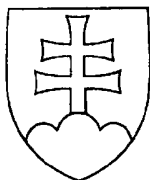


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

- (21) Číslo prihlášky: **763-99**
(22) Dátum podania prihlášky: **9. 12. 1997**
(24) Dátum nadobudnutia účinkov patentu: **2. 5. 2003**
Vestník ÚPV SR č.: **5/2003**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **9604786-5**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **20. 12. 1996**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **SE**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **18. 1. 2000**
Vestník ÚPV SR č.: **01/2000**
(47) Dátum sprístupnenia patentu verejnosti: **22. 4. 2003**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/SE97/02051**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO98/28270**

(11) Číslo dokumentu:

283 300

(13) Druh dokumentu: **B6**

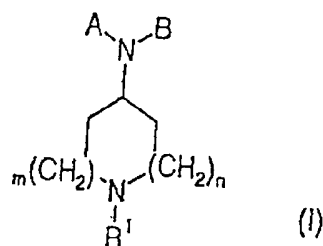
(51) Int. Cl.⁷:

C07D 211/56
C07D 207/14
A61K 31/445
A61K 31/40

- (73) Majiteľ: **ASTRA PHARMA INC., Mississauga, Ontario, CA;**
(72) Pôvodca: **Pelcman Benjamin, Stockholm, SE;**
Roberts Edward, St. Lazare de Vaudreuil, Quebec, CA;
(74) Zástupca: **Žovicová Viera, Mgr., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Piperidínové zlúčeniny s analgetickým účinkom, spôsob ich prípravy, medziprodukty na ich prípravu, ich použitie, diagnostické činidlo a farmaceutické kompozície s ich obsahom**

- (57) Anotácia:
Piperidínové zlúčeniny všeobecného vzorca (I), v ktorom m znamená číslo 0 alebo 1 a n znamená číslo 1 alebo 2 a ich farmaceuticky prijateľné soli; diagnostické činidlo a farmaceutické kompozície s ich obsahom; ich použitie v terapii, predovšetkým pri zvládnutí bolesti; spôsob ich prípravy a medziprodukty na ich prípravu.



Oblasť techniky

Predložený vynález sa týka piperidínových zlúčenín, spôsobu ich prípravy, ich použitia, diagnostického činidla a farmaceutických kompozícií s ich obsahom. Zlúčeniny sú využiteľné v terapii a predovšetkým pri liečbe bolesti.

Doterajší stav techniky

Receptor δ bol identifikovaný, že hrá úlohu pri viacerých telesných funkciách, ako je cirkulačný systém a systém bolesti. Ligandy pre receptor δ môžu teda nájsť potencionálne použitie ako analgetiká a/alebo ako antihypertenzné činidlá. Bolo tiež ukázané, že ligandy pre δ receptory majú imunomodulačnú aktivitu.

Teraz sa konštatovala identifikácia najmenej troch rozličných populácií opioidných receptorov (μ , δ a κ) a všetky tri sú zjavné tak v centrálnom, ako i v periférnom nervovom systéme mnohých druhov, vrátane človeka. Analgéza sa pozorovala na viacerých živočíšnych modeloch, keď sa aktivoval jeden alebo viaceré z týchto receptorov.

Až na niekoľko výnimiek, v súčasnosti dostupné selektívne opioidné δ ligandy majú peptidickú povahu a nie sú vhodné na podávanie systémovými cestami. Určitý čas sú dostupné tiež niektoré nepeptidické δ antagonisy (ako prehľad pozri Takemori a Portoghese, 1992, Ann. Rev. Pharmacol. Tox. 32, 239 - 269). Tieto zlúčeniny, napríklad naltrindol, majú skôr slabšiu (t. j. < 10-násobok) selektivitu pre δ receptory v porovnaní s μ receptorovou väzbou a nevykazujú žiadnu analgetickú aktivitu, čo je skutočnosťou, ktorá zdôrazňuje potrebu vývoja vysoko selektívnych nepeptidických δ ligandov.

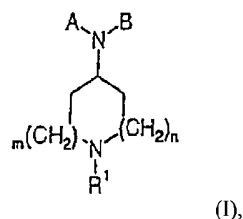
Základným cieľom tohto vynálezu bolo teda nájsť nové analgetiká so zlepšenými analgetickými účinkami, ale tiež so zlepšeným profilom vedľajších účinkov v porovnaní s μ agonistami a s potencionálnou orálnou účinnosťou.

Analgetiká, ktoré sa našli a jestvujú podľa doterajšieho stavu techniky, majú veľa nevýhod v tom, že majú slabú farmakokinetiku a nie sú analgetickými, ak sa podávajú systémovými cestami. Bolo zdokumentované, že výhodné zlúčeniny opísané v doterajšom stave techniky, vykazujú významné konvulzívne účinky, ak sa podávajú systémovo.

Uvedený problém bol vyriešený vývojom nových zlúčenín, ktoré obsahujú piperidínový kruh, ktorým môže byť 5-členný, 6-členný alebo 7-členný kruh obsahujúci dusík, ako bude opísané ďalej.

Podstata vynálezu

Piperidínové zlúčeniny podľa predloženého vynálezu sú definované všeobecným vzorcom (I)

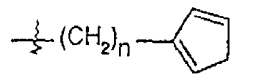


v ktorom

m znamená 0 alebo 1;

n predstavuje 1 alebo 2;

R^1 je vybrané zo skupiny zahrnujúcej atóm vodíka; rozvetvený alebo lineárny C_1 - C_6 -alkyl; C_3 - C_8 -cykloalkyl; C_4 - C_8 -(alkyl-cykloalkyl), pričom alkylom je C_1 - C_2 -alkyl a cykloalkylom je C_3 - C_6 -cykloalkyl; benzyl; $-(CH_2)_n-CH=CH_2$; $-(CH_2)_n-G$; pričom G znamená hydroaromatickú alebo heteroaromatickú skupinu obsahujúcu 5 alebo 6 atómov a heteroatómy sú zvolené z atómu kyslíka, síry a dusíka; a

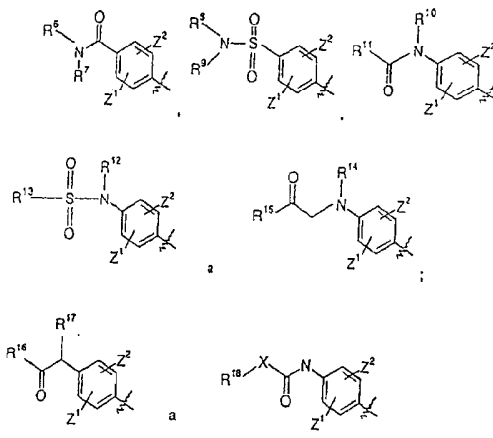


a pričom n znamená 0 alebo 1;

C_6 - C_{10} -aryl; alebo heteroaryl obsahujúci od 5 do 10 atómov vybraných z atómu uhlíka, síry, dusíka a kyslíka; kde aryl a heteroaryl môžu byť prípadne a nezávisle substituované jedným alebo dvoma substituentmi nezávisle zvolenými zo skupiny zahrnujúcej atóm vodíka, CH_3 , $(CH_2)_pCF_3$, halogén, $CONR^4R^5$, $COOR^5$, COR^5 , $(CH_2)_pNR^4R^5$, $(CH_2)_pCH_3(CH_2)_qSOR^5R^4$, $(CH_2)_pSO_2R^5$ a $(CH_2)_pSO_2NR^5$, kde R^4 a R^5 sú navzájom nezávislé a definované ako pre R^1 uvedené skôr a p znamená 0, 1 alebo 2;

$(C_1$ - C_2 -alkyl)-(C₆-C₁₀-aryl); alebo $(C_1$ - C_2 -alkyl)heteroaryl, pričom heteroarylové zvyšky majú od 5 do 10 atómov vybraných z atómu uhlíka, síry, dusíka a kyslíka a kde aryl alebo heteroaryl môžu byť prípadne a nezávisle substituované jedným alebo dvoma substituentmi nezávisle zvolenými zo skupiny zahrnujúcej atóm vodíka, CH_3 , $CONR^4R^5$, $COOR^5$, COR^5 , $(CH_2)_pNR^4R^5$, $(CH_2)_pCH_3(CH_2)_qSOR^5R^4$, $(CH_2)_qSO_2R^5$, $(CH_2)_qSO_2NR^5$ a $(CH_2)_qOR^4$, pričom R^4 a R^5 sú navzájom nezávislé a definované ako pre R^1 uvedené skôr a q znamená 0, 1 alebo 2;

A predstavuje



kde R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} a R^{18} sú navzájom nezávislé a definované ako pre R^1 skôr a pričom fenylový kruh pre každý A substituent môže byť prípadne a nezávisle substituovaný jedným alebo dvoma substituentmi Z^1 a Z^2 , ktoré sú navzájom nezávislé a vybrané zo skupiny zahrnujúcej atóm vodíka, CH_3 , $(CH_2)_rCF_3$, halogén, $CONR^2R^3$, CO_2R^2 , COR^2 , $(CH_2)_rNR^2R^3$, $(CH_2)_rCH_3(CH_2)_qSOR^2$, $(CH_2)_qSO_2R^2$ a $(CH_2)_qSO_2NR^2R^3$, kde R^2 a R^3 sú navzájom nezávislé a definované ako pre R^1 uvedené skôr a pričom r znamená 0, 1 alebo 2; X predstavuje atóm kyslíka, síry alebo NR^{19} , kde R^{19} je definované ako pre R^1 ;

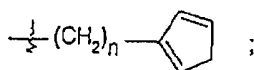
B znamená substituovaný alebo nesubstituovaný aromatický, heteroaromatický, hydroaromatický alebo heterohydroaromatický zvyšok obsahujúci 5 až 10 atómov vybraných z

uhlíka, síry, dusíka a kyslíka, prípadne a nezávisle substituovaný jedným alebo dvoma substituentmi nezávisle zvolenými zo skupiny zahŕňajúcej atóm vodíka, CH_3 , $(\text{CH}_2)_1\text{CF}_3$, halogén, $(\text{CH}_2)_1\text{CONR}^5\text{R}^4$, $(\text{CH}_2)_1\text{NR}^5\text{R}^4$, $(\text{CH}_2)_1\text{COR}^5$, $(\text{CH}_2)_1\text{COOR}^5$, OR^5 , $(\text{CH}_2)_1\text{SOR}^5$, $(\text{CH}_2)_1\text{SO}_2\text{R}^5$ a $(\text{CH}_2)_1\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^4$, kde R^4 a R^5 sú navzájom nezávislé a definované ako pre R^1 uvedené skôr a t znamená 0, 1, 2 alebo 3;

Do rámca rozsahu vynálezu patria tiež farmaceuticky prijateľné soli zlúčenín vzorca (I), ako aj ich izoméry, hydráty, izoformy a prekursor.

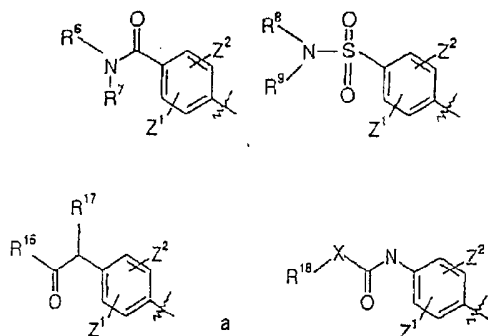
Výhodnými zlúčeninami podľa vynálezu sú zlúčeniny vzorca (I), v ktorých

R^1 je vybrané zo skupiny benzyl; $-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}=\text{CH}_2$; $-(\text{CH}_2)_n-\text{G}$; pričom G znamená hydroaromatickú alebo heteroaromatickú skupinu obsahujúcu 5 alebo 6 atómov a heteroatómy sú zvolené z atómu kyslíka, síry a dusíka; a



a pričom n znamená 0 alebo 1;

A je vybrané zo skupiny

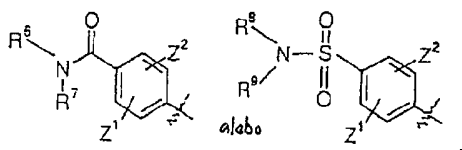


kde R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{16} , R^{17} a R^{18} sú navzájom nezávislé a definované ako pre R^1 skôr a Z^1 , Z^2 a X sú navzájom nezávislé a definované skôr,

B je vybraný zo skupiny zahrnujúcej fenyl, naftyl, indolyl, benzofuranyl, dihydrobenzofuranyl, benzoťofenyl, pyryl, furanyl, chinolín, izochinolín, cyklohexyl, cyklohexenyl, cyklopentyl, cyklopentenyl, indanyl, indenyl, tetrahydro-naftyl, tetrahydrochinyl, tetrahydroizochinolín, tetrahydrofuran, pyrrolidín, indazolín, z ktorých každý je prípadne a nezávisle substituovaný jedným až dvoma substituentmi zvolenými nezávisle od seba zo skupiny zahrnujúcej atóm vodíka, CH_3 , CF_3 , halogén, $-(\text{CH}_2)_1\text{CONR}^5\text{R}^4$, $-(\text{CH}_2)_1\text{NR}^5\text{R}^4$, $-(\text{CH}_2)_1\text{COR}^5$, $-(\text{CH}_2)_1\text{CO}_2\text{R}^5$ a $-\text{OR}^5$, kde t znamená 0, alebo 1 a R^4 a R^5 sú definované skôr.

Predovšetkým výhodnými zlúčeninami sú zlúčeniny vzorca (I), v ktorom R^1 znamená $(\text{C}_1-\text{C}_2\text{-alkyl})$ fenyl a atóm vodíka;

A znamená



kde R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , každý znamená etylénovú skupinu; a Z^1 a Z^2 sú definované skôr;

B predstavuje fenyl alebo naftalén; a

m a n každý znamená 1, alebo m znamená 1 a n predstavuje 0.

Substituenty A a B môžu byť prípadne substituované v ktorejkoľvek polohe kruhu.

Výrazom „halogén“ sa rozumie chlór, fluór, bróm a jód.

Výrazom „aryl“ sa rozumie aromatický kruh, ktorý obsahuje od 6 do 10 atómov uhlíka, ako je fenyl a naftyl.

Výrazom „heteroaryl“ sa rozumie aromatický kruh, v ktorom jeden alebo viac atómov z 5 až 10 atómov v kruhu znamenajú atóm iného prvku ako je uhlík, ako dusík, síra a kyslík.

Výrazom „hydroaromatický“ sa rozumie čiastočne alebo úplne nasýtená aromatická kruhová štruktúra, ktorá obsahuje od 5 do 10 atómov uhlíka v kruhu.

