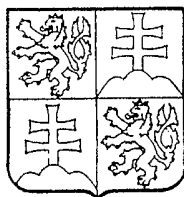


ČESKÁ A SLOVENSKÁ
FEDERATIVNÍ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(22) 04.01.91

(32) 04.01.90

(31) 90US/9000116

(33) WO

(40) 13.08.91

(21) 00010-91.E

(13) A3

5(51) C 07 D 211/56
C 07 D 211/38
C 07 D 211/40
C 07 D 211/98
C 07 D 401/12

(71) PFIZER Inc., New York, New York, US

(72) Desai Manoj C., Mystic, Connecticut, US
Rosen Terry J., East Lyme, Connecticut, US

(54) 3-aminopiperidinové deriváty a způsob jejich výroby.

(57) Nové 3-aminopiperidinové deriváty a příbuzné heterocyklické sloučeniny s obsahem dusíku, které je možno vyjádřit obecným vzorcem I. Tyto nové sloučeniny je možno užít k léčbě zánětlivých onemocnění a poruch centrálního nervového systému i jiných poruch. Řešení se týká rovněž nových meziproduktů, které je možno užít při výrobě sloučenin obecného vzorce I.

Čj.	009106
DOSÍL	27. II. 91
ÚŘAD PRO VYNÁLEZOVÉ A OBLASTNÍ	
PŘIL.	

3-aminopiperidinové deriváty a způsob jejich výroby

Oblast techniky

Vynález se týká nových 3-aminopiperidinových derivátů a příbuzných dusíkatých heterocyklických sloučenin, způsobu jejich výroby a farmaceutických prostředků s jejich obsahem, které je možno použít k léčbě a prevenci zánětů a poruch centrálního nervového systému a řady dalších poruch. Sloučeniny podle vynálezu jsou látky, antagonisty látky P. Vynález se rovněž týká nových meziproduktů, které se užívají při syntéze látek, antagonistů účinků látky P.

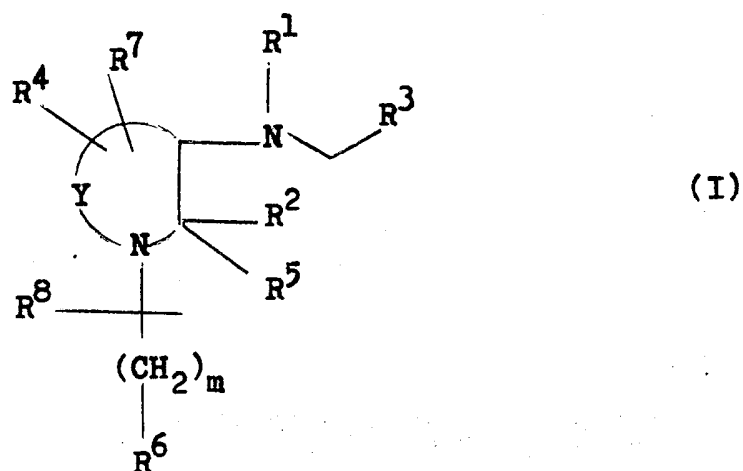
Dosavadní stav techniky

Látka P je přirodně se vyskytující undekapeptid, náležející do čeledi tachykininů. Tyto sloučeniny jsou nazývány uvedeným názvem pro svůj rychlý stimulační účinek na hladké svaly. Látka P je farmakologicky účinný neuropeptid, který se vyskytuje u savců (původně byl izolován ze střeva) a má charakteristický řetězec aminokyselin, který byl popsán D. F. Veberem a dalšími v US patentovém spisu č. 4 680 283. Bylo prokázáno, že látka P a další tachykininy se účastní vzniku různých chorob. Bylo například prokázáno, že tato látka hraje svou úlohu při přenášení bolesti a při vzniku migrény, například podle publikace B.E.B Sandberg a další, Journal of Medicinal Chemistry, 25, 1009 (1982). Mimoto se účastní také poruch centrálního nervového systému, jako je úzkost a schizofrenické poruchy, při nemocích dýchacích cest a při zánětech, jako jsou asthma a reumatoidní zánět kloubů, fibrositis a také při poruchách žaludku a střev, jako jsou colitis ulcerosa a Crohnova nemoc a podobně, jak bylo popsáno v D.Regoli, "Trends in Cluster Headache", F. Sicuteri a další, Elsevier Scientific Publishers, Amsterdam, str. 85 - 95 (1987).

V poslední době bylo vyvíjeno úsilí získat antagonisty látky P a ostatních peptidů typu tachykininu, tak, aby bylo možno úspěšně léčit svrchu uvedená onemocnění a poruchy. Prozatím bylo získáno malé množství antagonistů, obvykle jde o látky peptidové povahy, které jsou příliš nestálé z metabolického hlediska pro praktické použití v lékařství. Nepeptidové antagonistické látky podle vynálezu nemají uvedenou nevýhodu a jsou daleko stálejší.

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu jsou nové 3-aminopiperidinové deriváty obecného vzorce I



kde

Y znamená skupinu $(CH_2)_n$, kde n znamená celé číslo 1 až 6 a současně může být jednoduchá meziuhlíková vazba nahrazena dvojnou vazbou, kterýkoliv atom uhlíku uvedené skupiny může být substituován skupinou R^4 a popřípadě skupinou R^7 ,

m je celé číslo 0 až 8, přičemž kterýkoliv z meziuhlíkových vazeb ve skupině $(CH_2)_m$ může být nahrazena vazbou dvojnou nebo trojnou a kterýkoliv atom uhlíku v této skupině může být substituován skupinou R^8 ,

- R^1 znamená atom vodíku nebo alkyl o 1 až 8 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný hydroxyskupinou, alkoxykupinou nebo atomem fluoru,
- R^2 znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku s přímým nebo rozvětveným řetězcem, cykloalkyl o 3 až 7 atomech uhlíku, v němž je popřípadě jeden atom uhlíku nahrazen atomem dusíku, kyslíku nebo síry, aryl ze skupiny fenyl nebo naftyl, heteroaryl ze skupiny indanyl, thienyl, furyl, pyridyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, triazolyl, tetrazolyl a chinolyl, fenylalkyl o 2 až 6 atomech uhlíku v alkylové části, benzhydryl a benzyl, přičemž každý arylový a heteroarylový zbytek a fenylový zbytek benzylového zbytku, fenylalkylového zbytku a benzhydrylového zbytku jsou popřípadě substituovány jedním nebo větším počtem substituentů, nezávisle volených ze skupiny atom halogenu, nitroskupina, alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, alkoxykupina o 1 až 6 atomech uhlíku, trifluormethyl, aminoskupina, alkylaminoskupina o 1 až 6 atomech uhlíku, skupiny alkyl-O-C-,
 $\text{alkyl}-\overset{\text{O}}{\overset{||}{\text{C}}}-\text{alkyl}$, $\text{alkyl}-\overset{\text{O}}{\overset{||}{\text{C}}}-\text{O}-$, $\text{alkyl}-\overset{\text{O}}{\overset{||}{\text{C}}}-\text{alkyl}-\text{O}-$,
 $\text{alkyl}-\overset{\text{O}}{\overset{||}{\text{C}}}-$, $\text{alkyl}-\overset{\text{O}}{\overset{||}{\text{C}}}-\text{alkyl}-$, di-alkylamino, $\overset{\text{O}}{\overset{||}{\text{C}}}\text{NH}-\text{alkyl}-$,
 $\text{alkyl}-\overset{\text{O}}{\overset{||}{\text{C}}}-\text{NH}-\text{alkyl}$, $-\text{NH}\overset{\text{O}}{\overset{||}{\text{C}}}\text{H}$ a $-\text{NH}\overset{\text{O}}{\overset{||}{\text{C}}}-\text{alkyl}$, v nichž alkylové zbytky vždy obsahují 1 až 6 atomů uhlíku, přičemž jedna z fenylových skupin benzhydrylového zbytku může být nahrazena naftylovým, thienylovým, furylovým nebo pyridylovým zbytkem,
- R^5 znamená atom vodíku, fenyl nebo alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, přičemž jedna z fenylových skupin benzhydrylového zbytku může popřípadě být nahrazena zbytkem thienylovým, furylovým nebo pyridinovým, nebo

R^2 a R^5 tvoří s atomem uhlíku, na nějž jsou vázány nasycený uhlíkový kruh o 3 až 7 atomech uhlíku, v němž jeden z uhlíkových atomů je popřípadě nahrazen atomem kyslíku, dusíku nebo síry,

R^3 znamená aryl ze skupiny fenyl a naftyl, hetero-aryl ze skupiny indanyl, thienyl, furyl, pyridyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, triazolyl, tetrazolyl a chinolyl nebo cykloalkyl o 3 až 7 atomech uhlíku, v němž jeden z těchto atomů může být nahrazen atomem dusíku, kyslíku nebo síry, přičemž každá arylová a heteroarylová skupina je popřípadě substituována jedním nebo větším počtem substituentů a cykloalkyl o 3 až 7 atomech uhlíku je popřípadě substituován jedním nebo dvěma substituenty, nezávisle volenými ze skupiny atom halogenu, nitroskupina, alkyl nebo alkoxyl vždy o 1 až 6 atomech uhlíku, trifluormethyl, aminoskupina, alkylaminoskupina o 1 až 6 atomech uhlíku,

$\overset{\text{O}}{\parallel}\text{-C-NH-alkyl}$, $\text{alkyl-}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{-C-NH-alkyl}$, $\text{-NH}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CH}$ a $\text{-NH}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C-alkyl}$,
vždy o 1 až 6 atomech uhlíku v alkylové části,

R^4 a R^7 znamenají nezávisle na sobě atom vodíku, hydroxyskupinu, atom halogenu, aminoskupinu, oxoskupinu, nitrilovou skupinu, alkylaminoskupinu nebo dialkylaminoskupinu s alkylovými částmi o 1 až 6 atomech uhlíku, alkoxyskupinu o 1 až 6 atomech uhlíku, skupiny

$\text{alkyl-O-}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C-}$, $\text{alkyl-O-}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C-alkyl}$, $\text{alkyl-}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C-O-}$,

$\text{alkyl-}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C-alkyl-O-}$, $\text{alkyl-}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C-}$, a $\text{alkyl-}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C-alkyl-}$
vždy o 1 až 6 atomech uhlíku v alkylové části a zbytky, uvedené pro symbol R^2 ,

R^6 znamená skupiny $\text{NH}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CR}^9$, NHCH_2R^9 , SO_2R^9 nebo některý ze zbytků, uvedených pro R^2 , R^4 a R^7 ,

R^8 znamená oximinoskupinu (=NOH) nebo některý ze zbytků ve významu R^2 , R^4 a R^7 ,

R^9 znamená alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, atom vodíku, fenyl nebo fenylalkyl o 1 až 6 atomech uhlíku v alkylové části,

za předpokladu, že

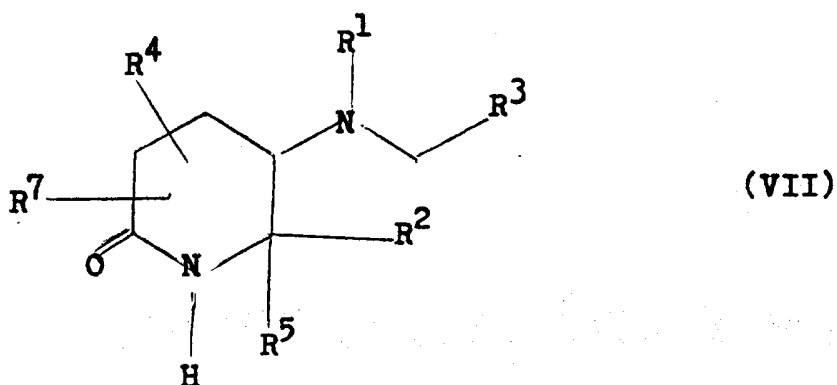
a) v případě, že m znamená O, není přítomen symbol R^8 ,

b) R^4 , R^6 , R^7 ani R^8 netvoří spolu s R^5 a atomem uhlíku, na nějž jsou vázány kruh a

c) v případě, že R^4 a R^7 jsou vázány na též atom uhlíku, volí se tyto substituenty nezávisle na sobě atom vodíku, atom fluoru nebo alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku nebo tvoří tyto substituenty spolu s atomem uhlíku, na nějž jsou vázány nasycený uhlíkový kruh o 3 až 6 atomech uhlíku, tvořící spirosloučeninu se sousedním dusíkatým kruhem, na nějž je vázán.

Vynález se rovněž týká adičních solí sloučenin obecného vzorce I s kyselinami, přijatelnými z farmaceutického hlediska. Ke tvorbě solí jsou vhodné kyseliny, které netvoří toxické soli, to znamená kyseliny, které obsahují anionty, přijatelné z farmaceutického hlediska. Jde o hydrochloridy, hydrobromidy, hydrojodidy, dusičnany, sírany, hydrogensírany, fosfáty, hydrogenfosfáty, octany, mléčnany, citráty, hydrogencitráty, pertráty, hydrogenpertráty, jantarany, maleáty, fumaráty, glukonáty, sacharáty, benzoáty, methansulfonáty, ethansulfonáty, benzensulfonáty, p-toluensulfonáty a pamoáty, tj. 1,1'-methylne-bis-(2-hydroxy-3-naftoáty).

Vynález se rovněž týká sloučenin, které je možno vyjádřit obecným vzorcem VII



kde

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 a R^7 mají význam, uvedený v obecném vzorci I.

Sloučeniny obecného vzorce VII jsou nové meziprodukty pro výrobu sloučenin obecného vzorce I.

Předmětem vynálezu je také 3-amino-2-fenylpiperidin.

Pod pojmem "atom halogenu" se rozumí v průběhu přihlášky atom chloru, fluoru, bromu nebo jodu.

Pod pojmem "alkyl" se rozumí nasycený jednovazný uhlovodíkový zbytek s přímým, rozvětveným nebo cyklickým řetězcem nebo kombinací těchto řetězců.

Pod pojmem "jeden nebo větší počet substituentů" se rozumí jeden až maximální počet substituentů, možných v závislosti na počtu vazeb, které jsou k dispozici.

Výhodnými sloučeninami obecného vzorce I jsou ty látky, v nichž R^1 , R^4 , R^5 , R^6 a R^7 znamenají atomy vodíku, R^2 znamená fenyl, R^3 znamená 2-methoxyfenyl, v němž fenyllový zbytek je popřípadě substituován atomem chloru, fluoru, methylovým zbytkem, alkoxykupinou o 1 až 6 atomech uhlíku nebo trifluormethylem, $m = 0$ a $n = 3$ nebo 4.

Zvláště výhodnými sloučeninami obecného vzorce I jsou následující látky:

cis-3-(2-chlorbenzylamino)-2-fenylpiperidin,
cis-3-(2-trifluormethylbenzylamino)-2-fenylpiperidin,
cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-(2-fluorfenyl)piperidin,
cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-(2-chlorfenyl)piperidin,
cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-(2-methylfenyl)piperidin,
cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-(3-methoxyfenyl)piperidin,
cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-(3-fluorfenyl)piperidin,
cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-(3-chlorfenyl)piperidin,
cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-fenylpiperidin,
cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-(3-methylfenyl)piperidin,
cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-(4-fluorfenyl)piperidin,
cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-(3-thienyl)piperidin,
cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-fenylazacykloheptan,
3-(2-methoxybenzylamino)-4-methyl-2-fenylpiperidin,
3-(2-methoxybenzylamino)-5-methyl-2-fenylpiperidin,
3-(2-methoxybenzylamino)-6-methyl-2-fenylpiperidin,
(2S,3S)-3-(2-methoxybenzylamino)-2-fenylpiperidin,
(2S,3S)-1-(5-karboethoxypent-1-yl)-3-(2-methoxybenzylamino)-
-2-fenylpiperidin,
(2S,3S)-1-(6-hydroxy-hex-1-yl)-3-(2-methoxybenzylamino)-
-2-fenylpiperidin,
(2S,3S)-1-(4-hydroxy-4-fenylbut-1-yl)-3-(2-methoxybenzyl-
amino)-2-fenylpiperidin,
(2S,3S)-1-(4-oxo-4-fenylbut-1-yl)-3-(2-methoxybenzyl-
amino)-2-fenylpiperidin,

(2S,3S)-1-(5,6-dihydroxyhex-1-yl)-3-(2-methoxybenzyl-
amino)-2-fenylpiperidin,

cis-3-(5-fluor-2-methoxybenzylamino)-2-fenylpiperidin,
(2S,3S)-1-[4-(4-fluorfenyl)-4-oxobut-1-yl]-3-(2-methoxy-
benzylamino)-2-fenylpiperidin,

(2S,3S)-1-[4-(4-fluorfenyl)-4-hydroxybut-1-yl]-3-(2-
-methoxybenzylamino)-2-fenylpiperidin,

cis-3-(2-methoxy-5-methylbenzylamino)-2-fenylpiperidin,
(2S,3S)-1-(4-benzamidobut-1-yl)-3-(2-methoxybenzylamino)-
-2-fenylpiperidin,

cis-3-(2-methoxynaft-1-ylmethylamino)-2-fenylpiperidin,
(2S,3S)-3-(2-methoxybenzylamino)-1-(5-N-methylkarboxamido-
pent-1-yl)-2-fenylpiperidin,

(2S,3S)-1-(4-kyanobut-1-yl)-3-(2-methoxybenzylamino)-2-
-fenylpiperidin,

(2S,3S)-1-[4-(2-naftamido)but-1-yl]-3-(2-methoxybenzyl-
amino)-2-fenylpiperidin,

(2S,3S)-1-(5-benzamidopent-1-yl)-3-(2-methoxybenzylamino)-
-2-fenylpiperidin,

(2S,3S)-1-(5-aminopent-1-yl)-3-(2-methoxybenzylamino)-
-2-fenylpiperidin,

(2S,3S)-3-(5-chlor-2-methoxybenzylamino)-2-fenylpiperidin,
(2S,3S)-3-(2,5-dimethoxybenzylamino)-2-fenylpiperidin,
cis-3-(3,5-difluor-2-methoxybenzylamino)-2-fenylpiperidin,

cis-3-(4,5-difluor-2-methoxybenzylamino)-2-fenylpiperidin,
cis-3-(2,5-dimethoxybenzylamino)-1-[4-(4-fluorfenyl)-4-oxobut-1-yl]-2-fenylpiperidin,
cis-3-(5-chlor-2-methoxybenzylamino)-1-(5,6-dihydroxyhex-1-yl)-2-fenylpiperidin,
cis-1-(5,6-dihydroxyhex-1-yl)-3-(2,5-dimethoxybenzylamino)-2-fenylpiperidin,
cis-2-fenyl-3-[2-(pro-2-yloxy)benzylamino]piperidin,
cis-3-(2,5-dimethoxybenzyl)amino-2-(3-methoxyfenyl)piperidinhydrochlorid,
cis-3-(5-chlor-2-methoxybenzyl)amino-2-(3-methoxyfenyl)piperidindihydrochlorid,
cis-3-(5-chlor-2-methoxybenzyl)amino-2-(3-chlorfenyl)piperidindihydrochlorid,
3-(2-methoxybenzylamino)-2,4-difenylpiperidin a
cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-fenylpyrrolidin.

Dále je možno uvést ještě následující látky:

3-(2-methoxybenzylamino)-5-methylen-2-fenylpiperidin,
5-hydroxy-3-(2-methoxybenzylamino)-2-fenylpiperidin,
4-fluor-3-(2-methoxybenzylamino)-2-fenylpiperidin,
5-hydroxymethyl-3-(2-methoxybenzylamino)-2-fenylpiperidin,
5-fluormethyl-3-(2-methoxybenzylamino)-2-fenylpiperidin,
3-(2-methoxybenzylamino)-2-fenyl-1,2,3,5-tetrahydropyridin,
6-aza-4-(2-methoxybenzylamino)-5-fenylspiro[2,5]oktan,

3 β -(2-methoxybenzylamino)-5 α -methyl-2 β -fenylpiperidin,
5,5-dimethyl-3-(2-methoxybenzylamino)-2-fenylpiperidin,
5,6-dimethyl-3-(2-methoxybenzylamino)-2-fenylpiperidin,
2,5-difenyl-3-(2-methoxybenzylamino)-2-fenylpiperidin,
4-hydroxy-3-(2-methoxybenzylamino)-4-methyl-2-fenyl-
piperidin,
2,6-difenyl-3-(2-methoxybenzylamino)piperidin,
1-(5-cyklohexylpent-1-yl)-3-(2-methoxybenzylamino)-2-
-fenylpiperidin,
2-benzhydryl-3-(2-methoxybenzylamino)piperidin,
cis-3-(5-fluor-2-methoxybenzyl)amino-2-(3-fluorfenyl)-
piperidin,
cis-3-(2,5-dimethoxybenzyl)amino-2-(3-fluorfenyl)piperidin,
cis-3-(2,5-dimethoxybenzyl)amino-2-(3-fluorfenyl)piperidin,
cis-3-(2,4-dimethoxybenzyl)amino-2-(3-fluorfenyl)piperidin,
cis-3-(2-methoxy-5-methylbenzyl)amino-2-(3-fluorfenyl)-
piperidin,
cis-3-(5-chlor-2-methoxybenzyl)amino-2-(2-fluorfenyl)-
piperidin,
cis-3-(2,5-dimethoxybenzyl)amino-2-(2-fluorfenyl)piperidin,
cis-3-(5-fluor-2-methoxybenzyl)amino-2-(2-fluorfenyl)-
piperidin,
cis-2-(2-fluorfenyl)-3-(2-methoxy-5-methylbenzyl)amino-
piperidin,
cis-3-(5-chlor-2-methoxybenzyl)amino-2-(3-methoxyfenyl)-
piperidin,
cis-3-(5-fluor-2-methoxybenzyl)amino-2-(3-methoxyfenyl)-
piperidin,
cis-3-(2,5-dimethoxybenzyl)amino-2-(3-methoxyfenyl)-
piperidin,

cis-2-(3-methoxyfenyl)-3-(2-methoxy-5-methylfenyl)-
piperidin,
2-benzhydryl-3-(2-methoxybenzylamino)pyrrolidin,
cis-3-(5-chlor-2-methoxybenzyl)amino-2-(5-chlor-2-methoxy-
benzyl)amino-2-(3-chlorfenyl)piperidin,
cis-3-(5-fluor-2-methoxybenzyl)amino-2-(3-chlorfenyl)-
piperidin,
cis-2-(3-chlorfenyl)-3-(2,5-dimethoxybenzyl)aminopiperidin,
cis-2-(3-chlorfenyl)-3-(2-methoxy-5-methylbenzyl)amino-
piperidin,
cis-3-(2,6-dichlor-4-methoxybenzylamino)-2-fenylpiperidin,
cis-3-(2,4-dichlor-6-methoxybenzylamino)-2-fenylpiperidin,
cis-3-(2,4-dimethoxybenzylamino)-2-fenylpiperidin,
cis-3-(2,3-dimethoxybenzylamino)-2-fenylpiperidin,
cis-3-(2-methoxy-3-methylbenzylamino)-2-fenylpiperidin,
cis-3-[2-(terc.butoxy)benzylamino]-2-fenylpiperidin,
cis-3-(2-cyklopentyloxybenzylamino)-2-fenylpiperidin,
cis-3-[3-terc.butyl)-2-methoxybenzylamino)-2-fenyl-
piperidin,
cis-1-(2-kyanoeth-1-yl)-3-(2-methoxybenzylamino)-2-fenyl-
piperidin,
cis-1-(2-aminoeth-1-yl)-3-(2-methoxybenzylamino)-2-
-fenylpiperidin,
cis-1-(2-benzamidoeth-1-yl)-3-(2-methoxybenzylamino)-
-2-fenylpiperidin,
cis-1-[4-(terc.butylamino)-but-1-yl]-3-(2-methoxybenzyl-
amino)-2-fenylpiperidin,
cis-1-(4-N-methylkarboxamidobut-1-yl)-3-(2-methoxybenzyl-
amino)-2-fenylpiperidin,

cis-1-(3,5-dihydroxypent-1-yl)-3-(2-methoxybenzylamino)-
-2-fenylpiperidin,
2,2-difenyl-3-(2-methoxybenzylamino)-2-fenylpiperidin,
3-(2-methoxybenzylamino)-2-methyl-3-fenylpiperidin,
cis-3-(2,5-dimethoxybenzylamino)-2-difenylmethylpiperidin,
cis-3-(5-chlor-2-methoxybenzylamino)-2-difenylmethyl-
piperidin,
cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-(pyrid-3-yl)piperidin a
3-(2-methoxybenzylamino)-4-fenylpiperidin.

Podstatou vynálezu jsou rovněž farmaceutické prostředky pro léčbu nebo prevenci některých chorob, a to zejména zánětlivých onemocnění, například zánětů kloubů, lupenky, astmatu a zánětlivých onemocnění střev, dále je možno tyto prostředky užít k léčbě úzkostných stavů, deprese a rozlad, celitis, psychóz, bolestivých onemocnění, alergií, jako jsou exém a rýma, k léčbě chronických obstrukčních chorob dýchacích cest, poruch, založených na přecitlivělosti, například na některé toxické látky, například při dotykové přecitlivělosti na jmelí, dále je možno tyto prostředky užít při křečích cév, jako je angina pectoris, migréna a Reynaudova nemoc, při chorobách vaziva a kolagenových tkání, jako je skleroderma a eosinofilní fascioliasis, u reflexní sympatické dystrofie, jako je syndrom bolesti v rameni a ruce, při závislostech, jako je alkoholismus, při somatických poruchách, vyvolaných stresovými situacemi, u periferních neuropatií, neurologií, neuropathologických onemocnění, jako je Alzheimerova nemoc, demence při AIDS, diabetická neuropatie a roztroušená skleróza, poruchy, spojené s příliš velkou reaktivitou nebo potlačením imunologického systému, jako

je systemický lupus erythematosus a reumatických onemocnění, jako je fibrositis u ssavců, včetně člověka. Tyto farmaceutické prostředky obsahují účinné množství sloučeniny obecného vzorce I nebo její soli, přijatelné z farmaceutického hlediska a mimoto nosič, přijatelný z farmaceutického hlediska.

Vynález se rovněž týká farmaceutických prostředků pro antagonisaci účinků látky P u ssavců včetně člověka, prostředky k tomuto účelu obsahují účinné množství sloučeniny obecného vzorce I nebo její soli spolu s farmaceutickým nosičem.

Vynález se rovněž týká farmaceutických prostředků, určených k léčbě a prevenci poruch, vyvolaných u ssavců, včetně člověka přebytkem látky P. Tyto prostředky obsahují sloučeninu obecného vzorce I, její sůl a farmaceuticky přijatelný nosič.

Vynález se rovněž týká farmaceutických prostředků pro léčbu a prevenci stavů ze skupiny zánětlivých onemocnění, jako je arthritida, lupénka, astma nebo záněty střev, dále úzkosti, deprese a rozlad, zánětů tlustého střeva, psychózy, bolestivých onemocnění, alergií, jako jsou ekzém a týma, chronických obstrukčních onemocnění dýchacích cest, případu přecitlivělosti, například na březčian, chorob, vyvolaných křečemi cév, jako jsou angina, migréna a Reynaudův syndrom, prostředky je možno podávat u chorob vaziva a kolagenových tkání, jako jsou skleroderma a eosinofilní fascioliasis, reflexních sympatických dystrofií, jako je syndrom ramene a ruky, v případech návyků, jako je alkoholismus, somatických onemocnění na základě stresu, periferních neuropatií, neuralgií, neuropathologických poruch, jako jsou Alzheimerova nemoc, demence při AIDS, diabetická neuropatie a roztroušená skleróza, dále jsou tyto prostředky určeny k léčbě poruch, spojených s předrážděností nebo potlačením imunologického systému jako

jsou systemický lupus erythematosus, reumatických onemocnění, jako jsou fibrositis u ssavců, včetně člověka. Tyto prostředky obsahují množství sloučeniny obecného vzorce I nebo její soli, účinné pro ataginizaci účinku látky P v místě jejího receptoru a nosič, přijatelný z farmaceutického hlediska.

Vynález se rovněž týká farmaceutických prostředků pro léčbu nebo prevenci poruch, a to v případech, že léčbu těchto onemocnění je možno usnadnit snížením nervového přenosu, zprostředkovanému látkou P. Tyto prostředky obsahují množství sloučeniny obecného vzorce I, účinné pro antagónisaci účinku látky P v místě jejího receptoru a nosič, přijatelný z farmaceutického hlediska.

Vynález se rovněž týká farmaceutického prostředku pro léčbu a prevenci poruch u ssavců nebo člověka v případě, že tuto léčbu je možno usnadnit snížením hladiny látky P a tím i nervového přenosu, zprostředkovaného touto látkou. Tyto prostředky obsahují sloučeninu obecného vzorce I nebo její sůl, přijatelnou z farmaceutického hlediska spolu s nosičem, přijatelným z farmaceutického hlediska.

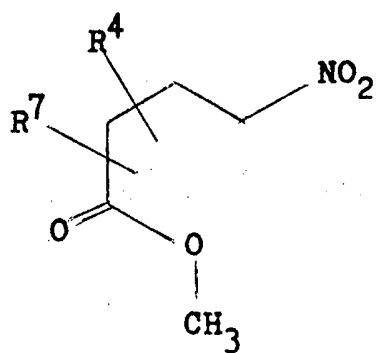
Sloučeniny obecného vzorce I obsahují chirální středy a mohou tedy existovat v různých enantiomerních formách. Vynález se týká všech optických isomerů a všech stereoisomerů sloučenin obecného vzorce I a jejich směsí.

Sloučeniny obecných vzorců I a VII zahrnují také ty sloučeniny uvedených obecných vzorců, které jsou totožné se znázorněnými sloučeninami, avšak místo jednoho nebo většího počtu znázorněných atomů vodíku nebo uhlíku obsahují radioaktivní isotopy těchto prvků. Takto radioaktivně značené sloučeniny jsou velmi cenné pro použití ve výzkumu a jsou také užitečnými diagnostickými nástroji pro metabolické farmakokinetické studie a pro různé zkoušky, které se týkají vazby takto modifikovaných sloučenin. Specifickými

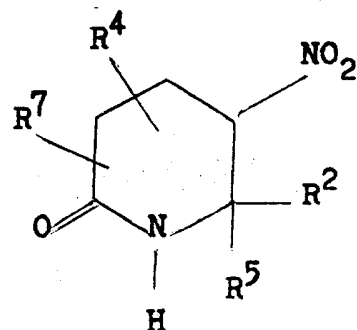
aplikacemi takových sloučenin ve výzkumu jsou zkoušky na vazbu radioaktivně značených látek, autoradiografické studie a studie na vazbu těchto látek in vivo, specifickými aplikacemi v oboru diagnostiky jsou například sledování receptorů pro látku P v lidském mozku in vivo při vazbě těchto látek na odpovídající tkáň při zánětech, například na buňky imunologického typu nebo buňky, které se přímo účastní zánětlivé reakce ve střevě a podobně. Z radioaktivně značených forem sloučenin obecných vzorců I a VII je možno uvést zejména sloučeniny, které jsou značené triciem a isotopem C^{14} .

Sloučeniny obecného vzorce I je možno připravit různým způsobem, tak, jak bude uvedeno v následujících reakčních schématech a v diskusi, která je zařazena za těmito schématy. Každý z obecných vzorců, které jsou označeny IA, IB, IC a ID představují odlišnou skupinu sloučenin obecného vzorce I. Pokud není výslovně uvedeno jinak, mají substituenty R^1 až R^8 , Y, n a m v reakčních schématech a v následující diskusi význam, uvedený v obecném vzorci I.

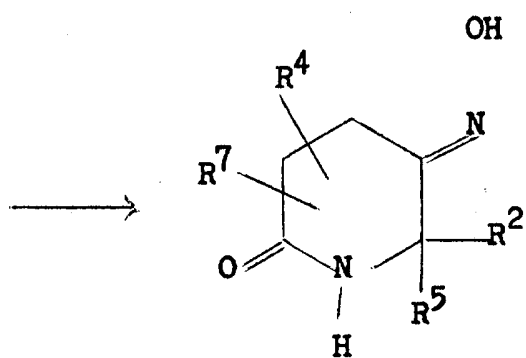
Scheme 1



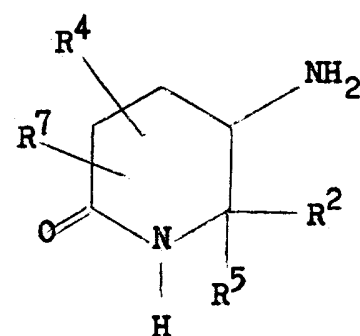
(II)



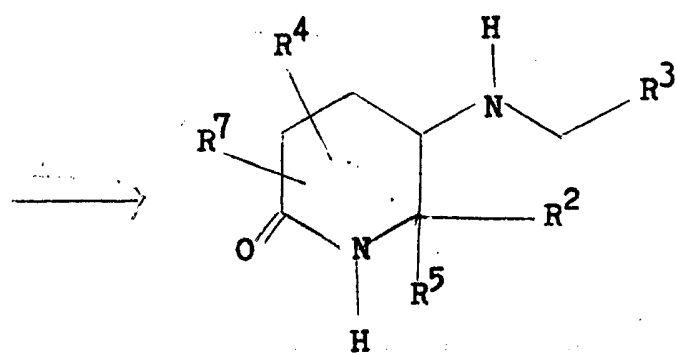
(III)



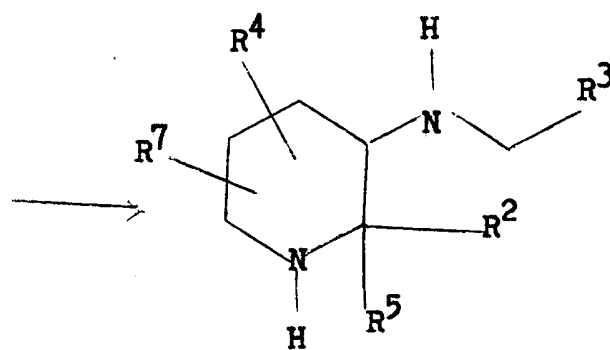
(IV)



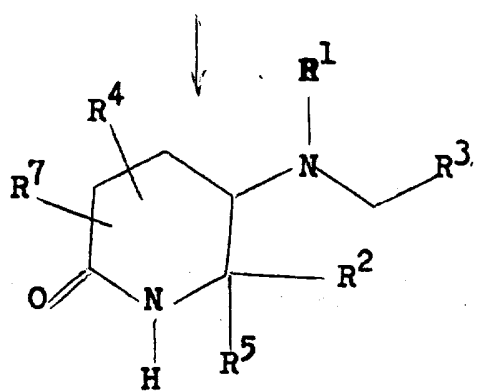
(V)



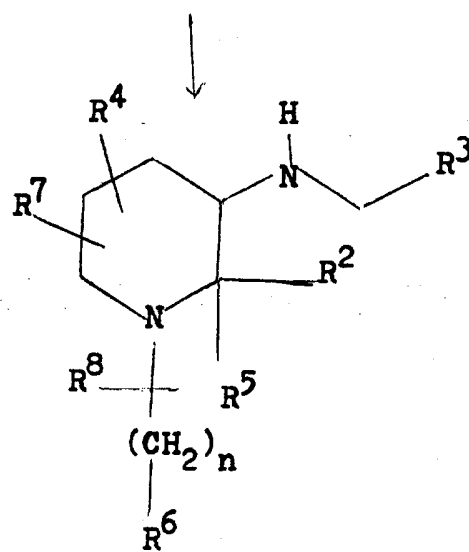
(VI)



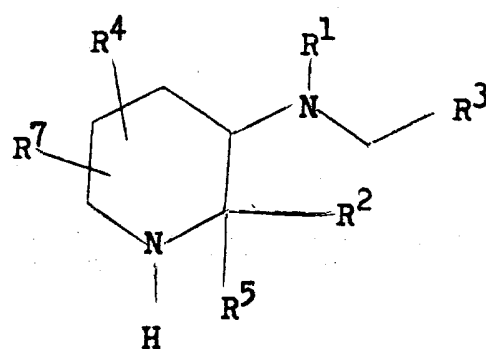
(IA)



(VII)



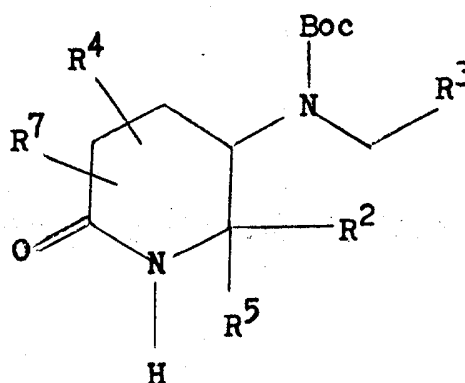
(IB)



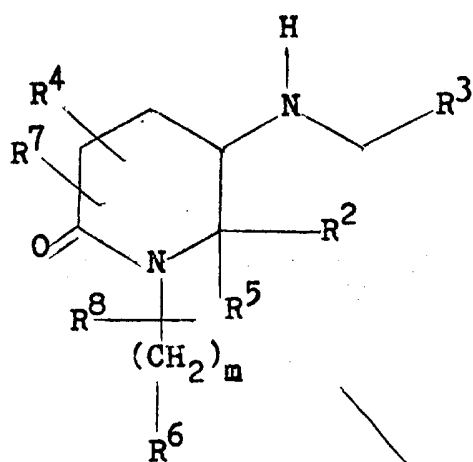
(IC)

S c h e m a 2

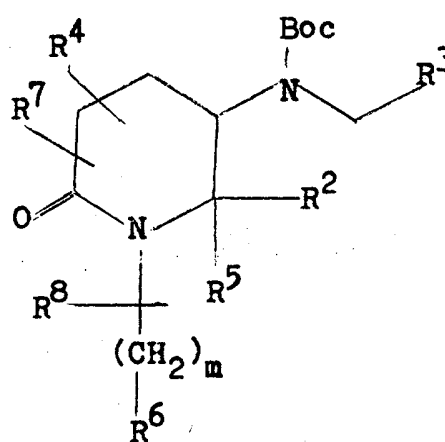
VI $\longrightarrow$



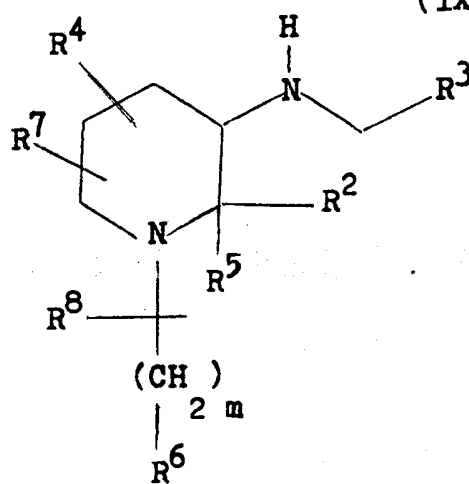
(VIII)



(X)

