jednořetězcová

35

(D) topologie: lineární

(xi) znázornění sekvence SEQ ID č. 1:

GCGCAAGCTT ATGGG

15

40

Informace o sekvenci SEQ ID č. 2:

(i) charakteristiky sekvence:

(A) délka: 18 párů bází

(B) typ: nukleová kyselina

(C) počet řetězců: jednořetězcová

45

(D) topologie: lineární

50

(xi) znázornění sekvence SEQ ID č. 2:

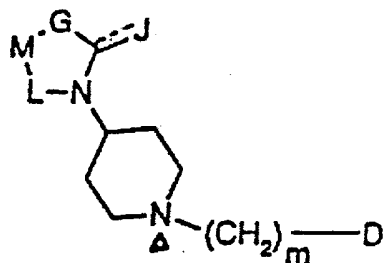
GTCCCCATAA GCTTGCGC

18

PATENTOVÉ NÁROKY

5

1. 4-Substituovaný derivát piperidinu obecného vzorce I



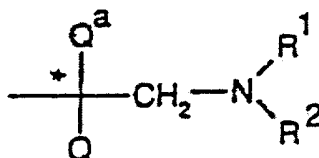
(I)

10 ve kterém

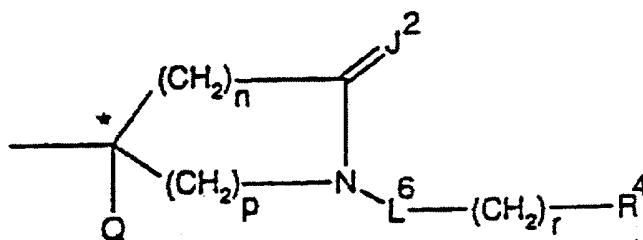
m má hodnotu 2 nebo 3,

D představuje zbytek obecného vzorce Ia nebo Ib

15



(Ia)



(Ib)

kde

- 20 Q znamená fenylovou skupinu, která může nést jeden nebo dva substituenty nezávisle na sobě vybrané ze souboru zahrnujícího atomy halogenů, trifluormethylovou skupinu, hydroxylovou skupinu, alkoxylové skupiny s 1 až 3 atomy uhlíku, alkylové skupiny s 1 až 3 atomy uhlíku a methylen-dioxyskupinu, nebo Q znamená thienylovou, imidazolylovou, benzo[b]-thienylovou nebo naftylovou skupinu, přičemž každá z těchto skupin může být halogen-
- 25 substituována, nebo Q znamená bifenylylovou skupinu nebo Q znamená indolylovou skupinu navázanou přes atom uhlíku, která může v poloze 1 nést jako substituent benzylovou skupinu,

- Q^a představuje atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo zbytek obecného vzorce $-(CH_2)_q-NR^5R^6$, kde
- q má hodnotu 2 nebo 3, a
- 5 symboly R⁵ a R⁶ nezávisle na sobě znamenají vždy alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo zbytek NR⁵R⁶ znamená piperidinovou nebo 4-benzylpiperidinovou skupinu,
- R¹ představuje atom vodíku, methylovou skupinu nebo n-alkylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, která může na svém konci nést aminoskupinu,
- 10 R² znamená skupinu $-C(=O)R^3$, $-C(=O)OR^3$ nebo $-C(=J^1)NHR^3$, kde
- J¹ představuje atom kyslíku nebo síry a
- 15 R³ znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, fenyalkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, přičemž fenylový kruh může nést jeden nebo několik substituentů vybraných ze souboru zahrnujícího atomy halogenů, hydroxylovou skupinu, alkoxylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku a alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, pyridylalkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, naftylalkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, pyridylthioalkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, styrylovou skupinu, 1-methylimidazol-2-yl-thioalkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, arylovou skupinu, kterou je fenylová skupina nebo ortho-kondenzovaný bicyklický karbocyklický zbytek s 9 až 10 atomy v kruhu, ve kterém je alespoň jeden z kruhů aromatický, přičemž tato arylová skupina může nést jeden nebo několik substituentů vybraných ze souboru zahrnujícího atomy halogenů, hydroxylovou skupinu, alkoxylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku a alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, heteroarylovou skupinu, kterou je monocyklický aromatický kruh obsahující v kruhu 5 nebo 6 atomů z nichž 1 až 4 jsou heteroatomy vybrané ze skupiny zahrnující kyslík, síru a dusík a zbylé jsou atomy uhlíku, nebo ortho-kondenzovaný bicyklický heterocyklický kruh odvozený od tohoto monocyklického aromatického kruhu nakondenzováním propylenu, trimethylenu, tetramethylenu nebo dvoje vazného benzenového zbytku, přičemž tato heteroarylová skupina může nést jeden nebo několik substituentů vybraných ze souboru zahrnujícího atomy halogenů, hydroxylovou skupinu, alkoxylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku a alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo v případě, že R² představuje skupinu $-COR^3$, α-hydroxybenzylovou skupinu,
- 20 25 30 35
- n má hodnotu 0, 1, 2 nebo 3,
- 40 p má hodnotu 1 nebo 2, a pokud p má hodnotu 2, má n hodnotu 1 a J² představuje dva atomy vodíku,
- J² představuje atom kyslíku nebo dva atomy vodíku,
- 45 L⁶ znamená karbonylovou skupinu nebo methylenovou skupinu,
- r má hodnotu 0, 1, 2 nebo 3,
- 50 R⁴ představuje fenylovou skupinu, která může nést jeden nebo několik substituentů vybraných ze souboru zahrnujícího atomy halogenů, trifluormethylovou skupinu, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxylovou skupinu a alkoxylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, a zejména jeden nebo několik substituentů vybraných ze souboru zahrnujícího atomy chloru

