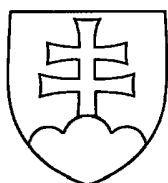


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

- (22) Dátum podania prihlášky: 14. 10. 1998
(31) Číslo prioritnej prihlášky:
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky:
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority:
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: 6. 11. 2001
Vestník ÚPV SR č.: 11/2001
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: PCT/US98/21608
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: WO00/21930

(11), (21) Číslo dokumentu:

508-2001

(13) Druh dokumentu. A3

(51) Int Cl.⁷:

**C07D211/22,
A61K 31/445**

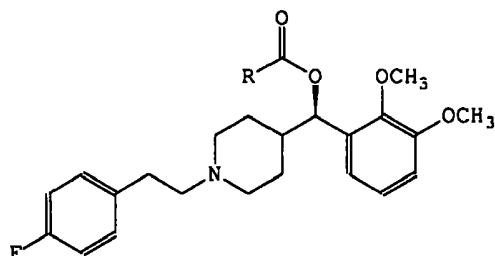
(71) Prihlasovateľ: AVENTIS PHARMACEUTICALS INC., Bridgewater, NJ, US;

(72) Pôvodca: Carr Albert A., Cincinnati, OH, US;
Van Hijfte Luc E., Wangen, FR;
Kosley Raymond W. Jr., Bridgewater, NJ, US;

(74) Zástupca: Čechvalová Dagmar, Bratislava, SK;

(54) Názov: Estery (+)-alfa-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]-4-piperidínmetanolu a ich využitie ako proliečiv 5HT_{2A} receptorového antagonistu MDL 110, 907

(57) Anotácia:
Estery (+)-α-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-[2-(4-fluór-fenyl)etyl]-4-piperidínmetanolu všeobecného vzorca (I), kde R je alkyl, ktorý má 4 až 20 atómov uhlíka, spôsob ich výroby, farmaceutický prostriedok s ich obsahom a ich použitie na výrobu farmaceutických prípravkov vhodných na antagonizáciu pôsobenia serotonínu na 5HT_{2A} receptor. Zlúčeniny sú užitočné pri liečení radu chorôb, ako sú napríklad psychóza alebo schizofrénia.



Estery (+)- α -(2,3-dimetoxyfenyl)-1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]-4-piperidínmetanolu a ich využitie ako proliečiv 5HT_{2A} receptorového antagonistu MDL 110,907

Oblasť techniky

Vynález sa týka esterov (+)- α -(2,3-dimetoxyfenyl)-1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]-4-piperidínmetanolu a ich využitia ako proliečiv 5HT_{2A} receptorového antagonistu MDL 110,907.

Doterajší stav techniky

Zlúčenina (+)- α -(2,3-dimetoxyfenyl)-1-[2-(4-fluórfenyl)-etyl]-4-piperidínmetanol, známa aj ako MDL 100,907, je silným 5HT_{2A} receptorovým antagonistom, ktorý sa v súčasnosti klinicky skúša pri liečení schizofrénie, J. Pharm. Exp. Ther. 277, 968-988 (1996), zahrnutý tu ako referencia. Zlúčenina sa opisuje v U. S. Patente 5,143,149, ktorý sa tu zahŕňa ako referencia.

MDL 100,907 antagonizuje pôsobenie serotonínu na 5HT_{2A} receptor a je teda užitočná pri liečení mnohých ochorení. Táto zlúčenina však môže priamo alebo nepriamo dosahovať aj iné terapeutické efekty než len 5HT_{2A} antagonizmus. Napríklad v European Journal of Pharmacology 273, 273-279 (1995) sa preukázalo, že MDL 100,907 sa vyznačuje zosilneným inhibičným účinkom na efflux dopamínu v strednom prefrontálnom kortexe. Niektoré z využití MDL 100,907 sa opísali v patentoch alebo patentových prihláškach. U. S. Patent 5,196,096, kde nárokové zlúčeniny majú všeobecnú šírku zahŕňajúcu MDL 100,907, opisuje jej použitie na liečenie anorexie, angíny, Raynaudovho fenoménu, koronárnej angiospazmy, profylaktického liečenia migrény, kardiovaskulárnych ochorení, ako je napríklad hypertenzia, periférnych vaskulárnych chorôb, trombotických príhod, kardiopulmonárnych krízových stavov a arytmií, a ďalej opisuje jej anestetické účinky. Pozri aj U. S. Patent 4,783,471, 4,912,117 a 5,021,428, ktoré sú oddielmi U. S. Patentu 5,169,096. Pozri aj U. S. Patent 4,877,798 (fibro-

myalgia), 4,908,369 (insomnia), 5,106,855 (glaukóm), EP 319 962 (úzkosť), EP 337 136 (extrapyramídové symptómy). Všetky uvedené patenty sú tu zahrnuté ako referencie.

Zlúčenina MDL 100,907 sa konkrétne nárokovala v U. S. Patente 5,134,149, ktorý opisuje použitie na antagonizáciu serotonínu na 5HT₂ receptory, na liečenie úzkostných stavov, angíny, anorexie, Raynaudovho fenoménu, intermitentnej klaudikácie, koronárnej alebo periférálnej angiospazmy, fibromyalgie, extrapyramídových symptómov, arytmie, trombotických chorôb, prechodných atakov ischemie, drogovej závislosti a psychotických chorôb, ako je schizofrénia a mánia. Pozri aj U. S. Patent 5,561,144, 5,700,812, 5,700,813, 5,721,249, ktoré sú oddielmi U. S. Patentu 5,134,149, ako aj U. S. Patent 5,618,824 (obsesívno-kompulzívna porucha) a PCT/US97/02597 (depresívne poruchy, vrátane záchvatov ťažkej depresie a mrzutosti a bipolárnych porúch) ako aj nespavosti a spánkového apnoe, ako sa opisuje v patentovej prihláške, zahrnutej tu ako referencia.

Predmetom tohto vynálezu je poskytnúť novú zlúčeninu, ktorá po podaní uvoľňuje terapeuticky účinné množstvo MDL 100,907 v priebehu dlhšieho časového intervalu. Dlhší časový interval označuje čas dlhší než jednoduchá dávka MDL 100,907 a mal by trvať počas niekoľkých dní, niekoľkých týždňov, jeden mesiac až asi 6 až 8 týždňov, a výhodne okolo 2 týždňov až jeden mesiac.

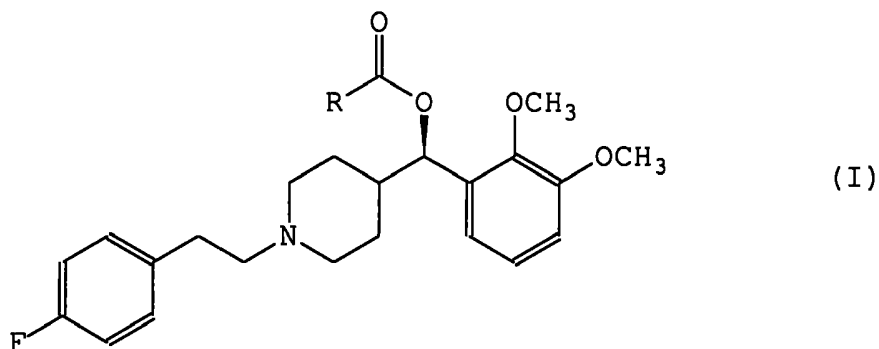
Existuje veľa výhod, keď sa pacientovi podáva jediná dávka, ktorej účinok trvá dlhší časový interval. Môžeme sa vyhnúť problémom s pravidelným podávaním, čo môže byť obzvlášť dôležité u pacientov trpiacich psychózami alebo návykovým správaním, ako je schizofrénia, obsesívno-kompulzívna porucha, depresia, úzkosť, anorexia a drogová závislosť. Ďalšie výhody zahŕňajú absenciu typického kolísania úrovne drogy v organizme, ku ktorej dochádza pri terapii pomocou viacnásobných dávok, čo pre pacienta znamená zlepšenú účinnosť liečenia pri nižšej maximálnej koncentrácii lieku.

Hoci koncept formulácie s postupným uvoľňovaním nie je no-

vý, nie všetky zlúčeniny sú schopné chemickej premeny na nové látky, ktoré sa potom metabolizujú na aktívne zložky požadovanou rýchlosťou a v priebehu požadovaného času. Ďalšie faktory prispievajúce k tomu, že príprava formulácií s postupným uvoľňovaním je problematická, sú napríklad viazanie proteínov alebo ďalšie fyziologické procesy, ktoré môžu ovplyvniť terapeutickú účinnosť aktívnej zložky, pozri napríklad *Biochemical Pharmacology*, 36 (10), 1715-1722 (1987), ktorá sa tu zahŕňa ako referencia. Chemicky pozmenená zlúčenina musí byť takisto kompatibilná s farmaceuticky prijateľnými nosičmi a musí byť dostatočne stabilná, aby nedochádzalo k jej degradácii na aktívnu zložku už pri skladovaní. Stručne povedané, návrh prijateľných formulácií s postupným uvoľňovaním je problematickou a ťažko predpovedateľnou úlohou.

Podstata vynálezu

Tento vynález opisuje zlúčeninu všeobecného vzorca I



kde R je alkyl so 4 až 20 atómami uhlíka alebo jej stereoizomér alebo jej farmaceuticky prijateľnú soľ.

Tento vynález ďalej zahŕňa:

farmaceutický prípravok obsahujúci zlúčeninu všeobecného vzorca I a farmaceuticky prijateľný nosič,

spôsob antagonizácie pôsobenia serotonínu na 5HT_{2A} receptor zahŕňajúci podávanie zlúčeniny všeobecného vzorca I pacientovi, ktorý túto liečbu potrebuje,

spôsob liečenia pacientov, ktorí majú chorobné stavy, zahŕňajúci podávanie terapeuticky účinného množstva zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde chorobnými stavmi sú psychózy (vrátane schizofrénie), obsesívno-kompulzívna porucha, trombotické choroby, koronárna angiospazma, úzkosť, anorexia, Raynaudov fenomén, fibromyalgia, extrapyramídové vedľajšie efekty, úzkosť, arytmia, depresia, bipolárna depresia, nespavosť, spánkové apnoe, Raynaudov fenomén alebo drogová závislosť, a

spôsob výroby zlúčenín všeobecného vzorca I zahŕňajúci reakciu alkoholu všeobecného vzorca 5 s acylhalogenidmi, anhydridmi kyselín alebo karboxylovými kyselinami v prítomnosti dostatočného množstva vhodnej bázy.

Termíny používané v tomto vynáleze majú nasledovný význam:

a) „Farmaceuticky prijateľná soľ“ označuje buď adičnú soľ kyseliny alebo adičnú soľ bázy, ktoré sa môžu vytvoriť so zlúčeninami podľa tohto vynálezu.

„Farmaceuticky prijateľná adičná soľ kyseliny“ je ľubovoľná netoxická anorganická alebo organická adičná soľ kyseliny s bázou všeobecného vzorca I. Príklady anorganických kyselín tvoriacich vhodné adičné soli zahŕňajú kyselinu chlorovodíkovú, kyselinu bromovodíkovú, kyselinu sírovú, kyselinu fosforečnú, a ďalej kovové soli kyselín, ako je napríklad natriummonohydrogenortofosfát a kaliumhydrogensulfát. Príklady organických kyselín tvoriacich vhodné adičné soli zahŕňajú mono-, di- a trikarboxylové kyseliny. Príklady sa dajú ilustrovať napríklad kyselinou octovou, kyselinou glykolovou, kyselinou mliečnou, kyselinou pyrohroznovou, kyselinou malónovou, kyselinou jantárovou, kyselinou glutárovou, kyselinou fumarovou, kyselinou jablčnou, kyselinou citrónovou, kyselinou askorbovou, kyselinou maleínovou, kyselinou hydroxymaleínovou, kyselinou benzoovou, kyselinou hydroxybenzoovou, kyselinou fenyloctovou, kyselinou škoricovou, kyselinou salicylovou, kyselinou 2-fenoxybenzoovou, a sulfónovými kyselinami, ako napríklad kyselinou metánsulfónovou, kyselinou 2-hydroxyetánsulfónovou a kyselinou p-toluénsulfónovou. Môžu sa

tvoriť soli s mono- alebo dikyselinami a takéto soli môžu existovať v hydratovanej alebo bezvodnej forme. Vo všeobecnosti adičné soli kyselín so zlúčeninami podľa tohto vynálezu sú viac rozpustné vo vode a rôznych hydrofilných rozpúšťadlách, a v porovnaní s voľnými bázami, z ktorých sa pripravili, sa zvyčajne vyznačujú vyššou teplotou topenia.