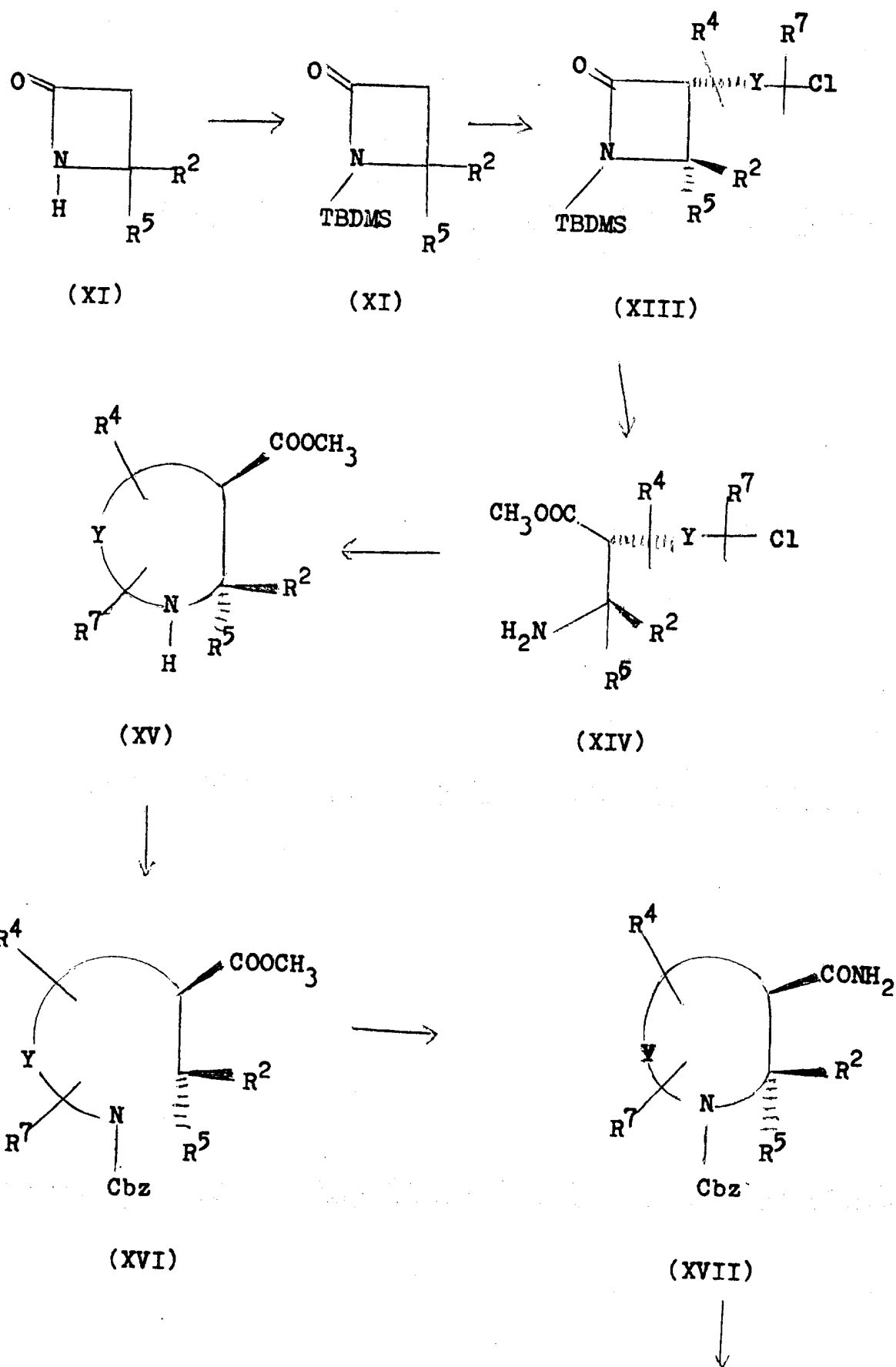


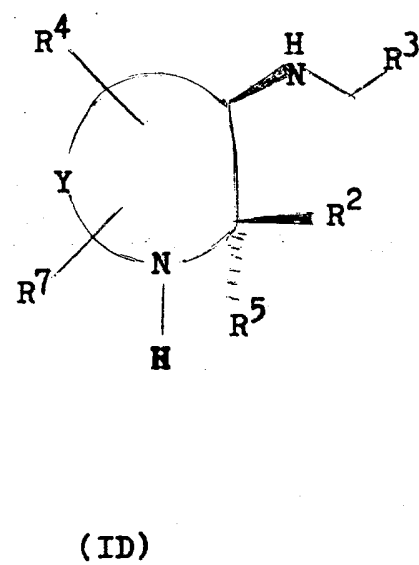
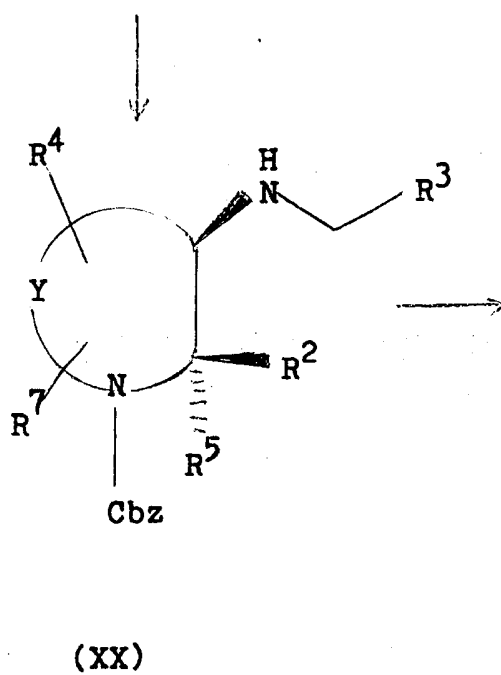
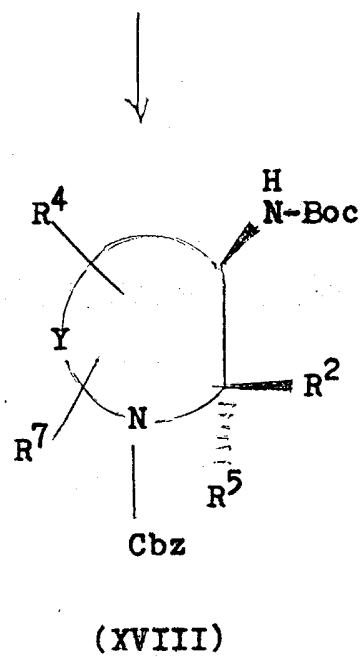
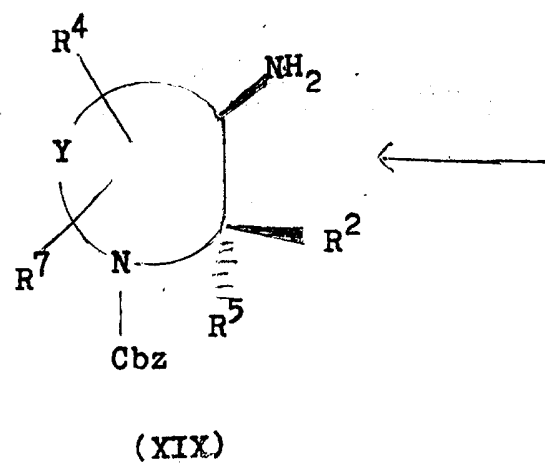
(IX)



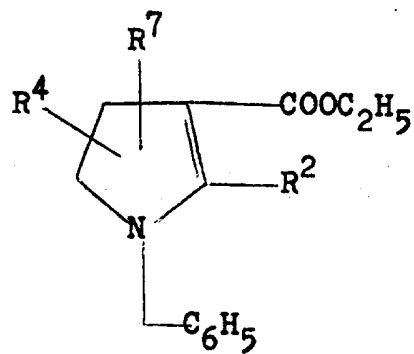
(IB)

S c h e m a 3

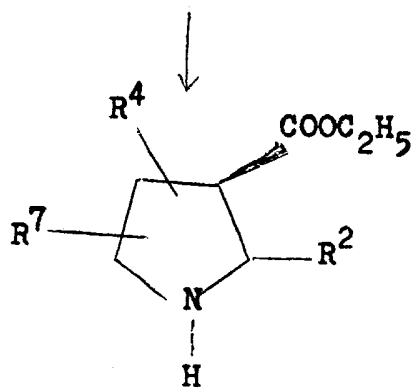




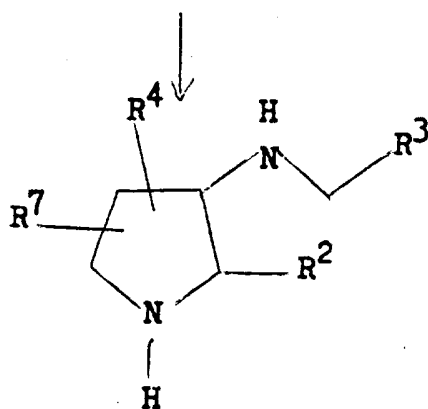
S c h e m a 4



(XXI)



schema 3



(ID)

Ve schematu 1 je znázorněn způsob výroby sloučenin obecných vzorců IA, IB a IC. Vzorec IA označuje sloučeniny obecného vzorce I, v němž R^1 a R^6 znamenají atomy vodíku, $m = 0$ a $n = 3$ za předpokladu, že R^2 má význam, odlišný od benzhydrylové skupiny a R^4 ani R^7 není vázáno v poloze 6 piperidinového kruhu. V obecném vzorci IB jsou uvedeny sloučeniny, v nichž R^1 znamená atom vodíku a $n = 3$, za předpokladu, že R^2 má význam, odlišný od benzhydrylové skupiny a R^4 ani R^7 není vázáno v poloze 6 piperidinového kruhu. Obecný vzorec IC označuje sloučeniny obecného vzorce I, v němž R^6 znamená atom vodíku, $m = 0$ a $n = 3$ za předpokladu, že R^2 má význam, odlišný od benzhydrylové skupiny a R^4 ani R^7 není vázáno v poloze 6 piperidinového kruhu.

Pokud jde o reakční schema 1, uvádí se sloučenina obecného vzorce II do reakce se sloučeninou obecného vzorce R^5-C-R^2 za přítomnosti octanu amonného v polárním rozpouštědle, jako ethanolu, kyseliny octové nebo dimethylsulfoxidu, s výhodou v ethanolu. Teplota se může pohybovat v rozmezí od teploty místnosti až do 150°C , s výhodou se reakce provádí při teplotě varu rozpouštědla pod zpětným chladičem. Tato reakce poskytuje intramolekulární kondenzací sloučeninu obecného vzorce III, princip postupu byl popsán v publikaci Von M. Muhlstaedt a B. Schulze, J. Prak. Chem, 317, 919 (1975).

Kondenzační produkt obecného vzorce III se pak převádí reakcí podle Nefa na oxim obecného vzorce IV. Reakci je možno provádět například pomocí vodného roztoku chloridu titanitého, manganistanu draselného při použití komplexu pyridinu, amidu kyseliny hexamethylfosforečné a oxidu molybdeničného, při použití tributylfosfindifenyldisulfidu nebo ozonu za přítomnosti baze. Vhodné teplotní rozmezí je -100 až 0°C . Reakce se s výhodou provádí probubláváním ozonu v přítomnosti terc.butoxidu draselného při -78°C , reakce se zastaví hydroxylaminhydrochloridem, který se přidá při teplotě místnosti.

Oxim obecného vzorce IV se pak redukuje za vzniku isomeru cis a trans sloučeniny vzorce V. Vhodným redukčním činidlem je směs Raneyova niklu a vodíku, 10% paladium na aktivním uhlí s vodíkem a amalgam hliníku. S výhodou se užije Raneyova niklu v ethanolu a tlaku vodíku 0,3 MPa při teplotě 25 °C. Je možno užít teplotu 10 až 60 °C a tlak 0,1 až 1 MPa.

Reduktivní aminací směsi isomerů cis a trans sloučeniny vzorce V působením kyanborohydridu sodného nebo triacetoxyborohydridu sodného a sloučeniny obecného vzorce R^3CHO poskytuje směs isomerů cis a trans sloučeniny vzorce VI. Tato reakce se typicky provádí v polárním rozpouštědle, například kyselině octové nebo nižším alkanolu při teplotě 0 až 50 °C. Výhodným rozpouštědlem je methanol a teplota 25 °C. Je vhodné upravit pH reakční směsi na hodnotu 4 až 5. Takto získané isomery cis a trans sloučeniny vzorce VI je od sebe možno snadno oddělit rychlou chromatografií na silikagelu při použití 3% methanolu v methylenchloridu jako elučního činidla.

Redukce isomeru cis nebo trans sloučeniny vzorce VI nebo jejich směsi poskytuje sloučeninu obecného vzorce IA se stejným prostorovým uspořádáním. Vhodným redukčním činidlem je borandimethylsulfid v tetrahydrofuranu (THF), lithiualuminiumhydrid, boran v THF a borohydrid sodíku s chloridem titaničitým. Nejlepších výsledků je možno dosáhnout při použití borandimethylsulfidu v THF. Reakci je možno provádět při teplotě místnosti až 150 °C, s výhodou při teplotě varu rozpouštědla pod zpětným chladičem.

Získanou sloučeninu vzorce IA je možno převést na sloučeninu vzorce IB se stejným prostorovým uspořádáním podle schématu 1 tak, že se tato látka uvede do reakce se sloučeninou vzorce $R^5-(CH_2)_m-X$, v němž X znamená

atom halogenu, přičemž jedna z meziuhlíkových jednoduchých vazeb ve skupině $(\text{CH}_2)_m$ může být nahrazena dvojnou vazbou a jeden z uhlíkových atomů v této skupině je popřípadě substituován skupinou R^8 . Reakce se typicky provádí v přítomnosti baze, například triethylaminu nebo terc.butoxidu draslíku v polárním rozpouštědle, například methylenchloridu nebo dichlorethanu při teplotě místnosti až 150°C , s výhodou v methylenchloridu za přítomnosti triethylaminu při teplotě varu pod zpětným chladičem.

Sloučeniny obecného vzorce IC je podle schematu 1 možno získat tak, že se sloučenina obecného vzorce VI uvede do reakce se sloučeninou obecného vzorce R^1X , kde X znamená atom halogenu za vzniku sloučeniny obecného vzorce VII se stejným prostorovým uspořádáním, například cis-, trans- nebo směs těchto isomerů. Reakce se typicky provádí za přítomnosti baze jako triethylaminu nebo terc.butoxidu v polárním rozpouštědle, jako methylenchloridu nebo dichlorethanu při teplotě místnosti až 150°C , s výhodou se reakce provádí v methylenchloridu za přítomnosti triethylaminu při teplotě varu pod zpětným chladičem.

Redukcí takto získané sloučeniny obecného vzorce VII se získá sloučenina obecného vzorce IV se stejným prostorovým uspořádáním. Příkladem vhodného redukčního činidla je lithiualuminiumhydrid, borandimethylsulfid v THF, boran v THF a borohydrid sodíku s chloridem titaničitým. Nejlepších výsledků se dosáhne při použití borandimethylsulfidu v THF. Reakci je možno provádět při teplotě místnosti až 150°C , s výhodou při teplotě varu rozpouštědla pod zpětným chladičem.

Schema 2 znázorňuje další způsob výroby sloučenin vzorce IB. Výchozím materiálem je sloučenina obecného vzorce VI, znázorněná také ve schematu 1. V prvním stupni tohoto postupu se zásaditý atom dusíku ve výchozím

materiálu chrání ochrannou skupinou, jako je terc.butoxy-karbonyl (Boc), trifluoracetyl, karbobenzyloxyskupina nebo karbethoxyskupina reakcí s di-terc.butyldikarbonátem, anhydridem kyseliny trifluoroctové, benzylchlormravenčanem nebo ethylchlormravenčanem. Výhodnou ochrannou skupinou, která je znázorněna ve schematu 2 je terc.butoxy-karbonyl. Reakce s di-terc.butyldikarbonátem se provádí v polárním rozpouštědle jako je THF, dichlormethan nebo chloroform při teplotě 0 až 100 °C. Výhodným rozpouštědlem je dichlormethan a výhodnou teplotou teplota místnosti. Reakce probíhá 0,5 až 72 hodin. Získá se sloučenina obecného vzorce VIII se stejným prostorovým uspořádáním jako výchozí sloučenina.

Získaná sloučenina vzorce VIII se pak nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce $X-(CH_2)_m-R^6$, kde X znamená atom halogenu nebo $CH_3SO_2O-(CH_2)_m-R^6$, za vzniku sloučeniny vzorce IX se stejným prostorovým uspořádáním. V obou sloučeninách může být jeden z uhlíkových atomů ve skupině $(CH_2)_m$ substituován zbytkem R^8 nebo může být jedna jednoduchá meziuhlíková vazba v této skupině nahrazena dvojnou nebo trojnou meziuhlíkovou vazbou. Reakce se obvykle provádí za přítomnosti baze, například hydroxidu draselného, terc.butoxidu draselného, lithiumdiisopropylaminu nebo methoxidu sodíku v polárním rozpouštědle, jako terc.butanolu nebo DMF a trvá 0,5 až 24 hodin. Výhodnou bází je terc.butoxid draselný a výhodným rozpouštědlem je terc.butanol. Reakční teplota je v rozmezí -25 až 150 °C. Výhodnou teplotou je obvykle teplota varu užitého rozpouštědla pod zpětným chladičem.

Ochranná skupina se pak ze sloučeniny obecného vzorce IX odstraní reakcí s kyselinou, například kyselinou chlorovodíkovou, trifluoroctovou nebo chloristou za vzniku sloučeniny obecného vzorce X se stejným prostorovým uspořádáním. Příslušným rozpouštědlem pro tuto reakci jsou

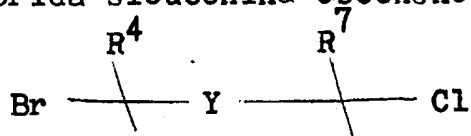
polární rozpouštědla, jako methylenchlorid, dioxan, ether nebo THF, s výhodou dioxan. Reakce se typicky provádí při teplotě -10 až 50, s výhodou 25 °C po dobu 0,5 až 24 hodin.

Redukcí takto získané sloučeniny vzorce X se získá sloučenina obecného vzorce IB se stejným prostorovým uspořádáním. Reakce se provádí stejným způsobem jako ve schematu 1 popsaná reakce pro výrobu sloučenin vzorce IA ze sloučenin vzorce VI a pro výrobu sloučenin obecného vzorce IC ze sloučenin vzorce VII.

Ve schematu 3 je znázorněn způsob výroby sloučenin obecného vzorce ID. Jde o sloučeninu obecného vzorce I, v němž R^1 a R^6 znamenají atomy vodíku, $m = 0$ a $n = 2, 3$ nebo 4. Tato skupina sloučenin zahrnuje sloučeninu vzorce IA. Postup podle schematu 3 je možno užít k získání čistého 2S,3S-enanciomeru, čistého 2R,3R-enanciomeru nebo jejich racemické směsi v závislosti na tom, žda se jako výchozí látka užije R-enanciomer, S-enanciomer nebo racemická směs sloučeniny vzorce XI. Vzhledem k tomu, že ve vzorci ID jsou zahrnuty sloučeniny vzorce IX, je možno tento postup užít také pro výrobu sloučenin vzorce IA, v němž R^4 je vázáno v poloze 6 dusíkatého kruhu. Způsob podle schematu 3 je možno užít také k výrobě sloučenin vzorce ID, v němž R^2 znamená benzhydryl.

Podle reakčního schematu 3 je možno sloučeninu obecného vzorce ID připravit tak, že se čistý R-enanciomer, S-enanciomer nebo racemická směs sloučeniny obecného vzorce XI uvede do reakce s činidlem, sloužícím k zavedení ochranné skupiny na atomu dusíka, jako je terc.-butyldimethylsilylchlorid (TBDMS-Cl), terc.-butyldimethylsilyltriflát (TEDMS-OTf) nebo směs benzylbromidu a terc.-butoxidu, s výhodou první z uvedených látek, čímž se získá sloučenina obecného vzorce XII. Reakce se typicky provádí v polárním rozpouštědle, jako DMF nebo triethylaminu, s výhodou v triethylaminu při teplotě 0 až 140 °C, s výhodou při teplotě místnosti.

Svrchu uvedená reakce je pak následována stereo-specifickou alkylací sloučeniny vzorce XII za vzniku trans-stereoisomeru sloučeniny obecného vzorce XIII. Nejprve se sloučenina obecného vzorce XII uvede do reakce s lithiundiethylamidem v polárním rozpouštědle, jako etheru nebo THF, s výhodou THF při teplotě -100°C až teplotě místnosti, s výhodou při -78°C . Pak se k reakční směsi přidá sloučenina obecného vzorce



za vzniku trans-isomeru sloučeniny obecného vzorce XIII. Současně se odstraní skupina TBDMS a rozštěpí se β -laktamový kruh působením koncentrované kyseliny sírové nebo chloristé, s výhodou sírové v polárním rozpouštědle jako methanolu nebo ethanolu, s výhodou methanolu, čímž se získá sloučenina obecného vzorce XIV. Reakce se obvykle provádí při teplotě místnosti 150°C , s výhodou při teplotě varu rozpouštědla pod zpětným chladičem 0,5 až 16 hodin.

Cyklizace sloučeniny vzorce XIV na sloučeninu vzorce XV se provádí zahřátím surového produktu vzorce XIV na teplotu 80 až 140°C , s výhodou 100°C na 5 minut až 2 dny, s výhodou na 15 minut v rozpouštědle s vysokou teplotou varu, jako v DMF nebo toluenu, s výhodou v DMF. Reakce se obvykle provádí za přítomnosti jodidu sodného a hydrogenuhličitanu sodného. V získané sloučenině obecného vzorce XV jsou skupiny R^2 a $-\text{COOCH}_3$ k sobě navzájem v poloze cis.

Na sloučeninu vzorce XV se pak působí benzylchlormravenčanem v polárním rozpouštědle jako je voda, směs vody a acetonu, chloroform, dichlorethan nebo

ethylacetát za přítomnosti baze, například triethylaminu nebo hydrogenuhličitanu sodného za vzniku N-karbobenzyl-oxy-piperidinu (N-Cbz piperidin) obecného vzorce XVI se stejným prostorovým uspořádáním, to znamená se skupinami R^2 a $-COOCH_3$ ve vzájemné konfiguraci cis. Reakce se provádí při teplotě 0 až 100, s výhodou 25 °C celkem 5 minut až 18 hodin. Na získanou sloučeninu obecného vzorce XVI se působí pěti ekvivalenty trimethylaluminia a chloridu amonného v nepolárním rozpouštědle jako benzenu nebo toluenu 0,5 až 16 hodin za vzniku sloučeniny obecného vzorce XVII se stejným prostorovým uspořádáním. Reakční teplota se pohybuje v rozmezí od teploty místnosti až do 100, s výhodou je 50 °C.

Přeměnu karboxamidové skupiny ve sloučenině vzorce XVII za vzniku sloučeniny vzorce XVIII se stejným prostorovým uspořádáním je možno uskutečnit Hoffmannovou degradací při použití příslušných reakčních činidel, jako jsou směs bromu a methoxidu sodíku v methanolu, tetraacetát olova v terc.butylalkoholu, chlorid cínčitý, jodbenzen-bis-trifluoracetát ve vodném acetonitrilu, bromid sodíku nebo benzyltrimethylamoniumtribromid. S výhodou se na sloučeninu obecného vzorce XVII působí tetraacetátem olova v terc.butanolu. Reakce se typicky provádí při teplotě místnosti až teplotě varu rozpouštědla pod zpětným chladičem, s výhodou při teplotě varu pod zpětným chladičem 15 minut až 10 hodin, s výhodou 3 až 5 hodin. Reakcí sloučeniny obecného vzorce XVIII sekyselinou, například kyselinou chlorovodíkovou, trifluoroctovou nebo chloristou vzniká sloučenina obecného vzorce XIX se stejným prostorovým uspořádáním. Rozpouštědlem je obvykle polární rozpouštědlo, jako methylenchlorid, dioxan, ether nebo THF, s výhodou dioxan. Reakce se obvykle provádí při teplotě -10 až 50, s výhodou 25 °C 0,5 až 24 hodin.

Reduktivní aminací sloučeniny obecného vzorce XIX působením kyanborohydridu sodíku nebo triacetoxyborohydridu sodíku a sloučeniny obecného vzorce R^3CHO se získá sloučenina obecného vzorce XX se stejným prostorovým uspořádáním. Reakce se obvykle provádí v polárním rozpouštědle jako je kyselina octová nebo nižší alkanol při teplotě 0 až 50 °C. Výhodným rozpouštědlem je methanol a výhodnou teplotou 25 °C. Výhodné $\overline{pH}$ je 4 až 5.

Sloučeninu obecného vzorce XX je možno převést na sloučeninu obecného vzorce ID, v němž R^2 a aminoskupina jsou navzájem v poloze cis tak, že se tato látka uvede v reakci s mravenčanem amonným za přítomnosti paladia na aktivním uhlí, například s koncentrací paladia 10 %. Obvykle se užívá polární rozpouštědlo, jako ethylacetát nebo nižší alkanol a reakce se provádí při teplotě místnosti až teplotě 150 °C po dobu 0,5 až 24 hodin. S výhodou se reakce provádí v ethanolu při teplotě místnosti 3 až 24 hodiny.

Trans-isomer sloučeniny obecného vzorce ID, tj. sloučeniny, v níž aminoskupina a R^2 jsou navzájem v poloze trans, je možno připravit postupem, který byl uveden svrchu pro získání isomeru cis s následující modifikací. Pro přípravu isomeru trans se sloučenina obecného vzorce XV nebo XVI zpracovává působením terc.butoxidu draselného nebo lithiumdialkylamidu. Rozpouštědlem pro tuto reakci je obvykle polární rozpouštědlo, jako THF nebo ether a reakce se obvykle provádí při teplotě -78 °C až teplotě místnosti, s výhodou při teplotě 0 °C po dobu 5 minut až 10 hodin.

Další možný postup výroby sloučenin obecného vzorce ID, v němž R^2 znamená benzhydryl bude popsán v příkladech 21 až 26.

Schema 4 znázorňuje výhodný způsob výroby sloučenin obecného vzorce ID, v němž $n = 2$. Podle tohoto postupu se na sloučeninu obecného vzorce XXI působí plynným vodíkem za přítomnosti kovového katalyzátoru, například paladia na aktivním uhlí, platiny na aktivním uhlí nebo oxidu platičitého, s výhodou paladiem na aktivním uhlí za přítomnosti kyseliny, například trifluoroctové nebo chlorovodíkové za vzniku sloučeniny obecného vzorce XXII. Obvykle se užije polární inertní rozpouštědlo. Výhodným rozpouštědlem je ethanol. Reakce se typicky provádí při tlaku 0,15 až 0,5 MPa, s výhodou 0,3 MPa při teplotě 0 až 60, s výhodou 25 °C. Získaná sloučenina obecného vzorce XXII se pak převede na sloučeninu obecného vzorce ID způsobem podle schématu 3, tak jak bylo svrchu popsáno.

Čisté enantiomery sloučenin obecného vzorce IC, tj. sloučeniny obecného vzorce ID, v němž R^1 znamená alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, je možno získat tak, že se sloučenina obecného vzorce XX, připravená svrchu uvedeným způsobem alkyluje reakcí se sloučeninou obecného vzorce R^1X , v němž X znamená atom halogenu. Reakce se obvykle provádí za přítomnosti baze, jako triethylaminu nebo terc.butoxidu draslíku v polárním rozpouštědle, jako methylenchloridu nebo dichlorethanu při teplotě místnosti až 200 °C. Reakce se s výhodou provádí při teplotě varu pod zpětným chladičem v methylenchloridu za přítomnosti triethylaminu. Alkylovaný produkt, který má stejné prostorové uspořádání jako výchozí materiál obecného vzorce XX se pak převede na sloučeninu obecného vzorce IC se stejným prostorovým uspořádáním reakcí s mravenčanem smoným za přítomnosti paladia na aktivním uhlí, například s koncentrací 10 % paladia. Obvykle se užívá polárního rozpouštědla, jako ethylacetátu nebo nižšího alkanolu a reakce se provádí při teplotě místnosti až teplotě 80 °C 3 až 24 hodin. S výhodou se reakce provádí v ethanolu při teplotě místnosti 0,5 až 24 hodin.

Enantiomerně čisté sloučeniny obecného vzorce IB je možno získat tak, že se uvedou do reakce analogické sloučeniny obecného vzorce ID se stejným prostorovým uspořádáním se sloučeninou obecného vzorce $R^6-(CH_2)_m-X$, v němž X znamená atom halogenu nebo se sloučeninou vzorce $CH_3SO_2O-(CH_2)_m-R^6$. V obou těchto případech může být jeden z uhlíkových atomů ve skupině $(CH_2)_m$ substituován skupinou R^8 a jedna z jednoduchých meziuhlíkových vazeb v této skupině může být nahrazena dvojnou vazbou. Reakce se provádí způsobem, který byl popsán svrchu pro přeměnu sloučenin obecného vzorce IA na sloučeniny vzorce IB.

Sloučeniny obecného vzorce IA, v němž R^4 , R^5 a R^7 znamenají atomy vodíku a R^2 znamená fenyl, je možno také připravit reduktivní aminací 3-amino-2-fenylpiperidinu při použití příslušného aldehydu obecného vzorce R^3CHO , tak, jak bylo popsáno svrchu při převádění sloučenin vzorce V na odpovídající sloučeniny vzorce VI. Výchozí materiál pro tuto reakci, 3-amino-2-fenylpiperidin je možno připravit hydrogenolýzou 3-(2-methoxybenzylamino)-2-fenylpiperidinu. Hydrogenolýza se obvykle provádí při použití katalyzátoru jako paladia na aktivním uhlí nebo hydroxidu paladia v inertním rozpouštědle, například kyselině octové nebo alkoholu při teplotě 0 až 50 °C. Reakce se s výhodou provádí při teplotě místnosti ve směsi methanolu a ethanolu. Výhodně probíhá reakce za přítomnosti anorganické kyseliny, například kyseliny chlorovodíkové nebo sírové.

Svrchu uvedený dvoustupňový postup pro výrobu sloučenin obecného vzorce IA, v němž R^4 , R^5 a R^7 znamenají atomy vodíku a R^2 znamená fenyl z 3-(2-methoxybenzylamino)-2-fenylpiperidinu zachovává prostorové uspořádání v polohách 2 a 6 piperidinového kruhu. Postup je proto možno použít k získání čistého enantiomeru nebo racemické směsi produktu obecného vzorce IA z

3-(2-methoxybenzylamino)-2-fenylpiperidinu se stejným prostorovým uspořádáním. Obdobně je možno první stupeň uvedeného postupu užít k získání čistého enantiomeru nebo racemické směsi 3-amino-2-fenylpiperidinu.

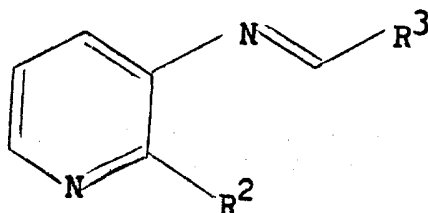
Racemický 3-amino-2-fenylpiperidin je možno získat také redukcí 3-amino-2-fenylpyridinu. Tato redukce se obvykle provádí působením sodíku v alkoholu, lithiualuminiumhydridu ve směsi s chloridem hlinitým, elektrolytickou redukcí nebo působením vodíku za přítomnosti kovového katalyzátoru. Redukce sodíkem se obvykle provádí ve vroucím alkoholu, s výhodou butanolu při teplotě 20 °C až teplotě varu rozpouštědla pod zpětným chladičem, s výhodou při teplotě 120 °C. Redukce lithiualuminiumhydridem ve směsi s chloridem hlinitým se obvykle provádí v etheru, THF nebo dimethoxyethanolu, s výhodou v etheru při teplotě 25 až 100 °C, s výhodou při teplotě místnosti. Elektrolytická redukce se s výhodou provádí při teplotě místnosti, je však možno užít teploty 10 až 60 °C.

Hydrogenace za přítomnosti kovového katalyzátoru je výhodnou metodou redukce. Vhodným katalyzátorem hydrogenace je paladium, platina, nikl a rhodium. Výhodným katalyzátorem je zejména oxid platičitý. Reakční teplota se pohybuje v rozmezí 10 až 50, s výhodou je 25 °C. Hydrogenace se obvykle provádí při tlaku 0,15 až 0,4 MPa, s výhodou při tlaku 0,3 MPa.

Sloučeninu obecného vzorce IA, v němž R^4 , R^5 a R^7 znamenají atomy vodíku a R^2 znamená fenyl, je možno připravit následujícím způsobem. Podle tohoto postupu se nejprve převede 3-amino-2-fenylpyridin na analog pyridinu, odpovídající požadovanému piperidinovému derivátu obecného vzorce IA reakcí s příslušnou sloučeninou obecného vzorce R^3CHO nebo R^3CH_2X , kde X je odštěpitelná skupina, například atom chloru, bromu, jodu, mesylát nebo tosylát.

Reakce 3-amino-2-fenylpyridinu se sloučeninou obecného vzorce R^3CHO za vzniku pyridinového analogu piperidinového derivátu obecného vzorce IA se obvykle provádí za přítomnosti redukčního činidla, jako kyanborohydridu sodíku, triacetoxyborohydridu sodíku, borohydridu sodíku, vodíku a kovového katalyzátoru, zinku a kyseliny chlorovodíkové nebo kyseliny mravenčí při teplotě -60 až 50 $^{\circ}C$. Vhodnými inertními rozpouštědly pro tuto reakci jsou nižší alkoholy, jako methanol, ethanol a isopropanol, kyselina octová a THF. Výhodným rozpouštědlem je methanol, výhodná teplota je 25 $^{\circ}C$ a výhodným redukčním činidlem je kyanborohydrid sodný.

Reakce 3-amino-2-fenylpyridinu se sloučeninou obecného vzorce R^3CHO může probíhat také za přítomnosti činidla, odnímajícího vodu nebo při použití zařízení pro azeotropní odstranění vody za vzniku iminu obecného vzorce



a tato látka se pak uvede do reakce se svrchu popsaným redukčním činidlem, s výhodou s triacetoxyborohydridem sodíku při teplotě místnosti. Imin se obvykle připravuje v rozpouštědle, inertním za reakčních podmínek jako benzenu, xylenu nebo toluenu, s výhodou toluenu při teplotě 25 až 110 $^{\circ}C$, s výhodou při teplotě varu rozpouštědla pod zpětným chladičem. Vhodným rozpouštědlem a látkou odnímající vodu je směs chloridu titaničitého a dichlormethanu nebo směs molekulárního síta a THF. První z uvedených směsí je výhodnější.

Reakce 3-amino-2-fenylpyridinu se sloučeninou obecného vzorce R^3CH_2X se obvykle provádí v inertním rozpouštědle, jako dichlormethanu nebo THF, s výhodou dichlormethanu při teplotě 0 až 60, s výhodou 25 °C.

Získaný pyridinový derivát se pak redukuje za vzniku požadovaného piperidinu obecného vzorce IA způsobem, který byl svrchu popsán pro redukci 3-amino-2-fenylpyridin.

Sloučeniny obecného vzorce IB je možno kromě postupu, popsaného ve schematu 1 získat také z jiných sloučenin obecného vzorce IB modifikací skupin R^6 a R^8 , které obsahují postranní řetězec. Příslušné modifikace je možno uskutečnit známým způsobem. Některé z těchto modifikací jsou popsány v příkladech 93 až 104.

Příprava dalších sloučenin obecného vzorce I, které nejsou specificky popsány v předchozích schemech se uskuteční kombinací svrchu uvedených reakcí známým způsobem.

Ve všech reakcích ve schemech 1 až 4 není tlak kritickou veličinou, pokud není uvedeno jinak. Obvykle je možno užít tlaku 0,05 až 0,5 MPa, obvykle je vhodný atmosférický tlak, tj. 0,1 MPa.

Nové sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli, přídatelné z farmaceutického hlediska je možno užít jako antagonisty látky P, tyto látky mají schopnost antagonizovat účinky látky P v místě receptoru a je tedy možno je užít k léčbě svrchu uvedených onemocnění a poruch u ssavců, včetně člověka.

Sloučeniny obecného vzorce I, které jsou svou povahou bazické, mohou tvořit nejrůznější soli s anorganickými i organickými kyselinami. Přesto že pro podávání

živočichům musí tyto soli být netoxické, je často žádoucí v praxi nejprve izolovat sloučeninu obecného vzorce I z reakční směsi ve formě soli, která není přijatelná z farmaceutického hlediska a pak tuto sůl jednoduchým způsobem převést na volnou látku působením zásady a pak tuto volnou látku převést na adiční sůl s kyselinou, přijatelnou z farmaceutického hlediska. Adiční soli s kyselinami je možno snadno připravit tak, že se na volnou látku působí přibližně ekvivalentním množstvím zvolené anorganické nebo organické kyseliny ve vodném rozpouštědle nebo ve vhodném organickém rozpouštědle, jako v methanolu nebo ethanolu. Při opatrném odpaření rozpouštědla je snadno možno získat požadovanou pevnou sůl.

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli, přijatelné z farmaceutického hlediska mají schopnost vázat látku P v místě jejího receptoru a je proto možno je užít k léčbě široké škály klinických stavů, jejichž léčba nebo prevence je ovlivňována nebo usnadňována snížením nervového přenosu, zprostředkovaného látkou P. Jde o zánětlivá onemocnění, jako záněty kloubů, lupenku, asthma a zánětlivé onemocnění tlustého střeva, o úzkostné stavy, deprese a rozlady, zánět tlustého střeva, psychózy, bolestivé stavy, alergie, jako jsou exém a rýma, chronické obstruktivní stavy dýchacích cest, přecitlivělost, například vůči břečťanu, cévních křečů, jako při angíně pectoris, migréně a Reynaudově onemocnění, dále je tyto látky možno užít při onemocněních vazivové a kolagenní tkáně, jako je scleroderma a eosinofilní fascioliasis, reflexní sympatické dystrofie, jako je syndrom ramena a ruky, dále o návykové stavy, jako je alkoholismus, léčit je možno také somatické poruchy, vyvolané stresem, periferní neuropathie, neuralgie, neuropathologické poruchy, jako Alzheimerova choroba, demence v průběhu AIDS, diabetické neuropathie a roztroušenou sklerózu, poruchy, spojené se zvýšenou nebo sníženou reaktivitou imunologického systému, jako jsou systemický lupus erythematosus a rheuma-

tické choroby, jako fibrositis. Tyto látky je tedy možno užít jako antagonisty látky P k potlačení a/nebo léčbě svrchu uvedených klinických stavů u ssavců včetně člověka.

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli, přijatelné z farmaceutického hlediska je možno podávat perorálně, parenterálně nebo místně. Obecně se tyto látky podávají v dávkách 5,0 až 1500 mg denně, ke změnám může dojít v závislosti na hmotnosti, stavu nemocného a na způsobu podání. Výhodná dávka je 0,07 až 21 mg/kg tělesné hmotnosti za den. Může však dojít k odchylkám v závislosti na druhu živočicha, jeho odpovědi na léčbu, na typu farmaceutického prostředku a na době, po kterou má být prostředek podáván. V některých případech mohou být dostatečné dávky pod uvedenou spodní hranicí, kdežto v některých případech může být zapotřebí užít ještě vyšší dávky než je uvedená horní hranice, aniž by přitom došlo k jakýmkoliv vedlejším účinkům za předpokladu, že se tyto vyšší dávky rozdělí na několik malých dávek, které se podávají v průběhu dne.

Sloučeniny podle vynálezu mohou být podávány jako takové, nebo spolums nosičem nebo ředidlem jednou ze svrchu uvedených tří cest, a to v jedné denní dávce nebo rozděleně. Sloučeniny je možno zpracovat na nejrůznější lékové formy, je například možno je mísit s inertními nosiči, přijatelnými z farmaceutického hlediska a zpracovat na tablety, kapsle, tablety, určené k rozpuštění pod jazykem, bonbóny, prášky, spreje, krémy, masti, čípky, želé, pasty, lotiony, mazání, vodné suspenze, injekční roztoky, elixíry, sirupy a podobně. Z nosičů je možno uvést pevné nosiče nebo pevná plniva, sterilní vodné prostředí, různá netoxická organická rozpouštědla a podobně. Mimoto mohou farmaceutické prostředky, které jsou určeny pro perorální podání obsahovat sladidlo a/nebo chuťové látky. V těchto lékových formách je účinná složka obsažena obvykle v množství 5,0 až 70 % hmotnostních.