a fluoru, naftyllovou skupinu, která může nést jeden nebo několik substituentů vybraných ze souboru zahrnujícího atomy halogenů, trifluormethylovou skupinu, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku a hydroxylovou skupinu, pyridylovou skupinu, thienylovou skupinu, indolylovou skupinu, chinolilovou skupinu, benzothienylovou skupinu nebo imidazolylovou skupinu, nebo v případě, že L^6 znamená karbonylovou skupinu, může skupina $-(CH_2)_r-R^4$ představovat arylovou skupinu, jak je definována v případě symbolu R^3 , heteroarylovou skupinu, jak je definována v případě symbolu R^3 , nebo benzylovou skupinu, nesoucí v poloze alfa substituent vybraný ze souboru zahrnujícího hydroxylovou skupinu, alkoxylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku a alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, přičemž arylová skupina, heteroarylová skupina nebo fenylová část benzylové skupiny může dále nést jeden nebo několik substituentů vybraných nezávisle na sobě za sebou zahrnujícího atomy halogenů, trifluormethylovou skupinu, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxylovou skupinu a alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxylovou skupinu a alkoxylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, a zejména jeden nebo několik substituentů vybraných ze souboru zahrnujícího atomy chloru a fluoru,

G znamená jednoduchou vazbu, dvojnou vazbu nebo dvojný uhlovodíkový zbytek,
J představuje zbytek nevázaný ke kruhu jednoduchou vazbou v případě, že G znamená dvojnou vazbu, nebo v jiných případech zbytek navázaný dvojnou vazbou,

M znamená heteroatom nebo substituovaný heteroatom, a

L představuje uhlovodíkový zbytek, jehož poloha 1 je navázána na M,

přičemž významy symbolů G, J, M a L jsou vybrány ze souboru zahrnujícího následující významy

(a) G představuje jednoduchou vazbu,
J znamená oxoskupinu nebo thioxoskupinu,
M představuje oxyskupinu, thioskupinu nebo skupinu NR^{12} , a
L znamená skupinu L^1 ,

(b) G představuje jednoduchou vazbu,
J znamená skupinu NR^8 ,
M představuje skupinu NR^7 , a
L znamená skupinu L^1 ,

(c) G představuje dvojnou vazbu,
J znamená skupinu OR^7 , SR^7 nebo NR^9R^{10} ,
M představuje atom dusíku, a
L znamená skupinu L^1 ,

(d) G představuje methylenovou skupinu, která může nést jednu nebo dvě methylové skupiny jako substituenty,
J znamená oxoskupinu, thioskupinu nebo skupinu NR^{11} ,
M představuje oxyskupinu, thioskupinu, sulfinylovou skupinu, sulfonylovou skupinu nebo skupinu NR^7 , a
L znamená skupinu L^2 ,

(e) G představuje jednoduchou vazbu,
J znamená oxoskupinu, thioxoskupinu nebo skupinu NR^{11} ,
M představuje atom vodíku a
L znamená skupinu L^3 ,