Výrazom „heterohydroaromatický“ sa rozumie čiastočne alebo úplne nasýtená aromatická kruhová štruktúra, v ktorej jeden alebo viac z 5 až 10 atómov v kruhu znamenajú atóm iného prvku, ako je uhlík, ako dusík, síra a kyslík.

Výrazom „izomér“ sa rozumie zlúčeniny vzorca (I), ktoré sa odlišujú polohou svojich funkčných skupín a/alebo orientáciou. Výrazom „orientácia“ sa rozumie stereoizoméry, diastereoizoméry, regioizoméry a enantioméry.

Výrazom „izoformy“ sa rozumie zlúčeniny vzorca (I), ktoré sa odlišujú svojou kryštalickou mriežkou, ako je kryštalická zlúčenina a amorfne zlúčeniny.

Výrazom „prekursor“ sa rozumie farmakologicky prijateľné deriváty, napríklad estery a amidy, tak, že výsledným biotransformačným produktom derivátu je účinné liečivo. V práci, ktorú zverejnili Goodman a Gilman, The Pharmacological basis of Therapeutics, 8th ed., McGraw-Hill, Int. Ed, 1992, „Biotransformation of Drugs“, str. 13 - 15, sa opisujú prekursor, ktoré sú týmto zahrnuté.

Nové zlúčeniny podľa predloženého vynálezu sú využiteľné v terapii, napríklad pri liečbe rozličných stavov bolesti, ako je chronická bolesť, akútna bolesť, bolesť pri rakovine, bolesť spôsobená reumatoidnou artritídou, migréna, bolesť vnútorných orgánov a podobne. Tento zoznam sa však nemôže považovať za vyčerpávajúci.

Zlúčeniny podľa vynálezu sú využiteľné ako imuno-modulátory, predovšetkým pri autoimunitných ochoreniach, ako je artritída, pri kožných šepoch, transplantáciách orgánov a podobných nevyhnutných chirurgických zákrokoch, pri kolagénových ochoreniach, pri rozličných alergiách, na použitie ako protinádorové činidlá a protivírusové činidlá.

Zlúčeniny podľa vynálezu sú využiteľné pri chorobných stavoch, pri ktorých degenerácia alebo dysfunkcia opioidných receptorov je prítomná alebo zahrnutá v takejto paradigme. Toto môže zahŕňať použitie izotopovo značených foriem zlúčenín podľa vynálezu v diagnostických metódach a zobrazovacie aplikácie, ako je pozitronová emisná tomografia (PET).

Zlúčeniny podľa vynálezu sú použiteľné pri liečení diarey, depresie, močovej inkontinencie, rozličných duševných ochorení, suchého kašľa, pľúcneho edému, rozličných gastrointestinálnych ochorení, spinálnych poranení a narkománie, vrátane liečby závislosti od alkoholu, nikotínu, návykových liekov a ďalšieho zneužívania liekov, a pri ochoreniach sympatického nervového systému, napríklad hypertenzie.

Zlúčeniny podľa vynálezu sú využiteľné ako analgetické činidlá na použitie počas celkovej anestézie a monitoro-

vanej anestetickéj starostlivosti. Kombinácie činidiel s rozličnými vlastnosťami sa často používajú na dosiahnutie rovnováhy požadovaných účinkov na udržanie anestetického stavu (napríklad amnézia, analgéza, relaxácia svalov a upokojenie). Do tejto kombinácie sú zahrnuté inhalované anestetiká, hypnotiká, anxiolytiká, neuromuskulárne blokátory a opioidy.

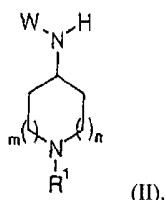
Zlúčeniny podľa predloženého vynálezu v izotopovo značenej forme sú využiteľné ako diagnostické činidlá.

Do rozsahu vynálezu patrí tiež použitie ktorejkoľvek zo zlúčenín vzorca (I) uvedeného skôr, na prípravu medikamentu na liečenie ktoréhokoľvek zo skôr diskutovaných stavov.

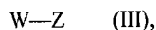
Vynález sa ďalej týka spôsobu liečenia subjektu trpiaceho ktorýmkoľvek zo skôr diskutovaných stavov, pričom sa pacientovi, ktorý potrebuje takéto ošetrovanie, podáva účinné množstvo zlúčeniny uvedeného vzorca (I).

Spôsoby prípravy

Zlúčeniny vzorca (I), ktoré sú opísané, sa môžu získať aryláciou amínu vzorca (II)



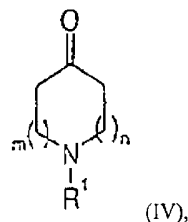
kde R^1 , m a n sú definované v uvedenom vzorci (I) a W znamená A alebo B, ako je definované pri vzorci (I), s arylačným činidlom vzorca (III)



kde W znamená A alebo B, ako je definované pri vzorci (I), a Z predstavuje vhodný substituent, napríklad reaktívnu zložku vhodnú na použitie v definovanom spôsobe, ktorá je známa pre odborníkov v odbore, ako je výhodne halogén, triflát ($CF_3SO_3^-$), mezylát ($CH_3SO_3^-$), tozylát ($CH_3(C_6H_4)SO_3^-$), tributylcín, triacetoxyolovo, diarylbizmut, borát ($B(OH)_2$), meďnatán alebo ďalšie skupiny známe zo stavu techniky. Arylácia môže byť katalyzovaná kovmi, ako je výhodne Cu, Ni, Pd alebo ich vhodné soli, komplexy, oxidy alebo hydroxidy. 4-Aminopiperidín vzorca (II) sa môže konvertovať úplne alebo čiastočne na svoj zodpovedajúci anión spracovaním so zásadami, výhodne s trietylamínom, 4-dimetylamínopyridínom, K_2CO_3 , NaOH, NaH, diizopropylamidom lítym, terc.butoxidom sodným alebo podobne, pred alebo po procese arylácie. Reakcia sa môže uskutočňovať v prítomnosti komplexotvorných činidiel, výhodne trifenylfosfinu, trifenylarzínu, dibenzylidénacetónu, 2,2'-bis(difenylfosfino)-1,1'-binaftyl-1,1'-bis(difenylfosfino)ferocénu, kyslíka alebo ďalších takýchto zlúčenín známych zo stavu techniky. Reakcia sa môže prípadne uskutočniť v prítomnosti jedného alebo viacerých rozpúšťadiel, ako je toluén, dichlórmetán, tetrahydrofurán, dimetylformamid, dioxán, acetonitril alebo dimetylsulfoxid, alebo v zmesi rozpúšťadiel.

R^1 a substituenty na A a B zlúčeniny (I) už definovanej, sa môžu modifikovať po alebo počas prípravy I z II a III spôsobmi známymi zo stavu techniky, napríklad redukciou, oxidáciou a alkyláciou.

Amín vzorca (II) sa môže pripraviť redukčnou amináciou ketónu vzorca (IV)



v ktorom R^1 , R^2 , R^3 , m a n sú definované v uvedenom vzorci (I), so substituovaným arylamínom vzorca (V)



kde W je už definované vo vzorci (II).

Redukčná aminácia sa môže uskutočňovať v jednoduchom alebo v dvojitom stupni spôsobom s použitím Bronstedovej alebo Lewisovej kyseliny a redukčného činidla. Vhodnými kyselinami sú kyselina sírová, kyselina polyfosforečná, kyselina 4-toluénsulfónová, izopropoxid titaničitý, chlorid hlinitý, fluorid boritý, dietylerát a podobne. Vhodnými redukčnými činidlami sú vodík v prítomnosti katalyzátora, výhodne Pd, Pd-C, Pd(OH)₂, PtO₂, Rh-C alebo Raneyov nikel, tetrahydroboritan sodný, kyanotetrahydroboritan sodný, tetrahydrohlinitan lítý, diborán, diizobutyltetrahydrohlinitan a podobne. Reakcia sa môže uskutočňovať v prítomnosti jedného alebo viacerých rozpúšťadiel, ktorými môžu byť organické alebo anorganické rozpúšťadlá, ako je toluén, dichlórmetán, étery, alkoholy, kyselina octová, voda alebo zmes rozpúšťadiel.

R^1 a substituenty na W v zlúčenine (II), definovanej skôr, sa môžu modifikovať po alebo počas prípravy I z II a III, spôsobmi známymi zo stavu techniky, napríklad redukciou, oxidáciou a alkyláciou, po alebo počas prípravy II z IV a V.

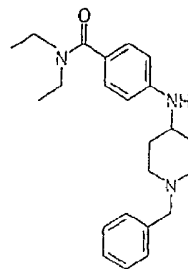
Zlúčeniny vzorca (III), (IV) a (V) sú komerčne dostupné, môžu sa pripraviť spôsobmi opísanými v literatúre alebo sa môžu pripraviť spôsobmi známymi zo stavu techniky.

Vynález bude ďalej podrobnejšie opísaný pomocou nasledujúcich príkladov, ktoré sa v žiadnom prípade nemôžu chápať ako obmedzenie vynálezu.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

(i) Príprava 4-[N-(1-benzylpiperidin-4-yl)amino]-N,N-dietylbenzamid (zlúčenina I)



Ti(Oi-Pr)₄ (14,8 ml, 50 mmol) sa pridal k zmesi 4-amino-(N,N-dietyl)benzamid (4,81 g, 25 mmol) a 1-benzyl-4-piperidónu (6,95 ml, 37,5 mmol) pri laboratórnej teplote. Na zmes sa pôsobilo ultrazvukom pri teplote 40 °C počas 2 hodín a potom sa miešala pri teplote 60 °C počas 15 hodín.

Zmes sa ochladila na ľadovom kúpeli a pridal sa EtOH (100 ml) a granuly NaBH₄ (3,5 g, 91 mmol). Po miešaní počas 1 hodiny pri teplote 0 °C a 20 hodín pri laboratórnej teplote sa pridal 1 M NH₄OH (50 ml). Zmes sa miešala pri laboratórnej teplote počas 30 minút, zriedila sa s CH₂Cl₂ (100 ml) a prefiltrovala cez vrstvu Celitu®. Vrstvy vo filtráte sa oddelili, vodná vrstva sa extrahovala s CH₂Cl₂ (100 ml) a spojené organické fázy sa premyli s NaHCO₃ (vodný, nasýtený, 100 ml) a vysušili nad K₂CO₃. Zmes sa prefiltrovala, zahustila a zvyšok sa prečistil pomocou chromatografie (gradient, PhMe ku Me₂CO) a kryštalizáciou (PhMe) sa získala zlúčenina 1 uvedená v názve (7,48 g, 82 %) vo forme hnedastej pevnej látky.

IR (KBr): 3343, 2939, 1608, 1528, 1459, 1422, 1339, 1285, 1174, 1091, 981, 827, 735 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃): 7,32 (d, 4H), 7,26 (t, 1H), 7,23 (d, 2H), 6,54 (d, 2H), 3,72 (široký s, 1H), 3,53 (s, 2H), 3,42 (široký d, 4H), 3,32 (široký s, 1H), 2,84 (d, 2H), 2,15 (t, 2H), 2,02 (d, 2H), 1,48 (q, 2H), 1,17 (t, 6H).

¹³C NMR (CDCl₃): 171,7, 148,1, 138,3, 129,1, 128,5, 128,2, 127,0, 125,3, 112,2, 63,1, 52,2, 49,8, 41,5 (široký), 32,4, 13,6 (široký).

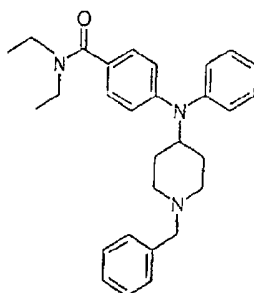
Rekryštalizáciou z PhMe sa pripravili analytické vzorky.

Analýza pre C₂₃H₃₁N₃O:

Vypočítané: C 75,58; H 8,55; N 11,50.

Nájdené: C 75,58; H 8,63; N 11,31.

(ii) Príprava 4-[N-(1-benzylpiperidin-4-yl)anilino]-N,N-dietylbenzamid (zlúčenina 2)



Zmes 4-[N-(1-benzylpiperidin-4-yl)amino]-N,N-dietylbenzamid (zlúčenina 1) (0,58 g, 1,59 mmol), Ph₃Bi (0,84 g, 1,90 mmol) a Cu(OAc)₂ (0,43 g, 2,38 mmol) v PhMe (25 ml) sa zahrieva pri teplote 110 °C počas 15 hodín. Potom sa pridal Ph₃Bi (0,84 g, 1,90 mmol) a Cu(OAc)₂ (0,43 g, 2,38 mmol) a zmes sa miešala pod refluxom počas 6 hodín. Pridal sa Ph₃Bi (0,84 g, 1,90 mmol) a Cu(OAc)₂ (0,43 g, 2,38 mmol), zmes sa miešala za refluxu počas 16 hodín, potom sa nechala ochladiť a zriedila sa s 1 M NH₄OH (5 ml). Zmes sa miešala pri laboratórnej teplote počas ďalších 30 minút, zriedila sa s EtOAc (25 ml) a prefiltrovala cez vrstvu Celitu®. Vrstvy vo filtráte sa oddelili, tmavomodrá vodná vrstva sa extrahovala s EtOAc (25 ml) a spojené organické fázy sa premyli s H₂O (50 ml) a soľankou (25 ml) a vysušili nad K₂CO₃. Zmes sa prefiltrovala, zahustila a zvyšok sa prečistil pomocou chromatografie (gradient, PhMe ku Me₂CO), čím sa získala zlúčenina 2 uvedená v názve (0,33 g, 47 %) vo forme bezfarebného oleja.

¹H NMR (CDCl₃): 7,53 (t, 2H), 7,29 - 7,18 (m, 8H), 7,01 (d, 2H), 6,58 (d, 2H), 3,85 (t, 1H), 3,49 (s, 2H), 3,42 (d, 4H), 2,95 (d, 2H), 2,11 (t, 2H), 1,92 (d, 2H), 1,51 (q, 2H), 1,17 (t, 6H).

¹³C NMR (CDCl₃): 171,5, 149,0, 143,6, 138,2, 129,5, 129,1, 128,7, 128,2, 121,1, 127,0, 126,7, 125,4, 116,0, 63,1, 55,5, 53,3, 40 (široký), 30,7, 13 (široký).

Analytická vzorka sa získala vo forme hydrochloridu pridaním roztoku voľnej zásady v zmesi éter/EtOH k ľadovo ochladenej zriedenej éterickej HCl.

IR (KBr): 3423, 2975, 2934, 2529, 1606, 1458, 1285, 1094, 750, 705 cm⁻¹.