Pro perorální podání je možno užít tablety s obsahem různých pomocných látek, jako jsou mikrokrytalická celulóza, citronan sodný, uhličitan vápenatý, hydrogenfosforečnan vápenatý a glycin. Je možno užít také látky, napomáhající rozpadu tablety jako škrob, s výhodou kukuřičný, bramborový nebo tapiokový, kyselinu alginovou a některé komplexní křemičitany, dále pojiva, jako polyvinylpyrrolidon, sacharóza, želatina a akaciová pryž. Mimoto je pro výrobu tablet možno užít kluzné látky, jako stearan hořečnatý, laurylsíran sodný a mastek. Podobné složení mohou mít také prášky, které se plní do želatinných kapslí. Pro toto použití jsou vhodnými pomocnými látkami také mléčný cukr a polyethylenglykoly s vysokou molekulovou hmotností. V případě, že mají být vyrobeny vodné suspenze a/nebo elixíry, vhodné pro perorální podání, je možno účinnou složku mísit s různými sladidly nebo chuťovými látkami, popřípadě barvivy a dále činidly, která napomáhají vzniku emulze nebo suspenze a mimoto ředidla, jako je voda, ethanol, propylenglykol, glycerol a podobně.

Pro parenterální podání je možno užít roztoku sloučenin podle vynálezu v sezamovém nebo podzemnicovém oleji nebo ve vodném propylenglykolu. Vodné roztoky mají obsahovat pufr, s výhodou o pH vyšším než 8 a mají být isotonické. Tyto vodné roztoky jsou vhodné pro nitrožilní podání. Olejové roztoky jsou vhodné pro podání do kloubů, do svalu nebo pro podkožní podání. Příprava všech těchto roztoků se provádí za sterilních podmínek způsobem, který je v oboru znám.

Mimoto je možno sloučeniny podle vynálezu podávat také místně při léčbě zánětlivých onemocnění kůže. K tomuto účelu se s výhodou užijí krémy, gely, želé, pasty, mazání a podobně podle obvyklé farmaceutické praxe.

Účinnost sloučenin podle vynálezu jako látek, antagonizujících účinek látky P se stanoví podle jejich

schopnosti způsobit inhibici vazby látky P v místě receptoru ve tkáni corpus caudatum skotu při použití radioaktivních látek k zviditelnění tachykininových receptorů autoradiografií. Účinnost, antagonizující látku P je možno vyhodnotit standardním postupem, který byl popsán v publikaci M. A. Cascieri a další, Journal of Biological Chemistry, sv. 258, str. 5158 (1983). Při tomto postupu se zásadně stanoví koncentrace jednotlivých sloučenin, jíž je zapotřebí k 50% snížení množství radioaktivně značených látek, které se váží na látku P v místě jejího receptoru ve svrchu uvedené tkáni skotu. Tímto způsobem se získají hodnoty IC_{50} pro každou zkoumanou látku.

Při provádění tohoto postupu se uvedená tkáň vyjme z mrazicího zařízení, kde se skladuje při teplotě $-70^{\circ}C$ a homogenizuje se v 50 objemech ledového 50 mM tris-puftru (tj. trimethaminu, 2-amino-2-hydroxymethyl-1,3-propandiolu) ve formě hydrochloridu o pH 7,7. Homogenát se odstředí při 30 000 x g celkem 20 minut. Usazenina se uvede do suspenze v 50 objemech téhož puftru, znovu se homogenizuje a znovu odstředí ještě 20 minut při 30 000 x g. Pak se peleta znovu uvede do suspenze ve 40 objemech ledového 50 mM tris-puftru o pH 7,7 s obsahem 2 mM chloridu vápenatého, 2 mM chloridu hořečnatého, 40 $\mu g/ml$ bacitracinu, 4 $\mu g/ml$ leupeptinu, 2 $\mu g/ml$ chymostatinu a 200 $\mu g/ml$ serového albuminu skotu. Tímto způsobem je dovršena příprava tkáně k provedení pokusu.

Vazba radioaktivně značené látky se pak provádí tak, že se reakce zahájí přidáním 100 μl zkoumané látky o koncentraci 1 μM této látky, načež se přidá 100 μl radioaktivně značené vazné látky do konečné koncentrace 0,5 mM a pak se přidá ještě 800 μl tkáňového preparátu, získaného svrchu uvedeným způsobem. Konečný objem vzorku je tedy nyní 1,0 ml. Pak se reakční směs míchá a inkubuje při teplotě místnosti přibližně $20^{\circ}C$ celkem 20 minut.

Obsah zkumavek se pak zfiltruje při použití filtru ze skelných vláken (Whatman GF/B), filtry se čtyřikrát promyjí 50 mM tris-pufrem o pH 7,7, filtry byly předem máčeny 2 hodiny před svým použitím k filtraci. Radioaktivita se pak stanoví na počítací, registračním β -záření s účinností 53 %, načež se vypočítají hodnoty IC_{50} při použití standardních statistických metod.

Antipsychotická účinnost sloučeniny podle vynálezu jako neuroleptických látek pro potlačení různých psychotických poruch se stanoví převážně zkoumáním schopnosti těchto látek potlačit u morčat hypermotilitu, která byla vyvolána látkou P. Tento pokus se provádí tak, že se morčatům nejprve podá kontrolní sloučenina nebo zkoumaná látka podle vynálezu, načež se morčatům injekčně podá látka P nebo látka, mající stejný účinek jako látka P, a to intracerebrálně pomocí kanyly a pak se měří změny pohyblivosti po příslušném podráždění.

Praktické provedení vynálezu bude osvětleno následujícími příklady, které mají sloužit k lepšímu pochopení, avšak nikoliv k omezení rozsahu vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-fenylpiperidin

A. 2-oxo-5-oximino-6-fenylpiperidin

K míchanému roztoku 27,0 g, 122,6 mmol trans-5-nitro-2-oxo-6-fenylpiperidinu ve směsi methylenchloridu a methanolu v objemovém poměru 1 : 1 se přidá 135 mmol, 15,1 g terc.butoxidu draslíku při teplotě 25 °C. Reakční směs se ztladí na teplotu -78 °C a směs se nechá probublávat plynný ozon tak dlouho, až chromatografie na tenké vrstvě při použití 10% methanolu v methylenchloridu již neprokáže žádnou výchozí látku, což trvá 3 hodiny. Pak se reakční směs promyje dusíkem k odstranění přebytku ozonu a přidá se 60 ml dimethylsulfidu při teplotě -78 °C. Po zahřátí v průběhu 30 minut na teplotu místnosti se přidá vodný roztok, který obsahuje 85,2 g, 1,22 molu hydroxylaminu a 50,3 g, 613 mmol octanu sodného ve 220 ml vody. Směs se 16 hodin míchá, pak se těkavý materiál odstraní na rotačním odpařovači a odparek se vlije do 1,2 litru studené vody a směs se 30 minut míchá. Vysrážená pevná látka se odfiltruje, čímž se ve výtěžku 56,0 % získá 14,0 g 2-oxo-3-oxamino-6-fenylpiperidinu s teplotou tání 178 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (MSO- d_6 , 300 MHz) δ : 2,04 - 2,22 (2H, m), 2,4 - 2,42 (1H, m), 2,71 (1H, dt, J = 8 Hz, 16 Hz), 5,02 (1H, d, J = 4 Hz), 7,28 - 7,41 (5H, m), 8,35 (1H, d, J = 4 Hz), 10,99 (1H, s).

TLC: R_f = 0,54, methylenchlorid : methanol = 90 : 10.

B. Cis-5-(2-methoxybenzylamino)-2-oxo-6-fenylpiperidin

28,2 g, 138 mmol 2-oxo-5-oximino-6-fenylpiperidinu se rozpustí v 500 ml ethanolu za případného zahřívání na parní lázni k získání čirého roztoku a přidá se 50 ml methanolu. Pak se přidá ještě 80 g Raneyova niklu a směs se protřepává na Parrově přístroji při tlaku vodíku 5,3 kPa. Po 18 hodinách se reakční směs zfiltruje přes infusoriovou hlinku (Celit) a hlinka se důkladně promyje v methanolu. Organické rozpouštědlo se odpaří na rotačním odpařovači, čímž se ve výtěžku 100 % získá 26,2 g oleje, který stáním tuhne. Při provádění ^1H -NMR spektra je možno prokázat, že jde o směs cis-5-amino-2-oxo-6-fenylpiperidinu a trans-5-amino-2-oxo-6-fenylpiperidinu v poměru 3 : 1. Tato směs se rozpustí ve 345 ml methanolu a pH se upraví na 5 nasyceným methanolem kyseliny chlorovodíkové. Přidá se 55 g molekulového síta 4A, 138 mmol kyanborohydridu sodného a 22,5 g, 165 mmol o-methoxybenzaldehydu. Směs se ještě 4 hodiny míchá, pak je možno prokázat chromatografií na tenké vrstvě ukončení reakce. Směs se zfiltruje přes vrstvu celitu a filtrát se odpaří na rotačním odpařovači. Odparek se rozpustí ve vodě, pH se upraví na zásadité, vodná fáze se extrahuje 4 x 200 ml methylenchloridu, promyje se vodou, nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší se sřanem hořečnatým a odpaří na 47,0 g oleje, který se podrobí rychlé chromatografii při použití 3% methanolu v methylenchloridu jako elučního činidla. Získá se 19,6 g bílé pevné látky s teplotou tání 122 °C.

^1H -NMR (CDCl_3) δ 1,81 - 1,96 (1H, m), 2,0 - 2,18 (1H, m), 2,4 (1H, dt, $J = 4,5, 16$ Hz), 2,75 (1H, ddd, $J = 6,6, 10,5$ Hz, 16 Hz), 3,48 (3H, s), 3,54 (1H, dd, $J = 13,8$ Hz), 3,76 (1H, dd, $J = 13,8$ Hz), 4,72 (1H, d, $J = 4$ Hz), 5,72 (1H, bs), 6,71 (1H, d, $J = 8$ Hz), 6,8 (1H, t, $J = 6,8$ Hz), 7,04 (1H, dd, $J = 1,8, 7,2$ Hz), 7,17 (1H, dt, $J = 1,6, 8,2$ (Hz), 7,2 - 7,44 (5H, m).

Molekulová hmotnost: vypočteno pro $C_{19}H_{22}N_2O_2$: 310.1682,
nalezeno 310.1649.

TLC: $R_f = 0,47$, methylenchlorid : methanolu = 90 : 10.

C. Cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-fenylpiperidin

158 ml, 315 mmol 2M roztoku borandimethylsulfidu v tetrahydrofuranu se přidá pod dusíkem k roztoku 19,6 g, 63,0 mmol cis-5-(2-methoxybenzylamino)-2-oxo-6-fenylpiperidinu v tetrahydrofuranu a reakční směs se zahřívá 18 hodin na teplotu varu pod zpětným chladičem. Na konci této doby se reakční směs zchladí a přebytek borandimethylsulfidu se opatrně rozloží methanolem, který se přidává po kapkách. Reakční směs se pak odpaří ve vakuu, k odparku se přidá 500 ml ethanolu a 17,5 g, 126 mmol práškového uhličitanu draselného a reakční směs se zahřívá 18 hodin na teplotu varu pod zpětným chladičem. Pak se reakční směs odpaří ve vakuu, odparek se extrahuje 4 x 250 ml methylenchloridu, vysuší bezvodým síranem hořečnatým, organické rozpouštědlo se odpaří ve vakuu, čímž se získá odparek, který se rozpustí v minimálním množství methylenchloridu. K roztoku se přidá přebytek směsi kyseliny chlorovodíkové a etheru, čímž se vysráží dihydrochlorid cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-fenylpiperidinu, který se oddělí filtrací, pak se tento materiál zahřívá ve 400 ml chloroformu 3 hodiny na teplotu varu pod zpětným chladičem a pak se roztok zfiltruje, čímž se získá ve výtěžku 96 % celkem 22,4 g čistého hydrochloridu výsledného produktu s teplotou tání 245°C . Po překrystalování ze směsi horkého methanolu a ethanolu se ve výtěžku 83 % získá 19,2 g bílé krystalické pevné látky s teplotou tání 255°C .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , volná base): δ 7,1 - 7,3 (6H, m), 6,97 (1H, dd, $J = 1,7, 7,4$ Hz), 6,79 (1H, bt, $J = 7,4$ Hz), 6,66 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 3,87 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 3,67 (1H, d, $J = 11,4$ Hz), 3,44 (3H, s), 3,4 (1H, d, $J = 14$ Hz),

3,22 - 3,3 (1H, bd, $J = 12,2$ Hz), 2,72 - 2,86 (2H, m),
2,09 - 2,19 (1H, bd, $J = 13,7$ Hz), 1,84 - 2,01 (1H, dt,
 $J = 4,0, 13,0$ Hz), 1,53 - 1,7 (1H, dt, $J = 3,5, 13,4$ Hz),
1,33 - 1,45 (1H, bd, $J = 12,5$ Hz).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , volná báze): δ 157,6, 142,5, 129,6, 128,3,
128,2, 127,8, 126,5, 126,3, 120,0, 109,8, 64,0, 54,8, 54,7,
47,8, 46,7, 28,2, 20,4.

Molekulová hmotnost pro $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$

vypočteno 296.1886 nalezeno 296.1904.

TLC: $R_f = 0,39$, methylenchlorid : methanol = 90 : 10.

Příklad 2

Cis-1-allyl-3-(2-methoxybenzylamino)-2-fenylpiperidin

V atmosféře dusíku se do baňky s okrouhlým dnem uloží 60 mg, 0,2 mmol výsledného produktu z příkladu 1 a 0,2 ml methylenchloridu. K tomuto systému se přidá 28 μl , 0,2 mmol triethylaminu a 17,5 μl , 0,2 mmol allylbromidu a reakční směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Pak se směs dělí mezi methylenchlorid a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného, vrstvy se oddělí a vodná fáze se extrahuje třemi podíly methylenchloridu. Organické frakce se spojí, vysuší se síranem sodným a odpaří na rotačním odpařovači. Surový produkt se čistí rychlou chromatografií, čímž se získá 26 mg výsledné látky.

^1H -NMR (CDCl_3): δ 7,20 (m, 5H), 7,03 (t, 1H, $J = 6$ Hz),
6,79 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 6,88 (t, 1H, $J = 6$ Hz), 6,57 (d,
1H, $J = 6$ Hz), 5,78 (m, 1H), 4,94 (m, 2H), 3,62 (d, 1H,
 $J = 12$ Hz), 3,40 (s, 3H), 3,32 (d, 1H, $J = 12$ Hz), 3,26
(1H, d, $J = 2$ Hz), 3,18 (m, 1H), 2,56 (m, 1H), 2,36 (m,
1H), 1,98 (m, 3H), 1,68 (m, 1H), 1,38 (m, 2H).

Molekulová hmotnost pro $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}$

vypočteno 336.2202 nalezeno 336.2216.

Příklad 3

Cis-1-ethyl-3-(2-methoxybenzylamino)-2-fenylpiperidin

A. Cis-5-(N-terc.butoxykarbonyl-2-methoxybenzylamino)-
-2-oxo-6-fenylpiperidin

V atmosféře dusíku se do baňky s okrouhlým dnem vloží 2,0 g, 6,4 mmol cis-5-(2-methoxybenzylamino)-2-oxo-6-fenylpiperidinu, 7 ml methylenchloridu a 14,1 g, 65,4 mmol di-terc.butyldikarbonátu. Reakční směs se míchá 4 dny při teplotě místnosti, vlije se do nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje dvěma podíly methylenchloridu. Organické frakce se spojí, promyjí vodou, vysuší síranem sodným a odpaří na rotačním odpařovači, čímž se získá 16 g oleje. Tento surový materiál se čistí rychlou chromatografií na sloupci, čímž se ve výtěžku 91 % získá 2,4 g cis-5-(N-terc.butoxykarbonyl-2-methoxybenzylamino)-2-oxo-6-fenylpiperidinu jako bílá pevná látka.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,34 (m, 3H), 7,14 (m, 2H), 7,04 (m, 1H), 6,92 (d, 1H, $J = 7$ Hz), 6,79 (t, 1H, $J \approx 7$ Hz), 6,62 (d, 1H, $J = 7$ Hz), 5,00, 4,86 (2m, 1H), 4,68, 4,46 (2m, 1H), 4,00, 3,78 (2d, 1H, $J = 18$ Hz), 3,58 (s, 3H), 2,82 (d, 1H, $J \approx 18$ Hz), 2,20 (m, 2H), 1,80 (m, 1H), 1,44 (m, 1H), 1,53, 1,36 (2s, 3H).

B. Cis-N-ethyl-5-(2-methoxybenzylamino)-2-oxo-6-fenylpiperidin

Do baňky s okrouhlým dnem se pod dusíkem vloží 50 mg, 0,12 mmol cis-5-(N-butoxykarbonyl-2-methoxybenzylamino)-2-oxo-6-fenylpiperidinu a 0,2 ml THF. Ke směsi se přidá 13,5 mg, 0,12 mmol terc.butoxidu draselného a 20 μl , 0,24 mmol ethyljodidu. Reakční směs se míchá 3 hodiny při teplotě místnosti a v průběhu této doby se přidá ještě stejné množství terc.butoxidu draselného a ethyl-

jodidu. Pak se směs dělí mezi methylenchlorid a vodný roztok hydrogenuhlčitanu sodného, vrstvy se oddělí a vodná fáze se extrahuje třemi podíly methylenchloridu. Organické frakce se spojí, vysuší síranem sodným a odpaří na rotačném odpařovači. Surový materiál se čistí rychlou chromatografií na sloupci při použití směsi methanolu a chloroformu v poměru 3 : 97 jako elučního činidla, čímž se získá 42 mg cis-N-ethyl-5-(2-methoxybenzylamino)-2-oxo-6-fenylpiperidinu.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,36 (m, 3H), 7,10 (m, 3H), 6,92 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 6,80 (t, 1H, $J = 6$ Hz), 6,63 (d, 1H, $J =$ Hz), 4,97, 4,82 (2m, 1H), 4,60, 4,40 (2m, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,80 (m, 1H, $J = 18$ Hz), 3,58 (s, 3H), 2,80 (d, 1H, $J = 18$ Hz), 2,50 (m, 3H), 1,80 (m, 1H), 1,56, 1,38 (2s, 9H), 1,06 (t, 3H, $J = 7$ Hz),

Hmotové spektrum: m/e 438.

C. Cis-1-ethyl-3-(2-methoxybenzylamino)-2-oxo-6-fenylpiperidin

Do baňky s okrouhlým dnem se vloží 173 mg, 0,39 mmol cis-N-ethyl-5-(N-terc.butoxykarbonyl-2-methoxybenzylamino)-2-oxo-6-fenylpiperidinu a 0,5 ml dioxanu. K tomuto systému se přidá 5 ml dioxanu, nasyceného chlorovodíkem. Reakční směs se míchá 2,5 hodiny při teplotě místnosti a pak se odpaří na rotačním odpařovači. Odparek se dělí mezi nasycený vodný roztok hydrogenuhlčitanu sodného a chloroform a extrahuje se třemi podíly chloroformu.

Organické frakce se spojí, vysuší síranem sodným a odpaří, čímž se získá 84 mg cis-1-ethyl-3-(2-methoxybenzylamino)-2-oxo-6-fenylpiperidinu, který se užije k následující reakci bez dalšího čištění.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,28 (m, 7H), 6,90 (t, 1H, $J = 6$ Hz), 6,81 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 4,68 (d, 1H, $J = 2$ Hz), 3,88 (m, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,14 (m, 1H), 2,56 (m, 3H), 1,76 (m, 1H), 1,54 (m, 1H), 1,04 (t, 3H, $J = 6$ Hz).

D. Cis-1-ethyl-3-(2-methoxybenzylamino)-2-fenylpiperidin

V dusíkové atmosféře se do baňky s okrouhlým dnem vloží 80 mg, 0,24 mmol aminu z předchozího stupně a 5 ml THF. Ke směsi se přidá 0,59 ml, 1,18 mmol 2,0M roztoku boranmethylsulfidu v THF a směs se zahřívá přes noc na teplotu 60 °C. Pak se směs zchladí, opatrně se přidají 2 ml methanolu a směs se 1 hodinu míchá a pak se odpaří na rotačním odpařovači. Pak se přidá 66 mg, 0,48 mmol uhličitanu draselného ve 2 ml ethanolu a směs se zahřívá 2,5 hodiny na teplotu varu pod zpětným chladičem, načež se zchladí a odpaří. Odparek se dělí mezi vodu a methylenchlorid, vrstvy se oddělí a vodná fáze se extrahuje třemi podíly dichlormethanu. Organické frakce se spojí, vysuší síranem sodným a odpaří, čímž se získá 64 mg žluté olejovité látky, která se rozpustí v methylenchloridu a k roztoku se přidá ether, nasycený chlorovodíkem. Výsledná žlutá pevná látka se oddělí, čímž se získá 60 mg hydrochloridu výsledného produktu.

$^1\text{H-NMR}$ (volná base,, CDCl_3): δ 7,22 (m, 5H), 7,03 (t, 1H, $J = 6$ Hz), 6,78 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 6,68 (t, 1H, $J = 6$ Hz), 6,56 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 3,62 (d, 1H, $J = 12$ Hz), 3,39 (s, 3H), 3,31 (d, 1H, $J = 12$ Hz), 3,25 (d, 1H, $J = 2$ Hz), 3,16 (m, 1H), 2,55 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 1,86 (m, 2H), 1,40 (m, 2H), 0,90 (t, 3H, $J = 6$ Hz),

Molekulová hmotnost pro $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}$

vypočteno 324.2201, nalezeno 324.2193.

Způsobem, který byl popsán v příkladu 2 je možno připravit také výsledné produkty, které budou uvedeny v následujících příkladech 4 až 14.

Příklad 4

Cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-fenyl-1-(prop-1-yl)-
piperidin

Teplota tání: 223 - 225 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,28 (m, 5H), 7,10 (t, 1H, $J = 6$ Hz),
6,87 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 6,74 (t, 1H, $J = 6$ Hz), 6,60 (d,
1H, $J = 6$ Hz), 3,86 (d, 1H, $J = 12$ Hz), 3,46 (d, 1H,
 $J = 12$ Hz), 3,40 (s, 3H), 3,29 (m, 1H), 2,64 (m, 1H),
2,50 (m, 1H), 2,02 (m, 4H), 1,46 (m, 4H), 0,72 (t, 3H,
 $J = 7$ Hz).

Hmotové spektrum m/e 338.

Příklad 5

Cis-1-butyl-3-(2-methoxybenzylamino)-2-fenylpiperidin

Teplota tání: 139 - 140 °C (hydrochlorid).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,20 (m, 5H), 7,02 (t, 1H, $J = 6$ Hz),
6,77 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 6,66 (t, 1H, $J = 6$ Hz), 6,55
(d, 1H, $J = 6$ Hz), 3,60 (d, 1H, $J = 14$ Hz), 3,37 (s, 1H),
3,30 (d, 1H, $J = 14$ Hz), 3,22 (d, 1H, $J = 2$ Hz), 3,15
(m, 1H), 2,48 (m, 2H), 1,98 (m, 3H), 1,36 (m, 3H), 1,08
(m, 3H), 0,71 (t, 3H, $J = 9$ Hz).

Hmotové spektrum m/e 352.

Příklad 6

Cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-fenyl-1-(2-fenyleth-1-yl)-
piperidin

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,18 (m, 10H), 6,92 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 6,82 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 6,71 (t, 1H, $J = 6$ Hz), 6,00 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 3,66 (d, 1H, $J = 15$ Hz), 3,44 (s, 3H), 3,35 (m, 2H), 2,72 (m, 3H), 2,60 (m, 1H), 2,12 (m, 4H), 1,68 (m, 1H), 1,44 (m, 2H).

Molekulová hmotnost pro $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}$

vypočteno 400.2515, nalezeno 400.2521.

Příklad 7

Cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-fenyl-1-propargylpiperidin

Teplota tání: 147 - 149 °C (hydrochlorid, rozklad).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,22 (m, 5H), 7,02 (t, 1H, $J = 7$ Hz), 6,82 (d, 1H, $J = 7$ Hz), 6,68 (t, 1H, $J = 7$ Hz), 6,56 (d, 1H, $J = 7$ Hz), 3,62 (d, 1H, $J = 12$ Hz), 3,47 (d, 1H, $J = 2$ Hz), 3,38 (m, 4H), 3,30 (d, 1H, $J = 12$ Hz), 3,21 (d, 1H, $J = 2$ Hz), 3,15 (d, 1H, $J = 2$ Hz), 2,94 (m, 1H), 2,55 (m, 2H), 2,06 (m, 3H), 1,40 (m, 1H).

Hmotové spektrum: m/e 334.

Analýza pro $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{OH}_2$

vypočteno C 57,83, H 7,39, N 6,13 %

nalezeno C 57,81, H 7,58, N 5,91 %.

Příklad 8

Cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-fenyl-1-(3-fenylprop-1-yl)-piperidin

Teplota tání: 120 - 125 °C (hydrochlorid, rozklad).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,14 (m, 1H), 6,80 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 6,68 (t, 1H, $J = 6$ Hz), 6,58 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 3,62 (d, 1H, $J = 14$ Hz), 3,40 (s, 3H), 3,32 (d, 1H, $J = 14$ Hz),

3,26 (d, 1H, J = 2 Hz), 3,18 (m, 1H), 2,52 (m, 2H), 2,35 (m, 1H), 2,00 (m, 3H), 1,76 (m, 4H), 1,42 (m, 2H).

Hmotové spektrum: m/e 414.

Analýza pro $C_{28}H_{34}ON_2$

vypočteno C 62,62, H 7,79, N 5,22 %

nalezeno C 62,63, H 7,82, N 5,08 %.

Příklad 9

Cis-1-(karboxamidomethyl)-3-(2-methoxybenzylamino)-2-fenylpiperidin

Teplota tání: 235 °C (hydrochlorid).

1H -NMR ($CDCl_3$): δ 7,20 (m, 5H), 7,05 (t, 1H, J = 7 Hz), 6,82 (d, 1H, J = 7 Hz), 6,68 (t, 1H, J = 7 Hz), 6,56 (d, 1H, J = 7 Hz), 3,64 (d, 1H, J = 16 Hz), 3,39 (d, 1H, J = 2 Hz), 3,30 (s, 3H), 3,29 (d, 1H, J = 16 Hz), 3,20 (d, 1H, J = 18 Hz), 3,06 (m, 1H), 2,57 (m, 1H), 2,36 (d, 1H, J = 18 Hz), 2,06 (m, 3H), 1,41 (m, 2H).

Hmotové spektrum: m/e 353.

Příklad 10

Cis-1-karboxymethyl-3-(2-methoxybenzylamino)-2-fenylpiperidin

Teplota tání: 58 °C (hydrochlorid, velmi hygroskopický).

1H -NMR (CD_3OD): δ 7,72 (m, 2H), 7,62 (m, 3H), 7,36 (t, 1H, J = 7 Hz), 7,28 (d, 1H, J = 7 Hz), 6,96 (m, 2H), 5,14 (m, 1H), 4,18 (m, 2H), 4,00 (m, 1H), 3,66 (m, 3H), 3,40 (m, 1H), 2,34 (m, 5H), 2,07 (m, 1H).

Hmotové spektrum: m/e 354.

Příklad 11

Cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-fenyl-1-(5-fenylpent-1-yl)-piperidin

Teplota tání: 109 °C (hydrochlorid, rozklad).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,14 (m, 11 H), 6,78 d, 1H, $J = 6$ Hz), 6,68 (t, 1H, $J = 6$ Hz), 6,56 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 3,62 (d, 1H, $J = 14$ Hz), 3,40 (s, 3H), 3,32 (d, 1H, $J = 14$ Hz), 3,24 (d, 1H, $J = 2$ Hz), 3,16 (m, 1H), 2,50 (m, 4H), 2,00 (m, 4H), 1,76 (m, 1H), 1,42 (m, 5H), 1,14 (m, 2H).

Hmotové spektrum: m/e 442.

Příklad 12

Cis-(2-methoxybenzylamino)-2-fenyl-1-(4-fenylbut-1-yl)-piperidin

Teplota tání: 65 - 70 °C (hydrochlorid).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,20 (m, 11H), 6,84 (d, 1H, $J = 7$ Hz), 6,73 (t, 1H, $J = 7$ Hz), 6,62 (d, 1H, $J = 7$ Hz), 3,68 (d, 1H, $J = 12$ Hz), 3,44 (s, 3H), 3,38 (d, 1H, $J = 12$ Hz), 3,30 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 3,18 (m, 1H), 2,34 (m, 4H), 2,02 (m, 3H), 1,80 (m, 1H), 1,47 (m, 6H).

Hmotové spektrum: m/e 428.

Příklad 13

Cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-fenyl-1-(3-fenyl-prop-2-en-1-yl)piperidin

Teplota tání: 54 - 58 °C (hydrochlorid, rozklad).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,20 (m, 11H), 6,84 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 6,72 (t, 1H, $J = 6$ Hz), 6,60 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 6,28 (m, 2H), 3,76 (d, 1H, $J = 12$ Hz), 3,40 (m, 5H), 3,20 (m, 1H),

2,56 (m, 2H), 2,04 (m, 4H), 1,44 (m, 1H).

Hmotové spektrum: m/e 412.

Příklad 14

Cis-3-(2-methoxybenzylamino)-1-(2-fenoxyeth-1-yl)-2-fenylpiperidin

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,26 (m, 7H), 7,08 (t, 1H, $J = 6$ Hz), 6,80 (m, 5H), 6,61 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 4,04 (m, 1H), 3,68 (d, 1H, $J = 14$ Hz), 3,42 (s, 3H), 3,37 (d, 1H, $J = 14$ Hz), 2,97 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,28 (m, 2H), 2,06 (m, 3H), 1,47 (m, 1H), 1,26 (m, 3H).

Hmotové spektrum: m/e 323.

Způsobem podle příkladu 3 je možno získat také výsledné produkty z následujících příkladů 15 až 17.

Příklad 15

Cis-3-(2-methoxybenzylamino)-1-methyl-2-fenylpiperidin

Teplota tání: 58 °C (hydrochlorid, velmi hygroskopický, rozklad).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,22 (m, 5H), 7,04 (t, 1H, $J = 6$ Hz), 6,82 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 6,78 (t, 1H, $J = 6$ Hz), 6,58 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 3,62 (d, 1H, $J = 12$ Hz), 3,42 (s, 3H), 3,32 (d, 1H, $J = 12$ Hz), 3,02 (m, 2H), 2,56 (m, 1H), 2,04 (m, 3H), 2,02 (s, 3H), 2,38 (m, 2H).

Hmotové spektrum: m/e 310.

Příklad 16

Cis-1-benzyl-3-(2-methoxybenzylamino)-2-fenylpiperidin

Teplota tání: 68 - 70 °C (hydrochlorid, rozklad).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,28 (m, 11H), 6,83 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 6,70 (t, 1H, $J = 6$ Hz), 6,61 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 3,85 (d, 1H, $J = 14$ Hz), 3,64 (d, 1H, $J = 14$ Hz), 3,47 (s, 3H), 3,35 (m, 2H), 2,96 (m, 1H), 2,79 (d, 1H, $J = 14$ Hz), 2,62 (m, 1H), 1,96 (m, 3H), 1,38 (m, 2H).

Hmotové spektrum: m/e 386.

Příklad 17

Cis-1-(2-hydroxyeth-1-yl)-3-(2-methoxybenzylamino)-2-fenylpiperidin

Teplota tání 148 - 149 °C (hydrochlorid, rozklad).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,28 (m, 5H), 7,12 (t, 1H, $J = 7$ Hz), 6,88 (d, 1H, $J = 7$ Hz), 6,75 (t, 1H, $J = 7$ Hz), 6,63 (d, 1H, $J = 7$ Hz), 3,70 (m, 3H), 3,44 (m, 5H), 3,26 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,06 (m, 3H), 1,88 (m, 1H), 1,30 (m, 2H).

Molekulová hmotnost pro $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3$

vypočteno 340.2150, nalezeno 340.2142.

Analýza pro $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{O}_2$ $2\text{HCl} \cdot 2,6 \text{H}_2\text{O}$

vypočteno C 54,81, H 7,71, N 6,08 %

nalezeno C 54,81, H 8,02, N 5,82 %.

Příklad 18

Cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-fenylpyrrolidin

2,0 g, 6,5 mmol 1-benzyl-3-karbethoxy-2-fenyl-2,3-didehydropyrrolidinu, získaného podle publikace Celerier a další, Tetrahedron Lett. , 28, 6597 (1987) se rozpustí v 70 ml ethanolu. K tomuto roztoku se přidá 1 ml koncentrovaného vodného roztoku chlorovodíku a 2,0 g 5% paladia na aktivním uhlí. Směs se hydrogenuje v Parrově přístroji při tlaku vodíku 5,3 kPa celkem 1 hodinu, pak se směs zfiltruje přes infusoriovou hlinku (Celit) a filtrát se odpaří na rotačním odpařovači. Pak se k odparku přidá nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného, roztok se přidává do pH 8 a materiál se pak extrahuje třemi podíly methylenchloridu. Organické frakce se spojí, vysuší se síranem sodným a odpaří na rotačním odpařovači, čímž se získá 1,1 g oleje. Tento materiál se uvede do suspenze v 10 ml, 10% vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a směs se zchladí na ledové lázni. Ke směsi se přidá 0,65 ml, 4,6 mmol benzylchlormravenčanu, chladicí lázeň se odstraní, směs se ještě 30 minut míchá, pak se přidá ether, vrstvy se oddělí, etherová fáze se promyje vodou, vysuší síranem sodným a odpaří na rotačním odpařovači. Surový materiál se čistí rychlou chromatografií na 80 g silikagelu při použití směsi ethylacetátu a hexanu v poměru 1 : 3 jako elučního činidla, čímž se získá 940 mg čistého 1-benzyl-3-karbethoxy-2-fenylpyrrolidinu.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,16 (m, 9H), 6,76 (m, 1H), 5,02 (m, 3H), 3,78 (m, 3H), 3,54 (m, 1H), 3,34 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,94 (t, 3H, $J = 6 \text{ Hz}$).

Hmotové spektrum m/e 353.

Tento materiál se převede na výslednou látku obdobným způsobem jako materiál v příkladech 63 E až G.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,26 (m, 5H), 7,12 (t, 1H, $J = 7$ Hz), 6,98 (d, 1H, $J = 7$ Hz), 6,80 (t, 1H, $J = 7$ Hz), 6,70 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 4,11 (d, 1H, $J = 4$ Hz), 3,86 (d, 1H, $J = 12$ Hz), 3,52 (s, 3H), 3,42 (d, 1H, $J = 12$ Hz), 3,34 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 1,9 (m, 2H).

Příklad 19

Cis-3-(N,N-methyl-2-methoxybenzylamino)-2-fenylpiperidin

V dusíkové atmosféře se do baňky s okrouhlým dnem vloží 75 mg, 0,24 mmol laktamu 5-(2-methoxybenzylamino)-2-oxo-6-fenylpiperidinu, 0,036 ml, 0,48 mmol methyljodidu, 0,066 ml, 0,48 mmol triethylaminu a 0,2 ml THF. Reakční směs se míchá 5 hodin při teplotě místnosti a pak se vlije do nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Směs se extrahuje třemi podíly methylenchloridu. Methylenchloridové extrakty se vysuší síranem sodným a odpaří na rotačním odpařovači. Odparek se znovu zpracovává svrchu uvedeným způsobem při použití následujících množství jednotlivých látek: 0,11 ml, 1,4 mmol methyljodidu a 0,066 ml, 0,48 mmol triethylaminu. Směs se míchá 7,5 hodin při teplotě místnosti a v průběhu této doby se ke směsi přidá ještě 0,11 ml methyljodidu. Pak se reakční směs zpracovává svrchu uvedeným způsobem, čímž se získá 70 mg čirého bezbarvého oleje. Tento surový materiál se čistí rychlou chromatografií na sloupci s obsahem 7 g silikagelu při použití směsi methanolu a chloroformu v poměru 3 : 97, čímž se získá 44 mg cis-3-(N,N-methyl-2-methoxybenzylamino)-2-fenylpiperidin-6-onu.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,86 (m, 5H), 2,52 (m, 1H), 2,70 (m, 1H), 3,34 (m, 1H), 3,52 (d, 1H, $J = 14$ Hz), 3,74 (d, 1H, $J = 14$ Hz), 3,84 (s, 3H), 4,68 (m, 1H), 6,90 (m, 2H), 7,80 (m, 7H).

Molekulová hmotnost pro $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$

vypočteno 324.1838, nalezeno 324.1884.

V atmosféře dusíku se vloží do baňky s okrouhlým dnem 54 mg, 0,17 mmol cis-3-(N,N-methyl-(3-methoxy)benzyl-amino)-2-fenylpiperidin-6-onu a 2,5 ml THF. Pak se pomalu přidá 0,43 ml, 0,86 mmol 2,0 M roztoku komplexu boranu a methylsulfidu v THF a reakční směs se zahřívá přes noc na 60 °C. Pak se směs zchladí na teplotu místnosti, pomalu se přidá methanol a směs se míchá 30 minut při teplotě místnosti a pak se odpaří na rotačním odpařovači. Pak se přidají 2 ml ethanolu a 48 mg, 0,35 mmol uhličitanu draselného, reakční směs se zahřívá 4 hodiny na teplotu varu pod zpětným chladičem a pak se zchladí na teplotu místnosti. Rozpouštědlo se odpaří na rotačním odpařovači a odparek se dělí mezi chloroform a vodu, vrstvy se oddělí a vodná fáze se extrahuje chloroformem. Organické frakce se spojí, vysuší se síranem sodným a odpaří na 75 mg oleje. Tento olej se rozpustí v malém množství methylenchloridu a etheru a ke směsi se přidá chlorovodík až do nasycení. Pak se ke směsi přidá voda a směs se promyje dvěma podíly methylenchloridu. Vodná fáze se alkalizuje vodným roztokem hydroxidu sodného a pak se extrahuje čtyřmi podíly methylenchloridu. Pak se vodná fáze alkalizuje vodným roztokem hydroxidu sodného a extrahuje čtyřmi podíly methylenchloridu. Frakce se spojí, vysuší a odpaří, čímž se získá 20 mg výsledné látky ve formě oleje.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,62 (d, 2H, $J = 6$ Hz), 7,22 (m, H), 7,06 (t, 1H, $J = 7$ Hz), 6,82 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 6,70 (m, 2H), 4,06 (d, 1H, $J = 2$ Hz), 3,71 (s, 3H), 3,62 (d, 1H, $J = 12$ Hz), 3,44 (d, 1H, $J = 12$ Hz), 3,11 (m, 1H), 2,81 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,73 (m, 4H).

Hmotové spektrum m/e 310.

Příklad 20

Cis-2,4-difenyl-3-(2-methoxybenzylamino)piperidin

V dusíkové atmosféře se vloží do baňky s okrouhlým dnem, opatřené zpětným chladičem 21,1 g, 89 mmol ethyl-4-nitro-3-fenylbutyrátu, získaného podle publikace McMurray J. E. a další, Syn. Comm., 8, 53 (1978) a 90 ml ethanolu. Pak se ke směsi přidá 9,04 ml, 89 mmol benzaldehydu a 13,7 g, 180 mmol octanu amonného a směs se zahřívá přes noc na 70 °C. Pak se reakční směs zchladí, přidá se malé množství ethanolu a vzniklá suspenze se zfiltruje. Pevný podíl se promyje malým množstvím ethanolu a pak etheru, čímž se získá 22,7 g, 4,6-difenyl-5-nitro-2-oxopiperidin.

