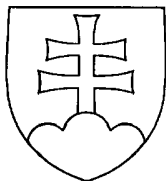


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

- (22) Dátum podania: 04.03.96
(31) Číslo prioritnej prihlášky: MI95A000491
(32) Dátum priority: 14.03.95
(33) Krajina priority: IT
(40) Dátum zverejnenia: 04.02.98
(86) Číslo PCT: PCT/EP96/00903, 04.03.96

(21) Číslo dokumentu:

1213-97

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.⁶:

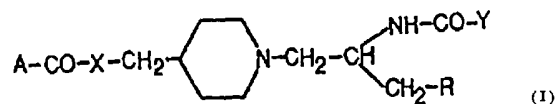
C 07D 211/22
A 61K 31/445
C 07D 211/26
C 07D 401/12
C 07D 401/06

(71) Prihlasovateľ: Boehringer Ingelheim Italia S.p.A., Firenze, IT;

(72) Pôvodca vynálezu: Cereda Enzo, Tortona, IT;
Bignotti Maura, Milano, IT;
Martino Vincenzo, Induno Olona, IT;
Schiavi Giovanni Battista, Asola, IT;
Sagrada Angelo, Milano, IT;

(54) Názov prihlášky vynálezu: **Disubstituované estery a amidy 1,4-piperidínu s antagonistickou aktivitou proti 5-HT₄, spôsob ich výroby a ich použitie**

(57) Anotácia:
Disubstituované estery a amidy 1,4-piperidínu s antagonistickou aktivitou proti 5-HT₄ všeobecného vzorca (I), kde A, X, Y a R majú význam špecifikovaný v hlavnom patentovom nároku, spôsob ich výroby, ich použitie a farmaceutické prostriedky, v ktorých sú obiahnuté.



Disubstituované estery a amidy 1,4-piperidínu s antagonistickou aktivitou voči 5-HT₄, spôsob ich výroby a ich použitie

Oblasť techniky

Tento vynález sa vzťahuje na nové farmakologicky aktívne deriváty disubstituovaného 1,4-piperidínu, na postupy na ich prípravu a na farmaceutické prípravky, v ktorých sú obsiahnuté. Nové zlúčeniny, ktoré sú predmetom tohto vynálezu, majú vysokú afinitu a špecificitu voči serotoninergným 5-HT₄ receptorom. Sú schopné potláčať, buď na centrálnej alebo na periférnej úrovni, účinky sprostredkované aktiváciou tohto typu receptorov. Tieto zlúčeniny, ktoré sú predmetom tohto vynálezu, sa môžu definovať ako nové antagonisty *in vitro* a *in vivo* voči 5-HT₄ receptorom.

Doterajší stav techniky

5-HT₄ receptory patria do početnej skupiny serotoninergných receptorov a patria medzi tie, ktoré boli objavené, farmakologicky charakterizované a klónované iba nedávno. Po ich prvej identifikácii v konkrétnych oblastiach CNS morčiat [Dumuis a spol.; Mol. Pharmacol. (1988), 34 880; Bockaert a spol.; Trends Pharmacol. Sci. (1992), 13, 141] serotoninergné receptory boli zistené aj v iných oblastiach, buď centrálnych alebo periférnych (tenké črevo, predsieň srdca, hltan, hrubé črevo, močový mechúr a nadobličky) rôznych druhov vrátane človeka [Craig a spol.; Brit. J. Pharmacol. (1989) 96, 246 P; Craig a spol.; Pharmacol. Exp. Ther. (1990), 352, 1378; Kauman a spol.; Brit. J. Pharmacol. (1989), 98, 664 P; Hoyer a spol.; Pharmacological Reviews (1994), 46, 157]. Prítomnosť týchto receptorov v rôznych orgánoch a tkanivách umožňuje, že zlúčeniny schopné blokovať účinky ich hyperstimulácie možno výhodne využiť v liečbe a v profylaxii rôznych patologických situácií.

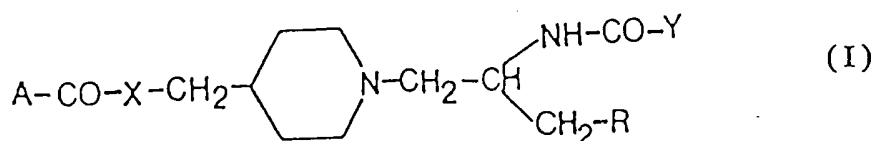
Napríklad, pretože stimulácia predsieňových srdcových 5-HT₄ receptorov okrem vyvolávania inotropných a chronotropných pozitívnych účinkov je zodpovedná za arytmiu pozorovanú v niektorých experimentálnych podmienkach [Kauman a spol.; Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. (1944), 349, 331], antagonistov týchto receptorov možno použiť v špecifickej liečbe porúch srdcového rytmu, ako je napríklad fibrilácia predsiení a iné typy arytmií. Pretože v gastrointestinálnom trakte 5-HT₄ receptory sprostredkujú prokinetický a sekretorický účinok serotonínu [Kilbinger a spol.; Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. (1992), 345, 270; Burleigh; Eur. J. Pharmacol. (1991), 202, 277], dá sa navrhnúť, aby použitie antagonistov 5-HT₄ v liečbe porúch bolo spojené so zmenenou pohyblivosťou čriev alebo sekréciou, ako je napríklad syndróm dráždivého čreva (IBS), najmä u tých foriem IBS, ktoré sú kombinované s hnačkovými stavmi. Prítomnosť 5-HT₄ receptorov v centrálnej nervovej sústave buď u potkanov alebo u ľudí nie je všeobecne rozšírená, ale je obmedzená na určité oblasti [Waeber a spol.; Neuro Report (1993), 4, 1239; Monferini a spol.; Life Sci. (1993), 52, 61] ako je napríklad hippokampus, čelná kôra, bazálne gangliá a limbické štruktúry. Zlúčeniny schopné kontrolovať zmenenú stimuláciu 5-HT₄ receptorov v centrálnej nervovej sústave sa môžu preto použiť v oblasti psychiatrie a neurológie ako je napríklad terapeutická liečba úzkosti, depresie, psychózy, kognitívnych porúch, pohybových porúch a migrény. Okrem toho, odkedy bolo opísané [Panocka a spol.; Pharmacol. Biochem. Behav. (1995), 52, 255], že 5-HT₄ receptory čiastočne sprostredkujú účinok 5-HT pri kontrole príjmu etanolu, antagonisti 5-HT₄ by mohli byť užitočné pri liečbe alkoholizmu. 5-HT₄ receptory sa zúčastňujú aj na kontrole iných funkcií močopohlavnej a adrenálnej sústavy, kde sa zdá, že sprostredkujú uvoľňovanie steroidných hormónov [Lefebvre a spol.; Neuroscience (1992), 47, 999]. Preto patologické stavy charakterizované zmenenou sekréciou hormónov alebo neschopnosť zadržať moč by tiež mohli byť liečené zlúčeninami, ktoré sú schopné blokovat' 5-HT₄ receptory.

WO 94/08965 opisuje N-alkylpiperidiny-4-metyl karboxylové estery/amidy systémov s kondenzovanými kruhmi, ktoré majú antagonistickú aktivitu voči 5-HT₄. WO 93/18027 opisuje antagonistov voči 5-HT₄ receptorom odvodené z heterocyklického jadra vrátane benzimidazolónového zoskupenia, ktoré je v našich zlúčeninách iba generickým substituentom. EP 501.322 opisuje indoly substituované 3- piperidinylmetylkarboxylátom, ktoré sú antagonistami 5-hydroxytriptamínu (5-HT). V J. Med. Chem., 1993, 36, 4121-4123, sa opisuje (1-butyl-4-piperidiny)metyl-8-amino-7-chlór-1,4-benzodioxán-5-karboxylát, ktorý je kvartérnou soľou.

Podstata vynálezu

Predmetom tohto vynálezu je zistenie novej triedy zlúčenín s vysokou afinitou a selektivitou voči 5-HT₄ receptorom a môže byť preto použitá v liečbe porúch srdcového rytmu a pohyblivosti čriev ako je IBS, úzkosť, depresia, psychózy, kognitívne poruchy, poruchy pohyblivosti, alkoholizmus a migréna.

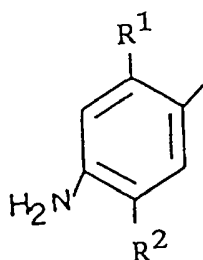
Tento vynález sa vzťahuje na zlúčeninu všeobecného vzorca (I):



kde

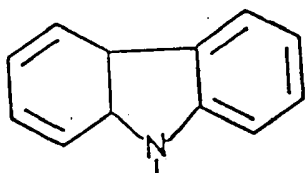
A predstavuje skupinu zvolenú z nasledovných možností:

- substituovaný fenyl vzorca

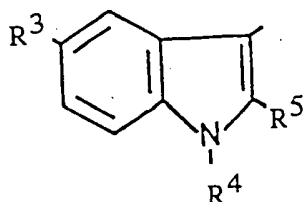


(a)

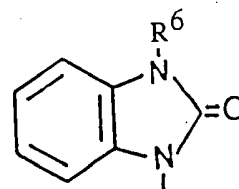
v ktorom R^1 je C_{1-3} alkoxy a R^2 je halogén;
- bi- alebo tricyklický heterocyklus zvolený z nasledovných možností:



(b)



(c)



(d)

v ktorých R^3 je vodík alebo halogén, R^4 je vodík alebo C_{1-3} alkyl, R^5 je vodík alebo C_{1-3} alkoxy, R^6 je vodík alebo priamy alebo rozvetvený C_{1-6} alkyl;

X predstavuje kyslík alebo NH;

Y predstavuje skupinu vzorca $-OR^7$ alebo NHR^7 , kde R^7 je C_{1-3} alkyl, aryl alebo aralkyl;

R predstavuje vodík, fenyl, hydroxy, benzyloxy, metyltiometyl, 3-indolyl metoxykarbonyl alebo karbamoyl; a

kyslé adičné soli s farmakologicky prijateľnými kyselinami.

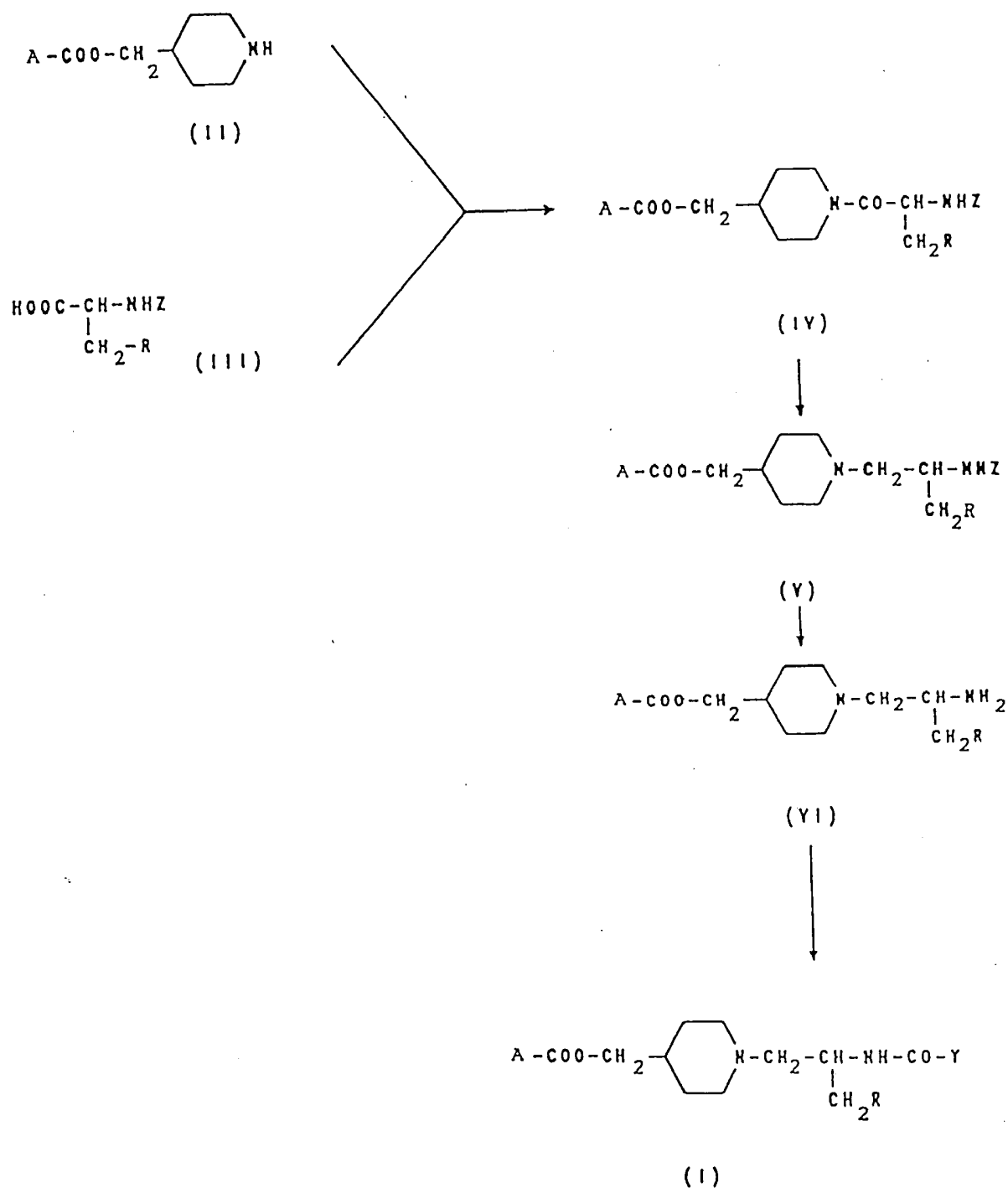
V tejto špecifikácii výraz C_{1-3} alkyl označuje priamy alebo rozvetvený reťazec ako je napríklad metyl, etyl, n-propyl alebo i-propyl. Výraz halogén znamená fluór, chlór, bróm a jód, osobitne fluór, chlór. Výraz C_{1-3} alkoxy znamená metoxy, etoxy alebo propoxy. Ak v zlúčeninách vzorca (I) R^6 predstavuje priamy alebo rozvetvený C_{1-6} alkyl, môže to byť napríklad metyl, etyl, n-propyl, i-propyl, butyl, pentyl, hexyl, 2-metylpentyl a podobne. Ak R^7 predstavuje aryl, môže to byť napríklad fenyl. Ak R^7 predstavuje aralkyl, môže to byť napríklad benzyl.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) majú jeden asymetrický uhlíkový atóm a preto môžu existovať ako opticky aktívne enantioméry s konfiguráciou R alebo S, alebo ako racemická zmes. Hoci v príkladoch sú zlúčeniny opísané a rozlišované ako jednotlivé enantioméry R alebo S, má sa to chápať tak, že vynález sa vzťahuje na všetky optické izoméry a ich racemické zmesi.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) možno napríklad pripraviť nasledovnými postupmi, ktoré sú ďalším predmetom tohto vynálezu.

Zlúčeniny vzorca (I), kde X predstavuje kyslík a A, R, a Y sú ako je to definované vyššie, možno pripraviť podľa Schémy 1 uvedenej nižšie.

Schéma 1



Intermediárne amíny vzorca (VI), kde A je ako je to definované vyššie a R predstavuje vodík, fenyl, metyltiometyl a 3-indolyl, reagujú s izokyanatanmi vzorca $R^7\text{NCO}$ alebo s chlórmmravčanmi vzorca $R^7\text{OCOC}\text{Cl}$ kde R^7 je ako to je definované vyššie. Reakcia na prípravu močovínových zlúčenín prebieha v rozpúšťadle, ktoré môže byť toluén, tetrahydrofurán, etanol, metanol, výhodne etanol, pri teplote od 0°C do refluxnej teploty rozpúšťadla, výhodne pri izbovej teplote.

Reakcia na prípravu karbamátov prebieha v inertnom rozpúšťadle ako je napríklad tetrahydrofurán, dietyléter alebo chloroform, výhodne tetrahydrofurán v prítomnosti kyslého akceptora ako je napríklad pyridín alebo trietylamín pri teplote v rozpätí od 0°C po refluxnú teplotu rozpúšťadla, výhodne pri izbovej teplote.

Vo výhodnom prípade, ak R predstavuje hydroxyskupinu, zlúčeniny vzorca (I) možno pripraviť z tých istých prekursorov vzorca (VI), v ktorých A je ako to je definované vyššie a R predstavuje prekursor hydroxy funkcie ako je napríklad benzyloxyskupina. V tomto prípade, po transformácii na ureidové alebo karbamoylové deriváty realizovanej podľa postupov a spôsobov uvedených vyššie nasleduje zbavenie ochrany chránenej hydroxyskupiny. Je známych niekoľko spôsobov odstránenia ochrany O-benzylalkoholov (pozri napríklad "Protective Groups in Organic Synthesis", T. W. Green, P. G. M. Wuts, John Wiley, 1991, str. 10 až 142). Osobitne výhodné sú redukčné postupy s vodíkom alebo s jeho prekurzormi ako je napríklad cyklohexén alebo mravčan amónny v prítomnosti vhodných katalyzátorov, výhodne Pd/C. V inom osobitnom prípade, ak R predstavuje karbamoylskupinu, zlúčeniny vzorca (I) možno pripraviť z tých istých prekursorov (VI), v ktorých A je ako to je definované vyššie a R predstavuje karbamoylovú prekursorovú skupinu, ako je napríklad alkoxykarbonyl, výhodne metoxykarbonyl. V tomto prípade po transformácii na deriváty močoviny a karbamátu uskutočnenej podľa už opísaných postupov nasleduje proces amonolýzy plynným čpavkom zavedeným do reakčnej zmesi obsahujúcej protické alebo aprotické polárne rozpúšťadlo, výhodne metanol alebo aceto-

nitril pri teplote v rozpätí od 0°C do 30°C.

Medziprodukty vzorca (VI) možno pripraviť z prekurzorov vzorca (V), kde A a R sú ako to je definované vyššie a Z predstavuje vhodnú aminoschrannú skupinu, ako je napríklad t-butoxykarbonyl alebo benzyloxykarbonyl podľa tradičných spôsobov na odstránenie ochranných skupín (napríklad "Protective Group in Organic Synthesis", vyd. T. W. Green a P. G. M. Wuts, John Wiley, 1991, str. 309 až 405) zvolených vhodne podľa samotnej ochrannej skupiny a ostatných funkčných skupín prítomných v substráte. Napríklad t-butoxykarbonylskupina môže byť ľahko odstránená reakciou zlúčeniny s bezvodou plynou kyselinou chlorovodíkovou, v prítomnosti nepolárneho inertného rozpúšťadla ako je napríklad dietyléter alebo octan etylnatý pri teplote medzi -10°C a izbovou teplotou, výhodne okolo 0°C.