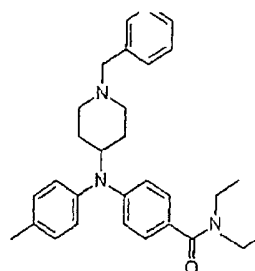
Analýza pre C₂₉H₃₅N₃O x HCl x H₂O:

Vypočítané: C 70,21; H 7,72; N 8,47.

Nájdené: C 70,02; H 7,61; N 8,35.

Príklad 2

Príprava 4-[N-(1-benzylpiperidin-4-yl)-4-metylanilino]-N,N-dietylbenzamid (zlúčenina 3)



Zmes 4-[N-(1-benzylpiperidin-4-yl)amino]-N,N-dietylbenzamid (zlúčenina 1) (0,37 g, 1,00 mmol), tri-4-tolylbismutu (1,59 g, 3,30 mmol) a Cu(OAc)₂ (0,54 g, 3,00 mmol) v PhMe (20 ml) sa zahrieva pri refluxe počas 16 hodín. Zmes sa potom nechala ochladiť a zriedila sa s H₂O (2 ml). Zmes sa miešala počas jednej hodiny, zriedila sa s EtOAc (25 ml) a prefiltrovala cez vrstvu Celitu®. Vrstvy vo filtráte sa oddelili, vodná vrstva sa extrahovala s EtOAc (25 ml) a spojené organické fázy sa premyli s H₂O (50 ml) a soľankou (25 ml) a vysušili nad MgSO₄. Zmes sa prefiltrovala, zahustila a zvyšok sa prečistil pomocou chromatografie (gradient, CH₂Cl₂ ku 8 % MeOH/CH₂Cl₂), čím sa získala zlúčenina 3 uvedená v názve (0,09 g, 20 %) vo forme bezfarebného oleja.

¹H NMR (CDCl₃): 7,30 - 7,16 (m, 9H), 6,94 (d, 2H), 6,52 (d, 2H), 3,83 (t, 1H), 3,48 (s, 2H), 3,42 (d, 4H), 2,93 (d, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,07 (t, 2H), 1,90 (d, 2H), 1,50 (q, 2H), 1,16 (t, 6H).

¹³C NMR (CDCl₃): 171,6, 149,7, 140,4, 138,2, 136,1, 130,2, 129,0, 128,1, 128,0, 126,9, 125,3, 113,8, 63,0, 55,4, 53,3, 41 (široký), 30,5, 21,0, 13 (široký).

Analytická vzorka sa získala vo forme hydrochloridu pridaním éterového roztoku voľnej zásady k ľadovo ochladenej zriedenej éterickej HCl.

IR (KBr): 2936, 2528, 1605, 1510, 1457, 1428, 1284, 1094, 952, 701 cm⁻¹.

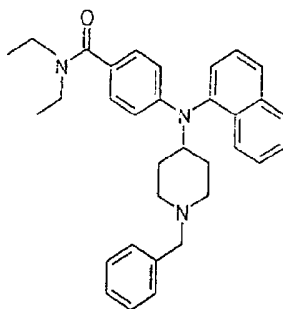
Analýza pre C₃₀H₃₇N₃O x HCl x 0,5 H₂O:

Vypočítané: C 71,91; H 7,84; N 8,39.

Nájdené: C 71,75; H 7,83; N 8,32.

Príklad 3

Príprava 4-[N-(1-benzylpiperidin-4-yl)-1-naftylamino]-N,N-dietylbenzamid (zlúčenina 4)



Zmes 4-[N-(1-benzylpiperidin-4-yl)amino]-N,N-diethylbenzamid (zlučienina 1) (0,37 g, 1,00 mmol), tri-1-naftylbismutu (0,53 g, 1,20 mmol) a $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (0,27 g, 1,50 mmol) v PhMe (20 ml) sa zahrieva pri refluxe počas 17 hodín. Pri laboratórnej teplote sa pridal tri-1-naftylbismut (0,53 g, 1,20 mmol) a $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (0,27 g, 1,50 mmol). Zmes sa miešala pod refluxom počas 22 hodín, nechala sa ochladiť a zriedila sa s 1 M NH_4OH (5 ml). Zmes sa ďalej miešala počas 30 minút, zriedila sa s EtOAc (25 ml) a prefiltrovala cez vrstvu Celitu®. Vrstvy vo filtráte sa oddelili, tmavomodrá vodná vrstva sa extrahovala s EtOAc (25 ml) a spojené organické fázy sa premyli s H_2O (50 ml) a soľankou (25 ml) a vysušili nad K_2CO_3 . Zmes sa prefiltrovala, zahustila a zvyšok sa prečistil pomocou chromatografie (gradient, PhME ku Me_2CO), čím sa získala zlúčenina 4 uvedená v názve (0,41 g, 83 %) vo forme hnedastej pevnej látky.

IR (KBr): 2939, 2796, 1619, 1511, 1456, 1420, 1346, 1282, 1180, 1099, 783 cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3): 7,87 (t, 2H), 7,79 (d, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,28 - 7,19 (m, 5H), 7,17 (d, 2H), 6,41 (d, 2H), 4,08 (t, 1H), 3,46 (s, 2H), 3,40 (d, 4H), 2,89 (d, 2H), 2,11 (t, 2H), 2,08 (široký s, 2H), 1,50 (široký s, 2H), 1,14 (t, 6H).

^{13}C NMR (CDCl_3): 171,7, 149,8, 138,9, 138,1, 135,0, 133,4, 129,1, 129,0, 128,3, 128,2, 128,1, 127,0, 126,4, 126,2, 126,1, 124,5, 112,2, 63,0, 56,5, 53,3, 40 (široký), 30,4, 13,5 (široký).

Analytická vzorka sa získala rekryštalizáciou z EtOH.

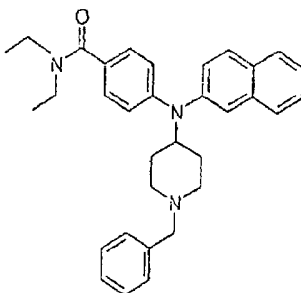
Analýza pre $\text{C}_{33}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}$:

Vypočítané: C 80,61; H 7,59; N 8,55.

Nájdene: C 80,48; H 7,41; N 8,52.

Príklad 4

Príprava 4-[N-(1-benzylpiperidin-4-yl)-2-naftylamino]-N,N-diethylbenzamid (zlučienina 5)



Zmes 4-[N-(1-benzylpiperidin-4-yl)amino]-N,N-diethylbenzamid (zlučienina 1) (0,67 g, 1,83 mmol), tri-2-naftylbismutu (0,97 g, 2,20 mmol) a $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (0,50 g,

2,75 mmol) v PhMe (35 ml) sa zahrieva pri refluxe počas 15 hodín. Pridal sa tri-2-naftylbismut (0,97 g, 2,20 mmol) a $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (0,50 g, 1,75 mmol) a zmes sa miešala pod refluxom počas 22 hodín. Ďalej sa pridal tri-2-naftylbismut (0,97 g, 2,20 mmol) a $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (0,50 g, 1,75 mmol). Po refluxovaní počas 70 hodín sa zmes nechala ochladiť a zriedila sa s 1 M NH_4OH (10 ml). Zmes sa ďalej miešala počas 30 minút, zriedila sa s EtOAc (35 ml) a prefiltrovala cez vrstvu Celitu®. Vrstvy vo filtráte sa oddelili, tmavomodrá vodná vrstva sa extrahovala s EtOAc (35 ml) a spojené organické fázy sa premyli s H_2O (75 ml) a soľankou (35 ml) a vysušili nad MgSO_4 . Zmes sa prefiltrovala, zahustila a zvyšok sa prečistil pomocou chromatografie (gradient, PhME ku Me_2CO), čím sa získala zlúčenina 5 uvedená v názve (0,63 g, 70 %) vo forme hnedého oleja, ktorý stáťm stuhol.

IR (KBr): 2935, 1614, 1510, 1424, 1284 cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3): 7,83 - 7,78 (m, 2H), 7,74 (d, 1H), 7,48 - 7,42 (m, 3H), 7,27 - 7,21 (m, 7H), 7,10 (dd, 1H), 6,66 (d, 2H), 3,94 (t, 1H), 3,48 (s, 2H), 3,43 (široký s, 4H), 2,94 (d, 2H), 2,14 (t, 2H), 1,99 (s, 2H), 1,57 (m, 2H), 1,17 (t, 6H).

^{13}C NMR (CDCl_3): 171,4, 148,8, 141,3, 138,1, 134,2, 131,2, 129,2, 129,0, 128,1, 128,0, 127,4, 127,2, 126,9, 126,2, 125,4, 125,3, 116,8, 63,0, 55,8, 53,3, 41 (široký), 30,7, 13,6 (široký).

Analytická vzorka sa získala z MeOH.

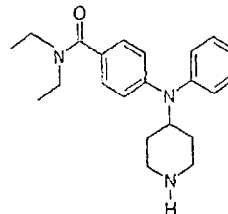
Analýza pre $\text{C}_{33}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}$:

Vypočítané: C 80,61; H 7,59; N 8,55.

Nájdene: C 80,35; H 7,59; N 8,46.

Príklad 5

Príprava N,N-dietyl-4-(N-piperidin-4-ylanilino)benzamid (zlučienina 6)



Roztok 4-[N-(1-benzylpiperidin-4-yl)anilino]-N,N-dietylbenzamid (zlučienina 2) (1,21 g, 2,74 mmol) v MeOH (25 ml) sa hydrogenovala pri 60 psi počas 4 dní v prítomnosti katalytického množstva $\text{Pd}(\text{OH})_2$ na uhlíku. Zmes sa prefiltrovala cez Celit®, zahustila a zvyšok sa prečistil pomocou chromatografie (gradient, CH_2Cl_2 ku $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (9 : 1) ku $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ (vodný, konc.) (80 : 18 : 2)), čím sa získala zlúčenina 6 uvedená v názve (0,62 g, 64 %) vo forme bezfarebného oleja.

^1H NMR (CDCl_3): 7,37 (t, 2H), 7,25 - 7,22 (m, 3H), 7,01 (d, 2H), 6,61 (d, 2H), 3,28 (t, 1H), 3,42 (široký d, 4H), 3,17 (d, 2H), 2,78 (t, 2H), 2,00 (d, 2H), 1,71 (široký s, 1H), 1,41 (q, 2H), 1,18 (t, 6H).

^{13}C NMR (CDCl_3): 171,4, 148,2, 143,1, 129,8, 128,0, 127,9, 127,7, 125,7, 116,9, 53,5, 44,4, 41 (široký), 28,7, 13,5 (široký).

Analytická vzorka sa získala vo forme hydrochloridu pridáním éterového roztoku voľnej zásady k ľadovo ochladenej zriedenej éterickej HCl.

IR (KBr): 2426, 3359, 2936, 2722, 1603, 1473, 1281, 1091, 708, 503 cm^{-1} .

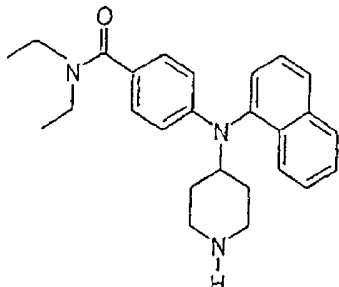
Analýza pre $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O} \times \text{HCl} \times \text{H}_2\text{O}$:

Vypočítané: C 65,09; H 7,95; N 10,35.

Nájdene: C 65,37; H 7,94; N 10,38.

Príklad 6

Príprava N,N-dietyl-4-[N-piperidin-4-yl]-1-naftylamino-benzamidu (zlúčenina 7)



Roztok 4-[N-(1-benzylpiperidin-4-yl)-1-naftylamino]-N,N-dietylbenzamidu (zlúčenina 4) (0,22 g, 0,45 mmol) v EtOH (20 ml) sa hydrogenovala pri 60 psi počas 64 hodín v prítomnosti katalytického množstva $\text{Pd}(\text{OH})_2$ na uhlíku. Zmes sa prefiltrovala cez vrstvu Celitu®, zahustila a zvyšok sa prečistil pomocou chromatografie (gradient, CH_2Cl_2 ku $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ (vodný, konc.) (85 : 13,5 : 1,5)) a HPLC (LiChroPrep RP-18, eluovanie so zvyšujúcimi sa množstvami 0,1 % TFA/MeCN v 0,1 % TFA/ H_2O), čím sa získala zlúčenina 7 uvedená v názve (0,12 g, 67 %) vo forme bezfarebného oleja, ktorý stáťm stuhol.

IR (KBr): 2942, 1609, 1512, 1448, 1280 cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3): 7,86 (t, 2H), 7,80 (d, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,18 (d, 2H), 6,42 (d, 2H), 4,20 (t, 1H), 3,40 (široký d, 4H), 3,06 (d, 2H), 2,79 - 2,63 (m, 3H), 2,03 (široký s, 2H), 1,39 (široký s, 2H), 1,14 (t, 6H).

^{13}C NMR (CDCl_3): 171,6, 149,4, 138,7, 134,8, 133,3, 128,7, 128,2, 128,1, 127,9, 126,3, 126,1, 126,0, 124,4, 124,2, 112,1, 56,1, 46,0, 41 (široký), 31,3, 13,4 (široký).

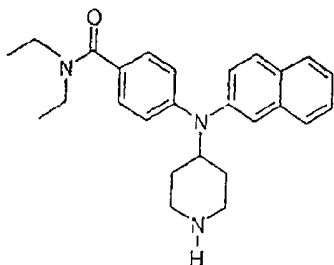
Analýza pre $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O} \times 1,25 \text{ H}_2\text{O}$:

Vypočítané: C 73,64; H 7,96; N 9,91.

Nájdené: C 73,77; H 7,54; N 9,96.

Príklad 7

Príprava N,N-dietyl-4-[N-piperidin-4-yl]-2-naftylamino-benzamid (zlúčenina 8)



(1-Chlóretyl)chlórformiátu (58 μl , 0,53 mmol) sa pridalo k roztoku 4-[N-(1-benzylpiperidin-4-yl)-2-naftylamino]-N,N-dietylbenzamid (zlúčenina 5) (105 mg, 0,21 mmol) v dichlóretáne (2,5 ml) pri laboratórnej teplote. Zmes sa zahrieva na reflux počas 17 hodín a potom sa nechala ochladiť na laboratórnu teplotu a zahustila sa. Pridal sa metanol (2,5 ml) a zmes sa zahrieva pod refluxom počas 2,5 hodiny, nechala sa ochladiť a zahustila sa. Zvyšok sa rozdelil medzi CH_2Cl_2 (10 ml) a 1 M NH_4OH

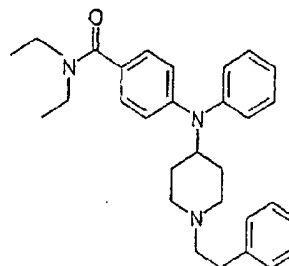
(10 ml). Vrstvy sa oddelili a organická fáza sa premyla s H_2O (10 ml) a soľankou (10 ml) a vysušila sa nad K_2CO_3 . Zmes sa prefiltrovala, zahustila sa a zvyšok sa prečistil pomocou chromatografie (gradient, CH_2Cl_2 ku $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ (vodný, konc.) (85 : 13,5 : 1,5)) a HPLC (LiChroPrep RP-18, eluovanie so zvyšujúcimi sa množstvami 0,1 % TFA/MeCN v 0,1 % TFA/ H_2O), čím sa získala zlúčenina 8 uvedená v názve (30 mg) vo forme trifluóracetátu.

IR (čistý): 3420, 1680, 1600 cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , TFA soľ) d: 1,10 (3H, m), 1,78 (2H, m), 2,10 (2H, m, $\text{CH}(\text{CH})\text{CH}(\text{N})\text{CH}(\text{CH})$), 3,00 (2H, m, $\text{CH}(\text{CH})\text{NHCH}(\text{CH})$), 3,35 (6H, m), 4,15 (1H, m), 6,65 (2H, d), 7,00 (1H, m), 7,20 (2H, m), 7,40 (3H, m), 7,75 (3H, m, Ar).

Príklad 8

Príprava 4-[N-(1-[2-fenyletyl]-piperidin-4-yl)-anilino]-N,N-dietylbenzamid (zlúčenina 9)



2-Brómetylbenzén (0,18 ml, 1,30 mmol) sa za miešania pridal k ľadovo chladnému roztoku N,N-dietyl-4-(N-piperidin-4-yl-anilino)benzamid (zlúčenina 6) (0,21 g, 0,59 mmol), Et_3N (0,10 ml, 0,75 mmol) a katalytickému množstvu 4-dimetylamo-pyridínu v CH_2Cl_2 (5 ml). Teplota reakčnej zmesi sa nechala v priebehu 16 hodín vystúpiť na laboratórnu teplotu, zriedila sa s CH_2Cl_2 (10 ml) a premyla s H_2O (15 ml), soľankou (15 ml) a vysušila sa nad K_2CO_3 . Zmes sa prefiltrovala, zahustila a zvyšok sa prečistil pomocou chromatografie (gradient, $\text{PhMe}/\text{Me}_2\text{CO}$ (1 : 2)), čím sa získala zlúčenina 9 uvedená v názve (0,11 g, 40 %) vo forme bezfarebného oleja, ktorý stáťm stuhol.

IR (KBr): 2928, 1612, 1504, 1437, 1280, 1980, 754 cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3): 7,36 (t, 2H), 7,30 - 7,15 (m, 8H), 7,01 (d, 2H), 6,61 (d, 2H), 3,88 (t, 1H), 3,42 (široký d, 4H), 3,08 (d, 2H), 2,76 (m, 2H), 2,57 (m, 2H), 2,17 (t, 2H), 1,97 (d, 2H), 1,55 (q, 2H), 1,18 (t, 6H).

^{13}C NMR (CDCl_3): 171,5, 149,0, 143,5, 140,3, 129,6, 128,6, 128,6, 128,4, 128,1, 126,8, 126,1, 125,4, 116,1, 60,6, 55,5, 53,5, 41 (široký), 33,9, 30,7, 13,6 (široký).

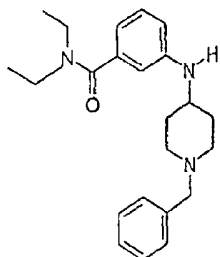
Analýza pre $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O} \times 0,2 \text{ C}_3\text{H}_6\text{O}$:

Vypočítané: C 78,66; H 8,24; N 8,99.

Nájdené: C 78,55; H 7,75; N 8,91.

Príklad 9

(i) Príprava 3-[N-(1-benzylpiperidin-4-yl)-amino]-N,N-dietylbenzamid (zlúčenina 10)



Ti(Oi-Pr)₄ (0,70 ml, 2,37 mmol) sa pridal k zmesi 3-amino-(N,N-dietyl)benzamidu (150 mg, 0,78 mmol) a 1-benzyl-4-piperidónu (0,18 ml, 0,97 mmol) pri laboratórnej teplote. Zmes sa podrobila ultrazvuku pri teplote 40 °C počas 6 hodín a miešala sa pri laboratórnej teplote počas 15 hodín. Zmes sa ochladila na ľadovom kúpeli a pridal sa EtOH (5 ml) a NaBH₄ (75 mg, 1,98 mmol). Po miešaní počas 1 hodiny pri teplote 0 °C a počas 2 dní pri laboratórnej teplote sa pridal 2M NH₄OH (5 ml). Zmes sa miešala pri laboratórnej teplote počas 30 minút, zriedila sa s CH₂Cl₂ (10 ml) a prefiltrovala cez Celit®. Vrstvy vo filtráte sa oddelili, vodná vrstva sa extrahovala s CH₂Cl₂ (3 x 10 ml). Spojené organické fázy sa premyli s 10 % HCl (2 x 15 ml). Hodnota pH v spojených vodných extraktoch sa adjustovala na 10 s 2 N NaOH a extrahovali sa s CH₂Cl₂ (3 x 10 ml). Spojené organické extrakty sa vysušili nad Na₂SO₄, prefiltrovali, zahustili a zvyšok sa prečistil pomocou chromatografie (9 : 1 : 0,1 EtOAc : heptán : Et₃N), čím sa získala zlúčenina 10 uvedená v názve (173 mg, 61 %) vo forme svetložltého hustého oleja.

IR (čistý): 3333, 1612 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃): 7,40 - 7,10 (7H, m), 6,55 (2H, m), 3,50 (4H, m), 3,22 (4H, m), 2,80 (2H, m), 2,12 (2H, m), 2,00 (2H, m), 1,43 (2H, m), 1,20 (3H, m), 1,05 (3H, m).

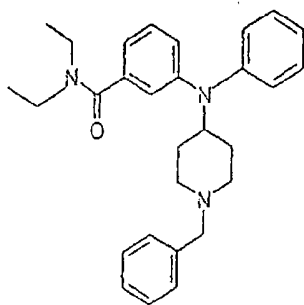
¹³C NMR (CDCl₃): 171,6, 147,1, 138,3, 138,2, 129,1, 129,0, 128,1, 126,9, 114,6, 113,8, 110,6, 63,0, 52,2, 49,8, 43,1, 38,9, 32,4, 14,1, 12,8.

Analýza pre C₂₃H₃₁N₃O x HCl x 2,1 H₂O:

Vypočítané: C 63,07; H 8,28; N 9,59.

Nájdene: C 63,19; H 7,94; N 9,25.

(ii) Príprava 3-[N-(1-benzylpiperidin-4-yl)-anilino]-N,N-dietylbenzamid (zlúčenina 11)



Zmes 3-[N-(1-benzylpiperidin-4-yl)-amino]-N,N-dietylbenzamid (zlúčenina 10) (360 mg, 0,98 mmol), Ph₃Bi (1,10 g, 2,50 mmol) a Cu(OAc)₂ (0,45 g, 2,48 mmol) v toluéne (10 ml) sa zahrievala pri teplote 110 °C počas 12 hodín. Pridal sa ďalší podiel Cu(OAc)₂ (0,45 g) a zmes sa zahrievala pri teplote 110 °C počas ďalších 12 hodín a potom sa nechala ochladiť na laboratórnu teplotu. Pridala sa voda (10 ml) a zmes sa prefiltrovala cez Celit®. Vrstvy vo filtráte

sa oddelili a organická fáza sa premyla vodou, soľankou, vysušila sa nad Na₂SO₄ a zahustila. Chromatografiou zvyšku (9 : 1 EtOAc : heptán) sa získala zlúčenina 11 uvedená v názve (255 mg, 59 %) vo forme svetložltého hustého oleja.

IR (čistý): 3056, 3010, 2937, 2810, 1629 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃): 7,40 - 6,60 (14H, m), 3,80 (1H, m), 3,43 (4H, bs), 3,20 (2H, bs), 2,90 (2H, m), 2,05 (2H, m), 1,90 (2H, m), 1,48 (2H, m), 1,20 (3H, bs), 1,00 (3H, bs).

¹³C NMR (CDCl₃): 171,3, 147,3, 144,4, 138,1, 129,3, 129,0, 128,0, 126,9, 126,4, 123,9, 119,7, 117,5, 116,5, 62,9, 55,3, 53,2, 43,0, 39,0, 30,6, 14,0, 12,7.

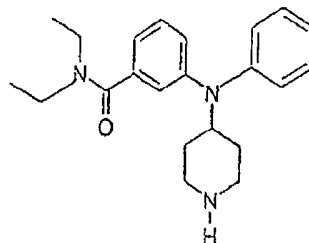
Analýza pre C₂₉H₃₅N₃O x 1,25 HCl x 0,5 H₂O:

Vypočítané: C 70,15; H 7,41; N 8,47; Cl 8,94.

Nájdene: C 69,69; H 7,34; N 8,25; Cl 9,96.

Príklad 10

Príprava N,N-dietyl-3-(N-piperidin-4-yl-anilino)benzamid (zlúčenina 12)



Roztok 3-[N-(1-benzylpiperidin-4-yl)-anilino]-N,N-dietylbenzamid (zlúčenina 11) (102 mg, 0,23 mmol) v EtOH (15 ml) sa počas 2 hodín hydrogenovala pri 40 psi v prítomnosti katalytického množstva Pd(OH)₂ na uhlíku. Zmes sa prefiltrovala cez Celit® a zahustila. Zvyšok sa prečistil pomocou chromatografie (9 : 1 : 0,5 EtO-Ac/heptán-Et₃N), čím sa získala zlúčenina 12 uvedená v názve (50 mg, 81 %) vo forme svetložltého viskózneho oleja.

IR (HCl-soľ, čistý): 3421, 1597, 1494 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃): 7,80 - 6,50 (9H, m), 4,00 (1H, m), 3,21 (2H, bs), 3,30 (2H, m), 3,20 (2H, bs), 2,90 (2H, m), 2,05 (2H, m), 1,70 (2H, m), 1,17 (3H, bs), 1,00 (3H, bs).

¹³C NMR (CDCl₃): 171,0, 143,7, 140,7, 138,0, 129,5, 129,2, 128,2, 124,5, 119,7, 117,9, 116,5, 53,2, 43,1, 41,1, 39,0, 28,7, 14,0, 8,9.

Analytická vzorka sa získala vo forme hydrochloridu pridaním éterového roztoku voľnej zásady k ľadovo ochladenej zriedenej éterickej HCl.

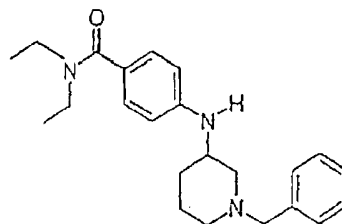
Analýza pre C₂₈H₃₃N₃O x HCl x 1,3 H₂O:

Vypočítané: C 62,30; H 8,08; N 9,91.

Nájdene: C 62,40; H 7,67; N 9,80.

Príklad 11

(i) Príprava 4-[N-(1-benzylpiperidin-3-yl)-amino]-N,N-dietylbenzamid (zlúčenina 13)



Ti(Oi-Pr)₄ (2,2 ml, 7,45 mmol) sa pridal k zmesi 4-amino-(N,N-dietyl)benzamidú (0,36 g, 1,87 mmol) a 1-benzyl-3-piperidónu (0,70 g, 3,69 mmol) pri laboratórnej teplote. Zmes sa podrobila ultrazvuku pri teplote 40 °C počas 1 hodiny a miešala sa pri laboratórnej teplote počas 15 hodín. Zmes sa ochladila na ľadovom kúpeli a pridal sa EtOH (15 ml) a NaBH₄ (0,21 g, 5,55 mmol). Po miešaní počas 16 hodín pri laboratórnej teplote sa pridal 2 M NH₄OH (15 ml). Zmes sa miešala pri laboratórnej teplote počas 30 minút, zriedila sa s CH₂Cl₂ (10 ml) a prefiltrovala cez vrstvu Celitu®. Vrstvy vo filtráte sa oddelili, vodná vrstva sa extrahovala s CH₂Cl₂ (3 x 15 ml). Spojené organické fázy sa premyli s 10 % HCl (2 x 20 ml). Hodnota pH v spojených vodných extraktoch sa adjustovala na 10 s 2 N NaOH a extrahovali sa s CH₂Cl₂ (3 x 10 ml). Spojené organické extrakty sa vysušili nad Na₂SO₄, prefiltrovali a zahustili. Zvyšok sa prečistil pomocou chromatografie (9 : 1 : 0,1 EtOAc : heptán : Et₃N), čím sa získala zlúčenina 13 uvedená v názve (0,32 g, 47 %) vo forme svetložltého hustého oleja.

IR (čistý): 3320, 1736, 1608 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃): 7,20 (7H, m), 6,50 (2H, m), 4,22 (1H, bs), 3,60 - 3,30 (7H, m), 2,60 (1H, m), 2,35 (3H, m), 1,65 (2H, m), 1,50 (2H, m), 1,10 (6H, m).

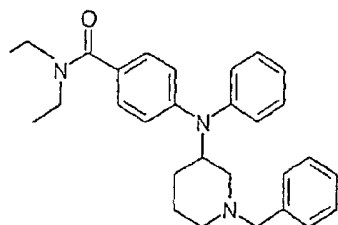
¹³C NMR (CDCl₃): 171,7, 147,9, 138,1, 128,7, 128,4, 128,1, 126,9, 124,9, 112,1, 63,0, 58,6, 53,5, 48,3, 41,4, 28,6, 22,3, 13,4.

Analýza pre C₂₃H₃₁N₃O x HCl x 2,1 H₂O:

Vypočítané: C 62,81; H 8,30; N 9,55.

Nájdene: C 62,75; H 7,94; N 9,63.

(ii) Príprava 4-[N-(1-benzylpiperidin-3-yl)-anilino]-N,N-dietylbenzamidú (zlúčenina 14)



Zmes 4-[N-(1-benzylpiperidin-3-yl)-amino]-N,N-dietylbenzamidú (zlúčenina 13) (0,29 mg, 0,79 mmol), Ph₃Bi (0,87 g, 1,98 mmol) a Cu(OAc)₂ (0,36 g, 1,98 mmol) v toluéne (5 ml) sa zahrieva pri teplote 110 °C počas 12 hodín a potom sa nechala ochladiť na laboratórnu teplotu. Pridala sa voda (5 ml) a zmes sa prefiltrovala cez Celit®. Vrstvy vo filtráte sa oddelili a organická fáza sa premyla vodou, soľankou, vysušila sa nad Na₂SO₄ a zahustila. Chromatografiou zvyšku (9 : 1 EtOAc : heptán) sa získala zlúčenina 14 uvedená v názve (0,24 g, 67 %) vo forme svetložltého viskózneho oleja.

IR (čistý): 3056, 3012, 2938, 2800, 1613, 1492 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃): 7,40 - 7,10 (10H, m), 6,95 (2H, d), 6,55 (2H, d), 4,05 (1H, m), 3,45 (2H, s), 3,38 (4H, bs), 3,19 (1H), 2,75 (1H, m), 1,90 (1H, m), 1,80 - 1,60 (4H, m), 1,12 (6H, m).

Analytická vzorka sa získala vo forme hydrochloridu pridaním éterového roztoku voľnej zásady k ľadovo ochladenej zriedenej éterickej HCl.

¹³C NMR (CDCl₃): 171,4, 148,8, 143,4, 138,2, 129,3, 128,7, 128,6, 128,4, 128,0, 127,8, 126,8, 125,3, 123,9, 115,7, 62,9, 57,2, 54,4, 53,2, 42 (b), 29,8, 35,9, 13,4 (b).

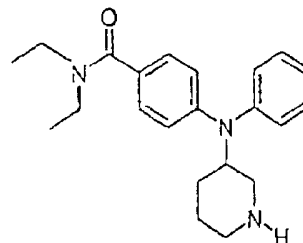
Analýza pre C₂₉H₃₅N₃O x 1,25 HCl x 0,5 H₂O:

Vypočítané: C 70,15; H 7,41; N 8,47; Cl 8,94.

Nájdene: C 70,30; H 7,30; N 8,43; Cl 8,34.

Príklad 12

Príprava N,N-dietyl-4-(N-piperidin-3-yl-anilino)benzamidú (zlúčenina 15)



Roztok 4-[N-(1-benzylpiperidin-3-yl)-anilino]-N,N-dietylbenzamidú (zlúčenina 14) (0,28 g, 0,63 mmol) v EtOH (10 ml) sa počas 6 hodín hydrogenovala pri 30 psi v prítomnosti katalytického množstva Pd(OH)₂ na uhlíku. Zmes sa prefiltrovala cez Celit®, zahustila a zvyšok sa prečistil pomocou chromatografie (gradient, 9 : 1 : 0 EtOAc/-heptán/-Et₃N), pričom sa získala zlúčenina 15 uvedená v názve (80 mg, 36 %), vo forme svetložltého viskózneho oleja.

IR (čistý): 3300 - 3500, 1609, 1464 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃): 7,35 (2H, m), 7,18 (3H, m), 6,95 (2H, m), 6,56 (2H, m), 4,30 (1H, bs), 4,0 (1H, m), 3,38 (4H, bs), 2,95 (1H, m), 2,35 (2H, m), 1,95 (1H, m), 1,70 (2H, m), 1,15 (2H, m), 1,10 (6H, m).

¹³C NMR (CDCl₃): 171,3, 148,5, 142,8, 129,3, 128,5, 127,7, 126,4, 125,5, 115,1, 54,1, 49,3, 45,4, 44-38 (b), 29,9, 25,6, 13,3 (b).

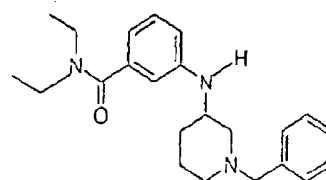
Analýza pre C₂₂H₂₉N₃O x HCl x 0,4 H₂O:

Vypočítané: C 66,87; H 7,86; N 10,63.

Nájdene: C 66,85; H 7,68; N 10,44.

Príklad 13

(i) Príprava 3-[N-(1-benzylpiperidin-3-yl)-amino]-N,N-dietylbenzamidú (zlúčenina 16)



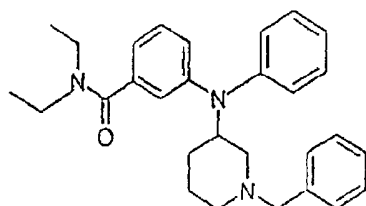
Ti(Oi-Pr)₄ (6,2 ml, 21,0 mmol) sa pridal k zmesi 3-amino-(N,N-dietyl)benzamidú (1,0 g, 5,2 mmol) a 1-benzyl-3-piperidónu (2,0 g, 10,6 mmol) pri laboratórnej teplote. Zmes sa podrobila ultrazvuku pri teplote 40 °C počas 2 hodín a miešala sa pri laboratórnej teplote počas 16 hodín. Zmes sa ochladila na ľadovom kúpeli a pridal sa EtOH (30 ml) a NaBH₄ (0,60 g, 15,9 mmol). Po miešaní počas 16 hodín pri laboratórnej teplote sa pridal 2 M NH₄OH (25 ml). Zmes sa miešala pri laboratórnej teplote počas 30 minút, zdedila sa s CH₂Cl₂ (25 ml) a prefiltrovala cez vrstvu Celitu®. Vrstvy vo filtráte sa oddelili a vodná vrstva sa extrahovala s CH₂Cl₂ (3 x 25 ml). Spojené organické fázy sa premyli s 10 % HCl (2 x 25 ml). Hodnota pH v spo-

jených vodných extraktoch sa adjustovala na 10 s 2 N NaOH a extrahovali sa s CH_2Cl_2 (3 x 25 ml). Spojené organické extrakty sa vysušili nad Na_2SO_4 , prefiltrovali a zahustili. Zvyšok sa prečistil pomocou chromatografie (9 : 1 : 0,1 EtOAc/heptán/ Et_3N), čím sa získala zlúčenina 16 uvedená v názve (1,10 g, 58 %) vo forme svetložltého viskózneho oleja.

IR (čistý): 3327, 1606, 1440 cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3): 7,40 - 7,00 (7H, m), 6,60 - 6,40 (2H, m), 4,20 (1H, bs), 3,50 (4H, m), 3,20 (2H, bs), 2,60 (1H, m), 2,40 - 2,20 (3H, m), 1,70 (2H, m), 1,50 (2H, m), 1,20 (3H, bs), 1,00 (3H, bs).

^{13}C NMR (CDCl_3): 171,4, 146,9, 138,1, 137,9, 128,9, 128,6, 127,9, 126,7, 114,1, 113,5, 110,4, 62,8, 58,5, 53,3, 48,3, 42,9, 38,7, 28,6, 22,2, 13,9, 12,6.



(ii) Príprava 3-[N-(1-benzylpiperidin-3-yl)-anilino]-N,N-dietylbenzamid (zlúčenina 17)

Zmes 3-[N-(1-benzylpiperidin-3-yl)-amino]-N,N-dietylbenzamid (zlúčenina 16) (0,25 g, 0,68 mmol), Ph_3Bi (0,75 g, 1,70 mmol) a $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (0,31 g, 1,70 mmol) v toluéne (5 ml) sa zahrieva pri teplote 110 °C počas 14 hodín a potom sa nechala ochladiť na laboratórnu teplotu. Pridala sa voda (5 ml) a zmes sa prefiltrovala cez Celit®. Vrstvy vo filtráte sa oddelili a organická fáza sa premyla vodou, soľankou, vysušila sa nad Na_2SO_4 a zahustila. Chromatografiou zvyšku (9 : 1 EtOAc/heptán) sa získala zlúčenina 17 uvedená v názve (0,16 g, 52 %) vo forme svetložltého viskózneho oleja.

IR (čistý): 3010, 2930, 1630, 1610 cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3): 7,40 - 6,60 (14H, m), 4,05 (1H, m), 3,45 (4H, bs), 3,18 (2H, m), 2,75 (1H, m), 1,90 (1H, m), 1,80 - 1,60 (4H, m), 1,18 (3H, bs), 1,00 (3H, bs).

^{13}C NMR (CDCl_3): 171,3, 147,1, 144,5, 138,3, 138,1, 129,3, 129,1, 128,8, 128,1, 126,9, 125,9, 123,7, 119,8, 117,8, 116,9, 63,0, 57,5, 54,4, 53,2, 43,1, 39,0, 29,9, 25,0, 14,1, 12,8.

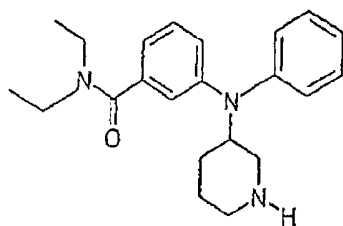
Analýza pre $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}$ x 1,4 HCl x 0,5 H_2O :

Vypočítané: C 69,38; H 7,46; N 8,37; Cl 9,91.

Nájdene: C 69,11; H 7,14; N 8,08; Cl 10,12.

Príklad 14

Príprava N,N-dietyl-3-(N-piperidin-3-yl-anilino)-benzamid (zlúčenina 18)



Roztok 3-[N-(1-benzylpiperidin-3-yl)-anilino]-N,N-dietylbenzamid (zlúčenina 17) (50 mg, 0,11 mmol) v EtOH (5 ml) sa hydrogenoval počas 6 hodín pri 30 psi v prítomnosti katalytického množstva $\text{Pd}(\text{OH})_2$ na uhlíku. Zmes sa prefiltrovala cez Celit®, zahustila a zvyšok sa prečistil pomocou chromatografie (gradient, 9 : 1 : 0 až 9 : 1 : 0,5 EtOAc/heptán/ Et_3N), čím sa získala zlúčenina 18 uvedená v názve (15 mg, 36 %) vo forme svetložltého viskózneho oleja.

^1H NMR (CDCl_3): 7,40 - 6,60 (9H, m), 4,40 (1H, m), 3,60 (2H, m), 3,40 (2H, bs), 3,15 (3H, m), 2,50 (2H, m), 1,80 (2H), 1,20 (2H, m), 1,18 (3H, bs), 0,95 (3H, bs).

^{13}C NMR (CDCl_3): 171,2, 146,9, 144,0, 138,0, 129,4, 126,4, 124,3, 119,7, 117,8, 116,5, 54,1, 45,1, 43,1, 39,0, 30,0, 14,0, 12,7.

Analytická vzorka sa získala vo forme hydrochloridu pridaním éterového roztoku voľnej zásady k ľadovo ochladenej zriedenej éterickej HCl.

IR (čistý): 3412, 2598, 1493 cm^{-1} .

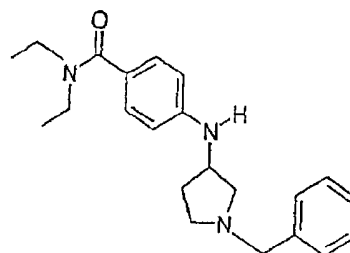
Analýza pre $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}$ x HCl x H_2O :

Vypočítané: C 65,09; H 7,95; N 10,35.

Nájdene: C 65,03; H 7,80; N 10,02.

Príklad 15

(i) Príprava 4-[N-(1-benzylpyrrolidin-3-yl)-amino]-N,N-dietylbenzamid (zlúčenina 19)



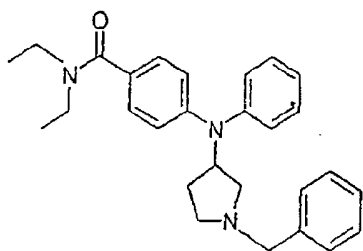
$\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ (3,1 ml, 10,4 mmol) sa pridal k zmesi 4-amino-(N,N-dietyl)benzamid (0,50 g, 2,51 mmol) a 1-benzyl-3-pyrrolidónu (0,85 ml, 5,30 mmol) pri laboratórnej teplote. Zmes sa podrobila ultrazvuku pri teplote 40 °C počas 3 hodín a miešala sa pri laboratórnej teplote počas 16 hodín. Zmes sa ochladila na ľadovom kúpeli a pridal sa EtOH (30 ml) a NaBH_4 (0,30 g, 8,0 mmol). Po miešaní počas 16 hodín pri laboratórnej teplote sa pridal 2 M NH_4OH (20 ml). Zmes sa miešala pri laboratórnej teplote počas 30 minút, zdedila sa s CH_2Cl_2 (20 ml) a prefiltrovala cez vrstvu Celitu®. Vrstvy vo filtráte sa oddelili a vodná vrstva sa extrahovala s CH_2Cl_2 (3 x 20 ml). Spojené organické fázy sa premyli s 10 % HCl (2 x 20 ml). Hodnota pH v spojených vodných extraktoch sa adjustovala na 10 s 2 N NaOH a extrahovali sa s CH_2Cl_2 (3 x 20 ml). Spojené organické extrakty sa vysušili nad Na_2SO_4 , prefiltrovali a zahustili. Zvyšok sa prečistil pomocou chromatografie (gradient, 9 : 1 : 0,5 až 9 : 0 : 1 EtOAc/heptán/ Et_3N), čím sa získala zlúčenina 19 uvedená v názve (0,40 g, 44 %), vo forme svetložltého viskózneho oleja.

IR (čistý): 3322, 1609, 1527, 1455 cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3): 7,40 - 7,10 (7H, m), 6,60 - 6,40 (2H, m), 4,20 (1H, m), 3,95 (1H, m), 3,55 (2H, s), 3,35 (4H, bs), 2,70 (2H, m), 2,50 - 2,35 (2H, m), 2,25 (1H, m), 1,60 (1H, m), 1,15 (6H, bt).

^{13}C NMR (CDCl_3): 171,4, 148,2, 138,4, 128,5, 128,2, 128,1, 126,7, 126,1, 113,8, 112,1, 60,5, 59,9, 52,5, 51,9, 41 (b), 32,2, 13,3.

(ii) Príprava 4-[N-(1-benzylpyrrolidin-3-yl)-anilino]-N,N-dietylbenzamid (zlučenie 20)



Zmes 4-[N-(1-benzylpyrrolidin-3-yl)-amino]-N,N-dietylbenzamid (zlučenie 19) (0,40 g, 1,14 mmol), Ph_3Bi (1,25 g, 2,84 mmol) a $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (0,52 g, 2,86 mmol) v toluéne (10 ml) sa zahrieva pri teplote 110 °C počas 16 hodín a potom sa nechala ochladiť na laboratórnu teplotu. Pridala sa voda (5 ml) a zmes sa prefiltrovala cez Celit®. Filtrát sa premyl vodou, soľankou, vysušil sa nad Na_2SO_4 a zahustil. Chromatografiou zvyšku (95 : 5 EtOAc/MeOH) sa získala zlučenie 20 uvedená v názve (0,19 g, 40 %) vo forme svetložltého viskózneho oleja.

^1H NMR (CDCl_3): 7,40 - 7,18 (10H, m), 7,05 (2H, m), 6,70 (2H, m), 4,57 (1H, m), 3,60 (1H, bd), 3,40 (5H, m), 2,80 (1H, m), 2,60 (1H, m), 2,58 (2H, m), 2,20 (1H, m), 1,90 (1H, m), 1,18 (6H, bs).

^{13}C NMR (CDCl_3): 171,4, 149,3, 145,2, 138,9, 129,4, 128,4, 128,1, 128,0, 127,7, 127,2, 126,7, 125,0, 117,1, 60,3, 58,3, 57,8, 53,0, 41 (b), 29,5, 13,4.

Analytická vzorka sa získala vo forme hydrochloridu pridaním éterového roztoku voľnej zásady k ľadovo ochladenej zriedenej éterickej HCl.

IR (čistý): 3430, 1610, 1457 cm^{-1} .

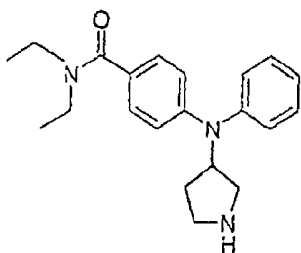
Analýza pre $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O} \times \text{HCl} \times 1,3 \text{ H}_2\text{O}$:

Vypočítané: C 68,99; H 7,24; N 8,62.

Nájdene: C 68,99; H 7,57; N 8,62.

Príklad 16

Príprava N,N-dietyl-4-(N-pyrrolidin-3-yl-anilino)benzamid (zlučenie 21)



Zmes zlučenie 20 (90 mg, 0,2105 mmol), $\text{NH}_4\text{O}_2\text{CH}$ (27 mg, 0,4282 mmol) a katalytické množstvo $\text{Pd}(\text{OH})_2$ v MeOH (5 ml) sa intenzívne miešala cez noc. Katalyzátor sa odstránil cez celit a filtrát sa zahustil vo vákuu, čím sa získala surová vzorka, ktorá sa prečistila pomocou MPLC (100 : 0 až 9 : 1 CH_2Cl_2 : MeOH (10 % TEA) na silikagélii), čím sa získala zlučenie 21 uvedená v názve (30 mg, 42 %) vo forme svetložltého hustého oleja.

IR (HCl-soľ, film): 3428 (NH), 1607 (CONEt_2) cm^{-1} .

^1H NMR (voľný amin, 400 MHz, CDCl_3) δ : 1,06 (6H, m, 2 x CH_2CH_3), 1,90 (1H, m, $\text{ArNCHCH}(\text{CH})\text{CH}_2$), 2,30

(1H, m, $\text{ArNCHCH}(\text{CH})\text{CH}_2$), 2,58 (2H, m, $\text{ArNCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2,95 (1H, m, $\text{NHCH}(\text{CH})\text{CH}_2$), 3,23 (1H, m, $\text{NHCH}(\text{CH})\text{CH}_2$), 3,40 (4H, bs, 2 x CH_2CH_3), 4,70 (1H, m, ArNCH), 6,68 (2H, m, Ar), 7,02 (2H, m, Ar), 7,22 (3H, m, Ar), 7,38 (2H, m, Ar).

^{13}C NMR (voľný amin, 100 MHz, CDCl_3) δ : 13,4, 29,7, 41,9, 54,6, 57,9, 59,3, 117,5, 125,5, 127,9, 128,0, 129,7, 144,8, 149,2, 171,2.

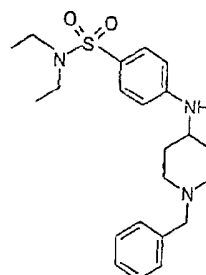
Analýza pre $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{OCl}_2 \times 1,5 \text{ H}_2\text{O}$:

Vypočítané: C 57,66; H 7,37; N 9,61.

Nájdene: C 57,86; H 7,38; N 9,03.

Príklad 17

(i) Príprava 4-[N-(1-benzylpiperidin-4-yl)-amino]-N,N-dietylbenzénsulfonamid (zlučenie 22)



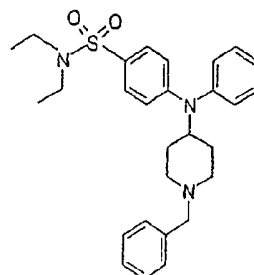
$\text{Ti}(\text{O}-\text{Pr})_4$ (2,10 ml, 7,10 mmol) sa pridal k zmesi 4-amino-(N,N-dietyl)benzénsulfonamid (0,81 g, 3,55 mmol) a 1-benzyl-3-piperidónu (0,99 ml, 5,32 mmol) pri laboratórnej teplote. Zmes sa podrobila ultrazvuku pri teplote 40 °C počas 40 minút a miešala sa pri teplote 60 °C počas 18 hodín. Tmavá zmes sa ochladila na ľadovom kúpeľi a pridal sa EtOH (150 ml) a granuly NaBH_4 (0,5 g, 13,2 mmol). Po miešaní počas 1 hodiny pri teplote 0 °C a 20 hodín pri laboratórnej teplote sa pridal 1 M NH_4OH (5 ml). Zmes sa miešala pri laboratórnej teplote počas 30 minút, zriedila sa s CH_2Cl_2 (25 ml) a prefiltrovala cez vrstvu Celitu®. Vrstvy vo filtráte sa oddelili a vodná vrstva sa extrahovala s CH_2Cl_2 (15 ml) a spojené organické fázy sa premyli s NaHCO_3 (vodný, nasýtený, 25 ml) a vysušili nad K_2CO_3 . Zmes sa prefiltrovala, zahustila a zvyšok sa prečistil pomocou chromatografie (gradient, PhMe ku Me_2CO), čím sa získala zlučenie 22 uvedená v názve (0,91 g, 46 %) vo forme svetlohnedej pevnej látky.

IR (KBr): 2942, 1560, 1520, 1321, 1146, 920 cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3): 7,55 (d, 2H), 7,34 - 7,23 (m, 5H), 6,54 (d, 2H), 4,08 (d, 1H), 3,53 (s, 2H), 3,29 (široký s, 1H), 3,17 (q, 4H), 2,85 (d, 2H), 2,16 (t, 2H), 2,01 (d, 2H), 1,51 (q, 2H), 1,11 (t, 6H).

^{13}C NMR (CDCl_3): 150,2, 138,2, 129,1, 129,0, 128,2, 127,0, 126,8, 63,0, 52,1, 49,6, 41,9, 32,2, 14,1.

(ii) Príprava 4-[N-(1-benzylpiperidin-4-yl)-anilino]-N,N-dietylbenzénsulfonamid (zlučenie 23)



Zmes 4-[N-(1-benzylpiperidin-4-yl)-amino]-N,N-dietylbenzénsulfónamidu (zlúčenina 22) (0,44 g, 1,10 mmol), Ph₃Bi (0,58 g, 1,31 mmol) a Cu(OAc)₂ (0,30 g, 1,64 mmol) v PhMe (20 ml) sa zahrieva za refluxu počas 24 hodín. Potom sa pridá Ph₃Bi (0,58 g, 1,31 mmol) a Cu(OAc)₂ (0,30 g, 1,64 mmol). Zmes sa mieša pri refluxe počas 24 hodín a pridá sa Ph₃Bi (0,58 g, 1,31 mmol) a Cu(OAc)₂ (0,30 g, 1,64 mmol). Po refluxovaní počas 24 hodín sa zmes nechala ochladiť a zdedila sa s 1M NH₄OH (5 ml). Zmes sa mieša pri laboratórnej teplote počas 30 minút, zriedila sa s EtOAc (25 ml) a prefiltrovala cez vrstvu Celiu®. Vrstvy vo filtráte sa oddelili, tmavomodrá vodná vrstva sa extrahovala s EtOAc (25 ml) a spojené organické fázy sa premyli vodou (25 ml) a soľankou (25 ml) a vysušili nad K₂CO₃. Zmes sa prefiltrovala, zahustila a zvyšok sa prečistil pomocou chromatografie (gradient, PhMe ku Me₂CO), čím sa získala zlúčenina 23 uvedená v názve (50 mg, 10 %) vo forme hnedého oleja.

¹H NMR (CDCl₃): 7,51 (d, 2H), 7,43 (t, 2H), 7,35 (t, 1H), 7,30 - 7,22 (m, 5H), 7,07 (d, 2H), 6,48 (d, 2H), 3,86 (t, 1H), 3,48 (s, 2H), 3,18 (q, 4H), 2,94 (d, 2H), 1,91 (d, 2H), 1,50 (q, 2H), 1,11 (t, 6H).

¹³C NMR (CDCl₃): 151,8, 141,5, 138,1, 131,1, 129,9, 129,1, 128,6, 128,1, 127,5, 127,0, 125,9, 112,7, 63,0, 55,8, 53,1, 42,0, 30,6, 14,2.

Prečistenie pomocou HPLC (LiChroPrep RP-18, eluovaním so zvyšujúcimi sa množstvami 0,1 % TFA/MeCN v 0,1 % TFA/H₂O) poskytlo analytickú vzorku vo forme bielej pevnej látky.

IR (čistý): 3433, 1677, 1586, 1496, 1324, 1196, 1148, 719 cm⁻¹.

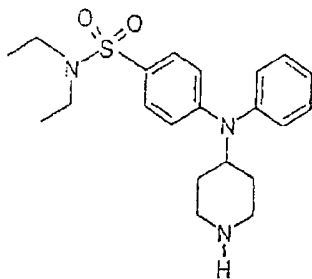
Analýza pre C₂₈H₃₅N₃O₂S x 1,25 CF₃COOH:

Vypočítané: C 59,07; H 5,89; N 6,78.

Nájdene: C 59,00; H 6,01; N 7,01.

Príklad 18

Príprava N,N-dietyl-4-(N-piperidin-4-yl-anilino)-benzénsulfónamidu (zlúčenina 24)



(1-Chlóretyl)formiát (10 µl, 0,1 mmol) sa pri laboratórnej teplote pridá k roztoku 4-[N-(1-benzylpiperidin-4-yl)-anilino]-N,N-dietylbenzénsulfónamidu (zlúčenina 23) (19 mg, 40 µmol) v toluéne (1 ml). Zmes sa zahrieva za refluxu počas 16 hodín, potom sa nechala vychladnúť na laboratórnu teplotu a zahustila sa. Pridá sa metanol (1 ml) a zmes sa zahrieva za refluxu počas 4 hodín, nechala sa ochladiť a zahustila sa. Zvyšok sa rozdelil medzi CH₂Cl₂ (5 ml) a 1 M NH₄OH (5 ml). Vrstvy sa oddelili a organická fáza sa premyla s H₂O (5 ml) a soľankou (5 ml) a vysušila sa nad K₂CO₃. Zmes sa prefiltrovala, zahustila a zvyšok sa prečistil pomocou HPLC (LiChroPrep RP-18, eluovanie so zvyšujúcimi sa množstvami 0,1 % TFA/MeCN v 0,1 % TFA/H₂O), pričom sa získala zlúčenina 24 uvedená v názve (13 mg, 84 %) vo forme trifluóracetátu.

IR (čistý): 3420, 1658, 1199, 1146, 714 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃): 7,66 - 7,63 (m, 4H), 7,55 (t, 1H), 7,28 (d, 2H), 6,76 (d, 2H), 4,50 (t, 1H), 3,54 (d, 2H), 3,35 - 3,23 (m, 6H), 2,34 (d, 2H), 1,73 (q, 2H), 1,19 (t, 6H).

¹³C NMR (CD₃OD): 153,4, 142,4, 132,8, 131,7, 130,1, 129,7, 128,8, 114,4, 53,6, 45,2, 43,6, 29,2, 14,9.

Analýza pre C₂₈H₃₅N₃O₂S x 2 CF₃COOH x 1,5 H₂O:

Vypočítané: C 46,73; H 5,33; N 6,54.

Nájdene: C 46,54; H 5,01; N 6,71.

Najlepší spôsob uskutočnenia vynálezu známy v súčasnom období je použitie zlúčenín z príkladu 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 17 a 18.

Farmaceutické kompozície

Nové zlúčeniny podľa predloženého vynálezu sa môžu podávať orálne, intramuskulárne, subkutánne, topicky, intranazálne, intraperitoneálne, intratorakálne, intravenózne, epidurálne, intratekálne, intracerebroventrikulárne a injekčne do kĺbov.

Výhodným spôsobom podávania je orálne, intravenózne alebo intramuskulárne podávanie.

Dávkovanie bude závisieť od spôsobu podávania, závažnosti ochorenia, veku a hmotnosti pacienta, ako aj ďalších faktorov, ktoré bežne zohľadňuje vyšetrujúci lekár pri určovaní individuálneho režimu a jednotlivých dávok najvhodnejších pre príslušného pacienta.

Na prípravu farmaceutických kompozícií zo zlúčenín podľa tohto vynálezu, inertné farmaceuticky prijateľné nosiče môžu byť buď pevné alebo kvapalné. Pevné formy prípravkov zahŕňajú prášky, tablety, dispergovateľné granuly, kapsuly, tobolky a čapíky.

Pevným nosičom môže byť jedna alebo viac látok, ktoré môžu pôsobiť tiež ako riedidlá, aromatické látky, rozpúšťadlá, mastivá, suspenzačné činidlá, spájadlá alebo činidlá pôsobiace ako dezintegrátory tabliet; môžu byť tiež opuzdrujúcim materiálom.

V práškoch je nosičom jemne rozdelená pevná látka, ktorá je v zmesi s jemne rozdelenou účinnou zložkou. V tabletách je účinná zložka vo vhodných pomeroch zmiešaná s nosičom, ktorý má potrebné spájacie vlastnosti a lisovaná do požadovaného tvaru a veľkosti.

Na prípravu čapíkových kompozícií sa najskôr taví vosky s nízkou teplotou topenia, ako je zmes glyceridov masných kyselín a kakaového masla, a do nich sa disperguje účinná zložka, napríklad miešaním. Tavená homogénna zmes sa potom vleje do foriem bežnej veľkosti a nechá sa vychladnúť a vytuhnúť.

Vhodnými nosičmi sú uhličitan horečnatý, stearát horečnatý, mastenec, laktóza, cukor, pektín, dextrín, škrob, tragan, metylcelulóza, natriumkarboxymetylcelulóza, vosk s nízkou teplotou topenia, kakaové maslo a podobne.

Farmaceuticky prijateľnými soľami sú octan, benzénsulfonát, benzoát, hydrogenuhličitan, dvojvínan, bromid, octan vápenatý, kamzylát, uhličitan, chlorid, citrát, dihydrochlorid, edetát, edizylát, estolát, ezylát, fumarát, glukapát, glukonát, glutamát, glykolyarzanilát, hexylrezorcínát, hydrabamín, hydrobromid, hydrochlorid, hydronaftoát, jodid, izetoinát, laktát, laktobionát, malát, maleinát, mandelát, mezylát, metylbromid, metylnitrát, metylsulfát, galaktarát, napsylát, nitrát, pamoát (embonát), pantotenát, fosforečnan/difosforečnan, polygalakturonát, salicylát, stearát, subacetát, sukcínát, sulfát, tanát, vínan, teoklát, trietiodid, benatín, chlórprokaín, cholin, dietanolamín, etyléndiamín, meglumín, prokaín, hliník, vápnik, lítium, horčík, draslík, sodík a zinok.

Výhodnými farmaceuticky prijateľnými soľami sú hydrochloridy, trifluoracetáty a dvojvinany.

Termín „kompozícia“ znamená, že zahrnuje formuláciu účinnej zložky s obalovým materiálom ako nosičom, poskytujúcim kapsulu, v ktorej je účinná zložka (s obsahom alebo bez obsahu nosiča) opuzdrená nosičom, ktorý je takto s ňou spojený. Podobne sú zahrnuté tobolky.

Tablety, prášky, tobolky a kapsuly sa môžu použiť vo forme pevných dávkových foriem vhodných na orálne podávanie.

Kvapalná forma kompozícií zahrnuje roztoky, suspenzie a emulzie. Ako príklady kvapalných prípravkov vhodných na parenterálne podávanie sa môžu uviesť roztoky účinnej zlúčeniny v sterilnej vode alebo v zmesi voda-propylenglykol. Kvaplné kompozície sa môžu formulovať tiež v roztoku, vo vodnom roztoku polyetylenglykolu.

Vodné roztoky na orálne podávanie sa môžu pripraviť rozpustením účinnej zložky vo vode a podľa potreby prídanim vhodných farbív, aromatických činidiel, stabilizátorov a zahusťovacích prostriedkov. Vodné suspenzie na orálne použitie sa môžu pripraviť dispergovaním jemne rozdelenej účinnej zložky vo vode spolu s viskóznym materiálom, ako je prírodný syntetický kaučuk, živice, metylcelulóza, natriumkarboxymetylcelulóza a ďalšie suspenzačné činidlá známe v oblasti prípravy farmaceutických formulácií.

Výhodne sa farmaceutické kompozície podávajú v jednotkovej dávkovej forme. V takejto forme sa kompozícia rozdelí do jednotkových dávok obsahujúcich primerané množstvo účinnej zložky. Jednotková dávková forma môže byť baleným prípravkom, balením obsahujúcim jednotlivé množstvá prípravkov, napríklad balené tablety, kapsuly a prášky v liekovkách alebo v ampulkách. Jednotkovou dávkovou formou môže byť tiež samotná kapsula, tobolka alebo tableta, alebo ňou môže byť primeraný počet ktorejkoľvek z týchto balených foriem.

Biologické zhodnotenie

A. Model in vitro

Bunková kultúra

Ľudské 293S bunky exprimujúce klonované ľudské μ , δ a κ receptory a rezistentné na neomycín sa nechali rásť v suspenzii pri teplote 37 °C a 5 % CO₂ v trepacích fľašiach obsahujúcich DMEM 10 % FBS bez vápnika, 5 % BCS, 0,1 % Pluronic F-68 a 600 μ g/ml genetického.

Príprava membrán

Bunky sa granulovali a resuspendovali v lýznom pufrí (50 mM Tris, pH 7,0, 2,5 mM EDTA, s PMSF pridaným tesne pred použitím k 0,1 mM z 0,1 M zásobného roztoku v etanole), inkubovali sa na ľade počas 15 minút, potom sa homogenizovali s polytrónom počas 30 sekúnd. Suspenzia sa odstredovala pri 1000 g (max) počas 10 minút pri teplote 4 °C. Supernatant sa zachytil na ľade a granuly sa resuspendovali a znova odstredovali. Supernatanty z oboch odstredovaní sa spojili a odstredovali sa pri 46 000 g (max) počas 30 minút. Granuly sa resuspendovali v ľadovom Tris pufrí (50 mM Tris/Cl, pH 7,0) a znova sa odstredili. Konečné granuly sa resuspendovali v membránovom pufrí (50 mM Tris, 0,32 M sukroza, pH 7,0). Alikvotné časti (1 ml) sa vymrazili v propylénových rúrkach v zmesi suchý ľad/etanol a skladovali sa pri teplote -70 °C až do použitia. Koncentrácie proteínu sa stanovili modifikovanou Lowryho skúškou s SDS.

Väzbové skúšky

Membrány sa rozmrazili pri teplote 37 °C, ochladili sa na ľade, nechali sa trikrát prejsť cez 25-kalibrovú ihlu a zriedili sa na spojovací roztok (50 mM Tris, 3 mM MgCl₂, 1 mg/ml BSA (Sigma A-7888), pH 7,4, ktorý sa skladoval pri teplote 4 °C po prefiltrovaní cez 0,22 μ m filter a ku ktorému sa práve pridalo 5 μ g/ml aprotínu, 10 μ M bestatínu, 10 μ M diprotínu A, bez DTT). Alikvotné podiely 100 μ l (na μ g proteínu, pozri tabuľka 1) sa pridali k ľadom ochladeným 12 x 75 mm polypropylénovým rúrkam obsahujúcim 100 μ l vhodného rádioligandu (pozri tabuľka 1) a 100 μ l testovaných peptidov v rozličných koncentráciách. Celková (TB) a nešpecifická (NS) väzba sa stanovili bez prítomnosti a v prítomnosti 10 μ M naloxónu. Rúrky sa za vírenia inkubovali pri teplote 25 °C počas 60 až 75 minút, po tomto čase sa obsah rýchle prefiltroval vo vákuu a premyl s približne 12 ml/rúrkou ľadového premývacieho pufru (50 mM Tris, pH 7,0, 3,0 mM MgCl₂) cez GF/B filtre (Whatman) vopred nasiaknuté počas najmenej 2 hodín v 0,1 % polyetylénimine. Rádioaktivita (dpm) zachytená na filtroch sa merala beta čítačom po nasiaknutí filtrov počas najmenej 12 hodín v miniliekovkách obsahujúcich 6 až 7 ml scintilačnej kvapaliny. Ak sa skúška pripravila na 96-miestnych jamkových platničkách, filtrácia sa uskutočnila cez 96-miestne PEI-nasiaknuté monofiltre, ktoré sa premyli s 3 x 1 ml premývacieho pufru a vysušili v sušiarňi pri teplote 55 °C počas 2 hodín. Filtračné platničky sa detegovali v čítači TopCount (Packard) po pridaní 50 μ l scintilačnej kvapaliny/jamku.

Analytické údaje

Špecifická väzba (SB) sa vypočítala ako TB - NS a SB v prítomnosti rozličných testovaných peptidov sa vyjadrila ako percentuálna hodnota z kontroly SB. Hodnoty IC₅₀ a Hillov koeficient (n_H) pre ligandy vo vytesňovaní špecificky viazaného rádioligandu sa vypočítali z logit diagramov alebo z krivky zostavených programov, ako Ligand, GraphPad Prism, SigmaPlot alebo ReceptorFit. Hodnoty K_i sa vypočítali z Cheng-Prusoffovej rovnice. Stredné odchýlky $\pm$ S.E.M. hodnôt IC₅₀, K_i a n_H sa uviedli pre ligandy testované v najmenej troch krivkách vytesňovania.

Experimenty nasýtenia receptora

Hodnoty rádioligandu K_s sa stanovili uskutočnením väzbových skúšok na bunkových membránach s vhodnými rádioligandmi pri koncentráciách v rozsahu od 0,2- do 5-násobku stanovenej K_s (až do 10-násobku, ak množstvá požadovaného rádioligandu boli uskutočniteľné). Špecifické väzby rádioligandov sa vyjadrili ako pmol/mg membránového proteínu. Hodnoty K_s a B_{max} z jednotlivých experimentov sa získali z nelineárnych zostáv špecificky viazaných (B) rádioligandov v porovnaní k nM voľným (F) rádioligandom z jednotlivých meraní, podľa jednostranného modelu.

B. Biologický model (model in vivo)

Freundovo komplexné adjuvans (FCA) a ischiatickou nervovú manžetu vyvolaná mechano-alodýnia u potkanov

Zvieratá

Použili sa samce potkanov Sprague-Dawley (Charles River, St.-Constant, Kanada) s hmotnosťou 175 až 200 g v čase chirurgického zákroku. Chovali sa v skupinách po troch v priestoroch termostaticky udržiavaných pri teplote 20 °C s cyklom 12 : 12 hodín svetlo/tma a s voľným prístupom

pom k potrave a vode. Po dodaní sa zvieratá nechali aklimatizovať počas najmenej 2 dní pred chirurgickým zákrokom. Pokusy boli schválené príslušným Výborom pre etickú medicínu (Medical Ethical Committee) pre pokusy na zvieratách.

Experimentálny postup

Freundovo komplexné adjuvans

Potkany sa najskôr anestetikovali v komore Halothane, potom sa injekčne subkutánne podalo 10 µl FCA do dorsálnej oblasti na ľavej nohe, medzi druhým a tretím vonkajším prstom. Zvieratá sa potom nechali zotaviť z anestézie v ich vlastných kliebkach, pričom sa pozorovali.

Ischiatická nervová manžeta

Zvieratá sa pripravili podľa spôsobu, ktorý opísali Monsoni a Kruger (1996). Potkany sa anestetikovali zmesou ketamín/xylozín intraperitoneálne (2 ml/kg) a uložili sa na pravý bok a urobil sa rez nad a pozdĺž osi laterálnej strany ľavého femuru. Svalstvo horných štvorhlavých svalov sa oddelilo, aby sa obnažil ischiatický nerv, okolo ktorého sa umiestnila plastická manžeta (PE-60 rúrka, 2 mm dlhá).

Rana sa potom uzatvorila v dvoch vrstvách s 3-0 vikoľovými a hodvábnymi stehmi.

Stanovenie mechano-alodýnie s použitím von Freyovej skúšky

Testovanie sa uskutočnilo medzi 08:00 a 16:00 hodín s použitím postupu, ktorý opísali Chaplan a kol. (1994). Potkany sa umiestnili do klietok, ktoré mali vrchnú časť z plexiskla a podlahu z drôteného pletiva, čo umožňovalo prístup k labke a nechali sa aklimatizovať počas 10 až 15 minút. Testovanou oblasťou bola stredneplantárna ľavá zadná labka, pričom sa vylúčili menej citlivé vankúšiky labky. Labka sa privádzala do kontaktu so sériou 8 von Freyových vlasov s logaritmicky sa zvyšujúcou tuhosťou (0,41, 0,69, 1,20, 2,04, 3,63, 5,50, 8,51 s 15,14 gramov; Stoelting, III, USA). Von Freyov vlas sa aplikoval zo spodnej strany sieťovanej podlahy kolmo na plantárny povrch s dostatočnou silou tak, aby spôsobil mierne ohnutie voči labke a udržoval sa počas 6 až 8 sekúnd. Pozitívna reakcia sa zaznamenala, ak sa labka prudko odťahla. Trhnutie okamžite po odťahnutí vlasu sa taktiež pokladalo za pozitívnu reakciu. Chôdza sa považovala za nejednoznačnú reakciu a v takýchto prípadoch sa stimuly opakovali.

Testovací protokol

Zvieratá sa testovali na postoperačný deň 1 pri FCA-ošetrenej skupine a na postoperačný deň 7 pri skupine s ischiatickou nervovou manžetou. 50 %-prah odťahnutia sa stanovil použitím up-down metódy podľa Dixona (1980). Testovanie sa začalo s vlasom 2,04 g v strede sérií. Stimuly sa vždy uskutočňovali konzekutívnym spôsobom, či už vzostupne alebo zostupne. Pri neprítomnosti reakcie odťahnutia labky pri prvom vybranom vlase sa uskutočnil silnejší stimul; v prípade odťahnutia labky sa zvolil nasledujúci slabší stimul. Na optimálny výpočet prahu sa pri tejto metóde vyžadovalo 6 reakcií v bezprostrednej blízkosti 50 % prahu a výpočet týchto 6 reakcií sa začal, keď sa prejavila prvá zmena v reakcii, t. j. prah sa po prvý raz preťal. V prípadoch, keď sa prahy nachádzali mimo oblasti stimulov, sa stanovili hodnoty 15,14 (normálna citlivosť) alebo 0,41 (maximálna alodýnia). Výsledný model pozitívnych alebo negatívnych reakcií sa tabeloval s konvenčným pou-

žitím, X = žiadne odťahnutie, O = odťahnutie a 50 %-ný prah odťahnutia sa interpoloval s použitím vzorca

$$50\% \text{ g prah} = 10^{(Xf + k\delta)} / 10\,000$$

kde Xf = hodnota posledného použitého von Freyovho vlasu (log jednotiek), k = tabelovaná hodnota (podľa Chaplana a kol. (1994)) pre model pozitívnej/negatívnej reakcie, a δ znamená stredný rozdiel medzi simulmi (log jednotiek). Tu $\delta = 0,224$.