¹H-NMR (DMSO): δ 2,53 (dd, 1H, J = 6, 18 Hz), 2,82 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 4,80 (d, 1H, J = 8 Hz), 5,47 (t, 1H, J = 8 Hz), 7,3 (m, 10H).

Hmotové spektrum: m/e 296.

Do baňky s okrouhlým dnem se vloží 15 g, 50,6 mmol nitrolaktamu 4,6-difenyl-5-nitro-2-oxopiperidinu a 85 ml methylenchloridu. Pak se přidá 5,72 g, 50,6 mmol terc.butoxidu draslíku a směs se 15 minut míchá. Ke směsi se přidá 85 ml methanolu, směs se 15 minut míchá a pak se zchladí na -78 °C. Reakční směs se nechá 4 hodiny probublávat ozon, pak se směs nechá probublávat dusík, přidá se 10 ml dimethylsulfidu a dusík se směsí nechá probublávat přes noc. Pak se ke směsi přidá směs vody a methylenchloridu, čímž se vyloučí 8,8 g směsi nitrolaktamu 4,6-difenyl-5-nitro-2-oxopiperidinu a 2,5-dioxo-4,6-difenylpiperidinu, tento pevný podíl se nechá odfiltrovat za odsávání. Filtrát se odpaří na rotačním odpařovači a odparek se dělí mezi methylenchlorid a vodu. Obě vrstvy se oddělí a vodná fáze se extrahuje dvěma podíly methylenchloridu. Organické frakce se spojí, vysuší a odpaří, čímž se získá 5,14 g surového 2,5-dioxo-4,6-difenylpiperidinu, který se užije pro následující reakci bez dalšího čištění. V atmosféře dusíku

se do baňky s okrouhlým dnem vloží 5,14 g, 19 mmol 2,5-di-oxo-4,6-difenylpiperidinu a 75 ml ethanolu. Pak se přidá roztok 3,96 g, 57, mmol hydroxylaminhydrochloridu a 7,74 g, 95 mmol octanu sodného ve 25 ml vody a směs se míchá při teplotě místnosti. Pak se směs odpaří na přibližně polovinu původního objemu a vzniklá sraženina se odfiltruje za odsávání. Získá se 1,5 g sraženiny, která se promyje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vodou a etherem, čímž se získá 722 mg 4,6-difenyl-5-oximino-2-oxopiperidinu jako bílá pevná látka.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): δ 2,52 (m, 2H), 2,76 (m, 1H), 4,12 (m, 1H), 5,80 (m, 1H), 7,30 (m, 1OH), 8,24 (m, 1H).

Hmotové spektrum: $m/e = 280$.

K roztoku 700 mg, 2,5 mmol 4,6-difenyl-5-oximino-2-oxopiperidinu se přidají přibližně 2 g vlhkého Rayneova niklu, promytého vodou až do neutrálního pH a pak ethanol a směs se vloží do Paarova přístroje při tlaku vodíku 0,042 MPa přes noc. Pak se směs zfiltruje přes vrstvu infusoriové hlínky (Celit) a filtrační koláč se důkladně promyje ethanolem. Pak se filtrát odpaří, čímž se získá 500 mg 5-amino-4,6-difenyl-2-oxopiperidinu ve formě pěny.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2,96 (m, 4H), 4,12, 4,5 (m, 1H), 7,2 (m, 1OH),

Hmotové spektrum: $m/e = 266$.

V atmosféře dusíku se do baňky s okrouhlým dnem vloží 500 mg 1,9 mmol 5-amino-4,6-difenyl-2-oxopiperidinu a 5 ml methanolu. Pak se přidá ještě 1 g molekulového síta 3A a pH směsi se upraví na 4,5 při použití methanolu, nasyceného chlorovodíkem. Pak se přidá ještě 284 mg, 2,1 mmol 2-methoxybenzaldehydu a směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Pak se směs zfiltruje přes vrstvu infusoriové hlínky (Celit), filtrační koláč se důkladně promyje methanolem a filtrát se odpaří na rotačním odpařovači. Odparek se dělí mezi nasycený vodný roztok hydrogen-

uhličitanu sodného a chloroformu; vrstvy se oddělí a vodná fáze se extrahuje třemi podíly chloroformu. Extrakty se spojí, vysuší síranem sodným, odpaří a odparek se podrobí rychlé chromatografii na sloupci s obsahem 30 g silikagelu, jako eluční činidlo se užije směs methanolu a chloroformu v poměru 3 : 97, čímž se získá 115 mg, 4,6-difenyl-5-(2-methoxybenzylamino)-2-oxopiperidinu.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2,36 (dd, 1H, $J = 6, 18$ Hz), 2,99 (m, 2H), 3,30 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,62 (d, 1H, $J = 16$ Hz), 3,74 (d, 1H, $J = 16$ Hz), 4,22 (m, 1H), 6,62 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 6,80 (t, 1H, $J = 6$ Hz), 6,96 (m, 3H), 7,18 (m, 1OH).

Hmotové spektrum: $m/e = 386$.

V atmosféře dusíku se vloží do baňky s okrouhlým dnem 115 mg, 0,3 mmol aminu 4,6-difenyl-5-(2-methoxybenzylamino)-2-oxopiperidinu a 5 ml THF. Ke směsi se přidá 0,74 ml, 1,5 mmol 2,0 M komplexu boranu a methylsulfidu v THF a reakční smě se zahřívá přes noc na 60°C . Pak se směs zchladí na teplotu místnosti a opatrně se přidá methanol. Směs se ještě 2 hodiny míchá a pak se odpaří na rotačním odpařovači. K systému se přidá 83 mg, 0,6 mmol uhličitanu draselného a 3 ml ethanolu a směs se zahřívá 3 hodiny na 85°C . Pak se směs zchladí na teplotu místnosti, odpaří a odparek se dělí mezi methylenchlorid a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje třemi podíly methylenchloridu. Methylenchloridové frakce se spojí, vysuší síranem sodným a odpaří na 109 mg oleje. Tento surový materiál se podrobí rychlé chromatografii na sloupci s obsahem 5 g silikagelu, jako eluční činidlo se užije směs methanolu a chloroformu v poměru 1 : 19, čímž se získá 56 mg produktu. Hydrochlorid se získá rozpuštěním produktu v methylenchloridu a přidáním etheru, nasyceného chlorovodíkem, Směs se odpaří, odparek se rozetře s etherem a ether se odpaří.

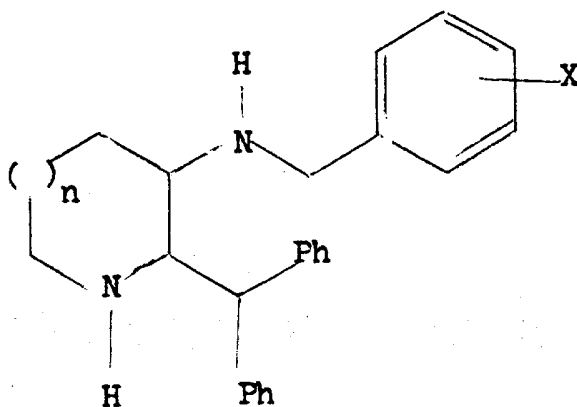
Teplota tání hydrochloridu je 176 až 178 °C za rozkladu.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,18 (m, 11H), 6,92, 9 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 6,76 (t, 1H, $J = 6$ Hz), 6,61 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 4,01 (d, 1H, $J = 2$ Hz), 3,66 (d, 1H, $J = 12$ Hz), 3,53 (d, 1H, $J = 12$ Hz), 3,38 (s, 3H), 3,30 (m, 1H), 3,12 (m, 3H), 2,12 (m, 2H).

Molekulová hmotnost pro $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}$

vypočteno: 372.2202, nalezeno: 372.2193.

Výsledné produkty z následujících příkladů 21 až 26 je možno vyjádřit následujícím obecným vzorcem a připravit následujícím postupem:



A. Methyl 4-hydroxy-5-nitro-6,6-difenylhexanoát

Roztok 42,6 g, 187 mmol 2,2-difenylnitroethanu a 3,15 g, 28 mmol terc.butoxidu draselného se přidá za míchání ke směsi tetrahydrofuranu a terc.butanolu, užije se 320 ml směsi uvedených látek v poměru 1,5 : 1 při teplotě -78 °C a pak se přidá ještě 24,0 g, 206 mmol methyl-3-formylpropionátu. Pak se směs nechá v průběhu 1 hodiny zteplat na 10 °C a pak se přidá 1,8 ml kyseliny octové. Směs se zahustí ve vakuu, zředí 400 ml pufru o pH 7 a extrahuje 3 x 400 ml methylenchloridu. Extrakty se spojí, vysuší síranem hořečnatým, zfiltrují a odpaří na oranžový

olej, který se rozetře s etherem, čímž se získá 29,94 g, methyl-4-hydroxy-5-nitro-6,6-difenylhexanoátu. Filtrát se odpaří a odparek se podrobí rychlé chromatografii při použití 10% ethylacetátu v hexanu, čímž se získá ještě 20,66 g methyl-4-hydroxy-5-nitro-6,6-difenylhexanoátu. Celkový výtěžek je 79 %.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,2 - 7,4 (10H, m), 5,3 (1H, dd, $J = 2,5$, 12 Hz), 4,9 (1H, d, $J = 12$ Hz), 3,6 (3H, s), 2,6 (1H, m), 2,45 (2H, t, $J = 7$ Hz), 1,7 - 2,0 (1H, m), 1,6 - 1,7 (1H, m).

B. 2-oxo-5-hydroxy-6-benzhydrylpiperidin

K míchané směsi 50,5 g, 147 mmol methyl-4-hydroxy-5-nitro-6,6-difenylhexanoátu ve 200 ml ethanolu se při teplotě 25 °C přidá 50 g neutrálního Raneyova niklu. Reakční směs se hydrogenuje v Paarově zařízení při tlaku vodíku 0,021 MPa. Po 18 hodinách se reakční směs zfiltruje přes infusoriovou hlinku (Celit), hlinka se promyje 400 ml ethanolu a 600 ml methylenchloridu. Organické fáze se slíjí a odpaří ve vakuu na 40,25 g žlutého oleje, z něhož se po rozetření s chladným etherem ve výtěžku 45 % získá 18,5 g 2-oxo-5-hydroxy-6-benzhydrylpiperidinu při teplotě tání 208 °C. Odpařením matečného louhu se získá olejovitý zbytek, který se smísí s terc.butoxidem draselným v tetrahydrofuranu na 6 hodin při teplotě místnosti. Směs se extrahuje methylenchloridem, odpaří a odparek se rozetře s etherem, čímž se získá ještě 2,55 g téže látky, celkový výtěžek je 51 %.

IR-spektrum má maxima při 3380, 1640 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,17 - 7,4 (10H, m), 5,49 (1H, bs), 4,18 (2H, s), 3,86 (1H, bs), 2,54 - 2,7 (1H, m), 2,3 - 2,42 (1H, m), 1,8 - 2,08 (2H, m).

Molekulová hmotnost pro $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$

vypočteno: 282.1495 nalezeno: 282.1495.

C. 2,5-dioxo-6-benzhydrylpiperidin

K míchanému roztoku 2-oxo-5-hydroxy-6-benzhydrylpiperidinu (18,15 g, 64,5 mmol) ve 150 ml acetonu se při teplotě -5°C přidá 2,67 g, 94 mmol Jonesova činidla a reakční směs se míchá ještě 4 hodiny. Pak se přebytek reakčního činidla rozloží 2-propanolem a roztok se odpaří ve vakuu na polovinu objemu, přidá se 1000 ml vody a směs se extrahuje 3 x 1000 ml methylenchloridu. Organické fáze se spojí, vysuší bezvodým síranem hořečnatým a methylenchlorid se odpaří ve vakuu, čímž se ve výtěžku 85 % získá 15,35 g, 2,5-dioxo-6-benzhydrylpiperidinu.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,18 - 7,4 (10H, m), 4,8 (1H, d, $J = 4$ Hz), 4,7 (1H, dd, $J = 4, 1,6$ Hz), 2,38 - 2,6 (2H, m), 2,16 - 2,3 (2H, m), 1,9 - 2,01 (1H, m).

D. 2-oxo-5-oximino-6-benzhydrylpiperidin

K míchanému roztoku 15,35 g, 55 mmol 2,5-dioxo-6-benzhydrylpiperidinu ve 150 ml pyridinu se přidá 10,63 g, 165 mmol hydroxylaminhydrochloridu a směs se 15 minut míchá. Pak se směs odpaří ve vakuu na část objemu a vlije se do 250 ml LN kyseliny chlorovodíkové. Vodná fáze se extrahuje 2 x 300 ml methylenchloridu a vysuší bezvodým síranem hořečnatým. Methylenchlorid se odpaří ve vakuu, čímž se ve výtěžku 65 % získá 10,62 g 2-oxo-5-oximino-6-benzhydrylpiperidinu.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,18 - 7,4 (10H, m), 5,96 (1H, bd), 5,59 (1H, bs), 4,8 (1H, m), 3,8 (1H, d, $J = 10$ Hz), 2,98 - 3,09 (1H, m), 2,05 - 2,42 (3H, m).

Výsledné látky z příkladu 21 až 26 byly připraveny z produktu ze stupně D obdobným postupem jako sloučeniny v příkladech 1B a 1C.

Příklad 21

Cis-3-benzylamino-2-benzhydrylpiperidin (X=H, n=1)

Teplota tání = 117 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,0 - 7,4 (15H, m), 4,39 (1H, d, J = 10 Hz), 3,76 (1H, d, J = 12 Hz), 3,4 (1H, d, J = 12 Hz), 3,28 (1H, d, J = 10 Hz), 2,94 (1H, m), 2,54 (1H, m), 2,54 (1H, m), 2,0 (2H, m), 1,7 (1H, m), 1,22 (1H, m).

Molekulová hmotnost pro $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_2$

vypočteno: 356.2253, nalezeno: 356.2256,

Příklad 22

Trans-3-benzylamino-2-benzhydrylpiperidin (X=H, n=1)

Teplota tání = 186 °C (hydrochlorid).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,1 - 7,6 (15H, m), 4,57 (1H, d, J = 10 Hz), 3,82 (1H, d, J = 14 Hz), 3,65 (1H, d, J = 14 Hz), 3,46 (1H, bt), 2,9 (1H, m), 2,5 (3H, m), 2,05 (1H, m), 1,72 (1H, m), 1,45 (1H, m).

Molekulová hmotnost pro $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_2$

vypočteno: 356.2253, nalezeno: 356.2269.

Příklad 23

Cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-benzhydrylpiperidin
(X = 2-OMe, n = 1)

Teplota tání = 258 °C (hydrochlorid za rozkladu).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 6,7 - 7,4 (14H, m), 4,4 (1H, d, J = 10 Hz), 3,8 (3H, s), 3,75 (2H, dd, J = 12 Hz), 3,45 (1H, bd), 3,39 (1H, d, J = 10 Hz), 3,0 (1H, bd), 2,62 (2H, m), 2,08 (1H, m), 1,7 (1H, m), 1,4 (1H, m), 1,2 (1H, m).

Molekulová hmotnost pro $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}$

vypočteno: 386.2358, nalezeno: 386.2358.

Příklad 24

Trans-3-(2-methoxybenzylamino)-2-benzhydrylpiperidin
(X = 2-OMe, n = 1) olej

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 6,7 - 7,4 (14H, m), 4,55 (1H, d, J = 10 Hz), 3,8 (3H, s), 3,81 (1H, d, J = 14 Hz), 3,6 (1H, d, J = 14 Hz), 3,4 (1H, m), 2,9 (1H, m), 2,54 (2H, m), 2,0 (2H, m), 1,53 (1H, m), 1,45 (1H, m).

Molekulová hmotnost pro $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}$

vypočteno: 386.2358 nalezeno: 386.2318

Příklad 25

Cis-3-benzylamino-2-benzhydrylazepin (X = H, n = 2)

Teplota tání = 111 - 112 °C.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 6,94 - 7,45 (15H, m), 4,33 (1H, d, J = 10 Hz), 3,52 (1H, d, J = 12 Hz), 3,34 (1H, d, J = 12 Hz), 3,21 (1H, dd, J = 2,1, 10 Hz), 3,16 (1H, bd), 2,4 - 2,58 (2H, m), 1,8 (1H, m), 1,56 (3H, m), 1,32 (2H, m).

Příklad 26

Trans-3-benzylamino-2-benzhydrylazepin (X = H, n = 2)

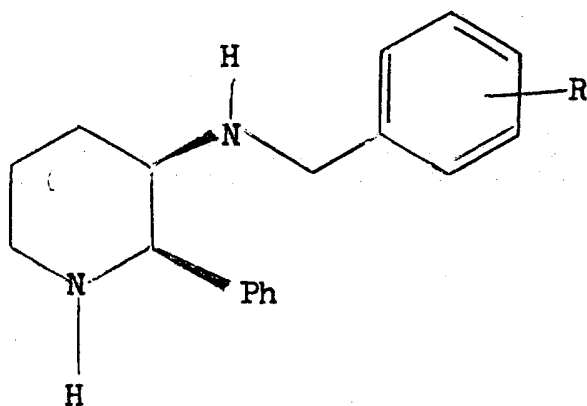
Teplota tání = 186 - 188 °C (hydrochlorid).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,0 - 7,5 (15H, m), 3,88 (1H, d, J = 11 Hz), 3,45 - 3,6 (2H, m), 3,22 (1H, d, J = 12 Hz), 3,0 (1H, d, J = 12 Hz), 2,45 - 2,62 (2H, m), 1,75 (1H, m), 1,5 (2H, m), 1,08 - 1,25 (3H, m).

Molekulová hmotnost pro $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_2$

vypočteno: 371.2487 nalezeno: 371.2495.

Produkty z příkladů 27 až 33 s následujícím obecným vzorcem je možno získat podle příkladu 1.



Příklad 27

Cis-3-benzylamino-2-fenylpiperidin (R = H)

Teplota tání = 250 °C (hydrochlorid).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 6,94 - 7,0 (10H, m), 3,89 (1H, d, J = 2,3 Hz), 3,52 (1H, d, J = 13 Hz), 3,32 (1H, d, J = 13 Hz), 3,25 (1H, bd, J = 12 Hz), 2,88 (1H, d, J = 2,5 Hz), 2,78 (1H, dt, J = 13, 3 Hz), 2,4 (1H, d, J = 12 Hz), 1,8 - 1,98 (1H, m), 1,6 (1H, tt, J = 12, 2,5 Hz), 1,42 (1H, d, J = 12 Hz).

Příklad 28

Cis-3-(2-fluorbenzylamino)-2-fenylpiperidin (R = 2-F)

Teplota tání $>$ 260 °C (hydrochlorid za rozkladu).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,31 - 7,2 (5H, m), 7,15 - 7,07 (1H, m), 6,97 - 6,85 (3H, m), 3,88 (1H, d, J = 3 Hz), 3,64 (1H, d, J = 14 Hz), 3,50 (1H, d, J = 14 Hz), 3,36 - 3,2 (1H, m), 2,87 - 2,73 (2H, m), 2,07 (1H, bd, J = 13 Hz), 1,88 (1H,

qt, $J = 13, 4$ Hz), 1,67 - 1,58 (1H, m), 1,43 (1H, bd, $J = 13$ Hz).

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 162,6, 159,4, 142,6, 130, 129,8, 128,2, 128, 127, 127,8, 127,6, 126,8, 126,4, 123,73, 123,7, 115, 114,7, 64,3, 55,5, 47,8, 44,5, 44,4, 29,1, 29,4.

Molekulová hmotnost pro $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{F}$

vypočteno: 284.1689 nalezeno: 284.1701.

Příklad 29

Cis-3-(2,6-difluorbenzylamino)-2-fenylpiperidin ($R = 2,6\text{-di F}$)

Teplota tání > 260 °C (hydrochlorid za rozkladu).

^1H -NMR (CDCl_3): δ 7,33 - 7,02 (6H, m), 6,7 (2H, t, $J = 8$ Hz), 3,86 (1H, d, $J = 2$ Hz), 3,63 (1H, d, $J = 14$ Hz), 3,52 (1H, d, $J = 14$ Hz), 3,24 (1H, bd, $J = 10$ Hz), 2,83 - 2,74 (1H, m), 2,09 (1H, bd, $J = 13$ Hz), 1,9 (1H, qt, $J = 14, 4$ Hz), 1,63 (1H, tt, $J = 14, 4$ Hz), 1,4 (bd, 1H, $J = 12$ Hz).

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 142,1, 128,4, 128,3, 126,7, 126, 111,1, 110,8, 110,7, 63,8, 55,2, 47,7, 38,5, 28,9, 20,4.

Molekulová hmotnost vypočteno: 302.1595 nalezeno: 302.1607.

Příklad 30

Cis-3-(2-methylbenzylamino)-2-fenylpiperidin ($R = 2\text{-CH}_3$)

Teplota tání = 254 °C (hydrochlorid za rozkladu).

^1H -NMR (CDCl_3): δ 7,31 - 7,21 (4H, m), 7,09 - 6,96 (4H, m), 3,9 (1H, d, $J = 2$ Hz), 3,54 (1H, d, $J = 14$ Hz), 3,28 (1H, d, $J = 14$ Hz), 3,22 - 3,14 (1H, m), 2,91 - 2,87 (1H, m), 2,79 (1H, td, $J = 8, 4$ Hz), 2,14 (1H, db, $J = 9$ Hz), 1,98 (3, s), 1,97 - 1,75 (1H, m), 1,7 - 1,48 (3H, m).

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 142,7, 138,6, 136,4, 130, 128,4, 128,2, 126,7, 126,6, 125,5, 64,3, 54,2, 49,7, 29,3, 20,5, 18,5.

Molekulová hmotnost pro $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2$

vypočteno: 280.1939 nalezeno: 280.1952.

Příklad 31

Cis-3-(2-trifluormethylbenzylamino)-2-fenylpiperidin
(R = 2- CF_3)

Teplota tání = 249 °C (hydrochlorid za rozkladu).

^1H -NMR (CDCl_3): δ 7,49 (1H, d, J = 8 Hz), 7,49 - 7,16 (8H, m), 3,89 (1H, d, J = 2 Hz), 3,7 (1H, d, J = 15 Hz), 3,57 (1H, d, J = 15 Hz), 3,25 (1H, bd, J = 12 Hz), 2,86 - 2,74 (2H, m), 2,08 (1H, bd, J = 12 Hz), 1,93 - 1,8 (1H, m), 1,67 - 1,55 (2H, m), 1,44 (1H, bd, J = 14 Hz).

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 142,7, 139,8, 131,5, 129,7, 128,2, 126,8, 126,5, 126,2, 125,4, 125,4, 64,6, 56,2, 47,8, 47,0, 29, 20,5.

Molekulová hmotnost pro $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{F}_3$

vypočteno: 334.1657 nalezeno: 334.1665.

Příklad 32

Cis-3-(2-chlorbenzylamino)-2-fenylpiperidin (R = 2-Cl)

Teplota tání = 256 °C (hydrochlorid za rozkladu).

^1H -NMR (CDCl_3): δ 7,31 - 6,97 (9H, m), 3,88 (1H, d, J = 2 Hz), 3,63 (1H, d, J = 15 Hz), 3,48 (1H, d, J = 15 Hz), 3,25 (1H, bd, J = 10 Hz), 2,87 - 2,74 (2H, m), 2,09 (1H, bd, J = 15 Hz), 1,9 (1H, qt, J = 13, 4 Hz), 1,68 - 1,57 (1H, m), 1,43 (1H, bd, J = 13 Hz).

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 142,5, 138,1, 133,6, 129,7, 129,1, 128,3, 127,7, 126,8, 126,4, 64,3, 55,6, 48,7, 47,8, 29, 20,4.

Molekulová hmotnost pro $C_{18}H_{21}N_2Cl$

vypočteno: 300.1394 nalezeno: 300.1394,

Příklad 33

Cis-3-(3-trifluormethylbenzylamino)-2-fenylpiperidin
(R = 3- CF_3)

Teplota tání = 240 °C (hydrochlorid za rozkladu).

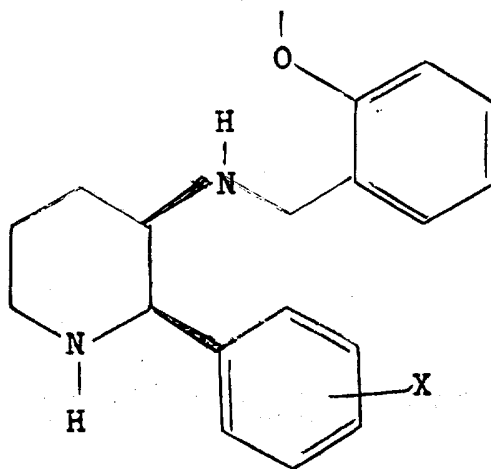
1H -NMR ($CDCl_3$): δ 7,41 - 7,14 (9H, m), 3,88 (1H, d, J = 2 Hz), 3,55 (1H, d, J = 14 Hz), 3,38 (1H, d, J = 14 Hz), 3,22 (1H, bd, J = 14 Hz), 2,84 - 2,74 (2H, m), 2,01 (1H, bd, J = 14 Hz), 1,85 (1H, qt, J = 12, 4 Hz), 1,63 - 1,54 (1H, m), 1,45 (1H, bd, J = 13 Hz),

^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ 142,8, 142,1, 131,1, 128,4, 128,3, 127, 126,4, 124,5, 123,3, 123,3, 64,5, 55,8, 51, 47,7, 29,4, 20,4.

Molekulová hmotnost pro $C_{19}H_{21}N_2F_3$

vypočteno: 334.1657, nalezeno: 334.1663.

Produkty z příkladů 34 až 55 s následujícím obecným vzorcem je možno získat podle příkladu 1.



Příklad 34

Cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-(2-fluorfenyl)piperidin
(X = 2-F)

Teplota tání = 253 °C (hydrochlorid).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8,03 (1H, t, J = 7 Hz), 7,62 - 7,54 (1H, m), 1,47 - 7,35 (2H, m), 7,27 - 7,19 (2H, m), 6,94 (2H, dd, J = 9, 2 Hz), 5,25 (1H, d, J = 4 Hz), 5,25 (1H, d, J = 13 Hz), 4,03 - 4,00 (1H, m), 3,87 (1H, d, J = 13 Hz), 3,75 (3H, s), 3,67 (1H, bd, J = 13 Hz), 3,42 - 3,37 (2H, m), 2,6 - 2,42 (2H, m), 2,38 - 2,3 (1H, m), 2,08 - 1,96 (1H, m).

Molekulová hmotnost pro $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{OF}$

vypočteno: 314,1795, nalezeno: 314,1778.

Příklad 34

Cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-(2-chlorfenyl)piperidin
(X = 2-Cl)

Teplota tání = 264 °C (hydrochlorid).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8,15 (1H, d, J = 6 Hz), 7,66 - 7,5 (1H, m), 7,39 (1H, t, J = 8 Hz), 7,15 (1H, d, J = 6 Hz), 6,94 (2H, t, J = 8 Hz), 5,21 (1H, d, J = 3 Hz), 4,19 - 4,1 (2H, m), 3,27 (1H, d, J = 12 Hz), 3,78 (3H, s), 3,76 - 3,64 (1H, m), 3,52 - 3,4 (1H, m), 2,64 - 2,44 (2H, m), 2,38 - 2,26 (1H, m), 2,16 - 1,96 (1H, m).

Molekulová hmotnost pro $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{OCl}$

vypočteno: 330,1499, nalezeno: 330,1412.

Příklad 36

Cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-(2-methylfenyl)piperidin
(X = 2- CH_3).

Teplota tání = 260 °C (hydrochlorid).

^1H -NMR (CDCl_3): δ 7,97 (1H, bd, $J = 8$ Hz), 7,49 - 7,32 (4H, m), 7,08 (1H, d, $J = 6$ Hz), 6,95 - 6,88 (2H, m), 5,04 (1H, d, $J = 3$ Hz), 4,1 (1H, d, $J = 14$ Hz), 3,88 - 3,8 (2H, m), 3,68 (3H, s), 3,49 - 3,36 (1H, m), 2,59 - 2,27 (4H, m), 2,25 (3H, s), 2,0 (1H, bd, $J = 10$ Hz).

Molekulová hmotnost pro $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}$

vypočteno: 310.2045 nalezeno: 310.2080,

vypočteno C 62,66, H 7,36, N 7,31 %

nalezeno C 62,75, H 7,46, N 7,2 %.

Příklad 37

Cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-(3-trifluormethylfenyl)-piperidin ($X = 3\text{-CF}_3$)

Teplota tání = 268 °C (hydrochlorid).

^1H -NMR (CDCl_3): δ 8,03 - 7,94 (2H, m), 7,84 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,77 (1H, t, $J = 8$ Hz), 7,37 (1H, t, $J = 8$ Hz), 7,16 (1H, d, $J = 8$ Hz), 6,93 (2H, t, $J = 7$ Hz), 5,05 (1H, d, $J = 2$ Hz), 4,14 (1H, d, $J = 13$ Hz), 3,86 (1H, d, $J = 13$ Hz), 3,72 (3H, s), 3,7 - 3,62 (1H, m), 3,3 - 3,2 (1H, m), 2,49 - 2,34 (2H, m), 2,3 - 2,18 (1H, m), 2,01 (1H, bd, $J = 14$ Hz),

Příklad 38

Cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-(3-fluorfenyl)piperidin ($X = 3\text{-F}$)

Teplota tání = 264 °C (hydrochlorid).

^1H -NMR (CDCl_3): δ 7,62 - 7,5 (3H, m), 7,38 (1H, t, $J = 7$ Hz), 7,3 - 7,21 (2H, m), 6,93 (2H, t, $J = 8$ Hz), 5,03 (1H, d, $J = 3$ Hz), 4,16 (1H, d, $J = 15$ Hz), 4,06 - 3,96 (1H, m), 3,85 (1H, d, $J = 13$ Hz), 3,75 (3H, s),

3,66 (1H, bd, $J = 12$ Hz), 2,47 - 2,40 (2H, m), 2,30 - 2,15 (1H, m), 2,06 - 1,92 (1H, m).

Molekulová hmotnost pro $C_{19}H_{23}N_2OF$

vypočteno: 314.1795 nalezeno: 314.1790

Příklad 39

Cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-(3-chlorfenyl)piperidin
(X = 3-Cl).

Teplota tání = 258 až 260 °C (hydrochlorid).

1H -NMR ($CDCl_3$): δ 7,72 (1H, bs), 7,7 - 7,58 (1H, m), 7,54 (2H, d, $J = 4$ Hz), 7,4 (1H, t, $J = 8$ Hz), 7,2 (1H, d, $J = 7$ Hz), 6,97 - 6,92 (2H, m), 5,01 (1H, d, $J = 4$ Hz), 4,17 (1H, d, $J = 13$ Hz), 3,99 (1H, bs), 3,88 (1H, d, $J = 13$ Hz), 3,75 (3H, s), 3,69 - 3,54 (1H, m), 3,17 - 3,14 (1H, m), 2,49 - 2,4 (2H, m), 2,3 - 2,16 (1H, m), 2,05 - 1,94 (1H, m).

Molekulová hmotnost pro $C_{19}H_{23}N_2OCl$

vypočteno: 330.1499 nalezeno: 330.1508.

Příklad 40

Cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-(3-methoxyfenyl)piperidin
(X = 3-OM)

Teplota tání = 252 °C (hydrochlorid).

1H -NMR ($CDCl_3$): δ 7,49 - 7,34 (2H, m), 7,28 - 7,16 (3H, m), 7,07 (1H, d, $J = 6$ Hz), 6,96 - 6,91 (2H, m), 4,94 (1H, d, $J = 4$ Hz), 4,15 (1H, d, $J = 13$ Hz), 3,96 (1H, bs), 3,86 (1H, d, $J = 13$ Hz), 3,83 (3H, s), 3,69 (3H, s), 3,68 - 3,6 (1H, m), 3,28 - 3,22 (1H, m), 2,49 - 2,35 (2H, m), 2,32 - 2,16 (1H, m), 2,06 - 1,94 (1H, m).

Molekulová hmotnost pro $C_{20}H_{26}N_2O_2$

vypočteno: 326.1994 nalezeno: 326.1983

vypočteno C 60,15, H 7,07, N 7,01 %
nalezeno C 59,78, H 6,75, N 7,01 %.

Příklad 41

Cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-(3-methylfenyl)piperidin
(X = 3-CH₃)

Teplota tání = 243 °C (hydrochlorid).

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,15 (2H, dd, J = 8,7 Hz), 7,07 - 6,94 (4H, m), 6,79 (1H, t, J = 7 Hz), 6,67 (1H, d, J = 8 Hz), 3,83 (1H, d, J = 2 Hz), 3,68 (1H, d, J = 14 Hz), 3,44 (3H, s), 3,4 (1H, d, J = 14 Hz), 3,26 (1H, dd, J = 12 Hz), 2,85 - 2,73 (1H, m), 2,3 (3H, s), 2,12 (1H, bd, J = 14 Hz), 1,92 (1H, qt, J = 13, 14 Hz), 1,58 (1H, tt, J = 14 Hz), 1,38 (1H, bd, J = 13 Hz).

Molekulová hmotnost pro C₂₀H₂₆N₂O

vypočteno: 310.2045, nalezeno: 310.2069,

vypočteno C 62,66, H 7,36, N 7,31 %
nalezeno C 62,61, H 7,44, N 7,24 %.

Příklad 42

Cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-(4-fenylfenyl)piperidin
(X = 4-Ph)

Teplota tání = 255 °C (hydrochlorid).

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,77 - 7,7 (4H, m), 7,63 - 7,44 (3H, m), 7,41 (2H, t, J = 2 Hz), 7,39 - 7,31 (2H, m), 7,15 (1H, dd, J = 6, 2 Hz), 6,92 (1H, t, J = 7 Hz), 6,79 (1H, d, J = 8 Hz), 5,03 (1H, bs), 4,13 (1H, d, J = 13 Hz), 3,87 (2H, d, J = 13 Hz), 3,6 (4H, s), 3,34 - 3,3 (2H, bs), 2,58 - 2,1 (3H, m), 2,00 - 1,89 (1H, m),

Molekulová hmotnost pro C₂₅H₂₈N₂O

vypočteno: 372.2202 nalezeno: 372.2220.

Příklad 43

Cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-(4-fluorfenyl)piperidin
(X = 4-F)

Teplota tání = 252 °C (hydrochlorid).

IR (KBr) max. 3280, 2600, 1605, 1520, 1240, 1020 cm^{-1} .

^1H -NMR (CDCl_3): δ 7,25 - 7,12 (3H, m), 6,99 - 6,94 (3H, m), 6,8 (1H, t, J = 6 Hz), 6,68 (1H, d, J = 8 Hz), 3,83 (1H, bs), 3,67 (1H, d, J = 14 Hz), 3,49 (3H, s), 3,38 (1H, d, J = 14 Hz), 3,26 - 3,2 (1H, m), 2,82 - 2,71 (2H, m), 2,11 (1H, bd, J = 13 Hz), 1,97 - 1,83 (1H, m), 1,63 - 1,52 (1H, m), 1,38 (1H, bd, J = 13 Hz).

^{13}C NMR (CDCl_3): 157,6, 138,3, 129,6, 128,3, 127,9, 127,8, 120, 114,9, 114,6, 109,8, 63,4, 54,8, 54,6, 47,8, 46,7, 28,2, 20,3.

Molekulová hmotnost pro $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{OF}$

vypočteno: 314.1795 nalezeno: 314.1802.

Příklad 44

Cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-(4-methylfenyl)piperidin
(X = 4- CH_3)

Teplota tání = 233 °C (hydrochlorid).

IR (KBr) max: 3400, 2700, 1610, 1570, 1460, 1260, 1040 cm^{-1} .

^1H -NMR (CDCl_3): δ 7,18 - 7,11 (5H, m), 6,97 (1H, dd, J = 7, 2 Hz), 6,79 (1H, t, J = 8 Hz), 6,67 (1H, d, J = 8 Hz), 3,84 (1H, d, J = 2 Hz), 3,67 (1H, d, J = 14 Hz), 3,45 (3H, s), 3,4 (1H, d, J = 14 Hz), 3,25 (1H, bd, J = 8 Hz), 2,82 - 2,73 (2H, m), 2,31 (3H, s), 2,11 (1H, bd, J = 13 Hz), 1,91 (1H, qt, J = 8, 4 Hz), 1,57 (1H, tt, J = 14, 4 Hz), 1,37 (1H, bd, J = 13 Hz).

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 157,6, 139,4, 135,9, 129,6, 128,8, 128,4, 127,7, 126,2, 120, 109,8, 63,7, 54,8, 54,7, 47,8,

46,7, 28,2, 21,0, 20,4.

Molekulová hmotnost pro $C_{20}H_{26}N_2O$

vypočteno: 310.2045, nalezeno: 310.2043.

Příklad 45

Cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-(4-chlorfenyl)piperidin
(X = 4-Cl)

Teplota tání = 247 °C (hydrochlorid).

IR (KBr) max 2950, 2640, 1610, 1570, 1500, 1450, 1250 cm^{-1} .

1H -NMR ($CDCl_3$): δ 7,26 - 7,13 (5H, m), 6,97 (1H, dd, J = 7, 2 Hz), 6,81 (1H, t, J = 8 Hz), 6,68 (1H, d, J = 8 Hz), 3,84 (1H, d, J = Hz), 3,7 (1H, d, J = 14 Hz), 3,48 (3H, s), 3,37 (1H, d, J = 14 Hz), 3,26 (1H, bd, J = 8 Hz), 2,83 - 2,72 (2H, m), 2,12 (1H, bd, J = 9 Hz), 1,91 (1H, qt, J = 13, 4 Hz), 1,58 (1H, tt, J = 13, 4 Hz), 3,83 (1H, bd, J = 13 Hz).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 157,6, 140,6, 132,4, 129,7, 128,2, 128, 127,7, 120, 109,9, 63,3, 54,8, 54,5, 47,7, 46,8, 28, 20.

Molekulová hmotnost pro $C_{19}H_{23}N_2OCl$

vypočteno: 330.1498 nalezeno: 330.1489

vypočteno C 56,52, H 6,24, N 6,94 %

nalezeno C 56,52, H 6,2, N 6,86 %.

Příklad 46

Cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-(4-methoxyfenyl)piperidin
(X = 4-OMe)

Teplota tání = 245 °C (hydrochlorid).

1H -NMR ($CDCl_3$): δ 7,14 (3H, t, J = 8 Hz), 6,97 (1H, dd, J = 7, 2 Hz), 6,84 - 6,77 (3H, m), 6,67 (1H, d, J = 8 Hz), 3,81 (1H, d, J = 2 Hz), 3,78 (1H, s), 3,67 (1H, d,

$J = 14 \text{ Hz}$, 3,47 (3H, s), 3,4 (1H, d, $J = 14 \text{ Hz}$), 3,24 (1H, bd, $J = 10 \text{ Hz}$), 2,81 - 2,72 (2H, m), 2,1 (1H, bd, $J = 14 \text{ Hz}$), 1,9 (1H, qt, $J = 14, 4 \text{ Hz}$), 1,56 (1H, tt, $J = 14, 4 \text{ Hz}$), 1,36 (1H, bd, $J = 14 \text{ Hz}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 158, 3, 157,6, 134,6, 129,6, 128,4, 127,7, 127,3, 120, 113,5, 109,8, 63,4, 55,2, 54,8, 54,7, 47,8, 46,7, 28,2, 20,3,

Molekulová hmotnost pro $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$

vypočteno: 326.1996, nalezeno: 326.1968

vypočteno C 60,15, H 7,07, N 7,01, %

nalezeno C 59,36, H 6,79, N 6,82 %.