Zlúčeniny vzorca (V) možno pripraviť z prekurzorov vzorca (IV), v ktorom A, R a Z sú ako to je definované vyššie, s použitím známych selektívnych redukčných postupov vhodne zvolených spomedzi tých, ktoré sa vyznačujú vysokou reaktivnosťou voči amidoskupine ktorá sa má redukovať, v spojení s neaktivnosťou voči iným funkčným skupinám prítomným v týchto medziproduktoch (IV), sú to predovšetkým karboxylestery a karbamáty. Osobitne výhodný je postup založený na bóranovom komplexe v tetrahydrofuráne pri teplote medzi izbovou teplotou a refluxnou teplotou rozpúšťadla, výhodne pri 50°C.

Zlúčeniny vzorca (IV) možno pripraviť reakciou esterov vzorca (II), v ktorom A je ako to je definované vyššie, s kyslými medziproduktami vzorca (III), kde R a Z sú ako to je definované vyššie. Zlúčeniny vzorca (III) sú aminokyseliny chránené na dusíkovom atóme a sú komerčne dostupné v absolútnej konfigurácii D alebo L. Reakcia prebieha v polárnom alebo nepolárnom rozpúšťadle, výhodne v tetrahydrofuráne, po aktivácii karboxylovej skupiny aminokyseliny, napríklad prostredníctvom 1,1-karbonyldiimidazolu.

Zlúčeniny vzorca (I), kde X je kyslík, A predstavuje benzimidazolón (d), v ktorom R⁶ je ako to je definované vyš-

šie, alebo indol (c); kde R^3 , R^4 , R^5 a Y sú ako to je definované vyššie, sú lepšie špecifikované vo vzorcoch (Id) a (Ic), a môžu sa pripraviť podľa Schémy 2 uvedenej nižšie.

Schéma 2

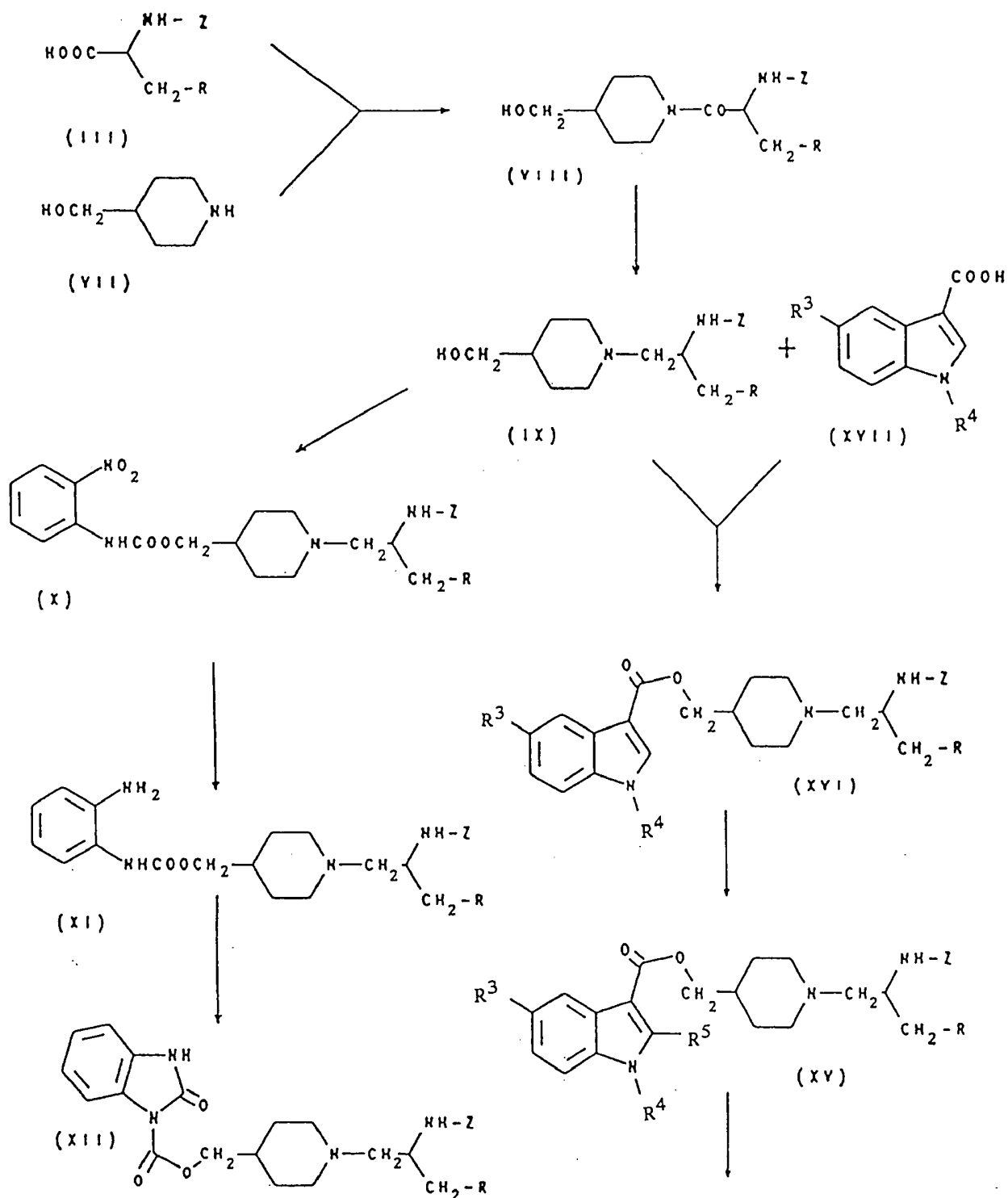
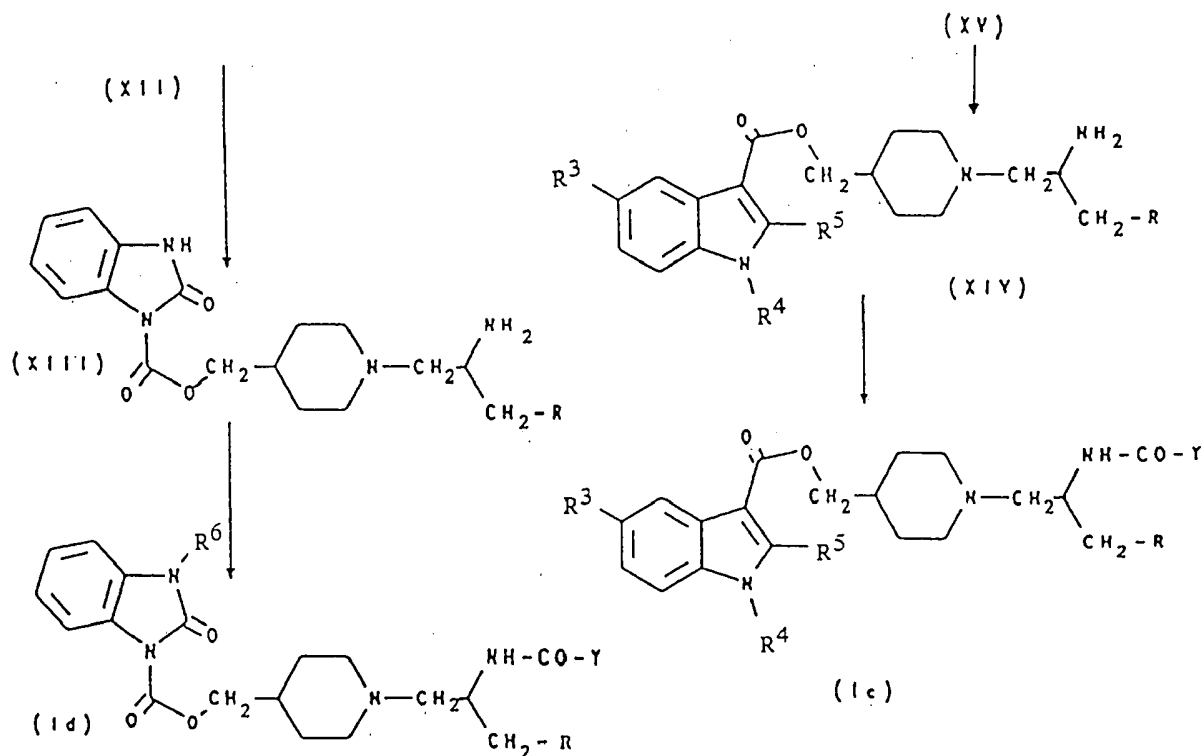


Schéma 2 - pokračovanie



Intermediárne amíny vzorca (XIII), v ktorom R je vodík, fenyl, metyltiometyl a 3-indolyl, sa prekonvertujú na močoviny alebo karbamáty vzorca (Id) reakciou s izokyanatanmi $R^7\text{NCO}$ alebo chlórmyravanmi vzorca $R^7\text{OCOC}\text{Cl}$ podľa už opísaných postupov. V osobitnom prípade, v ktorom R⁶ je iné než vodík, výsledné zlúčeniny sa ďalej alkylujú prostredníctvom alkylačného činidla vzorca $R^6\text{Q}$, kde Q predstavuje halogénový atóm, výhodne chlór alebo bróm, v prítomnosti aktivačného činidla ako je napríklad NaH, NaNH_2 , KOH alebo NaOH, výhodne NaH. Použité rozpúšťadlo je všeobecne nepolárne alebo polárne inertné rozpúšťadlo, výhodne tetrahydrofurán alebo dimetylformamid. Reakčná teplota je od 10°C do 80°C, výhodne pri izbovej teplote. Medziprodukty vzorca (XIII) možno pripraviť z prekursorov vzorca (XII), kde R a Z sú ako to je definované vyššie, podľa tradičných postupov na odstránenie ochrany aminoskupiny.

Zlúčeniny vzorca (XII) možno získať cyklizáciou zlúčenín vzorca (XI), v ktorom R a Z sú ako to už bolo definované, fosgénom alebo jeho bezpečnejšími derivátmi ako je napríklad difosgén alebo trifosgén, alebo karbonyldiimidazol v inertných rozpúšťadlách ako je napríklad tetrahydrofurán, éter, metylénchlorid, výhodne tetrahydrofurán. Reakčná teplota môže byť v rozpätí od 0°C do 60°C, výhodne 40°C.

Zlúčeniny vzorca (XI) možno pripraviť redukciou nitroderivátov (X), kde R a Z sú ako to je definované vyššie, s použitím vhodných činidiel a postupov, ktoré neovplyvnia ostatné funkčné skupiny prítomné v zlúčeninách a predstavované funkciami Z a R. Výhodné je najmä použitie $\text{SnCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ako redukčného činidla v alkoholovom rozpúšťadle ako je metanol alebo etanol, voliteľne obsahujúci vodu, výhodne EtOH 95%. Rozpätie reakčnej teploty je od 40°C do refluxnej teploty rozpúšťadla, výhodne 70°C.

Zlúčeniny vzorca (X) možno pripraviť reakciou aminoalkoholu vzorca (IX), kde R a Z sú ako to je definované vyššie, s o-nitrofenylizokyanátanom v inertnom rozpúšťadle ako je napríklad tetrahydrofurán, dioxán a toluén, výhodne tetrahydrofurán, pri teplote v rozpätí od izbovej teploty do refluxnej teploty rozpúšťadla, výhodne pri 60°C.

Zlúčeniny vzorca (IX) možno pripraviť z prekursorového alkoholu vzorca (VIII), kde R a Z sú ako to je definované vyššie, podľa už uvedených selektívnych redukčných postupov, ktoré sú vysoko špecifické pre amidoskupinu, napríklad bóranový komplex v tetrahydrofuráne, ako je to opísané vyššie.

Zlúčeniny vzorca (VIII) možno získať reakciou 4-hydroxymetylpiperidínu (VII) s už uvedenou aminokyselinou s konfiguráciou D alebo L, výhodne chránené na dusíkovom atóme (III). Táto reakcia prebieha v nepolárnom alebo polárnom rozpúšťadle, výhodne v tetrahydrofuráne, po vhodnej aktivácii karboxylovej funkčnej skupiny aminokyseliny pomocou 1,1-karbonyldiimidazolu. Podľa ďalšej voľby, ak v zlúčeninách vzorca (I) X je stále kyslík a A predstavuje indol (c), kde R^3 , R^4 a R^5 sú ako to je definované vyššie, sú lepšie identifikované vo vzorci (Ic) a možno ich pripraviť ako to

je špecifikované v Schéme 2. Medziprodukty vzorca (XIV), kde R , R^3 , R^4 a R^5 sú ako to je definované vyššie, sa transformujú na zlúčeniny (Ic) podľa už opísaných postupov s použitím izokyanatanov vzorca R^7NCO alebo chlórmmravčanov vzorca R^7OCOC1 , kde R^7 je ako to je definované vyššie.

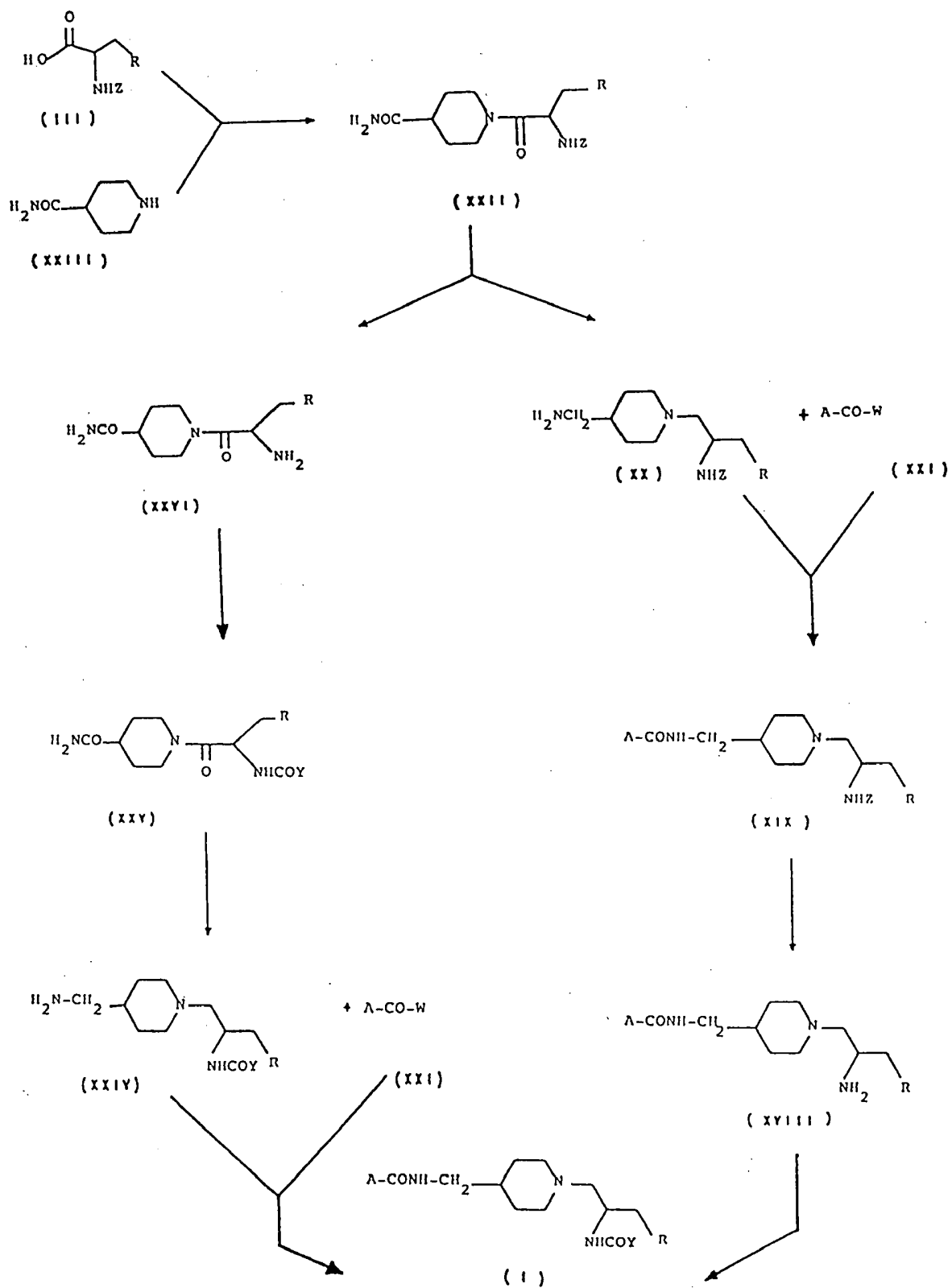
Na druhej strane, intermediárne amíny (XIV) sa získavajú z prekursorov (XV), kde R^3 , R^4 , R^5 , R a Z sú ako to je definované vyššie podľa už opísaných postupov na odstránenie ochrany aminokyselín.

Medziprodukty (XV), v ktorých R^5 je C_{1-3} alkoxy, možno pripraviť z prekursorov vzorca (XVI), kde R^3 , R^4 , R a Z majú význam ako to je uvedené vyššie, podľa alkoxylačného postupu. Najprv, oxidačné činidlo, ako je napríklad N-chlórsukcinimid, v inertnom halogenovanom rozpúšťadle, ako je napríklad metylénchlorid alebo chloroform, aktivuje indolylové jadro; potom sa proces ukončí použitím vhodného alkylalkoholu ako je napríklad metanol alebo etanol. Obe fázy procesu prebiehajú pri teplote v rozpätí medzi $0^{\circ}C$ a $50^{\circ}C$, výhodne pri izbovej teplote.

Zlúčeniny (XVI) možno získať reakciou indolkarboxylovej kyseliny vzorca (XVII), kde R^3 a R^4 sú ako to je definované vyššie, s aminoalkoholom vzorca (IX), kde R a Z sú ako to je opísané vyššie. Esterifikácia prebieha aktiváciou karboxylovej funkcie použitím anhydridu, napríklad trifluóracetanhydridu a kyseliny metánsulfónovej pri teplote nižšej ako je izbová teplota, výhodne medzi $0^{\circ}C$ a $-5^{\circ}C$. Proces sa ukončí pridaním alkoholovej zložky a zvýšením teploty na 50° až $60^{\circ}C$. Použité rozpúšťadlo je všeobecne halogenované rozpúšťadlo, buď chloroform alebo metylénchlorid.

Zlúčeniny vzorca (I), kde X je NH a A , R a Y sú ako to je definované vyššie, možno pripraviť so syntetickými krokmi ako to je uvedené v Schéme 3.

Schéma 3



Intermediárne amíny vzorca (XVIII), kde A je ako to je definované vyššie a R predstavuje vodík, fenyl, metyltiometyl a indolyl, reagujú s izokyanatanmi vzorca $R^7\text{NCO}$ alebo s chlórmyravanmi $R^7\text{OCOC1}$, kde R^7 je ako to je definované vyššie. Použité postupy sú podobné tým, ktoré už boli opísané.

Vo výhodnom prípade, ak R predstavuje hydroxyskupinu, zlúčeniny vzorca (I) možno pripraviť z tých istých prekurzorov vzorca (XVIII), kde A je ako to je definované vyššie a R predstavuje prekurzor hydroxylovej skupiny ako je napríklad benzyloxyskupina. V tomto prípade po transformácii na deriváty močoviny alebo karbamátu, uskutočnenej ako to už bolo opísané, nasleduje odstránenie ochrany hydroxyskupiny ako to je špecifikované vyššie. V inom osobitnom prípade, ak R predstavuje karbamoylskupinu, zlúčeniny vzorca (I) možno pripraviť z tých istých prekurzorov vzorca (XVIII), v ktorom A je ako to je definované vyššie a R predstavuje prekurzor karbamoylskupiny, ako je napríklad alkoxykarbonyl, výhodne metoxykarbonyl. Po konverzii na deriváty močoviny alebo karbamátu nasleduje amonolýza, ako to už bolo opísané.

Medziprodukty vzorca (XVIII) možno pripraviť z prekurzorov vzorca (XIX), kde A a R sú ako to je definované vyššie a Z predstavuje vhodnú aminoprotektívnu skupinu, ako je napríklad t-butoxykarbonyl alebo benzyloxykarbonyl, podľa už opísaných postupov na odstránenie ochrany.

Zlúčeniny vzorca (XIX) možno pripraviť reakciou amínov vzorca (XX), kde R a Z sú ako to je definované vyššie, so zlúčeninami vzorca (XXI), kde W je vhodná eliminovaná skupina ako je chlór alebo imidazol. Reakcia prebieha v inertnom rozpúšťadle ako je dietyléter, tetrahydrofurán, metylénchlorid, chloroform, toluén, výhodne tetrahydrofurán v prítomnosti organickej bázy ako je napríklad trietylamín, 1,8-diazabicyklo[5.4.0]-7-undecén (DBU) pri teplote v rozpätí od 10°C do refluxnej teploty rozpúšťadla, výhodne 40°C .

Medziprodukty vzorca (XXI) naopak možno získať z komerčne dostupných medziproduktov alebo ich možno pripraviť podľa postupov známych z literatúry reakciou s fosgénom ale-

bo, lepšie, s ich derivátmi ako sú napríklad trichlórmetyl chlórmravčany alebo bis(trichlórmetyl)karbonát v inertnom rozpúšťadle ako je napríklad toluén alebo tetrahydrofurán pri teplote v rozpätí od 0°C do 70°C.

Zlúčeniny vzorca (XX) možno získať z medziproduktov vzorca (XXII), kde R a Z sú ako to je definované vyššie, podľa vyššie opísaných selektívnych redukčných postupov ako je napríklad použitie bóranového komplexu v tetrahydrofuráne. V osobitnom prípade, v ktorom v zlúčeninách vzorca (XX) R je karbamoylskupina a Z je ako to je definované vyššie, možno ich získať z tých istých zlúčenín vzorca (XXII), kde Z je ako to je definované vyššie a R predstavuje alkoxykarbonylskupinu ako je napríklad metoxykarbonyl. Po redukcii nasleduje amonolýza uskutočnená s použitím činidiel a postupov už opísaných.

Medziprodukty vzorca (XXII) sa pripravujú reakciou izonipekotamidu (XXIII) s medziproduktami vzorca (III), kde Z a R sú ako to je definované vyššie. Tieto zlúčeniny (III) sú aminokyseliny, v ktorých aminofunkcia je chránená skupinou Z a sú komerčne dostupné v konfigurácii D alebo L. Reakcia prebieha v nepolárnom alebo polárnom inertnom rozpúšťadle, výhodne v tetrahydrofuráne, v prítomnosti vhodného aktivačného činidla karboxylovej funkcie aminokyselín, ako je napríklad 1,1-karbonyldiimidazol. Podobne, zlúčeniny vzorca (I), obsiahnuté v Schéme 3, možno pripraviť reakciou amínov vzorca (XXIV), kde R a Y sú ako to už bolo opísané, s medziproduktami (XXI), v ktorých A a W majú význam uvedený vyššie. Reakcia prebieha v inertnom rozpúšťadle ako je napríklad dietyléter, tetrahydrofurán, metylénchlorid, chloroform, toluén, výhodne tetrahydrofurán, v prítomnosti organickej bázy ako je napríklad trietylamín alebo DBU pri teplote v rozpätí od 10°C do refluxnej teploty rozpúšťadla, výhodne 40°C. Medziprodukty (XXIV) sa pripravujú z amidov vzorca (XXV), kde R a Y majú uvedený význam, podľa už uvedených selektívnych redukčných postupov, napríklad s použitím bóranového komplexu v tetrahydrofuráne. Zlúčeniny vzorca (XXV) možno pripraviť a amínov (XXVI), kde R má význam uve-

dený vyššie, podľa už opísaných reakcií s izokyanatanmi alebo chlórmmravčanmi vzorca R^7NCO alebo R^7OCOC1 . Napokon, medziprodukty (XXVI) možno pripraviť prekursorami vzorca (XXII), v ktorom Z a R majú význam uvedený vyššie, podľa vhodného postupu na odstránenie ochrany aminofunkcie, ako to už bolo špecifikované.

Zlúčeniny vzorca (I), predmet tohto vynálezu, majú, ako to bolo uvedené vyššie, a symetrický uhlíkový atóm. Preto môžu existovať ako dva opticky aktívne enantioméry s opačnou konfiguráciou. Tieto dve enantiomérmne formy finálnych zlúčenín (I) možno získať z prekursorových medziproduktov vzorca (III) s už preddefinovanou absolútnou konfiguráciou R alebo S a podľa reakcií opísaných v Schéme 1, 2 a 3 podľa postupov schopných udržiavať konfiguráciu v chirálnom strede. Podobne, také isté enantiomérmne finálne formy (I) možno získať podľa konvenčných a dobre známych spôsobov, ktoré predpokladajú odseparovanie opačných foriem, priamo na finálnych zlúčeninách alebo na syntetických vhodných medziproduktoch s bázičkou funkciou. Tieto spôsoby na odseparovanie racemických zmesí na jednotlivé enantioméry pozostávajú z jednoduchých alebo opakovaných rekryštalizácií solí získaných z finálnych zlúčenín alebo z bázičkových medziproduktov s opticky aktívnou kyselinou, ako je napríklad kyselina d-gáfor-sulfónová, d- alebo l-vínna a d- alebo l-0,0-ditoluoylvínna. Použité rozpúšťadlá sú všeobecne alkoholové rozpúšťadlá obsahujúce rôzne množstvá vody.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (I), pripravené podľa spôsobov opísaných vyššie, možno voliteľne prekonvertovať na príslušné netoxické, fyziologicky prijateľné anorganické alebo organické kyslé adičné soli, napríklad konvenčnými spôsobmi ako napríklad reakciou zlúčenín ako báz, voliteľne rozpustených vo vhodnom rozpúšťadle s roztokom príslušnej kyseliny vo vhodnom rozpúšťadle. Príklady netoxických fyziologicky prijateľných kyslých adičných solí sú príklady vytvorené s kyselinou bromovodíkovou, chlorovodíkovou, dusičnou, sírovou, maleínovou, fumarovou, citrónovou, vínou, metánsulfónovou, p-toluénsulfónovou, octovou, benzoovou, jan-

tárovou, glukónovou, mliečnou, aminooctovou, jablčnou, mukónovou, glutámovou, izetionovou, fosforečnou, askorbovou alebo sulfámovou. Osobitne výhodnými kyselinami sú kyselina chlorovodíková, bromovodíková, maleínová, fumarová a metán-sulfónová.

Výhodnými zlúčeninami podľa tohto vynálezu, v dôsledku ich lepšej aktivity ako antagonistov 5-HT₄ receptorov, sú zlúčeniny všeobecného vzorca (I), kde A je skupina (c) alebo (d), R³ je halogén, R⁴ je vodík alebo C₁₋₃ alkyl, R⁵ je C₁₋₃ alkoxy, R⁶ je priamy alebo rozvetvený C₁₋₆ alkyl, X je kyslík alebo NH, Y je OR⁷, kde R⁷ je C₁₋₃ alkyl, aryl alebo aralkyl, R je vodík, hydroxy, benzyloxy alebo karbamoyl.

Farmakológia

Afinita zlúčenín vzorca (I) k 5-HT₄ serotonínerným receptorom bola testovaná *in vitro* v štúdiách väzby receptorov v striate, tkanive bohatom najmä na 5-HT₄ receptory.

Štúdie väzby receptorov

Tieto štúdie 5-HT₄ receptorov sa vykonali, aby sa určila afinita testovaných zlúčenín.

Príprava tkaniva

Striatum z ošípaných bolo odstránené, vyčistené a homogenizované (váha/objem, 1:70) v homogenizátore Ultra-Turrax pri maximálnej rýchlosti po dobu 30 s, potom ešte v homogenizátore Potter-Elvehjem (30 cyklov) v 50 mM pufri Hepes, pH 7,4 a potom bolo prefiltrované cez dve vrstvy syrového koláča.

Väzbové experimenty

Väzbové krivky pre jednotlivé zlúčeniny boli odvodené nepriamo z kompetičných experimentov proti 0,1 nM [³H]-GR 113808.

Alikvotné objemy (1 ml) homogenátu sa inkubovali 30 min pri 37°C v prítomnosti značkového ligandu a rôznych koncentrácií neznačených ligandov.

Inkubácia bola zastavená rýchlou filtráciou s použitím

automatického zariadenia (1H-110 Inotech). Filtre (Inotech, filter zo sklených vláken, typ G7) sa potom preniesli do scintilačných nádobiek obsahujúcich 4 ml Filter Count (Packard) a prítomná rádioaktivita sa odmerala kvapalnou scintilačnou spektrometriou (Kontron Betamat V). Testy sa robili v troch paralelách a nešpecifická väzba bola definovaná ako rádioaktivita viazaná alebo zachytená vo filtri, ak inkubačné médium obsahovalo 10 μ M BIMU 0001 (3-etyl-2,3-dihydro-2-oxo-benzimidazol-1 (3 α -troyl karboxamid). Nešpecifická väzba bola asi 10 až 15%. Inhibičná konštanta (K_i) sa vypočítala po korekcii na posun v obsadenosti rádioligandu podľa rovnice Chenga a Prusoffa (Biochem. Pharmacol. 22, 3099, 1973).

Výsledky väzbovej afinity receptoru niektorých zlúčenín sú uvedené v nasledujúcej tabuľke.

Tabuľka - Afinity 5-HT₄ receptoru (striatum ošípaných)

Zlúčenina	$K_i \times 10^9$ M
21	1,3
23	0,86
30	4,3
12	2,8
13	4,3
10	2,1
1	4,6
9	4,3
11	1,1
35	1,6
36	3,0
37	0,37
26	1,0
34	3,2
16	2,9
17	0,16
19	0,25

Schopnosť tu opísaných zlúčenín blokovat' 5-HT₄ receptory bola meraná *in vitro* testovaním ich aktivity antagonizovať relaxáciu svalovej vrstvy (*tunica muscularis*) sliznice potkanieho hltanu indukovanú serotonínom, ktorá bola predtým

kontrahovaná karchacholom. Experiment sa urobil podľa opísaného postupu [Baxter a spol.; Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. (1991), 343, 439].

Všetky tu opisované zlúčeniny sú schopné mať antagonistic-
tický účinok na 5-HT₄ receptory s dobrou až vysokou schop-
nosťou, s pA₂ hodnotami obvykle vyššími, a v niektorých prí-
padoch oveľa vyššími ako 7.

Podľa ďalšieho predmetu tohto vynálezu sa poskytujú
farmaceutické prípravky na použitie podľa tohto vynálezu,
ktorý ako aktívnu zložku obsahuje účinné množstvo zlúčeniny
všeobecného vzorca (I) alebo fyziologicky prijateľné kyslé
adičné soli v kombinácii s jedným alebo viacerými farmaceu-
tickými nosičmi, riedidlami alebo excipientmi.

Prípravky môžu byť formulované konvenčným spôsobom, na
ústne, parenterálne, rektálne alebo transdermálne podávanie,
alebo vo forme vhodnej na podanie inhaláciou alebo insuflá-
ciou (buď cez ústa alebo cez nos). Pre ústne podávanie far-
maceutické prípravky môžu byť napríklad vo forme tabliet
(vrátane spomalených tabliet), alebo kapsúl pripravených
konvenčným spôsobom s farmaceuticky prijateľnými excipientmi
ako sú napríklad kukuričný škrob, polyvinylpyrolidón, laktó-
za, mikrokryštalická celulóza, stearan horečnatý, mastenec,
zemiakový škrob, laurylsulfát sodný. Tekuté prípravky na
ústne podávanie môžu byť napríklad vo forme roztokov, siru-
pov alebo suspenzií, ktoré môžu byť pripravené konvenčným
spôsobom s farmaceuticky prijateľnými prísadami ako je na-
príklad sorbitolový sirup, deriváty celulózy, lecitín, mand-
ľový olej, metyl p-hydroxybenzoát, a v prípade potreby puf-
rovacie soli, aromatizujúce látky, farbivá a sladidlá. Zlú-
čeniny vzorca (I) možno formulovať na parenterálne podávanie
injekciou, napr. bolusovou injekciou alebo priebežnou infú-
ziou. Prípravky na injekciu možno predložiť vo forme jednot-
kovej dávky, napr. v ampulkách alebo v mnohodávkových nádob-
kách. Prípravky môžu byť vo forme suspenzií, roztokov alebo
emulzií v olejových alebo vodných spojivách. Podobne, aktív-
na zložka môže byť v podobe prášku pred použitím na doplne-
nie s vhodným spojivom, napr. sterilnou nepyrogénou vodou.

Na rektálne podávanie farmaceutické prípravky môžu byť napríklad vo forme čapíkov obsahujúcich konvenčné čapíkové nosiče, ako je kakaové maslo alebo iné glyceridy.

Okrem vyššie opísaných prípravkov, zlúčeniny vzorca (I) môžu byť formulované aj ako depotný prípravok. Takéto prípravky s dlhým účinkom môžu byť podávané implantáciou (napríklad podkožne, transdermálne alebo vnútrosvalovo) alebo vnútrosvalovou injekciou. Takto tieto prípravky môžu byť formulované napríklad s vhodnými polymérnymi alebo hydrofóbnymi materiálmi alebo ionomeničovými živcami.

Na zvýšenie rozpustnosti zlúčenín všeobecného vzorca (I) alebo ich fyziologicky prijateľných solí možno začleniť povrchovo aktívne látky, povrchovo aktívne látky neiónovej povahy ako je napríklad PEG 400, cyklodextríny, metastabilné polymorfy, inertné absorpčné činidlá ako je napríklad bentonit. Okrem toho, možno použiť postupy ako je napríklad príprava eutektických zmesí a/alebo tuhých disperzií s použitím manitolu, sorbitolu, sacharózy, kyseliny jantárovej, alebo fyzikálnych modifikovaných foriem s použitím polymérov rozpustných vo vode, PVP, PEG 4000-20000.

Prípravky sú výhodne formulované v jednotkovej dávke: každá jednotková dávka sa prispôsobí tak, aby poskytovala jednu dávku aktívnej zložky. Každá dávková jednotka môže obsahovať 0,1 až 100 mg, výhodne 1 mg až 20 mg aktívnej zložky.

Nasledovné príklady vrátane aj opisov prípravy medzi-produktov ilustrujú niektoré z nových zlúčenín podľa tohto vynálezu; tieto príklady nie sú v nijakom prípade obmedzujúce pre rozsah samotného vynálezu.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Opis 1

(Piperidin-4-yl)metyléster kyseliny 4-amino-5-chlór-2-metoxibenzoovej

a) 1,1-Karbonyldiimidazol (0,8 g, 0,005 mol) sa pridal do roztoku kyseliny 4-amino-5-chlór-2-metoxybenzoovej (1 g, 5 mmol) v THF (20 ml) a reakčná zmes sa miešala pri izbovej teplote asi 30 minút. Rozpúšťadlo sa odparilo a zvyšok bol rozriedený vodou a vyextrahovaný do octanu etylnatého (3 x 20 ml). Organické fázy sa oddelili, vysušili a odparili dosucha. Získaný tuhý zvyšok sa rozpustil v THF (10 ml) a nakvapkal do roztoku 1-benzylpiperidin-4-yl-metanolu [J. Med. Chem. (1992), 35, 4344], (1 g, 5 mmol) v THF (10 ml) a butyllítia (1,6 M v hexáne; 3 ml), udržiavaného pri 0°C. Reakčná zmes bola ďalej miešaná pri izbovej teplote 1 hodinu. Rozpúšťadlo sa odparilo a zvyšok bol rozriedený vodou a vyextrahovaný do octanu etylnatého. Organické extrakty boli usušené a odparené s výťažkom požadovaného produktu ako bledožltého oleja (1,63 g).

b) α -Chlóretylchlórmravčan (0,3 ml, 2,8 mmol) sa nakvapkal do zmesi (1-benzyl-piperidin-4-yl)metylesteru kyseliny 4-amino-5-chlór-2-metoxybenzoovej (1 g, 2,6 mmol) a protónovej hubky (0,27 g, 1,3 mmol) v 1,2-dichlóretáne (20 ml), udržiavanom pri 0°C. Zmes bola ďalej miešaná pri izbovej teplote cez noc. Reakčná zmes sa potom vyliala do vodného roztoku 5% HCl, vysušila sa a odparila dosucha. Zvyšok bol rozriedený vodou do CH₃OH (20 ml) a zahrieval sa na refluxnú teplotu 30 minút. Rozpúšťadlo sa odparilo s výťažkom požadovanej zlúčeniny ako hydrochloridovej soli, biela tuhá látka (0,36 g). Teplota topenia 250 až 251°C.

Podľa postupu opísaného vyššie sa pripravil nasledovný produkt:

(Piperidin-4-yl)ester kyseliny 1-metyl-indol-karboxylovej. Teplota topenia 227 až 239°C (ako hydrochloridová soľ).

Opis 2

(Piperidin-4-yl)metylester kyseliny karbazol-9-karboxylovej

a) Pyridín (7,2 ml; 0,090 mol) obsahujúci aktivovaný

uhlík (1,5 g) sa pridal k roztoku karbazolu (10 g, 0,060 mol) v bezvodom toluéne. Po zahrievaní na 100°C sa prikvapkal difosgén (5,6 ml, 0,046 mol). Reakčná zmes sa miešala pri 100°C 18 hodín. Získané pyridínové soli sa odfiltrovali a zostávajúci roztok sa odparil dosucha. Získalo sa 13 g červenohnedej látky. Teplota topenia 95 až 96°C.

b) Karbazol-9-karbonylchlorid (26 g, 0,108 mol) sa pridal po častiach k roztoku získaného rozpustením 1-benzyl-piperidin-4-yl-metanolu (22,2 g, 0,108 mol) v bezvodom CH_2Cl_2 (700 ml) za miešania pri izbovej teplote 48 hodín. Po tomto čase sa roztok odparil dosucha a získaná surová tuhá látka sa vyčistila chromatograficky (silikagél; eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH} = 96/4$). Získalo sa 30 g ružovej tuhej látky. Teplota topenia 196 až 199°C (ako hydrochloridová soľ).

c) 10% Pd/C (15 g) a mravčan amónny (10,8 g, 0,175 mol) sa simultánne pridali do roztoku získaného rozpustením (1-benzyl-piperidin-4-yl)metylésteru kyseliny karbazol-9-karboxylovej (15 g, 0,035 mol) v CH_3OH (450 ml). Reakčná zmes sa refluxovala 40 minút; zahrievanie bolo prerušené a reakčná zmes sa miešala, kým nevychladla na izbovú teplotu. Katalyzátor sa prefiltroval a číry a bezfarebný roztok sa odparil dosucha. Získalo sa 9 g bielej tuhej látky. Teplota topenia 240°C (hydrochloridová soľ).

Opis 3

[1-(2-Terc-butoxykarbonylamino-3-benzyloxypropionyl)-piperidin-4-yl]metyléster kyseliny S(-)-4-amino-5-chlór-2-metoxybenzoovej

1,1-Karbonyldiimidazol (5,3 g, 0,033 mol) sa pridal k roztoku L-O-Bz serín N-t-Boc (9,7 g, 0,033 mol) v THF (100 ml) a zmes sa miešala pri izbovej teplote 40 minút. Prikvapkal sa roztok (piperidin-4-yl)metylésteru kyseliny 4-amino-5-chlór-2-metoxybenzoovej (9,7 g, 0,033 mol) v THF (50 ml) a reakčná zmes sa miešala cez noc pri izbovej teplote. Rozpúšťadlo sa odparilo dosucha a zvyšok sa nariedil

v H₂O a vyextrahoval sa do octanu etylnatého. Organické extrakty sa odseparovali, vysušili a odparili dosucha. Získaný zvyšok sa vyčistil chromatograficky (silikagél; eluent: n-hexán/octan etylnatý = 4/6) s výťažkom požadovaného produktu ako bledožltej tuhej látky (10,47 g).

$[\alpha]_D^{20} = -0,97^\circ$ (c = 1% CH₃OH)

Podľa vyššie opísaného postupu možno pripraviť nasledovné produkty:

[1-(2-Benzyloxykarbonyl-amino-3-fenyl-propionyl)-piperidin-4-yl]metylester kyseliny S(+)-4-amino-5-chlór-2-metoxybenzoovej

$[\alpha]_D^{20} = +8,48^\circ$ (c = 1% CH₃OH)

{1-[2-Terc-butyloxykarbonyl-amino-3-(1H-indol-3-yl)-propionyl]piperidin-4-yl}metylester kyseliny S(+)-4-amino-5-chlór-2-metoxybenzoovej

$[\alpha]_D^{20} = +21,28^\circ$ (c = 1% CH₃OH)

[1-(2-Terc-butoxykarbonyl-amino-4-metyltio-butinyl)-piperidin-4-yl]metylester kyseliny S(-)-4-amino-5-chlór-2-metoxybenzoovej

$[\alpha]_D^{20} = -14,13^\circ$ (c = 1% CH₃OH)

[1-(2-Benzyloxykarbonyl-amino-3-fenyl-propionyl)piperidin-4-yl]metylester kyseliny S(+)-1-metyl-1-H-indol-3-yl-karboxylovej

$[\alpha]_D^{20} = +8,16^\circ$ (c = 1% CH₃OH)

[1-(2-Benzyloxykarbonyl-amino-propionyl)piperidin-4-yl]-metylester kyseliny S(+)-karbazol-9-karboxylovej

$[\alpha]_D^{20} = +12,16^\circ$ (c = 1% CH₃COOH). Teplota topenia 70°C

[1-(2-Benzyloxykarbonyl-amino-3-fenyl-propionyl)-piperidin-4-yl]metylester kyseliny S(+)-karbazol-9-karboxylovej

$[\alpha]_D^{20} = +15,45^\circ$ (c = 1% CH₃COOH). Teplota topenia 75°C.

[1-(2-Terc-butoxykarbonyl-amino-3-benzyloxy-propionyl)piperidin-4-yl]metylester kyseliny S(-)-karbazol-9-karboxylovej

$[\alpha]_D^{20} = -2,13^\circ$ ($c = 1\% \text{ CH}_3\text{OH}$). Teplota topenia 67 až 69°C.

[1-(2-Terc-butoxykarbonyl-amino-3-metoxycarbonyl-propionyl)-piperidin-4-yl]metylester kyseliny S(-)-karbazol-9-karboxylovej

$[\alpha]_D^{20} = -23,28^\circ$ ($c = 1\% \text{ CH}_3\text{OH}$). Teplota topenia 76 až 78°C.

[1-(2-Benzyloxykarbonyl-amino-3-fenyl-propionyl)-piperidin-4-yl]metylester kyseliny S(+)-1-metyl-1-indol-3-yl-karboxylovej

$[\alpha]_D^{20} = +8,16^\circ$ ($c = 1\% \text{ CH}_3\text{OH}$)

Opis 4

[1-(2-Benzyloxykarbonyl-amino-3-fenyl-propyl)piperidin-4-yl]metylester kyseliny S(-)-karbazol-9-karboxylovej

[1-(2-Benzyloxykarbonyl-amino-3-fenyl-propyl)piperidín-4-yl]metylester kyseliny S(+)-karbazol-9-karboxylovej (4 g, 7 mmol) rozpustený v bezvodom THF (60 ml) sa nakvapkal do 1 M roztoku bóranového komplexu (33 ml, 0,033 mol) v bezvodom THF (60 ml), ktorý bol zahrievaný na miernu refluxnú teplotu. Roztok sa za miešania refluxoval 8 hodín a potom bol ochladený na izbovú teplotu. Rozpúšťadlo sa odparilo a surový zvyšok bol vyčistený chromatograficky (silikagél; eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH} = 95/5$) s výťažkom bielej tuhej látky (1,5 g).

$[\alpha]_D^{20} = -3,36^\circ$ ($c = 1\% \text{ CH}_3\text{COOH}$). Teplota topenia 200°C.

Analogicky možno pripraviť nasledovné zlúčeniny:

[1-(2-Benzyloxykarbonyl-amino-propyl)-piperidin-4-yl]metyler ester kyseliny S(+)-karbazol-9-karboxylovej

$[\alpha]_D^{20} = +13,16^\circ$ ($c = 1\% \text{ CH}_3\text{COOH}$)

[1-(2-t-Butoxykarbonyl-amino-3-benzyloxypropyl)-piperidin-4-yl]metylester kyseliny R(+)-karbazol-9-karboxylovej

$[\alpha]^{20}_D = +9,58^\circ$ (c = 1% CH₃COOH). Teplota topenia 170 až 172°C (hydrochloridová soľ).

[1-(2-t-Butoxykarbonyl-amino-3-metoxycarbonyl-propyl)piperidin-4-yl]metylester kyseliny S(-)-karbazol-9-karboxylovej, hustý olej

$[\alpha]^{20}_D = -2,8^\circ$ (c = 1% CH₃OH)

[1-(2-t-Butoxykarbonyl-amino-3-benzyloxypropyl)-piperidin-4-yl]metylester kyseliny S-4-amino-5-chlór-2-metoxybenzoovej

$[\alpha]^{20}_D = -4,5^\circ$ (c = 1% CH₃OH)

{[1-(2-Terc-butyloxykarbonyl-amino-3-(1H-indol-3-yl)propyl)-piperidin-4-yl]metylester kyseliny S(-)-4-amino-5-chlór-2-metoxybenzoovej

$[\alpha]^{20}_D = -2,67$ (c = 1% CH₃OH)

[1-(2-Terc-butoxykarbonyl-amino-4-metyltio-butyl)piperidin-4-yl]-metylester kyseliny S(+)-4-amino-5-chlór-2-metoxybenzoovej

$[\alpha]^{20}_D = +9,94^\circ$ (c = 1% CH₃OH, ako hydrochloridová soľ)

[1-(2-Benzyloxykarbonyl-amino-3-fenyl-propyl)-piperidin-4-yl]metylester kyseliny S(+)-1-metyl-1H-indol-3-yl-karboxylovej

$[\alpha]^{20}_D = +0,25^\circ$ (c = 1% CH₃OH)

[1-(2-Terc-butoxykarbonyl-amino-3-fenyl-propyl)piperidin-4-yl]metylester kyseliny S-4-amino-5-chlór-2-metoxybenzoovej

$[\alpha]^{20}_D = +6,2^\circ$ (c = 1% CH₃OH)

Opis 5

{1-[2-Amino-3-(1H-indol-3-yl)propyl]-piperidin-4-yl}metyler ester kyseliny S(+)-4-amino-5-chlór-2-metoxybenzoovej

Bezvodý plynný HCl sa prebublával 30 minút do roztoku {1-[2-terc-butoxykarbonyl-amino-3-(1H-indol-3-yl)propyl]-piperidin-4-yl}metylesteru kyseliny S(-)-4-amino-5-chlór-2-metoxibenzoovej (2 g, 3,5 mmol v octane etylnatom (30 ml) schladenom na 0°C. Rozpúšťadlo sa odparilo s výťažkom tuhého zvyšku, z ktorého po kryštalizácii s dietyléterom vznikol požadovaný produkt ako hydrochloridová soľ, biela tuhá látka (1,8 g).

$[\alpha]_D^{20} = +7,4^\circ$ (c = 1% CH₃OH ako hydrochloridová soľ)

Podľa postupu opísaného vyššie sa môžu pripraviť nasledovné produkty:

[1-(2-Amino-3-benzyloxy-propyl)-piperidin-4-yl]metylester kyseliny S-4-amino-5-chlór-2-metoxibenzoovej

$[\alpha]_D^{20} = +7,3^\circ$ (c = 1% CH₃OH)

[1-(2-Amino-3-fenyl-propyl)piperidin-4-yl]metylester kyseliny S-4-amino-5-chlór-2-metoxibenzoovej

$[\alpha]_D^{20} = -5,5^\circ$ (c = 1% CH₃OH)

[1-(2-Amino-3-benzyloxy-propyl)-piperidin-4-yl]metylester kyseliny R(+)-karbazol-9-karboxylovej

$[\alpha]_D^{20} = +1,64^\circ$ (c = 1% CH₃OH)

[1-(2-Amino-3-metoxycarbonyl-propyl)-piperidin-4-yl]metylester kyseliny S(+)-karbazol-9-karboxylovej

$[\alpha]_D^{20} = 2,63^\circ$ (c = 0,5% CH₃OH)

[1-(2-Amino-3-benzyloxypropyl)-piperidin-4-yl]metylester kyseliny R(+)-5-fluór-1H-indol-3-karboxylovej

$[\alpha]_D^{20} = +3,4^\circ$ (c = 1% CH₃OH). Teplota topenia 150°C (z octanu etylnatého).

[1-(2-Amino-3-benzyloxypropyl)-piperidin-4-yl]metylester kyseliny R(+)-5-fluór-2-metoxy-1H-indol-3-karboxylovej

$[\alpha]_D^{20} = +1,55^\circ$ (c = 1% CH₃OH ako hydrochloridová soľ).

Teplota topenia 125 až 130°C (ako hydrochloridová soľ, z dietyléteru).

Opis 6

[1-(2-Amino-propyl)-piperidin-4-yl]metylester kyseliny S(+)-karbazol-9-karboxylovej

10% Pd/C (0,82 g) a mravčan amónny (0,48 g, 7,65 mmol) sa simultánne pridali do roztoku získaného rozpustením [1-(2-karbobenzyloxyamino-propyl)piperidin-4-yl]metylesteru kyseliny S(+)-karbazol-9-karboxylovej (0,82 g, 1,53 mmol) v CH₃OH (35 ml). Reakčná zmes sa refluxovala 40 minút, zahrievanie sa prerušilo a zmes sa ďalej miešala kým sa neochladila na izbovú teplotu. Katalyzátor sa prefiltroval a číry a bezfarebný roztok sa odparil dosucha. Získalo sa 9,45 g bielej tuhej látky.

$[\alpha]^{20}_D = +26^\circ$ (c = 1% CH₃OH ako hydrochloridová soľ). Teplota topenia 188 až 190°C (ako hydrochloridová soľ).

Analogicky sa pripravila nasledovná zlúčenina:

[1-(2-Amino-3-fenyl-propyl)-piperidin-4-yl]metylester kyseliny S(+)-karbazol-9-karboxylovej

$[\alpha]^{20}_D = +2,08^\circ$ (c = 1% CH₃COOH)

Opis 7

[1-(2-Amino-3-fenyl-propyl)-piperidin-4-yl]metylester kyseliny S(+)-1-metyl-1H-indol-3-karboxylovej

Roztok [1-(2-CBZ-amino-3-fenyl-3-propyl)-piperidin-4-yl]metylesteru kyseliny S(+)-1-metyl-1H-indol-3-karboxylovej (3,3 g, 6,11 mmol) a 10% Pd/C (0,33 g) v absolútnom CH₃CH₂OH (35 ml) a dietyléteru s obsahom 20% HCl (1,1 ml) sa miešal cez noc v prítomnosti H₂ pri izbovej teplote a normálnom tlaku. Katalyzátor sa prefiltroval a roztok sa odparil do-

sucha. Zvyšok sa vykryštalizoval z acetónu s výťažkom produktu ako hydrochloridovej soli 2,5 g

$[\alpha]^{20}_D = +30,1^\circ$ ($c = 1\% \text{ CH}_3\text{OH}$). Teplota topenia 212 až 215°C.

Príklad 1

{1-[3-Benzyloxy-2-(3-fenyl-ureido)-propyl]-piperidin-4-yl}metylester kyseliny S(+)-4-amino-5-chlór-2-metoxybenzoovej

Fenylizokyanatan (0,35 g, 3,2 mmol) sa nakvapkal do roztoku [1-(2-amino-3-benzyloxy-propyl)piperidin-4-yl]metylésteru kyseliny S-4-amino-5-chlór-2-metoxybenzoovej (1,5 g, 3,2 mmol) v THF (20 ml) ochladeného na 0°C a reakčná zmes sa miešala pri 0°C 30 minút. Rozpúšťadlo sa odparilo dosucha s výťažkom surového produktu, z ktorého po chromatografii (silikagél, eluent: EtAc/CH₃OH = 98/2) sa získal požadovaný produkt ako biela penovitá tuhá látka (1,6 g).

$[\alpha]^{20}_D = +5,59^\circ$ ($c = 1\%, \text{ CH}_3\text{OH}$)

Podľa vyššie uvedeného postupu možno pripraviť nasledovné produkty:

{1-[3-Benzyloxy-2-(3-ethylureido)propyl]piperidin-4-yl}metyléster kyseliny S(+)-4-amino-5-chlór-2-metoxybenzoovej

$[\alpha]^{20}_D = +5,08^\circ$ ($c = 1\% \text{ CH}_3\text{OH}$)

{1-[2-(3-Fenyl-ureido)-3-benzyloxypropyl]-piperidin-4-yl}metylester kyseliny R(+)-5-fluór-1H-indol-3-karboxylovej

$[\alpha]^{20}_D = +14,7^\circ$ ($c = 1\% \text{ CH}_3\text{OH}$)

{1-[3-Benzyloxy-2-(3-ethyl-ureido-propyl)piperidin-4-yl]metylester kyseliny R(+)-karbazol-9-karboxylovej

$[\alpha]^{20}_D = +11,88^\circ$ ($c = 1\% \text{ CH}_3\text{OH}$)

{1-[3-Metoxycarbonyl-2-(3-fenyl-ureido)-propyl]piperidin-4-yl}metylester kyseliny S(+)-karbazol-9-karboxylovej

$[\alpha]^{20}_D = +10,9^\circ$ ($c = 1\% \text{ CH}_3\text{OH}$)

{1-[2-(3-Etyl-ureido)-3-(1H-indol-3-yl)propyl]piperidin-4-yl}metylester kyseliny S(+)-4-amino-5-chlór-2-metoxybenzoovej

(Zlúčenina 1)

$[\alpha]_D^{20} = +13,25^\circ$ ($c = 1\% \text{ CH}_3\text{OH}$). Teplota topenia 143° až 145°C (ako hydrochloridová soľ, z dietyléteru).

Hmotnostné spektrum (C.I.) = 543 m/e (M + H)

Analýza: $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_4$

	C	H	N
Zistené %	57,19	6,46	12,00
Vypočítané %	58,13	6,45	12,11

{1-[4-Metyltio-2-(3-fenyl-ureido)-butyl]piperidin-4-yl}metylester kyseliny S(-)-4-amino-5-chlór-2-metoxybenzoovej

(Zlúčenina 2)

$[\alpha]_D^{20} = -0,8^\circ$ ($c = 1\% \text{ CH}_3\text{OH}$). Teplota topenia 121° až 123°C (ako hydrochloridová soľ, z dietyléteru).

Hmotnostné spektrum = 536 m/e (M + H)

Analýza: $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$

	C	H	N
Zistené %	53,97	6,34	9,50
Vypočítané %	54,64	6,35	9,80

{1-[2-(3-Fenyl-ureido)-propyl]-piperidin-4-yl}metylester

(Zlúčenina 3)

$[\alpha]_D^{20} = +8,74^\circ$ ($c = 1\% \text{ CH}_3\text{COOH}$). Teplota topenia 188° až 190°C (ako hydrochloridová soľ, z dietyléteru).

Hmotnostné spektrum (C.I.) = 485 m/e (M + H)

Analýza: $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{ClN}_4\text{O}_3$

	C	H	N
Zistené %	66,18	6,20	10,38
Vypočítané %	66,85	6,38	10,75

{1-[2-(3-Etyl-ureido)-fenylpropyl]piperidin-4-yl}metylester

(Zlúčenina 4)

$[\alpha]_D^{20} = +0,76^\circ$ ($c = 1\% \text{ CH}_3\text{COOH}$). Teplota topenia 95°C (ako hydrochloridová soľ, z dietyléteru).

Hmotnostné spektrum (C.I.) = 513 m/e (M + H)

Analýza: $C_{31}H_{37}ClN_4O_4$

	C	H	N
Zistené %	68,00	6,82	10,40
Vypočítané %	67,81	6,79	10,20

{1-[2-(3-Etyl-ureido)-propyl]-piperidin-4-yl}metylester kyseliny S(+)-1-metyl-1H-indol-karboxylovej
(Zlúčenina 5)

$[\alpha]^{20}_D = +11,02^\circ$ (c = 1% CH_3OH , ako hydrochloridová soľ).
teplota topenia 200 až 205°C (ako hydrochloridová soľ, z di-
etyléteru).

Hmotnostné spektrum (C.I.) = 477 m/e (M + H)

Analýza: $C_{28}H_{37}ClN_4O_3$

	C	H	N
Zistené %	65,50	7,32	10,95
Vypočítané %	65,55	7,27	10,92

Príklad 2

[1-(2-Etoxykarbonyl-amino-3-benzyloxypropyl)piperidin-4-yl]-
metylester kyseliny R(+)-karbazol-9-karboxylovej

Roztok získaný rozpustením [1-(2-amino-3-benzyloxypropyl)-piperidin-4-yl]metylesteru kyseliny S(+)-karbazol-9-karboxylovej (1 g, 1,84 mmol) v CH_2Cl_2 (30 ml) sa ochladil na 0°C a potom sa prikvapkal chlórmmravčan etylnatý (0,350 ml, 3,69 mmol). Reakčná zmes sa miešala za chladenia 15 minút a potom sa miešala pri izbovej teplote 6 hodín. Roztok sa odparil dosucha a surový produkt sa vyčistil chromatograficky (silikagél; eluent: $CHCl_3/CH_3OH = 98/2$). Získalo sa 400 mg polotuhého produktu. Zodpovedajúca hydrochloridová soľ sa získala prebublávaním plynného HCl do roztoku voľnej bázy v AcOEt.

$[\alpha]^{20}_D = +9,20^\circ$ (c = 1% CH_3OH)

Analogicky možno pripraviť nasledovné produkty:

[1-(2-Benzyloxy-karbonylamino-3-benzyloxypropyl)-piperidin-4-yl]metylester kyseliny R(+)-5-fluór-2-metoxy-1H-indol-3-karboxylovej

$[\alpha]_D^{20} = +1,20^\circ$ (c = 1% CH₃OH)

[1-(2-Etoxykarbonyl-amino-3-metoxykarbonyl-propyl)-piperidin-4-yl]metylester kyseliny S(-)-karbazol-9-karboxylovej
Teplota topenia 85°C.

$[\alpha]_D^{20} = -0,55^\circ$ (c = 1% CH₃OH)

[1-(2-Etoxykarbonyl-amino-3-benzyloxypropyl)-piperidin-4-yl]metylester kyseliny R(+)-5-fluór-1H-indol-3-karboxylovej

$[\alpha]_D^{20} = +6,90^\circ$ (c = 1% CH₃OH)

[1-(2-Etoxykarbonyl-amino-3-benzyloxypropyl)piperidin-4-yl]metylester kyseliny S(-)-5-fluór-1-H-indol-3-karboxylovej

$[\alpha]_D^{20} = -7,02^\circ$ (c = 1% CH₃OH)

[1-(2-Etoxykarbonyl-amino)-3-fenyl-propyl)piperidin-4-yl]metylester kyseliny S(+)-karbazol-9-karboxylovej
(Zlúčenina 6)

$[\alpha]_D^{20} = +9,31^\circ$ (c = 1% CH₃COOH). Teplota topenia 118°C (ako vínna soľ, z octanu etylnatého).

Hmotnostné spektrum (C.I.) = 514 m/e (M + H)

Analýza: C₃₅H₄₁N₃O₁₀

	C	H	N
Zistené %	62,92	6,33	6,13
Vypočítané %	63,34	6,23	6,33

[1-(2-Etoxykarbonyl-amino)-propyl)-piperidin-4-yl]metylester

(Zlúčenina 7)

$[\alpha]_D^{20} = +13,68^\circ$ (c = 1% CH₃COOH). Teplota topenia 196 až 198°C (ako hydrochloridová soľ, z octanu etylnatého).

Hmotnostné spektrum (C.I.) = 438 m/e (M + H)

Analýza: $C_{25}H_{32}ClN_3O_4$

	C	H	N
Zistené %	63,30	6,81	8,81
Vypočítané	63,35	6,81	8,87

Etoxykarbonyl-amino)-propyl]-piperidin-4-yl}metylester
(Zlúčenina 8)

$[\alpha]_D^{20} = +8,21^\circ$ (c = 1% CH_3OH , ako hydrochloridová soľ).
Teplota topenia 200 až $204^\circ C$ (ako hydrochloridová soľ, z di-
ethyléteru).

Hmotnostné spektrum (C.I.) = 478 m/e (M + H)

Analýza: $C_{28}H_{36}ClN_3O_4$

	C	H	N
Zistené %	65,34	7,08	8,12
Vypočítané %	65,42	7,06	8,17

[1-(2-Etoxykarbonyl-amino-4-metyltio-butyl)-piperidin-4-yl]-
metylester kyseliny S(+)-4-amino-5-chlór-2-metoxybenzoovej
(Zlúčenina 9)

$[\alpha]_D^{20} = +3,98^\circ$ (c = 1% CH_3OH , ako hydrochloridová soľ).
Teplota topenia 151 až $153^\circ C$ (ako hydrochloridová soľ, z di-
ethyléteru).

Hmotnostné spektrum (C.I.) = 489 m/e (M + H)

Analýza: $C_{22}H_{35}Cl_2N_3O_5S$

	C	H	N
Zistené %	49,81	6,79	7,85
Vypočítané %	50,38	6,73	8,01

{1-[2-Benzyloxykarbonyl-amino-3-(1H-indol-3-yl)-propyl]piperidin-4-yl}metylester kyseliny S(+)-4-amino-5-chlór-2-metoxybenzoovej

(Zlúčenina 10)

$[\alpha]_D^{20} = +0,58^\circ$ (c = 1% CH_3OH , ako hydrochloridová soľ).
Teplota topenia 191 až $193^\circ C$ (ako hydrochloridová soľ, z di-
ethyléteru).

Hmotnostné spektrum (C.I.) = 606 m/e (M + H)

Analýza: $C_{33}H_{38}Cl_2N_4O_5$

	C	H	N
Zistené %	61,03	5,80	8,62
Vypočítané %	61,78	5,97	8,73

[1-(2-Benzyloxykarbonyl-amino-3-fenyl-propyl)-piperidin-4-yl]metylester kyseliny S(+)-4-amino-5-chlór-2-metoxybenzoovej

(Zlúčenina 11)

$[\alpha]^{20}_D = +1,57^\circ$ (C = 1% CH_3OH , ako hydrochloridová soľ).
Teplota topenia 165 až 167°C (ako hydrochloridová soľ, z dietyléteru).

Hmotnostné spektrum (C.I.) = 567 m/e (M + H)

Analýza: $C_{31}H_{37}Cl_2N_3O_5$

	C	H	N
Zistené %	60,85	6,14	6,86
Vypočítané %	61,79	6,19	6,97

1-[(2-Benzyloxykarbonyl-amino-3-fenyl)-propyl]piperidin-4-yl-metylester kyseliny S(-)-5-fluór-2-metoxy-1-H-indol-3-karboxylovej

(Zlúčenina 40)

$[\alpha]^{20}_D = -1,2$ (c = 1% CH_3OH). Teplota topenia 155 až 160°C, ako fumaranová soľ.

Hmotnostné spektrum (C.I.) = 574 m/e (M + H)

Analýza: $C_{33}H_{36}FN_3O_5$

	C	H	N
Zistené %	63,90	5,86	6,12
Vypočítané %	64,43	5,85	6,09

[1-(2-Benzyloxykarbonyl-amino-3-fenyl)propyl]-piperidin-4-yl-metylester kyseliny R(+)-5-fluór-2-metoxy-1H-indol-3-karboxylovej

(Zlúčenina 41)

$[\alpha]^{20}_D = +1,16$ (c = 1% CH_3OH). Teplota topenia 154 až 158°C, ako fumaranová soľ.

Hmotnostné spektrum (C.I.) = 574 m/e (M + H)

Analýza: $C_{33}H_{36}FN_3O_5$

	C	H	N
Zistené %	64,30	5,90	6,05
Vypočítané %	64,43	5,85	6,09

Príklad 3

[1-(2-Etoxykarbonyl-amino-3-hydroxy-propyl)-piperidin-4-yl]metylester kyseliny R(+)-karbazol-9-karboxylovej
(Zlúčenina 12)

10% Pd/C (0,76 g) a mravčan amónny (400 mg, 6,5 mmol) sa simultánne pridali k roztoku získaného rozpustením [1-(2-etoxykarbonyl-amino-3-benzyloxy-propyl)piperidin-4-yl]metylésteru kyseliny S(+)-karbazol-9-karboxylovej (0,76 g, 1,3 mmol) v CH_3OH (30 ml). Reakčná zmes sa refluxovala 40 minút; zahrievanie sa prerušilo a zmes sa miešala kým sa neochladila na izbovú teplotu. Katalyzátor sa prefiltroval a číry a bezfarebný roztok sa odparil dosucha. Získalo sa 330 mg bielej tuhej látky.

$[\alpha]_D^{20} = +8,04^\circ$ ($c = 1\%$ CH_3OH). Teplota topenia $190^\circ C$ (ako hydrochloridová soľ, z dietyléteru).

Hmotnostné spektrum (C.I.) = 454 m/e (M + H)

Analýza: $C_{25}H_{32}ClN_3O_5$

	C	H	N
Zistené %	60,70	6,52	8,41
Vypočítané %	60,28	6,58	8,58

Analogicky možno pripraviť nasledovnú zlúčeninu:

{1-[2-(3-Etyl-ureido)-3-hydroxy-propyl]piperidin-4-yl}metyléster kyseliny R(+)-karbazol-9-karboxylovej
(Zlúčenina 13)

$[\alpha]_D^{20} = +10,27^\circ$ ($c = 1\%$ CH_3OH , ako hydrochlorid). Teplota topenia $200^\circ C$ (ako hydrochloridová soľ, z dietyléteru).

Hmotnostné spektrum (C.I.) = 453 m/e (M + H)

Analýza: $C_{25}H_{33}ClN_4O_4$

	C	H	N
Zistené %	61,05	6,75	11,16
Vypočítané %	61,40	6,8	11,46

Príklad 4

{1-[3-Hydroxy-2-(3-fenyl-ureido)-propyl]-piperidin-4-yl}metylester kyseliny R(+)-4-amino-5-chlór-3-metoxybenzoovej (Zlúčenina 14)

Do roztoku {1-[3-benzyloxy-2-(3-fenyl-ureido)propyl]-piperidin-4-yl}metylesteru kyseliny S(+)-4-amino-5-chlór-2-metoxybenzoovej (1,5 g, 2,5 mmol) v CH_3OH (20 ml) sa zaviedol plynňý HCl v CH_3CH_2OH kým sa nezískalo kyslé pH a výsledná reakčná zmes sa hydrogenovala pri izbovej teplote a normálnom tlaku v prítomnosti 5% Pd/C (0,1 g) 20 hodín. Katalyzátor sa prefiltroval a rozpúšťadlo sa odparilo dosucha s výťažkom surového produktu, z ktorého sa po chromatografii (silikagél; eluent: $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH = 93/7/0,7$) získala požadovaná zlúčenina ako biela penovitá tuhá látka (0,83 g). Zodpovedajúca hydrochloridová soľ sa môže získať reakciou roztoku zlúčeniny v dietyléteri s plynňým HCl . $[\alpha]_D^{20} = +5,64^\circ$ ($c = 1\% CH_3OH$, ako hydrochloridová soľ). Teplota topenia 138 až $140^\circ C$ (ako hydrochloridová soľ, z dietyléteru).

Hmotnostné spektrum (C.I.) = 492 m/e (M + H)

Analýza: $C_{24}H_{32}Cl_2N_4O_5$

	C	H	N
Zistené %	53,31	6,37	10,42
Vypočítané %	54,65	6,12	10,62

Podľa postupu opísaného vyššie sa získali nasledovné zlúčeniny:

{1-[2-(3-Etyl-ureido)-3-hydroxy-propyl]piperidin-4-yl}metylester kyseliny R(+)-4-amino-5-chlór-2-metoxybenzoovej (Zlúčenina 15)

$[\alpha]_D^{20} = +11,19^\circ$ ($c = 1\%$ CH₃OH, ako hydrochloridová soľ).
Teplota topenia 60 až 70°C (lyofilizovaná hydrochloridová soľ).

Hmotnostné spektrum (C.I.) = 443 m/e (M + H)

Analýza: C₂₀H₃₂Cl₂N₄O₅

	C	H	N
Zistené %	50,00	6,93	11,50
Vypočítané %	50,11	6,73	11,69

{1-[2-(3-Fenyl-ureido)-3-hydroxy-propyl]/piperidin-4-yl}metylester kyseliny R(+)-5-fluór-1H-indol-3-karboxylovej
(Zlúčenina 16)

$[\alpha]_D^{20} = +6,24^\circ$ ($c = 1\%$ CH₃OH, ako hydrochloridová soľ).
Teplota topenia 210°C (ako hydrochloridová soľ, z dietyléteru).

Hmotnostné spektrum (C.I.) = 469 m/e (M + H)

Analýza: C₂₅H₃₀FClN₄O₄

	C	H	N
Zistené %	59,89	6,28	10,60
Vypočítané %	59,46	5,99	11,09

[1-(2-Benzyloxykarbonyl-amino-3-hydroxy-propyl)-piperidin-4-yl]metylester kyseliny R(+)-5-fluór-2-metoxy-1H-indol-3-karboxylovej
(Zlúčenina 17)

$[\alpha]_D^{20} = +3,80^\circ$ ($c = 1\%$ CH₃OH, ako hydrochloridová soľ).
Teplota topenia 120 až 130°C (ako hydrochloridová soľ, z dietyléteru).

Hmotnostné spektrum (C.I.) = 514 m/e (M + H)

Analýza: C₂₇H₃₃FClN₃O₆

	C	H	N
Zistené %	59,12	6,10	7,58
Vypočítané %	58,96	6,05	7,64

[1-(2-Benzyloxykarbonyl-amino-3-hydroxy-propyl)-piperidin-4-yl]metylester kyseliny S(-)-5-fluór-2-metoxy-1H-indol-3-karboxylovej

(Zlúčenina 18)

$[\alpha]_D^{20} = -3,95^\circ$ ($c = 1\% \text{ CH}_3\text{OH}$, ako hydrochloridová soľ).
Teplota topenia 124 až 132°C (ako hydrochloridová soľ, z di-
etyléteru).

Hmotnostné spektrum (C.I.) = 514 m/e (M + H)

Analýza: $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{FClN}_3\text{O}_6$

	C	H	N
Zistené %	58,70	6,11	7,60
Vypočítané %	58,96	6,05	7,64

[1-(2-Etoxykarbonyl-amino-3-hydroxy-propyl)piperidin-4-yl]-
metylester kyseliny R(+)-5-fluór-2-metoxy-1H-indol-3-karbo-
xylovej

(Zlúčenina 19)

$[\alpha]_D^{20} = +6,60^\circ$ ($c = 1\% \text{ CH}_3\text{OH}$, ako hydrochloridová soľ).
Teplota topenia 110 až 120°C (ako hydrochloridová soľ, z di-
etyléteru).

Hmotnostné spektrum (C.I.) = 452 m/e (M + H)

Analýza: $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{FClN}_3\text{O}_6$

	C	H	N
Zistené %	54,10	6,43	8,58
Vypočítané %	54,15	6,40	8,61

[1-(2-Etoxykarbonyl-amino-3-hydroxy-propyl)-piperidin-4-yl]-
metylester kyseliny S(-)-5-fluór-2-metoxy-1H-indol-3-karbo-
xylovej

(Zlúčenina 20)

$[\alpha]_D^{20} = -6,43^\circ$ ($c = 1\% \text{ CH}_3\text{OH}$, ako hydrochloridová soľ).
Teplota topenia 109 až 114°C (ako hydrochloridová soľ, z di-
etyléteru).

Hmotnostné spektrum (C.I.) = 452 m/e (M + H)

Analýza: $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{FClN}_3\text{O}_6$

	C	H	N
Zistené %	53,99	6,45	8,55
Vypočítané %	54,15	6,40	8,61

Opis 8

S(-)-1-(4-Hydroxymetyl-piperidin-1-yl)-2-benzyloxykarbonyl-amino-propan-1-ón

Roztok 4-piperidínmetanolu (14,2 g, 0,123 mol) [J. Med. Chem. (1991) 34, 1073] v bezvodom THF (140 ml) sa pri-dal k roztoku CBZ-L-alanínu (25 g, 0,112 mol) a 1,1-karbo-nyldiimidazolu (18,2 g, 0,112 mol) v bezvodom THF (250 ml), schladenom na 5°C. Reakčná zmes po 4 hodinách miešania pri izbovej teplote sa odparila dosucha a zvyšok sa rozpustil v octane etylnatom. Organický roztok sa premyl 5% vodným roztokom kyseliny chlorovodíkovej, vodou, 17% vodným rozto-kom Na₂CO₃ a odparil sa dosucha. Zvyšok bol vyčistený chro-matograficky (silikagél; eluent: CH₂Cl₂/CH₃OH = 98/2) s vý-ťažkom 24,8 g požadovaného produktu ako číreho hustého ole-ja.

$[\alpha]^{20}_D = -9,2$ (c = 1% v CH₃OH)

Analogicky sa pripravili nasledovné zlúčeniny:

R(+)-1-(4-Hydroxymetyl-piperidin-1-yl)-2-benzyloxykarbonyl-amino-propan-1-ón

$[\alpha]^{20}_D = -11,99^\circ$ (c = 1% CH₃OH). Teplota topenia 75°C.

Opis 9

S(-)-1-[4-(2-Nitrofenyl-amino-karbonyloxymetyl)-piperidin-1-yl]-2-benzyloxykarbonyl-amino-propan-1-ón

Roztok 2-nitrofenylizokyanatanu (9,2 g, 56,1 mmol) a S(-)-(4-hydroxymetyl-1-yl)-2-benzyloxykarbonyl-propan-1-ón (18 g, 56,1 mmol) v THF (200 ml) sa miešal pri izbovej tep-lote 24 hodín. Reakčná zmes sa odparila dosucha a požadovaný produkt sa získal po chromatografickom vyčistení (silikagél; eluent: cyklohexán/octan etylnatý = 50/50) ako tuhá látka s nízkym bodom topenia (17,5 g).

$[\alpha]^{20}_D = -2,47^\circ$ (c = 1% CH₃OH)

Analogicky sa pripravilo:

R(+)-1-[4-(2-Nitrofenylamino-karbonyloxymetyl)-piperidin-1-yl]-2-benzyloxykarbonyl-propan-1-ón

$[\alpha]_D^{20} = +2,41$ (c = 1% CH₃OH)

Opis 10

S(+)-3-[4-(2-Nitrofenyl-amino-karbonyloxymetyl)piperidin-1-yl]-2-benzyloxykarbonyl-amino-propán.

Roztok S(-)-1-[4-(2-nitrofenyl-amino-karbonyloxymetyl)-piperidin-1-yl]-2-benzyloxykarbonyl-amino-propan-1-ónu (16,5 g, 34,1 mmol) a 1 M bóranového komplexu v THF (102 ml) v tetrahydrofuráne sa refluxoval 4 hodiny. Reakčná zmes sa odparila dosucha a rozdelila sa medzi dietyléter a vodný roztok 5% HCl. Vodný roztok sa ešte raz premyl octanom etylnatým, pH sa upravilo na alkalické pomocou vodného roztoku 17% Na₂CO₃ a vyzrážaná tuhá látka sa vyextrahovala do octanu etylnatého. Organický roztok sa vykryštalizoval, vysušil a odparil dosucha. Zvyšok sa vykryštalizoval z izopropyléte-ru s výťažkom požadovanej zlúčeniny (12,3 g).

$[\alpha]_D^{20} = 9,47^\circ$ (c = 1% CH₃OH)

Analogicky sa pripravilo:

R(-)-3-[4-(2-Nitrofenyl-amino-karbonyloxymetyl)-piperidin-1-yl]-2-benzyloxykarbonyl-amino-propán

$[\alpha]_D^{20} = -9,51^\circ$ (c = 1% CH₃OH)

Opis 11

S(+)-3-[4-(2-Aminofenyl-amino-karbonyloxymetyl)-piperidin-1-yl]-2-benzyloxykarbonylamino-propán

Roztok S(+)-3-[4-(2-nitrofenylamino-karbonyloxymetyl)-piperidin-1-yl]-2-benzyloxykarbonyl-aminopropánu (10 g, 21,2 mmol) SnCl₂·2H₂O (24 g, 106,4 mmol) v 95% EtOH sa refluxoval

30 minút, potom sa ochladil a odparil dosucha. Zvyšok sa na-riedil vo vode s dietyléterom. Vodná fáza sa premyla octanom etylnatým, pH sa upravilo na alkalické vodným roztokom 17% Na_2CO_3 a vyextrahovala sa do octanu etylnatého. Z vysušeného a odpareného roztoku sa získal požadovaný produkt ako biela tuhá látka dosť čistá na to, aby mohla byť použitá v ďalšom kroku (7,7 g).

$[\alpha]_D^{20} = -10,41^\circ$ ($c = 1\% \text{ CH}_3\text{OH}$)

Analogicky sa pripravilo:

R(-)-3-[4-(2-Amino-fenylamino-karboxyloxymetyl)piperidin-1-yl]-2-benzyloxykarbonyl-amino-propán

$[\alpha]_D^{20} = -10,32^\circ$ ($c = 1\% \text{ CH}_3\text{OH}$)

Príklad 5

[1-(2-Benzyloxykarbonyl-amino)-propyl-piperidin-4-yl]metyl-ester kyseliny S(+)-2-oxo-2,3-dihydro-benzimidazol-1-karboxylovej

(Zlúčenina 21)

Roztok S(-)-3-[4-(2-aminofenyl-aminokarboxyloxymetyl)-piperidin-1-yl]-2-benzyloxykarbonyl-amino-propánu (6,7 g, 15,2 mmol) a difosgénu (3,6 g, 18,24 mmol) v CH_2Cl_2 (100 ml) sa miešali pri izbovej teplote 20 hodín. Roztok sa odparil dosucha a zvyšok sa rozdelil medzi octan etylnatý a vodný roztok 5% HCl. Kyslý roztok reagoval s octanom etylnatým, pH sa upravilo na alkalické pomocou vodného roztoku 17% Na_2CO_3 a vyextrahoval sa do CH_2Cl_2 . Z týchto roztokov, vysušených a odparených dosucha, sa získal požadovaný produkt ako surový materiál. Vyčistil sa prekonvertovaním na zodpovedajúcu hydrochloridovú soľ a ďalšou rekryštalizáciou z acetónu (3,4 g).

$[\alpha]_D^{20} = +17,14^\circ$ ($c = 1\% \text{ CH}_3\text{OH}$). Teplota topenia 187 až 188°C (ako hydrochloridová soľ).

Hmotnostné spektrum (C.I.) = 467 m/e (M + H)

Analýza: $C_{25}H_{31}ClN_4O_5$

	C	H	N
Zistené %	59,07	6,21	10,99
Vypočítané %	59,70	6,25	11,14

Analógicky sa pripravilo:

[1-(2-benzyloxykarbonylamino)-propyl-piperidin-4-yl]metyl-
ester kyseliny R(-)-2-oxo-2,3-dihydro-benzimidazol-1-kar-
boxylovej

(Zlúčenina 22)

$[\alpha]_D^{20} = -17,20^\circ$ ($c = 1\% \text{ CH}_3\text{OH}$). Teplota topenia 185 až
188°C (ako hydrochloridová soľ).

Hmotnostné spektrum (C.I.) = 467 m/e (M + H)

Analýza: $C_{25}H_{31}ClN_4O_5$

	C	H	N
Zistené %	59,19	6,20	11,12
Vypočítané %	59,70	6,25	11,14

Príklad 6

Jódetán (1,44 g, 9,2 mmol) sa pridal pri izbovej teplo-
te k roztoku [1-(2-benzyloxykarbonyl-amino)-propyl-piperi-
din-4-yl]metylésteru kyseliny S(+)-2-oxo-2,3-dihydro-benzi-
midazol-1-karboxylovej (4,3 g, 9,2 mmol) a 80% NaH (0,28 g,
9,2 mmol) v bezvodom DMF (40 ml). Roztok sa miešal pri izbo-
vej teplote 8 hodín, potom sa vliat do vody (200 ml). Zraze-
nina sa vyextrahovala do octanu etylnatého a organický roz-
tok sa opäť vyextrahoval s vodným roztokom 5% HCl. Roztok sa
ešte raz premyl s octanom etylnatým, pH sa upravilo na alka-
lické s vodným roztokom 17% Na_2CO_3 a opäť sa vyextrahoval
s CH_2Cl_2 . Z tohto roztoku, po vysušení a odparení dosucha,
sa získala požadovaná zlúčenina. Chromatograficky sa vyčis-
tila (silikagél; eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH} = 95/5$ (2 g).

$[\alpha]_D^{20} = +17,33^\circ$ ($c = 1\% \text{ v } \text{CH}_3\text{OH}$). Teplota topenia 185°C
(ako hydrochloridová soľ).

Hmotnostné spektrum (C.I.) = 495 m/e (M + H)

Analýza: $C_{27}H_{35}ClN_4O_5$

	C	H	N
Zistené %	60,59	6,68	10,45
Vypočítané %	61,07	6,64	10,55

Analogicky sa pripravilo:

[1-(2-Benzyloxykarbonyl-amino)-propyl-piperidin-4-yl]metyl-
ester kyseliny R(-)-3-etyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzimidazol-
1-karboxylovej

(Zlúčenina 24)

$[\alpha]_D^{20} = -17,45^\circ$ ($c = 1\% \text{ CH}_3\text{OH}$). Teplota topenia 184 až
187°C (ako hydrochloridová soľ).

Hmotnostné spektrum (C.I.) = 495 m/e (M + H)

Analýza: $C_{27}H_{35}ClN_4O_5$

	C	H	N
Zistené %	61,18	6,70	10,48
Vypočítané %	61,07	6,64	10,33

Opis 12

R(+)-[1-(2-t-Butoxykarbonylamino-3-benzyloxy-propyl)piperi-
din-4-yl]-metanol

Roztok S(-)-t-butoxykarbonylamino-3-benzyloxy-1-(4-hyd-
roxymetyl-piperidin-1-yl)-propan-1-ónu (16,5 g, 42 mmol)
a 1 M bóranového komplexu v THF (126 ml) v bezvodom THF sa
refluxoval 16 hodín za miešania. Reakčná zmes sa odparila
dosucha, rozriedila sa v dietyléteri a z tohto roztoku sa
vyextrahovala dvakrát s vodným roztokom 5% HCl. Roztoky sa
oddelili, premyli s dietyléterom a pH sa upravilo na alka-
lické s vodným roztokom 17% Na_2CO_3 . Olejovitý produkt, ktorý
sa odseparoval, sa vyextrahoval do octanu etylnatého; tento
roztok sa premyl do neutrálneho pH, vysušil sa a odparil do-
sucha. Požadovaný produkt sa získal ako bezfarebný olej, po
chromatografickom vyčistení surového materiálu (silikagél;
eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH} = 95/5$) (11,2 g).

$[\alpha]_D^{20} = +12,02^\circ$ ($c = 1\% \text{ CH}_3\text{OH}$)

Analogicky možno pripraviť:

S(-)-[1-(2-t-Butoxykarbonylamino-3-benzyloxy-propyl)-piperidin-4-yl]-metanol

$[\alpha]_D^{20} = -12,02^\circ$ (c = 1% CH₃OH)

Opis 13

[1-(2-t-butoxykarbonylamino-3-benzyloxy-propyl)-piperidin-4-yl]metylester kyseliny R(+)-5-fluór-1H-indol-3-karboxylovej

Trifluóracetanhydrid (5,2 g, 24,5 mmol) sa pridal za miešania k suspenzii kyseliny 5-fluór-1H-indol-3-karboxylovej [J. Med. Chem. (1991), 34, 140] (4 g, 22,3 mmol) v CH₂Cl₂, schladenej na 5°C. Po 90 minútach, za miešania pri tej istej teplote, sa rýchlo pridala kyselina metánsulfónová (2,2 g, 22,3 mmol) a potom roztok S(+)-[1-(2-t-butoxykarbonylamino-3-benzyloxy-propyl)-piperidin-4-yl] metanol (8,5 g, 22,32 mmol) v CH₂Cl₂ (5 ml). Reakčná zmes sa miešala 24 hodín pri izbovej teplote, potom sa odparila dosucha. Požadovaný produkt sa získal ako tuhá látka s nízkym bodom topenia po chromatografickom vyčistení surového materiálu (silikagél; eluent: CH₃OH/CH₂Cl₂/NH₄OH = 95/5/0,5) (1,9 g).

$[\alpha]_D^{20} = +8,59^\circ$ (c = 1% CH₃OH)

Opis 14

[1-(2-t-Butoxykarbonylamino-3-benzyloxy-propyl)-piperidin-4-yl]metylester kyseliny R(+)-5-fluór-2-metoxi-1H-indol-3-karboxylovej

Roztok [1-(2-t-butoxykarbonylamino-3-benzyloxy-propyl)-piperidin-4-yl]metylesteru kyseliny S(+)-5-fluór-1H-indol-3-karboxylovej (0,5 g, 0,92 mmol) a N-chlórsukcinimidu (0,19 g, 1,38 mmol) v CHCl₃ sa miešal cez noc pri izbovej teplote. Odparil sa dosucha a zvyšok sa rozriedil v CH₃OH (20 ml) a výsledný roztok sa miešal 24 hodín. Po odparení dosucha sa

zvyšok rozpustil v CH_2Cl_2 ; tento roztok sa ešte raz premyl vodným roztokom 17% Na_2CO_3 a potom vodou. Po vysušení a odparení dosucha sa po chromatografickom vyčistení zvyšku získal požadovaný produkt ako bezfarebný olej (silikagél; eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH} = 97/3$) (0,18 g).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +5,70^\circ$ ($c = 1\% \text{CH}_3\text{OH}$)

Analogicky sa pripravili nasledovné produkty:

[1-(2-Etoxykarbonylamino-3-benzyloxy-propyl)piperidín-4-yl]-metylester kyseliny R(+)-5-fluór-2-metoxy-1H-indol-3-karboxylovej

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +3,99^\circ$ ($c = 1\% \text{CH}_3\text{OH}$)

[1-(2-Etoxykarbonylamino-3-benzyloxy-propyl)piperidín-4-yl]-metylester kyseliny S(-)-5-fluór-2-metoxy-1H-indol-3-karboxylovej

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -4,06^\circ$ ($c = 1\% \text{CH}_3\text{OH}$)

[1-(2-t-Butoxykarbonylamino-3-benzyloxy-propyl)-piperidín-4-yl]metylester kyseliny S(-)-5-fluór-2-metoxy-1H-indol-3-karboxylovej

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -5,46^\circ$ ($c = 1\% \text{CH}_3\text{OH}$)

Opis 15

S(-)-1-(2-t-Butoxykarbonylamino-3-benzyloxy-propionyl)-4-karbamoyl-piperidín

1,1-Karbonyldiimidazol (5,5 g, 33,8 mmol) sa pridal po častiach za miešania k roztoku N-t-Boc-O-Bz-L-serínu (10 g, 33,8 mmol) v bezvodom THF (58 ml). Po 30 minútach sa zaviedol izonipekotamid (4,34 g, 33,8 mmol) a výsledná suspenzia sa miešala cez noc pri izbovej teplote, a potom sa odparila dosucha. Zvyšok sa rozriedil v octane etylnatom a organický roztok sa potom premyl vodným roztokom 5% HCl, potom vodou a 8% vodným roztokom Na_2CO_3 . Po vysušení a odparení dosucha sa získal požadovaný produkt ako biela špongiovitá tuhá lát-

ka s nízkou teplotou topenia (11,9 g)

$[\alpha]_D^{20} = -10,28^\circ$ (c = 1% CH₃OH)

Analogicky sa môžu pripraviť nasledovné produkty:

R(+)-1-(t-Butoxykarbonylamino-3-benzyloxypropyl)-4-karbamoyl-piperidín

$[\alpha]_D^{20} = +10,41^\circ$ (c = 1% CH₃OH)

S(-)-1-(t-Butoxykarbonylamino-4-metyltio-butyryl)-4-karbamoyl-piperidín

$[\alpha]_D^{20} = -24,19^\circ$ (c = 1% CH₃OH). Teplota topenia 132 až 134°C.

R(+)-1-(t-Butoxykarbonylamino-4-metyltiobutyryl)-4-karbamoyl-piperidín

$[\alpha]_D^{20} = +23,98^\circ$ (c = 1% CH₃OH). Teplota topenia 130 až 132°C.

Metylester kyseliny S(-)-3-t-butoxykarbonylamino-4-(4-karbamoyl-piperidin-1-yl)-4-oxo-maslovej

$[\alpha]_D^{20} = -65,03^\circ$ (c = 1% CH₃OH). Teplota topenia 121 až 123°C.

Metylester kyseliny S(-)-3-benzyloxykarbonylamino-4-(4-karbamoyl-piperidin-1-yl)-4-oxo-maslovej

$[\alpha]_D^{20} = -43,3^\circ$ (c = 1% CH₃OH). Teplota topenia 160°C.

S(-)-1-(2-Benzyloxykarbonylamino)-propionyl-4-karboxamid-piperidín

$[\alpha]_D^{20} = -10,96^\circ$ (c = 1% CH₃OH)

R(+)-1-(2-Benzyloxykarbonylamino)-propionyl-4-karboxamid-piperidín

$[\alpha]_D^{20} = +11,05^\circ$ (c = 1% CH₃OH)

S(-)-4-Karboxamid-1-(3-fenyl-2-t-butoxykarbonylamino)propionyl-piperidín

$$[\alpha]_D^{20} = -1,2^\circ \quad (c = 1\% \text{ CH}_3\text{OH})$$

R(+)-4-Karboxamid-1-(3-fenyl-2-t-butoxykarbonylamino)propionyl-piperidín

$$[\alpha]_D^{20} = +1,35^\circ \quad (c = 1\% \text{ CH}_3\text{OH})$$

Opis 16

R(+)-1-Benzyloxymetyl-2-(4-aminometyl-piperidin-1-yl)-N-t-butoxykarbonyl-etylamin

Roztok 1 M bóranového komplexu v tetrahydrofuráne (148 ml) sa pridával po častiach počas 3 hodín k roztoku S(-)-1-(2-t-butoxykarbonylamino-3-benzyloxypropionyl)-4-karbamoyl-piperidínu (15 g, 37 mmol) v bezvodom THF (100 ml) za refluxovania. Po vychladnutí a odparení dosucha sa zvyšok rozpustil v octane etylnatom. Vyextrahoval sa vodným roztokom kyseliny citrónovej, premyl sa octanom etylnatým, pH sa upravilo na alkalické rozriedeným 8% vodným roztokom Na_2CO_3 a vyextrahoval sa octanom etylnatým. Po anhydrifikácii a odparení z organického roztoku sa vyťažil zvyšok, z ktorého po chromatografii (silikagél; eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH} = 90/10/1$) (5,6 g) sa získal požadovaný produkt ako číry, hustý olej.

$$[\alpha]_D^{20} = +7,21^\circ \quad (c = 1\% \text{ CH}_3\text{OH})$$

Analogicky sa získali nasledovné produkty:

S(-)-1-Benzyloxymetyl-2-(4-aminometyl-piperidin-1-yl)-N-t-butoxykarbonyl etylamin

$$[\alpha]_D^{20} = -8,01^\circ \quad (c = 1\% \text{ CH}_3\text{OH})$$

R(+)-1-(4-Aminometyl-piperidin-1-yl-metyl)-3-metyltio-N-t-butoxykarbonyl-propylamin

$$[\alpha]_D^{20} = +14,48^\circ \quad (c = 1\% \text{ CH}_3\text{OH})$$

S(-)-1-(4-Aminometyl-piperidin-1-yl-metyl)-3-metyltio-N-t-butoxykarbonyl-propylamin

$$[\alpha]_D^{20} = -14,61^\circ \quad (c = 1\% \text{ CH}_3\text{OH})$$

Metylester kyseliny S(-)-3-benzyloxykarbonylamino-4-(4-aminometyl-piperidin-1-yl)-maslovej

$$[\alpha]_D^{20} = -1,90 \quad (c = 1\% \text{ CH}_3\text{OH})$$

S(+)-2-(4-Aminometyl-piperidin-1-yl)-benzyloxykarbonylamino-1-metyl-etylamin

$$[\alpha]_D^{20} = +9,05^\circ \quad (c = 1\% \text{ CH}_3\text{OH})$$

R(-)-2-(4-Aminometyl-piperidin-1-yl)-benzyloxykarbonylamino-1-metyl-etylamin

$$[\alpha]_D^{20} = -9,28^\circ \quad (c = 1\% \text{ CH}_3\text{OH})$$

S(+)-4-Aminometyl-1-[(3-fenyl-2-t-butoxykarbonyl-amino)-propyl]-piperidín

$$[\alpha]_D^{20} = +1,43^\circ \quad (c = 1\% \text{ CH}_3\text{OH})$$

R(-)-4-Aminometyl-1-[(3-fenyl-2-t-butoxykarbonylamino)-propyl]-piperidín

$$[\alpha]_D^{20} = -1,53^\circ \quad (c = 1\% \text{ CH}_3\text{OH})$$

Opis 17

3-Etyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzimidazol-1-chlórkarbonyl

Roztok 1-etyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzimidazolu (5 g, 0,025 ml) a difosgénu (5,6 g, 3,5 ml) v THF sa za miešania ohrial na 60°C v prítomnosti malého množstva aktívneho uhlia. Roztok sa stále miešal a udržiaval pri teplote 60°C po dobu 5 hodín. Po prefiltrovaní a ochladení sa odparil dosucha so ziskom zvyšku, z ktorého po kryštalizácii s dietyléterom sa získal požadovaný produkt ako biela tuhá látka (4,4 g). Teplota topenia 90 až 105°C.

Analogicky sa pripravilo:

3-Izopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzimidazol-1-chlórkarbonyl.
Teplota topenia 110 až 112°C.

Opis 18

R(+)-3-Etyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzimidazol-1-karboxamid-[1-(2-t-butoxykarbonylamino-3-benzyloxy-propyl)-piperidin-4-yl-metyl]

3-Etyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzimidazol-1-chlórkarbonyl (2,14 g, 10,8 mmol) sa pridala po častiach za miešania k roztoku S(-)-1-benzyloxymetyl-2-(4-aminometylpiperidin-1-yl)-N-t-butoxykarbonyletylamínu (3,4 g, 9 mmol) v CH_2Cl_2 (50 ml). Po 4 hodinách miešania pri izbovej teplote sa reakčná zmes odparila dosucha. Zvyšok sa rozpustil v octane etylnatom, potom sa ešte raz premyl vodným roztokom 8% Na_2CO_3 . Po anhydrifikácii a odparení dosucha sa požadovaný produkt chromatograficky vyčistil (silikagél; eluent: cyklohexán/ octan etylnatý = 1/1) (3,6 g); sivá tuhá látka.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +5,19^\circ$ (c = 1% CH_3OH)

Analogicky sa pripravili nasledovné zlúčeniny:

R(+)-3-Etyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzimidazol-1-karboxamid-[1-(2-t-butoxykarbonylamino-4-metyltio-butyl)-piperidin-4-yl-metyl]

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +9,95^\circ$ (c = 1% CH_3OH)

S(-)-3-Etyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzimidazol-1-karboxamid-[1-(2-t-butoxykarbonylamino-4-metyltio-butyl)-piperidin-4-yl-metyl]

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +10,01^\circ$ (c = 1% CH_3OH)

S(-)-2-Oxo-2,3-dihydro-benzimidazol-1-karboxamid-[1-(2-t-butoxykarbonylamino-4-metyltio-butyl)-piperidin-4-yl-metyl]

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -10,06^\circ$ (c = 1% CH_3OH). Teplota topenia 65 až 68°C.

R(-)-3-Etyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzimidazol-1-karboxamid-[1-(2-t-butoxykarbonylamino-3-benzyloxy-propyl)-piperidin-4-yl-metyl]

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -4,38^\circ$ (c = 1% CH_3OH)

S(-)-3-Izopropyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzimidazol-1-karboxamid-[1-(2-t-butoxykarbonylamino-4-metyltio-butyl)piperidin-4-yl-metyl]

$[\alpha]^{20}_D = -9,91^\circ$ ($c = 1\% \text{ CH}_3\text{OH}$). Teplota topenia 55°C .

S(+)-3-Etyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoimidazol-1-karboxamid-N-{1[(2-t-butoxykarbonyl-amino-3-fenyl)propyl]piperidin-4-yl-metyl}

$[\alpha]^{20}_D = +1,63^\circ$

R(-)-3-Etyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoimidazol-1-karboxamid-N-{1-[(2-t-butoxykarbonylamino-3-fenyl)propyl]piperidin-4-yl-metyl}

$[\alpha]^{20}_D = -1,70^\circ$

Opis 19

S(+)-3-Benzyloxykarbonylamino-4-(4-aminometyl-piperidín-1-yl)-butyramid

Plynný bezvodý NH_3 sa pomaly prebublával 8 hodín do roztoku metylesteru kyseliny S(-)-3-benzyloxykarbonylamino-4-(4-aminometyl-piperidin-1-yl)-maslovej (0,7 g, 1,9 mmol) v CH_3OH (20 ml). Roztok sa držal za miešania dva dni pri izbovej teplote, potom sa odparil dosucha. Požadovaný produkt sa získal po chromatografickom vyčistení zvyšku (silikagél; eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH} = 80/20/2$) (320 mg). Svetlohnedá tuhá látka.

$[\alpha]^{20}_D = +3,89^\circ$ ($c = 1\% \text{ CH}_3\text{OH}$)

Príklad 7

S(+)-3-Etyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzimidazol-1-karboxamid-[1-(2-benzyloxykarbonylamino-3-karbamoyl-propyl)-pyridin-4-yl-metyl]

(Zlúčenina 25)

Roztok S(+)-3-benzyloxykarbonylamino-4-(4-aminometylpiperidin-1-yl)-butyramidu (0,19 g, 0,54 mmol) a 3-etyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzimidazol-1-chlórkarbonylu (0,13 g, 0,65 mmol) v CH_2Cl_2 (20 ml) sa miešal pri izbovej teplote 4 hodiny v prítomnosti trietylaminu (0,083 g, 0,70 mmol). Reakčná zmes sa vyextrahovala rozriedeným 5% vodným roztokom HCl; kyslý roztok sa po ďalšom premytí octanom etylnatým neutralizoval rozriedeným 8% vodným roztokom Na_2CO_3 . Olejovitý produkt, ktorý sa odseparoval, sa vyextrahoval do octanu etylnatého; z tohto roztoku, po premytí vodou, anhydrifikácii a odparení dosucha, sa získal požadovaný surový produkt. Tento sa chromatograficky vyčistil (silikagél; eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH} = 95/5/0,5$) (0,15 g)
 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +3,21^\circ$ (c = 1% v CH_3OH). Teplota topenia 120°C (z dietyléteru).

Hmotnostné spektrum (C.I.) = 537 m/e (M + H)

Analýza: $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_6\text{O}_5$

	C	H	N
Zistené %	61,98	6,79	15,60
Vypočítané %	62,67	6,76	15,67

R(-)-3-Etyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzimidazol-1-karboxamid-N-{1-[(2-benzyloxy-karbonylamino)-propyl]-piperidin-4-yl-metyl}
(Zlúčenina 42)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -18,41^\circ$ (c = 1% v CH_3OH). Teplota topenia 177 až 178°C (ako hydrochloridová soľ).

Hmotnostné spektrum (C.I.) = 494 m/e (M + H)

Analýza: $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{ClN}_5\text{O}_4$

	C	H	N
Zistené %	60,53	6,83	13,02
Vypočítané %	61,18	6,85	13,21

S(+)-3-Etyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzimidazol-1-karboxamid-N-{1-[(2-benzyloxy-karbonylamino)propyl]piperidin-4-yl-metyl}
(Zlúčenina 43)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +17,97^\circ$ (c = 1% v CH_3OH). Teplota topenia 178 až 180°C (ako hydrochloridová soľ).

Hmotnostné spektrum (C.I.) = 494 m/e (M + H)

Analýza: $C_{27}H_{36}ClN_5O_4$

	C	H	N
Zistené %	60,85	6,81	13,04
Vypočítané %	61,18	6,85	13,21

R(-)-3-Etyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzimidazol-1-karboxamid-N-{1-[(2-benzyloxy-karbonylamino)-3-fenyl-propyl]-piperidín-4-yl-metyl}

(Zlúčenina 44)

$[\alpha]_D^{20} = -3,35^\circ$ (c = 1% v CH_3OH 80 - $CHCl_3$ 20). Teplota topenia 136 až 138°C.

Hmotnostné spektrum (C.I.) = 570 m/e (M + H)

Analýza: $C_{33}H_{39}N_5O_4$

	C	H	N
Zistené %	69,02	6,88	12,15
Vypočítané %	69,57	6,90	12,29

S(-)-3-Etyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoimidazol-1-karboxamid-N-{1-[(2-etoxy-karbonylamino-3-karbamoyl)-propyl]-piperidín-4-yl-metyl}

(Zlúčenina 31)

$[\alpha]_D^{20} = -1,1^\circ$ (c = 1% v CH_3OH). Teplota topenia 128 až 130°C.

Hmotnostné spektrum (C.I.) = 475 m/e (M + H)

Analýza: $C_{29}H_{34}N_6O_5$

	C	H	N
Zistené %	57,90	7,18	17,58
Vypočítané %	58,21	7,22	17,71

Opis 20

R(+)-3-Etyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzimidazol-1-karboxamid-[1-(2-amino-3-benzyloxypropyl)-piperidín-4-yl-metyl]

Suchý plynný HCl sa prebublával 20 minút do roztoku S(+)-3-etyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzimidazol-1-karboxamid-[1-

-(2-t-butoxykarbonylamino-3-benzyloxypropyl)-piperidin-4-yl-metylu] (2,5 g, 4,41 mmol) v octane etylnatom (25 ml), schladeného na 5°C. Odparil sa dosucha a zo zvyšku sa po kryštalizácii s dietyléterom získal požadovaný produkt ako dihydrochloridová soľ.

$[\alpha]^{20}_D = +1,97^\circ$ (c = 1% v CH_3OH). Teplota topenia 85 až 90°C.

Analogicky sa pripravili nasledovné produkty:

S(+)-3-Etyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzimidazol-1-karboxamid-[1-(2-amino-4-metyltio-butyl)-piperidin-4-yl-metyl]

$[\alpha]^{20}_D = +12,88^\circ$ (c = 1% CH_3OH , ako hydrochloridová soľ). Teplota topenia 118 až 120°C (ako hydrochloridová soľ).

R(-)-3-Etyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzimidazol-1-karboxamid-[1-(2-amino-4-metyltio-butyl)-piperidin-4-yl-metyl]

$[\alpha]^{20}_D = -12,52^\circ$ (c = 1% CH_3OH , ako hydrochloridová soľ). Teplota topenia 112 až 115°C (ako hydrochloridová soľ).

S(+)-3-Izopropyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzimidazol-1-karboxamid-[1-(2-amino-4-metyltio-butyl)-piperidin-4-yl-metyl]

$[\alpha]^{20}_D = +14,19^\circ$ (c = 1% CH_3OH , ako hydrochloridová soľ)

S(+)-2-Oxo-2,3-dihydro-benzimidazol-1-karboxamid-[1-(2-amino-4-metyltio-butyl)-piperidin-4-yl-metyl]

$[\alpha]^{20}_D = +15,61^\circ$ (c = 1% v CH_3OH , ako hydrochloridová soľ). Teplota topenia 220 až 225°C (ako hydrochloridová soľ).

S(+)-3-Etyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoimidazol-1-karboxamid-N-{1-[(2-amino-3-fenyl)-propyl]-piperidin-4-yl-metyl}

$[\alpha]^{20}_D = +6,12^\circ$

R(-)-3-Etyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoimidazol-1-karboxamid-N-{1-[(2-amino-3-fenyl)-propyl]-piperidin-4-yl-metyl}

$[\alpha]^{20}_D = -6,01^\circ$

Príklad 8

S(-)-3-Etyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzimidazol-1-karboxamid-{1-[2-(3-fenyl-ureido)-4-metyltio-butyl]-piperidin-4-yl-metyl}
(Zlúčenina 26)

Roztok S(+)-3-etyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzimidazol-1-karboxamid-[1-(2-amino-4-metyltio-butyl)-piperidin-4-yl-metylu] (0,8 g, 1,90 mmol) a fenylizokyanatanu (0,227 g, 1,9 mmol) v THF (15 ml) sa miešal pri izbovej teplote 30 minút, potom sa odparil dosucha. Požadovaný produkt sa získal vo forme po chromatografickom vyčistení (silikagél; eluent: CH₂Cl₂/CH₃OH = 95/5) (0,65 g)

$[\alpha]^{20}_D = -5,80^\circ$ (c = 1% CH₃OH). Teplota topenia 195 až 198°C (ako hydrochloridová soľ).

Hmotnostné spektrum (C.I.) = 539 m/e (M + H)

Analýza C₂₈H₃₉ClN₆O₅S

	C	H	N
Zistené %	59,00	6,80	14,66
Vypočítané %	58,47	6,83	14,61

Analogicky možno pripraviť nasledovné produkty:

R(+)-3-Etyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzimidazol-1-karboxamid-{1-[2-(3-fenyl-ureido)-4-metyltio-butyl]-piperidin-4-yl-metyl}
(Zlúčenina 27)

$[\alpha]^{20}_D = -5,49^\circ$ (c = 1% CH₃OH). Teplota topenia 195 až 200°C (ako hydrochloridová soľ).

Hmotnostné spektrum (C.I.) = + 539 m/e (M + H)

Analýza: C₂₈H₃₉ClN₆O₃S

	C	H	N
Zistené %	58,20	6,90	14,50
Vypočítané %	58,47	6,83	14,61

S(+)-3-Etyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzimidazol-1-karboxamid-{1-[2-(3-etyl-ureido)-4-metyltio-butyl]-piperidin-4-yl-metyl}
(Zlúčenina 28)

$[\alpha]^{20}_D = +3,85^\circ$ (c = 1% CH₃OH, ako hydrochloridová soľ).

Teplota topenia 189 až 194°C (ako hydrochloridová soľ).

Hmotnostné spektrum (C.I.) = 491 m/e (M + H)

Analýza: $C_{24}H_{39}ClN_6O_3S$

	C	H	N
Zistené %	54,60	7,53	15,66
Vypočítané %	54,69	7,46	15,94

S(-)-2-Oxo-2,3-dihydro-benzimidazol-1-karboxamid-{1-[2-(3-fenyl-ureido)-4-metyltio-butyl]-piperidin-4-yl-metyl}
(Zlúčenina 29)

$[\alpha]_D^{20} = -5,08^\circ$ (c = 1% CH_3OH). Teplota topenia 174 až 176°C.

Hmotnostné spektrum (C.I.) = 511 m/e (M + H)

Analýza: $C_{26}H_{34}N_6O_3S$

	C	H	N
Zistené %	61,02	6,80	16,38
Vypočítané %	61,15	6,71	16,46

R(+)-3-Etyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzimidazol-1-karboxamid-{1-[3-benzyloxy-2-(fenyl-ureido)-propyl]-piperidin-4-yl-metyl}
 $[\alpha]_D^{20} = +7,6^\circ$ (c = CH_3OH , ako hydrochloridová soľ). Teplota topenia 170 až 180°C (ako hydrochloridová soľ).

R(+)-3-Etyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzimidazol-1-karboxamid-{1-[3-benzyloxy-2-(3-etyl-ureido)-propyl]-piperidin-4-yl-metyl}
 $[\alpha]_D^{20} = +8,69^\circ$ (c = CH_3OH)

S(+)-3-Etyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzimidazol-1-karboxamid-{1-[2-(3-fenylureido)-3-karbamoyl-propyl]-piperidin-4-yl-metyl}
(Zlúčenina 30)

$[\alpha]_D^{20} = +0,65^\circ$ (c = 1% CH_3OH , ako hydrochloridová soľ).
Teplota topenia 126 až 130°C (ako hydrochloridová soľ).

Hmotnostné spektrum (C.I.) = 522 m/e (M + H)

Analýza: $C_{27}H_{35}N_7O_4$

	C	H	N
Zistené %	62,03	6,80	18,71
Vypočítané %	62,17	6,76	18,80

Príklad 9

S(+)-2-Oxo-2,3-dihydrobenzimidazol-1-karboxamid-[1-(2-etoxy-karbonylamino-4-metyltio-butyl)-piperidin-4-yl-metyl]
(Zlúčenina 32)

Etylchlórmravčan (0,2 g, 1,83 mmol) sa pridal za miešania k suspenzii S(+)-2-oxo-2,3-dihydro-benzimidazol-1-karboxamid-[1-(2-amino-4-metyltio-butyl)-piperidin-4-yl-metyl] (80,6 g, 1,53 mmol) v CH_2Cl_2 (10 ml). Reakčná zmes sa držala cez noc, potom sa odparila dosucha. Zvyšok sa rozriedil do H_2O (10 ml) a do 17% vodného roztoku HCl (0,5 ml). Získaná zrazenina sa prefiltrovala a vysušila. Po rekryštalizácii z acetónu sa získal požadovaný produkt ako hydrochloridová soľ (0,53 g).

$[\alpha]^{20}_{\text{D}} = +4,98$ (c = 1% CH_3OH , ako hydrochloridová soľ).

Teplota topenia 240°C (ako hydrochloridová soľ).

Hmotnostné spektrum (C.I.) = 464 m/e (M + H)

Analýza: $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{ClN}_5\text{O}_4\text{S}$

	C	H	N
Zistené %	52,70	6,91	13,90
Vypočítané %	52,84	6,85	14,01

Analogicky sa pripravili nasledovné produkty:

S(+)-3-Izopropyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzimidazol-1-karboxamid-[1-(2-etoxykarbonylamino-4-metyltio-butyl)-piperidin-4-yl-metyl]

(Zlúčenina 33)

$[\alpha]^{20}_{\text{D}} = +4,72^\circ$ (c = 1% CH_3OH , ako hydrochloridová soľ).

Teplota topenia 172 až 175°C (ako hydrochloridová soľ, z acetónu - dietyléteru).

Hmotnostné spektrum (C.I.) = 506 m/e (M + H)

Analýza: $\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{ClN}_5\text{O}_4\text{S}$

	C	H	N
Zistené %	55,21	7,51	12,85
Vypočítané %	55,39	7,44	12,92

S(+)-3-Etyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzimidazol-1-karboxamid-[1-(2-etoxykarbonylamino-4-metyltio-butyl)-piperidin-4-yl-metyl]

(Zlúčenina 34)

$[\alpha]_D^{20} = +6,60^\circ$ ($c = 1\%$ CH₃OH, hydrochloridová soľ). Teplota topenia 180 až 185°C (ako hydrochloridová soľ z dietyléteru).

Hmotnostné spektrum (C.I.) = 492 m/e (M + H)

Analýza: C₂₄H₃₈ClN₅O₄S

	C	H	N
Zistené %	54,08	7,30	13,20
Vypočítané %	54,58	7,25	13,26

Opis 21

S(-)-3-Etyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzimidazol-1-karboxamid-[1-(2-amino-3-hydroxy-propyl)-piperidin-4-yl-metyl]

Suspensia R(-)-3-etyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzimidazol-1-karboxamid-[1-(2-butoxykarbonylamino-3-benzyloxypropyl)-piperidín -4-yl-metylu] (1,5 g, 2,65 mmol) a 10% Pd/C (150 mg) v CH₃CH₂OH (20 ml) sa držal za trepania v prítomnosti 25% roztoku HCl v CH₃CH₂OH (1,5 ml) v atmosfére H₂ pri normálnom tlaku. Po 48 hodinách sa katalyzátor prefiltroval a roztok sa odparil dosucha; zvyšok sa rozpustil v H₂O a neutralizoval sa zriedeným vodným roztokom 8% K₂CO₃. Polotuhá zrazenina sa vyextrahovala do octanu etylnatého, z ktorého po odparení dosucha sa získal požadovaný produkt ako biela tuhá látka s nízkym bodom topenia.

$[\alpha]_D^{20} = -3,3^\circ$ ($c = 1\%$ CH₃OH)

Analogicky sa získalo:

R(+)-3-Etyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzimidazol-1-karboxamid-[1-(2-amino-3-hydroxy-propyl)-piperidin-4-yl-metyl]

$[\alpha]_D^{20} = +3,5^\circ$ ($c = 1\%$ CH₃OH)

Príklad 10

R(+)-3-Etyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzimidazol-1-karboxamid-{1-[2-(3-fenyl-ureido)-3-hydroxy-propyl]-piperidin-4-yl-metyl}
(Zlúčenina 35)

Suspenzia S(+)-3-etyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzimidazol-1-karboxamid-{1-[3-benzyloxy-2-(3-fenyl-ureido)-propyl]-piperidin-4-yl-metyl} (0,53 g, 0,85 mmol) a 10% Pd/C (100 mg) v absolútnom CH₃CH₂OH (10 ml) sa trepala v H₂ atmosfére pri izbovej teplote a normálnom tlaku 48 hodín. Katalyzátor sa prefiltroval a roztok sa odparil dosucha. Požadovaný produkt sa získal po kryštalizácii s dietyléterom ako tuhá látka slonovinovej farby (0,36 g).

$[\alpha]^{20}_D = +5,30^\circ$ (c = 1% CH₃OH). Teplota topenia 98 až 101°C.
Hmotnostné spektrum = 495 m/e (M + H)

Analýza C₂₆H₃₄N₆O₄

	C	H	N
Zistené %	63,05	7,00	16,87
Vypočítané %	63,14	6,93	16,99

Analogicky možno získať nasledovné zlúčeniny:

R(+)-3-Etyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzimidazol-1-karboxamid-{1-[2-(3-etylureido)-3-hydroxy-propyl]-piperidin-4-yl-metyl}
(Zlúčenina 36)

$[\alpha]^{20}_D = +20,50^\circ$ (c = 1% CH₃OH ako hydrochloridová soľ).
Teplota topenia 170 až 175°C (ako hydrochloridová soľ).
Hmotnostné spektrum = 447 m/e (M + H)

Analýza C₂₂H₃₅ClN₆O₄

	C	H	N
Zistené %	54,61	7,39	17,22
Vypočítané %	54,71	7,30	17,40

R(+)-3-Etyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzimidazol-1-karboxamid-[1-(2-benzyloxykarbonylamino-3-hydroxy-propyl)-piperidin-4-yl-metyl]
(Zlúčenina 37)

$[\alpha]^{20}_D = +15,7^\circ$ ($c = 1\%$ CH_3OH , ako hydrochloridová soľ).
Teplota topenia 192 až 198°C (ako hydrochloridová soľ, z di-
etyléteru).

Hmotnostné spektrum = 510 m/e ($\text{M} + \text{H}$)

Analýza: $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{ClN}_5\text{O}_5$

	C	H	N
Zistené %	59,17	6,70	11,99
Vypočítané %	59,39	6,65	12,03

S(-)-3-Etyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzimidazol-1-karboxamid-[-1-(2-benzyloxykarbonylamino-3-hydroxy-propyl)-piperidin-4-yl-metyl]

(Zlúčenina 38)

$[\alpha]^{20}_D = -15,9^\circ$ ($c = 1\%$ CH_3OH , ako hydrochloridová soľ).
teplota topenia 194 až 197°C (ako hydrochloridová soľ, z di-
etyléteru)

Hmotnostné spektrum (C.I.) = 510 m/e ($\text{M} + \text{H}$)

Analýza: $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{ClN}_5\text{O}_5$

	C	H	N
Zistené %	59,20	6,70	12,00
Vypočítané %	59,39	6,65	12,03

Opis 22

S(+)-1-(2-Amino-3-fenyl-propionyl)-piperidin-4-yl-karboxamid

Roztok S(+)-1-(2-benzyloxykarbonylamino-3-fenyl-propio-
nyl)-piperidin-4-yl-karboxamidu ($12,5\text{ g}$, $0,03\text{ mol}$) v CH_3OH
(200 ml) sa hydrogenoval pri izbovej teplote a normálnom
tlaku v prítomnosti 10% Pd/C ($1,2\text{ g}$) a plynného HCl v Et_2O
($3,4\text{ ml}$, $0,03\text{ mol}$) po dobu 20 hodín. Po prefiltrovaní kata-
lyzátora sa získaný roztok odparil dosucha s výťažkom poža-
dovaného produktu ako hydrochloridovej soli, ktorý sa vy-
kryštalizoval z Et_2O (9 g)

$[\alpha]^{20}_D = +33,83^\circ$ ($c = 1\%$ CH_3OH)

Opis 23

S(+)-1-(2-Etoxykarbonylamino-3-fenyl-propionyl)-piperidin-4-yl-karboxamid

Chlórmravčan etylnatý (2,67 ml, 0,027 mol) sa nakvapkal do roztoku S(+)-1-(2-amino-3-fenyl-propionyl)-piperidin-4-yl-karboxamidu (7 g, 0,025 mol) a trietylamínu (3,5 ml, 0,025 mol) v CH_2Cl_2 (70 ml) schladeného na 0°C. Reakčná zmes sa držala za miešania pri 0°C 30 minút; rozpúšťadlo sa odparilo dosucha, zvyšok sa rozriedil s 5% HCl a vyextrahoval sa s octanom etylnatým. Organická fáza sa vysušila a odparila s výťažkom požadovaného produktu ako bielej penovitej tuhej látky (5,3 g).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +8,89^\circ$ (c = 1% CH_3OH)

Opis 24

S-2-(4-Etoxykarbonylaminometyl-piperidin-1-yl)-1-benzyletylamin

S(+)-1-(2-Etoxykarboxylamino-3-fenyl-propyl)-piperidín-4-yl-karboxamid (5 g, 0,015 mol) v THF (60 ml) sa nakvapkal do roztoku bóranového komplexu v THF (57,5 ml, 0,058 mol). Reakčná zmes sa ohrievala na 60°C 6 hodín; pridal sa CH_3OH (10 ml) a rozpúšťadlo sa odparilo dosucha. Zvyšok sa rozriedil v 5% vodnom roztoku HCl, pH sa upravilo na alkalické 5% vodným roztokom NaHCO_3 a vyextrahoval sa pomocou CH_2Cl_2 . Organické fázy sa vysušili a odparili dosucha. Po chromatografickom vyčistení (silikagél; eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH} = 90/10/1$) sa zo zvyšku získal produkt, dostatočne čistý na použitie v ďalšom kroku (1,73 g), ako žltá tuhá látka.

Príklad 11

S(+)-4-Amino-N-[1-(2-etoxykarbonylamino-3-fenyl-propyl)-piperidin-4-yl-metyl]-5-chlór-2-metoxi-benzamid

(Zlúčenina 39)

1,1-Karbonyldiimidazol (0,81 g, 5 mmol) sa pridal do zmesi kyseliny 4-amino-5-chlór-2-metoxy-benzoovej (1,01 g, 5 mmol) v THF (20 ml) a miešal sa 30 minút pri izbovej teplote. Potom sa prikvapkal S-2-(4-etoxycarbonylaminometyl-piperidin-1-yl)-1-benzyl-etylamin (1,6 g, 5 mmol) v THF (10 ml) a miešal sa cez noc pri izbovej teplote. Rozpúšťadlo sa odparilo dosucha, zvyšok sa rozriedil vodou a vyextrahoval sa octanom etylnatým. Oddelené organické fázy sa vysušili a odparili dosucha. Po chromatografickom vyčistení (silikagél; eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH} = 96/4$) sa získal požadovaný produkt ako biela penovitá tuhá látka (0,52 g). Zodpovedajúca hydrochloridová soľ sa získala zavedením suchého plynného HCl do roztoku bázy v dietyléteri.

$[\alpha]^{20}_{\text{D}} = +12,78^\circ$ ($c = 1\% \text{ CH}_3\text{OH}$, ako hydrochloridová soľ). Teplota topenia 167 až 169°C (ako hydrochloridová soľ, z dietyléteru).

Hmotnostné spektrum = $504,05 \text{ m/e}$ ($\text{M} + \text{H}$)

Analýza: $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_4$

	C	H	N
Zistené %	56,55	6,79	10,29
Vypočítané %	57,88	6,73	10,39

Nasledovné príklady opisujú začlenenie aktívnej látky vzorca (I) do konvenčných farmaceutických prípravkov na použitie podľa tohto vynálezu a nemajú sa považovať za obmedzenie tohto vynálezu.

Príklad 12

Tabletky

- Aktívna látka vzorca I	5 mg
- Laktóza	158 mg
- Mikrokryštalická celulóza	35 mg
- Stearan horečnatý BP	2 mg
- Váha tabletky	200 mg

Spôsob prípravy: Aktívna látka sa preosiala cez sito s veľkosťou otvorov č. 24, zmiešala sa s laktózou, mikrokryštalicou celulórou a stearanom horečnatým.

Výsledná zmes sa vylisovala do tabletiiek o váhe 200 mg. Každá tabletká obsahuje 5 mg aktívne látky.

Príklad 13

Kapsuly

- Aktívna látka vzorca I	5 mg
- Laktóza	193 mg
- Stearan horečnatý BP	2 mg
- Váha náplne	200 mg

Spôsob prípravy: Aktívna látka sa preosiala a zmiešala s excipientmi. Zmes sa pomocou vhodných zariadení rozplnila do kapsúl z tvrdej želatíny.

Príklad 14

Sirup

- Aktívna látka vzorca I	5 mg
- Hydroxypropylmetylcelulóza USP	45 mg
- Pufor	
- Príchut'	
- Farbivo	podľa požiadaviek
- Ochranné látky	
- Sladidlá	
- Čistá voda BP	do 10 ml

Spôsob prípravy: Hydroxypropylmetylcelulóza sa rozptýlila v horúcej vode, ochladila sa a potom sa zmiešala s vodným roztokom obsahujúcim aktívnu látku a iné zložky prípravku. Výsledný roztok sa doplnil do objemu a premiešal sa. Sirup sa vyčíril prefiltrovaním.

Príklad 15

Ampulky	% váha/objem
- Aktívna látka vzorca I	1
- Chlorid sodný BP	podľa požiadaviek
- Voda pre injekcie BP do	100

Chlorid sodný sa môže pridať na úpravu tonicity roztoku a pH sa môže upraviť pomocou kyseliny alebo zásady tak, aby sa dosiahla optimálna stabilita a/alebo aby sa uľahčil rozptýlenie aktívnej látky. Podobne, možno použiť vhodné pufrovací soli.

Spôsob prípravy: Roztok sa pripravil, vyčíril a rozplnil do ampuliek vhodnej veľkosti, ktoré sa uzavreli zatavením. Injekcia sa sterilizovala teplom v autokláve pomocou jedného z prijateľných cyklov. Podobne, roztok možno sterilizovať filtráciou a rozplnením do sterilných ampuliek za aseptických podmienok. Roztok sa môže baliť v inertnej atmosfére obsahujúcej dusík alebo iný vhodný plyn.

Príklad 16

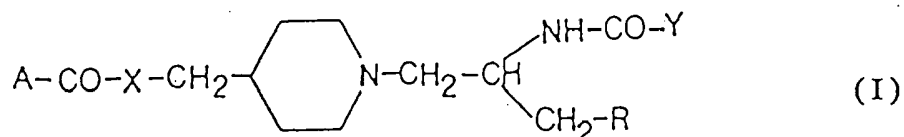
Čapíky

- Aktívna látka vzorca I 15 mg
- Polosyntetické glyceridy mastnej kyseliny 193 mg

Spôsob prípravy: Suspenzia aktívnej látky sa pripravila v roztavených polosyntetických glyceridoch mastných kyselín a pomocou vhodného zariadenia sa rozplnili do foriem pre čapíky.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

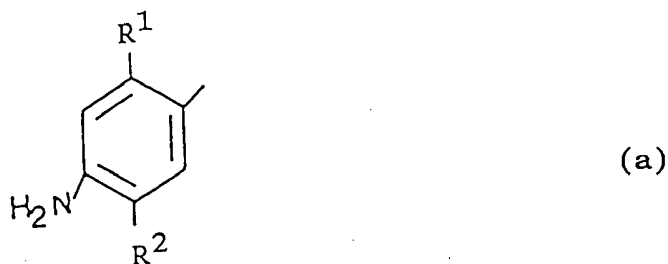
1. Zlúčeniny všeobecného vzorca (I)



kde

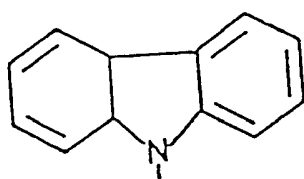
A predstavuje skupinu zvolenú z týchto možností:

- substituovaný fenyl vzorca

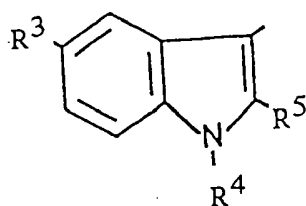


v ktorom R^1 je C_{1-3} alkoxy a R^2 je halogén;

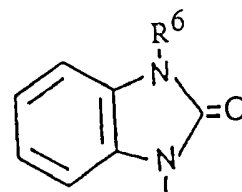
- bi- alebo tricyklický heterocyklus zvolený z týchto možností:



(a)



(b)



(c)

v ktorých R^3 je vodík alebo halogén, R^4 je vodík alebo C_{1-3} alkyl, R^5 je vodík alebo C_{1-3} alkoxy, R^6 je vodík alebo priamy alebo rozvetvený C_{1-6} alkyl,

X predstavuje kyslík alebo NH;

Y predstavuje skupinu vzorca $-OR^7$ alebo NHR^7 , kde R^7 je C_{1-3} alkyl, aryl alebo aralkyl;

R predstavuje vodík, fenyl, hydroxy, benzyloxy, metyltiometyl, 3-indolyl, metoxykarbonyl alebo karbamoyl;

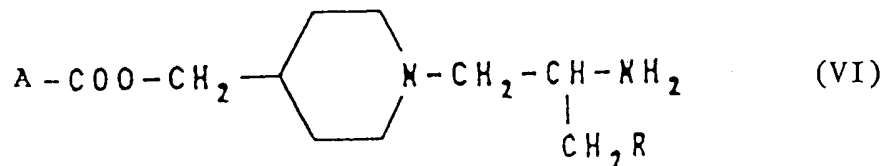
a ich kyslé adičné soli s farmakologicky prijateľnými kyselinami.

2. Zlúčeniny podľa nároku 1, kde A je skupina (c) alebo (d), R^3 je halogén, R^4 je vodík alebo C_{1-3} alkyl, R^5 je C_{1-3} alkoxy, R^6 je priamy alebo rozvetvený C_{1-6} alkyl, X je kyslík alebo NH, Y je OR^7 kde R^7 je C_{1-3} alkyl, aryl alebo aralkyl, R je vodík, hydroxy, benzyloxy alebo karbamoyl, a ich kyslé adičné soli s farmakologicky prijateľnými kyselinami.

3. Fyziologicky prijateľné kyslé soli zlúčenín všeobecného vzorca (I) podľa nárokov 1 a 2.

4. Soli podľa nároku 3, vyznačujúce sa tým, že, že fyziologicky prijateľné kyseliny sú kyselina chlorovodíková, bromovodíková, maleínová, fumarová, metánsulfónová.

5. Spôsob výroby zlúčenín všeobecného vzorca (I), podľa nároku 1, vyznačujúci sa tým, že ak X znamená kyslík a Y je ako je definované v nároku 1, zlúčenina vzorca (VI)



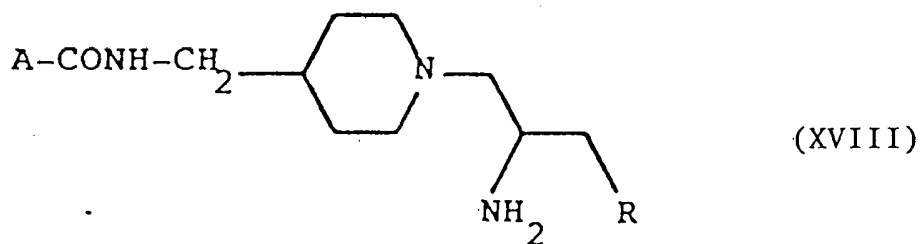
kde A je ako je definované v nároku 1 a R znamená vodík, fenyl, metyltiometyl, indolyl, reaguje s izokyanatanmi vzorca R^7NCO , v ktorom R^7 je ako je definované v nároku 1, v polárnom alebo nepolárnom rozpúšťadle pri teplote v rozpätí od 0 °C do refluxnej teploty rozpúšťadla.

6. Spôsob podľa nároku 5, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zlúčenina vzorca (VI) reaguje s chlórmyravanom vzorca R^7OCOC1 , kde R^7 je ako to je definované v nároku 1, v inertnom rozpúšťadle a v prítomnosti kyslého akceptora pri teplote v rozpätí od $0^{\circ}C$ do refluxnej teploty rozpúšťadla.

7. Spôsob podľa nárokov 5 a 6, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že ak v zlúčenine vzorca (VI) R je hydroxy, tento sa získava z jeho benzyloxy prekursoru, po reakcii s izokyanatanmi alebo chlórmyravanmi, ako je definované v nárokoch 5 a 6, v redukcii s vodíkom v prítomnosti Pd/C.

8. Spôsob podľa nároku 5 a 6, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že ak v zlúčenine vzorca (VI) R je karbamoyl, získa sa zo svojho alkoxykarbonyl prekursora po reakcii s izokyanatanmi alebo chlórmyravanmi, ako je definované v nároku 5 a 6, cestou amonolýzy s plynným amoniakom v protickom alebo aprotickom rozpúšťadle pri teplote v rozpätí medzi 0 až $30^{\circ}C$.

9. Spôsob výroby zlúčenín všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že ak X je dusík a Y je ako je definované v nároku 1, zlúčenina vzorca (XVIII)



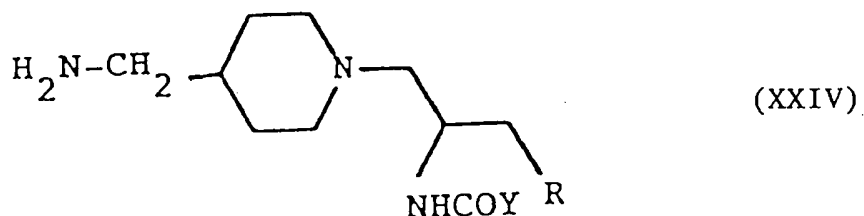
kde A je ako to je definované v nároku 1 a R predstavuje vodík, fenyl, metyltiometyl a indolyl, reaguje s izokyanatanmi vzorca R^7NCO , v ktorom R^7 je ako je definované v nároku 1 v polárnom alebo nepolárnom rozpúšťadle pri teplote v rozpätí medzi $0^{\circ}C$ a refluxnou teplotou rozpúšťadla.

10. Spôsob podľa nároku 9, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zlúčenina vzorca (XVIII) reaguje s chlórmyravanmi vzorca R^7OCOC1 , kde R^7 je ako je definované v nároku 1, v inertnom rozpúšťadle a v prítomnosti kyslého akceptora pri teplote v rozpätí medzi 0 °C a refluxnou teplotou rozpúšťadla.

11. Spôsob podľa nárokov 9 a 10, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že ak v zlúčenine vzorca (XVIII) R je hydroxy, získava sa zo svojho benzyloxy prekursoru, po reakcii s izokyanatanmi alebo chlórmyravanmi, ako je definované v nároku 9 a 10, cestou redukcie s vodíkom v prítomnosti Pd/C.

12. Spôsob podľa nároku 9 a 10, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že ak v zlúčenine vzorca (XVIII) R je karbamoyl, získa sa zo svojho alkoxykarbonyl prekursoru po reakcii s izokyanatanmi alebo chlórmyravanmi, ako je definované v nároku 9 a 10, cestou amonolýzy s plynným amoniakom v protickom alebo aprotickom rozpúšťadle pri teplote v rozpätí medzi 0 °C a 30 °C.

13. Spôsob výroby zlúčenín všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že ak X je dusík a Y je ako je definované v nároku 1, zlúčenina vzorca (XXIV)



kde R a Y je ako je definované v nároku 1, reaguje so zlúčeninou vzorca (XXI)



v ktorej V je vhodná eliminačná skupina a A je ako je defi-

nované v nároku 1, v inertnom rozpúšťadle v prítomnosti organickej bázy pri teplote medzi 10 °C a refluxnou teplotou rozpúšťadla.

14. Farmaceutický prostriedok, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje ako aktívnu látku účinné množstvo zlúčeniny všeobecného vzorca (I), podľa nároku 1, alebo jej jednotlivé enantioméry, alebo príbuznú racemickú zmes, alebo jej fyziologicky prijateľné soli, v kombinácii s farmakologicky prijateľnými nosičmi alebo excipientmi.

15. Použitie zlúčenín nároku 1 a 2 na prípravu liečiva na liečenie pacientov trpiacich poruchami srdcového rytmu, črevnej pohyblivosti, úzkosťou, depresiou, psychózou, kognitívnymi poruchami, pohybovými poruchami, alkoholizmom a migrénou.