„Farmaceuticky prijateľné bázické adičné soli“ označujú netoxické anorganické alebo organické bázické adičné soli zlúčenín všeobecného vzorca I alebo ich ľubovoľných intermediátov. Príkladmi sú hydroxidy alkalických kovov alebo kovov alkalických zemín, ako napríklad hydroxid sodný, hydroxid draselný, hydroxid vápenatý, hydroxid horečnatý alebo hydroxid bárnatý, amoniak a alifatické, alicyklické alebo aromatické organické amíny, ako napríklad metylamín, trimetylamín a pikolín. Výber zodpovedajúcich solí môže byť dôležitý kvôli hydrolýze esterov. Výberové kritéria pre príslušnú soľ budú známe odborníkom v odbore.

b) „Stereoizomér“ je vo všeobecnosti termín pre všetky izoméry jednotlivkej molekuly, ktoré sa líšia iba orientáciou ich atómov v priestore. Zahŕňa izoméry vzniknuté zrkadlením (enantioméry), geometrické izoméry (*cis/trans*) a izoméry zlúčenín s viac než jedným chirálnym centrom, ktoré nie sú navzájom zrkadlovými obrazmi (diastereoizoméry).

c) „Alkyl“ označuje rozvetvenú alebo priamu alkylovú skupinu špecifikovanú počtom atómov uhlíka v alkylovej skupine, napríklad C4 až C20 alkyl označuje priame alebo rozvetvené alkylové skupiny, ktoré majú štyri, päť, šesť, sedem, osem, deväť, desať, jedenásť, dvanásť, trinásť, štrnásť, pätnásť, šestnásť, sedemnášť, osemnásť, devätnásť alebo dvadsať atómov uhlíka. Ako príklady alkylových skupín sa môžu uviesť C5 až C20, C1 až C15, C3 až C15, C5 až C15, C7 až C15 a C7 až C9 alkyly.

d) „Pacient“ označuje teplokrvného živočícha, ako je napríklad potkan, myš, psi, mačky, morčatá a primáty, ako napríklad človek.

e) „Liečiť“ alebo „liečenie“ označuje zmierňovanie symptómov,

eliminovanie príčin symptómov, a to buď permanentne alebo dočasne, prípadne označuje prevenciu alebo spomaľovanie výskytu symptómov uvedených chorôb alebo porúch.

f) „Terapeuticky účinné množstvo“ označuje množstvo zlúčeniny, ktoré je účinné pri liečení uvedených porúch alebo ochorení.

g) „Farmaceuticky prijateľný nosič“ je netoxické rozpúšťadlo, dispergačné činidlo, vehikulum, adjuvans alebo iný materiál, ktorý sa zmieša so zlúčeninou podľa tohto vynálezu s cieľom získať formuláciu alebo farmaceutický prípravok, t. j. dávkovú formu schopnú podávania pacientovi. Príkladom takéhoto nosiča je farmaceuticky prijateľný olej typicky používaný na parenterálne podávanie.

h) Termín „posilňujúci spánok“ označuje spánok, ktorý vedie po precitnutí k odpočínutému stavu.

i) Termín „porucha spánku“ označuje nespavosť a obštruktívne spánkové apnoe.

j) Termín „nespavosť“ označuje primárnu nespavosť, nespavosť, ktorá má súvislosť s inými mentálnymi poruchami a nespavosť vyvolanú liekmi.

k) Termín „primárna nespavosť“ označuje ťažkosti so zaspáním, s udrжанím spánku alebo ťažkosti s posilňujúcim spánkom, ktoré nie sú spôsobené mentálnou poruchou alebo psychickými efektmi spôsobenými užívaním nejakých látok (nespavosť vyvolaná liekmi), prípadne abstinenčnými príznakmi. V tomto vynáleze termín zahŕňa aj cirkadiánnu nespavosť, čo je nespavosť vyvolaná zmenami v normálnom spánkovom cykle (zmeny miesta, časové zmeny pri rýchlom cestovaní a pod.).

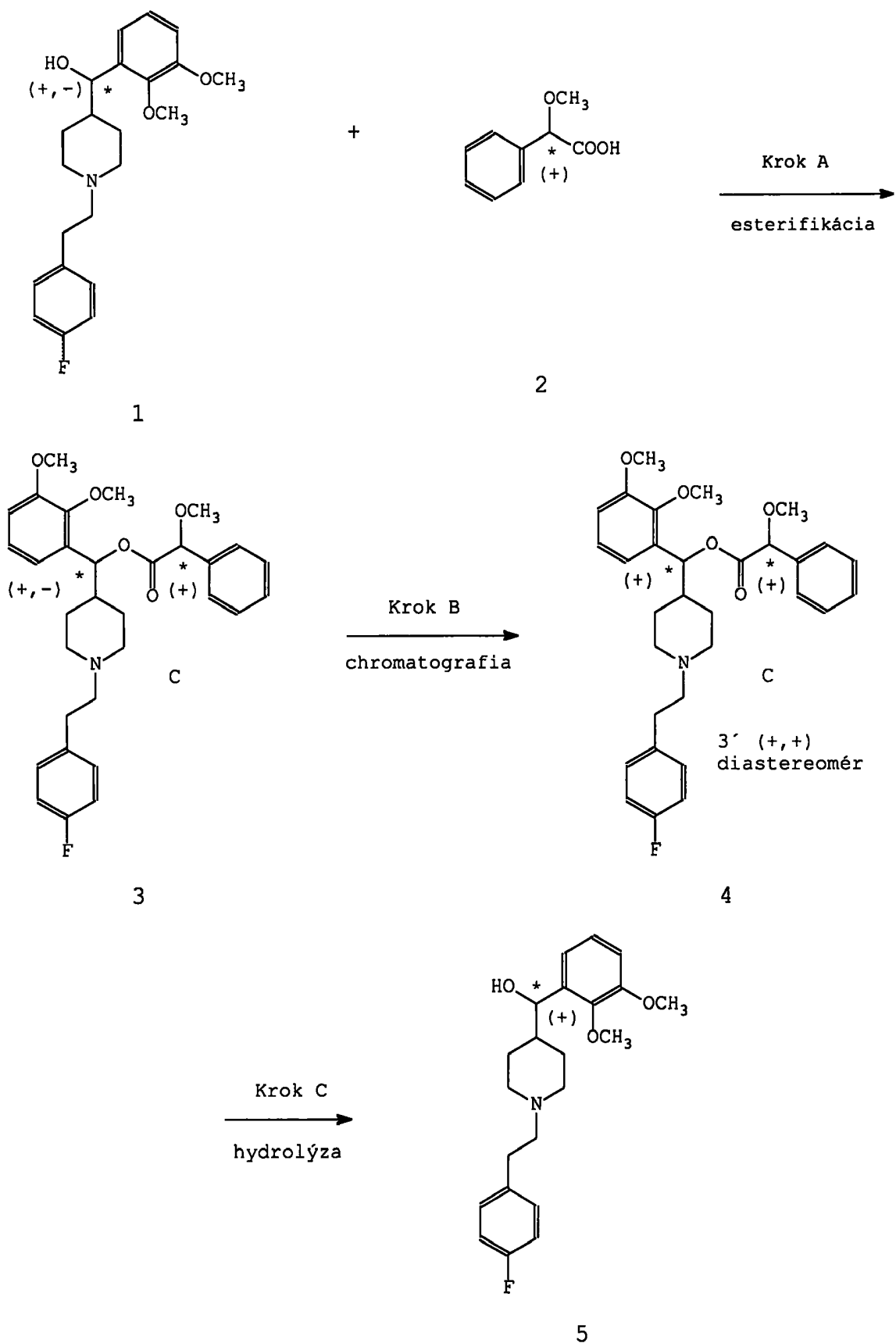
l) Termín „nespavosť súvisiaca s inými mentálnymi poruchami“ označuje ťažkosti so zaspávaním, udrжанím spánku alebo ťažkosti s posilňujúcim spánkom, ktoré sú spôsobené základnými mentálnymi poruchami, ako napríklad depresiou, úzkosťou alebo schizofréniou;

m) Termín „ nespavosť vyvolaná liekmi“ označuje ťažkosti so zaspávaním, s udrжанím spánku alebo ťažkosti s posilňujúcim spánkom, ktoré sú spôsobené fyziologickými účinkami užívania (alebo abstinенčnými efektmi) niektorých látok, ako sú kofeín, alkohol, amfetamín, opiáty, sedatíva, hypnotiká a anxiolytiká, a

n) Termín „obštruktívne spánkové apnoe“ označuje opakované krátkodobé zastavenie dýchania (príhody horných ciest dýchacích) počas spánku a zvyčajne je charakterizované hlasným chrápaním alebo krátkym ťažkým vydychovaním, po ktorom nasledujú tiché periódy.

(+)-Izomér α -(2,3-dimetoxyfenyl)-1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]-4-piperidínmetanolu sa môže pripraviť spôsobmi opísanými v U. S. Patente 5,134,149. Opis vhodnej metódy nasleduje ďalej.

Schéma I: Východiskové látky



V kroku A reakčnej schémy I sa uskutočňuje esterifikácia

racemického α -(2,3-dimetoxyfenyl)-1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]-4-piperidínmetanolu (štruktúra 1) (+)-izomérom kyseliny α -metoxyfenyloctovej (štruktúra 2). Táto esterifikácia poskytuje diastereoméru zmes opísanú vzorcom 3. Tieto diastereoméry sa podrobia chromatografii na silikagéli, kde sa rozdelia na dva diastereoméry a dá sa tak izolovať (+,+)-diastereomér, ako je to zobrazené v kroku B. V kroku C sa (+,+)-diastereomér hydrolyzuje za vzniku (+)-izoméru α -(2,3-dimetoxyfenyl)-1-[2-(4-fluórfenyl)-etyl]-4-piperidínmetanolu.

Esterifikačná reakcia sa môže uskutočniť využitím techník známych v odbore. V typickom prípade sa zmiešajú ekvivalentné množstvá (+)-izoméru α -(2,3-dimetoxyfenyl)-1-[2-(4-fluórfenyl)-etyl]-4-piperidínmetanolu a (+)-izoméru kyseliny α -metoxyfenyloctovej v organickom rozpúšťadle, ako je dichlórmetán, THF, chloroform alebo toluén, a zohrievajú sa na teplotu varu počas 5 až 24 hodín. Esterifikácia sa typicky uskutočňuje v prítomnosti ekvivalentného množstva dicyklohexylkarbodiimidu (DCC) a katalytického množstva 4-dimetylamínopyridínu (DMAP). Vzniknuté diastereoméry sa môžu izolovať filtráciou dicyklohexylmočoviny a odparením filtrátu.

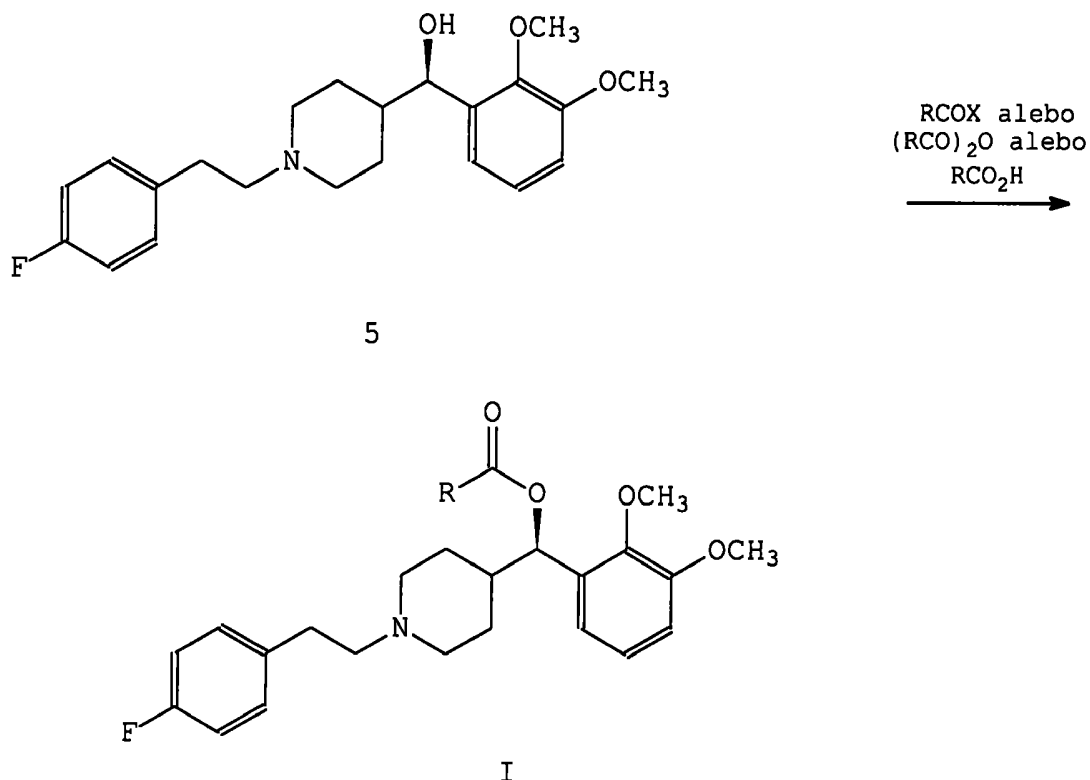
Diastereoméry sa potom podrobia chromatografii na silikagéli, čím dôjde k rozdeleniu na (+,+) a (+,-) diastereoméry. Táto chromatografická separácia sa môže uskutočniť spôsobmi známymi v odbore. Vhodným eluentom je zmes hexánu a etylacetátu v pomere 1 : 1.

Vzniknutý (+,+)-diastereomér sa potom podrobí hydrolytickej reakcii za vzniku (+)-enantioméru α -(2,3-dimetoxyfenyl)-1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]-4-piperidínmetanolu. Hydrolýza sa uskutočňuje reakciou diastereoméru s nadbytkom bázy, ako je uhličitan draselný, vo vodno-alkoholickom roztoku. Hydrolýza sa uskutočňuje pri teplotách 15 až 30 °C počas 2 až 24 hodín. Vzniknutý (+)-izomér α -(2,3-dimetoxyfenyl)-1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]-4-piperidínmetanolu sa môže získať zriedením s vodou a extrakciou dichlórmetánom. Potom sa prečistí rekryštalizáciou zo zmesi roz-

púšťadiel, ako sú cyklohexán/hexán alebo etylacetát/hexán.