Příklad 47

Cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-(4-trifluormethylfenyl)-piperidin ($X = 4\text{-CF}_3$)

Teplota tání: 250°C (hydrochlorid, rozklad).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,51 (2H, d, $J = 8 \text{ Hz}$), 7,33 (2H, d, $J = 8 \text{ Hz}$), 7,13 (1H, t, $J = 8 \text{ Hz}$), 6,93 (1H, d, $J = 8 \text{ Hz}$), 6,77 (1H, t, $J = 8 \text{ Hz}$), 6,63 (1H, d, $J = 8 \text{ Hz}$), 3,89 (1H, s), 3,67 (1H, d, $J = 14 \text{ Hz}$), 3,39 (3H, s), 3,33 (1H, d, $J = 14 \text{ Hz}$), 3,24 (1H, bd, $J = 12 \text{ Hz}$), 2,82 - 2,74 (2H, m), 2,13 (1H, bd, $J = 14 \text{ Hz}$), 1,98 - 1,78 (1H, m), 1,64 - 1,46 (1H, m), 1,38 (1H, bd, $J = 14 \text{ Hz}$),

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 157,4, 146,5, 129,5, 127,8, 126,5, 124,8, 124,7, 119,8, 109,7, 63,6, 54,4, 54,3, 47,5, 46,6, 28, 10.

Molekulová hmotnost pro $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{OF}_3$

vypočteno: 364.1762, nalezeno: 364.1710.

Příklad 48

Cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-(4-bromphenyl)piperidin ($X = 4\text{-Br}$)

Teplota tání = 250 °C (hydrochlorid).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,36 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7,14 - 7,05 (3H, m), 6,95 (1H, dd, $J = 8, 2$ Hz), 6,79 (1H, t, $J = 8$ Hz), 6,67 (1H, d, $J = 8$ Hz), 3,79 (1H, d, $J = 2$ Hz), 3,66 (1H, d, $J = 14$ Hz), 3,48 (3H, s), 3,34 (1H, d, $J = 14$ Hz), 3,22 (1H, bd, $J = 14$ Hz), 2,78 - 2,68 (2H, m), 2,17 (1H, bd, $J = 14$ Hz), 1,96 - 1,78 (1H, m), 1,56 (1H, tt, $J = 14, 4$ Hz), 1,38 (1H, bd, $J = 14$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 157,6, 141,4, 131,1, 129,7, 128,1, 128, 127,9, 120,4, 120, 109,8, 63,4, 54,8, 54,4, 47,6, 46,8, 28,1, 20,2.

Molekulová hmotnost pro $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{OBr}$

vypočteno: 374.0980, nalezeno: 374 0926

vypočteno C 50,91, H 5,62, N 6,25 %

nalezeno C 51,41, H 5,48, N 6,23 %.

Příklad 49

Cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-(4-hydroxymethylfenyl)-piperidin ($X = 4\text{-CH}_2\text{OH}$)

Teplota tání = 248 °C (hydrochlorid).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,2 - 7,04 (5H, m), 6,95 (1H, dd, $J = 8, 2$ Hz), 6,7 (1H, t, $J = 8$ Hz), 6,64 (1H, d, $J = 8$ Hz), 4,6 (2H, s), 3,82 (1H, d, $J = 2$ Hz), 3,62 (1H, d, $J = 14$ Hz), 3,43 (3H, s), 3,37 (1H, d, $J = 14$ Hz), 3,24 (1H, bd, $J = 8$ Hz), 2,8 - 2,68 (2H, m), 1,96 - 1,8 (1H, m), 1,56 (1H, tt, $J = 14, 4$ Hz), 1,36 (1H, bd, $J = 8$ Hz).

Molekulová hmotnost pro $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$

vypočteno: 326.1994

nalezeno: 326.1979

vypočteno: C 60,15, H 7,07, N 7,02 %

nalezeno C 60,04, H 6,93, N 6,83 %.

Příklad 50

Cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-(3-fluor-4-methoxyfenyl)-
piperidin (X = 3-F, 4-OMe)

Teplota tání = 250 °C (hydrochlorid za rozkladu).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,15 (1H, dt, $J = 8, 2$ Hz), 7,01 -
-6,93 (3H, m), 6,89 - 6,78 (2H, m), 6,7 (1H, d, $J = 8$
Hz), 3,87 (3H, s), 3,78 (1H, d, $J = 2$ Hz), 3,68 (1H, d,
 $J = 14$ Hz), 3,52 (3H, s), 3,38 (1H, d, $J = 14$ Hz), 3,22
(1H, bd, $J = 9$ Hz), 2,75 (2H, td, $J = 13, 3$ Hz), 2,1
(1H, bd, $J = 13$ Hz), 1,86 (1H, qt, $J = 13, 4$ Hz), 1,56
(1H, tt, $J = 13, 3$ Hz), 1,35 (1H, bd, $J = 13$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 157,6, 135,8, 229,7, 128,2, 128,
121,8, 121,7, 120, 114,3, 114,1, 113, 109,8, 63, 56,3,
54,7, 54,5, 47,7, 46,8, 28,2, 20,3.

Příklad 51

Cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-(2,3-difluorfenyl)-
piperidin (X = 2,3-diF)

Teplota tání = 243 °C (hydrochlorid).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,21 - 7,12 (2H, m), 7,09 - 7,01 (1H,
m), 6,98 (1H, bd, $J = 7,2$ Hz), 6,81 (1H, t, $J = 7$ Hz),
6,69 (1H, d, $J = 8$ Hz), 4,17 (1H, s), 3,61 (1H, d, $J =$
14 Hz), 3,54 (3H, s), 3,36 (1H, d, $J = 14$ Hz), 3,23 (1H,
d, $J = 14$ Hz), 2,89 (1H, bs), 2,79 (1H, td, $J = 12, 3$ Hz),
2,03 (1H, bd, $J = 13$ Hz), 1,85 (1H, qt, $J = 13, 4$ Hz),
1,68 - 1,56 (1H, m), 1,41 (1H, bd, $J = 14$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 157,5, 132,6, 132,4, 129,5, 128,3,
127,9, 123,6, 122,8, 120,2, 115,3, 115,1, 109,9, 58,3,
54,8, 53,2, 47,1, 28,6, 20,4.

Příklad 52

Cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-(2,3-dichlorfenyl)piperidin
(X = 2,3-diCl)

Teplota tání: 249 °C (hydrochlorid).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,42 (1H, d, J = 8 Hz), 7,35 (1H, d, J = 8 Hz), 7,19 (1H, t, J = 8 Hz), 7,14 (1H, t, J = 8 Hz), 6,91 (1H, d, J = 8 Hz), 6,79 (1H, t, J = 8 Hz), 6,68 (1H, d, J = 8 Hz), 4,19 (1H, d, J = 2 Hz), 3,55 (1H, d, J = 12 Hz), 3,53 (3H, s), 3,32 (1H, d, J = 14 Hz), 3,23 (1H, bd, J = 12 Hz), 3,03 - 2,98 (1H, m), 2,81 (1H, td, J = 13, 3 Hz), 2,01 (1H, bd, J = 13 Hz), 1,97 - 1,75 (1H, m), 1,7 - 1,62 (1H, m), 1,42 (1H, bd, J = 12 Hz).

Příklad 53

Cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-(4-ethylaminofenyl)-
piperidin (X = 4-NEt)

Teplota tání = 241 °C (hydrochlorid).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,14 (1H, t, J = 8 Hz), 7,08 - 6,94 (3H, m), 6,78 (1H, t, J = 8 Hz), 6,67 (1H, d, J = 8 Hz), 6,52 (2H, d, J = 8 Hz), 3,77 (1H, bs), 3,69 (1H, d, J = 14 Hz), 3,5 (3H, s), 3,43 (1H, d, J = 14 Hz), 3,33 (1H, bd, J = 2 Hz), 3,12 (1H, q, J = 8 Hz), 2,84 - 2,68 (1H, m), 2,09 (1H, bd, J = 4 Hz), 1,96 - 1,49 (1H, m), 1,61 - 1,49 (1H, m), 1,35 (1H, bd, J = 14 Hz), 1,25 (3H, t, J = 8 Hz).

Příklad 54

Cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-(3-methyl-4-methoxy-
fenyl)piperidin (X = 3-Me, 4-OMe)

Teplota tání = 248 °C (hydrochlorid).

IR (KBr) max 3540, 2600, 1610, 1560, 1460, 1270, 1030 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,13 (1H, t, $J = 8$ Hz), 7,02 (1H, d, $J = 8$ Hz), 6,94 - 6,9 (2H, m), 6,74 (1H, t, $J = 8$ Hz), 6,7 (1H, d, $J = 8$ Hz), 6,64 (1H, d, $J = 8$ Hz), 3,79 (3H, s), 3,78 (1H, s), 3,67 (1H, d, $J = 1$ Hz), 3,43 (3H, s), 3,38 (1H, d, $J = 14$ Hz), 3,21 (1H, bd, $J = 14$ Hz), 2,14 (3H, s), 2,11 - 2,07 (1H, m), 1,93 - 1,74 (1H, m), 1,59 - 1,53 (1H, m), 1,38 - 1,33 (1H, m).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 157,6, 156,5, 134,1, 129,6, 128,6, 128,4, 127,7, 126,1, 124,4, 119,9, 109,7, 109,6, 63,3, 55,4, 54,7, 53,4, 47,8, 46,6, 28,1, 20,4, 16,3.

Molekulová hmotnost pro $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2$

vypočteno: 340,2151 nalezeno: 340,2172.

Příklad 55

Cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-(2-fluor-6-chlorfenyl)-piperidin ($X = 2\text{-F}, 6\text{-Cl}$)

Teplota tání = 245 až 246 °C (hydrochlorid)

IR-spektrum (KBr) max 3280, 2700, 1610, 1580, 1500, 1450, 1260, 1010 cm^{-1} .

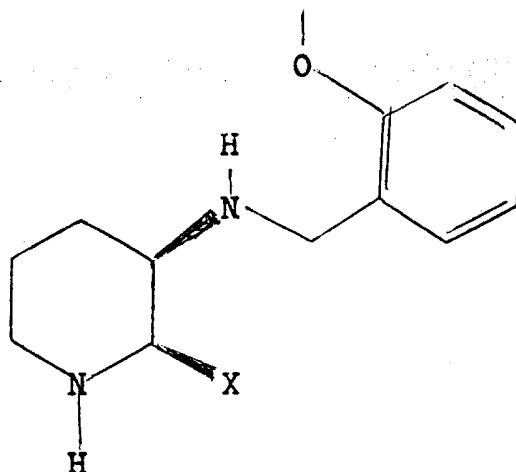
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,16 - 7,1 (3H, m), 6,99 - 6,82 (2H, m), 6,79 (1H, t, $J = 8$ Hz), 6,68 (1H, d, $J = 8$ Hz), 4,37 (1H, d, $J = 2$ Hz), 3,68 (1H, d, $J = 14$ Hz), 3,55 (1H, s), 3,47 (1H, d, $J = 14$ Hz), 3,2 (1H, bd, $J = 14$ Hz), 2,87 - 2,78 (1H, m), 2,7 (1H, t, $J = 14$ Hz), 2,4 - 2,0 (1H, m), 1,84 - 1,6 (2H, m), 1,36 (1H, bd, $J = 14$ Hz),

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 157,4, 129,3, 128,3, 128,2, 127,8, 125,7, 125,6, 120,3, 115,4, 115, 10,9, 62,8, 62,8, 54,9, 53, 47,9, 47,3, 28,6, 20,8.

Molekulová hmotnost pro $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{OClF}$

vypočteno: 348,1405 nalezeno: 348,1369.

Výsledné produkty z příkladů 56 až 60, které je možno připravit způsobem podle příkladu 1 je možno vyjádřit následujícím obecným vzorcem:



Příklad 56

3-(2-methoxybenzylamino)piperidin (X = H)

Teplota tání = 198 °C (hydrochlorid).

¹H-NMR (hydrochlorid CD₃OH): δ 7,48 (2H, t, J = 6 Hz), 7,12 (1H, d, J = 6 Hz), 7,04 (1H, t, J = 8 Hz), 4,33 (2H, s, J = 4 Hz), 3,95 (3H, s), 3,8 (1H, bd, J = 9 Hz), 3,7 - 3,54 (1H, m), 3,41 (1H, bd, J = 9 Hz), 3,25 (1H, t, J = 12 Hz), 3,18 - 3,01 (1H, m), 2,48 - 2,4 (1H, m), 2,24 - 2,1 (1H, m), 2,01 - 1,79 (1H, m).

Molekulová hmotnost pro C₁₃H₂₂N₂⁺

vypočteno: 220,1576 nalezeno: 220,1587.

Příklad 57

Cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-(5-indanyl)piperidin
(X = 5-indan)

Teplota tání = 243 °C (hydrochlorid)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,24 - 7,11 (3H, m), 6,97 (2H, t, J = 8 Hz), 6,79 (1H, t, J = 8 Hz), 6,65 (1H, d, J = 8 Hz), 3,83 (1H, bs), 3,68 (1H, d, J = 14 Hz), 3,43 (3H, s), 3,39 (1H, d, J = 14 Hz), 2,23 (1H, bd, J = 14 Hz), 2,88 - 2,72 (6H, m), 2,13 - 1,86 (5H, m), 1,56 (1H, tt, J = 4 Hz), 1,37 (1H, bd, J = 14 Hz).

Příklad 58

Cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-(1-naftyl)piperidin
(X = 1-naftyl)

Teplota tání = 251 °C (hydrochlorid).

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OH): δ 8,16 (1H, d, J = 6 Hz), 8,08 (1H, d, J = 7 Hz), 8,04 - 7,98 (1H, m), 7,94 - 7,86 (1H, m), 7,71 (1H, t, J = 8 Hz), 7,64 - 7,61 (1H, m), 7,17 (1H, t, J = 8 Hz), 6,84 (1H, d, J = 6 Hz), 6,66 (2H, t, J = 8 Hz), 5,73 (1H, bs), 4,06 - 3,99 (1H, m), 3,8 - 3,74 (2H, m), 3,49 - 3,4 (4H, m), 2,72 - 2,44 (3H, m), 6,84 (1H, bd, J = 8 Hz),

Molekulová hmotnost pro $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}$

vypočteno: 346,2045

nalezeno: 346,2062.

Příklad 59

Cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-(2-naftyl)piperidin
(X = 2-naftyl).

Teplota tání = > 250 °C (hydrochlorid za rozkladu)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,87 - 7,78 (3H, m), 7,69 (1H, d, J = 8 Hz), 7,5 - 7,39 (2H, m), 7,14 (1H, d, J = 8 Hz), 7,1 (1H, t, J = 8 Hz), 6,92 (1H, d, J = 8 Hz), 6,75 (1H, t, J = 8 Hz), 6,47 (1H, d, J = 8 Hz), 4,02 (1H, d, J = 2 Hz), 3,66 (1H, d, J = 14 Hz), 3,37 - 3,2 (2H, m), 2,97 (3H, s), 2,89

(1H, bs), 2,88 - 2,79 (1H, m), 2,16 (1H, bd, $J = 14$ Hz),
1,98 (1H, qt, $J = 8, 3$ Hz), 1,63 (1H, tt, $J = 4, 12$ Hz),
1,43 (1H, bd, $J = 13$ Hz).

Příklad 60

Cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-cyklopentylpiperidin
(X = cyklopentyl)

Teplota tání = 161 °C (hydrochlorid)

IR-spektrum (KBr) $\checkmark$ max 3480, 3420, 2960, 1610, 1500,
1260, 1020 cm^{-1} .

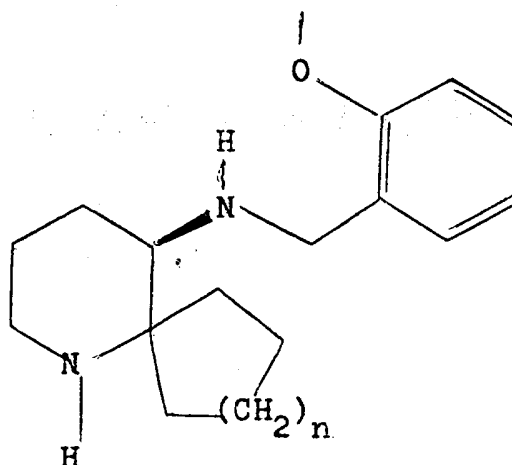
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,48 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,17 (1H, t,
 $J = 8$ Hz), 6,9 (1H, t, $J = 8$ Hz), 6,8 (1H, d, $J = 8$ Hz),
3,78 (3H, s), 3,67 (1H, d, $J = 13$ Hz), 3,57 (1H, d, $J =$
13 Hz), 2,97 (1H, bd, $J = 13$ Hz), 2,69 - 2,64 (2H, m),
2,47 (1H, t, $J = 9$ Hz), 2,3 - 2,2 (2H, m), 1,75 (1H, bd,
 $J = 9$ Hz), 1,6 - 1,16 (7H, m), 1,0 - 0,9 (1H, m).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 157,9, 130,6, 128,5, 127,5, 120,2, 110,
61,3, 59,2, 55,1, 47,9, 47,2, 39, 29,2, 27,3, 26,2, 25,8,
24,1, 23,1.

Molekulová hmotnost pro $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}$

vypočteno: 288,2201 nalezeno: 288,2172.

Výsledné produkty z příkladů 61 až 62, které je
možno získat způsobem podle příkladu 1 je možno vyjádřit
obecným vzorcem



Příklad 61

5-(2-methoxybenzylamino)-1-azaspiro[5.5]undekan ($n = 2$)

Teplota tání = 257 °C (hydrochlorid)

IR-spektrum (KBr) max 2940, 1605, 1580, 1500, 1460, 1250, 1020 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,27 - 7,18 (2H, m), 6,89 (1H, t, $J = 8$ Hz), 6,84 (1H, d, $J = 8$ Hz), 3,86 (1H, d, $J = 14$ Hz), 3,82 (3H, s), 3,68 (1H, d, $J = 14$ Hz), 2,74 - 2,68 (2H, m), 2,25 - 2,08 (1H, m), 1,81 - 1,25 (13H, m).

Molekulová hmotnost pro $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}$

vypočteno: 288,2202 nalezeno: 288,2182.

Příklad 62

10-(2-methoxybenzylamino)-6-aza-spiro[4,5]dekan ($n = 1$)

Teplota tání = 247 °C (hydrochlorid).

IR-spektrum (KBr) max 2960, 2700, 1605, 1580, 1500, 1480, 1260, 1030 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,23 - 7,18 (2H, m), 6,89 (1H, t, $J = 8$ Hz), 6,84 (1H, d, $J = 8$ Hz), 3,89 (1H, d, $J = 14$ Hz), 3,83 (3H, s), 3,66 (1H, d, $J = 14$ Hz), 2,76 - 2,7 (2H, m), 2,31 (1H, dd, $J = 8, 3$ Hz), 1,81 - 1,24 (12H, m).

Molekulová hmotnost pro $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}$

vypočteno: 274,2085 nalezeno: 274,2057.

Příklad 63

Cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-fenylpiperidin

A. 4-fenyl-1-(terc.butyldimethylsilyl)azetidin-2-on

10,4 g, 71,0 mmol 4-fenylazetidin-2-onu, popsaného v publikaci Graf, Chem. Ber., 111 (1963) a Durst a další, J. Org. Chem. 35, 2043 (1970) se rozpustí ve 200 ml DMF a pak se přidá 12,8 g, 85 mmol terc.butyldimethylsilylchloridu a 11,8 ml, 85 mmol triethylaminu. Směs se míchá 16 hodin při teplotě místnosti a pak se vlije do 500 ml etheru. Etherový roztok se promyje 1 x 100 ml 1N roztoku kyseliny chlorovodíkové, 2 x 50 ml vody a 1 x 50 ml nasyceného roztoku chloridu sodného. Po vysušení roztoku bezvodým síranem hořečnatým a po odpaření se odparek podrobí rychlé chromatografii na sloupci silikagelu. Po eluci 15% ethylacetátem v hexanu se získá 18,4 g, 4-fenyl-1-(terc.butyldimethylsilyl)azetidin-2-onu ve formě oleje, který stáním tuhne. Výtěžek je 99 %.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,37 - 7,29 (5H, m), 4,51 (1H, dd, $J = 6, 3$ Hz), 3,5 (1H, dd, $J = 16, 6$ Hz), 2,93 (1H, dd, $J = 16, 3$ Hz), 0,9 (3H, s), 0,89 (9H, s), 0,19 (3H, s).

B. 3-(3'-chlorpropyl)-4-fenyl-1-(terc.butyldimethylsilyl)azetidin-2-on

K míchanému roztoku 9,75 g, 37 mmol 4-fenyl-1-(terc.-butyldimethylsilyl)azetidin-2-onu ve 100 ml THF se při -50 °C rychle pod dusíkem přidá čerstvě připravený roztok 44 ml, 45 mmol, 1M lithiumpentamethylenamidu v THF. Pak se reakční směs míchá ještě 15 minut při -50 °C, načež se přidá roztok 7,4 ml, 75 mmol 1-brom-3-chlorpropanu ve 20 ml THF. Výsledná směs se míchá 15 minut při -50 °C a pak se přidá nasycený vodný roztok chloridu amonného. Směs se extrahuje 2 x 300 ml etheru, extrakty se promyjí nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a pak se etherový roztok vysuší síranem hořečnatým a odpaří. Získá se 17 g odparku, který se chromatografuje na sloupci silikagelu. Po eluci 5% ethylacetátem v hexanu se ve výtěžku 58 % získá 7,6 g 3-(3'-chlorpropyl)-4-fenyl-1-(terc.butyldimethylsilyl)azetidin-1-onu ve formě oleje.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,2 - 7,4 (1H, m), 4,18 (1H, d, J = 2,5 Hz), 3,5 (2H, t, J = 5 Hz), 3,04 (1H, dt, J = 2,5, 7,5 Hz), 1,7 - 2,05 (4H, m), 0,9 (9H, s), 0,2 (3H, s),

C. Cis-methyl-2-fenylpiperidin-3-karboxylát

3,07 g, 9,0 mmol 3-(3'-chlorpropyl)-4-fenyl-1-(terc.-butyldimethylsilyl)azetidin-2-onu se rozpustí v 10% methanolovém roztoku kyseliny sírové a roztok se vaří 16 hodin pod zpětným chladičem. Na konci této doby se reakční směs zchladí, kyselina sírová se neutralizuje hydrogenuhličitanem sodným a směs se extrahuje 2 x 200 ml etheru. Etherový roztok se promyje 2 x 50 ml vody a vysuší bezvodým síranem hořečnatým. Odpařením se získá 2,11 g v podstatě čistého 5-chlor-2-karbomethoxy-1-fenylpent-1-ylamin ve formě oleje. Takto získaný 5-chlor-2-karbomethoxy-1-fenylpent-1-ylamin se rozpustí ve 20 ml DMF a přidá se 2,11 g jodidu sodného a 2,11 g

hydrogenuhlíčitanu sodného. Výsledná směs se zahřívá 15 minut na teplotu varu pod zpětným chladičem. Na konci této doby se reakční směs zchladí a extrahuje 200 ml etheru. Etherový roztok se promyje 2 x 50 ml vody a vysuší bezvodým síranem hořečnatým. Odpařením etheru se získá chromatograficky čistý cis-methyl-2-fenylpiperidin-3-karboxylát ve výtěžku 78 % jako 1,54 g olejovité látky.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,31 - 7,5 (5H, m), 3,95 (1H, d, J = 3,5 Hz), 3,42 (3H, s), 3,39 - 3,30 (1H, m), 3,01 - 2,93 (1H, m), 2,84 - 2,74 (1H, m), 2,22 - 2,11 (1H, m), 1,90 - 1,66 (3H, m), 1,53 - 1,46 (1H, m).

D.Cis-methyl-2-fenylpiperidin-1-(benzyloxykarbonyl)-3-karboxylát

1,54 g, 7,0 mmol cis-methyl-2-fenylpiperidin-3-karboxylátu, 1,5 ml, 11,0 mmol triethylaminu a 1,5 ml, 11,0 mmol benzylchlormravenčanu se smísí ve 45 ml methylenchloridu a směs se míchá při 25 °C celkem 15 hodin. Na konci této doby se reakční směs vlije do 100 ml etheru, promyje se 2 x 50 ml vody a vysuší bezvodým síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku na odparek, který se podrobí rychlé chromatografii na sloupci silikagelu. Po eluci směsí ethylacetátu a hexanu v poměru 1 : 1 se ve výtěžku 77 % získá 1,91 g cis-methyl-2-fenylpiperidin-1-(benzyloxykarbonyl)-3-karboxylátu ve formě oleje.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,34 - 7,12 (10H, m), 5,97 (1H, bd), 5,30 - 5,1 (1H, m), 5,17 (1H, s), 4,15 - 3,90 (1H, m), 3,59 (3H, s), 2,98 - 2,91 (1H, m), 2,75 (1H, široký t, J = 12 Hz), 2,14 - 2,00 (2H, m), 1,85 - 1,48 (2H, m).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 172,9, 138,3, 126,7, 128,5, 128,0, 127,9, 127,3, 67,4, 54,6, 51,8, 39,7, 25,1, 21,5.

E. Cis-2-fenylpiperidin-1-(benzyloxykarbonyl)-3-karboxamid

K suspenzi 1,66 g, 31 mmol chloridu amonného v 60 ml benzenu se při -5°C pomalu přidá 15,6 ml, 31 mmol 2M roztoku trimethylhliníku v hexanu. Po skončeném přidávání se reakční směs nechá zteplat na teplotu místnosti a pak se 1 hodinu míchá, po této době se již nevyvíjí plyn. Pak se přidá roztok 2,2 g, 6,2 mmol cis-methyl-2-fenylpiperidin-1-(benzyloxykarbonyl)-3-karboxylátu v 10 ml benzenu a roztok se udržuje 16 hodin na teplotě 50°C . Reakční směs se zchladí na teplotu místnosti a opatrně se přidá 5% roztok kyseliny chlorovodíkové. Výsledná směs se zfiltruje přes infusoriovou hlinku (Celit) a odparek se promyje 200 ml methylenchloridu. Organická vrstva se oddělí, vodná vrstva se alkalizuje a extrahuje 200 ml methylenchloridu. Organické extrakty se spojí, vysuší bezvodým síranem hořečnatým a odpaří ve vakuu, čímž se získá odparek, který se uvede do suspenze ve směsi etheru a pentanu v poměru 1 : 1, čímž se ve výtěžku 66 % získá 1,4 g cis-2-fenylpiperidin-1-(benzyloxykarbonyl)-3-karboxamidu jako bílá pevná látka s teplotou tání 171°C .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,35 - 7,28 (10H, m), 5,86 (1H, d, $J = 4,9$ Hz), 5,66 - 5,58 (1H, m), 5,48 - 5,37 (1H, m), 5,21 (1H, d, $J = 12$ Hz), 5,13 (1H, d, $J = 12$ Hz), 4,02 (1H, široký d, $J = 13$ Hz), 2,9 - 2,74 (2H, m), 2,11 - 1,98 (2H, m), 1,86 - 1,76 (1H, m), 1,66 - 1,5 (1H, m).

Molekulová hmotnost pro $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$

vypočteno: 338,1630 nalezeno: 338,1634.

F. Cis-1-(benzyloxykarbonyl)-3-amino-2-fenylpiperidin

1,4 g, 4,1 mmol cis-2-fenylpiperidin-1-(benzyloxykarbonyl)-3-karboxamidu se rozpustí ve 40 ml bezvodého terc.butanolu při teplotě 50°C a přidá se 1,9 g, 4,3 mmol

tetraacetátu olova. Výsledná hnědá reakční směs se zahřívá 1/2 hodiny na teplotu varu pod zpětným chladičem a pak se v průběhu 1 hodiny přidá ještě 1,9 g, 4,3 mmol tetraacetátu olova. Na konci přidávání se reakční směs vlije do chladného 1N roztoku kyseliny chlorovodíkové a směs se zfiltruje přes infusoriovou hlinku (Celit). Vodná fáze se extrahuje 3 x 100 ml ethylacetátu, organické podíly se spojí, postupně promyjí vodou, 5% vodným roztokem hydroxidu sodného, vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného a pak se vysuší bezvodým síranem hořečnatým. Odpařením rozpouštědla za sníženého tlaku se získá odparek, který se chromatografuje na sloupci silikagelu. Elucí 25% ethylacetátem v hexanu se získá 1,1 g chromatograficky homogenního cis-1-(benzoyloxykarbonyl)-3-(N-terc.butoxykarbonyl)-2-fenylpiperidinu ve formě oleje, který se rozpustí ve 20 ml ethylacetátu a roztokem se nechá 5 minut probublávat plynný chlorovodík. Pak se reakční směs vlije do vodného roztoku amoniaku a směs se extrahuje 2 x 200 ml methylenchloridu. Organické extrakty se spojí, vysuší a odpaří, čímž se ve výtěžku 65 % získá 0,83 g chromatograficky čistého cis-1-(benzyloxykarbonyl)-3-amino-2-fenylpiperidinu jako olejovitá kapalina.

Cis-1-(benzoyloxykarbonyl)-3-(N-terc.butoxykarbonyl)-2-fenylpiperidin:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,39 - 7,16 (10H, m), 5,46 (1H, široký d, $J = 6$ Hz), 5,13 (1H, d, $J = 13$ Hz), 4,98 (1H, d, $J = 13$ Hz), 4,14 - 3,93 (2H, m), 3,23 (1H, široký t), 1,9 - 1,5 (5H, m), 1,39 (9H, s).

1 Cis-1-(benzyloxykarbonyl)-3-amino-2-fenylpiperidin:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,42 - 7,36 (2H, m), 7,32 - 7,12 (8H, m), 5,26 (1H, d, $J = 5$ Hz), 5,07 (1H, d, $J = 12$ Hz), 4,95 (1H, d, $J = 12$ Hz), 4,06 (1H, široký d, $J = 12$, 5 Hz), 3,12 - 3,08 (2H, m), 1,88 - 1,53 (4H, m).

G. Cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-fenylpiperidin

0,78 g, 2,5 mmol cis-1-(benzyloxykarbonyl)-3-amino-2-fenylpiperidinu se rozpustí ve 25 ml methanolu a pH se upraví na 5 přidáním methanolového roztoku kyseliny chlorovodíkové. Přidá se 1,0 g práškového molekulového síta, 0,163 g, 2,5 mmol kyanborohydridu sodíku a 0,411 g, 3,0 mmol o-methoxybenzaldehydu a výsledná reakční směs se míchá 16 hodin při teplotě místnosti. Na konci této doby se reakční směs zfiltruje přes infusoriovou hlinku (Celit) a filtrát se extrahuje vodným roztokem hydroxidu amonného. Vodná fáze se extrahuje 3 x 60 ml methylenchloridu a extrakt se vysuší bezvodým síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku, čímž se získá 1,18 g olejovitého odparku, který se rozpustí ve 27 ml ethanolu a přidá se 1,2 g 10% paladia na aktivním uhlí a 0,864 g, 14 mmol mravenčanu amonného. Výsledná reakční směs se míchá 16 hodin při teplotě 25 °C. Na konci této doby se reakční směs zfiltruje přes infusoriovou hlinku (Celit), která se promyje 50 ml ethanolu a 100 ml methylenchloridu. Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu, čímž se získá pevná látka, která se rozpustí ve vodném roztoku hydroxidu amonného a roztok se extrahuje 3 x 60 ml methylenchloridu. Organické extrakty se spojí a vysuší bezvodým síranem hořečnatým. Odpařením rozpouštědla se získá žlutý olej, z něhož se ve výtěžku 83 % izoluje 728 mg cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-fenylpiperidinu jako bílá pevná látka při použití etherového roztoku kyseliny chlorovodíkové. Tato pevná látka se nechá překrystalovat ze směsi ethanolu a methanolu, čímž se získá 0,58 mg hydrochloridu výsledné látky s teplotou tání 250 °C.

Příklad 64

(+)-S,S-cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-fenylpiperidin

Výsledná látka se získá způsobem podle příkladu 63, vychází se z enantiomerně čistého (+)R-4-fenylazetidín-2-onu.

Teplota tání hydrochloridu je 249 °C za rozkladu.

$[\alpha]_D = +77$ ($c = 1$, CH₃OH).

Příklad 65

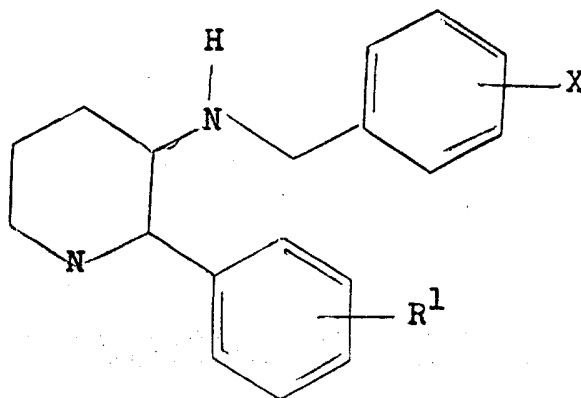
(-)-R,R-cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-fenylpiperidin

Výsledná látka se získá způsobem podle příkladu 63, vychází se z enantiomerně čistého (-)S-4-fenylazetidín-2-onu.

Teplota tání hydrochloridu je 251 °C za rozkladu.

$[\alpha]_D = -79^\circ$ ($c = 1$, methanol).

Výsledné látky z příkladů 66 až 70, které je možno připravit obdobným způsobem jako v příkladu 1, je možno vyjádřit následujícím obecným vzorcem:



Příklad 66

Trans-3-(2-chlorbenzylamino)-2-fenylpiperidin
($R_1 = H$, $X = 2 - Cl$).

Teplota tání $> 255^\circ C$ (hydrochlorid za rozkladu).

1H -NMR ($CDCl_3$): δ 7,42 - 7,02 (9H, m), 3,69 (1H, d, $J = 13,9$ Hz), 3,56 (1H, d, $J = 13,8$ Hz), 3,80 (1H, d, $J = 9,1$ Hz), 3,09 (1H, široký d, $J = 11,4$ Hz), 2,75 (1H, široký t, $J = 11,8, 2,9$ Hz), 2,62 - 2,54 (1H, m), 2,29 - 2,23 (1H, m), 1,79 - 2,23 (2H, m), 1,34 - 1,24 (1H, m).

Molekulová hmotnost pro $C_{18}H_{21}Cl$

vypočteno: 300,1392

nalezeno: 300,1387.

Příklad 67

Cis-3-benzylamino-2-(3-trifluorfenyl)piperidin
($R_1 = 3-CF_3$, $X = H$)

Teplota tání $> 270^\circ C$ (hydrochlorid za rozkladu).

1H -NMR (hydrochlorid, $MeOH-CDCl_3$): δ 8,85 (2H, široký s), 8,74 - 8,44 (2H, m), 8,21 (1H, s), 8,16 - 8,02 (4H, m), 5,97 (1H, široký s), 4,86 (1H, široký s), 4,58 (1H, t, $J = 10$ Hz), 4,46 - 4,36 (2H, m), 4,2 - 4,13 (2H, m), 3,24 - 3,08 (3H, m), 2,75 (1H, široký d, $J = 10$ Hz).

Molekulová hmotnost pro $C_{19}H_{21}N_2CF_3$

vypočteno: 296,1889

nalezeno: 296;1904.

Příklad 68

Cis-3-benzylamino-2-fenylpiperidin ($R^1 = H$, $X = H$)

Teplota tání = $250^\circ C$ (hydrochlorid za rozkladu).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 6,94 - 7,4 (10H, m), 3,89 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 3,52 (1H, d, $J = 13$ Hz), 3,32 (1H, d, $J = 13$ Hz), 3,25 (1H, široký d, $J = 12$ Hz), 2,88 (1H, d, $J = 2,5$ Hz), 2,78 (1H, široký t, $J = 12, 3$ Hz), 2,4 (1H, d, $J = 12$ Hz), 1,8 - 1,98 (1H, m), 1,6 (1H, d, $J = 12, 2,5$ Hz), 1,42 (1H, d, $J = 12$ Hz).

Příklad 69

Trans-3-(2-methoxybenzylamino)-2-fenylpiperidin ($R_1 = \text{H}$, $X = 2\text{-OMe}$)

Teplota tání $> 250^\circ\text{C}$ (hydrochlorid za rozkladu)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,29 - 7,24 (5H, m), 7,14 (1H, t, $J = 8$ Hz), 6,97 (1H, d, $J = 8$ Hz), 6,81 (1H, t, $J = 8$ Hz), 6,67 (1H, d, $J = 8$ Hz), 3,68 (1H, d, $J = 14$ Hz), 3,47 (1H, d, $J = 14$ Hz), 3,39 (3H, s), 3,38 - 3,34 (1H, m), 3,06 (1H, široký d, $J = 14$ Hz), 2,73 (1H, td, $J = 9, 3$ Hz), 2,51 (1H, td, $J = 8$ Hz, 3 Hz), 2,32 - 2,2 (1H, m), 1,76 - 1,5 (2H, m), 1,36 - 1,2 (1H, m).

Hmotové spektrum ($M^+ 298.18$).

Příklad 70

Cis-3-benzylamino-2-(4-fenylfenyl)piperidin ($R_1 = 4\text{-Ph}$, $X = \text{H}$)

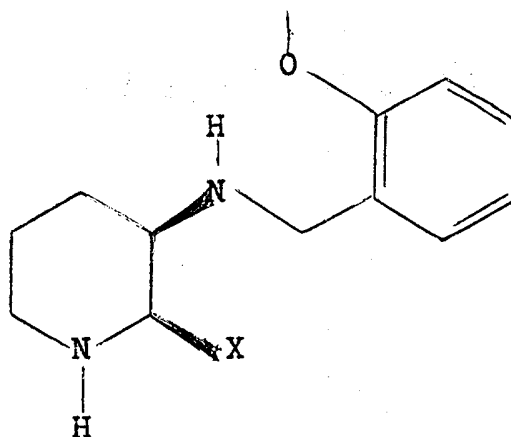
Teplota tání $> 268^\circ\text{C}$ (hydrochlorid).

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OH , hydrochlorid): δ 7,8 (4H, m), 7,59 (2H, d, $J = 5$ Hz), 7,40 (2H, t, $J = 3$ Hz), 7,38 - 7,24 (6H, m), 4,98 (1H, široký s), 3,98 (1H, široký s), 3,87 (1H, d, $J = 10$ Hz), 3,68 - 3,58 (2H, m), 3,34 - 3,22 (3H, m), 2,46 - 2,16 (3H, m), 2,01 - 1,90 (1H, m).

Molekulová hmotnost pro $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_2$

vypočteno: 342,2096 nalezeno: 342,2057.

Výsledné látky z příkladů 71 - 75, které je možno připravit obdobným způsobem jako v příkladu 1, je možno vyjádřit následujícím obecným vzorcem:



Příklad 71

Cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-(3-thienyl)-piperidin
(X = 3-thienyl)

Teplota tání $> 239^{\circ}\text{C}$ (hydrochlorid).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,25 - 7,11 (3H, m), 7,03 (1H, dd, $J = 7,3, 1,7$ Hz), 6,85 - 6,82 (2H, m), 6,73 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 3,94 (1H, široký s), 3,73 (1H, d, $J = 13,7$ Hz), 3,57 (3H, s), 3,45 (1H, d, $J = 13,7$ Hz), 3,20 (1H, široký d, $J = 10,4$ Hz), 2,82 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 2,76 (1H, dt, $J = 12,5, 3,1$ Hz), 2,11 (1H, široký d, $J = 13,4$ Hz), 1,97 - 1,84 (1H, m), 1,57 (1H, tt, $J = 13,4, 3,5$ Hz), 1,36 (1H, široký d, $J = 13,2$ Hz).

Molekulová hmotnost pro $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{OS}$

vypočteno: 302,1535 nalezeno? 302,1444.