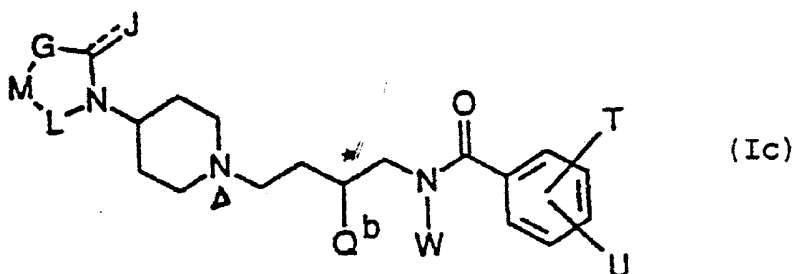
- (f) G představuje methinovou skupinu, která může nést jako substituent alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku,
 J znamená oxoskupinu, thioxoskupinu nebo skupinu NR^{11} ,
 5 M představuje atom dusíku, a
 L znamená skupinu L^4 , a
- (g) G představuje cis-vylenovou skupinu, která může nést jednu nebo dvě methylové skupiny jako substituenty,
 10 J znamená oxoskupinu, thioxoskupinu nebo skupinu NR^{11} ,
 M představuje atom dusíku, a
 L znamená skupinu L^5 ,
- kde
- 15 R^7 představuje atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku,
- R^8 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, kyanoskupinu, alkylsulfonylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku nebo nitroskupinu,
- 20 symboly R^9 a R^{10} nezávisle na sobě představují vždy atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku nebo zbytek NR^9R^{10} znamená pyrrolidinoskupinu, piperidinoskupinu, morfolinoskupinu, thiomorfolinoskupinu, nebo její S-oxid, nebo piperazinoskupinu, která může nést v poloze 4 jako substituent alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku,
- 25 R^{11} znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku,
- R^{12} představuje atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, skupinu $\text{R}^a\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_2-$ nebo $\text{R}^b\text{R}^c\text{NC}(=\text{O})\text{CH}_2-$,
- 30 R^a představuje atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku,
- symboly R^b a R^c nezávisle na sobě znamenají vždy atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, fenylovou skupinu nebo benzylovou skupinu,
- 35 L^1 představuje ethylenovou skupinu, cis-vylenovou skupinu, trimethylenovou skupinu nebo tetramethylenovou skupinu, přičemž samotný zbytek L^1 může nést jednu nebo dvě methylové skupiny jako substituenty,
- 40 L^2 znamená ethylenovou skupinu nebo trimethylenovou skupinu, přičemž samotný zbytek L^2 může nést jednu nebo dvě methylové skupiny jako substituenty,
- L^3 představuje prop-2-en-1-yliden-3-ylovou skupinu, přičemž samotný zbytek L^3 může nést jednu nebo dvě methylové skupiny jako substituenty,
- 45 L^4 znamená cis-vylenovou skupinu, přičemž samotný zbytek L^4 může nést jednu nebo dvě methylové skupiny jako substituenty, a
- L^5 představuje methinovou skupinu, přičemž samotný zbytek L^5 může nést jako substituent alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku,
- 50

nebo N-oxid uvedeného 4-substituovaného derivátu piperidinu obecného vzorce I na piperidinovém atomu dusíku označeném symbolem Δ ,

5 nebo farmaceuticky přijatelná sůl uvedeného 4-substituovaného derivátu piperidinu obecného vzorce I nebo uvedeného 4-substituovaného derivátu piperidinu obecného vzorce I nebo uvedeného N-oxidu,

10 nebo kvarterní amoniová sůl uvedeného 4-substituovaného derivátu piperidinu obecného vzorce I, ve které piperidinový atom dusíku označený symbolem Δ je čtyřvazným amoniovým dusíkem, přičemž čtvrtým zbytkem na tomto atomu dusíku je alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku nebo benzylová skupina, a asociovaným protiiontem je farmaceuticky přijatelný anion.

15 2. 4-Substituovaný derivát piperidinu podle nároku 1, kterým je 4-substituovaný derivát piperidinu obecného vzorce Ic



ve kterém

20 Q^b představuje fenylovou skupinu, která může nést jeden nebo dva substituenty nezávisle na sobě vybrané ze souboru zahrnujícího atomy halogenů, trifluormethylovou skupinu, hydroxylovou skupinu, alkoxylové skupiny s 1 až 3 atomy uhlíku, alkylové skupiny s 1 až 3 atomy uhlíku a methyldioxykupinu, nebo Q^b znamená thienylovou, imidazolylovou,
25 benzo[b]thiofenylovou nebo naftylovou skupinu, přičemž kterákoli z těchto skupin může být halogensubstituovaná, nebo Q^b představuje bifenylovou skupinu nebo Q^b znamená indolylovou skupinu navázanou přes atom uhlíku, která může nést v poloze 1 jako substituent benzylovou skupinu,