Spôsoby výroby východiskových látok v reakčnej schéme I sú známe v odbore. Napríklad U. S. Patent 4,783,471 opisuje prípravu racemického α -(2,3-dimetoxyfenyl)-1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]-4-piperidínmetanolu. Tento patent je tu zahrnutý ako referencie. Príklady č. 1 a 2 tejto prihlášky tiež opisujú vhodné metódy. Alternatívne sa môže racemický α -(2,3-dimetoxyfenyl)-1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]-4-piperidínmetanol pripraviť nasledovným spôsobom. 4-Hydroxypiperidín sa podrobí N-alkylačnej reakcii s 2-(4-fluórfenyl)etyl bromidom, čím vzniká 4-hydroxy-1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]piperidín. Táto zlúčenina sa brómuje s $\text{Ph}_3\text{P} \cdot \text{Br}_2$, čím vzniká 4-bróm-1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]piperidín. Táto zlúčenina sa potom nechá reagovať s Mg za vzniku Grignardovho činidla, ktoré následne reaguje s 2,3-dimetoxybenzaldehydom za vzniku požadovaného produktu, $(\pm)$ - α -(2,3-dimetoxyfenyl)-1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]-4-piperidínmetanolu. (+)-Izomér kyseliny α -metoxyfenyloctovej je v odbore známy.

Schéma II



V schéme II označuje X bróm alebo chlór, pričom chlór sa preferuje, a R je rovnaké ako sa už definovalo. Táto reakčná schéma ukazuje spôsob výroby zlúčeniny všeobecného vzorca I z alkoholu 5.

Alkohol 5 sa nechá reagovať s acylhalogenidom RCOX , anhydridom kyseliny $(\text{RCO})_2\text{O}$ alebo karboxylovou kyselinou RCO_2H v prítomnosti dostatočného množstva vhodnej bázy. Vhodná báza je taká báza, ktorá dovoľuje vznik esteru z halogenidu kyseliny alebo anhydridu. Príkladmi vhodných báz sú trialkylamíny, pyridíny, ako napríklad dimetylaminopyridín, diizopropyletylamín, N-metylmorfolín, pričom sa preferuje trietylamín. Dostatočné množstvo bázy, ktoré dovoľuje vznik zlúčenín všeobecného vzorca I, sa môže určiť odborníkom v odbore.

Výhodne sa báza pridáva k alkoholu 5 a táto zmes sa prikvapká k acylhalogenidu alebo anhydridu kyseliny v príslušnom rozpúšťadle. Príkladmi vhodných rozpúšťadiel sú chloroform, dichlórmetán alebo toluén, ktoré sú všetky ľahko dostupné, pričom sa preferuje chloroform.

Teplota reakcie môže byť v rozsahu od 0 do 25 °C. Reakčná zmes sa môže miešať počas niekoľkých hodín až cez noc. Môžu sa pridať aj katalyzátory na urýchlenie reakcie, napríklad 4-dimetylaminopyridín a pod.

Východiskové látky pre acylhalogenidy (RCOX) sú pre odborníkov v odbore ľahko dostupné. Napríklad Aldrich Chemical Company poskytujú stearoylchlorid, heptadekanoylchlorid, palmitoylchlorid, myristoylchlorid, izovalerylchlorid, valerylchlorid, hexanoylchlorid, heptanoylchlorid, oktanoylchlorid, nonanoylchlorid, dekanoylchlorid, undekanoylchlorid a lauroylchlorid. Pokiaľ ide o halogenidy, ktoré nie sú dostupné, odborník v odbore ich môže ľahko pripraviť. Napríklad karboxylové kyseliny sa môžu zmiešať s donorm halogénu za vzniku požadovaného acylhalogenidu. Príkladom môže byť použitie zmesi karboxylovej kyseliny (0,17 mol), dichlórmetánu (660 ml) a dimetylformamidu (0,5 ml) v dusíkovej atmosfére. Pridanie oxalylchloridu (0,2 mol) v priebe-

hu 5 minút, následné miešanie počas 3 hodín pri laboratórnej teplote a odparenie rozpúšťadla vo vákuu vedie k vzniku acylchloridu. Ďalší spôsob spočíva v rozpustení karboxylovej kyseliny (10 mmol) v 50 ml dichlórmetánu, ochladení roztoku na teplotu 0 °C a pridání tionylchloridu (11 mmol) v dusíkovej atmosfére. Miešanie pri laboratórnej teplote počas niekoľkých hodín a následné odstránenie prchavých látok vo vákuu vedie k vzniku acylchloridu. Karboxylové kyseliny sú ľahko dostupné alebo sa môžu vyrobiť odborníkmi v odbore.

Východiskové látky pre anhydridy kyselín $(\text{RCO})_2\text{O}$ sú odborníkom v odbore ľahko dostupné. Napríklad Aldrich Chemical Company poskytuje anhydrid kyseliny butánovej, anhydrid kyseliny izobutánovej, anhydrid kyseliny valérovej, anhydrid kyseliny 2,2-dimetylglutárovej a anhydrid kyseliny ftalovej. Alternatívne sa môžu anhydridy kyselín syntetizovať spôsobmi známymi v odbore.

Východiskové látky pre karboxylové kyseliny RCO_2H sú ľahko dostupné alebo sa môžu syntetizovať spôsobmi známymi v odbore. Pozri napríklad Advanced Organic Chemistry, Reactions, Mechanisms and Structure, 4. vydanie, John Wiley & Sons, New York 1992, zahrnutý tu ako referencia. Aldrich Chemical Company poskytuje kyselinu izovalérovú, kyselinu valérovú, kyselinu terc-butyloctovú, kyselinu 2,2-dimetylmaslovú, kyselinu 2-etylbutánovú, kyselinu hexánovú, kyselinu 3-metylvalérovú, kyselinu 4-metylvalérovú, kyselinu heptánovú, kyselinu oktánovú, kyselinu 2-propylpentánovú, kyselinu nonánovú, kyselinu dekánovú, kyselinu undekánovú, kyselinu laurovú, kyselinu tridekánovú, kyselinu myristolovú, kyselinu myristovú, kyselinu pentadekánovú, kyselinu palmitovú, kyselinu heptadekánovú, kyselinu stearovú, kyselinu nonadekánovú, kyselinu eikozánovú, ako aj ďalšie kyseliny, kde R je medzi štyrmi až dvadsiatimi atómami uhlíka.

Nasledovné príklady sa uvádzajú na ilustráciu vynálezu a nezamýšľajú sa ako obmedzujúce pre rozsah vynálezu.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

Východiskové látky

Príklad 1, kroky A až D, ukazuje prípravu východiskového ($\pm$)- α -(2,3-dimetoxyfenyl)-1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]-4-piperidín-metanolu (štruktúra 1 v schéme I).

A) 1-[2-(4-Fluórfenyl)etyl]-4-piperidínkarboxamid

Izonipekotamid (10,9 g, 85,0 mmol), 2-(4-fluórfenyl)etyl-bromid (15,7 g, 77,3 mmol) a K_2CO_3 (2,3 g, 167 mmol) sa rozpustili v 280 ml DMF a roztok sa miešal v argónovej atmosfére cez noc pri teplote 90-95 °C. Ochladený roztok sa skoncentroval za vzniku olejovitej tuhej látky, ktorá sa rozdelila v systéme voda-dichlórmetán. Vrstvy sa oddelili a vodná vrstva sa extrahovala dichlórmetánom. Spojené organické vrstvy sa premyli dvakrát vodou, vysušili sa nad síranom horečnatým, prefiltrovali sa a odparili sa za vzniku olejovitého zvyšku. Rekryštalizácia z etylacetátu poskytla 1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]-4-piperidínkarboxamid vo forme bieleho prášku, teplota topenia 177-178 °C (rozklad). Analýza pre $C_{14}H_{19}FN_2O$: C, 67,18; H, 7,65; N, 11,19. Nájdené: C, 67,25; H, 7,67; N, 11,13.

B) 4-Kyano-1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]piperidín

K miešanej zmesi fosforoxychloridu (25 ml, 41,12 g, 268 mmol) a chloridu sodného (5,1 g, 87,3 mmol) sa pridal po častiach 1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]-4-piperidínkarboxamid (8,9 g, 35,6 mmol). Po ukončení pridávania sa reakčná zmes zohrievala na teplotu varu počas 2 hodín. Ochladený roztok sa opatrne nalial do zriedeného NH_4OH kvôli rozloženiu $POCl_3$. Vodný roztok sa ochladil na teplotu 0 °C a potom sa dvakrát extrahoval dichlórmetánom. Spojené organické vrstvy sa vysušili nad síranom horečnatým, prefiltrovali sa a odparili sa za vzniku 8,1 g olejovitej látky. Látka sa destilovala (teplota varu 150 °C, 0,1 mm Hg) za vzniku bezfarebného oleja, ktorý stuhol. Tento materiál sa kryštalizoval z hexánu za vzniku 4-kyano-1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]piperidínu vo forme bielych ihličiek, teplota topenia

47-48 °C. Analýza pre $C_{14}H_{17}FN_2$: C, 72,39; H, 7,38; N, 12,06. Nájdené: C, 72,62; H, 7,49; N, 12,12.

C) 1-[2-(4-Fluórfenyl)etyl]-4-piperidínkarboxaldehyd

K roztoku 4-kyano-1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]piperidínu (1,00 g, 4,3 mmol) v 20 ml THF sa v argónovej atmosfére pri teplote 0 °C pomocou striekačky pridal DIBAL-H (4,6 ml 1,0M roztoku v THF, 4,6 mmol). Zmes sa miešala cez noc pri laboratórnej teplote, potom sa pridala 10 % vodná HCl (25 ml) a zmes sa miešala počas 3 hodín. Celá zmes sa potom vyliala do 10 % vodného roztoku NaOH (50 ml) a extrahovala sa dvakrát éterom. Spojené organické vrstvy sa premyli soľankou, vysušili sa nad $MgSO_4$, prefiltrovali sa a odparili sa za vzniku svetložltého oleja. Olej sa chromatografoval na silikagéli, pričom sa ako eluent použil etylacetát. Zodpovedajúce frakcie sa spojili a odparili sa za vzniku oleja. Tento olej sa destiloval (teplota varu 166 °C, 0,05 mm Hg) za vzniku 1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]-4-piperidínkarboxaldehydu vo forme bezfarebného oleja. Analýza pre $C_{14}H_{18}FNO$: C, 71,46; H, 7,71; N, 5,95. Nájdené: C, 71,08; N, 5,86.

D) ($\pm$)- α -(2,3-Dimetoxyfenyl)-1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]-4-piperidínmetanol

K miešanému roztoku veratrolu (0,93 g, 6,7 mmol) v 20 ml THF sa v argónovej atmosfére pri teplote 0 °C pridal roztok *n*-BuLi (2,7 ml 2,5M roztoku v hexáne, 6,75 mmol). Zmes sa miešala počas 2 hodín, roztok sa potom ochladil na teplotu -78 °C a nechal sa reagovať s roztokom 1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]-4-piperidínkarboxaldehydu (1,30 g, 5,5 mmol) v 25 ml THF, ktorý sa pridal pomocou prikvapkávacieho lievika. Chladiaci kúpeľ sa odstránil a roztok sa nechal miešať počas 2 hodín. Potom sa pridala voda, vrstvy sa oddelili a vodná vrstva sa extrahovala EtOAc. Spojené organické vrstvy sa premyli soľankou, vysušili sa nad $MgSO_4$, prefiltrovali sa a chromatografovali sa na silikagéli, pričom sa ako eluent použil EtOAc. Zodpovedajúce frakcie sa spojili a odparili sa za vzniku bielej tuhej látky. Látka sa kryštalizovala z hexánu za vzniku racemického α -(2,3-dimetoxyfenyl)-

-1-[2-(4-fluórfenyl)-etyl]-4-piperidínmetanolu vo forme lesklých bielych ihličiek, teplota topenia 126-127 °C. Analýza pre $C_{22}H_{28}FNO_3$: C, 70,75; H, 7,56; N, 3,75. Nájdené: C, 70,87; H, 7,65; N, 3,68.

Príklad 2

Východiskové látky

Príklad 2, kroky A až F, ukazuje alternatívny spôsob prípravy ($\pm$)- α -(2,3-dimetoxyfenyl)-1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]-4-piperidínmetanolu (štruktúra 1 schémy I).

A) Kyselina 1-(1,1-dimetyletyl)-1,4-piperidínkarboxylová

Ku kyseline izonipekotínovej (107,5 g, 832 mmol) v 1N roztoku NaOH (40 g NaOH v 900 ml vody) a terc-butanole (1800 ml) sa za miešania po častiach pridal di-terc-butyldikarbonát (200 g, 916 mmol). Zmes sa miešala cez noc, potom sa roztok skoncentroval a získaná vodná vrstva sa okyslila vodnou HCl. Okyslený roztok sa potom extrahoval trikrát éterom. Spojené organické vrstvy sa premyli vodou a soľankou, vysušili sa nad $MgSO_4$, prefiltrovali sa a odparili sa za vzniku tuhej látky, ktorá sa rekryštalizovala zo zmesi EtOAc/hexán (300 ml/200 ml) za vzniku kyseliny 1-(1,1-dimetyletyl)-1,4-piperidínkarboxylovej vo forme bielych ihličiek, teplota topenia 147-149 °C.

B) 1,1-Dimetyletylester kyseliny 4-(N-metoxý-N-metylkarboxamido)-1-piperidínkarboxylovej

K roztoku kyseliny 1-(1,1-dimetyletyl)-1,4-piperidínkarboxylovej (50,0 g, 218 mmol) v 500 ml bezvodého dichlórmetánu v 2 l banke sa v dusíkovej atmosfére za miešania po častiach pridal 1,1'-karbonyldiimidazol (38,9 g, 240 mmol). Zmes sa miešala počas 1 hodiny a potom sa naraz pridal N,O-dimetylhydroxylamín hydrochlorid (23,4 g, 240 mmol). Zmes sa miešala cez noc, roztok sa dvakrát premyl 1N HCl, dvakrát nasýteným roztokom $NaHCO_3$, jedenkrát soľankou, vysušil sa nad $MgSO_4$, prefiltroval sa a odparil sa za vzniku oleja. Destilácia poskytla 1,1-dimetyletylester ky-

seliny 4-(N-metoxý-N-metylkarboxamido)-1-piperidínkarboxylovej vo forme bezfarebného oleja, teplota varu 120-140 °C, 0,8 mm Hg.

C) 1,1-Dimetyletylester kyseliny 4-(2,3-dimetoxýbenzoyl)-1-piperidínkarboxylovej

n-Butyllítium (14,5 ml 2,5M roztoku v hexáne, 36,3 mmol) sa v atmosfére dusíka za miešania pridalo pri teplote 0 °C striekačkou do roztoku veratrolu (5,00 g, 36,2 mmol) v 50 ml bezvodého THF. Ladový kúpeľ sa potom odstránil a zmes sa nechala miešať počas 90 minút. Zmes sa potom ochladila na teplotu -78 °C a nechala sa reagovať s 1,1-dimetylesterom kyseliny 4-(N-metoxý-N-metylkarboxamido)-1-piperidínkarboxylovej (9,20 g, 33,8 mmol) v 50 ml bezvodého THF, ktorý sa pridával cez striekačku. Chladiaci kúpeľ (acetón, suchý ľad) sa odstránil a zmes sa nechala zohriať na laboratórnu teplotu. Zmes sa miešala počas 3 hodín, pridával sa nasýtený vodný roztok chloridu amónneho a zmes sa nechala miešať cez noc. Vrstvy sa oddelili a vodná vrstva sa extrahovala éterom. Spojené organické fázy sa premyli soľankou, vysušili sa nad síranom horečnatým, prefiltrovali sa a odparili sa za vzniku jantárovo sfarbeného oleja. Olej sa chromatografoval na silikagéli, pričom sa ako eluent použil 20 % etylacetát v hexáne. Zodpovedajúce frakcie sa spojili a odparili sa za vzniku 1,1-dimetyletylesteru kyseliny 4-(2,3-dimetoxýbenzoyl)-1-piperidínkarboxylovej vo forme bezfarebného oleja, teplota varu 225-250 °C, 0,05 mm Hg. Analýza pre $C_{19}H_{27}NO_5$: C, 65,31; H, 7,79; N, 4,01. Nájdene: C, 65,04; H, 7,92; N, 4,11.

D) 4-(2,3-Dimetoxýfenyl)-4-piperidínmetanón

1,1-Dimetyletylester kyseliny 4-(2,3-dimetoxýbenzoyl)-1-piperidínkarboxylovej (7,75 g, 22,2 mmol) sa rozpustil v kyseline trifluóroctovej (50 ml, 650 mmol) a miešal sa počas 45 minút. Roztok sa potom nalial do 900 ml éteru a nechal sa stáť cez noc. Filtráciou sa získal 4-(2,3-dimetoxýfenyl)-4-piperidínmetanón trifluóracetát vo forme jemných bielych ihličiek, teplota topenia 123 °C. Analýza pre $C_{14}H_{19}NO_3 \cdot CF_3CO_2H$: C, 52,89; H, 5,55; N, 3,86. Nájdene: C, 52,77; H, 5,62; N, 3,82.

Vzniknutý 4-(2,3-dimetoxyfenyl)-4-piperidínmetanón tri-fluóracetát sa rozpustil vo vode, pridal sa NaOH (10 % vodný roztok) až do bázeickej reakcie a roztok sa extrahoval trikrát dichlórmetanom. Spojené organické vrstvy sa premyli soľankou, vysušili sa nad síranom horečnatým, prefiltrovali sa a odparili sa za vzniku 4-(2,3-dimetoxyfenyl)-4-piperidínmetanónu vo forme oleja.

E) (2,3-Dimetoxyfenyl)-{1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]-4-piperidyl}metanón hydrochlorid

Roztok 4-(2,3-dimetoxyfenyl)-4-piperidínmetanónu (8,00 g, 32,1 mmol) a 2-(4-fluórfenyl)etyl bromidu (6,52 g, 32,1 mmol) v 90 ml DMF sa zmiešal s K_2CO_3 (7,0 g, 50,7 mmol) a miešal sa cez noc v argónovej atmosfére pri teplote 80 °C. Ochladený roztok sa nalial do zmesi etylacetát/voda 2 : 1. Vrstvy sa oddelili a vodná vrstva sa extrahovala zmesou etylacetát/toluén 2 : 1. Spojené organické vrstvy sa premyli dvakrát vodou, jedenkrát soľankou, vysušili sa nad $MgSO_4$, prefiltrovali sa a odparili sa za vzniku 11,0 g oleja. Tento olej sa chromatografoval na silikagéli, pričom sa ako eluent použil etylacetát. Zodpovedajúce frakcie sa spojili, skoncentrovali sa, rozpustili sa v etylacetáte a nechali sa reagovať so zmesou HCl/etylacetát. (2,3-Dimetoxyfenyl)-{1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]-4-piperidyl}metanón hydrochlorid sa získal ako zrazenina, teplota topenia 225-227 °C (rozklad). Analýza pre $C_{22}H_{26}FNO_3 \cdot HCl$: C, 64,78; H, 6,67; N, 3,43. Nájdené: C, 64,44; H, 6,73; N, 3,41.

F) ($\pm$)- α -(2,3-Dimetoxyfenyl)-1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]-4-piperidínmetanol

K roztoku (2,3-dimetoxyfenyl)-{1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]-4-piperidyl}metanónu (6,0 g, 16,2 mmol) v 100 ml metanolu sa pri teplote 0 °C v priebehu 1 hodiny za miešania pridal v dvoch porciách $NaBH_4$ (1,24 g, 32,8 mmol). Zmes sa miešala cez noc a roztok sa skoncentroval na tuhú látku, ktorá sa rozdelila medzi éter a vodu. Vrstvy sa oddelili a vodná vrstva sa extrahovala éterom. Spojené organické vrstvy sa premyli soľankou, vysušili sa nad

MgSO₄, prefiltrovali sa a odparili sa dosucha. Tuhý zvyšok sa chromatografoval na silikagéli, pričom sa ako eluent použil acetón. Zodpovedajúce frakcie sa spojili a odparili sa za vzniku bielej tuhej látky, ktorá sa kryštalizovala z cyklohexánu za vzniku (±)-α-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]-4-piperidínmetanolu vo forme bielych ihličiek, teplota topenia 126-127 °C. Analýza pre C₂₂H₂₈FN₃O₃: C, 70,75; H, 7,56; N, 3,75. Nájdené: C, 70,86; H, 7,72; N, 3,93.

Príklad 3

Východisková látka

Tento príklad ukazuje prípravu alkoholu vzorca 5

Príprava (+)-α-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]-4-piperidínmetanolu

A) Príprava diastereomérov

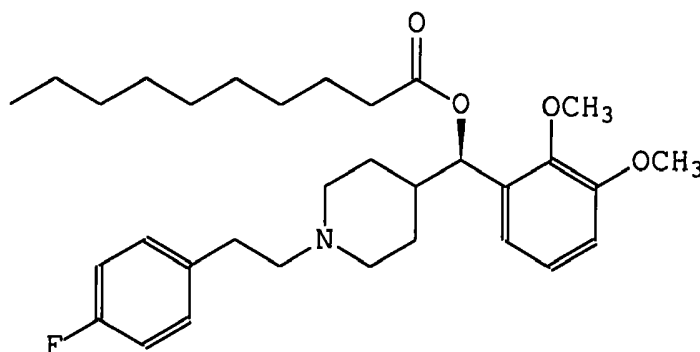
Roztok 3,90 g (10,4 mmol) (±)-α-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]-4-piperidínmetanolu, 1,74 g (10,4 mmol) kyseliny S-(+)-α-metoxyfenyloctovej, 2,15 g (10,4 mmol) 1,3-dicyklohexylkarbodiimidu a 0,1 g 4-dimetylamínopyridínu v 75 ml chloroformu sa zohrieval na teplotu varu počas 17 hodín. Zmes sa potom ochladila na laboratórnu teplotu a prefiltrovala sa. Filtrát sa skoncentroval a chromatografoval sa na silikagéli, pričom sa ako eluent použila zmes etylacetát/hexán 1 : 1, za vzniku dvoch diastereomérov, R_f = 0,1 a 0,2 (TLC: EtOAc/hexán 1 : 1). Spoločné nerozdelené frakcie sa chromatografovali ešte raz za vzniku ďalšieho materiálu. Frakcie s R_f = 0,2 sa spojili za vzniku esteru jediného diastereoméru (+,+)-(2,3-dimetoxyfenyl)-{1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]-4-piperidyl}metyl-α-metoxybenzacetátu.

B) Príprava (+)-α-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]-4-piperidínmetanolu

K roztoku 0,97 g (1,9 mmol) uvedeného diastereomérneho esteru, $R_f = 0,2$, v 25 ml metanolu sa pridalo 0,5 g (3,6 mmol) uhlíčitánu draselného a 5,0 ml vody. Zmes sa miešala počas 17 hodín pri laboratórnej teplote, zriedila sa vodou a extrahovala sa dichlórmetánom. Spojené extrakty sa premyli vodou a soľankou a vysušili sa nad $MgSO_4$. Po prefiltrovaní sa filtrát skoncentroval za vzniku oleja a kryštalizoval sa zo 40 ml zmesi cyklohexán/hexán 1 : 1 za vzniku (+)- α -(2,3-dimetoxyfenyl)-1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]-4-piperidínmetanolu, teplota topenia 112-113 °C, $[\alpha]_D^{20} = +13,9^\circ$.

Príklad 4

(+)- α -(2,3-Dimetoxyfenyl)-1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]-4-piperidínmetanol dekanóat



Zmes 49,0 g (0,131 mol) (+)- α -(2,3-dimetoxyfenyl)-1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]-4-piperidínmetanolu, 500 ml chloroformu a 16,0 g (0,158 mol) trietylamínu sa dala do jednolitrovej trojhrdlej banky opatrenej miešadlom, teplomerom, prikvapávacím lievikom a príivodom dusíka. Potom sa v priebehu 5 minút pridal roztok 27,4 g (0,144 mol) dekanoylchloridu (Aldrich) v 25 ml chloroformu, pričom sa teplota zmesi udržiavala medzi 20 až 25 °C. Vzniknutý roztok sa miešal pri rovnakej teplote počas ďalších 2 hodín. Priebeh reakcie sa sledoval pomocou TLC (metanol/ CH_2Cl_2 5 : 95, Merck 60F₂₅₄, R_f (+)- α -(2,3-dimetoxyfenyl)-1-[2-(4-fluórfenyl)-etyl]-4-piperidínmetanolu je 0,23, R_f zlúčniny uvedenej v názve je 0,55). Do reakčnej zmesi sa potom pri-

dalo ďalších 2,8 g (0,015 mol) dekanoylchloridu a 1,6 g (0,016 mol) trietylaminu a zmes sa miešala počas ďalších 2 hodín. Reakčná zmes sa zriedila 500 ml dichlórmetánu a premyla sa 250 ml 5 % roztoku K_2CO_3 , 250 ml vody a 250 ml soľanky. Organická fáza sa vysušila nad 500 g $MgSO_4$ a prefiltrovala sa. Filtračný koláč sa premyl 200 ml dichlórmetánu. Filtrát sa skoncentroval pri 40 °C/50 torr za vzniku oleja.

Surový produkt sa prečistil flash chromatografiou (kolóna 14 x 29 cm, 2,035 kg silikagélu, 230-400 mesh). Surový produkt sa naniesol na kolónu ako roztok v 75 ml dichlórmetánu. Kolóna sa eluovala 24 l zmesi EtOAc/dichlórmetán 1 : 4 a odobralo sa 24 litrových frakcií. Frakcie sa skontrolovali pomocou TLC a zodpovedajúce frakcie sa skoncentrovali pri 35 °C/50 torr a potom sa dosušili počas 1 hodiny pri 75 °C/0,5 torr za vzniku bezfarebného oleja.

MS ($M^+ = 528$)

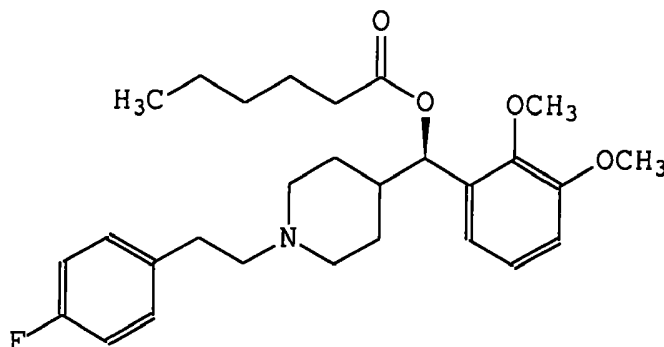
Analýza

Vypočítané pre $C_{32}H_{46}FNO_4$ (527,73): 72,83 % C 8,79 % H 2,65 % N

Nájdené: 72,25 % C 8,89 % H 2,63 % N

Príklad 5

(+)- α -(2,3-Dimetoxyfenyl)-1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]-4-piperidín-metanol hexanoát



K miešanému roztoku 2,0 g (5,37 mmol) (+)- α -(2,3-dimetoxy-

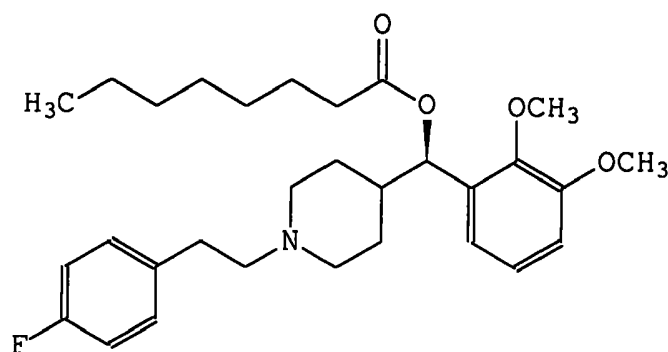
fenyl)-1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]-4-piperidínmetanolu v 6 ml suchého dichlórmétanu sa pridalo 0,74 ml (0,537 g, 5,32 mmol) trietylaminu. Roztok sa ochladil v ľadovom kúpeli a potom sa striekačkou pridalo 1,07 ml (5,89 mmol) anhydridu kyseliny hexánovej. Roztok sa miešal počas niekoľkých minút v ľadovom kúpeli a potom sa zohrial na laboratórnu teplotu. K roztoku sa potom pridalo 66 mg (0,541 mmol) 4-dimetylaminopyridínu. Zmes sa miešala cez noc a naliala sa do zmesi ľad/voda/0,5M NaOH. Po extrakcii éterom a prefiltrovaní sa zmes skoncentrovala na olej. Olej sa rozpustil v dichlórmétane a chromatografoval sa na silikagéli, pričom sa ako eluent použila zmes 2 % metanolu v dichlórmétane. Frakcie obsahujúce čistý produkt sa spojili a skoncentrovali sa za vzniku oleja, ktorý sa sušil cez noc pri teplote 60 °C a vysokom vákuu za vzniku zlúčeniny uvedenej v názve. Zlúčenina bola podľa TLC homogénna. IR (KBr), NMR (CDCl₃) a MS (MH⁺ = 472) boli v súlade s predpokladanou štruktúrou.

Analýza

Vypočítané pre C ₂₈ H ₃₈ FNO ₄ :	71,31 % C 8,12 % H 2,97 % N
Nájdené:	70,94 % C 8,07 % H 2,88 % N

Príklad 6

(+)-α-(2,3-Dimetoxyfenyl)-1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]-4-piperidínmetanol oktanoát



K miešanému roztoku 2,0 g (5,37 mmol) (+)-α-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]-4-piperidínmetanolu v 6 ml suchého dichlórmétanu sa pridalo 0,74 ml (0,537 g, 5,32 mmol)

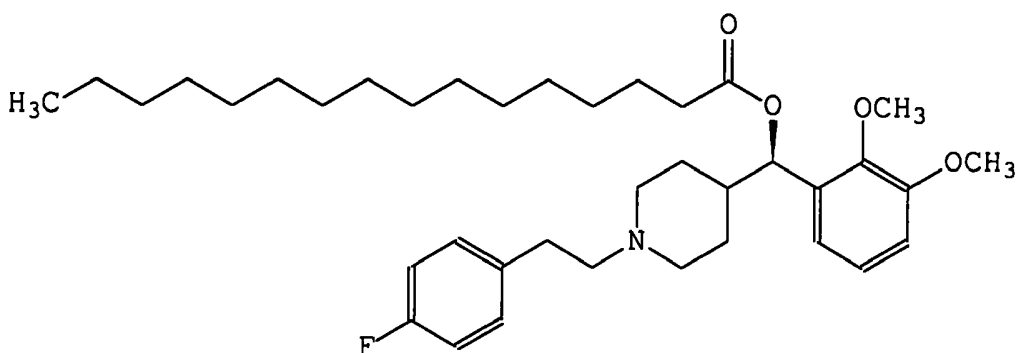
trietylamínu. Roztok sa ochladil v ľadovom kúpeli a potom sa striekačkou pridalo 1,75 ml (5,89 mmol) anhydridu kyseliny okťanovej. Roztok sa miešal počas niekoľkých minút v ľadovom kúpeli a potom sa zohrial na laboratórnu teplotu. K roztoku sa potom pridalo 66 mg (0,541 mmol) 4-dimetylamínopyridínu. Zmes sa miešala, premyla sa vodou a nasýteným roztokom chloridu sodného. Organický extrakt sa vysušil nad síranom sodným, prefiltroval sa a skoncentroval sa na olej. Olej sa rozpustil v dichlórmetáne a chromatografoval sa na silikagéli, pričom sa ako eluent použil dichlórmetán, prípadne zmes 1 % a 2 % metanolu v dichlórmetáne. Frakcie obsahujúce čistý produkt sa spojili a skoncentrovali sa za vzniku oleja, ktorý sa sušil cez noc pri teplote 60 °C a vysokom vákuu za vzniku zlúčeniny uvedenej v názve. Zlúčenina bola podľa TLC homogénna. IR (KBr), NMR (CDCl₃) a MS (MH⁺ = 501) boli v súlade s predpokladanou štruktúrou.

Analýza

Vypočítané pre C ₃₀ H ₄₂ FO ₄ :	72,11 % C	8,47 % H	2,80 % N
Nájdené:	71,94 % C	8,63 % H	2,83 % N

Príklad 7

(+)-α-(2,3-Dimetoxyfenyl)-1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]-4-piperidínmetanol hexadekanoát



K miešanému roztoku 2,0 g (5,36 mmol) (+)-α-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]-4-piperidínmetanolu v 6 ml suchého dichlórmetánu sa striekačkou pridalo 0,76 ml (5,46 mmol) trietylamínu a roztok sa ochladil v ľadovom kúpeli. K roztoku sa

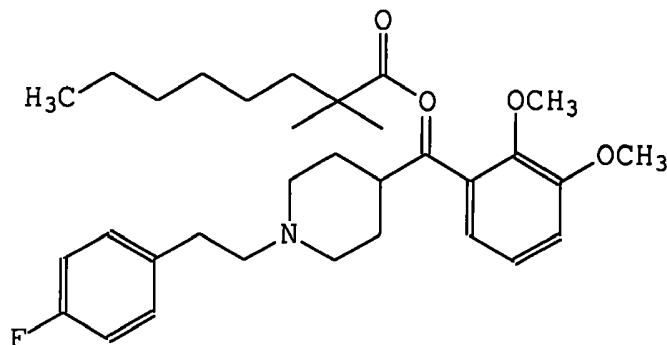
potom pridalo 2,92 g (5,89 mmol) anhydridu kyseliny hexadekánovej a zmes sa miešala počas 15 minút pri teplote 0 °C. Reakčná zmes sa potom zohriala na laboratórnu teplotu a k roztoku sa pridalo 65 mg (0,536 mmol) 4-dimetylamínopyridínu. Zmes sa potom miešala v atmosfére dusíka cez noc. Reakčná zmes sa naliala do 50 ml 0,5N roztoku NaOH a 50 ml dietyléteru. Pozoroval sa vznik zrazeniny a vzniknutá suspenzia sa extrahovala dichlórmetánom. Organická vrstva sa premyla vodou a nasýteným roztokom chloridu sodného a vysušila sa nad síranom sodným. Po prefiltrovaní a skoncentrovaní sa získal žltý olej. Olej sa rozpustil v dichlórmetáne a chromatografoval sa na silikagéli, pričom sa ako eluent použil dichlórmetán, prípadne zmes 1 % a 2 % metanolu v dichlórmetáne. Zodpovedajúce frakcie sa spojili a skoncentrovali sa za vzniku žltého oleja. Olej sa sušil dvakrát cez noc pri teplote 60 °C a vysokom vákuu za vzniku zlúčeniny uvedenej v názve. Zlúčenina bola podľa TLC homogénna. IR (film), NMR (CDCl₃) a MS (MH⁺ = 612) boli v súlade s predpokladanou štruktúrou.

Analýza

Vypočítané pre C ₂₄ H ₃₀ FNO ₄ :	74,59 % C 9,55 % H 2,29 % N
Nájdene:	74,34 % C 9,45 % H 2,29 % N

Príklad 8

(+)-α-(2,3-Dimetoxyfenyl)-1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]-4-piperidín-metanol 2,2-dimetyloktanoát



2-Hexén-1-mezylát sa pripravil pridaním N,N-diizopropyletylamínu (12,9 g, 0,1 mol) k roztoku *trans*-2-hexen-1-olu (10,0 g, 0,1 mol) v 100 ml dichlórmetánu. K tomuto roztoku sa prikvapkal metánsulfonylchlorid (12,6 g, 0,11 mol) v 50 ml dichlórmetánu a zmes sa miešala počas 4 hodín pri laboratórnej teplote. Reakčná zmes sa previedla do oddeľovacieho lievika a premyla sa dvakrát studenou 1N HCl a potom dvakrát nasýteným roztokom NaHCO₃. Roztok sa vysušil nad MgSO₄, prefiltroval sa a skoncentroval sa vo vákuu pri teplote 40 °C za vzniku 2-hexén-1-mezylátu.

2,2-Dimetyl-3-okténitril sa pripravil pridaním 2-hexén-1-mezylátu (11,02 g, 0,05 mol) v 100 ml bezvodého THF do roztoku vzniknutého zmiešaním izobutyronitrilu (3,7 g, 0,053 mol) v 25 ml THF a NaH (60 % v minerálnom oleji, 2,1 g, 0,053 mol) v 50 ml bezvodého THF. Vzniknutá reakčná zmes sa miešala počas 5 hodín pri teplote varu, ochladila sa a miešala sa s ľadovým etanolom (95 %). Rozpúšťadlo sa potom odstránilo skoncentrovaním vo vákuu. Potom sa pridalo 50 ml vody a zmes sa extrahovala dietyléterom (3 x 40 ml). Extrakty sa premyli vodou a potom nasýteným roztokom NaCl, vysušili sa nad MgSO₄, prefiltrovali sa a skoncentrovali sa za vzniku 2,2-dimetyl-3-okténitrilu.

Kyselina 2,2-dimetylokténová sa pripravila pridaním 2,2-dimetyl-3-okténitrilu (1,51 g, 0,01 mol) do roztoku pripraveného z 15 % NaOH v zmesi butanol/voda 2 : 3 (30 ml). Reakčná zmes sa miešala počas 7 hodín pri teplote varu, ochladila sa a okyslila sa 10 % kyselinou chlorovodíkovou. Reakčná zmes sa extrahovala dietyléterom a organická vrstva sa premyla soľankou, vysušila sa nad MgSO₄, prefiltrovala sa a skoncentrovala sa za vzniku kyseliny 2,2-dimetylokténovej.

Kyselina 2,2-dimetyloktánová sa pripravila rozpustením kyseliny 2,2-dimetylokténovej (0,20 g, 1,1 mmol) v absolútnom etanole odplynenom dusíkom, pridaním 10 % paládia na uhlíku a následnou hydrogenáciou počas 6 hodín. Katalyzátor sa odfiltroval a filtrát sa skoncentroval vo vákuu za vzniku kyseliny 2,2-dimetyloktánovej.

K miešanému roztoku (+)- α -(2,3-dimetoxyfenyl)-1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]-4-piperidínmetanolu (3,9 g, 10,4 mmol) v 70 ml dichlórmétanu sa pridal dicyklohexylkarbodiimid (2,15 g, 10,4 mmol), 4-dimetylaminopyridín (0,1 g) a kyselina 2,2-dimetyloktánová (1,70 g, 10,4 mmol). Vzniknutý roztok sa miešal pri teplote varu počas 16 hodín. Ochladená reakčná zmes sa prefiltrovala a skoncentrovala sa za vzniku oleja. Vzniknutý olej sa chromatografoval na silikagéli, pričom sa ako eluent použila zmes etylacetát/hexán 1 : 1. Zodpovedajúce frakcie sa spojili, zohriali sa na teplotu 40 °C a skoncentrovali sa pri zníženom tlaku za vzniku zlúčeniny uvedenej v názve.

Príklad 9

Tento príklad ukazuje farmaceutický prípravok podľa tohto vynálezu.

Do vhodnej 100 ml odmernej nádoby sa umiestnilo 70 ml sezamového oleja, NF (Sigma), 1,2 g benzylalkoholu, NF a 14,129 g (+)- α -(2,3-dimetoxyfenyl)-1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]-4-piperidínmetanol dekanoátu. K tomuto roztoku sa pridalo také množstvo sezamového oleja, aby celkový objem bol 100 ml a zmes bola homogénna. Tento roztok sa môže sterilizovať a baliť pre parenterálne injekcie.

Príklad 10

Tento príklad opisuje behaviorálny test (antagonizmus DOI-indukovaného správania) definovaný na identifikáciu zlúčenín vyznačujúcich sa antagonistickou aktivitou voči 5HT_{2A} receptorom. Zlúčeninou podľa tohto vynálezu použitou pri tomto teste bol (+)- α -(2,3-dimetoxyfenyl)-1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]-4-piperidínmetanol dekanoát (príklad 4).

5HT_{2A/2C} agonista ($\pm$)-DOI.HCl (1-(2,5-dimetoxy-4-jódfenyl)-2-aminopropán hydrochlorid) vyvoláva niekoľko kvantifikovateľných spôsobov správania u potkanov. Tieto správania zahŕňajú

„trasenie“ (rýchle trasenie hlavy a tela podobne ako trasie telom mokrý pes), „klepanie predných nôh“ (rýchle našľapovanie predných nôh) a „záchvevy kože“ (sťahy paraspinálneho svalu alebo trhanie dorsálnou kožou). Preukázalo sa, že 5HT₂ antagonisti mianserin, ritanserin a metysergid, rovnako ako selektívny 5HT_{2A} antagonista MDL 100,907, blokujú v závislosti od dávky behaviorálne efekty vyvolané DOI (Pranzatelli, Neurosci. Lett. 11, 74-80 (1990); Wettstein et al., Soc. Neurosci. Abs. 22, 481 (1996)). Zistilo sa, že lieky s 5HT_{2A} antagonistickou aktivitou majú atypické antipsychotické vlastnosti u schizofrenických pacientov (Meltzer et al., JPET 251, 238-246 (1989)), rovnako ako potenciálnu terapeutickú aktivitu u mnohých porúch centrálného nervového systému, vrátane depresie, mrzutosti a úzkosti (Stefanski & Goldberg, CNS Drugs 7, 399-409 (1997)).

Metódy

Subjekty a ich pestovanie

Samce potkanov Sprague-Dawley (180 ± 50 g) sa chovali po siedmich v jednej klietke a ponechal sa im 1 týždeň na aklimatizáciu vo viváriu. Voda a potraviny boli voľne dostupné. Teplota a svetelný cyklus (12 hodín svetlo, 12 hodín tma) sa udržiavali automaticky. Jednotlivé potkany sa testovali jedenkrát. Každá testovaná skupina obsahovala sedem živočíchov. Experimenty sa uskutočňovali vo viváriu, kde sa potkany chovali.

Príprava lieku a jeho podávanie

(+)- α -(2,3-Dimetoxyfenyl)-1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]-4-piperidínmetanol dekanoát (120 mg/kg ekvivalentný k MDL 100,907) sa rozpustil v sezamovom oleji a intramuskulárne sa podal skupinám zvierat v deň 0 v objeme 60 ml/100 g telesnej hmotnosti. Kontrolné živočíchy sa injikovali rovnakým objemom sezamového oleja. (±)-DOI.HCl (3,0 mg/kg, 1 ml/kg telesnej hmotnosti) sa rozpustil v destilovanej vode pomocou ultrazvukového kúpeľa a injikoval sa intraperitoneálne v príslušnom dni testovania.

Pozorovanie a určovanie správania

Potkany injikované (+)- α -(2,3-Dimetoxifyfenyl)-1-[2-(4-fluór-fenyl)etyl]-4-piperidínmetanol dekanoátom sa testovali na antagonizmus DOI-indukovaného správania 1, 5, 7, 14, 21, 28 a 40 dní po intramuskulárnej injekcii (+)- α -(2,3-Dimetoxifyfenyl)-1-[2-(4-fluór-fenyl)etyl]-4-piperidínmetanol dekanoátu. Každý potkan sa testoval jedenkrát. Ihneď po injekcii DOI sa potkany umiestnili pod čisté prevrátené plastické škatule (28 cm x 25 cm x 25 cm, dĺžka, šírka, výška), ktoré boli postavené na čistom absorbujúcom papieri. Potkany sa neustále sledovali vyškolenou osobou (ktorá nevedela, či boli potkany injikované účinnou látkou alebo nie) počas 30 minút a sledoval sa výskyt DOI-indukovaného správania (trasenie, záchvevy kože a klepanie prednou nohou) a potom sa vrátili do ich domácej klietky. Potkany sa neskôr použili na farmakokinetické štúdie. Frekvencie DOI-indukovaného správania sa zaznamenávali a potom sčítali. Tým sa získalo jednotlivé skóre správania pre každého potkana.

Analýza údajov

Určila sa stredná hodnota a štandardná chyba behaviorálneho skóre každej skupiny. Každá skupina s injekciou aktívnej látky sa potom porovnala oddelene s priemernou hodnotou kontrolnej skupiny (injekcia sezamového oleja) vyžitím jednofaktorovej analýzy variantného testu (ANOVA) a potom použitím metódy Bonferro-ni/Dunn pre post hoc porovnanie. Rozdiely medzi skupinami sa považovali za štatisticky významné, keď boli p hodnoty menšie alebo rovné 0,05.

Výsledky

Významne antagonizované DOI-indukované správanie u potkanov sa pozorovalo počas celých 28 dní. Efekt nebol významný po 40 dňoch.

Príklad 11

Tento experiment ukazuje absorpciu jedinej dávky MDL

100,907 po intramuskulárnom podaní (i. m.) (+)- α -(2,3-dimetoxyfenyl)-1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]-4-piperidínmetanol dekanóátu, teda zlúčeniny podľa tohto vynálezu.

Celkove deväťdesiat Wistar potkanov vážiacich medzi 150 a 200 g sa injikovalo (+)- α -(2,3-Dimetoxyfenyl)-1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]-4-piperidínmetanol dekanóátom v sezamovom oleji (ekvivalent ku 120 mg/kg MDL 100,907) v deň 0. Potkany sa anestetizovali letálnou i. p. dávkou nembutalu a krv sa odoberala po 3 a 6 hodinách a ďalej v určených dňoch po aplikácii dávky (n = 5 pre každý časový bod) v heparinizovanej nádobke. Krvné vzorky sa centrifugovali počas 30 minút pri teplote 5 °C a pri 2700 otáčkach za minútu. Plazma sa odstránila a uchovávala sa pri teplote -20 °C až do stanovenia. Vzorky plazmy sa analyzovali pomocou zodpovedajúcej HPLC metódy. V uvedených časových okamihoch sa odoberali aj mozgy a skladovali sa pri teplote -80 °C až do analýzy pomocou vhodnej HPLC metódy. Výsledky sú zhrnuté v tabuľke 1.

Tabuľka 1

Čas (dni)	(+)- α -(2,3-Dimetoxyfenyl)- -1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]- -4-piperidínmetanol - MDL 100,907 (ng/ml)	(+)- α -(2,3-Dimetoxyfenyl)- -1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]- -4-piperidínmetanol deka- noát - Príklad 4 (ng/ml)
0,125	21,48 $\pm$ 8,00	54,18 $\pm$ 13,33
0,25	24,30 $\pm$ 7,65	53,79 $\pm$ 17,13
1	32,00 $\pm$ 10,48	54,08 $\pm$ 17,98
2	25,59 $\pm$ 8,90	21,61 $\pm$ 7,39
3	25,48 $\pm$ 4,65	38,95 $\pm$ 5,64
4	31,82 $\pm$ 10,22	52,02 $\pm$ 12,92
6	32,84 $\pm$ 11,83	41,87 $\pm$ 14,64
8	34,93 $\pm$ 11,36	28,70 $\pm$ 9,16
12	19,89 $\pm$ 5,65	21,00 $\pm$ 12,79
15	11,67 $\pm$ 6,18	52,36 $\pm$ 15,20
19	6,37 $\pm$ 2,19	40,06 $\pm$ 8,44
22	15,93 $\pm$ 2,45	46,30 $\pm$ 9,31
26	15,51 $\pm$ 7,15	38,92 $\pm$ 9,35
29	13,22 $\pm$ 4,54	43,71 $\pm$ 10,81
41	9,88 $\pm$ 3,81	24,12 $\pm$ 9,15

Rozsah dávok, pri ktorých sa zlúčeniny všeobecného vzorca I vyznačujú schopnosťou blokovať pôsobenie serotonínu na 5HT_{2A} receptor, sa môže líšiť v závislosti od konkrétnej choroby alebo konkrétnych podmienok a ich závažnosti, od pacienta, použitého prostriedku, od stavu choroby pacienta a od ďalších liekov, kto-

ré pacient súbežne užíva. Vo všeobecnosti zlúčeniny všeobecného vzorca I sa budú vyznačovať svojimi antagonistickými vlastnosťami voči pôsobeniu serotonínu na 5HT_{2A} receptory v dávkach od 0,001 mg/kg telesnej hmotnosti pacienta/deň do asi 100 mg/kg telesnej hmotnosti pacienta/deň. Formulácie s postupným uvoľňovaním môžu obsahovať násobky uvedených dávok v závislosti od časovej periódy, počas ktorej sa má aktívna zložka uvoľňovať. Dávkovanie zlúčenín podľa tohto vynálezu sa môže určiť podávaním zlúčeniny zvieratám a určením koncentrácie aktívnej zložky v krvnej plazme.

Zlúčeniny podľa tohto vynálezu sa môžu zmiešať s farmaceuticky prijateľným nosičom schopným podávania preferovaným spôsobom, aby došlo k postupnému uvoľňovaniu zlúčeniny podľa tohto vynálezu a aby sa tak mohlo pacientovi dodať terapeuticky účinné množstvo (+)- α -(2,3-dimetoxyfenyl)-1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]-4-piperidínmetanolu v priebehu niekoľkých dní alebo týždňov. Prostriedky s postupným uvoľňovaním výhodne obsahujú zlúčeninu všeobecného vzorca I a farmaceuticky prijateľný nosič na parenterálne podávanie buď ako vodnú suspenziu, olejový roztok, olejovú suspenziu alebo emulziu. Niektoré oleje použiteľné pre intramuskulárne injekcie sú napríklad sezamový olej, olivový olej, arašidový olej, kukuričný olej, mandľový olej, bavlníkový olej, búrsky olej a ricínový olej, pričom sa preferuje sezamový olej. Môže sa pridať aj farmaceuticky prijateľné prezervatívum, ako napríklad benzylalkohol. Prípravky s postupným uvoľňovaním sa výhodne podávajú intramuskulárne alebo subkutánne, pričom sa preferuje intramuskulárne podávanie, hoci podľa potreby sa môžu použiť aj iné spôsoby podávania, ako je orálne a transdermálne podávanie, nosný sprej a pod.

Pretože zlúčeniny podľa tohto vynálezu uvoľňujú do pacienta (+)- α -(2,3-dimetoxyfenyl)-1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]-4-piperidínmetanol („aktívna zložka“) kvôli terapeutickému efektu, sú zlúčeniny podľa tohto vynálezu vhodné na všetky indikácie použitia, kde je aktívna zložka užitočná. Niektoré z týchto indikovaných použití sa opísali u pacientov vystavených vo všeobecnosti podá-

vaniu aktívnej zložky. Pozri U. S. Patent 5,134,149; 5,561,144; 5,618,824 a PCT/US97/02597, ktoré sú tu zahrnuté ako referencie. Tieto referencie opisujú použitie pri psychózach (vrátane schizofrénie), obsesívno-kompulzívnej poruche, trombotickom ochorení, koronárnej angiospazme, intermitentnej klaudikácii, anorexií, Raynaudovej chorobe, fibromyalgii, extrapyramídových vedľajších efektoch, úzkosti, arytmií, depresii a bipolárnej depresii alebo drogovej závislosti (napríklad na kokaíne, nikotíne a pod.). Niektoré z týchto indikácií sa opísali v uvedených patentoch a v U. S. Patente 5,561,144, 5,618,824, 4,877,798, 5,134,149 a 5,021,428, ktoré sú tu zahrnuté ako referencie.

Psychózy v tomto texte označujú podmienky, kedy pacient trpí významnou mentálnou poruchou organického a/alebo emocionálneho pôvodu, charakteristickou rozpadom osobnosti, stratou kontaktu s realitou, častou dezilúziou, halucináciami alebo vidinami. Reprezentatívne príklady psychotických ochorení, ktoré sa môžu liečiť zlúčeninami podľa tohto vynálezu, zahŕňajú schizofréniu, schizofreniformné poruchy, schizoafektívne poruchy, preludy, krátke psychotické poruchy, zdieľané psychotické poruchy, inak nešpecifikované psychotické poruchy a psychotické poruchy vyvolané chemickými látkami. Pozri Diagnostický a štatistický manuál mentálnych porúch, 4. vydanie, American Psychiatric Association, zahrnutý tu ako referencia. Aktívna zložka je v súčasnosti v klinickej praxi na liečenie schizofrénie.

Pacienti s obsesívno-kompulzívnou poruchou (OCD) sa nedokážu zbaviť alebo sa vyhnúť mučivým myšlienkam alebo predstavám. Pretože OCD je charakteristická nedostatkom rozpoznávacej schopnosti a zmenami metabolickej aktivity v obvodoch spájajúcich orbitálny kortex s *cortex striatum*, predpovedalo sa, že OCD pacienti sa môžu vyznačovať nedostatočnou prepulznou inhibíciou (PPI). Zistilo sa, že aktívna zložka obnovuje PPI. Pozri R. A. Padich et al., „5HT modulation of auditory and visual sensorimotor gating II. Effects of 5HT_{2A} antagonist MDL 100,907 on disruption of sound and light prepulse inhibition produced by 5HT antagonists in Wistar rats“, *Psychopharmacology* 124, 107-116 (1996).

Aktívna zložka je účinná aj pri prevencii akútnej trombózy, obzvlášť u koronárnych tepien. Táto zlúčenina znižuje rýchlosť agregácie krvných doštičiek ako výsledok minoritných zmien v endoteliálnej výstelke vaskulatúry a tým predchádza vzniku akútnych patologických trombov. Pozri opis v U. S. Patent 5,561,144.

Úzkosť, variantná angína, mentálna anorexia, Raynaudov fenomén a koronárna angiospazma majú rovnaký význam ako sa definovalo v 27. vydaní Dorlan's Illustrated Medical Dictionary, zahrnutom tu ako referencia.

Fibromyalgia je stav chronického ochorenia, kedy pacient trpí mnohými symptómami, ako napríklad všeobecnou svalovou bolesťou, bodavou bolesťou, únavou, rannou stuhnutosťou a poruchami spánku, ktoré môžu byť charakterizované nedostatočnou spánkovou fázou 4.

Extrapiramídové efekty často sprevádzajú podávanie neuroleptických činidiel, ako je haloperidol a chlórpromazín. Pacienti často trpia podobným syndrómom ako pri Parkinsonovej chorobe, kedy sa vyznačujú svalovou stuhnutosťou a triaškou. Ďalší pacienti trpia akatíziou a akútnou dystonickou reakciou.

Aktívna zložka zvyšuje trvanie potenciálnej akcie myokardiálneho tkaniva, čím zvyšuje periódu vhodnú na liečenie u tohto tkaniva, takže podľa klasifikačného systému Vaughan Williams sa vyznačuje antiarytmickou účinnosťou 3. triedy.

Zlúčeniny podľa tohto vynálezu sa môžu použiť na liečenie drogovej závislosti u pacientov. Pozri T. F. Meert et al., European Journal of Pharmacology 183, 1924, kde 5HT₂ antagonista eliminuje preferencie tak k alkoholu, ako aj ku kokaínu v modeli drogovej závislosti u hlodavcov. Na demonštráciu schopnosti zlúčenín podľa tohto vynálezu liečiť drogovú závislosť sa môžu použiť ďalšie zvieracie modely, ako je self-simulačný model u hlodavcov opísaný v R. A. Frank et al., Behavioral Neuroscience 101, 546-559 (1987).

Zlúčeniny podľa tohto vynálezu sú užitočné pri liečení pa-

cientov s depresívnymi poruchami a bipolárnymi poruchami. V Diagnostickom a štatistickom manuáli mentálnych porúch, 3. revidované vydanie (DSM-III-R), zahrnutom tu ako referencia, sa definujú depresívne poruchy ako veľké depresie, dystímia a depresívna porucha NOS. Do tejto kategórie sme zahrnuli aj veľkú depresívnu príhodu, vrátane chronického typu, melanchóliu a sezónne rozdelenie. Bipolárne poruchy zahŕňajú bipolárnu dysfunkciu, cyklotymiu a bipolárnu poruchu NOS.

Znakom depresívnych porúch je jedno alebo viacero období bez anamnézy manických alebo hypomanických záchvatov. Znakom bipolárnych porúch je prítomnosť jedného alebo viacerých manických alebo hypomanických záchvatov zvyčajne sprevádzaných jedným alebo viacerými veľkými depresívnymi záchvatmi. Manický a hypomanický záchvat sú rozdielne periódy, v priebehu ktorých je dominantná nálada buď zvýšená, expanzívna alebo iritabilná, a sú tu sprievodné symptómy manického syndrómu podľa definície v DSM-III-R. Porucha je natoľko závažná, že spôsobuje zvýšené narušenie pri fungovaní v zamestnaní alebo spoločnosti.

Veľká depresia má jednu alebo viacero epizód. Epizódy veľkej depresie sú charakteristické: (1) aspoň piatimi nasledujúcimi depresívnymi náladami, stratou záujmu o zábavu (anhedónia), významnou stratou hmotnosti bez diéty, nespavosťou alebo nadmernou spavosťou, psychomotorickou aktivitou alebo retardáciou, únavou alebo stratou energie, pocitmi nepotrebnosti alebo zvýšenej, prípadne neadekvátnej viny, znížením schopnosti myslieť alebo sústrediť sa alebo vracajúcimi sa myšlienkami na smrť, vrátane samovraždy; (2) nedá sa určiť, že porucha je vyvolaná a udržiavaná organickým faktorom; (3) postihnutý nemá v priebehu až 2 týždňov žiadne predstavy alebo halucinácie pri absencii významných náladových symptómov; (4) nejedná sa o prekrytie so schizofréniou, schizofrenoformnou poruchou, bludnými predstavami alebo psychotickou poruchou NOS.

Mrzutosť má anamnézu depresívnej nálady počas niekoľkých dní až dvoch rokov, pričom v priebehu prvých dvoch rokov poruchy nespĺňa kritériá pre záchvat veľkej depresie. Depresívna nálada

u detí a adolescentov sa môže prejavovať ako podráždenosť. Sú prítomné aspoň dva z nasledovných faktorov: slabá chuť k jedlu alebo prejedanie sa, nespavosť alebo zvýšená spavosť, nedostatok energie alebo vyčerpanie, nízka sebaúcta, slabá koncentrácia alebo ťažkosti s rozhodovaním alebo pocity beznádeje. Tieto symptómy sa neprekrývajú s chronickými psychotickými poruchami, ako je schizofrénia alebo bludné predstavy. Nedá sa určiť, že by porucha bola spôsobená a udržiavaná organickým faktorom.

Existuje veľa spôsobov ako ukázať, že zlúčenina podľa tohto vynálezu je užitočná pri liečení depresívnych porúch a bipolárnych porúch, ako napríklad v živočíšnych modeloch. Pozri napríklad P. Willner, „Animal models as simulations of depression“, *TiPS* 12, 131-136 (1991); P. Willner, „Animal models of depression: An overview“, *Pharmac. Ther.* 45, 425-455 (1990), ktoré sú tu obe zahrnuté ako referencie. Jedným z takýchto modelov je Chronic Mild Stress Model of Depression (CMC).

CMC používa slabé stresory, ako je nedostatok potravy a vody, malé teplotné zmeny, zmeny zvierat v klietkach a pod. Zvieratá sú vystavené počas niekoľkých týždňov slabým stresorom, pričom zvieratá postupne znižujú spotrebu vysoko preferovaného roztoku sacharózy, čo pretrváva (u zvierat bez podobných stresov) počas niekoľkých týždňov po ukončení stresovania zvierat. Táto znížená senzitivita na využitie sacharózového roztoku odráža anhedóniu, teda symptóm záchvatu veľkej depresie (pozri napríklad *Behavioral Pharmacol.* 5, Suppl. 1, 86 (1994), kde sa vyhodnotilo v CMC lítium, karbamazepín a ketokonazol; *Psychopharmacology* 93, 358-364 (1987), kde sa v CMC vyhodnotil tricyklický antidepressant; *Behavioral Pharmacology* 5, 344-350 (1994), kde sa v CMC vyhodnotil inhibítor katechol-O-metyltransferázy).

Nasledovná CMC štúdia sa uskutočnila s využitím zlúčeniny podľa tohto vynálezu ako aktívnej zložky (ďalej označovaná ako MDL 100,907) v porovnaní so známou antidepressívnou zlúčeninou Imipramínom.

Samce potkana Wistar sa priniesli do laboratória 2 mesiace

pred zahájením experimentov, pričom v tom čase vážili približne 300 g. Ak sa neuvádza inak, potkany sa chovali oddelene s voľne dostupnou potravou a vodou a udržiavali sa na 12 hodinovom cykle svetlo/tma (svetlo sa zapínalo o 8 hodine ráno) a pri teplote 22 °C.

Zvieratá sa najskôr trénovali na spotrebu 1 % sacharózového roztoku, pričom výcvik spočíval v ôsmich 1 hodinových základných testoch, kedy sa do klieťky podávala sacharóza, nasledovaných 14 hodinovým nedostatkom jedla a vody; spotreba sa merala váženním vopred odvážených fliaš obsahujúcich sacharózový roztok na konci testu. Následne sa spotreba sacharózy monitorovala za podobných podmienok v týždenných intervaloch v priebehu celého experimentu.

Na základe ich sacharózovej spotreby v konečnom základnom teste sa zvieratá rozdelili do dvoch rovnakých skupín. Jedna skupina zvierat sa podrobila chronickým slabým stresom počas 9 nasledujúcich týždňov. Každý týždeň sa režim stresov skladal z nasledovného: dve periódny nedostatku potravy a vody (12 a 14 hodín), dve periódny naklonenej klieťky o 45° (12 a 14 hodín), dve periódny prerušovaného nočného osvetlenia (svetlá sa zapínali a vypínali každé dve hodiny), dve 14 hodinové periódny zašpinenej klieťky (200 ml vody s drevenými pilinami), dve 14 hodinové periódny ustajnenia v páre, dve 14 hodinové periódny stroboskopického osvetlenia s nízkou intenzitou (150 zábleskov/min). Stresory sa aplikovali nepretržite v priebehu dňa a noci a rozvrhli sa náhodne. Kontrolné zvieratá sa chovali v oddelenej miestnosti a neboli v kontakte so stresovanými zvieratami. Oddelili sa od stravy a vody na 14 hodín pred každým sacharózovým testom, inak však bola potrava i voda voľne dostupná v ich klieťkach. Na základe ich skóre spotreby sacharózy v nasledovných 3 týždňoch po stresovaní sa tak stresované ako aj kontrolné zvieratá rozdelili do zhodných podskupín (n = 8) a počas ďalších nasledovných 5 týždňov dostávali vehikulum (1 ml/kg, i. p.), imipramín (10 mg/kg, i. p.) alebo MDL 100,907 (0,002, 0,02 a 0,2 mg/kg o-
rálne). Všetky injekcie drog boli v objeme 1 ml/kg telesnej hmotnosti. Drogy sa podávali o 10 hodine predpoludním a sacharó-

zové testy sa uskutočňovali 24 hodín po poslednom podaní drogy. Po 5 týždňoch sa podávanie drogy zastavilo a po 1 týždni absencie sa uskutočnil finálny sacharózový test. Stresovanie sa uskutočnilo nepretržite v priebehu periódy podávania i absencie.

Výsledky sa analyzovali násobnou analýzou rozptylu podľa Fisherovho LSD testu pre post hoc porovnanie stredných hodnôt.

Chronický slabý stres spôsobuje postupné zníženie spotreby 1 % sacharózového roztoku. V konečnom základnom teste bola spotreba sacharózy približne 13 g v oboch skupinách. Po 3 týždňoch stresov (týždeň 0) zostávala spotreba u kontrolnej skupiny na $12,4 \pm 0,4$ g, u stresovaných zvierat však poklesla na $7,2 \pm 0,2$ g ($p < 0,001$). Tento rozdiel medzi kontrolnými a stresovanými zvieratami zostával na podobnej úrovni po zvyšok experimentu.

Imipramín nemal žiadny významný vplyv na spotrebu sacharózy u kontrolných zvierat [$F(1,84) = 0,364$; NS]. Liečivo však spôsobilo postupné zvýšenie spotreby sacharózy u stresovaných zvierat [$F(1,84) = 16,776$; $p < 0,001$]. Spotreba sacharózy u zvierat, ktorým sa podával imipramín sa významne zvýšila od týždňa 0 po 4 týždňoch podávania ($p = 0,05$) a po 5 týždňoch podávania nebol žiadny významný rozdiel medzi stresovanými zvieratami, ktorým sa podával imipramín, a kontrolnými zvieratami, ktorým sa podávala droga alebo soľanka. Zvýšenie spotreby sacharózy u zvierat, ktorým sa podával imipramín, sa udržiavalo na rovnakej úrovni počas 1 týždňa po absencii drogy.

MDL 100,907 nemal žiadny významný vplyv na spotrebu sacharózy u kontrolných zvierat [efekt podávania: $F(3,168) = 0,821$; NS podávanie x týždne interakcie $F(15,168) = 0,499$; NS]. U stresovaných zvierat MDL 100,907 postupne obracia CMS-indukovaný deficit spotreby sacharózy, čo vedie k významnému efektu podávania [$F(3,168) = 22,567$; $p < 0,001$ podávanie x týždne interakcie $F(15,158) = 1,559$; $p = 0,05$].

U stresovaných živočíchov, ktorým sa podávali dve vyššie dávky MDL 100,907 (0,02 a 0,2 mg/kg) sa spotreba sacharózy vý-

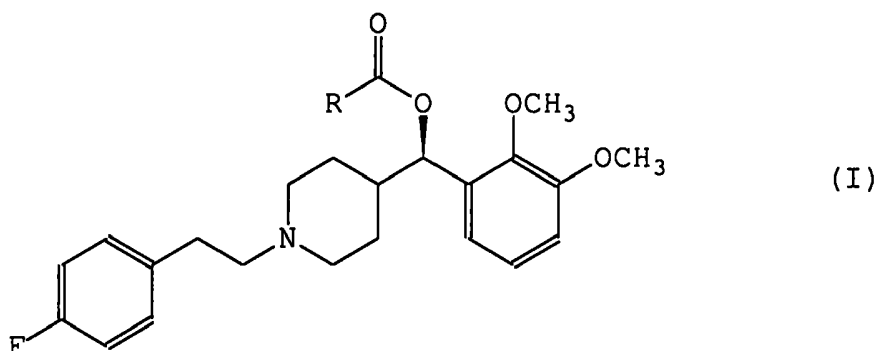
znamne zvýšila od počiatočného skóre (týždeň 0) po dvoch (0,02 mg/kg) a troch (0,2 mg/kg) týždňoch podávania ($p = 0,03$ a $p = 0,04$). Tento efekt sa ďalej zvýšil v priebehu nasledovných týždňov a na konci periódy podávania (týždeň 5) bolo množstvo vypitého sacharózového roztoku porovnateľné s kontrolnými zvieratami, ktorým sa podávalo vehikulum, a bolo významne vyššie než u stresovaných zvierat, ktorým sa podávalo vehikulum (0,02 mg/kg; $p < 0,001$, 0,2 mg/kg; $p = 0,002$).

U najnižšej dávky 0,002 mg/kg nemal MDL 100,907 žiadny významný vplyv na spotrebu sacharózového roztoku v priebehu celej periódy podávania. Následkom toho sa po 5 týždňoch spotreba sacharózy u stresovaných zvierat, ktorým sa podávala táto dávka, nelišila od spotreby stresovaných zvierat, ktorým sa podávalo vehikulum ($p = 0,860$), a bola významne nižšia než spotreba kontrolných zvierat, ktorým sa podávalo vehikulum ($p < 0,01$). Spotreba sacharózy 1 týždeň po absencii podávania sa významne nezmenila u všetkých kontrolných zvierat, ktorým sa podávalo MDL 100,907 (0,002 mg/kg; $p = 0,2$, 0,02 mg/kg; $p = 0,9$, 0,2 mg/kg; $p = 0,4$) ani u stresovaných živočíchov (0,002 mg/kg; $p = 0,6$, 0,02 mg/kg; $p = 0,8$, 0,2 mg/kg; $p = 0,6$).

Samozrejme sa dajú použiť aj klinické testy na ľuďoch, aby sa preukázala užitočnosť zlúčenín podľa tohto vynálezu pri liečení depresií s využitím skrátenej Hamiltonovej psychiatrickej vyhodnocovacej škály pre depresie. To zahŕňa sériu 17 kategórií, v ktorých sa individuálne vyhodnocujú napríklad depresívna nálada, pocit viny, samovražedné sklony, nespavosť, úzkosť a pod., a tým sa dosiahne skóre, ktoré klinikom ukazuje, či pacient trpí depresiou alebo nie.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Zlúčenina všeobecného vzorca I,



kde R je alkyl, ktorý má 4 až 20 atómov uhlíka,

alebo jej stereoizomér alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ.

2. Zlúčenina všeobecného vzorca I podľa nároku 1, kde R je priamy alkylový reťazec.

3. Zlúčenina všeobecného vzorca I podľa nárokov 1 alebo 2, kde R má 5 až 20 atómov uhlíka.

4. Zlúčenina všeobecného vzorca I podľa nárokov 1 alebo 2, kde R má 4 až 15 atómov uhlíka.

5. Zlúčenina všeobecného vzorca I podľa nárokov 1 alebo 2, kde R má 9 až 15 atómov uhlíka.

6. Zlúčenina všeobecného vzorca I podľa nárokov 1 alebo 2, kde R má 5 až 15 atómov uhlíka.

7. Zlúčenina všeobecného vzorca I podľa nárokov 1 alebo 2, kde R má 7 až 15 atómov uhlíka.

8. Zlúčenina všeobecného vzorca I podľa nárokov 1 alebo 2, kde R má 7 až 9 atómov uhlíka.

9. Zlúčenina všeobecného vzorca I podľa nároku 1, kde zlúčeninou je (+)- α -(2,3-dimetoxyfenyl)-1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]-4-piperidínmetanol dekanoát.

10. Zlúčenina všeobecného vzorca I podľa nároku 1, kde zlúčeninou je (+)- α -(2,3-dimetoxyfenyl)-1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]-4-piperidínmetanol hexanoát.

11. Zlúčenina všeobecného vzorca I podľa nároku 1, kde zlúčeninou je (+)- α -(2,3-dimetoxyfenyl)-1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]-4-piperidínmetanol oktanoát.

12. Zlúčenina všeobecného vzorca I podľa nároku 1, kde zlúčeninou je (+)- α -(2,3-dimetoxyfenyl)-1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]-4-piperidínmetanol hexadekanoát.

13. Zlúčenina všeobecného vzorca I podľa nároku 1, kde zlúčeninou je (+)- α -(2,3-dimetoxyfenyl)-1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]-4-piperidínmetanol 2,2-dimetyloktanoát.

14. Farmaceutická kompozícia, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že obsahuje zlúčeninu všeobecného vzorca I podľa nároku 1 a farmaceuticky prijateľný nosič.

15. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 14, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že R je priamy alkylový reťazec, ktorý má 9 atómov uhlíka.

16. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 14, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že farmaceuticky prijateľným nosičom je farmaceuticky prijateľný olej.

17. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 16, v y z n a č u - j ú c a s a t ý m, že olej je vybraný zo skupiny zahŕňajúcej sezamový olej, olivový olej, arašidový olej, kukuričný olej, mandľový olej, bavlníkový olej, podzemnicový olej a ricínový olej.

18. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 17, v y z n a č u - j ú c a s a t ý m, že olejom je sezamový olej.

19. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 14, v y z n a č u - j ú c a s a t ý m, že R je priamy alkylový reťazec, ktorý má 9 atómov uhlíka a nosičom je sezamový olej.

20. Spôsob antagonizácie pôsobenia serotonínu na 5HT_{2A} receptor, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa pacientom, ktorí túto liečbu potrebujú, podáva terapeuticky účinné množstvo zlúčeniny podľa nároku 1.

21. Spôsob antagonizácie pôsobenia serotonínu na 5HT_{2A} receptor podľa nároku 20, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že R je priamy alkylový reťazec, ktorý má 9 atómov uhlíka.

22. Spôsob antagonizácie pôsobenia serotonínu na 5HT_{2A} receptor podľa nároku 20, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa zlúčenina podáva intramuskulárne alebo subkutánne.

23. Spôsob antagonizácie pôsobenia serotonínu na 5HT_{2A} receptor podľa nároku 20, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa zlúčenina podáva intramuskulárne a pôsobenie serotonínu na 5HT_{2A} receptor sa antagonizuje počas 2 týždňov až asi jedného mesiaca.

24. Spôsob liečenia pacientov s psychózou, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa pacientom podáva terapeutické množstvo zlúčeniny podľa nároku 1.

25. Spôsob liečenia pacientov s psychózou podľa nároku 24, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že psychózou je schizofrénia.

26. Spôsob liečenia pacientov s psychózou podľa nároku 24, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že R je priamy alkylový reťazec, ktorý má 9 atómov uhlíka.

27. Spôsob liečenia pacientov s psychózou podľa nároku 25, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že R je rozvetvený reťazec, ktorý má 9 atómov uhlíka.

28. Spôsob liečenia pacientov s psychózou podľa nároku 24, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa zlúčenina podáva intra-muskulárne alebo subkutánne.

29. Spôsob liečenia pacientov s psychózou podľa nároku 25, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa zlúčenina podáva intra-muskulárne a pacient sa lieči počas 2 týždňov až jedného mesiacu.

30. Spôsob liečenia pacientov s bipolárnou depresiou, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa pacientom podáva terapeuticky účinné množstvo zlúčeniny podľa nároku 1.

31. Spôsob liečenia pacientov s depresiou, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa pacientom podáva terapeuticky účinné množstvo zlúčeniny podľa nároku 1.

32. Spôsob liečenia pacientov s úzkosťou, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa pacientom podáva terapeuticky účinné množstvo zlúčeniny podľa nároku 1.

33. Spôsob liečenia pacientov s obsesívno-kompulzívnou poruchou, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa pacientom podáva terapeuticky účinné množstvo zlúčeniny podľa nároku 1.

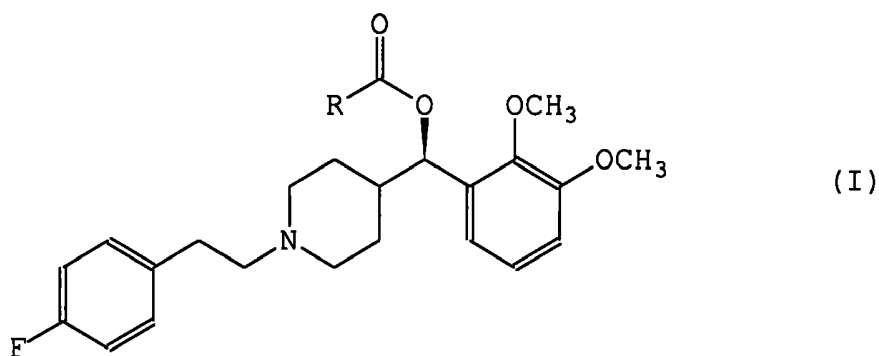
34. Spôsob liečenia pacientov s drogovou závislosťou, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa pacientom podáva terapeuticky účinné množstvo zlúčeniny podľa nároku 1.

35. Spôsob liečenia pacientov, ktorí majú koronárny vazospazmus, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa pacientom podáva terapeuticky účinné množstvo zlúčeniny podľa nároku 1.

36. Spôsob liečenia pacientov s angínou, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa pacientom podáva terapeuticky účinné množstvo zlúčeniny podľa nároku 1.

37. Spôsob liečenia pacientov s trombotickým ochorením, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa pacientom podáva terapeuticky účinné množstvo zlúčeniny podľa nároku 1.

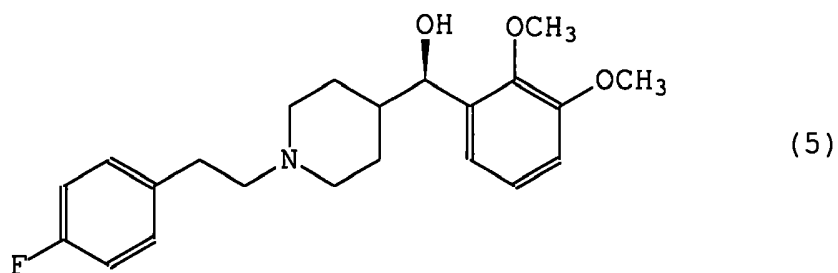
38. Spôsob výroby zlúčeniny všeobecného vzorca I,



kde R je alkyl, ktorý má 4 až 20 atómov uhlíka,

alebo jej stereoizomér alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ,

v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa alkohol všeobecného vzorca 5



nechá reagovať s acylhalogenidom všeobecného vzorca RCOX , anhydridom kyseliny všeobecného vzorca $(\text{RCO})_2\text{O}$ alebo s karboxylovou kyselinou všeobecného vzorca RCO_2H , kde R sa už definovalo a X je chlór alebo bróm, v prítomnosti dostatočného množstva vhodnej bázy za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca I.

39. Spôsob výroby zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa nároku 38, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že X je chlór.

40. Spôsob výroby zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa nároku 38, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že R je priamy alkylový reťazec.

41. Spôsob výroby zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa nároku 38, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že R má 5 až 20 atómov uhlíka.

42. Spôsob výroby zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa nároku 38, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že R má 4 až 15 atómov uhlíka.

43. Spôsob výroby zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa nároku 38, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že R má 9 až 15 atómov uhlíka.

44. Spôsob výroby zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa nároku 38, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že R má 7 až 15 atómov uhlíka.

45. Spôsob výroby zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa nároku 38, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že R má 7 až 9 atómov uhlíka.

46. Spôsob výroby zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa nároku 38, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že R je rozvetvený alkylový reťazec, ktorý má 9 atómov uhlíka.

47. Spôsob výroby zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa nároku 38, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že R je priamy alkylový reťazec, ktorý má 9 atómov uhlíka.

48. Spôsob výroby zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa nároku 38, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že bázou je trietylamin.

49. Spôsob výroby zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa nároku 38, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že R je priamy alkylový reťazec s 9 atómami uhlíka, bázou je trietylamin, X je chlór a alkohol všeobecného vzorca 5 sa nechá reagovať s acylhalogenidom.

50. Spôsob výroby zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa nároku 38, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa alkohol všeobecného vzorca 5 nechá reagovať s RCOX .

51. Spôsob výroby zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa nároku 38, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa alkohol všeobecného vzorca nechá reagovať s $(\text{RCO})_2\text{O}$.

52. Spôsob výroby zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa nároku 38, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa alkohol všeobecného vzorca 5 nechá reagovať s RCO_2H .

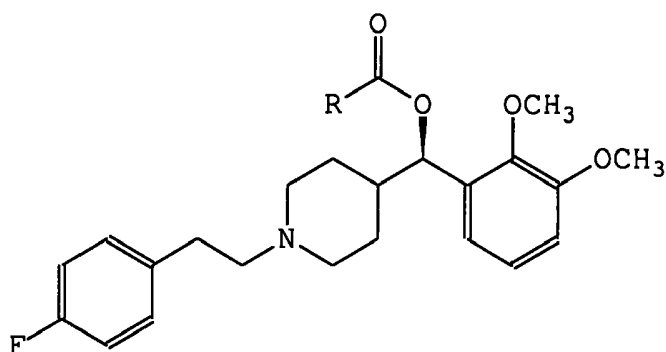
53. Spôsob výroby zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa nároku 38, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa alkohol všeobecného

vzorca 5 nechá reagovať s RCOX, kde R je priamy alkylový reťazec s 9 atómami uhlíka a X je chlór.

54. Zlúčenina všeobecného vzorca I podľa nároku 1 na použitie ako farmaceuticky aktívna látka.

55. Použitie zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa nároku 1 na prípravu farmaceutickej kompozície užitočnej pri antagonizácii pôsobenia serotonínu na 5HT_{2A} receptor.

56. Spôsob liečenia pacientov (+)- α -(2,3-dimetoxyfenyl)-1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]-4-piperidínmetanolom, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa pacientom podáva účinné množstvo zlúčeniny nasledovného vzorca:



alebo jej stereoizomér alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ, kde R je alkyl, ktorý má 4 až 20 atómov uhlíka.