Příklad 72

Cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-benzylpiperidin (X=benzyl)

Teplota tání $> 241^{\circ}\text{C}$ (hydrochlorid).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,37 (1H, dd, $J = 7,3, 1,6$ Hz), 7,29 - 7,2 (6H, m), 6,93 (1H, dt, $J = 7,4, 1,0$ Hz), 6,88 (1H, dd, $J = 8,2, 0,7$ Hz), 3,89 (1H, d, $J = 13,5$ Hz), 3,85 (1H, s), 3,70 (1H, d, $J = 13,5$ Hz), 3,00 - 2,89 (2H, m), 2,82 (1H, s), 2,79 (1H, d, $J = 3,6$ Hz), 2,71 - 2,67 (1H, m), 2,57 (1H, dt, $J = 10,7, 3,2$ Hz), 1,97 - 1,92 (1H, m), 1,75 - 1,63 (1H, m), 1,44 - 1,36 (2H, m).

Molekulová hmotnost pro $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}$

vypočteno: 310,2045 nalezeno: 310,2073.

Příklad 73

Cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-cyklohexylpiperidin
(X = cyklohexyl)

Teplota tání (225 °C (hydrochlorid)).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,13 - 7,31 (2H, m), 6,9 (1H, t, $J = 8$ Hz), 6,82 (1H, d, $J = 9$ Hz), 3,9 (1H, d, $J = 14$ Hz), 3,81 (3H, s), 3,6 (1H, d, $J = 15$ Hz), 3,11 (1H, široký d, $J = 9$ Hz), 2,72 (1H, široký s), 2,6 (1H, t, $J = 10$ Hz), 2,19 (1H, d, $J = 9$ Hz), 2,11 (1H, široký d, $J = 12$ Hz), 2,01 - 1,53 (1H, m), 1,38 - 1,04 (6H, m), 0,92 - 0,65 (2H, m).

Molekulová hmotnost pro $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}$

vypočteno: 302,2358 nalezeno: 302,2352.

Příklad 74

Cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-terc.butylpiperidin
(X = terc.butyl)

Teplota tání 251 °C (hydrochlorid)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,33 (1H, dd, $J = 7,3, 1,6$ Hz), 7,21 (1H, dd, $J = 7,8, 1,7$ Hz), 6,90 (1H, dt, $J = 7,4, 0,95$

Hz), 6,84 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 3,91 (1H, d, $J = 13,6$ Hz), 3,81 (3H, s), 3,55 (1H, d, $J = 13,6$ Hz), 3,13 (1H, široký d, $J = 12,1$ Hz), 2,88 (1H, široký s), 2,61 (1H, dt, $J = 12,3, 2,9$ Hz), 2,19 (1H, d, $J = 1,9$ Hz), 2,12 (1H, široký d, $J = 12,9$ Hz), 1,76 - 1,66 (1H, m), 1,35 - 1,22 (2H, m), 9,95 (9H, s).

Molekulová hmotnost pro $C_{17}H_{28}N_2O$

vypočteno: 276,2201

nalezeno: 276,2217.

Příklad 75

Cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-(3-furanyl)-piperidin
(X = 3-furanyl)

Teplota tání $> 247^{\circ}C$ (hydrochlorid).

1H -NMR ($CDCl_3$): δ 7,34 (2H, d, $J = 1,4$ Hz), 7,19 (1H, dt, $J = 7,7, 1,7$ Hz), 7,11 (1H, dd, $J = 7,3, 1,6$ Hz), 6,85 (1H, t, $J = 7,4$ Hz), 6,77 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 6,15 (1H, td, $J = 1,2$ Hz), 3,8 (2H, d, $J = 14,0$ Hz), 3,65 (3H, s), 3,54 (1H, d, $J = 13,6$ Hz), 3,14 (1H, široký d, $J = 12,7$ Hz), 2,75 (2H, dt, $J = 12,1, 3,2$ Hz), 2,09 (1H, široký d, $J = 13,6$ Hz), 1,93 - 1,83 (1H, m), 1,54 (1H, tt, $J = 13,2, 3,5$ Hz), 1,36 (1H, široký d, $J = 13,1$ Hz).

Molekulová hmotnost pro $C_{17}H_{22}N_2O_2$

vypočteno: 286,1681

nalezeno: 286,1682.

Příklad 76

Cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-fenylazacykloheptan

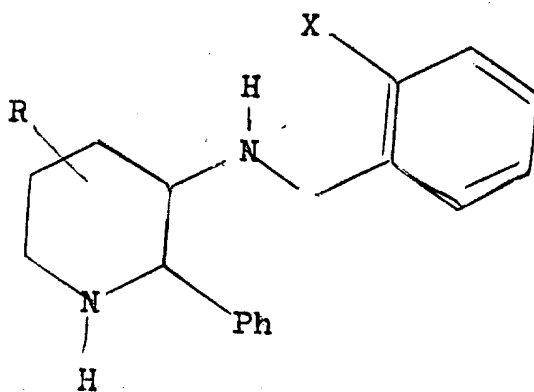
Výsledná látka byla připravena způsobem podle příkladu 63, jako výchozí látka byl užit (+)-4-fenylazetidín-2-on a ve stupni B byl užit 1-brom-4-chlorbutan místo 1-brom-3-chlorpropan. Výsledný hydrochlorid měl teplotu tání $230^{\circ}C$ za rozkladu.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,21 (m, 1H), 1,55 (m, 1H), 1,80 (m, 5H), 2,75 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 3,36 (m, 1H), 3,39 (s, 1H), 3,45 (d, 1H, $J = 13$ Hz), 3,50 (m, 1H), 6,62 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 6,76 (t, 1H, $J = 6$ Hz), 6,91 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 7,12 (m, 2H), 7,22 (m, 4H).

Molekulová hmotnost pro $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}$

vypočteno: 311,2124 nalezeno: 311,2132.

Výsledné produkty z příkladů 77 až 81 s následujícím obecným vzorcem byly připraveny způsobem podle příkladu 1.



Příklad 77

3 α -(benzylamino)-3 β -methyl-2 β -fenylpiperidin ($R = \text{CH}_3$, $C = \text{H}$)

Teplota tání = 269 °C (hydrochlorid za rozkladu).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,1 - 7,45 (m, 10H), 3,81 (dd, $J = 13$ Hz, 1H), 3,71 (s, 1H), 3,66 (dd, $J = 13$ Hz, 1H), 3,05 - 3,1 (m, 1H), 2,78 (dt, $J = 3$ a 11 Hz, 1H), 1,4 - 2,0 (m, 4H), 1,15 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 141,6, 141,1, 128,8, 128,3, 127,83, 127,81, 127,3, 126,6, 70,0, 65,9, 54,8, 47,9, 45,5, 37,1, 23,5, 18,9, 15,3.

Analýza pro $C_{19}H_{24}N_2 \cdot 2HCl \cdot 1/8H_2O$

vypočteno C 64,18, H 7,44, N 7,88 %

nalezeno C 64,12, H 7,36, N 7,85 %.

Molekulová hmotnost pro $C_{19}H_{24}N_2$

vypočteno: 280,193

nalezeno: 280,1932.

Příklad 78

3 β -(benzylamino)-3 α -methyl-2 β -fenylpiperidin (R = CH₃,
(X = H).

Teplota tání = 238 °C (hydrochlorid).

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): 7,1 - 7,4 (m, 10H), 3,64 (dd, J = 13 Hz, 1H), 3,52 (dd, J = 13 Hz, 1H), 3,50 (s, 1H), 3,13 - 3,18 (m, 1H), 2,73 (dt, J = 12, 3 Hz, 1H), 2,1 (široký d, J = 13,8 Hz, 1H), 1,45 - 1,52 (m, 1H), 1,25 - 1,4 (m, 1H), 0,93 (s, 3H).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ 142,1, 141, 129,1, 128,1, 127,9, 127,5, 127,, 126,4, 72,1, 53,3, 47,9, 45,3, 34,5, 24,7, 22,5.

Molekulová hmotnost pro $C_{19}H_{24}N_2$

vypočteno: 280,193

nalezeno: 280,1930.

Příklad 79

3 α -(2-methoxybenzylamino)-3 β -methyl-2 β -fenylpiperidin
(R = CH₃, C = OCH₃)

Teplota tání = 233 °C (hydrochlorid za rozkladu)

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): 7,15 - 7,46 (m, 7H), 6,85 (dt, J = 7, 1 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 8 Hz, 1H), 3,7 (s, 1H), 3,68 (dd, J = 13 Hz, 1H), 3,6 (s, 3H), 3,16 (m, 1H), 2,76 (dt, J = 3, 11 Hz, 1H), 1,97 (široký d, J = 11 Hz, 1H), 1,55 - 1,83 (m, 3H), 1,14 (s, 3H).

Molekulová hmotnost pro $C_{20}H_{26}N_2O$

vypočteno: 310,2046 nalezeno: 310,2038.

Příklad 80

3 β -(2-methoxybenzylamino)-3 α -methyl-2 β -fenylpiperidin
(R = CH₃, X = OCH₃)

Teplota tání = 242 °C (hydrochlorid).

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,15 - 7,4 (m, 7H), 6,91 (dt, J = 7, 1 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 8 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,63 (dd, J = 13 Hz, 1H), 3,52 (s, 1H), 3,5 (dd, J = 13 Hz, 1H), 3,13 - 3,21 (m, 1H), 2,75 (dt, J = 12, 3 Hz, 1H), 2,16 (široký d, J = 14 Hz, 1H), 1,73 - 1,91 (m, 1H), 1,48 (široký d, J = 13 Hz, 1H), 1,33 (dt, J = 14, 4 Hz, 1H), 0,93 (s, 3H).

Molekulová hmotnost pro $C_{20}H_{26}N_2O$

vypočteno: 310,2045 nalezeno: 310,2092.

Příklad 81

3 α -(2-methoxybenzylamino)-5 β -methyl-2 β -fenylpiperidin
(R = CH₃, X = OCH₃)

Teplota tání = 208 °C (rozklad).

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,22 - 7,31 (m, 5H), 7,16 (dt, J = 7, 1 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 8, 1 Hz, 1H), 6,81 (dt, J = 8, 1 Hz, 1H), 6,69 (široký d, J = 8 Hz, 1H), 3,66 (dd, J = 13, 1 Hz, 1H), 3,46 (dd, J = 13 Hz, 1H), 3,43 (s, 3H), 3,36 (d, J = 9 Hz, 1H), 2,97 (dd, J = 11, 3 Hz, 1H), 2,67 - 2,86 (m, 2H), 1,97 - 2,09 (m, 1H), 1,43 - 1,58 (m, 2H), 1,13 (d, J = 7 Hz, 3H).

Molekulová hmotnost pro $C_{20}H_{26}N_2O$

vypočteno: 310,2046 nalezeno: 310,2045.

Příklad 82

3 β -(3-thienylmethylamino)-2 β -(3-thienyl)piperidin

Výsledná látka byla připravena obdobným způsobem jako v příkladu 1.

Teplota tání = 262 °C (hydrochlorid).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,05 - 7,3 (m, 3H), 6,97 (dd, $J = 5$, 1Hz, 1H), 6,88 (m, 1H), 6,77 (dd, $J = 5$ a 1 Hz, 1H), 3,98 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 3,6 (dd, $J = 14$ Hz, 1H), 3,44 (dd, $J = 14$ Hz, 1H), 3,16 - 3,21 (m, 1H), 2,89 - 2,92 (m, 1H), 2,76 (dt, $J = 12$, 3 Hz, 1H), 1,3 - 2,1 (m, 4H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 144,1, 142, 127,5, 126,2, 125,7, 125,3, 120, 120,3, 61,2, 54,8, 45,5, 46,4, 28,7, 20,5.

Molekulová hmotnost pro $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{S}_2$

vypočteno: 278,0906 nalezeno: 278,0922.

Analýza: vypočteno C 47,86, H 5,74, N 7,97 %

nalezeno C 47,87, H 5,79, N 7,61 %.

Příklad 82-A

Výsledná látka byla připravena obdobným způsobem jako v příkladu 1.

Trans-3-benzylamino-2-fenylpiperidin ($R = X = \text{H}$)

Teplota tání = 269 °C (hydrochlorid za rozkladu).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 6,9 - 7,4 (m, 10H), 3,63 (dd, $J = 13$ Hz, 1H), 3,42 (dd, $J = 13$ Hz, 1H), 3,38 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 3,07 (bdt, $J = 11,6$ Hz, 1H), 2,14 - 2,24 (m, 1H), 1,56 - 1,8 (m, 3H), 1,2 - 1,38 (m, 1H).

Molekulová hmotnost pro $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2$

vypočteno: 266,1783 nalezeno: 266,1764.

Příklad 83

Cis-(2S,3S)-1-(4,4-bis-(4-fluorfenyl)butyl)-3-(2-methoxybenzyl)amino-2-fenylpiperidin dimesylát

Výsledná látka byla připravena obdobným způsobem jako v příkladu 2.

Teplota tání 55 až 60 °C (41 %)

$C_{35}H_{38}F_2N_2O \cdot 2CH_3SO_3H$

1H -NMR ($CDCl_3$): δ 1,20 - 1,80 (m, 4H), 1,92 - 2,20 (m, 4H), 2,40 (m, 1H), 2,46 - 2,66 (m, 2H), 3,14 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,45 (s, 1H), 3,60 - 3,82 (m, 4H), 4,32 (m, 1H), 6,60 (d, 1H), 6,78 - 6,95 (m, 5H), 7,00 (d, 1H), 7,06 - 7,24 (m, 5H), 7,26 - 7,42 (m, 5H).

Hmotové spektrum (m/e, %): 540 (5, M+), 364 (100), 314 (15), 148 (53), 121 (87), 91 (90).

Příklad 84

Cis-(2S,3S)-3-(2-methoxybenzyl)amino-2-fenyl-1-[4-(thiofen-2-yl)but-1-yl]

Výsledná látka byla připravena obdobným způsobem jako v příkladu 2.

$C_{27}H_{34}N_2OS$, olej

1H -NMR ($CDCl_3$): δ 1,32 - 1,60 (m, 6H), 2,8 - 2,9 (m, 1H), 1,96 - 2,3 (m, 4H), 2,50 - 2,72 (m, 4H), 3,16 - 3,38 (m, 3H), 3,40 (s, 3H), 3,65 - 3,80 (m, 1H), 6,59 - 6,76 (m, 3H), 6,81 - 6,88 (m, 2H), 7,02 - 7,12 (m, 2H), 7,20 - 7,38 (m, 5H).

Hmotové spektrum (m/e, %): 434 (60, M+), 271 (31), 258 (100), 121 (32), 91 (35).

Výsledné produkty z příkladů 85 až 89 byly připraveny způsobem podle příkladu 1.

Příklad 85

Cis-3-(5-chlor-2-methoxybenzyl)amino-2-(3-fluorfenyl)-piperidin dimesylát

$C_{19}H_{22}ClFN_2O \cdot 2CH_3SO_3H$, hygroskopická pevná látka (34 %).

1H -NMR ($CDCl_3$): δ 1,40 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,78 (s, 2H), 1,87 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 2,79 (m, 2H), 3,25 (m, 1H), 3,36 (d, 1H), 3,51 (s, 3H), 3,62 (d, 1H), 3,87 (d, 1H, $J = 2$ Hz), 6,61 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 6,89 - 7,12 (m, 5H), 7,22 - 7,31 (m, 1H).

Hmotové spektrum FAB (m/e), (%): 349 (100, M+), 351 (35), 178 (25), 155 (29), 119 (31).

Příklad 86

Cis-3-(2,5-dimethoxybenzyl)amino-2-(3-methoxyfenyl)-piperidin dihydrochlorid

$C_{21}H_{28}N_2O_3 \cdot 2HCl$

Teplota tání = 235 - 237 °C, výtěžek 6 %.

1H -NMR ($CDCl_3$, volná base): δ 1,42 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,83 - 2,20 (m, 4H), 2,72 - 2,87 (m, 2H), 3,27 (m, 1H), 3,40 (d, 1H), 3,43 (s, 3H), 3,65 (d, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,86 (d, 1H), 6,58 - 6,70 (m, 2H), 6,73 - 6,88 (m, 3H), 7,18 - 7,28 (m, 2H).

Hmotové spektrum FAB (m/e, α): 357 (100, M+), 190 (18), 151 (26), 119 (29).

Příklad 87

Cis-3-(2,5-dimethoxybenzyl)amino-1-ethyl-2-(3-fluor-fenyl)piperidin dimesylát

$C_{22}H_{29}FN_2O_2 \cdot 2CH_3SO_3H$, olej.

1H -NMR- $(CDCl_3)$, volná base): δ 0,97 (t, 3H), 1,5 (m, 2H), 1,86 - 2,15 (m, 5H), 2,55 - 2,70 (m, 2H), 3,23 (m, 1H), 3,32 (s, 1H), 3,40 (d, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,68 (d, 1H), 3,70 (s, 3H), 6,58 - 6,70 (m, 3H), 6,93 (m, 1H), 7,10 (dd, 2H), 7,25 (m, 1H).

Hmotové spektrum FAB (m/e) (%): 373 (100, M+), 359 (10), 206 (46).

Příklad 88

Cis-3-(5-chlor-2-methoxybenzyl)amino-2-(3-methoxy-fenyl)piperidin dihydrochlorid

$C_{20}H_{25}ClN_2O_2 \cdot 2HCl$

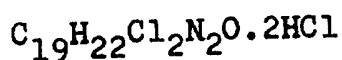
Teplota tání = 256 - 259 °C, výtěžek 25 %.

1H -NMR $(CDCl_3)$, volná base): δ 1,40 (m, 1H), 1,58 (m, 1H), 1,80 - 2,15 (m, 4H), 2,78 (m, 2H), 3,25 (m, 1H), 3,32 (d, 1H), 3,46 (s, 3H), 3,63 (d, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,85 (d, 1H), 6,58 (d, 1H), 6,75 - 6,88 (m, 3H), 6,95 (d, 1H), 7,08 (dd, 1H), 7,20 (t, 1H).

^{13}C -NMR $(CDCl_3)$, volná base): δ 20,1, 28,2, 46,1, 47,6, 54,7, 55,0, 55,1, 63,9, 110,8, 111,1, 112,8, 118,5, 124,8, 127,2, 129,13, 129,18, 130,2, 143,9, 156,0, 159,6.

Příklad 89

Cis-3-(5-chlor-2-methoxybenzyl)amino-2-(3-chlorfenyl)-piperidin dihydrochlorid



Teplota tání: 270 - 273 °C, výtěžek: 6 %.

^1H -NMR (DMSO- d_6 , hydrochlorid): δ 1,39 - 1,65 (m, 3H), 1,87 (m, 4H), 2,13 (d, 1H), 2,77 (t, 2H), 3,21 - 3,66 (m, 6H), 3,84 (s, 1H), 6,60 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 6,94 (d, 1H, $J = 2,6$ Hz), 7,07 - 7,27 (m, 5H).

Příklad 90

(+)-(2S,3S)-3-amino-2-fenylpiperidin

Do baňky se vloží 10 g 10% paladia na aktivním uhlí, 100 ml methanolu, 150 ml ethanolu, 3,5 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové a 5 g hydrochloridu výsledné látky z příkladu 64. Směs se protřepává ve vodíkové atmosféře při tlaku 0,03 MPa, po protřepávání přes noc se k systému přidá ještě 5 g katalyzátoru a směs se protřepává v atmosféře vodíku ještě 3 dny. Pak se směs zředí vodou, zfiltruje se přes infusoriovou hlinku (Celite) a hlinka se propláchně vodou. Filtrát se odpaří k odstranění většiny alkoholu, zbývající kapalina se extrahuje chloroformem a chloroformové extrakty se vysuší síranem sodným a odpaří, čímž se získá 2,16 g výsledného produktu.

$[\alpha]_D$ (hydrochlorid) = + 62,8° ($C = 0,46$, MeOH).

^1H -NMR (CDCl_3): δ 1,68 (m, 4H), 2,72 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 3,16 (m, 1H), 3,80 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 7,24 (m, 5H).

Molekulová hmotnost pro $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2$:

vypočteno: 176,1310 nalezeno: 176,1309.

Analýza pro $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2 \cdot 2\text{HCl} \cdot 1/3\text{H}_2\text{O}$

vypočteno C 51,78, H 7,36, N 10,98 %

nalezeno C 51,46, H 7,27, N 10,77 %.

Příklad 91

(+)-(2S,3S)-3-(2,5-dimethoxybenzyl)amino-2-fenylpiperidin

V atmosféře dusíku se do baňky s okrouhlým dnem vloží 600 mg, 3,4 mmol (+)-(2S,3S)-3-amino-2-fenylpiperidinu, 8 ml kyseliny octové a 622 mg, 3,7 mmol 2,5-dimethoxybenzaldehydu a směs se 30 minut míchá. K systému se přidá 1,58 g, 7,5 mmol triacetoxyborohydridusodíku a směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Pak se směs odpaří, zahuštěná směs se alkalizuje 1M vodným roztokem hydroxidu sodného a pak se extrahuje methylenchloridem. Methylenchloridový extrakt se promyje vodou a pak se extrahuje 1M vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové. Tento další extrakt se alkalizuje 1M vodným roztokem hydroxidu sodného a opět se extrahuje methylenchloridem. Methylenchloridové extrakty se vysuší síranem sodným a odpaří na 528 mg bezbarvého oleje, který se rozpustí v methylenchloridu a k roztoku se přidá ether, nasycený chlorovodíkem. Výsledná bílá pevná látka se odfiltruje a míchá v isopropanolu 2 hodiny při teplotě 60 °C. Filtrací se získá 414 mg výsledného produktu ve formě hydrochloridu. Ještě 400 mg téže látky se získá extrakcí počáteční alkalické vrstvy dalším podílem methylenchloridu, extrakt se znovu vysuší síranem sodným a odpaří.

$[\alpha]_D^{25}$ (hydrochlorid) = + 60,5° (c = 0,58, CH₃OH)

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,38 (m, 1H), 1,58 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 2,13 (m, 1H), 2,78 (m, 2H), 3,25 (m, 1H), 3,36 (d, 1H, J = 18 Hz), 3,44 (s, 3H), 3,62 (d, 1H, J = 18 Hz), 3,72 (s, 3H), 3,88 (d, 1H, J = 3 Hz), 6,62 (m, 3H), 7,24 (m, 5H).

Hmotové spektrum m/e 326.

Analýza pro C₂₀H₂₆N₂O₂·2HCl·0,25H₂O

vypočteno C 59,48, H 7,11, N 6,93 %

nalezeno C 59,33, H 6,91, N 7,23 %.

Příklad 92

3-(2-methoxy-5-methylbenzyl)amino-2-fenylpiperidin

A. 3-(2-methoxy-5-methylbenzyl)amino-2-fenylpyridin

V atmosféře dusíku se do baňky s okrouhlým dnem vloží 1,5 g, 10 mmol 2-methoxy-5-methylbenzaldehydu a 22 ml kyseliny octové. Pak se k systému, chlazenému na ledové lázni přidá 3,6 g, 17 mmol triacetoxyborohydridu sodného po malých podílech. Směs se míchá přes noc při teplotě místnosti, pak se odpaří a odparek se dělí mezi vodný roztok hydroxidu sodného a dichlormethan. Vrstvy se oddělí, vodná fáze se extrahuje dichlormethanem, organické frakce se spojí, vysuší síranem sodným a odpaří na 2,5 g hnědého oleje. Tento surový produkt se čistí rychlou chromatografií na sloupci při použití směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 5 : 1 jako elučního činidla, čímž se získá 1,65 g výsledného produktu ve formě žlutého oleje.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2,22 (s, 1H), 3,72 (s, 3H), 4,24 (d, 2H, $J = 4$ Hz), 4,73 (široký t, 1H), 6,70 (d, 1H, $J = 5$ Hz), 7,0 (m, 4H), 7,33 (m, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,59 (d, 2H, $J = 4$ Hz), 7,99 (d, 1H, $J = 1$ Hz).

B. 3-(2-methoxy-5-methylbenzyl)amino-2-fenylpiperidin

Do baňky se vloží 700 mg, 1,97 mmol výsledného produktu z příkladu 92A, 32 ml ethanolu, 118 μl , 2,07 mmol kyseliny octové a 30 mg oxidu platičitého. Směs se protřepává pod vodíkem při tlaku 0,03 MPa přibližně 30 hodin. V průběhu této doby se k systému přidá ještě 270 mg oxidu platičitého a přibližně 18 ml kyseliny octové. Pak se reakční směs zfiltruje přes infusoriovou hlinku (Celit), filtrační koláč se promyje ethanolem a filtrát se odpaří. Odparek se dělí mezi dichlormethan a 1M vodný roztok hydroxidu sodného. Vrstvy se oddělí a vodná fáze se extrahuje

dichlormethanem. Organické frakce se spojí, vysuší síranem sodným a odpaří na 540 mg žlutého oleje. Tento olej se dělí mezi dichlormethan a 1M vodný roztok kyseliny chlorovodíkové, vrstvy se oddělí a organická fáze se extrahuje 1M kyselinou chlorovodíkovou. Vodné extrakty se spojí, promyjí se dichlormethanem a alkalizují 1M vodným roztokem hydroxidu sodného. Vodný roztok se extrahuje dichlormethanem, extrakty se vysuší síranem sodným a odpaří. Výsledný olej se čistí rychlou chromatografií na sloupci při použití 4,5 až 5 % methanolu v chloroformu jako elučního činidla, čímž se získá 110 mg výsledné látky, která má po převedení na hydrochlorid teplotu tání 245 až 247 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,30 - 1,42 (m, 1H), 1,48 - 1,98 (m, 2H), 2,04 - 2,16 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,68 - 2,70 (m, 2H), 3,18 - 3,30 (m, 1H), 3,35 (d, 1H, $J = 12$ Hz), 3,40 (s, 3H), 3,58 (d, 1H, $J = 12$ Hz), 3,85 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 6,53 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 6,71 (d, 1H, $J = 2$ Hz), 6,88 (dd, 1H, $J = 4,1$ Hz), 7,14 - 7,26 (m, 5H).

Molekulová hmotnost pro $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}$:

vypočteno: 310,2041 nalezeno: 310,2024.

Analýza pro $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot 1,2\text{H}_2\text{O}$

vypočteno C 59,31, H 7,56, N 6,92 %

nalezeno C 59,31, H 7,40, N 6,85 %.

Příklad 93

(2S,3S)-1-(3-kyanprop-1-yl)-3-(2-methoxybenzyl)amino-
-2-fenylpiperidin

Výsledná látka byla získána způsobem podle příkladu 2 s tím rozdílem, že allylbromid byl nahrazen 4-brombutyronitrilem.

Teplota tání je 63 - 67 °C za rozkladu.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,40 (m, 2H), 1,80 (m, 6H), 2,12 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,52 (m, 2H), 3,08 (m, 1H), 3,21 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 3,34 (d, 1H, $J = 13$ Hz), 3,40 (s, 3H), 3,60 (d, 1H, $J = 13$ Hz), 6,58 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 6,68 (t, 1H, $J = 6$ Hz), 6,78 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 7,02 (t, 1H, $J = 9$ Hz), 7,20 (m, 5H),

Hmotové spektrum m/e 363.

Příklad 94

(2S,3S)-1-(4-aminobut-1-yl)-3-(2-methoxybenzyl)amino-
-2-fenylpiperidin

1,9 g sloučeniny z příkladu 93 se rozpustí v baňce v 10 ml kyseliny octové. K systému se přidá 1,9 g 5% platiny na aktivním uhlí (60 % vody) a směs se protřepává ve vodíkové atmosféře pod tlakem 0,03 MPa celkem 4 hodiny. Pak se směs zředí ethanolem, zfiltruje se přes infusoriovou hlinku (Celit) a filtrát se odpaří. K odparku se přidává vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného až do pH 8 a pak se směs extrahuje chloroformem. Chloroformové extrakty se vysuší síranem sodným a odpaří, čímž se získá 1,6 g výsledné látky ve formě oleje.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,50 (m, 8H), 2,02 (m, 3H), 2,52 (m, 3H), 3,18 (m, 1H), 3,26 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 3,32 (d, 1H, $J = 15$ Hz), 3,43 (s, 3H), 3,64 (d, 1H, $J = 15$ Hz), 4,77 (široký s, 2H), 6,60 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 6,71 (t, 1H), 6,82 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 7,07 (t, 1H, $J = 9$ Hz), 7,26 (m, 5H).

Hmotové spektrum: m/e 367.

Příklad 95

(2S,3S)-3-(2-methoxybenzyl)amino-1-[4-(2-naftamidobut-1-yl)]-2-fenylpiperidin

V atmosféře dusíku se do baňky s okrouhlým dnem vloží 100 mg, 0,27 mmol výsledné látky z příkladu 94 a 0,5 ml methylenchloridu a systém se zchladí na ledové lázni. Pak se přidá ještě 38 μ l, 0,27 mmol 2-naftoylchloridu a směs se 20 minut míchá. Pak se směs vlije do nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a směs se extrahuje chloroformem. Chloroformové extrakty se vysuší síranem sodným a odpaří na 150 mg oleje. Tento surový produkt se čistí rychlou chromatografií na sloupci 6 g silikagelu při použití směsi methanolu a chloroformu v poměru 1 : 10, čímž se získá 71 mg výsledného produktu, který se převede na hydrochlorid s teplotou tání 105 až 107 °C za rozkladu.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,50 (m, 6H), 1,70 (m, 2H), 2,04 (m, 3H), 2,60 (m, 2H), 3,22 (m, 1H), 3,30 (d, 1H, $J = 1\text{Hz}$), 3,40 (m, 5H), 3,68 (d, 1H, $J = 15\text{ Hz}$), 6,28 (široký s, 1H), 6,61 (d, 1H, $J = 9\text{ Hz}$), 6,72 (t, 1H, $J = 6\text{ Hz}$), 6,84 (d, 1H, $J = 6\text{ Hz}$), 7,08 (t, 1H, $J = 9\text{ Hz}$), 7,26 (m, 5H), 7,52 (m, 2H), 7,82 (m, 4H), 8,22 (s, 1H).

Hmotové spektrum m/e 521.

Příklad 96

(2S,3S)-3-(2-(methoxybenzyl)amino-1-[(N-naft-2-ylmethyl)-4-aminobut-1-yl])-2-fenylpiperidin

Na sloučeninu z příkladu 95 se působí borandimethylsulfidem za podmínek, uvedených v příkladu 1B, čímž se získá výsledný produkt.

Příklad 97

(2RS,3RS)-1-(5-karbethoxypent-1-yl)-3-(2-methoxybenzyl)-amino-2-fenylpiperidin

Výsledný produkt se připraví způsobem podle příkladu 2, přičemž allylbromid se nahradí ethyl 6-bromhexanoátem.

Teplota tání: 80 až 95 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,12 (m, 5H), 1,42 (m, 6H), 1,72 (m, 1H), 1,98 (m, 3H), 2,16 (t, 2H, $J = 7$ Hz), 2,46 (m, 1H), 2,54 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 3,23 (m, 1H, $J = 3$ Hz), 3,30 (d, 1H, $J = 15$ Hz), 3,41 (s, 3H), 3,60 (d, 1H, $J = 15$ Hz), 4,02 (q, 2H, $J = 6$ Hz), 6,58 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 6,78 (t, 1H, $J = 6$ Hz), 6,80 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 7,04 (t, 1H, $J = 9$ Hz), 7,22 (m, 5H).

Hmotové spektrum m/e 438.

Příklad 98

(2RS,3RS)-1-(6-hydroxyhex-1-yl)-3-(2-methoxybenzyl)-amino-2-fenylpiperidin

V atmosféře dusíku se vloží do baňky s okrouhlým dnem 95 mg, 0,22 mmol produktu z příkladu 97 a 1 ml THF. Systém se zchladí na lázni s ledem a acetonem, přidá se 0,44 ml, 0,44 mmol 1M lithiualuminiumhydridu v etheru a směs se míchá 10 minut. Lázeň se odstraní, směs se míchá 20 minut při teplotě místnosti a pak se znovu uloží do lázně. K systému se opatrně přidá 0,4 ml 2M vodného hydroxidu sodného a směs se míchá ještě 20 minut při teplotě místnosti. K systému se přidá síran sodný, směs se ještě 30 minut míchá, pevný podíl se odfiltruje za odsávání a filtrát se odpaří. Surový materiál se čistí rychlou chromatografií na 5 g silikagelu při použití směsi methanolu a chloroformu v poměru 3 : 47, čímž se získá 49 mg produktu.

Teplota tání hydrochloridu je 67 - 68 °C za rozkladu.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,18 (m, 4H), 1,42 (m, 4H), 1,72 (m, 1H), 2,00 (m, 5H), 2,50 (m, 2H), 3,16 (m, 1H), 3,23 (d, 1H; $J = 3$ Hz), 3,30 (d, 1H, $J = 15$ Hz), 3,41 (s, 3H), 3,52 (t, 2H, $J = 6$ Hz), 3,62 (d, 1H, $J = 15$ Hz), 6,58 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 6,69 (t, 1H, $J = 6$ Hz), 6,81 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 7,05 (t, 1H, $J = 9$ Hz), 7,22 (m, 5H).

Hmotové spektrum: m/e 396.

Příklad 99

(2S,3S)-1-(5-kerboxypentyl)-3-(2-methoxybenzyl)amino-2-fenylpiperidin

(2S,3S)-1-(5-karboethoxypentyl)-3-(2-methoxybenzyl)-amino-2-fenylpiperidin se připraví způsobem podle příkladu 97 při použití jediného enanciomeru (2S,3S)-3-(2-methoxybenzyl)-amino-2-fenylpiperidinu místo odpovídajícího racemátu. Do baňky s okrouhlým dnem se vloží 250 mg tohoto esteru a 8 ml 4M vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové. Reakční směs se zahřívá 2 hodiny na 60 °C a pak se odpaří. Surový produkt se rozetře nejprve s etherem a pak se směsí isopropanolu a etheru, čímž se získá výsledná látka ve formě hydrochloridu.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1,14 (m, 2H), 1,40 (m, 2H), 1,78 (m, 3H), 2,36 (m, 10H), 3,00 (m, 1H), 3,80 (m, 4H), 4,22 (m, 1H), 6,98 (m, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,60 (m, 3H), 7,92 (m, 2H).

Molekulová hmotnost: pro $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_3$:

Vypočteno: 410,2569 nalezeno: 410,2546.

Příklad 100

(2S,3S)-3-(2-methoxybenzyl)amino-1-(n-methyl-5-karboxamidopent-1-yl)-2-fenylpiperidin

V atmosféře dusíku se do baňky s okrouhlým dnem uloží 75 mg, 0,17 mmol výsledného produktu z příkladu 99 a 0,5 ml THF. K míchané suspenzi se přidá 47 μ l, 0,34 mmol triethylaminu a 54 mg, 0,34 mmol N,N-karbo-nyldiimidazolu. Reakční směs se míchá 30 minut a pak se zahustí. K systému se přidá 0,25 ml 40% methylaminu ve vodě. Reakční směs se míchá 30 minut a pak se vlije do směsi nasyceného vodného hydrogenuhličitanu sodného a chloroformu. Směs se extrahuje chloroformem, chloroformové extrakty se vysuší síranem sodným a odpaří. Surový produkt se čistí rychlou chromatografií na sloupci 5 g silikagelu při použití směsi methanolu a chloroformu v poměru 1 : 9 jako elučního činidla, čímž se získá 36 mg výsledného produktu ve formě oleje.

$^1\text{H-NMR}$: δ 1,14 (m, 2H), 1,48 (m, 6H), 1,82 (m, 1H), 2,04 (m, 5H), 2,32 (m, 2H), 2,72 (d, 3H, $J = 5$ Hz), 3,18 (m, 1H), 3,27 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 3,32 (d, 1H, $J = 15$ Hz), 3,44 (s, 3H), 3,66 (d, 1H, $J = 15$ Hz), 6,61 (1d, 1H, $J = 9$ Hz), 6,72 (t, 1H, $J = 6$ Hz), 6,83 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 7,08 (t, 1H, $J = 9$ Hz), 7,24 (m, 5H).

Hmotové spektrum: m/e 423.

Příklad 101

(2S,3S)-1-[4-(4-fluorfenyl)-4-oxobut-1-yl]-3-(2-methoxybenzyl)amino-2-fenylpiperidin

Tuto látku je možno získat způsobem podle příkladu 2 tak, že se allylbromid nahradí 4-jodbutyl-4-fluorfenylketonem.

Teplota tání je 59 až 60 $^{\circ}\text{C}$ za rozkladu.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,46 (m, 2H), 1,96 (m, 6H), 2,58 (m, 2H), 2,84 (m, 2H), 3,24 (m, 1H), 3,30 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 3,38 (d, 1H, $J = 16$ Hz), 3,44 (s, 3H), 3,68 (d, 1H, $J = 16$ Hz), 6,62 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 6,72 (t, 1H, $J = 6$ Hz),

6,84 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 7,08 (m, 3H), 7,27 (m, 5H),
7,92 (m, 2H).

Molekulová hmotnost pro $C_{29}H_{33}N_2O_2F$

vypočteno: 460,2532 nalezeno: 460,2528.

Příklad 102

(2S,3S)-1-[4-(4-fluorfenyl)-4-hydroxybut-1-yl]-3-(2-ethoxybenzyl)amino-2-fenylpiperidin

V atmosféře dusíku se do baňky s okrouhlým dnem vloží 569 mg, 1,24 mmol výsledného produktu z příkladu 101 a 2,5 ml methanolu a systém se zchladí na ledové lázni. K systému se přidá ve dvou podílech 47 mg, 1,24 mmol borohydridu sodíku. Směs se 30 minut míchá, pak se přidá 12 mg borohydricu sodíku a směs se míchá ještě 30 minut. Pak se přidá 0,5 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhlčitanu sodného. Směs se zředí chloroformem, nechá se zteplat na teplotu místnosti a vlije se do směsi chloroformu a nasyceného vodného hydrogenuhlčitanu sodného. Směs se extrahuje chloroformem, extrakty se vysuší síranem sodným a odpaří na 500 mg oleje, který se čistí rychlou chromatografií na 20 g silikagelu při použití směsi methanolu a chloroformu v poměru 1 : 19, čímž se získá 295 mg produktu, který se převede na svou sůl s kyselinou methansulfonovou.

1H -NMR ($CDCl_3$): δ 1,50 (m, 4H), 1,94 (m, 6H), 2,40, 2,55 (2m, 1H), 2,72 (m, 1H), 2,98 (3,40 (2m, 3H), 3,52 (s, 3H), 3,66 (m, 1H), 4,57, 4,71 (2m, 1H), 6,62 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 6,70 (m, 1H), 6,94 (m, 3H), 7,08 (m, 1H), 7,28 (m, 6H), 7,46 (m, 1H).

Molekulová hmotnost pro $C_{29}H_{35}N_2O_2F$

vypočteno: 462,2678 nalezeno: 462,2688.

Příklad 103

(2S,3S)-1-(5,6-dimethylmethylenedioxyhex-1-yl)-3-(2-methoxybenzyl)amino-2-fenylpiperidin

Výsledný produkt se připraví způsobem podle příkladu 2 tak, že se allylbromid nahradí 5,6-dimethylenedioxy-1-methylsulfonyloxyhexanem.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,34 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,44 (m, 4H), 1,76 (m, 2H), 2,00 (m, 3H), 2,50 (m, 2H), 3,17 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 3,32 (d, 1H, $J = 15$ Hz), 3,44 (s, 3H), 3,48 (m, 2H), 3,60 (m, 1H), 3,98 (m, 4H), 6,58 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 6,70 (t, 1H, $J = 6$ Hz), 6,80 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 7,05 (t, 1H, $J = 9$ Hz), 7,24 (m, 5H).