Von Freyove prahy sa konvertovali na percentuálne hodnoty maximálneho pozitívneho účinku (% MPE), podľa Chaplana a kol. (1994). Na vypočítanie % MPE sa použila nasledujúca rovnica:

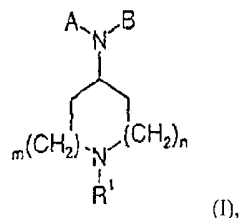
$$\% \text{ MPE} = \frac{\text{prah pri ošetrovaní liečivom (g)} - \text{prah alodýnie (g)}}{\text{prah kontroly (g)} - \text{prah alodýnie (g)}} \times 100$$

Podávanie testovanej látky

Potkanom sa injekčne podala (subkutánne, intraperitoneálne alebo orálne) testovaná látka pred von Freyovým testovaním, čas medzi podaním testovanej zlúčeniny a von Freyovým testom varioval v závislosti od povahy testovanej zlúčeniny.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Piperidínové zlúčeniny všeobecného vzorca (I)

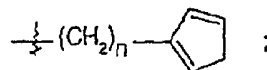


v ktorom

m znamená 0 alebo 1;

n predstavuje 1 alebo 2;

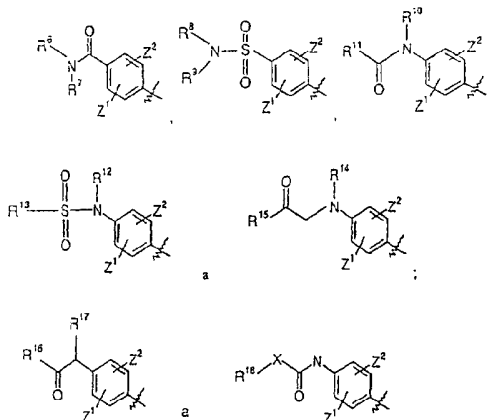
R¹ je vybrané zo skupiny zahrnujúcej atóm vodíka; rozvetvený alebo lineárny C₁-C₆-alkyl; C₃-C₈-cykloalkyl; C₄-C₈-(alkylcykloalkyl), pričom alkylom je C₁-C₂-alkyl a cykloalkylom je C₃-C₆-cykloalkyl; benzyl; -(CH₂)ₙ-CH=CH₂; -(CH₂)ₙ-G; pričom G znamená hydroaromatickú alebo heteroaromatickú skupinu obsahujúcu 5 alebo 6 atómov a heteroatómy sú zvolené z atómu kyslíka, síry a dusíka; a



a pričom n znamená 0 alebo 1;

C₆-C₁₀-aryl; alebo heteroaryl obsahujúci od 5 do 10 atómov vybraných z atómu uhlíka, síry, dusíka a kyslíka; kde aryl a heteroaryl môžu byť prípadne a nezávisle substituované jedným alebo dvoma substituentmi nezávisle zvolenými zo skupiny zahrnujúcej atóm vodíka -CH₃, (CH₂)ₙCF₃, halogén, -CONR⁴R⁵, -COOR⁴, -COR⁴, -(CH₂)ₙNR⁴R⁵, -(CH₂)ₙ-CH₃, (CH₂)ₙSOR⁴R⁵, -(CH₂)ₙSO₂R⁴ a -(CH₂)ₙSO₂NR⁴, kde R⁴ a R⁵ sú navzájom nezávislé a definované ako R¹ uvedené skôr a p znamená 0, 1 alebo 2;

(C₁-C₂-alkyl)-(C₆-C₁₀-aryl); alebo (C₁-C₂-alkyl)heteroaryl, pričom heteroarylové zvyšky majú od 5 do 10 atómov vybraných z atómu uhlíka, síry, dusíka a kyslíka a kde aryl alebo heteroaryl môžu byť prípadne a nezávisle substituované jedným alebo dvoma substituentmi nezávisle zvolenými zo skupiny zahrnujúcej atóm vodíka, -CH₃, -CONR⁵R⁴, -COOR⁵, -COR⁵, -(CH₂)_qNR⁵R⁴, -(CH₂)₃CH₃, -(CH₂)_qSOR⁵R⁴, -(CH₂)_qSO₂R⁵, -(CH₂)_qSO₂NR⁵ a -(CH₂)_qOR⁴, pričom R⁴ a R⁵ sú navzájom nezávislé a definované ako R¹ uvedené skôr a q znamená 0, 1 alebo 2; A predstavuje

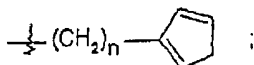


kde R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷ a R¹⁸ sú navzájom nezávislé a definované ako R¹ skôr, pričom fenylový kruh pre každý A substituent môže byť prípadne a nezávisle substituovaný jedným alebo dvoma substituentmi Z¹ a Z², ktoré sú navzájom nezávislé a vybrané zo skupiny zahrnujúcej atóm vodíka, -CH₃, -(CH₂)CF₃, halogén, -CONR²R³, -CO₂R², -COR², -(CH₂)_rNR⁵R⁴, -(CH₂)₃CH₃, -(CH₂)₂SOR⁵, -(CH₂)₂SO₂R² a -(CH₂)₂SO₂NR⁵R⁴, kde R² a R³ sú navzájom nezávislé a definované ako R¹ uvedené skôr, pričom r znamená 0, 1 alebo 2; X predstavuje atóm kyslíka, síry alebo NR¹⁹, kde R¹⁹ je definované ako R¹;

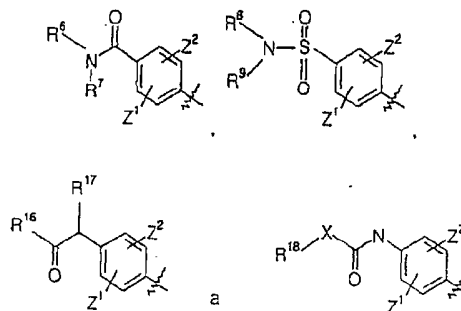
B znamená substituovaný alebo nesubstituovaný aromatický, heteroaromatický, hydroaromatický alebo heterohydroaromatický zvyšok obsahujúci 5 až 10 atómov vybraných z uhlíka, síry, dusíka a kyslíka, prípadne a nezávisle substituovaný jedným alebo dvoma substituentmi nezávisle zvolenými zo skupiny zahrnujúcej atóm vodíka, -CH₃, -(CH₂)CF₃, halogén, -(CH₂)_tCONR⁵R⁴, -(CH₂)_tNR⁵R⁴, -(CH₂)_tCOR⁵, -(CH₂)_tCOOR⁵, -OR⁵, -(CH₂)_tSOR⁵, -(CH₂)_tSO₂R⁵ a -(CH₂)_tSO₂NR⁵R⁴, kde R⁴ a R⁵ sú navzájom nezávislé a definované ako R¹ uvedené skôr a t znamená 0, 1, 2 alebo 3; ako aj farmaceuticky prijateľné soli zlúčenín vzorca (I) a ich izoméry, hydráty, izoformy a prekurzory.

2. Zlúčenina podľa nároku 1, kde

R¹ je vybrané zo skupiny zahrnujúcej benzyl; -(CH₂)_n-CH=CH₂; -(CH₂)_n-G; pričom G znamená hydroaromatickú alebo heteroaromatickú skupinu obsahujúcu 5 alebo 6 atómov a pričom heteroatómy sú zvolené z atómu kyslíka, síry a dusíka; a



pričom n znamená 0 alebo 1; A je vybrané zo skupiny

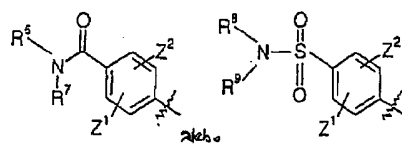


kde R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁶, R¹⁷ a R¹⁸ sú navzájom nezávislé a definované ako R¹ skôr a Z¹, Z² a X sú navzájom nezávislé a definované, ako je uvedené skôr;

B je vybraný zo skupiny zahrnujúcej fenyl, naftyl, indolyl, benzofuranyl, dihydrobenzofuranyl, benzotiofenyl, pyryl, furanyl, chinolín, izochinolín, cyklohexyl, cyklohexenyl, cyklopentyl, cyklopentenyl, indanyl, indenyl, tetrahydronaftyl, tetrahydrochinyl, tetrahydroizochinolín, tetrahydrofuran, pyrrolidín a indazolín, z ktorých každý je prípadne a nezávisle substituovaný jedným až dvoma substituentmi zvolenými nezávisle od seba zo skupiny zahrnujúcej atóm vodíka, -CH₃, -CF₃, halogén, -(CH₂)_tCONR⁵R⁴, -(CH₂)_tNR⁵R⁴, -(CH₂)_tCOR⁵, -(CH₂)_tCO₂R⁵ a -OR⁵, kde t znamená 0, alebo 1 a R⁴ a R⁵ sú definované skôr ako R¹ uvedené skôr.

3. Zlúčenina podľa nároku 2, kde

R¹ predstavuje (C₁-C₂-alkyl)fenyl a vodík; A znamená

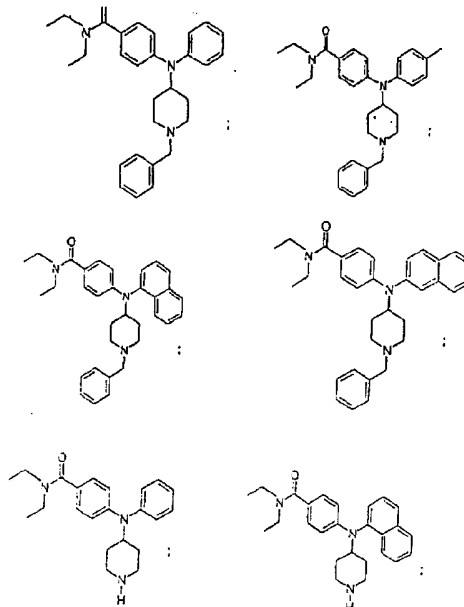


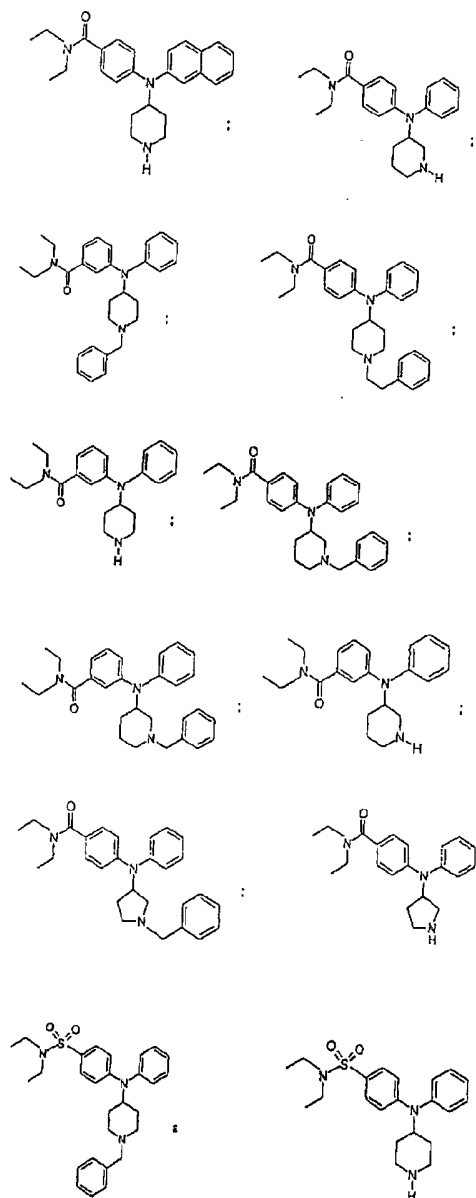
kde R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ každý znamená etylénovú skupinu; a Z¹ a Z² sú definované skôr;

B znamená fenyl alebo naftalén;

m a n každý znamená 1, alebo m znamená 1 a n je 0.

4. Zlúčenina všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1, vybraná zo skupiny zahrnujúcej





5. Zlúčenina podľa ktoréhokolvek z predchádzajúcich nárokov, vo forme svojej hydrochloridovej, dvojvínanovej alebo trifluoáacetátovej soli.

6. Zlúčenina podľa nárokov 1 až 5 na použitie ako liečivo.

7. Zlúčenina podľa nárokov 1 až 5 na použitie ako analgetikum.

8. Zlúčenina podľa nárokov 1 až 5 na použitie na liečenie gastrointestinálnych ochorení.

9. Zlúčenina podľa nárokov 1 až 5 na použitie na liečenie spinálnych poranení.

10. Zlúčenina podľa nárokov 1 až 5 na použitie na liečenie ochorení sympatického nervového systému.

11. Použitie zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1, na výrobu liečiva na liečenie bolesti.

12. Použitie zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1, na výrobu liečiva na liečenie gastrointestinálnych ochorení.

13. Použitie zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1, na výrobu liečiva na liečenie spinálnych poranení.

14. Izotopovo značená zlúčenina podľa nárokov 1 až 5.

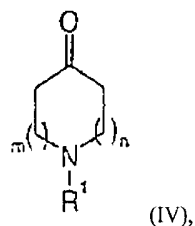
15. Zlúčeniny podľa nároku 14, na použitie ako diagnostické činidlo.

16. Izotopovo značená zlúčenina všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1.

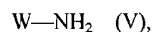
17. Diagnostické činidlo, **v y z n a č u j ú c e s a t ý m**, že obsahuje zlúčeninu všeobecného vzorca (I) podľa nároku 16.

18. Farmaceutická kompozícia, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že obsahuje ako účinnú zložku zlúčeninu všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1, spolu s farmakologicky a farmaceuticky prijateľným nosičom.

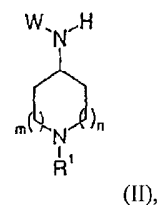
19. Spôsob prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že i) ketón vzorca (IV)



v ktorom R¹, m a n sú definované vo vzorci (I) v nároku 1, sa podrobí redukčnej aminácii so substituovaným arylamínom vzorca (V)



kde W je definované ako A alebo B vo vzorci (I) v nároku 1, prípadne v prítomnosti rozpúšťadla, čím poskytnete zlúčeninu vzorca (II)



kde R¹, m a n sú definované vo vzorci (I) a W znamená A alebo B,

ako je definované vo vzorci (I);

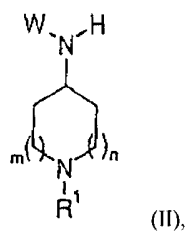
ii) substituenty R¹ a W v zlúčenine všeobecného vzorca (II) sa prípadne modifikujú po alebo počas prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca (II) zo zlúčenín všeobecných vzorcov (IV) a (V);

iii) zlúčenina všeobecného vzorca (II) získaná v kroku i) sa podrobí arylačnej reakcii, reakciou s arylačným činidlom všeobecného vzorca (III)



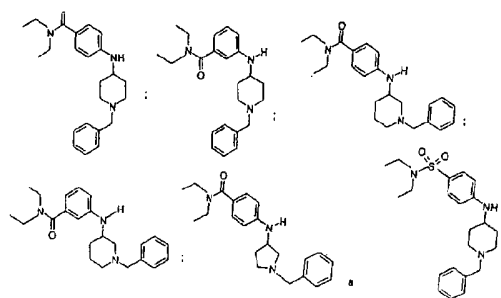
kde W znamená A a B definované vo vzorci (I) a Z znamená vhodný substituent, prípadne v prítomnosti katalyzátora, za získania zlúčeniny vzorca (I) podľa nároku 1; a iv) substituent R¹ a substituenty na A a B sa prípadne ďalej modifikujú.

20. Zlúčenina všeobecného vzorca (II)



v ktorom R^1 ; m a n sú definované vo vzorci (I) v nároku 1,
a W je definované ako A alebo B vo vzorci (I) v nároku 1.

21. Zlúčenina všeobecného vzorca (II) podľa nároku
20, vybraná zo skupiny zahrnujúcej



Koniec dokumentu