30 symboly T a U nezávisle na sobě představují vždy atom vodíku, hydroxylovou skupinu, alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku nebo alkoxylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku,

W znamená alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, a

35 G, J, L a M mají význam definovaný v nároku 1,

nebo N-oxid uvedeného 4-substituovaného derivátu piperidinu obecného vzorce Ic na piperidinovém atomu dusíku označeném symbolem Δ ,

40 nebo farmaceuticky přijatelná sůl uvedeného 4-substituovaného derivátu piperidinu obecného vzorce Ic nebo uvedeného N-oxidu,

nebo kvarterní amoniová sůl uvedeného 4-substituovaného derivátu piperidinu obecného vzorce Ic, ve které piperidinový atom dusíku označený symbolem Δ je čtyřvazným amoniovým dusíkem,

příčemž čtvrtým zbytkem na tomto atomu dusíku je alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku nebo benzylová skupina, a asociovaným protiiontem je farmaceuticky přijatelný anion.

- 5 **3.** 4-Substituovaný derivát piperidinu podle nároku 2, obecného vzorce Ic, ve kterém
 R^{12} představuje atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku,
 symboly T a U znamenají vždy atom vodíku, a
 W představuje methylovou skupinu,
 nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl.
- 10 **4.** 4-Substituovaný derivát piperidinu podle nároku 2 nebo 3, obecného vzorce Ic, ve kterém
 G představuje jednoduchou vazbu nebo methylovou skupinu,
 J znamená oxoskupinu, thioxoskupinu, iminoskupinu, methyliminoskupinu nebo ethylimino-
 skupinu,
 M představuje oxyskupinu, thioskupinu nebo skupinu NH,
 L znamená ethylenovou skupinu, cis-vylenovou skupinu nebo trimethylenovou skupinu a
 Q^b představuje fenylovou skupinu, která může nést jeden nebo dva substituenty vybrané ze
 souboru zahrnujícího atomy halogenů, trifluormethylovou skupinu a methyldioxykupinu,
 nebo N-oxid uvedeného 4-substituovaného derivátu piperidinu obecného vzorce Ic na piperidi-
 novém atomu dusíku označeném symbolem Δ ,
 nebo farmaceuticky přijatelná sůl uvedeného 4-substituovaného derivátu piperidinu obecného
 vzorce Ic nebo uvedeného N-oxidu,
 nebo kvarterní amoniová sůl uvedeného 4-substituovaného derivátu piperidinu obecného vzorce
 Ic, ve které piperidinový atom dusíku označený symbolem Δ je čtyřvazným amoniovým dusíkem,
 příčemž čtvrtým zbytkem na tomto atomu dusíku je alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku nebo
 benzylová skupina, a asociovaným protiiontem je farmaceuticky přijatelný anion.
- 15 **5.** 4-Substituovaný derivát piperidinu podle libovolného z nároků 2 až 4, obecného vzorce Ic,
 ve kterém
 G představuje jednoduchou vazbu,
 J znamená oxoskupinu nebo thioxoskupinu,
 M představuje oxyskupinu nebo skupinu NH,
 L znamená ethylenovou skupinu nebo trimethylenovou skupinu a
 Q^b představuje 3,4-dichlorfenylovou skupinu nebo 3,4-methyldioxyfenylovou skupinu,

nebo N-oxid uvedeného 4-substituovaného derivátu piperidinu na piperidinovém atomu dusíku označeném symbolem Δ ,

- 5 nebo farmaceuticky přijatelná sůl uvedeného 4-substituovaného derivátu piperidinu nebo uvedeného N-oxidu,

nebo kvarterní amoniová sůl uvedeného 4-substituovaného derivátu piperidinu, ve které piperidinový atom dusíku označený symbolem Δ je čtyřvazným amoniovým dusíkem, přičemž čtvrtým
10 zbytkem na tomto atomu dusíku je alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku nebo benzylová skupina, a asociovaným protiiontem je farmaceuticky přijatelný anion.

6. 4-Substituovaný derivát piperidinu podle nároku 1, kterým je

15

(S)-N-[2-(3,4-dichlorfenyl)-4-[4-(2-oxoperhydropyrimidin-1-yl)piperidino]butyl]-N-methylbenzamid,

20

(S)-N-[2-(3,4-dichlorfenyl)-4-[4-(3-methyl-2-oxoperhydropyrimidin-1-yl)piperidino]-butyl]-N-methylbenzamid,

(S)-N-[2-(3,4-dichlorfenyl)-4-[4-(3-ethyl-2-oxoperhydropyrimidin-1-yl)piperidino]butyl]-N-methylbenzamid nebo

25

(S)-N-[2-(3,4-dichlorfenyl)-4-[4-(2-oxoperhydropyrimidin-1-yl)piperidino]butyl]-N-ethylbenzamid,

nebo jejich farmaceuticky přijatelná sůl.

30

7. 4-Substituovaný derivát piperidinu podle nároku 1, kterým je (S)-N-[2-(3,4-dichlorfenyl)-4-[4-(2-oxoperhydropyrimidin-1-yl)piperidino]butyl]-N-methylbenzamid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl.

35

8. 4-Substituovaný derivát piperidinu podle nároku 1, kterým je (S)-N-[2-(3,4-dichlorfenyl)-4-[4-(3-ethyl-2-oxoperhydropyrimidin-1-yl)piperidino]butyl]-N-methylbenzamid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl.

40

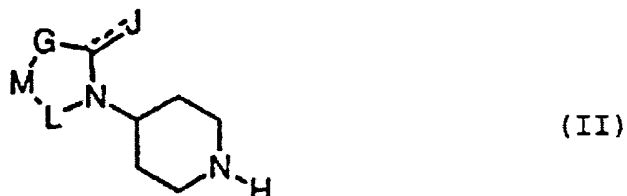
9. Farmaceutický prostředek, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že obsahuje 4-substituovaný derivát piperidinu obecného vzorce I nebo N-oxid uvedeného 4-substituovaného derivátu piperidinu obecného vzorce I na piperidinovém atomu dusíku označeném symbolem Δ , nebo farmaceuticky přijatelnou sůl uvedeného 4-substituovaného derivátu piperidinu obecného vzorce I nebo uvedeného N-oxidu, nebo kvarterní amoniovou sůl uvedeného 4-substituovaného derivátu piperidinu obecného vzorce I, ve které piperidinový atom dusíku označený symbolem Δ
45 je čtyřvazným amoniovým dusíkem, přičemž čtvrtým zbytkem na tomto atomu dusíku je alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku nebo benzylová skupina, a asociovaným protiiontem je farmaceuticky přijatelný anion, jak jsou definovány v libovolném z nároků 1 až 8, a farmaceuticky přijatelné ředidlo nebo nosič.

50

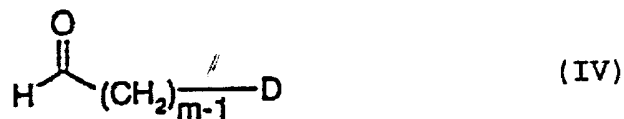
10. Způsob přípravy 4-substituovaného derivátu piperidinu obecného vzorce I nebo N-oxidu uvedeného 4-substituovaného derivátu piperidinu obecného vzorce I na piperidinovém atomu dusíku označeném symbolem Δ , nebo farmaceuticky přijatelné soli uvedeného 4-substituovaného derivátu piperidinu obecného vzorce I nebo uvedeného N-oxidu, nebo kvarterní

amoniové soli uvedeného 4-substituovaného derivátu piperidinu obecného vzorce I, ve které piperidinový atom dusíku označený symbolem Δ je čtyřvazným amoniovým dusíkem, přičemž čtvrtým zbytkem na tomto atomu dusíku je alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku nebo benzylová skupina, a asociovaným protiiontem je farmaceuticky přijatelný anion, jak jsou

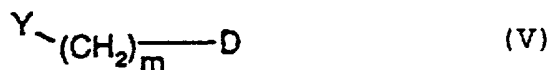
(a) alkyluje piperidin obecného vzorce II



kde jednotlivé symboly mají významy definované v nároku 1, aldehydem obecného vzorce IV

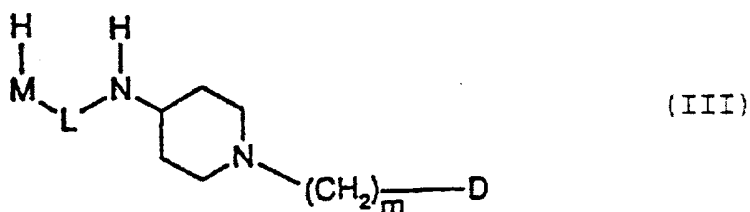


kde jednotlivé symboly mají významy definované v nároku 1, pomocí redukční alkylace za použití kyanborohydridu alkalického kovu v alkoholovém rozpouštědle, nebo alkylačním činidlem obecného vzorce V



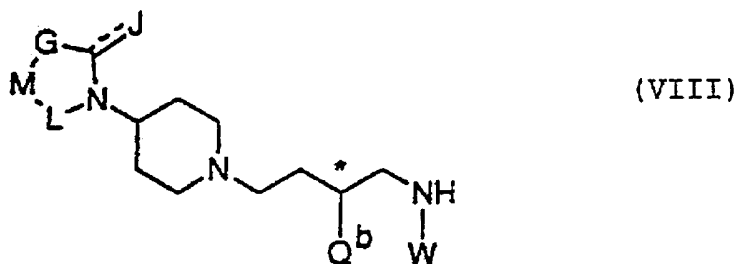
kde jednotlivé symboly mají významy definované v nároku 1, ve kterém Y představuje odštěpitelnou skupinu, nebo že se

(b) pro přípravu 4-substituovaného derivátu piperidinu obecného vzorce I, ve kterém G představuje jednoduchou vazbu, J znamená oxoskupinu respektive thioxoskupinu, M představuje oxyskupinu, thioskupinu nebo skupinu NR^7 a L znamená skupinu L^1 , cyklizuje odpovídající sloučenina obecného vzorce III



kde jednotlivé symboly mají významy definované v nároku 1, diaktivovaným derivátem kyseliny uhličité respektive diaktivovaným thiokarbonylovým derivátem, nebo že se

(c) podrobí reakci amin obecného vzorce VIII



5 kde jednotlivé symboly mají významy definované v nároku 1, s chloridem kyseliny, nebo že se

(d) podrobí reakci amin obecného vzorce VIII s aktivovaným derivátem karboxylové kyseliny, nebo že se

10 (e) pro přípravu N-oxidu 4-substituovaného derivátu piperidinu obecného vzorce I na piperidinovém atomu dusíku označeném symbolem Δ , oxiduje piperidinový atom dusíku označený symbolem Δ 4-substituovaného derivátu piperidinu obecného vzorce I za použití peroxidu vodíku, peroctové kyseliny nebo 3-chlorperoxybenzoové kyseliny v inertním rozpouštědle, nebo že se

15 (f) pro přípravu 4-substituovaného derivátu piperidinu obecného vzorce I, ve kterém R^{12} neznámá atom vodíku, alkyluje odpovídající 4-substituovaný derivát piperidinu obecného vzorce I, ve kterém R^{12} znamená atom vodíku pomocí alkylačního činidla obecného vzorce alkyl-Y s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, $R^aOC(=O)CH_2-Y$ nebo $R^bR^cNC(=O)CH_2-Y$, kde Y představuje odstupující skupinu a zbývající symboly mají významy definované v nároku 1, nebo že se

20

(g) pro přípravu kvarterní amoniové soli 4-substituovaného derivátu piperidinu obecného vzorce I alkyluje piperidinový atom dusíku označený symbolem Δ 4-substituovaného derivátu piperidinu obecného vzorce I pomocí alkylačního činidla obecného vzorce alkyl-Y s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, nebo benzyl-Y, kde Y představuje odstupující skupinu.

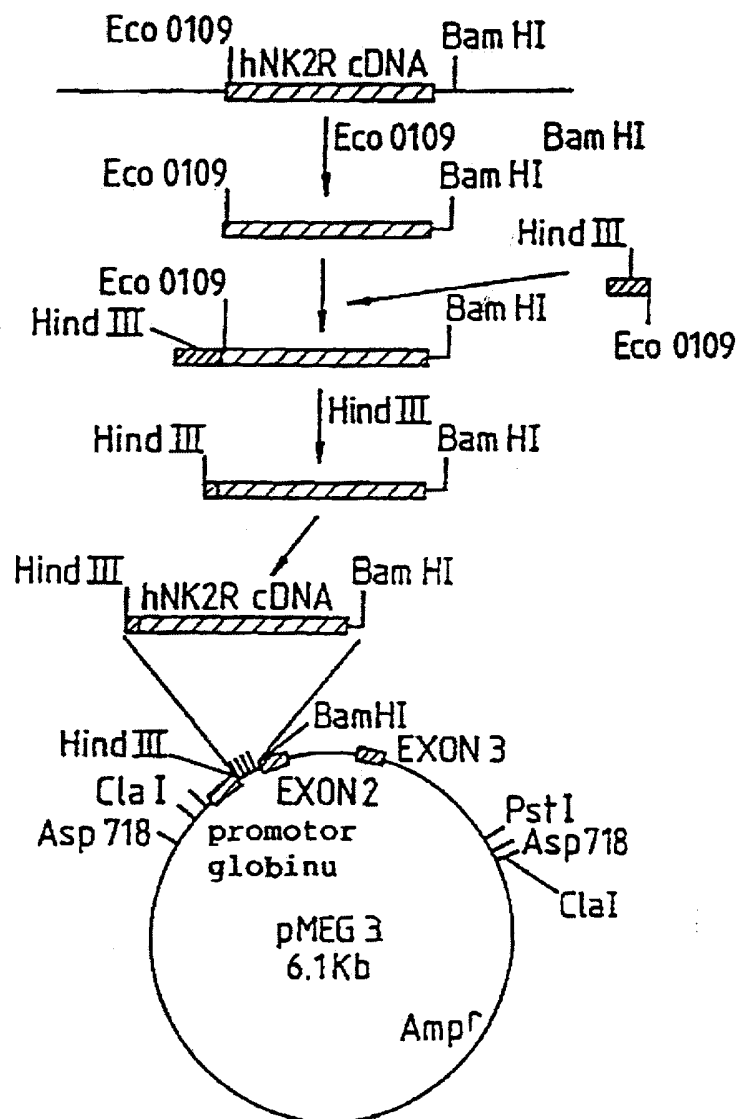
25

30 **11.** 4-Substituovaný derivát piperidinu obecného vzorce I podle nároku 1 ve formě farmaceuticky přijatelné soli.

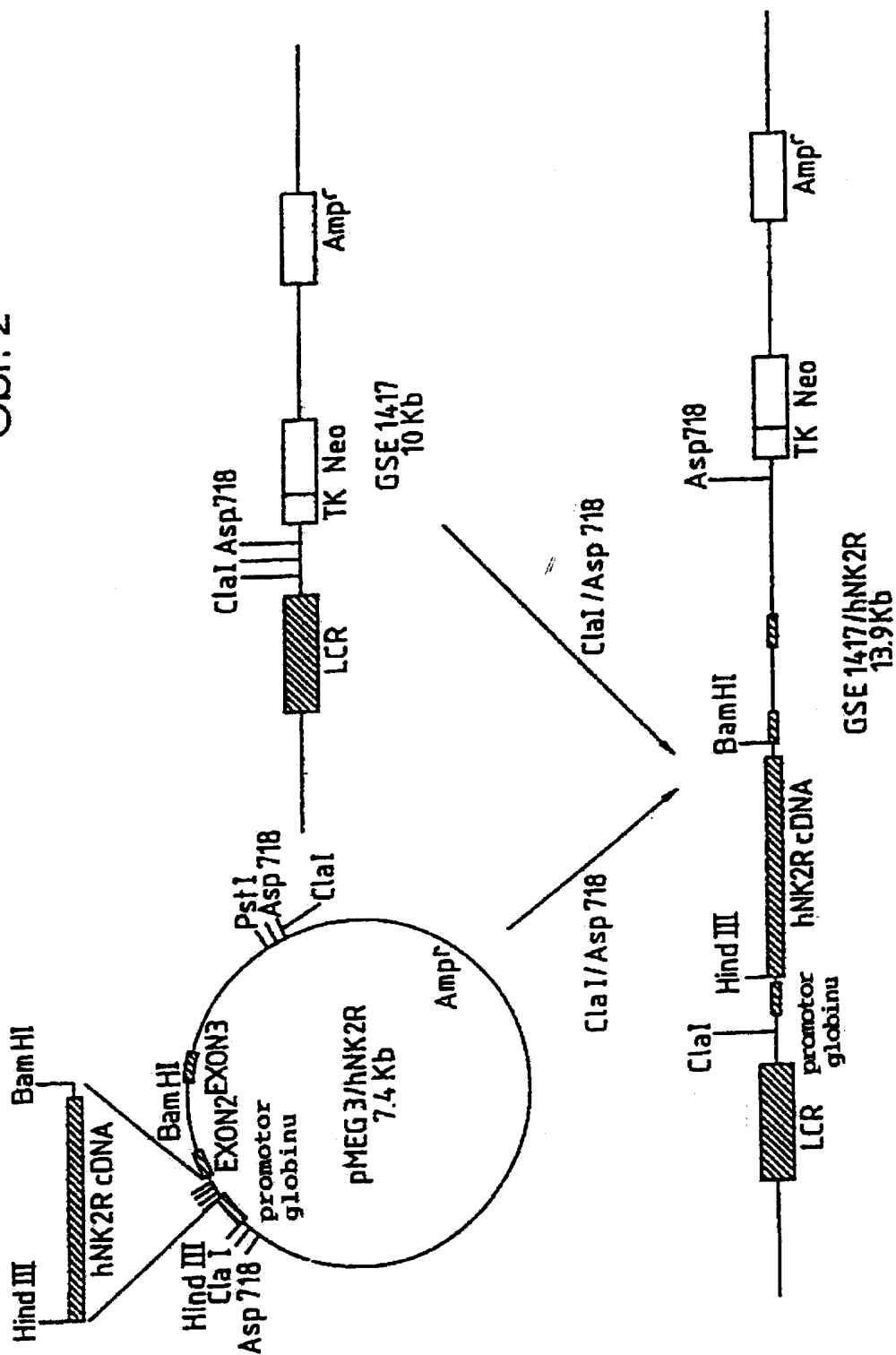
35

3 výkresy

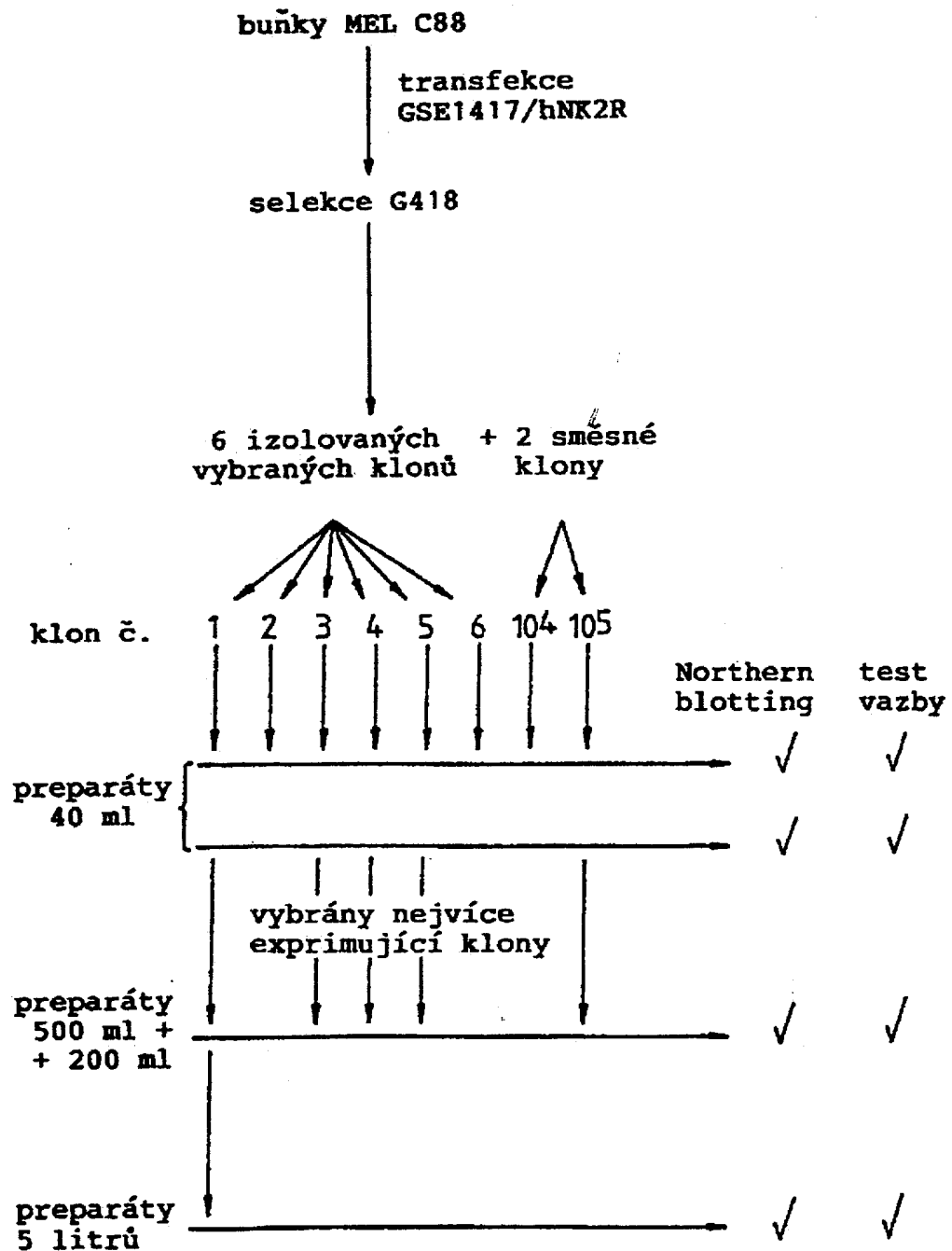
Obr. 1



Obr. 2



Obr. 3



Konec dokumentu