Příklad 104

(2S,3S)-1-(5,6-dihydroxyhex-1-yl)-3-(2-methoxybenzyl)amino-2-fenylpiperidin

Do baňky s okrouhlým dnem se vloží 3,2 g produktu z příkladu 103 a 100 ml směsi methanolu a dichlormethanu v poměru 1 : 1. K systému se přidá 50 ml dichlormethanu, nasyceného chlorovodíkem a reakční směs se nechá stát 3 hodiny při teplotě místnosti a pak se odpaří. Odparek se rozpustí v horkém isopropanolu a přidá se ether. Rozpouštědlo se slije od vzniklé pryže a odloží. Pryžovitý produkt se rozetře se směsí horkého isopropanolu a etheru. Z výsledného pryžovitého produktu se získá 630 mg pevné látky. Matečný louh se odpaří a olejovitý produkt se rozetře se směsí horkého isopropanolu a etheru za vzniku 850 mg pevné látky. Oba produkty se smísí na 2 hodiny v 50 ml etheru a pak se rozpouštědlo odstraní pipetou. Pevný podíl se pak dále čistí dělením mezi dichlormethanem s 1M vodným hydroxidem sodným, vodná fáze se extrahuje dichlormethanem, vysuší síranem sodným a

odpaří, načež se odparek rozpustí v dichlormethanu a přidá se etherový roztok kyseliny chlorovodíkové. Tímto způsobem se získá 710 mg hydrochloridu výsledného produktu jako velmi hygroskopická bělavá pevná látka.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,34 (m, 8H), 1,80 (m, 1H), 2,08 (m, 3H), 2,54 (m, 4H), 3,20 (m, 1H), 3,34 (m, 2H), 3,44 (s, 3H), 3,56 (m, 1H), 3,66 (d, 1H, $J = 12$ Hz), 6,60 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 6,74 (t, 1H, $J = 6$ Hz), 6,84 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 7,09 (t, 1H, $J = 9$ Hz), 7,26 (m, 5H).

Molekulová hmotnost pro $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_3$

vypočteno: 412,2726 nalezeno: 412,2699.

Výsledné produkty z příkladů 105 a 106 byly získány způsobem podle příkladu 1.

Příklad 105

(2RS,3RS,5SR)-3-(2-methoxybenzylamino)-5-methyl-2-fenylpiperidin

Teplota tání = 179 - 181 °C (hydrochlorid za rozkladu).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,20 (m, 6H), 7,00 (d, 1H, $J = 7$ Hz), 6,76 (t, 1H, $J = 7$ Hz), 6,66 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 3,97 (d, 1H, $J = 2$ Hz), 3,64 (d, 1H, $J = 12$ Hz), 3,51 (d, 1H, $J = 12$ Hz), 3,48 (s, 3H), 2,84 (m, 3H), 1,78 (m, 3H), 1,13 (d, 3H, $J = 7$ Hz).

Molekulová hmotnost pro $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}$

vypočteno: 310,2045 nalezeno: 310,2101.

Příklad 106

(2RS,3RS,5RS)-3-(2-methoxybenzylamino)-5-methyl-2-fenylpiperidin

Teplota tání = 248 - 249 °C (hydrochlorid za rozkladu).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,18 (m, 5H), 7,07 (t, 1H, $J = 7$ Hz), 6,90 (d, 1H, $J = 7$ Hz), 6,72 (t, 1H, $J = 7$ Hz), 6,60 (d, 1H, $J = 7$ Hz), 3,77 (d, 1H, $J = 2$ Hz), 3,60 (d, 1H, $J = 12$ Hz), 3,38 (s, 3H), 3,34 (s, 1H, $J = 12$ Hz), 3,14 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,32 (t, 1H, $J = 10$ Hz), 2,02 (m, 2H), 1,18 (m, 1H), 0,81 (d, 3H, $J = 6$ Hz),

Molekulová hmotnost pro $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}$

vypočteno: 310,2045 nalezeno: 310,2076.

Analýza pro $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot 2/3\text{H}_2\text{O}$

vypočteno C 60,75, H 7,47, N 7,09 %

nalezeno C 60,78, H 7,32, N 6,84 %.

Příklad 107

Cis-3-(2,5-dimethoxybenzylamino)-1-[4-(4-fluorfenyl)-4-oxobut-1-yl]-2-fenylpiperidin

Výsledná látka se připraví způsobem podle příkladu 101.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,38 (m, 2H), 1,86 (m, 6H), 2,50 (m, 2H), 1,86 (m, 6H), 2,50 (m, 2H), 2,74 (m, 2H), 3,16 (s, 1H), 3,26 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,54 (m, 4H), 6,50 (m, 3H), 7,00 (m, 2H), 7,16 (m, 5H), 7,82 (m, 2H).

Molekulová hmotnost pro $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{FO}_3$

vypočteno: 490,2629 nalezeno: 490,2633.

Analýza pro $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_3\text{F} \cdot 2\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H} \cdot 4,75\text{H}_2\text{O}$

vypočteno C 50,01, H 6,88, N 3,64 %

nalezeno C 49,93, H 6,52, N 3,56 %.

Příklad 108

Cis-3-(4,5-difluor-2-methoxybenzylamino)-2-fenylpiperidin

Výsledná látka se připraví způsobem podle příkladu 91.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,30 (m, 1H), 1,62 (m, 2H), 1,96 (m, 1H), 2,68 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,44 (d, 1H, $J = 14$ Hz), 3,82 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 6,38 (dd, 1H, $J = 6, 12$ Hz), 6,66 (dd, 1H, $J = 8, 10$ Hz), 7,16 (m, 5H).

Molekulová hmotnost pro $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{F}_2\text{O}$

vypočteno: 332,1697 nalezeno: 332,1698.

Analýza pro $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{OF}_2 \cdot 2\text{HCl} \cdot 0,85\text{H}_2\text{O}$

vypočteno C 54,25, H 6,15, N 6,66 %

nalezeno C 54,26, H 5,84, N 6,94 %.

Příklad 109

Cis-3-(2-chlor-4-fluorbenzylamino)-2-fenylpiperidin

Výsledná látka se připraví způsobem podle příkladu 91.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,44 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 2,78 (m, 2H), 3,24 (m, 1H), 3,40 (d, 1H, $J = 12$ Hz), 3,58 (d, 1H, $J = 12$ Hz), 3,88 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 6,75 (m, 1H), 6,92 (m, 2H), 7,26 (m, 5H).

Molekulová hmotnost pro $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2^{35}\text{ClF}$

vypočteno: 318,1294 nalezeno: 318,1280.

Příklad 110

Cis-3-(2-ethoxybenzylamino)-2-fenylpiperidin

Výsledná látka se připraví způsobem podle příkladu 91.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,10 (t, 3H, $J = 5$ Hz), 1,40 (m, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 2,80 (m, 2H), 3,27 (m, 1H), 3,38 (d, 1H, $J = 15$ Hz), 3,69 (m, 3H), 3,86 (d, 1H, $J = 2$ Hz), 6,64 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 6,78 (t, 1H, $J = 6$ Hz), 6,94 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 7,12 (t, 1H, $J = 8$ Hz), 7,24 (m, 5H).

Molekulová hmot.: pro $C_{20}H_{26}N_2O$

vypočteno: 310,2041, nalezeno: 310,2045.

Příklad 111

Cis-3-(2-hydroxybenzylamino)-2-fenylpiperidin

Výsledná látka se připraví způsobem podle příkladu 91.

1H -NMR ($CDCl_3$): δ 1,62 (m, 3H), 2,10 (m, 1H), 2,79 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 3,48 (s, 2H), 3,82 (d, 1H, $J = 2$ Hz), 6,72 (m, 3H), 7,08 (m, 1H), 7,36 (m, 5H).

Molekulová hmot.: pro $C_{18}H_{22}N_2O$

vypočteno: 282,1732

nalezeno: 282,1724.

Analýza pro $C_{18}H_{22}N_2O \cdot 2HCl \cdot 2H_2O$

vypočteno C 55,26, H 7,20, N 7,16 %

nalezeno C 55,13, H 7,12, N 6,84 %.

Příklad 112

Cis-3-(3,5-difluor-2-methoxybenzylamino)-2-fenylpiperidin

Výsledná látka se připraví způsobem podle příkladu 91.

1H -NMR ($CDCl_3$): δ 1,45 (m, 1H), 1,64 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 2,80 (m, 2H), 3,24 (m, 1H), 3,44 (d, 1H, $J = 15$ Hz), 3,54 (d, 1H, $J = 15$ Hz), 3,68 (s, 3H), 3,90 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 6,57 (dd, 1H, $J = 8, 9$ Hz), 6,69 (dd, 1H, $J = 9, 12$ Hz), 7,28 (m, 5H).

Molekulová hmotnost pro $C_{19}H_{22}N_2OF_2$

vypočteno: 332,1698

nalezeno: 332,1700.

Analýza pro $C_{19}H_{22}N_2OF_2 \cdot 2HCl$

vypočteno C 56,30, H 5,97, N 6,92 %

nalezeno C 56,17, H 5,84, N 6,59 %.

Příklad 113

Cis-3-(2-chlor-6-fluorbenzylamino)-2-fenylpiperidin

Výsledná látka se připraví způsobem podle příkladu 91.

1H -NMR ($CDCl_3$): δ 1,40 (m, 1H), 1,66 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 2,78 (m, 2H), 3,26 (m, 1H), 3,68 (d, 2H, $J = 18$ Hz), 3,72 (d, 1H, $J = 18$ Hz), 6,82 (m, 1H), 7,04 (m, 2H), 7,22 (m, 5H).

Analýza pro $C_{18}H_{20}N_2ClF \cdot 2HCl \cdot 2/3H_2O$

vypočteno C 53,56, H 5,83, N 6,95 %

nalezeno C 53,63, H 5,53, N 6,83 %.

Příklad 114

(2S,3S)-3-(5-chlor-2-methoxybenzylamino)-2-fenylpiperidin

Výsledná látka se připraví způsobem podle příkladu 91.

Teplota tání = 275 - 277 °C (hydrochlorid).

1H -NMR ($CDCl_3$): δ 1,40 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 2,79 (m, 2H), 3,26 (m, 1H), 3,36 (d, 1H, $J = 15$ Hz), 3,45 (s, 3H), 3,60 (d, 1H, $J = 15$ Hz), 3,88 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 6,56 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 6,92 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 7,06 (dd, 1H, $J = 3, 8$ Hz), 7,28 (m, 1H).

Hmotové spektrum: m/e 330).

Příklad 115

Cis-3-(5-chlor-2-methoxybenzylamino)-2-fenylpiperidin

Výsledná látka se připraví způsobem podle příkladu 91.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,37 (m, 1H), 1,56 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 2,76 (m, 2H), 3,23 (m, 1H), 3,32 (d, 1H, $J = 15$ Hz), 3,42 (s, 3H), 3,58 (d, 1H, $J = 15$ Hz), 3,85 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 6,54 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 6,90 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 7,04 (dd, 1H, $J = 3,8$ Hz), 7,24 (m, 5H).

Příklad 116

(2S,3S)-1-(5-acetamidopent-1-yl)-3-(2-methoxybenzylamino)-2-fenylpiperidin

Výsledná látka se připraví způsobem podle příkladu 95.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,14 (m, 2H), 1,40 (m, 5H), 1,86 (m, 1H), 1,91 (s, 3H), 2,00 (m, 3H), 2,52 (m, 2H), 3,12 (m, 3H), 3,22 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 3,34 (d, 1H, $J = 15$ Hz), 3,42 (s, 3H), 3,62 (d, 1H, $J = 15$ Hz), 6,60 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 6,70 (t, 1H, $J = 9$ Hz), 6,82 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 7,06 (t, 1H, $J = 6$ Hz), 7,22 (m, 5H).

Molekulová hmotnost pro $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_2$

vypočteno: 423,2985 nalezeno: 423,2869.

Příklad 117

(2S,3S)-1-(5-aminopent-1-yl)-3-(2-methoxybenzylamino)-2-fenylpiperidin

Výsledná látka se připraví způsobem podle příkladu 94.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,30 (m, 7H), 1,76 (m, 3H), 2,02 (m, 3H), 2,54 (m, 3H), 3,02 (m, 1H), 3,28 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 3,36 (d, 1H, $J = 15$ Hz), 3,46 (s, 3H), 3,66 (d, 1H, $J = 15$ Hz), 6,60 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 6,72 (t, 1H, $J = 6$ Hz), 6,83 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 7,08 (t, 1H, $J = 6$ Hz), 7,24 (m, 5H).

Molekulová hmotnost pro $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}$

vypočteno: 381,2780

nalezeno: 381,2755.

Příklad 118

(2S,3S)-1-(5-benzamidopent-1-yl)-3-(2-methoxybenzylamino)-2-fenylpiperidin

Výsledná látka se připraví způsobem podle příkladu 95.

$^1\text{H-NMR}$: δ 1,40 (m, 8H), 1,96 (m, 5H), 2,54 (m, 2H), 3,34 (m, 7H), 3,80 (m, 1H), 6,61 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 6,76 (t, 1H, $J = 6$ Hz), 6,88 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 7,12 (t, 1H, $J = 6$ Hz), 7,26 (m, 5H), 7,40 (m, 3H), 7,78 (d, 2H, $J = 6$ Hz).

Molekulová hmotnost pro $\text{C}_{31}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_2$

vypočteno: 485,3042

nalezeno: 485,3001.

Příklad 119

(2S,3S)-1-(6-hydroxyhex-1-yl)-3-(2-methoxybenzylamin)-2-fenylpiperidin

Výsledná látka se připraví způsobem podle příkladu 98.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,22 (m, 4H), 1,48 (m, 4H), 1,84 (m, 1H), 2,10 (m, 5H), 2,54 (m, 1H), 2,62 (d, 1H, $J = 3$ Hz),

3,26 (m, 1H), 3,32 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 3,39 (d, 1H, $J = 15$ Hz), 3,48 (s, 3H), 3,60 (t, 2H, $J = 6$ Hz), 3,70 (d, 1H, $J = 15$ Hz), 6,66 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 6,78 (t, 1H, $J = 6$ Hz), 6,89 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 7,14 (t, 1H, $J = 9$ Hz), 7,28 (m, 5H).

Molekulová hmotnost pro $C_{25}H_{36}N_2O_2$

vypočteno: 396,2777

nalezeno: 396,2738.

Příklad 120

(2S,3S)-1-(5-karboxethoxypent-1-yl)-3-(2-methoxybenzylamino)-2-fenylpiperidin

Výsledná látka se připraví způsobem podle příkladu 97.

1H -NMR ($CDCl_3$): δ 1,14 (m, 5H), 1,48 (m, 6H), 1,96 (m, 4H), 2,20 (t, 2H, $J = 7$ Hz), 2,74 (m, 2H), 3,19 (m, 1H), 3,26 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 3,34 (d, 1H, $J = 15$ Hz), 3,44 (s, 3H), 3,64 (d, 1H, $J = 15$ Hz), 4,06 (q, 2H, $J = 6$ Hz), 6,61 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 6,72 (t, 1H, $J = 6$ Hz), 6,83 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 7,08 (t, 1H, $J = 9$ Hz), 7,22 (m, 5H).

Molekulová hmotnost pro $C_{27}H_{38}N_2O_3$

vypočteno: 438,2879

nalezeno: 438,2839.

Příklad 121

Cis-1-(5-hydroxypent-1-yl)-3-(2-methoxybenzylamino)-2-fenylpiperidin

Výsledná látka se připraví způsobem podle příkladu 98.

1H -NMR ($CDCl_3$): δ 1,08 (m, 2H), 1,22 (m, 4H), 1,72 (m, 3H), 3,00 (m, 3H), 2,48 (m, 1H), 2,54 (m, 1H), 3,16 (m,

1H), 3,25 (d, 1H, J = Hz), 3,32 (d, 1H, J = 15 Hz),
3,42 (s, 3H), 3,52 (t, 2H, J = 6 Hz), 3,62 (d, 1H,
J = 15 Hz), 6,58 (d, 1H, J = 9 Hz), 6,69 (t, 1H, J = 6
Hz), 6,81 (d, 1H, J = 6 Hz), 7,05 (t, 1H, J = 9 Hz),
7,22 (m, 5H).

Molekulová hmotnost pro $C_{24}H_{34}N_2O_2$

vypočteno: 382,2616 nalezeno: 382,2565.

Příklad 122

Cis-1-(4-karbethoxybut-1-yl)-3-(2-methoxybenzylamino)-
-2-fenylpiperidin

Výsledná látka se připraví způsobem podle příkladu 97.

1H -NMR ($CDCl_3$): δ 1,22 (t, 3H, J = 6 Hz), 1,46 (m, 4H),
1,74 (m, 3H), 2,02 (m, 3H), 2,16 (m, 2H), 2,54 (m, 2H),
3,28 (m, 1H), 3,26 (m, 1H), 3,34 (d, 1H, J = 15 Hz), 3,46
(s, 3H), 3,62 (d, 1H, J = 15 Hz), 4,06 (q, 2H, J = 6 Hz),
6,61 (d, 1H, J = 9 Hz), 6,72 (t, 1H, J = 6 Hz), 6,83 (d,
1H, J = 6 Hz), 7,08 (t, 1H, J = 9 Hz), 7,28 (m, 5H).

Molekulová hmotnost pro $C_{26}H_{36}N_2O_3$

vypočteno: 424,2723 nalezeno: 424,2734.

Příklad 123

Cis-1-(5-karboxypent-1-yl)-3-(2-methoxybenzylamino)-2-
-fenylpiperidin

Výsledná látka se připraví způsobem podle příkladu 99.

Teplota tání = 53 až 65 °C.

1H -NMR ($DMSO-d_6$): δ 1,10 (m, 2H), 1,36 (m, 2H), 1,70 (m,
3H), 2,30 (m, 10H), 2,96 (m, 1H), 3,70 (m, 2H), 3,90 (m,

2H), 4,20 (m, 1H), 6,98 (m, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,60 (m, 3H), 7,90 (m, 2H).

Hmotové spektrum: m/e 410.

Příklad 124

Cis-1-(3-hydroxyprop-1-yl)-3-(2-methoxybenzylamino)-2-fenylpiperidin

Výsledná látka se připraví způsobem podle příkladu 98.

Teplota tání: 93 až 96 °C (rozklad).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,34 (m, 3H), 2,00 (m, 4H), 2,65 (m, 1H), 2,76 (m, 1H), 3,31 (m, 3H), 3,38 (d, 1H, $J = 15$ Hz), 3,51 (s, 3H), 3,62 (d, 1H, $J = 15$ Hz), 3,74 (m, 2H), 6,64 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 6,73 (t, 1H, $J = 6$ Hz), 6,88 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 8,07 (t, 1H, $J = 9$ Hz), 7,30 (m, 5H),

Hmotové spektrum: m/e 354.

Analýza pro $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl} \cdot 2,65\text{H}_2\text{O}$

vypočteno C 55,61, H 7,90, N 5,89 %

nalezeno C 55,62, H 7,75, N 5,67 %.

Příklad 125

Cis-1-(3-karboxyprop-1-yl)-3-(2-methoxybenzylamin)-2-fenylpiperidin

Výsledná látka se připraví způsobem podle příkladu 99.

Teplota tání: 100 až 105 °C (rozklad).

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): 1,92 (m, 3H), 2,20 (m, 6H), 3,46 (m, 4H), 3,78 (m, 3H), 4,00 (m, 3H), 6,94 (m, 2H), 7,36 (m, 2H), 7,56 (m, 3H), 7,86 (m, 2H).

Hmotové spektrum: m/e 382

Příklad 126

Cis-1-(2-karbethoxyeth-1-yl)-3-(2-methoxybenzylamino)-
-2-fenylpiperidin

Výsledná látka se připraví způsobem podle příkladu 97.

Teplota tání: 110 až 112 °C.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,18 (t, 3H, J = 6 Hz), 1,46 (m, 2H),
1,62 (m, 1H), 2,08 (m, 3H), 2,26 (m, 1H), 2,42 (m, 2H),
2,60 (m, 1H), 3,16 (m, 1H), 3,36 (d, 1H, J = 15 Hz),
3,45 (s, 3H), 3,66 (d, 1H, J = 15 Hz), 4,04 (q, 2H,
J = 6 Hz), 6,62 (d, 1H, J = 9 Hz), 6,74 (t, 1H, J = 6 Hz),
6,85 (d, 1H, J = 6 Hz), 7,08 (t, 1H, J = 9 Hz), 7,28
(m, 5H).

Hmotové spektrum: m/e 396.

Příklad 127

Cis-1-(3-karbethoxyprop-1-yl)-3-(2-methoxybenzylamino)-
-2-fenylpiperidin

Výsledná látka se připraví způsobem podle příkladu 97.

Teplota tání: 75 až 90 °C.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,14 (t, 3H, J = 6 Hz), 1,42 (m, 2H),
1,74 (m, 3H), 2,08 (m, 5H), 2,50 (m, 2H), 3,17 (m, 1H),
3,24 (d, 1H, J = 3 Hz), 3,30 (d, 1H, J = 1 Hz), 3,42
(s, 3H), 3,60 (d, 1H, J = 15 Hz), 4,00 (q, 2H, J = 6 Hz),
6,58 (d, 1H, J = 9 Hz), 6,68 (t, 1H, J = 6 Hz), 6,81 (d,
1H, J = 6 Hz), 7,04 (t, 1H, J = 9 Hz), 7,22 (m, 5H),

Hmotové spektrum: m/e 410.

Příklad 128

Cis-1-(4-hydroxybut-1-yl)-3-(2-methoxybenzylamino)-2-fenylpiperidin

Výsledná látka se připraví způsobem podle příkladu 98.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,90 (m, 10H), 2,50 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 3,26 (m, 1H), 3,44 (m, 6H), 3,66 (m, 2H), 6,60 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 6,70 (t, 1H, $J = 9$ Hz), 6,94 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 7,06 (t, 1H, $J = 6$ Hz), 7,30 (m, 5H).

Hmotové spektrum: m/e 368.

Analýza pro $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{HCl} \cdot 3/4 \text{H}_2\text{O}$

vypočteno C 60,71, H 7,86, N 6,16 %

nalezeno C 60,75, H 7,55, N 6,05. %.

Příklad 129

Cis-1-(hex-1-yl)-3-(2-methoxybenzylamino)-2-fenylpiperidin

Výsledná látka se připraví způsobem podle příkladu 2.

Teplota tání: 48 až 50 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0,85 (t, 3H, $J = 7$ Hz), 1,15 (m, 7H), 1,50 (m, 3H), 2,05 (m, 4H), 2,55 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,50 (m, 5H), 3,80 (d, 1H, $J = 15$ Hz), 6,65 (d, 1H, $J = 7$ Hz), 6,80 (t, 1H, $J = 7$ Hz), 6,93 (d, 1H, $J = 7$ Hz), 7,13 (t, 1H, $J = 7$ Hz), 7,35 (m, 5H).

Molekulová hmotnost pro $C_{25}H_{36}N_2O$

vypočteno: 380,2827 nalezeno: 380,2808.

Příklad 130

Cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-fenyl-1-(6-fenylhex-1-yl)piperidin

Výsledná látka se připraví způsobem podle příkladu 2.

Teplota tání = 48 až 53 °C.

1H -NMR ($CDCl_3$): δ 1,25 (m, 4H), 1,55 (m, 5H), 1,90 (m, 1H), 2,05 (m, 6H), 2,55 (m, 2H), 2,70 (m, 1H), 3,35 (m, 2H), 3,50 (s, 3H), 3,80 (m, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 7,20 (m, 3H), 7,30 (m, 8H).

Analýza pro $C_{31}H_{40}N_2O \cdot 2HCl \cdot 3,2H_2O$

vypočteno C 63,40, H 4,77, N 7,95 %

nalezeno C 63,40, H 4,71, N 7,89 %.

Příklad 131

Cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-fenyl-1-(7-fenylhept-1-yl)piperidin

Výsledná látka se připraví způsobem podle příkladu 2.

Teplota tání: 67 až 77 °C.

1H -NMR ($CDCl_3$): δ 1,15 (m, 5H), 1,50 (m, 4H), 1,90 (m, 1H), 2,10 (m, 7H), 2,50 (m, 3H), 3,40 (m, 2H), 3,45 (s, 3H), 3,80 (m, 2H), 6,65 (t, 1H, $J = 8$ Hz), 6,75 (t, 1H, $J = 8$ Hz), 6,90 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7,30 (m, 11H).

Molekulová hmotnost pro $C_{33}H_{44}NO$

nalezeno: 470,3297

nalezeno: 470,3281.

Příklad 132

Cis-3-(4-methoxybenzylamino)-2-fenylpiperidin

Výsledná látka se připraví způsobem podle příkladu 91.

Teplota tání: 264 až 266 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,28 - 1,40 (m, 1H), 1,44 - 1,88 (m, 2H), 1,92 - 2,02 (m, 1H), 2,64 - 2,84 (m, 2H), 3,10 - 3,22 (m, 1H), 3,19 (d, 1H, $J = 12$ Hz), 3,39 (d, 1H, $J = 12$ Hz), 3,70 (s, 3H), 3,81 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 6,65 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 6,83 (d, 2H, $J = 6$ Hz), 7,12 - 7,28 (m, 5H).

Molekulová hmotnost pro $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$

vypočteno: 296,1885 nalezeno: 296,1871.

Analýza pro $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O} \cdot 0,2\text{HCl} \cdot 0,6\text{H}_2\text{O}$

vypočteno C 60,03, H 7,21, N 7,37 %

nalezeno C 60,08, H 7,11, N 7,45 %.

Příklad 133

Cis-2-fenyl-3-(thien-2-ylmethylamino)piperidin

Výsledná látka se připraví způsobem podle příkladu 91.

Teplota tání : 250 - 252 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,30 - 1,40 (m, 1H), 1,46 - 1,52 (m, 1H), 1,68 - 1,86 (m, 1H), 1,92 - 2,00 (m, 1H), 2,64 - 2,78 (m, 1H), 2,84 - 2,92 (m, 1H), 3,12 - 3,22 (m, 1H), 3,44 (d, 1H, $J = 12$ Hz), 3,54 (d, 1H, $J = 12$ Hz), 3,81 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 6,53 (d, 1H, $J = 4$ Hz), 6,72 - 6,80 (m, 1H), 7,02 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 7,12 - 7,30 (m, 5H).

Molekulová hmotnost pro $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{S}$

vypočteno: 272,1373 nalezeno: 272,1327

Analýza pro $C_{16}H_{20}N_2S \cdot 2HCl \cdot 1,1H_2O$

vypočteno C 52,62, H 6,67, N 7,67 %

nalezeno C 52,64, H 6,38, N 7,65 %.

Příklad 134

Cis-3-(2-methoxynaft-1-ylmethylamino)-2-fenylpiperidin

Výsledná látka se připraví způsobem podle příkladu 91.

Teplota tání = 222 - 225 °C.

1H -NMR ($CDCl_3$): δ 1,36 - 1,48 (m, 1H), 1,52 - 2,04 (m, 2H), 2,18 - 2,32 (m, 1H), 2,68 - 2,82 (m, 1H), 2,90 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 3,18 - 3,28 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,80 (d, 1H, $J = 12$ Hz), 3,86 (d, 1H, $J = 4$ Hz), 4,07 (d, 1H, $J = 12$ Hz), 7,02 - 7,32 (m, 8H), 7,57 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7,60 - 7,70 (m, 2H).

Molekulová hmotnost pro $C_{23}H_{26}N_2O$

vypočteno: 346,2041, nalezeno: 346,2043.

Příklad 135

Cis-2-fenyl-3-(thien-3-ylmethylamino)piperidin

Výsledná látka se připraví způsobem podle příkladu 91.

Teplota tání = 264 - 267 °C.

1H -NMR ($CDCl_3$): δ 1,30 - 1,40 (m, 1H), 1,46 - 1,64 (m, 1H), 1,70 - 1,88 (m, 1H), 1,92 - 2,02 (m, 1H), 2,68 - 2,78 (m, 1H), 2,80 - 2,88 (m, 1H), 3,14 - 3,22 (m, 1H), 3,31 (d, 1H, $J = 12$ Hz), 3,48 (d, 1H, $J = 12$ Hz), 3,84 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 6,65 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 6,72 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 7,04 - 7,10 (m, 1H), 7,14 - 7,28 (m, 5H).

Molekulová hmotnost pro $C_{16}H_{20}N_2O$

vypočteno: 272,1342 nalezeno: 272,1364.

Analýza pro $C_{16}H_{20}N_2S \cdot 2HCl \cdot 0,6 H_2O$

vypočteno C 53,96, H 6,57, N 7,86 %

nalezeno C 53,97, H 6,25, N 7,77 %.

Příklad 136

Cis-3-(2-difluorbenzylamino)-2-fenylpiperidin

Výsledná látka se připraví způsobem podle příkladu 91.

Teplota tání: 274 - 276 °C.

1H -NMR ($CDCl_3$): δ 1,28 - 1,40 (m, 1H), 1,44 - 1,62 (m, 1H), 1,66 - 1,84 (m, 1H), 1,90 - 2,00 (m, 1H), 2,64 - 2,76 (m, 2H), 2,10 - 3,20 (m, 1H), 3,32 (d, 1H, $J = 12$ Hz), 3,44 (d, 1H, $J = 12$ Hz), 3,81 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 6,50 - 6,58 (m, 1H), 6,62 - 6,78 (m, 2H), 7,10 - 7,26 (m, 5H).

Molekulová hmotnost pro $C_{18}H_{20}N_2F_2$

vypočteno: 302,1590

nalezeno: 302,1560

Analýza pro $C_{18}H_{20}N_2F_2 \cdot 2HCl \cdot 0,2 H_2O$

vypočteno C 57,06, H 5,96, N 7,39 %

nalezeno C 56,94, H 5,94, N 7,37 %.

Příklad 137

Cis-3-(3-methoxybenzylamino)-2-fenylpiperidin

Výsledná látka se připraví způsobem podle příkladu 92.

Teplota tání = 243 - 246 °C

1H -NMR ($CDCl_3$): δ 1,32 - 1,42 (m, 1H), 1,48 - 1,90 (m, 2H), 1,96 - 2,04 (m, 1H), 2,68 - 2,78 (m, 1H), 2,85 (d, 1H, $J = 4$ Hz), 3,16 - 3,26 (m, 1H), 3,29 (d, 1H, $J = 12$ Hz), 3,46 (d, 1H, $J = 12$ Hz), 3,68 (s, 3H), 3,85 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 6,50 - 6,58 (m, 2H), 6,62 - 6,68 (m, 1H), 7,04 (t, 1H, $J = 8$ Hz), 7,16 - 7,38 (m, 5H).

Molekulová hmotnost pro $C_{19}H_{24}N_2O$

vypočteno: 296,1885

nalezeno: 296,1873

Analýza pro $C_{19}H_{24}N_2O \cdot 2HCl \cdot 0,3 H_2O$

vypočteno C 60,89, H 6,75, N 7,48 %

nalezeno C 60,72, H 6,84, N 7,27 %.

Příklad 138

(2S,3S)-1-(4-oxo-4-fenylbut-1-yl)-3-(2-methoxybenzyl-amino)-2-fenylpiperidin

Výsledná látka se připraví způsobem podle příkladu 101.

Teplota tání = 217 - 219 °C.

1H -NMR ($CDCl_3$): δ 1,32 - 1,56 (m, 2H), 1,68 - 2,20 (m, 6H), 2,48 - 2,64 (m, 2H), 2,68 - 3,00 (m, 2H), 3,20 - 3,28 (m, 1H), 3,31 (d, 1H, $J = 4$ Hz), 3,36 (d, 1H, $J = 15$ Hz), 3,44 (s, 3H), 3,65 (d, 1H, $J = 15$ Hz), 6,61 (d, 1H, $J = 7$ Hz), 6,72 (t, 1H, $J = 6$ Hz), 6,84 (t, 1H, $J = 6$ Hz), 7,08 (t, 1H, $J = 8$ Hz), 7,10 - 7,30 (m, 6H), 7,40 (t, 1H, $J = 6$ Hz), 7,50 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 7,87 (d, 2H, $J = 6$ Hz).

Molekulová hmotnost pro $C_{29}H_{34}N_2O_2$

vypočteno: 442,2616

nalezeno: 442,2577.

Příklad 139

(2S,3S)-1-(4-hydroxy-4-fenylbut-1-yl)-3-(2-methoxybenzyl-amino)-2-fenylpiperidin

Výsledná látka se připraví způsobem podle příkladu 102.

Teplota tání = 190 - 194 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,40 - 2,24 (m, 10H), 2,42 - 2,66 (m, 1H), 2,74 - 2,84 (m, 1H), 3,02 - 3,14, 3,30 - 3,40 (2m, 1H), 3,44 - 3,62 (m, 5H), 3,66 - 3,82 (m, 1H), 4,50 (široký s, 2H), 4,62 - 4,70, 4,76 - 4,82 (2m, 1H), 6,68 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 6,74 - 6,82 (m, 1H), 6,98 (t, 1H, $J = 6$ Hz), 7,08 - 7,18 (m, 1H), 7,20 - 7,62 (m, 10H).

Molekulová hmotnost pro $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_2$

vypočteno: 444,2772 nalezeno: 444,2745.

Analýza pro $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$

vypočteno C 64,38, H 7,56, N 5,18 %

nalezeno C 64,27, H 7,31, N 5,15 %

Příklad 140

Cis-3-(2,5-dimethoxybenzylamino)-2-fenylpiperidin

Výsledná látka se připraví způsobem podle příkladu 91.

Tepnota tání = 190 - 194 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,28 - 1,40 (m, 1H), 1,48 - 1,92 (m, 2H), 2,02 - 2,14 (m, 1H), 2,66 - 2,80 (m, 2H), 3,14 - 3,24 (m, 1H), 3,32 (d, 1H, $J = 18$ Hz), 3,38 (s, 3H), 3,56 (d, 1H, $J = 18$ Hz), 3,66 (s, 3H), 3,83 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 6,48 - 6,62 (m, 3H), 7,10 - 7,26 (m, 5H).

Molekulová hmotnost pro $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$

vypočteno: 326,1995, nalezeno: 326,1959.

Analýza pro $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl} \cdot 0,3 \text{H}_2\text{O}$

vypočteno C 59,34, H 7,12, N 6,92 %

nalezeno C 59,33, H 6,96, N 6,76 %.

Příklad 141

Cis-3-(3-fluor-4-methoxybenzylamino)-2-fenylpiperidin

Výsledná látka se připraví způsobem podle příkladu 92.

Teplota tání = 272 - 274 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,34 - 2,04 (m, 4H), 2,68 - 2,82 (m, 2H), 3,12 - 3,26 (m, 1H), 3,22 (d, 1H, $J = 12$ Hz), 3,40 (d, 1H, $J = 12$ Hz), 3,82 (s, 3H), 3,85 (d, 1H, $J = 4$ Hz), 6,60 - 6,76 (m, 3H), 7,10 - 7,32 (m, 5H).

Molekulová hmotnost pro $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{O}$

vypočteno: 314,1791 nalezeno: 314,1773.

Analýza pro $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot 1,1 \text{ H}_2\text{O}$

vypočteno: C 56,05, H 6,73, N 6,88 %

nalezeno C 55,96, H 6,48, N 6,71 %.

Příklad 142

Cis-3-(5-fluor-2-methoxybenzylamino)-2-fenylpiperidin

Výsledná látka se připraví způsobem podle příkladu 91.

Teplota tání = 270 - 272 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,30 - 1,42 (m, 1H), 1,48 - 2,12 (m, 3H), 2,64 - 2,82 (m, 2H), 3,12 - 3,26 (m, 1H), 3,32 (d, 1H, $J = 12$ Hz), 3,42 (s, 3H), 3,56 (d, 1H, $J = 12$ Hz), 3,84 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 6,53 (dd, 1H, $J = 5, 10$ Hz), 6,64 (dd, 1H, $J = 3, 8$ Hz), 6,70 - 6,80 (m, 1H), 7,12 - 7,40 (m, 5H).

Molekulová hmotnost: pro $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{O}$

vypočteno: 314,1791 nalezeno: 314,1766.

Analýza pro $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$

vypočteno C 57,58, H 6,61, N 7,07 %

nalezeno C 57,35, H 6,36, N 7,03 %.

Příklad 143

Cis-3-(5-chlor-2-methoxybenzylamino)-2-fenylpiperidin

Výsledná látka se připraví způsobem podle příkladu 91.

Teplota tání = 270 - 273 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,32 - 1,42 (m, 1H), 1,50 - 2,12 (m, 3H), 2,68 - 2,82 (m, 2H), 3,18 - 3,28 (m, 1H), 3,32 (d, 1H, $J = 12$ Hz), 3,42 (s, 3H), 3,58 (d, 1H, $J = 12$ Hz), 3,85 (d, 1H, $J = 4$ Hz), 6,54 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 6,90 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 7,04 (dd, 1H, $J = 3, 8$ Hz), 7,12 - 7,32 (m, 5H).

Molekulová hmotnost pro $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}$

vypočteno: 330,1495 nalezeno: 330,1491.

Analýza pro $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O} \cdot 0,2\text{HCl} \cdot 0,4 \text{H}_2\text{O}$

vypočteno C 55,52, H 6,33, N 6,82 %

nalezeno C 55,52, H 6,10, N 6,70 %.

Příklad 144

Cis-3-(5-chlor-2-methoxybenzylamino)-1-(5,6-dihydroxyhexyl)-2-fenylpiperidin

Výsledná látka se připraví způsobem podle příkladu 104.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,34 (m, 8H), 1,78 (m, 1H), 2,00 (m, 3H), 2,54 (m, 2H), 3,32 (m, 3H), 3,44 (s, 3H), 3,54 (m, 3H), 6,52 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 6,80 (široký s, 1H), 7,02 (m, 1H), 7,22 (m, 5H).

Hmotové spektrum: m/e 446

Příklad 145

Cis-1-(5,6-dihydroxyhex-1-yl)-3-(2,5-dimethoxybenzylamino)-2-fenylpiperidin

Výsledná látka se připraví způsobem podle příkladu 104.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,38 (m, 8H), 1,78 (m, 1H), 2,00 (m, 3H), 2,50 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 3,30 (m, 3H), 3,40 (s, 3H), 3,60 (m, 4H), 3,65 (s, 3H), 6,56 (m, 3H), 7,26 (m, 5H).

Hmotové spektrum: m/e 442).

Příklad 146

Cis-2-fenyl-3-[2-(prop-2-yloxy)benzylamino]piperidin

Výsledná látka se připraví způsobem podle příkladu 91.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,00 (m, 6H), 1,30 (m, 1H), 1,70 (m, 2H), 2,10 (m, 1H), 2,72 (m, 2H), 3,18 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,80 (široký s, 1H), 4,06 (m, 1H), 6,66 (m, 2H), 6,90 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 7,20 (m, 5H).

Molekulová hmotnost pro $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}$

vypočteno: 324,2197 nalezeno: 324,2180.

Analýza pro $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot 1,66 \text{ H}_2\text{O}$

vypočteno C 59,02, H 7,85, N 6,55 %
nalezeno C 59,07, H 7,77, N 6,69 %.

Příklad 147

Cis-3-(3-fluor-2-methoxybenzylamino)-2-fenylpiperidin

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,40 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 2,80 (m, 2H), 3,23 (m, 1H), 3,36 (m, 1H), 3,58 (m, 4H), 3,88 (m, 1H), 6,80 (m, 3H), 7,26 (m, 5H).

Molekulová hmotnost pro $C_{19}H_{23}N_2OF$

vypočteno: 314,1794 nalezeno: 314,1768.

Analýza pro $C_{19}H_{23}N_2OF \cdot 2HCl \cdot 1,5 H_2O$

vypočteno C 55,08, H 6,80, N 6,76 %

nalezeno C 54,89, H 6,48, N 6,79 %.

Příklad 148

Cis-3-(5-chlor-3-fluor-2-methoxybenzylamino)-2-fenyl-piperidin

Výsledná látka se připraví způsobem podle příkladu 91.

1H -NMR ($CDCl_3$): δ 1,42 (m, 1H), 1,54 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 2,78 (m 2H), 3,20 (m, 1H), 3,42 (d, 1H, J = 15 Hz), 3,58 (d, 1H, J = 15 Hz), 3,64 (s, 3H), 3,86 (m, 1H), 6,66 (d, 1H, J = 9 Hz), 6,91 (d, 1H, J = 9 Hz), 7,26 (m, 5H).

Molekulová hmotnost pro $C_{19}H_{22}N_2OClF$

vypočteno: 348,1401 nalezeno: 348,1406

Příklad 149

Cis-3-(3-chlor-5-fluor-2-methoxybenzylamino)-2-fenyl-piperidin

Výsledná látka se připraví způsobem podle příkladu 91.

1H -NMR ($CDCl_3$): δ 1,44 (m, 1H), 1,58 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 2,80 (m, 2H), 3,22 (m, 1H), 3,42 (d, 1H, J = 18 Hz), 3,54 (d, 1H, J = 18 Hz), 3,66 (s, 3H), 3,88 (d, 1H, J = 2 Hz), 6,55 (d, 1H, J = 6 Hz), 6,92 (d, 1H, J = 9 Hz), 7,26 (m, 5H).

Molekulová hmotnost pro $C_{19}H_{22}N_2OClF$

vypočteno: 348,1401 nalezeno: 348,1411.

Analýza pro $C_{19}H_{22}N_2OClF \cdot 2HCl \cdot 0,25 H_2O$

vypočteno C 53,53, H 5,79, N 6,67 %

nalezeno C 53,58, H 5,60, N 6,41 %.

Příklad 150

Cis-3-(3,5-dichlor-2-methoxybenzylamino)-2-fenylpiperidin

Výsledná látka se připraví způsobem podle příkladu 91.

1H -NMR ($CDCl_3$): δ 1,44 (m, 1H), 1,56 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 2,80 (m, 2H), 3,20 (m, 1H), 3,50 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,88 (m, 1H), 6,68 (s, 1H), 7,26 (m, 6H).

Molekulová hmotnost pro $C_{19}H_{22}N_2OCl_2$

vypočteno: 364,1105

nalezeno: 364,1105

Analýza pro $C_{19}H_{22}N_2OCl_2 \cdot 2HCl$

vypočteno C 52,07, H 5,52, N 6,39 %

nalezeno C 51,69, H 5,50, N 6,32 %.

Příklad 151

Cis-3-(2-methoxybenzylamino)-4-methyl-2-fenylpiperidin

Výsledná látka se připraví způsobem podle příkladu 1.

1H -NMR ($CDCl_3$): δ 7,10 (m, 6H), d, 1H, $J = 7$ Hz), 6,68 t, 1H, $J = 7$ Hz), 6,68 (t, 1H, $J = 7$ Hz), 6,55 (d, 1H, $J = 7$ Hz), 3,97 (d, 1H, $J = 2$ Hz), 3,56 (d, 1H, $J = 14$ Hz), 3,34 (s, 3H), 3,28 (d, 1H, $J = 15$ Hz), 2,90 (m, 2H), 2,36 (s, 1H), 2,16 (s, 1H), 2,04 (s, 1H), 1,12 (m, 1H), 1,06 (d, 3H, $J = 6$ Hz).

Molekulová hmotnost pro $C_{20}H_{26}N_2O$

vypočteno: 310,2045

nalezeno? 310,2035.

Příklad 152

(2S, 3S)-1-(4-oximino-4-fenylbut-1-yl)-3-(2-methoxybenzylamino)-2-fenylpiperidin

V atmosféře dusíku se do baňky s okrouhlým dnem vloží 445 mg, 1 mmol (2S,3S)-1-(4-oxo-4-fenylbut-1-yl)-3-(2-methoxybenzylamino)-2-fenylpiperidinu a 6 ml ethanolu. K systému se přidá 209 mg, 3,2 mmol hydroxylaminhydrochloridu a 417 mg, 5 mmol octanu sodného v 6 ml vody a směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Pak se reakční směs odpaří a odparek se dělí mezi chloroform a vodu. Vrstvy se oddělí a vodná fáze se dvakrát extrahuje chloroformem. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným a odpaří na 368 mg zlatého oleje. Tento surový produkt se čistí rychlou chromatografií na sloupci při použití 7% methanolu v chloroformu jako elučního činidla, čímž se získá 174 mg výsledného produktu ve formě oleje.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,78 (m, 7H), 2,56 (m, 3H), 2,80 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 3,38 (m, 2H), 3,45 (s, 3H), 3,72 (m, 2H), 6,61 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 6,72 (t, 1H, $J = 6$ Hz), 6,87 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 7,08 (t, 1H, $J = 8$ Hz), 7,28 (m, 8H), 7,48 (m, 2H).

Vzorek této sloučeniny krystalisoval při pomalém odpařování směsi chloroformu a methanolu, struktura byla potvrzena na jediném krystalu analýzou pomocí rtg-paprsku.

Příklad 153

(2RS,3RS,6RS) a (2RS,3RS,6SR)-3-(2-methoxybenzylamino)-6-methylpiperidin

Výsledná látka byla připravena jako v příkladu 63.

Polárnější isomer: $R_f = 0,28$ (1:9 NeOH/CH₂Cl₂).

Teplota tání = 274 - 276 °C.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,28 - 7,02 (m, 6H), 6,92 (d, 1H, J = 6 Hz), 6,72 (t, 1H, J = 6 Hz), 6,60 (d, 1H, J = 8 Hz), 4,16 (d, 1H, J = 3 Hz), 3,61 (d, 1H, J = 14 Hz), 3,44 - 3,26 (m, 5H), 2,76 (d, 1H, J = 4 Hz), 2,10 - 1,96 (m, 1H), 1,90 - 1,64 (m, 4H), 1,24 - 1,08 (m, 4H).

Méně polárnější isomer: $R_f = 0,34$ (1:9 MeOH/CH₂Cl₂).

Teplota tání = 203 - 206 °C (hydrochlorid).

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,32 - 7,06 (m, 6H), 6,90 (d, 1H, J = 6 Hz), 6,76 (t, 1H, J = 6 Hz), 6,63 (d, 1H, J = 7 Hz), 3,90 (d, 1H, J = 3 Hz), 3,63 (d, 1H, J = 14 Hz), 3,39 (s, 3H), 3,36 (d, 1H, J = 14 Hz), 2,84 + 2,64 (m, 2H), 2,14 - 2,02 (m, 1H), 1,72 - 1,30 (m, 5H), 1,16 (d, 3H, J = 6 Hz).

Příklad 154

(2S,3S)-3-(2-methoxybenzylamino)-1-[4-(4-methylfenyl-sulfonamido)but-1-yl]-2-fenylpiperidin

Výsledná látka byla připravena jako v příkladu 95.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,40 (m, 6H), 1,85 (m, 1H), 1,96 (m, 5H), 2,39 (s, 3H), 2,60 (m, 1H), 2,83 (m, 1H), 2,83 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 3,26 (d, 1H, J = 3 Hz), 3,41 (m, 4H), 3,68 (d, 1H, J = 15 Hz), 6,60 (d, 1H, J = 9 Hz), 6,69 (t, 1H, J = 9 Hz), 6,80 (d, 1H, J = 6 Hz), 7,06 (t, 1H, J = 6 Hz), 7,22 (m, 7H), 7,68 (d, 2H, J = 6 Hz).

Molekulová hmotnost pro C₃₀H₃₉N₃O₃S

vypočteno: 521,2708

nalezeno: 521,2715.

Příklad 155

(2S,3S)-1-(4-kyanobut-1-yl)-3-(2-methoxybenzylamino)-
-2-fenylpiperidin

Výsledná látka byla připravena jako v příkladu 93.

Teplota tání = 89 - 91 °C (rozklad).

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,48 (m, 5H), 1,90 (m, 5H), 2,20 (t, 2H, J = 9 Hz), 2,52 (m, 2H), 3,18 (m, 1H), 3,06 (d, 1H, J = 3 Hz), 3,32 (d, 1H, J = 12 Hz), 3,40 (s, 3H), 3,68 (d, 1H, J = 12 Hz), 6,58 (d, 1H, J = 9 Hz), 6,70 (t, 1H, J = 6 Hz), 6,82 (d, 1H, J = 6 Hz), 7,06 (t, 1H, J = 9 Hz), 7,24 (m, 5H).

Molekulová hmotnost pro C₂₄H₃₁N₃O

vypočteno: 377,2467 nalezeno: 377,2449.

Příklad 156

Cis-3-(5-chlor-2-methoxybenzylamino)-1-[4-(4-fluorfenyl)-
-4-oxobut-1-yl]-2-fenylpiperidin

Výsledná látka byla připravena jako v příkladu 101.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,48 (m, 2H), 1,96 (m, 5H), 2,58 (m, 2H), 2,81 (m, 3H), 3,28 (m, 3H), 3,45 (s, 3H), 3,62 (d, 1H, J = 15 Hz), 6,52 (d, 1H, J = 9 Hz), 6,82 (d, 1H, J = 3 Hz), 7,05 (m, 3H), 7,26 (m, 5H), 7,88 (m, 2H).

Příklad 157

(2S,3S)-1-(4-acetamidobut-1-yl)-3-(2-methoxybenzylamino)-
-2-fenylpiperidin

Výsledná látka byla připravena jako v příkladu 95.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,42 (m, 6H), 1,82 (m, 1H), 1,94 (s, 3H), 2,00 (m, 3H), 2,50 (m, 1H), 2,59 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 3,20 (m, 2H), 3,27 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 3,34 (d, 1H, $J = 15$ Hz), 3,42 (s, 3H), 3,66 (d, 1H, $J = 15$ Hz), 6,61 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 6,72 (t, 1H, $J = 6$ Hz), 6,83 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 7,09 (t, 1H, $J = 9$ Hz), 7,26 (m, 5H).

Hmotové spektrum: m/e 409.

Příklad 158

(2S,3S)-1-(4-benzamidobut-1-yl)-3-(2-methoxybenzylamino)-2-fenylpiperidin

Výsledná látka byla připravena jako v příkladu 95.

Teplota tání = 146 - 150 °C (rozklad).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,46 (m, 6H), 1,72 (m, 1H), 1,98 (m, 3H), 2,52 (m, 2H), 3,16 (m, 1H), 3,25 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 3,30 (m, 3H), 3,38 (s, 3H), 3,68 (m, 1H), 6,24 (široký s, 1H), 6,56 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 6,70 (t, 1H, $J = 6$ Hz), 7,05 (t, 1H, $J = 9$ Hz), 7,22 (m, 5H), 7,36 (m, 3H), 7,68 (d, 2H, $J = 6$ Hz).

Molekulová hmotnost pro $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_2$

vypočteno: 471,2885

nalezeno: 471,2851.

Příklad 159

Cis-2-(3,5-dibromfenyl)-3-(2-methoxybenzylamino)piperidin

Výsledná látka byla připravena jako v příkladu 1.

Teplota tání $\approx$ 240 °C (hydrochlorid).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,48 (s, 1H), 7,31 (s, 2H), 7,14 (t, 1H, $J = 6$ Hz), 6,94 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 6,79 (t, 1H, $J = 6$ Hz), 6,49 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 3,74 (s, 1H), 3,68 (d, 1H, $J = 12$ Hz), 3,54 (s, 3H), 3,34 (d, 1H, $J = 12$ Hz), 3,20 (m, 1H), 2,70 (m, 2H), 2,07 (m, 1H), 1,82 (m, 7H), 1,54 (m, 1H), 1,46 (m, 1H).

Molekulová hmotnost pro $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{OBr}^{79}\text{Br}^{81}$

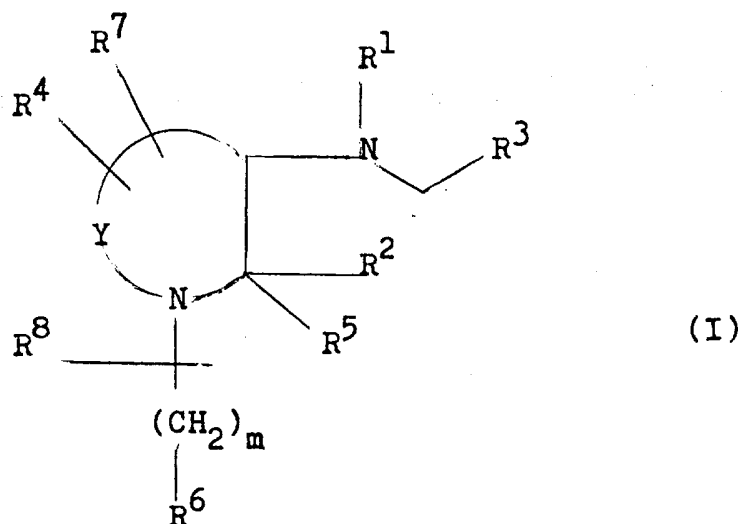
vypočteno: 454,0078

nalezeno: 454,0143.

- I -

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. 3-aminopiperidinové deriváty obecného vzorce I



kde

Y znamená skupinu $(CH_2)_n$, kde n znamená celé číslo 1 až 6 a současně může být jednoduchá meziuhlíková vazba nahrazena dvojnou vazbou, kterýkoliv atom uhlíku uvedené skupiny může být substituován skupinou R^4 a popřípadě skupinou R^7 ,

m je celé číslo 0 až 8, přičemž kterákoliv z meziuhlíkových vazeb ve skupině $(CH_2)_m$ může být nahrazena vazbou dvojnou nebo trojnou a kterýkoliv atom uhlíku v této skupině může být substituován skupinou R^8 ,

R^1 znamená atom vodíku nebo alkyl o 1 až 8 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný hydroxyskupinou, alkoxy-skupinou nebo atomem fluoru,

R^2 znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku s přímým nebo rozvětveným řetězcem, cykloalkyl o 3 až 7 atomech uhlíku, v němž je popřípadě jeden atom uhlíku nahrazen atomem dusíku, kyslíku nebo síry, aryl ze skupiny fenyl nebo naftyl, heteroaryl ze

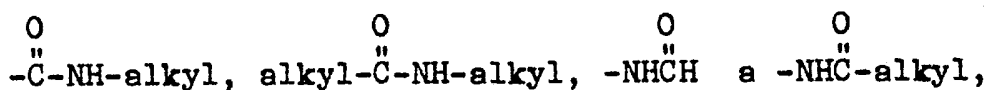
skupiny indanyl, thienyl, furyl, pyridyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, triazolyl, tetrazolyl a chinoyl, fenylalkyl o 2 až 6 atomech uhlíku v alkylové části, benzhydryl a benzyl, přičemž každý arylový a heteroarylový zbytek a fenylový zbytek benzylového zbytku, fenylalkylového zbytku a benzhydrylového zbytku jsou popřípadě substituovány jedním nebo větším počtem substituentů, nezávisle volených ze skupiny atom halogenu, nitroskupina, alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, alkoxykupina o 1 až 6 atomech uhlíku, trifluormethyl, aminoskupina, alkylaminoskupina o 1 až 6 atomech uhlíku, skupiny alkyl-O-C- , alkyl-O-C-alkyl , alkyl-C-alkyl-O- , alkyl-C- , alkyl-C-alkyl- , di-alkylamino, CNH-alkyl- , alkyl-C-NH-alkyl , -NHCH a -NHC-alkyl , v nichž alkylové zbytky vždy obsahují 1 až 6 atomů uhlíku, přičemž jedna z fenylových skupin benzhydrylového zbytku může být nahrazena naftylovým, thienylovým, furylovým nebo pyridylovým zbytkem,

R^5 znamená atom vodíku, fenyl nebo alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, přičemž jedna z fenylových skupin benzhydrylového zbytku může popřípadě být nahrazena zbytkem thienylovým, furylovým nebo pyridinovým, nebo

R^2 a R^5 tvoří s atomem uhlíku, na nějž jsou vázány nasyčený uhlíkový kruh o 3 až 7 atomech uhlíku, v němž jeden z uhlíkových atomů je popřípadě nahrazen atomem kyslíku, dusíku nebo síry,

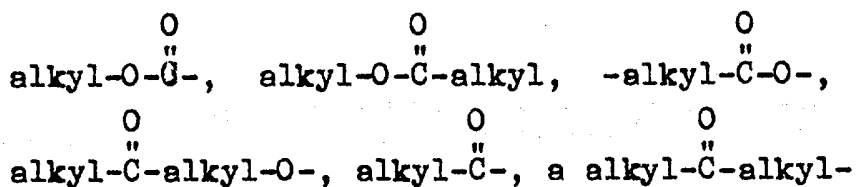
R^3 znamená aryl ze skupiny fenyl a naftyl, heteroaryl ze skupiny indanyl, thienyl, furyl, pyridyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, tetrazolyl a chinolyl nebo cykloalkyl o 3 až 7 atomech uhlíku, v němž jeden z těchto atomů může

být nahrazen atomem dusíku, kyslíku nebo síry, přičemž každá arylová a heteroarylová skupina je popřípadě substituována jedním nebo větším počtem substituentů a cykloalkyl o 3 až 7 atomech uhlíku je popřípadě substituován jedním nebo dvěma substituenty, nezávisle volenými ze skupiny atom halogenu, nitroskupina, alkyl nebo alkoxy vždy o 1 až 6 atomech uhlíku, trifluormethyl, aminoskupina, alkylaminoskupina o 1 až 6 atomech uhlíku,



vždy o 1 až 6 atomech uhlíku v alkylové části,

R^4 a R^7 znamenají nezávisle na sobě atom vodíku, hydroxyskupinu, atom halogenu, aminoskupinu, oxoskupinu, nitrilovou skupinu, alkylaminoskupinu nebo dialkylaminoskupinu s alkylovými částmi o 1 až 6 atomech uhlíku, alkoxy skupinu o 1 až 6 atomech uhlíku, skupiny



vždy o 1 až 6 atomech uhlíku v alkylové části a zbytky, uvedené pro symbol R^2 ,

R^6 znamená skupiny $\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^9$, $\text{NH}-\text{CH}_2-\text{R}^9$, SO_2-R^9 nebo některý ze zbytků, uvedených pro R^2 , R^4 a R^7 ,

R^8 znamená oximinoskupinu ($=\text{NOH}$) nebo některý ze zbytků ve významu R^2 , R^4 a R^7 ,

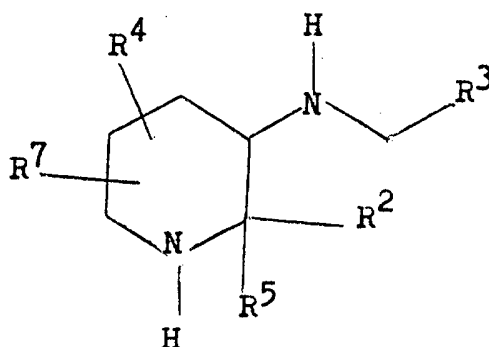
R^9 znamená alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, atom vodíku, fenyl nebo fenylalkyl o 1 až 6 atomech uhlíku v alkylové části,

za předpokladu, že

a) v případě, že m znamená 0, není přítomen symbol R^8 ,

- b) R^4 , R^6 , R^7 ani R^8 netvoří spolu s R^5 a atomem uhlíku, na něž jsou vázány kruh a
- c) v případě, že R^4 a R^7 jsou vázány na týž atom uhlíku, volí se tyto substituenty nezávisle na sobě atom vodíku, atom fluoru nebo alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku nebo tvoří tyto substituenty spolu s atomem uhlíku, na něž jsou vázány nasycený uhlíkový kruh o 3 až 6 atomech uhlíku, tvořící spirosloučeninu se sousedním dusíkatým kruhem, na něž je vázán.

2. Způsob výroby 3-aminopiperidinových derivátů obecného vzorce IA

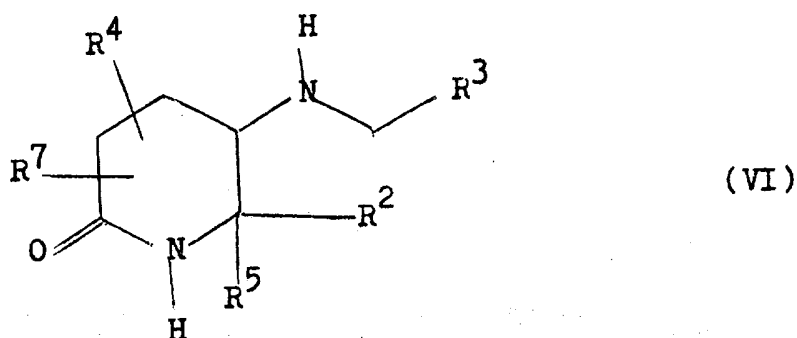


(IA)

- kde R^2 má význam, uvedený v nároku 1,
- R^5 znamená atom vodíku, fenyl nebo alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku nebo spolu tvoří
- R^2 a R^5 společně s atomem uhlíku na něž jsou vázány nasycený uhlíkový kruh o 3 až 7 atomech uhlíku, přičemž jeden z těchto uhlíkových atomů je popřípadě nahrazen atomem kyslíku, dusíku nebo síry,
- R^3 má význam, uvedený v nároku 1 a
- R^4 a R^7 mají význam, uvedený v nároku 1,
- za předpokladu, že
- a) ani R^4 , ani R^7 netvoří společně s R^5 a s atomem uhlíku, na něž jsou vázány kruh,

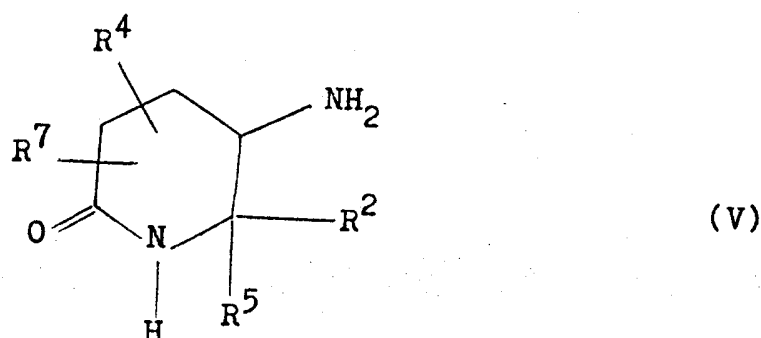
- b) v případě, že R^4 a R^7 jsou vázány na tentýž uhlíkový atom, pak se každý z těchto symbolů nezávisle volí ze skupiny atom vodíku, atom fluoru a alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, nebo tvoří tyto symboly spolu s atomem uhlíku, na nějž jsou vázány nasycený uhlíkový kruh o 3 až 6 atomech uhlíku, který vytváří spirosloučeninu s kruhem, s nímž je spojen a který obsahuje dusík,
- c) R^2 má význam, odlišný od benzhydrylové skupiny a
- d) ani R^4 ani R^7 není vázán v poloze 6 piperidinového kruhu,

jakož i soli těchto sloučenin s kyselinami, přijatelných z farmaceutického hlediska, v y a z n a č u j í c í s e t í m , že se redukuje sloučenina obecného vzorce VI



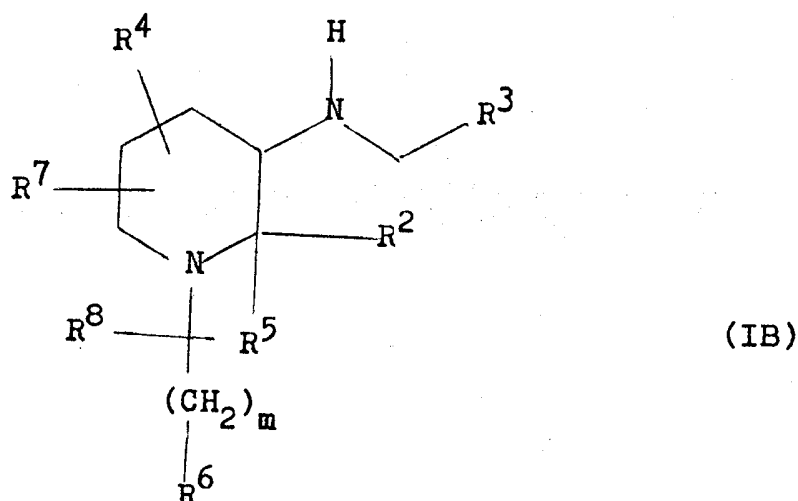
kde R^2 , R^3 , R^4 , R^5 a R^7 mají svrchu uvedený význam, načež se popřípadě uveďte získaná sloučenina obecného vzorce IA do reakce s kyselinou, přijatelnou z farmaceutického hlediska.

3. Způsob podle nároku 2, v y a z n a č u j í c í s e t í m , že, se redukuje sloučenina obecného vzorce VI, získaná reakcí sloučeniny obecného vzorce V



kde R^2 , R^4 , R^5 a R^7 mají svrchu uvedený význam,
s kyanborohydridem nebo triacetoxyborohydridem sodným a
se sloučeninou obecného vzorce R^3CHO , v němž R^3 má význam,
uvedený v nároku 2.

4. Způsob výroby 3-aminopiperidinových derivátů
obecného vzorce IB



kde R^2 , R^3 , R^4 , R^5 a R^7 mají význam, uvedený v nároku 2,

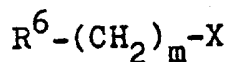
m znamená celé číslo 0 až 6 a jakákoliv z mezi-
uhlíkových jednoduchých vazeb skupiny $(CH_2)_m$ je
popřípadě nahrazena dvojnou nebo trojnou vazbou
a každý z uhlíkových atomů této skupiny je po-
případě substituován skupinou R^8 , 0

R^6 znamená některou ze skupin $NHCR^9$, $NHCH_2R^9$,
 SO_2R^9 nebo některý ze zbytků ve významu R^2 , R^4 , R^7 ,

- R^8 znamená oximinoskupinu =NOH nebo některý ze zbytků ve významu R^2 , R^4 a R^7 ,
 R^9 znamená alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, atom vodíku, fenyl nebo fenylalkyl s alkylovou částí o 1 až 6 atomech uhlíku,

za předpokladu, že

- v případě, že $m = 0$, chybí skupina R^8 ,
 - ani R^4 , ani R^6 , ani R^7 netvoří kruh společně s atomem uhlíku, na nějž jsou vázány a se skupinou R^5 a
 - v případě, že R^4 a R^7 jsou vázány na tentýž atom uhlíku, volí se významy těchto symbolů nezávisle ze skupiny atom vodíku a alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, nebo tvoří tyto skupiny společně s atomem uhlíku, na nějž jsou vázány, nasycený uhlíkový kruh o 3 až 6 atomech uhlíku, tvořící spirosloučeninu s kruhem, s nímž jsou spojeny a který obsahuje atom dusíku,
 - R^2 má význam, odlišný od benzhydrylové skupiny a
 - R^4 až R^7 není vázán v poloze 6 piperidinového kruhu,
- jakož i adičních solí těchto látek s kyselinami, přijatelných z farmaceutického hlediska, v y z n a č u j í -
 c í s e t í m , že se uvede do reakce sloučenina obecného vzorce IA podle nároku 2 se sloučeninou obecného vzorce



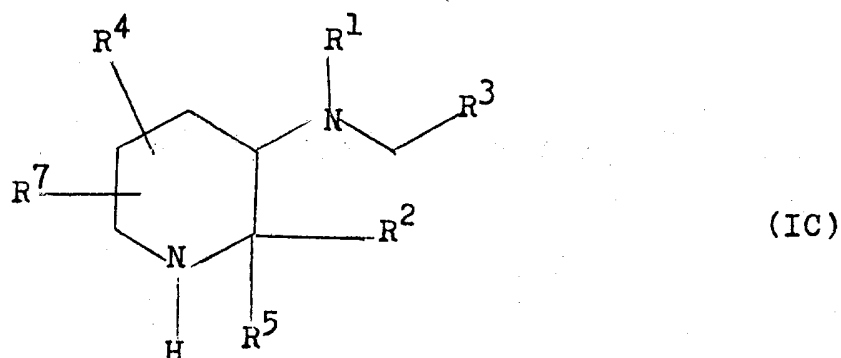
kde R^6 má svrchu uvedený význam,

X znamená atom halogenu a

m má svrchu uvedený význam,

načež se popřípadě takto získaná sloučenina obecného vzorce IB uvede do reakce s kyselinou. přijatelnou z farmaceutického hlediska.

5. Způsob výroby 3-aminopiperidinových derivátů
obecného vzorce IC

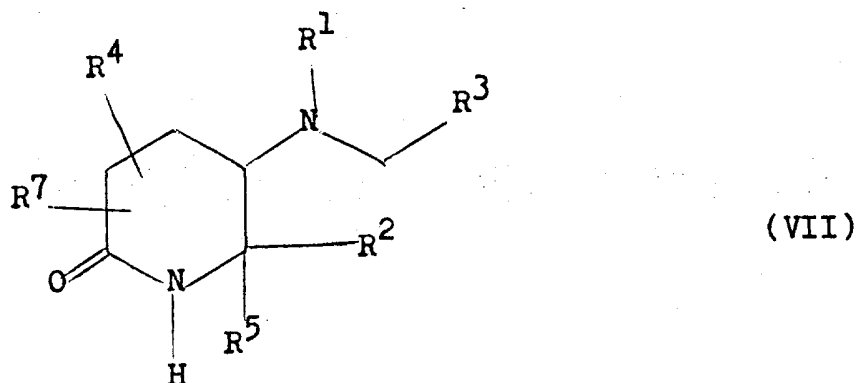


kde R^2 , R^3 , R^4 , R^5 a R^7 mají význam, uvedený v nároku 2
a R^1 znamená atom vodíku nebo alkyl o 1 až 8 atomech
uhlíku, popřípadě substituovaný hydroxyskupinou,
alkoxyskupinou nebo atomem fluoru,

za předpokladu, že v případě, že R^4 a R^7 jsou vázány na
tentýž atom uhlíku, volí se význam těchto symbolů nezá-
visle ze skupiny atom vodíku, atom fluoru a alkyl o 1 až
6 atomech uhlíku nebo tvoří obě tyto skupiny spolu s
atomem uhlíku, na něž jsou vázány nasycený uhlíkový
kruh o 1 až 6 atomech uhlíku, vytvářející spirosloučení-
nu s kruhem, s níž je spojen a který obsahuje atom dusí-
ku,

- b) R^2 má význam, odlišný od benzhydrylové skupiny a
- c) R^4 ani R^7 není vázáno v poloze 6 piperidinového
kruhu,

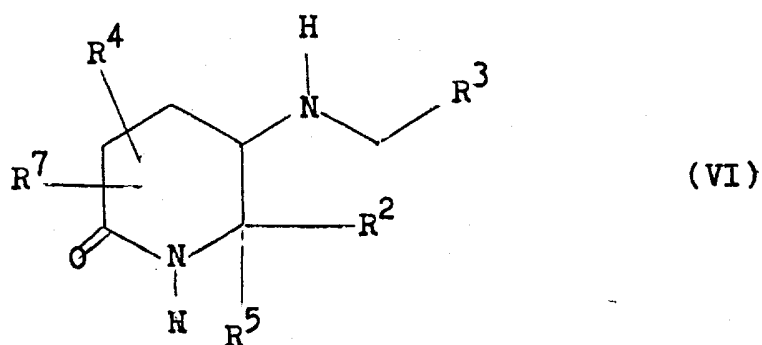
jakož i adičních solí těchto sloučenin s kyselinami,
přijatelných z farmaceutického hlediska, v y z n a ě u -
j í c í s e t í m , že se redukuje sloučenina obecné-
ho vzorce VII



kde R^2 , R^3 , R^4 , R^5 a R^7 mají význam, uvedený v nároku 2
a R^1 má svrchu uvedený význam,

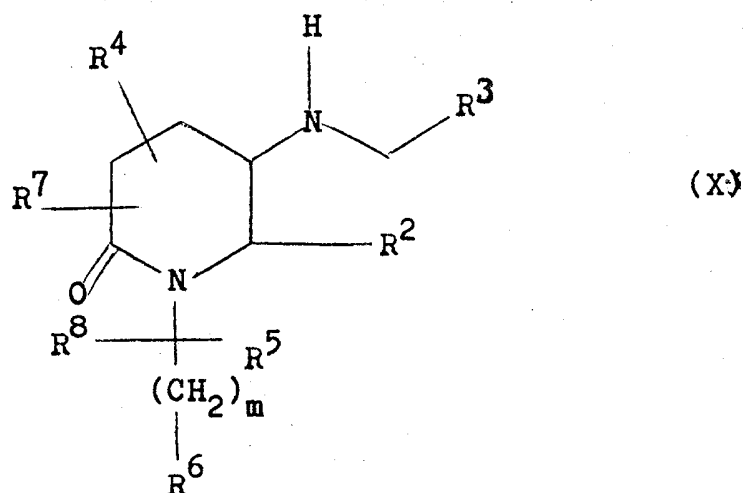
načež se popřípadě takto získaná sloučenina obecného
vzorce IC uvede do reakce s kyselinou, přijatelnou z
farmaceutického hlediska.

6. Způsob podle nároku 5, v y z n a č u j í c í
s e t í m , že se uvede do reakce sloučenina obecného
vzorce VII, získaná reakcí sloučeniny obecného vzorce VI



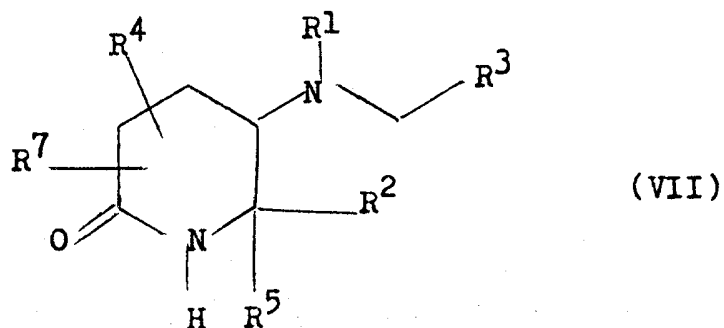
kde R^2 , R^3 , R^4 , R^5 a R^7 mají význam, uvedený v nároku 2,
se sloučeninou obecného vzorce R^1X , v němž X znamená atom
halogenu a R má význam, uvedený v nároku 5.

7. Způsob výroby 3-aminopiperidinových derivátů obecného vzorce IB podle nároku 4 nebo adičních solí těchto sloučenin s kyselinami, přijatelných z farmaceutického hlediska, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se redukuje sloučenina obecného vzorce X



kde R^2 , R^3 , R^4 , R^5 a R^7 mají význam, uvedený v nároku 2 a R^6 , R^8 a m mají význam, uvedený v nároku 4, načež se popřípadě uveď takto získaná sloučenina obecného vzorce IB do reakce s kyselinou, přijatelnou z farmaceutického hlediska.

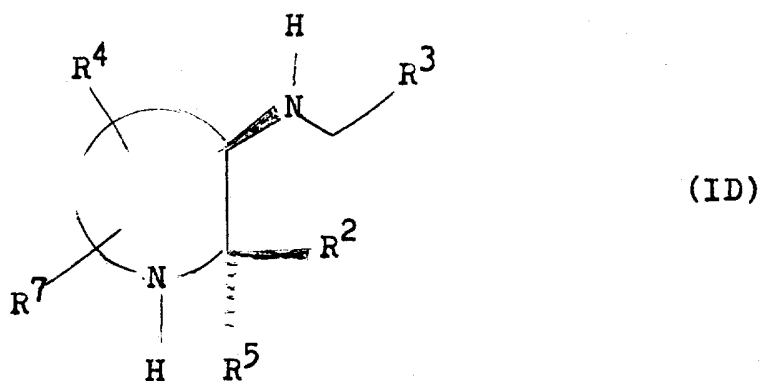
8. Způsob výroby sloučeniny obecného vzorce VII



kde R^2 , R^3 , R^4 , R^5 a R^7 mají význam, uvedený v nároku 2 a R^1 má význam, uvedený v nároku 5,

v y z n a č u j í c í s e t í m , že se uvede do reakce sloučenina obecného vzorce VI, ve významu z nároku 6 se sloučeninou obecného vzorce R^1X , kde X znamená atom halogenu a R^1 má význam, uvedený v nároku 5.

9. Způsob výroby 3-aminopiperidinových derivátů obecného vzorce ID



kde R^2 až R^5 a R^7 mají význam, uvedený v nároku 2,

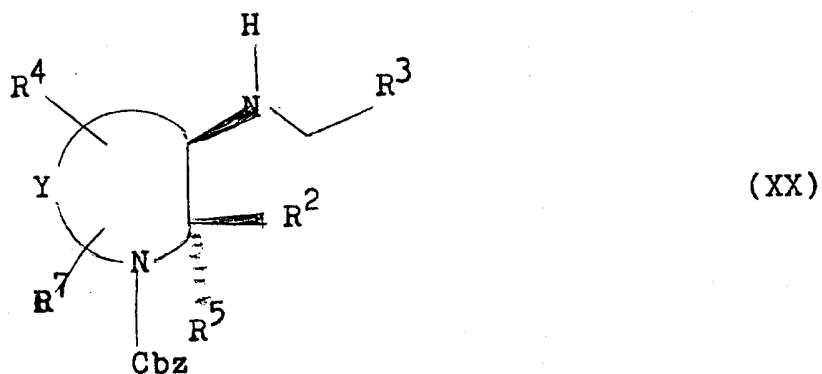
Y znamená skupinu $-(CH_2)_n-$, kde n znamená celé číslo 1 až 4, přičemž jakákoliv z meziuhlíkových jednoduchých vazeb této skupiny je popřípadě nahrazena dvojnou nebo trojnou vazbou a kterýkoliv z uhlíkových atomů této skupiny je popřípadě substituován skupinou R^4 nebo R^7 ,

za předpokladu, že

- R^4 , R^6 ani R^7 netvoří kruh s atomem uhlíku, na nějž jsou vázány a s R^5 a
- v případě, že R^4 a R^7 jsou vázány na tentýž atom uhlíku, volí se význam těchto symbolů nezávisle ze skupiny atom vodíku, atom fluoru a alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku nebo tvoří tyto symboly společně s atomem uhlíku, na nějž jsou vázány uhlíkový kruh nasyceného typu

o 3 až 6 atomech uhlíku, tvořících spirosloučeninu s kruhem, na nějž je vázán a který obsahuje atom dusíku,

jakož i adiční soli těchto sloučenin s kyselinami, přijatelné z farmaceutického hlediska, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se uvede do reakce sloučenina obecného vzorce XX



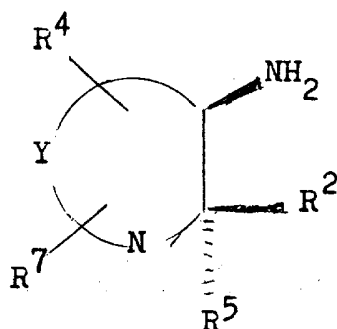
kde R^2 až R^5 a R^7 mají význam, uvedený v nároku 2,

Y má svrchu uvedený význam a

Cbz znamená karbobenzyloxyskupinu,

s mravenčanem amonným za přítomnosti paladia na aktivním uhlí, načež se popřípadě takto získaná sloučenina obecného vzorce ID uvede do reakce s kyselinou, přijatelnou z farmaceutického hlediska.

10. Způsob podle nároku 8, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se uvede do reakce sloučenina obecného vzorce XX, získaná reakcí sloučeniny obecného vzorce XIX



(XIX)

kde R^2 , R^4 , R^5 a R^7 mají význam, uvedený v nároku 2 a
Y má význam, uvedený v nároku 9,

s kyanborohydridem nebo triacetoxyborohydridem sodíku
a sloučeninou obecného vzorce $R^3\text{CHO}$, kde R^3 má význam,
uvedený v nároku 2.

11. Způsob výroby 3-amino-2-fenylpiperidinu hydro-
genolýzou 3-(2-methoxybenzylamino)-2-fenylpiperidinu.

Zastupuje: