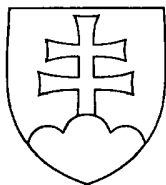


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(21) Číslo dokumentu:

881-96

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶ :

C 07D 211/60,
C 07D 211/78,
C 07D 401/06,
C 07D 409/06,
A 61K 31/445

- (22) Dátum podania: 03.01.95
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 0019/94,
1290/94
(32) Dátum priority: 04.01.94, 09.11.94
(33) Krajina priority: DK, DK
(40) Dátum zverejnenia: 04.06.97
(86) Číslo PCT: PCT/DK95/00002, 03.01.95

(71) Prihlasovateľ: NOVO NORDISK A/S, Bagsvaerd, DK;

(72) Pôvodca vynálezu: Andersen Knud Erik, Smørum, DK;
Olsen Uffe Bang, Vallensbaek, DK;
Petersen Hans, Vanløse, DK;
Grønvald Frederik Christian, Vedbaek, DK;
Sonnewald Ursula, Trondheim, NO;
Jørgensen Tine Krogh, Herlev, DK;
Andersen Henrik Sune, København, DK;

(54) Názov prihlášky vynálezu: **Heterocyklické zlúčeniny**

(57) Anotácia:

Sú opísané N-substituované azaheterocyklické karboxylové kyseliny a ich estery všeobecného vzorca (I), ktorých substituovaný alkylový reťazec je súčasťou N-substituentu, alebo solí týchto látok. Opísaný je aj farmaceutický prípravok, ktorý okrem efektívneho množstva zlúčeniny všeobecného vzorca (I) ako účinnej látky obsahuje farmaceuticky prijateľný nosič alebo riedidlo. Tento farmaceutický prostriedok sa používa na klinickú liečbu bolestivých, hyperalgetických a/alebo zápalových stavov, pri ktorých patofyziologicky pôsobia C-vlákná vyvolávajúce neurogénnu bolesť alebo zápal.

Nové heterocyklické zlúčeniny

Oblasť techniky

Predkladany vynález sa týka nových N-substituovaných azaheterocyklických karboxylových kyselín a ich esterov, ktorých substituovaný alkylový reťazec je súčasťou N-substituentu, alebo solí týchto látok, spôsobu prípravy týchto látok, prípravkov, ktoré ich obsahujú a ich využitie v klinickej liečbe bolestivých, hyperalgetických a/alebo zápalových stavov, pri ktorých patofyziologicky pôsobia C-vlákná vyvolávajúce neurogennú bolesť alebo zápal.

Doterajší stav techniky

Nervová sústava má hlboký vplyv na zápalovú reakciu organizmu. Antidrómná stimulácia zmyslových nervov vedie k lokalizovanej vazodilatácii a zvýšenej svalovej permeabilite (Janesco et al. Br. J. Pharmacol. 1967, 31, 138-151) a podobnú reakciu je možné pozorovať po injekcii peptidov vyskytujúcich sa v zmyslových nervoch. Z tohto aj iných údajov je možné postulovať, že peptidy uvoľňované zo zakončení zmyslových nervov sprostredkovávajú veľké množstvo zápalových reakcií v tkanivách ako je pokožka, kĺby, močové cesty, oči, mozgové blany, gastro-intestinálny a dýchací trakt. Inhibícia uvoľňovania peptidu zo zmyslových nervov a/alebo ich aktivity teda môže byť užitočná pri liečbe napríklad artrózy, dermatózy, astmy, cystitídy, zápalu ďasien, zápalu žíl, glaukómu, gastro-intestinálnych ochorení alebo migrény.

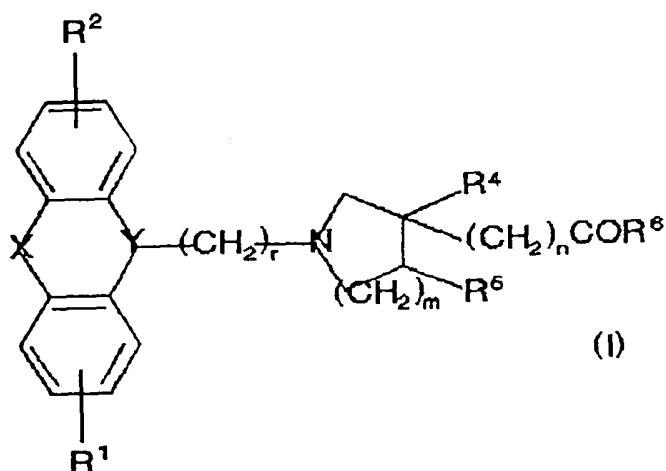
V US patente č. 4 383 999 a č. 4 514 414 a EP 236342, rovnako ako v EP 231996 sú nárokované niektoré deriváty N-(4,4-disubstituovaných-3-butenyl)-azaheterocyklických karboxylových kyselín ako inhibítory absorpcie GABA. V EP 342635 a EP 374801 sú ako inhibítory absorpcie GABA nárokované N-substituované azaheterocyklické karboxylové zlúčeniny,

v ktorých sú oximéterová a vinyléterová skupina súčasťou N-substituentu. Ďalej v patentoch WO 9107389 a WO 9220658 sú ako inhibítory absorpcie GABA nárokované N-substituované azacyklické karboxylové kyseliny. EP 221572 nárokuje ako inhibítory absorpcie GABA 1-aryloxyalkylpyridín-3-karboxylovej kyseliny.

Naviac k vyššie uvedeným citáciám popisuje US patent č. 3 074 953 ethylester 1-(3-(10,11-dihydro-5H-dibenzof[a,d]cykloheptén-5-ylidén)-1-propyl)-4-fenyl-4-piperidínkarboxylovej kyseliny ako psychotropné liečivo. 1-substituovaný ester 4-fenyl-4-piperidínkarboxylovej kyseliny, analogický k vyššie uvedenej zlúčenine, bol popísaný (J.Med.Chem. 1967, 10, 627-635 a J.Org.Chem. 1962, 27, 230-240) ako analgetikum, antispasmodikum a psychotropikum. JP 49032544, JP 48040357, FR 2121423, GB 1294550 a DE 2101066 popisujú 1-substituované 4-dialkylamino-4-piperidínkarboxamidy ako psychotropné látky na liečbu schizofrénie a ako inhibítory zápalových procesov.

Podstata vynálezu

Predkladaný vynález sa týka nových N-substituovaných azaheterocyklických karboxylových kyselín a ich esterov s obecným vzorcom I



kde R^1 a R^2 sú nezávisle na sebe vodík, halogén, trifluórmethyl, C_{1-6} -alkyl alebo C_{1-6} -alkoxy; Y je $>\underline{N}-CH_2-$, $>\underline{CH}-CH_2-$ kde podčiarknuté atómy sú súčasťou kruhu; X je $-O-$, $-S-$, $-CR^7R^8-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH=CH-CH_2-$, $-CH_2-CH=CH-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH=CH-$, $-NR^9-$, $-O-CH_2-$, $-(C=O)-$ alebo $-(S=O)-$, kde R^7, R^8 a R^9 sú nezávisle na sebe vodík alebo C_{1-6} -alkyl; r je 1, 2 alebo 3; m je 1 alebo 2 a n je 1 ak m je 1 a n je 0 ak m je 2; každý R^4 a R^5 sú vodík, alebo ak je m 2, môžu predstavovať väzbu; a R^6 je OH alebo C_{1-6} -alkoxy; vynález sa tiež týka farmaceuticky prijateľných solí uvedených látok.

Zlúčeniny s obecným vzorcom I sa vyskytujú ako geometrické a optické izoméry. Všetky tieto izoméry sú zahrnuté do rámca predkladaného vynálezu. Izoméry je možné separovať štandardnými postupmi, napríklad chromatograficky alebo frakčnou kryštalizáciou vhodných solí.

Výhodne sa zlúčeniny s obecným vzorcom I vyskytujú ako individuálne geometrické alebo optické izoméry.

Zlúčeniny predkladaného vynálezu sa ďalej vyskytujú vo forme farmaceuticky prijateľných adičných solí kyselín, alebo - ak karboxylová skupina nie je esterifikovaná - ako farmaceuticky prijateľné soli kovov - alebo prípadne alkylované amónne soli.

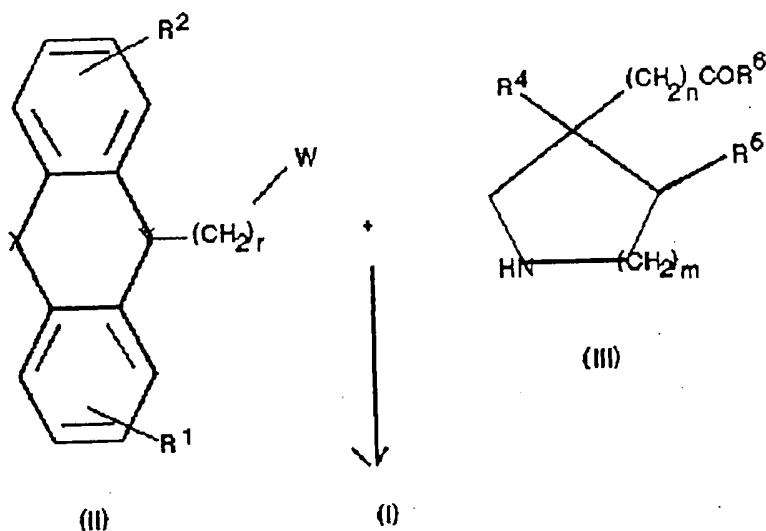
Príkladom solí sú anorganické a organické adičné soli ako hydrochlorid, hydrobromid, sulfát, fosfát, acetát, fumarát, maleinát, citrát, laktát, tartrát, oxalát a podobné ďalšie farmaceuticky prijateľné anorganické alebo organické adičné soli a farmaceuticky prijateľné soli uvedené v Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977), tak ako je zahrnuté v odkazoch.

Výraz "pacient" zahŕňa cicavce, u ktorých je možné úspešne liečiť neurogénny zápal. Uvedený výraz obzvlášť zahŕňa ľudských pacientov, nie však výhradne.

Bolo ukázané, že nové zlúčeniny s obecným vzorcom I inhibujú neurogénny zápal zahŕňajúci uvoľňovanie neuropeptidov z periférnych a centrálnych zakončení zmyslových C-vlákien. Experimentálne je možné tento jav prekázať na zvieracom modeli po formalínovej indukcii bolesti alebo opuchu

končatiny (Wheeler and Cowan, Agents Actions 1991, 34, 264-269). Nové zlúčeniny s obecným vzorcom I vykázali v uvedenom experimente silný inhibičný účinok. Zlúčeniny s obecným vzorcom I je možné použiť na liečbu bolestivých, hyperalgetických a/alebo zápalových stavov, pri ktorých patofyziologicky pôsobia C-vlákná vyvolávajúce neurogennú bolesť alebo zápal. Príkladom akútnych bolestivých stavov sú migréna, pooperačná bolesť, popáleniny, post-herpetická bolesť (Zoster) a obecné bolesti doprevádzajúce akútny zápal; chronické bolestivé a/alebo zápalové stavy ako sú napr. rôzne typy neuropatií (diabetické, post-traumatické, toxické), neuralgia, reumatoidná artritída, spondylitída, dna, zápalové črevné ochorenie, prostatitída, bolesť rakovinového pôvodu, chronická bolesť hlavy, kašeľ, astma, chronická pankreatitída, zápalové kožné ochorenie vrátane psoriázy a autoimúnnej dermatózy, osteoporetická bolesť.

Zlúčeniny s obecným vzorcom I je možné pripraviť nasledujúcim postupom:



Zlúčenina s obecným vzorcom II, kde R^1 , R^2 , X, Y a r majú vyššie uvedený význam a W je vhodná odstupujúca skupina ako halogén, p-toluénsulfonát alebo mesylát, sa nechá reagovať s azaheterocyklickou zlúčeninou s obecným vzorcom III, kde

R^4 , R^5 , R^6 , m a n majú vyššie uvedený význam. Túto alkylačnú reakciu je možné urobiť v rozpúšťadle ako je acetón, dibutyléter, 2-butanón, methylethylketón, octan ethylnatý, tetrahydrofurán (THF) alebo toluén v prítomnosti báze napr. uhličitanu draselného a katalyzátoru, napr. alkalického jodidu, pri teplote bodu varu použitého rozpúšťadla, po dobu napr. 1 až 120 h. Ak boli pri príprave použité estery, kde R^6 je alkoxy, je možné zlúčeniny s obecným vzorcom I, kde R^6 je OH, pripraviť hydrolytickým odštiepením esterovej skupiny, výhodne pri laboratórnej teplote zmesou roztoku alkalického hydroxidu s alkoholom napr. methanolom alebo ethanolom, po dobu napr. 0,5 až 6 h.

Zlúčeniny s obecnými vzorcami II a III je možné jednoducho pripraviť postupmi, ktoré sú skúseným odborníkom v tejto oblasti dobre známe.

V niektorých prípadoch je nutné chrániť intermediáty použité vo vyššie uvedenom postupe prípravy, tj. zlúčeninu s obecným vzorcom III, vhodnými ochrannými skupinami. Karboxylovú skupinu je možné napríklad esterifikovať. Zavádzanie aj odštiepovanie ochranných skupín je popísané v "Protective Groups in Organic Chemistry" J.F.W. McOrnie ed. (New York, 1973).

Farmakologické postupy

Hodnoty inhibície formalínom indukovanej bolesti alebo opuchu *in vivo* pre zlúčeniny predkladaného vynálezu boli stanovované na myšiach podľa postupu Wheeler-Aceto and Cowan (Agents Actions 1991, 34, 264-269).

Myším samiciam NMRI s hmotnosťou 20 g bolo injikovaných 20 μ l 1 % formalínu do ľavej zadnej končatiny. Zvieratá boli umiestnené na vyhrievanú dosku (31 °C) a bola sledovaná bolestivá reakcia. Po 1 h boli myši usmrtené a vykrvácané. Ľavé a pravé zadné končatiny boli odstránené a hmotnostný rozdiel medzi nimi spôsobený vzniknutým opuchom bol použitý pre stanovenie reakcie na formalínovú injekciu.

V tabuľke 1 sú uvedené hodnoty inhibície reakcie na formalínom indukovanú bolesť pre vybrané zlúčeniny.

Tabuľka 1

Inhibícia reakcie na formalínom indukovanú bolesť pri 0,1 mg/kg:

Príklad č.	Inhibícia bolesti (%)
4	50
5	13
7	35
10	35
11	29

Z pohľadu vyššie uvedených údajov závisí dávka na konkrétnej testovanej zlúčenine s obecným vzorcom I, ceste podania a na požadovanom terapeutickom účinku. Obecne je možné dobrých výsledkov dosiahnuť u dávok 0,5 až 1 000 mg, výhodne 1 až 500 mg zlúčeniny s obecným vzorcom I, pohodlne podávaných 1 až 5 x denne, prípadne v liekovej forme s proťahovaným účinkom. Dávkové množstvo pre perorálne podávanie sa obvykle pohybuje v rozmedzí 0,5 až 1 000 mg, výhodne 1 až 500 mg zlúčenín s obecným vzorcom I zmiešaných s farmaceuticky prijateľným nosičom alebo riedidlom.

Zlúčeniny s obecným vzorcom I je možné podávať vo forme farmaceuticky prijateľnej adičnej soli s kyselinou, alebo kde je to vhodné vo forme soli kovu alebo soli alkylamónnej s nižším alkylom. Tieto soli majú rádovo rovnakú aktivitu ako voľné bázičné formy.

Predkladaný vynález sa tiež týka farmaceutických prípravkov obsahujúcich zlúčeniny s obecným vzorcom I alebo ich farmaceuticky prijateľné soli. Farmaceutické prípravky často ďalej obsahujú farmaceutické nosiče alebo riedidlá.

Prípravky predkladaného vynálezu je možné pripraviť bežnými postupmi v obvyklých liekových formách, ako napr. kapsle, tablety, roztoky či suspenzie.

Použitý farmaceutický nosič môže byť pevný aj kvapalný. Pevné nosiče sú napríklad laktóza, terra alba, sacharóza, talok, želatína, agar, pektín, arabská guma, magnézium stearát a kyselina stearová. Kvapálne nosiče sú napríklad sirup, arašidový olej, olivový olej a voda.

Nosič alebo riedidlo môžu ďalej obsahovať ľubovoľnú látku spôsobujúcu protrahovaný účinok liečiva, známu v oblasti techniky, ako napr. glyceryl monostearát alebo glyceryl distearát, samotné alebo v zmesi s voskom.

Ak je pri príprave perorálnych prípravkov použitý pevný nosič, prípravok môže byť tabletovaný, uzatvorený vo forme prášku alebo guličiek do tvrdých želatinových kapslí, môže mať formu troche alebo pastiliek. Množstvo pevného nosiča je premenlivé, obvykle sa pohybuje v rozmedzí 25 mg až 1 g. Ak je pri príprave prípravkov použitý kvapalný nosič, prípravok môže mať formu sirupu, emulzie, mäkkých želatinových kapslí alebo sterilnej injekčnej kvapaliny, ako sú napr. vodné alebo nevodné kvapalné suspenzie alebo roztoky.

Jednotková dávková forma obvykle obsahuje zlúčeninu predkladaného vynálezu ako účinnú zložku v množstve 50 až 200 mg a farmaceuticky prijateľný nosič.

Denné dávkové množstvo zlúčeniny predkladaného vynálezu sa pohybuje v rozmedzí 1 až 500 mg/deň, napr. 100 mg na jednu dávku pri podávaní ľuďom ako liečivo.

Typická tableta pripravená bežným tabletovacím postupom obsahuje:

Jadro:

Účinná zložka (ako voľná zlúčenina alebo soľ)	100 mg
Koloidný oxid kremičitý (Areosil [®])	1,5 mg
Celulóza mikrokryšt. (Avicel [®])	70 mg
Modifikovaná celulózová živica (Ac-Di-Sol [®])	7,5 mg
Magnézium stearát	

Potah:

HPMC	asi	9 mg
*Mywacett [®] 9-40 T	asi	0,9mmg

*Acylovaný monoglycerid je použitý ako plastifikátor pri potahovaní filmom.

Vhodná cesta podania je ľubovoľná cesta, ktorá zaistí účinný transport liečiva do požadovaného miesta účinku, ako je cesta perorálna alebo parentrerálna. Liečivo je možné napríklad podávať rektálne, transdermálne, subkutánne, intranazálne, intramuskulárne, intravenózne, intrauretrálne, ako oftalmologický roztok alebo masť, výhodná je cesta perorálna.

Príklady vyhotovenia vynálezu

Nasledujúce príklady, neobmedzujúce rozsah vynálezu, ilustrujú postupy príprav zlúčenín s obecným vzorcom I a prípravkov, ktoré ich obsahujú.

Zkratky použité v texte znamenajú: TLC je chromatografia na tenkej vrstve, THF je tetrahydrofurán, CDCl_3 je deuteriochloroform a DMSO-d_6 je hexadeutero dimethylsulfoxid. Štruktúry zlúčenín boli potvrdené elementárnou analýzou alebo NMR spektrom, kde vo vhodných prípadoch je uvedené priradenie pík charakteristickým protónom. $^1\text{H-NMR}$ posuny (δ_{H}) sú udávané v jednotkách ppm. B.t. je bod topenia, je udávaný v $^{\circ}\text{C}$ a nie je korigovaný. Stĺpcová chromatografia bola robená postupom podľa W.C. Still et al., J.Org.Chem. (1978), 43, 2923-2925 na silikagele Merck 60 (Art. 9385). HPLC analýza bola robená na kolóne 4 x 250 mm plnenej 5 μm C18, gradientovou elúciou 20-80 % 0,1 % kys. trifluóroctová v acetonitrile a 0,1 % kys. trifluóroctová vo vode, v priebehu 30 min, pri 35 $^{\circ}\text{C}$. Zlúčeniny použité ako počiatočné látky sú známe alebo je možné ich pripraviť obecnými známymi postupmi.

Príklad 1a

Hydrochlorid (R)-1-(3-(10,11-dihydro-5H-dibenzo[a,d]cykloheptén-5-ylidén)-1-propyl)-3-piperidínkarboxylovej kyseliny

Roztok cyklopropylmagnézium bromidu v suchom THF

(pripravený z cyklopropylbromidu (12,1 g, 0,10 mol), hoblin horčička (2,45 g, 0,10 mol) a suchého THF (65 ml)) bol umiestnený v dusíkovej atmosfére. K nemu bol prikvapkávany roztok 10,11-dihydro-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-5-onu (10,4 g, 0,05 mol) v suchom THF (25 ml) a potom bola zmes zahrievaná na bod varu pod spätným chladičom 30 min. Reakčná zmes bola ochladená v lázni voda-lad a opatrne pridaný nasýtený roztok chloridu amónneho (50 ml). Zmes bola neutralizovaná kyselinou chlorovodíkovou (2 N) a extrahovaná diethyléterom (2 x 200 ml). Organické extrakty boli spojené, sušené (Na_2SO_4) a rozpúšťadlo odparené vo vákuu s výťažkom 13,1 g surového 5-cyklopropyl-10,11-dihydro-5H-dibenzo[a,d]cyklo-hepten-5-olu.

Vyššie pripravený surový alkohol (13,1 g) bol rozpustený v dichlórmetane (150 ml) a prikvapkán roztok trimethylsilylbromidu (9,2 g, 0,06 mol) v dichlórmetane (50 ml). Ďalej bola reakčná zmes miešaná 15 min pri laboratórnej teplote a potom pridaná voda (50 ml). Fáze boli oddelené a organická fáza bola premytá nasýteným hydrogenuhličitanom draselným (2 x 50 ml), sušená (Na_2SO_4) a rozpúšťadlo odparené vo vákuu s výťažkom 16,5 g surového 5-(3-bróm-1-propylidén)-10,11-dihydro-5H-dibenzo[a,d]cyklohepténu vo forme pevnej látky.

Zmes vyššie pripraveného surového bromidu (6,3 g, 0,02 mol), ethyl (R)-3-piperidínkarboxylátu (4,7 g, 0,03 mol), uhličitanu draselného (5,5 g, 0,04 mol) a acetónu (50 ml) bola miešaná pri laboratórnej teplote 124 h. Zmes bola prefiltrovaná a rozpúšťadlo odparené vo vákuu. Olejovitý odparok bol chromatograficky prečistený na silikagele (200 g, octan ethylnatý/n-heptán 1/1) s výťažkom 4,4 g ethylesteru (R)-1-(3-(10,11-dihydro-5H-dibenzo[a,d]cykloheptén-5-ylidén)-1-propyl)-3-piperidínkarboxylovej kyseliny vo forme oleja. $R_f=0,38$ (SiO_2 ; octan ethylnatý/n-heptán 1/1).

Vyššie pripravený ester (4,4 g, 0,011 mol) bol rozpustený v ethanole (40 ml) a pridaný 4 N hydroxid sodný (8,3 ml). Zmes bola účinne miešaná pri teplote okolia 7 h. Potom bol pridaný dichlórmetan (700 ml) a 2,5 N kyselina chlorovodíková do

pH 1. Fáze boli separované, organická fáza sušená (MgSO_4) a rozpúšťadlo odparené vo vákuu. Odparok bol kodesťilovaný 2 x s acetónom a triturovaný zmesou acetónu s diethyléterom. Pevná látka bola odfiltrovaná a sušená na vzduchu s výťažkom 2,2 g titulnej zlúčeniny vo forme pevnej látky.

B.t. 206-208 °C.

Vypočítané pre $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{NO}_2$, HCl :

C, 72,4 %; H, 7,2 %; N, 3,5 %; nájdené:

C, 72,1 %; H, 7,3 %; N, 3,3 %.

Analogickým postupom ako v príklade 1a boli pripravené nasledujúce látky:

Príklad 1b

Hydrochlorid (S)-1-(3-(10,11-dihydro-5H-dibenzo[a,d]cykloheptén-5-ylidén)-1-propyl)-3-piperidínkarboxylovej kyseliny

B.t. 216-218 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6) δ_{H} 1,43 (bs, 1H), 1,78 (bs, 2H), 1,96 (bs, 1H), 2,5 (bd, 1H, CH-COOH), 2,84 (bm, 2H), 3,16 (bs, 2H), 3,26 (bs, 4H), 3,34 (s, 4H), 5,78 (t, 1H), 7,07 (dd, 1H, C=CH-CH_2), 7,12-7,29 (M, 7H).

Príklad 1c

Hydrochlorid 1-(3-(10,11-dihydro-5H-dibenzo[a,d]cykloheptén-5-ylidén)-1-propyl)-1,2,5,6-tetrahydro-3-piperidínkarboxylovej kyseliny

B.t. 140-145 °C.

Vypočítané pre $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{NO}_2$, HCl , $\text{C}_3\text{H}_5\text{O}$:

C, 71,4 %; H, 7,1 %; N, 3,1 %; nájdené:

C, 71,5 %; H, 6,9 %; N, 3,1 %.

Príklad 1d

Hydrochlorid (R)-1-(3-fluorén-9-ylidén)-1-propyl)-3-piperidínkarboxylovej kyseliny

B. t. 217-219 °C.

Vypočítané pre $C_{22}H_{23}NO_2$, HCl, 1/4 H_2O :

C, 70,6 %; H, 6,5 %; N, 3,7 %; Cl, 9,5 %; nájdené:

C, 70,8 %; H, 6,6 %; N, 3,5 %; Cl, 9,4 %.

Príklad 1e

Hydrochlorid (R)-1-(3-(3-methyl-10,11-dihydro-5H-dibenzo[a,d]-cykloheptén-5-ylidén)-1-propyl)-3-piperidínkarboxylovej kyseliny

B. t. 218-221 °C.

Vypočítané pre $C_{24}H_{29}NO_2$, HCl:

C, 72,87 %; H, 7,35 %; N, 3,40 %; nájdené:

C, 72,60 %; H, 7,58 %; N, 3,24 %.

Príklad 2

Sódna soľ 1-(3-(5H-dibenzo[a,d]cykloheptén-5-ylidén)-1-propyl)-3-piperidínkarboxylovej kyseliny

Roztok cyklopropylmagnézium bromidu v suchom THF (pripravený z cyklopropylbromidu (8,0 g, 0,067 mol), hoblin horčíka (1,3 g, 0,053 mol) a suchého THF (35 ml)) bol umiestnený v dusíkovej atmosfére. K nemu bol prikvapávaný roztok 5H-dibenzo[a,d]cykloheptén-5-onu (6,0 g, 0,028 mol) v suchom THF (15 ml) a potom bola zmes zahrievaná na bod varu pod spätným chladičom 30 min. Reakčná zmes bola ochladená v lázni voda-lad a opatrne pridaný nasýtený roztok chloridu amónneho (35 ml). Zmes bola zriedená vodou (50 ml) a extrahovaná diethyléterom (2 x 50 ml). Organické extrakty

boli spojené, premyté vodou, sušené (Na_2SO_4) a rozpúšťadlo odparené vo vákuu s výťažkom 8,6 g surového 5-cyklopropyl-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-5-olu.

K vyššie pripravenému surovému alkoholu (8,6 g) bola pridaná ľadová kyselina octová (60 ml). Zmes bola ochladená v ľadovej lázni a pridaná zmes ľadovej kyseliny octovej (30 ml) a 47 % kyseliny bromovodíkovej (15 ml). ďalej bola reakčná zmes miešaná 30 min, vliata do vody (300 ml) a extrahovaná diethyléterom (2 x 100 ml). Organické fáze boli spojené, premyté vodou, sušené (Na_2SO_4) a rozpúšťadlo odparené vo vákuu. Odparok bol rekryštalizovaný z diethyléteru s výťažkom 6,8 g 5-(3-bróm-1-propylidén)-5H-dibenzo[a,d]cyklohepténu vo forme pevnej látky, b.t. 88-89 °C.

Zmes vyššie pripraveného bromidu (5,0 g, 0,016 mol), ethyl 3-piperidínkarboxylátu (3,2 g, 0,02 mol), uhličitanu draselného (7,3 g, 0,053 mol) a acetónu (150 ml) bola zahrievaná na bod varu pod spätným chladičom 15 h. Zmes bola prefiltrovaná a rozpúšťadlo odparené vo vákuu. Olejovitý odparok bol rozpustený v octane ethylnatom (60 ml) a premytý 2 N kyselinou chlorovodíkovou (2 x 30 ml). Organická fáza bola vysušená a rozpúšťadlo odparené vo vákuu. Odparok bol rozpustený v acetóne (25 ml), roztok sa nechal reagovať s plynným chlorovodíkom a zmes bola zriedená diethyléterom (120 ml). Rozpúšťadlo bolo dekantované a olejovitý odparok sušený vo vákuu s výťažkom 5,6 g ethylesteru 1-(3-(5H-dibenzo[a,d]cykloheptén-5-ylidén)-1-propyl)-3-piperidínkarboxylovej kyseliny vo forme amorfnej pevnej látky.

Vyššie pripravený ester (4,5 g, 0,011 mol) bol rozpustený v ethanole (80 ml), pridaný 32 % hydroxid sodný (180 ml) a zmes zahrievaná na bod varu pod spätným chladičom. Po ochladení bol do reakčnej zmesi pridaný dichlórmetan a octan ethylnatý. Fáze boli oddelené, vodná fáza bola odfarbená aktívnym uhlím a prefiltrovaná cez milipore (0,22 μm). Rozpúšťadlo z filtrátu bolo odparené vo vákuu a odparok rozpustený v zmesi vody a dichlórmetanu (1/3). Po oddelení fází bola organická fáza sušená (MgSO_4) a rozpúšťadlo odparené

vo vákuu. Odparok bol rozpustený vo vode a lyofilizovaný s výťažkom 3,0 g titulnej zlúčeniny vo forme amorfnej pevnej látky.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 5,47 (t, 1H); 6,94 (s, 2H).

Príklad 3

Hydrochlorid 1-(3-(thioxantén-9-ylidén)-1-propyl)-3-piperidínkarboxylovej kyseliny

Roztok cyklopropylmagnézium bromidu v suchom THF (pripravený z cyklopropylbromidu (18,2 g, 0,15 mol), hoblin horčička (2,9 g, 0,12 mol) a suchého THF (80 ml)) bol umiestnený v dusíkovej atmosfére. K nemu bol prikvapkávaný roztok thioxanten-9-onu (12,7 g, 0,06 mol) v suchom THF (70 ml) a potom bola zmes zahrievaná na bod varu pod spätným chladičom 20 min. Reakčná zmes bola ochladená v lázni voda-l'ad a opatrne pridaný nasýtený roztok chloridu amónneho (70 ml). Zmes bola zriedená vodou (100 ml) a extrahovaná diethyléterom (2 x 100 ml). Organické extrakty boli spojené, premyté vodou, sušené (Na_2SO_4) a rozpúšťadlo odparené vo vákuu s výťažkom 25,2 g surového 5-cyklopropyl-9H-thioxanten-9-olu.

K vyššie pripravenému surovému alkoholu (25,2 g) bola pridaná l'adová kyselina octová (120 ml). Zmes bola ochladená v l'adovej lázni a pridaná zmes l'adovej kyseliny octovej (60 ml) a 47 % kyseliny bromovodíkovej (30 ml). Ďalej bola reakčná zmes miešaná 30 min, vliata do vody (600 ml) a extrahovaná diethyléterom (3 x 200 ml). Organické fáze boli spojené, premyté vodou, sušené (Na_2SO_4) a rozpúšťadlo odparené vo vákuu s výťažkom 19,5 g surového 9-(3-bróm-1-propylidén)-9H-thioxanténu. $R_f=0,35$ (SiO₂: THF/heptan 1/9).

Zmes vyššie pripraveného bromidu (2,0 g, 0,0063 mol), ethyl 3-piperidínkarboxylátu (1,2 g, 0,0075 mol), uhličitanu draselného (2,9 g, 0,021 mol) a acetónu (60 ml) bola miešaná

pri laboratórnej teplote 3 h a zahrievaná na bod varu pod spätným chladičom 16 h. Zmes bola prefiltrovaná a rozpúšťadlo odparené vo vákuu. Olejovitý odparok bol chromatograficky prečistený na silikagele (dichlórmetan/methanol 98/2) s výťažkom 1,3 g ethylesteru 1-(3-(thioxantén-9-ylidén)-1-propyl)-3-piperidínkarboxylovej kyseliny vo forme oleja. $R_f=0,21$ (SiO_2 ; dichlórmetan/methanol 98/2).

Vyššie pripravený ester (0,74 g, 0,0018 mol) bol rozpustený v ethanole (25 ml), pridaný 40 % hydroxid sodný (6 ml) a zmes zahrievaná na bod varu pod spätným chladičom 1 h. Ďalej bola do reakčnej zmesi pridaná kyselina chlorovodíková (25 ml) a potom dichlórmetan (150 ml). Fáze boli oddelené, organická fáza sušená (Na_2SO_4) a rozpúšťadlo odparené vo vákuu s výťažkom 0,6 g titulnej zlúčeniny vo forme pevnej látky. B.t. 150-160 °C. Vzorka látky bola rozpustená v acetóne a zrazená diethyléterom. Vzniknutá zrazenina bola odfiltrovaná a sušená vo vákuu.

Vypočítané pre $C_{22}H_{23}NO_2S, HCl, 1/2 H_2O$:

C, 64,3 %; H, 6,1 %; N, 3,4 %; nájdené:

C, 64,0 %; H, 6,2 %; N, 3,5 %.

1H -NMR ($CDCl_3$) δ 5,74 (t, 1H).

Príklad 4

Hydrochlorid (R)-1-(3-(10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-yl)-1-propyl)-3-piperidínkarboxylovej kyseliny

K roztoku 10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,f]azepínu (3,1 g, 0,040 mol) v suchom dibutylétere (60 ml) v dusíkovej atmosfére bol opatrne pridaný hydrid sodný (1,6 g, 0,040 mol, 60 % disperzia v oleji). Reakčná zmes bola zahrievaná na bod varu pod spätným chladičom 4 h a potom ponechaná zchladnúť na 80 °C. Ku zmesi bol pridaný 3-bróm-1-propyl-tetrahydro-2-pyranyléther (10,7 g, 0,048 mol) a zmes bola ďalej zahrievaná na bod varu pod spätným chladičom 16 h. Po ochladení bola

reakčná zmes zriedená vodou (20 ml) a oddelené fáze. Organická fáza bola odparená a odparok rozpustený v zmesi methanolu (50 ml) a 4 N HCl (50 ml). Zmes bola zahrievaná na bod varu pod spätným chladičom 15 min a miešaná 1 h pri laboratórnej teplote. Ďalej bola pridaná voda (250 ml) a zmes bola extrahovaná octanom ethylnatým (2 x 200 ml). Organické extrakty boli spojené, sušené (Na_2SO_4), prefiltrované a rozpúšťadlo odparené vo vákuu. Odparok bol chromatografovaný na silikagele (200 g) elučnou zmesou n-heptán/octan ethylnatý (3/2) s výťažkom 5,5 g 3-(10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-yl)-1-propanolu vo forme oleja. $R_f=0,30$ (SiO_2 : n-heptan/octan ethylnatý 1/1).

Vyššie pripravený alkohol (3,0 g, 0,012 mol) bol rozpustený v toluéne (100 ml) a k roztoku pridaný triethylamín (4,0 ml). Ku zmesi bol prikvapkaný methansulfonylchlorid (1,5 g, 0,019 mol) a potom bola reakčná zmes miešaná 2 h pri laboratórnej teplote. Ďalej bola pridaná voda a oddelené fáze. Organická fáza bola sušená (MgSO_4), rozpúšťadlo odparené vo vákuu a odparok rozpustený v acetóne (50 ml). Ku vzniknutému roztoku bola pridaná (R)-3-piperidínkarboxylová kyselina ethylester tartrát (5,4 g, 0,018 mol) a uhličitan draselný (4,1 g, 0,03 mol) a zmes bola zahrievaná na bod varu pod spätným chladičom 3 dni. Po ochladení bola zmes prefiltrovaná, rozpúšťadlo odparené vo vákuu a odparok rozpustený v diethyléthere. Výsledná zmes bola extrahovaná 5 % roztokom kyseliny vínnej (2 x 100 ml), vodné extrakty spojené a premyté diethyléterom, pH upravené na 7-8 roztokom uhličitanu draselného. Neutrálne vodná zmes bola extrahovaná octanom ethylnatým (2 x 200 ml), extrakty spojené, premyté vodou, solným roztokom a sušené (MgSO_4). Rozpúšťadlo bolo odparené vo vákuu, odparok rozpustený v diethyléthere (50 ml) a prefiltrovaný cez silikagel s výťažkom 2,8 g ethylesteru (R)-1-(3-(10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-yl)-1-propyl)-3-piperidínkarboxylovej kyseliny vo forme oleja.

Vyššie pripravený ester (2,8 g, 0,0071 mol) bol rozpustený v ethanole (10 ml), pridaný 4 N hydroxid sodný (5,3 ml). Zmes bola miešaná 10 h pri laboratórnej teplote

a potom pridaná koncentrovaná kyselina chlorovodíková až do kyselej reakcie. Výsledná zmes bola extrahovaná dichlórmetanom (300 ml) a organická fáza sušená (MgSO_4). Rozpúšťadlo bolo odparené vo vákuu do penivého odparku. Odparok bol kodedistilovaný s acetónom s výťažkom 2,3 g titulnej zlúčeniny vo forme amorfnej pevnej látky.

Vypočítané pre $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2, \text{HCl}, \text{H}_2\text{O}$:

C, 65,9 %; H, 7,5 %; N, 6,7 %; nájdené:

C, 66,1 %; H, 7,6 %; N, 6,2 %.

Príklad 5

Hydrochlorid (R)-1-(4-(10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,flazepin-5-yl])-1-butyl)-3-piperidínkarboxylovej kyseliny

K roztoku 10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,flazepínu (16,2 g, 0,083 mol) v suchom dibutyléthere (120 ml) v dusíkovej atmosfére bol opatrne pridaný hydrid sodný (3,2 g, 0,08 mol, 60 % disperzia v oleji). Reakčná zmes bola zahrievaná na bod varu pod spätným chladičom 4 h a potom ponechaná zchladnúť na 80 °C. Ku zmesi bol pridaný 4-chlór-1-butyl-tetrahydro-2-pyranyléter (18,5 g, 0,096 mol) a zmes bola ďalej zahrievaná na bod varu pod spätným chladičom 16 h. Po ochladení bola reakčná zmes zriedená vodou (4 ml) a oddelené fáze. Organická fáza bola odparená do sucha a odparok rozpustený v zmesi methanolu (300 ml) a 4 N HCl (100 ml). Zmes bola zahrievaná na bod varu pod spätným chladičom 15 min a miešaná 1 h pri laboratórnej teplote. Ďalej bola pridaná voda (500 ml) a zmes bola extrahovaná octanom ethylnatým (6 x 200 ml). Organické extrakty boli spojené, sušené (Na_2SO_4), prefiltrované a rozpúšťadlo odparené. Odparok bol chromatografovaný na stĺpci silikagelu (400 g) elučnou zmesou n-heptan/octan ethylnatý (3/2) s výťažkom 13,1 g (59 % hmot.) 4-(10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,flazepin-5-yl)-1-butanolu vo forme oleja, ktorý po ochladení v ľadničke cez noc stuhol. $R_f=0,34$ (SiO_2 ; n-heptan/octan ethylnatý 1/1).

Vyššie pripravený alkohol (5,4 g, 0,02 mol) bol rozpustený v toluéne (160 ml) a k roztoku pridaný triethylamín (7 ml). Ku zmesi bol prikvapkaný methansulfonylchlorid (2,5 g, 0,032 mol) a potom bola reakčná zmes miešaná 2 h pri laboratórnej teplote. Ďalej bola pridaná voda a oddelené fáze. Organická fáza bola sušená (MgSO_4), rozpúšťadlo odparené vo vákuu a odparok rozpustený v acetóne (85 ml). Ku vzniknutému roztoku bola pridaná (R)-3-piperidínkarboxylová kyselina ethylester tartrát (9,0 g, 0,03 mol) a uhličitan draselný (7,0 g, 0,051 mol) a zmes bola zahrievaná na bod varu pod spätným chladičom 16 h. Po ochladení bola zmes prefiltrovaná na celite, rozpúšťadlo odparené vo vákuu. Odparok bol rozpustený v diethyléthere (100 ml) a výsledná zmes extrahovaná 5 % roztokom kyseliny vínnej (3 x 125 ml). Vodné extrakty boli spojené a premyté diethyléterom, pH upravené na 7-8 roztokom uhličitanu draselného. Neutrálna vodná zmes bola extrahovaná octanom ethylnatým (4 x 200 ml), extrakty spojené, premyté vodou, solným roztokom a sušené (MgSO_4). Rozpúšťadlo bolo odparené vo vákuu s výťažkom 2,6 g (32 % hmot.) ethylesteru

(R)-1-(4-(10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-yl)-1-butyl)-3-piperidínkarboxylovej kyseliny vo forme oleja. Surový produkt bol chromatografovaný na stĺpci silikagelu (65 g) elučnou zmesou dichlórmetan/methanol 99,2/0,8. $R_f=0,20$ (SiO_2 : n-heptan/octan ethylnatý 1/1).

Vyššie pripravený ester (1,5 g, 0,0037 mol) bol rozpustený v ethanole (10 ml), pridaný roztok hydroxidu sodného (0,52 g) vo vode (2 ml). Zmes bola miešaná 2 h pri laboratórnej teplote a potom pridaná koncentrovaná kyselina chlorovodíková až do $\text{pH} < 1$ (2 ml). Do výslednej zmesi bol pridaný dichlórmetan (75 ml) a voda (50 ml) a fáze oddelené. Organická fáza bola sušená (MgSO_4) a rozpúšťadlo odparené vo vákuu. Odparok bol kodedistilovaný s acetónom (15 ml). K suchému bielemu odparku bol pridaný acetón (30 ml), zmes prefiltrovaná a vysušená s výťažkom 1,3 g titulnej zlúčeniny vo forme pevnej bielej látky.

B.t. 222-224 °C.

Vypočítané pre $C_{24}H_{30}N_2O_2 \cdot HCl$:

C, 69,47 %; H, 7,53 %; N, 6,75 %; nájdené:

C, 69,26 %; H, 7,38 %; N, 6,50 %.

Príklad 6

Hydrochlorid (R)-1-(2-(10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,flazepin-5-yl)-ethyl)-3-piperidínkarboxylovej kyseliny

V 500 ml gulatej banke vybavenej magnetickým miešadlom, teplomerom, prikvapkávačkou a premývačkou bol rozpustený 10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,flazepín (19,5 g, 0,10 mol) v suchom toluéne (100 ml). K roztoku bol pomaly pridaný acetylchlorid (13,6 g, 0,12 mol). Reakčná zmes bola zahrievaná na 95 °C 30 min a potom ochladená na laboratórnu teplotu. Za stáleho miešania bol pridaný 0,2 N hydroxid sódný (50 ml). Bola pridaná ešte ďalšia dávka toluénu (100 ml) a oddelené fáze. Organická fáza bola premytá 0,2 N NaOH (3 x 50 ml) až do pH > 10, vodou (3 x 50 ml) a solným roztokom (50 ml). Po vysušení ($MgSO_4$) bola organická fáza odparená na olejovitý odparok, ktorý stáním cez noc kryštalizoval. Produkt bol pripravený kvantitatívne a bez čistenia použitý do ďalších reakcií.

Vyššie pripravený surový amid (20,0 g, 0,074 mol) bol rozpustený v suchom THF (150 ml) v dusíkovej atmosfére a roztok ochladený na 5 °C. Ďalej bol pridaný bórohydrid sódný (2,3 g, 0,06 mol) a prikvapkaný $BF_3 \cdot Et_2O$ (9,4 ml, 0,076 mol). Reakčná zmes bola miešaná cez noc. Bolo pridané ešte ďalšie množstvo $NaBH_4$ (2,0 g, 0,053 mol) a $BF_3 \cdot Et_2O$ (6 ml, 0,049 mol) a reakčná zmes bola znovu miešaná cez noc. Potom bol prikvapkaný methanol (20 ml) a miešanie pokračovalo 1 h. Ďalej bola pridaná voda (30 ml) do rozpustenia vyvrážaných solí a octan ethylnatý (100 ml). Po oddelení fází bola vodná fáza extrahovaná octanom ethylnatým (2 x 100 ml), organické frakcie spojené, premyté vodou (4 x 100 ml) a solným roztokom

(100 ml). Rozpúšťadlo bolo odparené vo vákuu a odparok dvakrát premytý toluénom. Surový produkt bol chromatografovaný na stĺpci silikagelu (400 g) s dichlórmetanom ako elučným činidlom. Výťažok 15,0 g (79 % hmot.) 5-(2-chlórethyl)-10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,f]lazepínu. $R_f=0,70$ (SiO_2 ; dichlórmetan).

Vyššie pripravený chlorid (10,0 g, 0,039 mol) bol rozpustený v acetóne (175 ml), pridaný jodid draselný (3,3 g). K tomuto roztoku bola pridaná (R)-3-piperidínkarboxylová kyselina ethylester tartrát (18,0 g, 0,06 mol) a uhličitan draselný (14,0 g, 0,12 mol) a zmes bola zahrievaná na bod varu pod spätným chladičom 72 h. Po ochladení na laboratórnu teplotu bola zmes prefiltrovaná na celite, rozpúšťadlo odparené vo vákuu. Odparok bol chromatografovaný na stĺpci silikagelu (300 g) elučnou zmesou n-heptan/octan ethylnatý (1/1) s výťažkom 1,6 g (11 % hmot.) ethylesteru (R)-1-(2-(10,11-dihydro-5H-dibenzo-[b,f]lazepin-5-yl)ethyl)-3-piperidínkarboxylovej kyseliny vo forme oleja. $R_f=0,34$ (SiO_2 ; n-heptan/octan ethylnatý (1/1)).

Vyššie pripravený ester (1,28 g, 0,0034 mol) bol rozpustený v ethanole (10 ml), pridaný roztok hydroxidu sodného (0,52 g) vo vode (2 ml). Zmes bola miešaná 2 h pri laboratórnej teplote a potom pridaná koncentrovaná kyselina chlorovodíková až do $pH < 1$ (2 ml). Do výslednej zmesi bol pridaný dichlórmetan (75 ml) a voda (50 ml) a fáze oddelené. Organická fáza bola sušená ($MgSO_4$) a rozpúšťadlo odparené vo vákuu. Odparok bol kdestilovaný s acetónom (15 ml). K suchému bielemu odparku bol pridaný acetón (30 ml), zmes prefiltrovaná a vysušená s výťažkom 1,1 g (80 % hmot.) titulnej zlúčeniny vo forme pevnej bielej látky.

B.t. 246-248 °C.

Vypočítané pre $C_{22}H_{26}N_2O_2 \cdot HCl, 1/4 H_2O$:

C, 67,44 %; H, 7,02 %; N, 7,15 %; nájdené:

C, 67,72 %; H, 7,23 %; N, 7,01 %.

Príklad 7

Hydrochlorid (R)-1-(3-(3-chlór-10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,f]lazepin-5-yl)-1-propyl)-3-piperidínkarboxylovej kyseliny

V 100 ml gulatej banke vybavenej magnetickým miešadlom, teplomerom, vstupom pre dusík a prikvapkávačkou bol rozpustený 3-chlór-10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,f]lazepín (1,3 g, 0,0056 mol) v suchom toluéne (30 ml). V atmosfére dusíka bol pomaly pridaný malonylchlorid (1,01 g, 0,0067 mol). Reakčná zmes bola zahrievaná na bod varu pod spätným chladičom 2 h a potom ponechaná zchladnúť na laboratórnu teplotu. Za stáleho miešania bol pridaný 0,2 N NaOH (2,5 ml) a voda (30 ml). Ďalej bol pridaný toluén (100 ml) a fáze oddelené. Organická fáza bola premytá vodou (3 x 50 ml), solným roztokom (50 ml) a sušená (MgSO₄). Rozpúšťadlo bolo odparené vo vákuu na olejovitý odparok. Produkt bol získaný kvantitatívne a bez purifikácie použitý do ďalšej reakcie.

Do 250 ml trojhrdlovej gulatej banky vybavenej teplomerom, magnetickým miešadlom a prikvapkávačkou bol daný LiAlH₄ (0,92 g, 0,024 mol). V dusíkovej atmosfére bol pridaný suchý toluén (40 ml) a pomaly THF (4 ml). Teplota reakčnej zmesi bola udržiavaná na 15 - 25 °C ľadovou láznou. Vyššie pripravený amid (2,1 g, 0,0061 mol) bol rozpustený v suchom THF (12 ml) a pomaly pridaný do hustej suspenzie LiAlH₄. Reakčná teplota bola udržiavaná na 20 - 25 °C. Reakčná zmes bola ďalej miešaná cez noc pri laboratórnej teplote. Potom bola prikvapkaná voda (1 ml) a 4 N NaOH (1 ml) a nakoniec voda (3 ml). Vzniknutá zrazenina bola prefiltrovaná cez celit a toluénový roztok sušený (MgSO₄). Surový produkt bol chromatografovaný na stĺpci silikagelu (75 g) elučnou zmesou n-heptan/octan ethylnatý (1/1) s výťažkom 0,9 g (50 % hmot.) 3-(3-chlór-10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,f]lazepin-5-yl)-1-propanolu vo forme oleja. R_f=0,36 (SiO₂: n-heptan/octan ethylnatý (1/1)).

Vyššie pripravený alkohol (0,87 g, 0,003 mol) bol rozpustený v toluéne (25 ml) a k roztoku pridaný triethylamín

(1 ml). Ku zmesi bol prikvapkaný methansulfonylchlorid (0,5 g, 0,006 mol) a potom bola reakčná zmes miešaná 2 h. Ďalej bola pridaná voda (100 ml) a toluén (100 ml) a oddelené fáze. Organická fáza bola sušená (MgSO_4), rozpúšťadlo odparené vo vákuu a odparok rozpustený v methylethylketóne (50 ml). Ku vzniknutému roztoku bola pridaná (R)-3-piperidínkarboxylová kyselina ethylester tartrát (1,4 g, 0,0047 mol) a uhličitan draselný (1,0 g, 0,0072 mol) a zmes bola zahrievaná na bod varu pod spätným chladičom 24 h a ďalej miešaná 24 h pri laboratórnej teplote. Potom bola zmes prefiltrovaná na celite, rozpúšťadlo odparené vo vákuu. Odparok bol chromatografovaný na stĺpci silikagelu (100 g) elučnou zmesou n-heptan/octan ethylnatý (1/1) s výťažkom 1,0 g (79 % hmot.) ethylesteru (R)-1-(3-(3-chlór-10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-yl)-1-propyl)-3-piperidínkarboxylovej kyseliny vo forme oleja. $R_f=0,34$ (SiO_2 ; n-heptan/octan ethylnatý (1/1)).

Vyššie pripravený ester (0,5 g, 0,0012 mol) bol rozpustený v ethanole (4 ml), pridaný roztok hydroxidu sodného (0,2 g) vo vode (1 ml). Zmes bola miešaná 2 h pri laboratórnej teplote a potom pridaná koncentrovaná kyselina chlorovodíková až do $\text{pH} < 1$ (0,75 ml). Do výslednej zmesi bol pridaný dichlórmetan (75 ml) a voda (50 ml) a fáze oddelené. Organická fáza bola sušená (MgSO_4) a rozpúšťadlo odparené vo vákuu. K odparku bol pridaný octan ethylnatý a produkt vykryštalizoval. Po filtrácii a sušení bola získaná titulná zlúčenina s výťažkom 0,4 g (68 % hmot.) vo forme pevnej bielej látky.

B. t. 135-138 °C.

Vypočítané pre $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 3/4 \text{H}_2\text{O}$:

C, 61,48 %; H, 6,57 %; N, 6,23 %; nájdené:

C, 61,35 %; H, 6,67 %; N, 5,70 %.

Príklad 8a

Hydrochlorid 1-(3-(10H-fenothiazin-10-yl)-1-propyl)-3-piperidínkarboxylovej kyseliny

K roztoku fenothiazínu (4,0 g, 0,02 mol) v suchom dimethylformamide (100 ml) v dusíkovej atmosfére bol opatrne pridaný hydrid sódný (1,0 g, 0,025 mol, 60 % disperzia v oleji). Reakčná zmes bola miešaná 15 min. Potom bol pridaný 1-bróm-3-chlórpropan (8,0 g, 0,05 mol) a zmes bola miešaná cez noc. Ďalej bol pridaný chlorid amónny (2,0 g, 0,04 mol) a po 30 min miešania bol roztok vliaty do vody (300 ml). Zmes bola extrahovaná dichlórmetanom (2 x 200 ml), organické extrakty spojené, sušené (MgSO₄), prefiltrované a rozpúšťadlo odparené vo vákuu. Odparok bol chromatografovaný na stĺpci silikagelu (250 g) elučnou zmesou n-heptan/octan ethylnatý (9/1) s výťažkom 4,4 g (80 % hmot.) 10-(3-chlórpropyl)-10H-fenothiazínu vo forme oleja. $R_f=0,55$ (SiO₂: n-heptan/octan ethylnatý (1/1)).

Jodid draselný (10,0 g, 0,06 mol) bol rozpustený v methylethylketóne (100 ml) a zahrievaný na bod varu pod spätným chladičom 1 h. Ku zmesi bol pridaný roztok vyššie pripraveného chloridu (2,64 g, 0,09 mol) v methylethylketóne (10 ml). Zmes bola zahrievaná na bod varu pod spätným chladičom 3 h. Po ochladení na 60 °C bola pridaná (R)-3-piperidínkarboxylová kyselina ethylester tartrát (2,64 g, 0,009 mol) a uhličitan draselný (2,0 g, 0,0014 mol). Zmes bola zahrievaná na bod varu pod spätným chladičom 24 h a ďalej miešaná 24 h pri laboratórnej teplote. Potom bola zmes prefiltrovaná na celite, rozpúšťadlo odparené vo vákuu. Odparok bol chromatografovaný na stĺpci silikagelu (150 g) elučnou zmesou n-heptan/octan ethylnatý (6/4) s výťažkom 2,5 g (87 % hmot.) ethylesteru (R)-1-(3-(10H-fenothiazin-10-yl)-1-propyl)-3-piperidínkarboxylovej kyseliny vo forme oleja. $R_f=0,20$ (SiO₂: n-heptan/octan ethylnatý (1/1)).

Vyššie pripravený ester (1,7 g, 0,0043 mol) bol rozpustený v ethanole (15 ml), pridaný roztok hydroxidu sodného (0,63 g) vo vode (2,5 ml). Zmes bola miešaná 2 h pri laboratórnej teplote a potom pridaná koncentrovaná kyselina chlorovodíková až do pH < 1 (2,5 ml). Do výslednej zmesi bol pridaný dichlórmetan (100 ml) a voda (50 ml) a fáze oddelené. Organická fáza bola sušená (MgSO₄) a rozpúšťadlo odparené vo vákuu. K odparku bol pridaný diethyléter a malé množstvo dichlórmetanu a produkt vykryštalizoval. Po filtrácii a sušení bola získaná titulná zlúčenina s výťažkom 0,3 g (18 % hmot.) vo forme pevnej bielej látky. Odparením filtrátu bolo získaných ešte 1,08 g (62 %) produktu.

B.t. 123-128 °C.

Vypočítané pre C₂₁H₂₅N₂O₂S, HCl, 5/4 H₂O:

C, 58,95 %; H, 6,43 %; N, 6,55 %; nájdené:

C, 59,19 %; H, 6,52 %; N, 6,17 %.

Analogickým postupom ako v príklade 1a boli pripravené nasledujúce látky:

Príklad 8b

Hydrochlorid (R)-1-(3-(2-trifluórmethyl-10H-fenothiazin-10-yl)-1-propyl)-3-piperidínkarboxylovej kyseliny

B.t. 198-200 °C

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ _H 1,45 (bs, 1H), 1,79-2,13 (bm, 4H), 2,76-3,44 (bm, 3H), 4,06 (t, 2H), 7,02 (t, 1H), 7,12-7,42 (m, 6H).

Príklad 8c

Hydrochlorid (R)-1-(3-(5-oxo-10H-fenothiazin-10-yl)-1-propyl)-3-piperidínkarboxylovej kyseliny

10-(3-Chlórpropyl)-10H-fenothiazín (2 g, 0,007 mol) bol rozpustený v ľadovej kyseline octovej (40 ml), ďalej bol pridaný 30 % vodný peroxid vodíka (2,25 ml, 0,022 mol) a zmes bola miešaná 48 h v dusíkovej atmosfére. Reakčná zmes bola ponechaná cez noc. Vyzrážané kryštály boli odfiltrované, premyté vodou (2 x 20 ml), diethyléterom (2 x 50 ml) a sušené vo vákuu. Výťažok 1,38 g (64 % hmot.) 10-(3-chlórpropyl)-10H-fenothiazín 5-oxidu vo forme svetlo hnedých kryštálov. B.t. 171-173 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ_{H} 2,35 (m, 2H), 3,63 (t, 2H), 4,43 (t, 2H), 7,25 (t, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,61 (dt, 2H), 8,09 (dd, 2H).

Titulná zlúčenina bola pripravená postupom uvedeným v príklade 8a z počiatočného 10-(3-chlórpropyl)-10H-fenothiazín 5-oxidu namiesto 10-(3-chlórpropyl)-10H-fenothiazínu.

B.t. > 280 °C

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ_{H} 1,46 (bd, 1H), 1,84 (bs, 2H), 2,01 (bd, 1H), 2,28 (bs, 2H), 2,89 (bd, 2H), 3,39 (bm, 2H), 3,54 (bd, 1H), 4,39 (t, 2H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$), 7,41 (m, 2H), 7,79 (d, 4H), 8,03 (d, 2H), 10,95 (bs, 1H), 12,85 (bs, 1H).

Príklad 9

Hydrochlorid 1-(3-(10H-fenoxazín-10-yl)-1-propyl)-3-piperidínkarboxylovej kyseliny

K roztoku fenoxazínu (3,7 g, 0,02 mol) v suchom dimethylformamide (100 ml) v dusíkovej atmosfére bol opatrne pridaný hydrid sodný (1,2 g, 0,03 mol, 60 % disperzia v oleji). Reakčná zmes bola miešaná 15 min. Potom bol pridaný 1-bróm-3-chlórpropan (3,0 g, 0,05 mol) a zmes bola miešaná cez noc. Ďalej bol pridaný chlorid amónny (2,0 g, 0,04 mol) a po

30 min miešania bol roztok vliaty do vody (300 ml). Zmes bola extrahovaná dichlórmetanom (2 x 200 ml), organické extrakty spojené, sušené (MgSO_4), prefiltrované a rozpúšťadlo odparené vo vákuu. 10-(3-Chlórpropyl)-10H-fenoxazín bol získaný kvantitatívne vo forme oleja a bez purifikácie použitý do ďalšej reakcie. $R_f=0,68$ (SiO_2 : n-heptan/octan ethylnatý (1/1)).

Jodid draselný (10,0 g, 0,06 mol) bol rozpustený v methylethylketóne (100 ml) a zahrievaný pri teplote varu pod spätným chladičom 1 h. Ku zmesi bol pridaný roztok vyššie pripraveného chloridu (5,2 g, 0,02 mol) v methylethylketóne (10 ml). Zmes bola zahrievaná na bod varu pod spätným chladičom 3 h. Po ochladení na 60 °C bola pridaná (R)-3-piperidínkarboxylová kyselina ethylester tartrát (5,3 g, 0,018 mol) a uhličitan draselný (4,0 g, 0,028 mol). Zmes bola zahrievaná na bod varu pod spätným chladičom 24 h a ďalej miešaná 24 h pri laboratórnej teplote. Potom bola zmes prefiltrovaná na celite, rozpúšťadlo odparené vo vákuu. Odparok bol chromatografovaný na stĺpci silikagelu (250 g) elučnou zmesou n-heptan/octan ethylnatý (1/1) s výťažkom 5,2 g (67 % hmot.) ethylesteru (R)-1-(3-(10H-fenoxazin-10-yl)-1-propyl)-3-piperidínkarboxylovej kyseliny vo forme oleja. $R_f=0,25$ (SiO_2 : n-heptan/octan ethylnatý (1/1)).

Vyššie pripravený ester (2,34 g, 0,006 mol) bol rozpustený v ethanole (25 ml), pridaný roztok hydroxidu sodného (0,9 g) vo vode (3,5 ml). Zmes bola miešaná 2 h pri laboratórnej teplote a potom pridaná koncentrovaná kyselina chlorovodíková až do $\text{pH} < 1$ (3,5 ml). Do výslednej zmesi bol pridaný dichlórmetan (150 ml) a voda (70 ml) a fáze oddelené. Organická fáza bola sušená (MgSO_4) a rozpúšťadlo odparené vo vákuu. Produkt bol získaný s výťažkom 1,8 g (77 % hmot.). Purifikáciou produktu - postupným premytím diethyléterom, octanom ethylnatým a acetónom - bolo získaných 1,2 g (50 % hmot.) titulnej zlúčeniny.

B.t. 217-220 °C.

Vypočítané pre $C_{21}H_{24}N_2O_3 \cdot HCl$:

C, 64,86 %; H, 6,48 %; N, 7,20 %; nájdené:

C, 64,56 %; H, 6,70 %; N, 6,89 %.

Príklad 10

Hydrochlorid (S)-1-(3-(10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,flazepin-5-yl)-1-propyl)-3-piperidínkarboxylovej kyseliny

K roztoku 10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,flazepínu (8,1 g, 0,040 mol) v suchom dibutyléthere (60 ml) v dusíkovej atmosfére bol opatrne pridaný hydrid sodný (1,6 g, 0,04 mol, 60 % disperzia v oleji). Reakčná zmes bola zahrievaná na bod varu pod spätným chladičom 4 h a potom ponechaná zchladnúť na 80 °C. Ďalej bol pridaný 3-bróm-1-propyl-tetrahydro-2-pyranyléter (10,7 g, 0,048 mol) a zmes bola zahrievaná na bod varu pod spätným chladičom 16 h. Po ochladení na laboratórnu teplotu bola pridaná voda (20 ml) a fáze oddelené. Organická fáza bola odparená do sucha. Odparok bol rozpustený v zmesi methanolu (150 ml) a 4 N HCl (50 ml). Zmes bola zahrievaná na bod varu pod spätným chladičom 15 min a ďalej miešaná pri laboratórnej teplote 1 h. Ďalej bola pridaná voda (250 ml) a zmes extrahovaná octanom ethylnatým (2 x 200 ml). Spojené organické extrakty boli sušené (Na_2SO_4), prefiltrované a odparené vo vákuu. Odparok bol chromatografovaný na stĺpci silikagelu (200 g) elučnou zmesou n-heptan/octan ethylnatý (3/2) s výťažkom 5,5 g (54 % hmot.) (3-(10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,flazepin-5-yl)-1-propanolu vo forme oleja, ktorý stáním v ľadničke cez noc tuhol. $R_f=0,30$ (SiO_2 : n-heptan/octan ethylnatý (1/1))).

Vyššie pripravený alkohol (2,5 g, 0,0099 mol) bol rozpustený v suchom THF (20 ml) a v dusíkovej atmosfére pridaný triethylamín (2,0 ml). Ku zmesi bol prikvapkaný methansulfonylchlorid (0,77 g, 0,0099 mol), potom bola reakčná zmes miešaná 45 min a prefiltrovaná. K filtrátu bol pridaný

triethylamín (3,4 ml) a (S)-3-piperidínkarboxylová kyselina ethylester tartrát (4,55 g, 0,015 mol). Zmes bola zahrievaná na bod varu pod spätným chladičom 48 h a ďalej ponechaná pri laboratórnej teplote 7 dní. Potom bola zmes prefiltrovaná na celite, rozpúšťadlo odparené vo vákuu. Odparok bol chromatografovaný na stĺpci silikagelu (200 g) elučnou zmesou dichlórmetan/methanol (9/1) s výťažkom 0,4 g (9 % hmot.) ethylesteru (S)-1-(3-(10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,flazepin-5-yl)-1-propyl)-3-piperidínkarboxylovej kyseliny vo forme oleja. $R_f=0,30$ (SiO₂: dichlórmetan/methanol (9/1)).

Vyššie pripravený ester (0,35 g, 0,00089 mol) bol rozpustený v ethanole (3 ml), pridaný 12 N hydroxid sodný (0,26 ml). Zmes bola miešaná 1,5 h pri laboratórnej teplote a potom pridaná 4 N kyselina chlorovodíková až do pH < 1 (1 ml). Ďalej bol pridaný dichlórmetan (50 ml) a fáze oddelené. Organická fáza bola sušená (MgSO₄) a rozpúšťadlo odparené vo vákuu. Odparok bol dvakrát kodedistilovaný s acetónom. Po vysušení boli získané 0,2 g (62 % hmot.) titulnej zlúčeniny vo forme bielej amorfnej látky.

HPLC retenčný čas = 21,35 min

Vypočítané pre C₂₃H₂₈N₂O₂, HCl, 3/4 H₂O:

C, 66,65 %; H, 7,42 %; N, 6,76 %; nájdené:

C, 66,99 %; H, 7,48 %; N, 6,36 %.

Príklad 11

Hydrochlorid 1-(3-(10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,flazepin-5-yl)-1-propyl)-3-pyrrolidínocetovej kyseliny

3-(10,11-Dihydro-5H-dibenzo[b,flazepin-5-yl)-1-propanol (2,0 g, 0,0079 mol, pripravený podľa príkladu 10) bol rozpustený v suchom THF (25 ml) a v dusíkovej atmosfére pridaný triethylamín (2,75 ml). Ku zmesi bol prikvapkaný methansulfonylchlorid (0,61 g, 0,0079 mol), potom bola reakčná zmes miešaná 45 min a prefiltrovaná. K filtrátu bol pridaný

methylester 3-pyrrolidínocetovej kyseliny (2,4 g, 0,012 mol). Zmes bola zahrievaná na bod varu pod spätným chladičom 4 h a ďalej miešaná pri laboratórnej teplote 48 h. Potom bol pridaný triethylamín (2,2 ml) a zmes zahrievaná na bod varu pod spätným chladičom 24 h. Po ochladení na laboratórnu teplotu bolo rozpúšťadlo odparené vo vákuu. Odparok bol chromatografovaný na stĺpci silikagelu (125 g) elučnou zmesou dichlórmetan/methanol (9/1) s výťažkom 0,9 g (27 % hmot.) methylesteru 1-(3-(10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,flazepin-5-yl))-1-propyl)-3-pyrrolidínocetovej kyseliny vo forme oleja. $R_f=0,15$ (SiO_2 ; dichlórmetan/methanol/kys. octová (20/2/1)).

Vyššie pripravený ester (0,85 g, 0,0022 mol) bol rozpustený v ethanole (6 ml), pridaný 0,5 N NaOH. Ďalším pridávaním 0,25 N NaOH bolo udržiavané pH na 12 po dobu 3 dní. Ďalej bola pridaná zriedená (1 N) HCl až do pH = 7 a rozpúšťadlo odparené vo vákuu. Odparok bol chromatografovaný na stĺpci silikagelu (50 g) elučnou zmesou dichlórmetan/methanol/kys. octová (20/2/1). Frakcie obsahujúce produkt boli prepláchnuté dichlórmetanom. Výťažok 0,04 g (3,8 % hmot.) 1-(3-(10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,flazepin-5-yl))-1-propyl)-3-pyrrolidínocetovej kyseliny vo forme amorfnej látky.

HPLC retenčný čas = 21,66 min

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 1,68 (m, 1H), 2,01 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 2,38 (m, 2H), 2,63 (m, 1H), 2,81 (m, 1H), 2,95 (m, 2H), 3,13 (m, 6H), 3,80 (t, 2H), 6,92 (t, 2H), 7,01 (m, 2H), 7,06-7,18 (m, 4H).

Príklad 12

Hydrochlorid (R)-1-(3-(11H-10-oxa-5-aza-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-5-yl))-1-propyl)-3-piperidínkarboxylovej kyseliny

V 500 ml gulatej banke vybavenej magnetickým miešadlom, teplomerom a prikvapkávačkou bol 5,11-dihydro-10-oxa-5-

-azadibenzola, dlcykloheptén (4,0 g, 0,02 mol, pripravený podľa *J. Med. Chem.*, 7, (1974), 609) rozpustený v suchom toluéne (50 ml) a k roztoku bol pomaly pridaný 3-brómpropionylchlorid (4,2 g, 0,024 mol). Reakčná zmes bola zahrievaná na 95 °C 30 min a potom ponechaná zchladnúť na laboratórnu teplotu. Za stáleho miešania bol pridaný 0,2 N hydroxid sodný (10 ml). Bola pridaná ešte ďalšia dávka toluénu (50 ml) a oddelené fáze. Organická fáza bola premytá 0,2 N NaOH (3 x 20 ml) až do pH > 10, vodou (3 x 20 ml) a solným roztokom (20 ml). Po vysušení (MgSO₄) bola organická fáza odparená na olejovitý odparok, ktorý stáním cez noc kryštalizoval. Produkt bol pripravený kvantitatívne a bez čistenia použitý do ďalších reakcií.

Vyššie pripravený amid (3,5 g, 0,01 mol) bol rozpustený v suchom THF (20 ml) v dusíkovej atmosfére a roztok ochladený na 5 °C. Ďalej bol pridaný bórohydrid sodný (0,31 g, 0,008 mol) a prikvapkaný BF₃.Et₂O (2,0 ml, 0,016 mol). Reakčná zmes bola miešaná cez noc. Bolo pridané ešte ďalšie množstvo NaBH₄ (1,2 g, 0,032 mol) a BF₃.Et₂O (5 ml, 0,040 mol) a reakčná zmes bola znovu miešaná cez noc. Ďalej bola pridaná voda do rozpustenia vyzrážaných solí a octan ethylnatý (100 ml). Po oddelení fáz bola vodná fáza extrahovaná octanom ethylnatým (2 x 100 ml), organické frakcie spojené, premyté vodou (4 x 100 ml) a solným roztokom (100 ml). Po vysušení (MgSO₄) bolo rozpúšťadlo odparené vo vákuu a surový produkt bol chromatografovaný na stĺpci silikagelu (200 g) s dichlórmetanom ako elučným činidlom. Výťažok 0,8 g (13 % hmot.) 3-bróm-1-(11H-10-oxa-5-aza-5H-dibenzo[a,dlcyklohepten-5-yl)propanu. R_f=0,62 (SiO₂: dichlórmetan).

Jodid draselný (3,0 g, 0,018 mol) bol rozpustený v methylethylketóne (50 ml) a zahrievaný pri teplote varu pod spätným chladičom 30 min. Ku zmesi bol pridaný roztok vyššie pripraveného bromidu (0,8 g, 0,0025 mol) v methylethylketóne (20 ml). Zmes bola zahrievaná na bod varu pod spätným chladičom 90 min. Po ochladení na 60 °C bola pridaná (R)-3-piperidínkarboxylová kyselina ethylester tartrát (0,8 g, 0,0027 mol) a uhličitan draselný (0,62 g,

0,0053 mol). Zmes bola zahrievaná na bod varu pod spätným chladičom 24 h a ďalej miešaná 48 h pri laboratórnej teplote. Potom bola zmes prefiltrovaná na celite, rozpúšťadlo odparené vo vákuu. Odparok bol chromatografovaný na stĺpci silikagelu (100 g) elučnou zmesou n-heptan/octan ethylnatý (1/1) s výťažkom 0,4 g (37 % hmot.) ethylesteru (R)-1-(3-(11H-10-oxa-5-aza-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-5-yl)-1-propyl)-3-piperidínkarboxylovej kyseliny vo forme oleja. $R_f=0,17$ (SiO_2 ; n-heptan/octan ethylnatý (1/1)).

Vyššie pripravený ester (0,37 g, 0,00094 mol) bol rozpustený v ethanole (5 ml), pridaný roztok hydroxidu sodného (0,13 g) vo vode (0,5 ml). Zmes bola miešaná 2 h pri laboratórnej teplote a potom pridaná koncentrovaná kyselina chlorovodíková až do $\text{pH} < 1$ (0,5 ml). Do výslednej zmesi bol pridaný dichlórmetan (50 ml) a voda (10 ml) a fáze oddelené. Organická fáza bola sušená (MgSO_4) a rozpúšťadlo odparené vo vákuu. Odparok bol dvakrát kódestilovaný s acetónom a raz s octanom ethylnatým. Po vysušení bolo získaných 0,3 g (77 % hmot.) titulnej zlúčeniny.

HPLC retenčný čas = 22,57 min

Vypočítané pre $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3, \text{HCl}, 1/2 \text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2$:

C, 64,49 %; H, 6,99 %; N, 6,27 %; nájdené:

C, 64,32 %; H, 7,05 %; N, 5,99 %.

Príklad 13

Hydrochlorid 1-(3-(10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-yl)-1-propyl)-1,2,5,6-tetrahydro-3-pyridínkarboxylovej kyseliny

3-(10,11-Dihydro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-yl)-1-propanol (1,75 g, 0,0069 mol, pripravený podľa príkladu 4) bol rozpustený v THF (20 ml) a v dusíkovej atmosfére pridaný triethylamín (1,44 ml). Ku zmesi bol prikvapkaný methansulfonylchlorid (0,54 g, 0,0069 mol) a reakčná zmes bola miešaná 45 min. Potom bola reakčná zmes prefiltrovaná

a pridaný ethylester hydrochlorid 1,2,5,6-tetrahydro-3-pyridínkarboxylovej kyseliny (1,99 g, 0,01 mol) a triethylamín (2,4 ml). Zmes bola miešaná pri laboratórnej teplote 9 dní. Potom bol pridaný ďalší THF, reakčná zmes bola prefiltrovaná a rozpúšťadlo odparené vo vákuu. Odparok bol chromatografovaný na stĺpci silikagelu (100 g) elučnou zmesou n-heptan/octan ethylnatý (1/1) s výťažkom 2,1 g (78 % hmot.) ethylesteru 1-(3-(10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,flazepin-5-yl)-1-propyl)-1,2,5,6-tetrahydro-3-pyridínkarboxylovej kyseliny vo forme oleja. $R_f=0,25$ (SiO₂: n-heptan/octan ethylnatý (1/1)).

Vyššie pripravený ester (1,7 g, 0,0044 mol) bol rozpustený v ethanole (10 ml), pridaný 4 N NaOH (2,7 ml). Zmes bola miešaná pri laboratórnej teplote 3 h. Potom bola pridaná 4 N HCl (3,8 ml) a dichlórmetan (100 ml) a fáze oddelené. Organická fáza bola sušená (MgSO₄) a rozpúšťadlo odparené vo vákuu s výťažkom 1,3 g (76 % hmot.) titulnej zlúčeniny vo forme bielej amorfnej látky.

HPLC retenčný čas = 21,16 min

Vypočítané pre C₂₃H₂₆N₂O₂, HCl, H₂O:

C, 66,26 %; H, 7,01 %; N, 6,72 %; nájdené:

C, 66,57 %; H, 7,21 %; N, 6,33 %.

Príklad 14

Hydrochlorid (R)-1-(3-(6,7-dihydro-5H-dibenzo[b,glazocin-12-yl)-1-propyl)-3-piperidínkarboxylovej kyseliny

V 100 ml gulatej banke vybavenej magnetickým miešadlom, teplomerom a prikvapkávačkou bol 5,6,7,12-tetrahydrodibenzo[b,glazocin (2,1 g, 0,01 mol, pripravený podľa *Chem. Pharm. Bull.*, 26, (1978), 942) rozpustený v suchom toluéne (60 ml) a k roztoku bol pomaly pridaný ethylmalonylchlorid (2,0 g, 0,013 mol). Reakčná zmes bola zahrievaná na bod varu pod spätným chladičom 2 h a potom ponechaná zchladnúť na laboratórnu teplotu. Za stáleho miešania bol pridaný 0,2 N

NaOH (5 ml) a voda (60 ml). Bola pridaná ešte ďalšia dávka toluénu (100 ml) a oddelené fáze. Organická fáza bola premytá vodou (3 x 75 ml) a solným roztokom (75 ml). Po vysušení (MgSO_4) bola organická fáza odparená s výťažkom 3,1 g (95 % hmot.) ethylesteru 3-(6,7-dihydro-5H-dibenzo[b,g]azocin-12-yl)-3-oxopropiónovej kyseliny vo forme oleja.

Do suchej 250 ml trojhrdlovej gulatej banky vybavenej teplomerom, magnetickým miešadlom a prikvapkávačkou bol daný LiAlH_4 (1,4 g, 0,037 mol). V dusíkovej atmosfére bol pridaný suchý toluén (60 ml) a pomaly THF (6 ml). Teplota reakčnej zmesi bola udržiavaná medzi 15 - 25 °C ľadovou láznou. Po 30 min miešania bol vyššie pripravený amid (3,0 g, 0,0093 mol) rozpustený v suchom toluéne (18 ml) a pomaly pridaný do hustej suspenzie LiAlH_4 pri 20-25 °C. Reakčná zmes bola ďalej miešaná cez noc pri laboratórnej teplote. Ďalej bola pomaly prikvapkovaná voda (1,5 ml) a 4 N NaOH (1,5 ml) a nakoniec voda (4,5 ml). Vzniknutá zrazenina bola odfiltrovaná na celite, toluenový roztok sušený (MgSO_4) a odparený vo vákuu. Surový produkt bol chromatografovaný na stĺpci silikagelu (75 g) elučnou zmesou n-heptan/octan ethylnatý (1/1) s výťažkom 0,4 g (48 % hmot.) 3-(6,7-dihydro-5H-dibenzo[b,g]azocin-12-yl)-1-propanolu vo forme oleja. $R_f=0,37$ (SiO_2 ; n-heptan/octan ethylnatý (1/1)).

Vyššie pripravený alkohol (1,2 g, 0,0045 mol) bol rozpustený v toluéne (25 ml) a k roztoku pridaný triethylamín (1,5 ml). Ku zmesi bol prikvapkaný methansulfonylchlorid (0,75 g, 0,009 mol) a potom bola reakčná zmes miešaná 2 h. Ďalej bola pridaná voda (100 ml), ďalšie množstvo toluénu (100 ml) a oddelené fáze. Organická fáza bola sušená (MgSO_4), rozpúšťadlo odparené vo vákuu a odparok rozpustený v methylethylketóne (75 ml). Ku vzniknutému roztoku bola pridaná (R)-3-piperidínkarboxylová kyselina ethylester tartrát (2,1 g, 0,007 mol) a uhličitan draselný (1,5 g, 0,011 mol) a zmes bola zahrievaná na bod varu pod spätným chladičom 24 h a ďalej ponechaná 8 dní pri laboratórnej teplote. Potom bola zmes prefiltrovaná na celite, rozpúšťadlo odparené vo vákuu. Odparok bol chromatografovaný na stĺpci silikagelu (75 g)

elučnou zmesou n-heptan/octan ethylnatý (1/1) s výťažkom 1,1 g (61 % hmot.) ethylesteru (R)-1-(3-(6,7-dihydro-5H-dibenzo[b,g]azocin-12-yl)-1-propyl)-3-piperidínkarboxylovej kyseliny vo forme oleja. $R_f=0,29$ (SiO_2 ; n-heptan/octan ethylnatý (1/1)).

Vyššie pripravený ester (0,5 g, 0,0012 mol) bol rozpustený v ethanole (7 ml), pridaný roztok hydroxidu sodného (0,2 g) vo vode (1,5 ml). Zmes bola miešaná 2 h pri laboratórnej teplote a potom pridaná koncentrovaná kyselina chlorovodíková až do $pH < 1$ (0,75 ml). Do výslednej zmesi bol pridaný dichlórmetan (100 ml) a voda (50 ml) a fáze oddelené. Organická fáza bola sušená ($MgSO_4$) a rozpúšťadlo odparené vo vákuu. Odparok bol kodesťilovaný s acetónom, zriedený octanom ethylnatým, produkt bol odfiltrovaný a premytý diethyléterom. Po vysušení bola získaná titulná zlúčenina s výťažkom 0,4 g (71 % hmot.) vo forme bielej amorfnej látky.

HPLC retenčný čas = 22,70 min

Vypočítané pre $C_{24}H_{30}N_2O_2 \cdot HCl, 1/4 C_4H_8O_2$:

C, 68,72 %; H, 7,56 %; N, 6,41 %; nájdené:

C, 69,12 %; H, 7,94 %; N, 6,12 %.

Príklad 15

Hydrochlorid (R)-1-(3-(10,11-dihydro-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-5-yl)-1-propyl)-3-piperidínkarboxylovej kyseliny

V 50 ml gulatej banke vybavenej magnetickým miešadlom, teplomerom a prikvapkávačkou bol suspendovaný hydrid sodný (0,8 g, 0,02 mol, 60 % disperzia v oleji) v suchom toluéne v atmosfére dusíka. K suspenzii bol pridaný roztok 10,11-dihydro-5H-dibenzo[a,d]cykloheptén-5-karbonitrilu (3,0 g, 0,014 mol, pripravený podľa *J. Med. Chem.*, 6, (1963), 251) v suchom toluéne (15 ml). Reakčná zmes bola v priebehu 30 min zahriata pri teplote varu a ďalej zahrievaná na bod varu pod spätným chladičom 150 min. Po ochladení na 50 °C bol

do zmesi prikvapkaný roztok 3-brómpropyl-tetrahydropyranyléteru (4,5 g, 0,02 mol) v suchom toluéne (6 ml). Reakčná zmes bola zahrievaná na bod varu pod spätným chladičom 5 h a miešaná cez noc pri laboratórnej teplote. Vyzrážané soli boli odfiltrované, roztok premytý 1 N HCl (100 ml), zriedený toluénom (100 ml) a premytý vodou. Po vysušení (MgSO_4) bola organická fáza odparená vo vákuu s výťažkom 7,2 g (99 % hmot.) 5-(3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-1-propyl)-10,11-dihydro-5H-dibenzo[a,d]cykloheptén-5-karbonitrilu.

Do trojhrdlovej gulatej 100 ml banky v atmosfére dusíka bola daná suspenzia amidu sódného (3,5 g, 0,045 mol, 50 % suspenzie v toluéne). K suspenzii bol pridaný roztok vyššie pripraveného nitrilu (4,0 g, 0,011 mol) v suchom toluéne (50 ml). Reakčná zmes bola zahrievaná na bod varu pod spätným chladičom 16 h. Po ochladení na laboratórnu teplotu bola opatrne zriedená vodou (100 ml). Bolo pridané ďalšie množstvo toluénu a organická fáza premytá zriedenou HCl. Po vysušení (MgSO_4) bola organická fáza odparená vo vákuu s výťažkom 3,0 g (81 % hmot.) surového 2-(3-(10,11-dihydro-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-5-yl)-1-propyloxy)tetrahydropyranu vo forme oleja.

Vyššie pripravený tetrahydropyran (3,0 g, 0,009 mol) bol rozpustený v methanole (30 ml) a pridaná 4 N HCl (10 ml). Reakčná zmes bola zahrievaná na bod varu pod spätným chladičom 15 min a miešaná pri laboratórnej teplote 1 h. Ďalej bola pridaná voda (50 ml) a vodná fáza extrahovaná octanom ethylnatým (3 x 75 ml). Spojené organické extrakty boli vysušené (MgSO_4), prefiltrované a rozpúšťadlo odparené vo vákuu. Odparok bol chromatografovaný na stĺpci silikagelu (100 g) elučnou zmesou n-heptan/octan ethylnatý (2/1) s výťažkom 0,6 g (24 % hmot.) 3-(10,11-dihydro-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-5-yl)-1-propanolu vo forme oleja. $R_f=0,37$ (SiO_2 : n-heptan/octan ethylnatý (1/1)).

Vyššie pripravený alkohol (0,55 g, 0,002 mol) bol rozpustený v toluéne (25 ml) a k roztoku pridaný triethylamín (1 ml). Ku zmesi bol prikvapkaný methansulfonylchlorid

(0,5 g, 0,006 mol) a potom bola reakčná zmes miešaná 2 h. Ďalej bola pridaná voda (75 ml), ďalšie množstvo toluénu (100 ml) a oddelené fáze. Organická fáza bola sušená (MgSO_4), rozpúšťadlo odparené vo vákuu a odparok rozpustený v methylethylketóne (50 ml). Ku vzniknutému roztoku bola pridaná (R)-3-piperidínkarboxylová kyselina ethylester tartrát (0,75 g, 0,0055 mol) a uhličitan draselný (0,75 g, 0,0055 mol) a zmes bola zahrievaná na bod varu pod spätným chladičom 24 h a ďalej miešaná 72 h pri laboratórnej teplote. Potom bola zmes prefiltrovaná na hyflo, rozpúšťadlo odparené vo vákuu. Odparok bol chromatografovaný na stĺpci silikagelu (50 g) elučnou zmesou n-heptan/octan ethylnatý (1/1) s výťažkom 0,25 g (29 % hmot.) ethylesteru (R)-1-(3-(10,11-dihydro-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-5-yl)-1-propyl)-3-piperidínkarboxylovej kyseliny vo forme oleja. $R_f=0,21$ (SiO_2 ; n-heptan/octan ethylnatý (1/1)).

Vyššie pripravený ester (0,24 g, 0,00061 mol) bol rozpustený v ethanole (4 ml), pridaný roztok hydroxidu sodného (0,1 g) vo vode (1 ml). Zmes bola miešaná 2 h pri laboratórnej teplote a potom pridaná koncentrovaná kyselina chlorovodíková až do pH < 1 (0,4 ml). Do výslednej zmesi bol pridaný dichlórmetan (100 ml) a voda (50 ml) a fáze oddelené. Organická fáza bola sušená (MgSO_4) a rozpúšťadlo odparené vo vákuu. Odparok bol kodesťilovaný s acetónom, bol pridaný octan ethylnatý, produkt bol odfiltrovaný a premytý diethyléterom. Po vysušení bola získaná titulná zlúčenina s výťažkom 0,2 g (73 % hmot.) vo forme bielej amorfnej látky.

MS(EI) 363,2 (M^+-HCl , 15 %).

Vypočítané pre $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 3/2 \text{H}_2\text{O}$:

C, 67,52 %; H, 7,74 %; N, 3,28 %; nájdené:

C, 67,70 %; H, 7,77 %; N, 3,44 %.

Príklad 16

Hydrochlorid (R)-1-(3-methoxy-10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-yl)-1-propyl)-3-piperidínkarboxylovej kyseliny

V 100 ml guľatej banke vybavenej magnetickým miešadlom, teplomerom, vstupom pre dusík a prikvapkávačkou bol rozpustený 3-methoxy-10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,flazepín (1,2 g, 0,0053 mol) v suchom toluéne (30 ml). V atmosfére dusíka bol pomaly k roztoku pridaný ethylmalonylchlorid (1,01 g, 0,0067 mol). Reakčná zmes bola zahrievaná k varu pod spätným chladičom 2 h a potom ponechaná zchladnúť na laboratórnu teplotu. Za stáleho miešania bol pridaný roztok 0,2 N NaOH (2,5 ml) vo vode (30 ml). Bola pridaná ešte ďalšia dávka toluénu (100 ml) a oddelené fáze. Organická fáza bola premytá vodou (3 x 50 ml) a solným roztokom (50 ml). Po vysušení (MgSO_4) bola organická fáza odparená na olejovitý odparok. Produkt bol pripravený kvantitatívne a bez čistenia použitý do ďalších reakcií.

Do suchej 250 ml trojhrdlovej guľatej banky vybavenej teplomerom, mechanickým miešadlom a prikvapkávačkou bol daný LiAlH_4 (0,8 g, 0,021 mol). V dusíkovej atmosfére bol pridaný suchý toluén (40 ml) a pomaly THF (4 ml). Teplota reakčnej zmesi bola udržiavaná medzi 15 - 25 °C ľadovou láznou. Po 30 min miešania bol vyššie pripravený amid (1,96 g, 0,0053 mol) rozpustený v suchom toluéne (10 ml) a pomaly pridaný do hustej suspenzie LiAlH_4 pri 20-25 °C. Reakčná zmes bola ďalej miešaná cez noc pri laboratórnej teplote. Ďalej bola pomaly prikvapkávaná voda (1 ml) a 4 N NaOH (1 ml) a nakoniec voda (3 ml). Vzniknutá zrazenina bola odfiltrovaná na celite, toluenový roztok sušený (MgSO_4) a odparený vo vákuu. Surový produkt bol chromatografovaný na stĺpci silikagelu (75 g) elučnou zmesou n-heptan/octan ethylnatý (1/1) s výťažkom 0,9 g (61 % hmot.) 3-methoxy-10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,flazepin-5-yl)-1-propanolu vo forme oleja. $R_f=0,25$ (SiO_2 ; n-heptan/octan ethylnatý (1/1)).

Vyššie pripravený alkohol (0,9 g, 0,0032 mol) bol rozpustený v toluéne (25 ml) a k roztoku pridaný triethylamín (1,1 ml). Ku zmesi bol prikvapkaný methansulfonylchlorid (1 g, 0,013 mol) a potom bola reakčná zmes miešaná 2 h. Ďalej bola pridaná voda (100 ml), ďalšie množstvo toluénu (100 ml)

a oddelené fáze. Organická fáza bola sušená (MgSO_4), rozpúšťadlo odparené vo vákuu a odparok rozpustený v methylethylketóne (50 ml). Ku vzniknutému roztoku bola pridaná (R)-3-piperidínkarboxylová kyselina ethylester tartrát (1,44 g, 0,0048 mol) a uhličitan draselný (1,1 g, 0,008 mol) a zmes bola zahrievaná na bod varu pod spätným chladičom 24 h a ďalej miešaná 72 h pri laboratórnej teplote. Potom bola zmes prefiltrovaná na hyflo, rozpúšťadlo odparené vo vákuu. Odparok bol chromatografovaný na stĺpci silikagelu (50 g) elučnou zmesou n-heptan/octan ethylnatý (1/1) s výťažkom 0,2 g (14 % hmot.) ethylesteru 1-(3-methoxy-10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-yl)-1-propyl)-3-piperidínkarboxylovej kyseliny vo forme oleja. $R_f=0,15$ (SiO_2 ; n-heptan/octan ethylnatý (1/1)).

Vyššie pripravený ester (0,19 g, 0,00045 mol) bol rozpustený v ethanole (4 ml) a pridaný roztok hydroxidu sodného (0,1 g) vo vode (1 ml). Zmes bola miešaná 2 h pri laboratórnej teplote a potom pridaná koncentrovaná kyselina chlorovodíková až do $\text{pH} < 1$ (0,4 ml). Do výslednej zmesi bol pridaný dichlórmetan (100 ml) a voda (50 ml) a fáze oddelené. Organická fáza bola sušená (MgSO_4) a rozpúšťadlo odparené vo vákuu. Odparok bol kdestilovaný s acetónom, bol pridaný octan ethylnatý, produkt bol odfiltrovaný a premytý diethyléterom. Po vysušení bola získaná titulná zlúčenina s výťažkom 0,13 g (67 % hmot.) vo forme bielej amorfnej látky.

HPLC retenčný čas = 22,25 min

Vypočítané pre $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$:

C, 61,74 %; H, 7,50 %; N, 6,00 %; nájdené:

C, 61,83 %; H, 7,51 %; N, 5,98 %.

Príklad 17

Hydrochlorid (R)-1-(3-(10-methyl-11-oxo-10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,e][1,4]-diazepin-5-yl)-1-propyl)-3-piperidínkarboxylovej kyseliny

K roztoku 11-oxo-10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,e]-[1,4]-diazepínu (10 g, 0,048 mol, *Synthesis*, (1985), 550) v suchom dimethylformamide (100 ml) v dusíkovej atmosfére bol opatrne pridaný hydrid sódný (2,1 g, 0,052 mol, 60 % disperzia v oleji). Reakčná zmes bola miešaná 1,5 h. Potom bol pomaly pridaný jódmethan (3,27 ml, 0,052 mol) pri teplote do 30 °C a zmes bola miešaná cez noc. Reakčná zmes bola zriedená nasýteným roztokom chloridu amónneho (20 ml) a vliata do vody (300 ml). Pevné zložky boli odfiltrované, premyté veľkým množstvom vody a vysušené s výťažkom 10,4 g surového 10-methyl-11-oxo-10,11-dihydro-5H-dibenzo-[b,e][1,4]-diazepínu. Po kryštalizácii z methanolu (200 ml) bolo získaných 6,7 g (63 % hmot.) 10-methyl-11-oxo-10,11-dihydro-5H-dibenzo-[b,e]-[1,4]diazepínu. B.t. 210-211 °C.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ_{H} 3,37 (s, 3H, N-CH₃), 6,90 (t, 1H), 6,97-7,14 (m, 4H), 7,24-7,36 (m, 2H), 7,66 (dd, 1H), 7,91 (bs, 1H, NH).

10-methyl-11-oxo-10,11-dihydro-5H-dibenzo-[b,e][1,4]-diazepín (5 g, 0,022 mol) bol rozpustený v suchom THF (50 ml) v dusíkovej atmosfére. Za chladienia ľadovou láznou bolo pomaly pridané n-butyllítium (9,1 ml, 0,025 mol, 23 % roztok v hexáne) a zmes miešaná 30 min. Pri laboratórnej teplote bol ďalej pomaly pridaný roztok 2-(3-bróm-1-propyloxy)tetrahydro-2H-pyranu (6,23 g, 0,027 mol) v suchom THF (10 ml). Reakčná zmes bola zahrievaná na 60 °C 1 h a ďalej miešaná cez noc pri laboratórnej teplote. Reakčná zmes bola zriedená nasýteným roztokom chloridu amónneho (20 ml) a vliata do vody s ľadom (200 ml). Zmes bola extrahovaná dichlórmetanom (3 x 150 ml). Spojené organické extrakty boli premyté vodou (2 x 80 ml), sušené (MgSO₄), prefiltrované a rozpúšťadlo odparené vo vákuu. Odparok (9,8 g) bol chromatografovaný na stĺpci silikagelu (900 ml) elučnou zmesou dichlórmetan/octan ethylnatý (6/1) s výťažkom 5,7 g (69 % hmot.) 10-methyl-5-(3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl-oxy)-1-propyl)-5,11-dihydro-5H-dibenzo-[b,e][1,4]-diazepín-

11-onu vo forme oleja. $R_f=0,57$ (SiO_2 : dichlórmetan/octan ethylnatý (8/2)).

10-methyl-5-(3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl-oxy)-1-propyl)-5,11-dihydro-5H-dibenzo-[b,e][1,4]diazepin-11-on (5,6 g, 0,015 mol) bol rozpustený v zmesi ľadovej kyseliny octovej (40 ml), THF (20 ml) a vody (10 ml) a zmes bola zahrievaná na 45 °C 6 h. Ďalej bola pridaná voda (200 ml) a zmes extrahovaná octanom ethylnatým (4 x 100 ml). Organické extrakty boli spojené a premyté vodou (4 x 100 ml), sušené ($MgSO_4$), prefiltrované a rozpúšťadlo odparené vo vákuu. Odparok (5,3 g) bol chromatografovaný na stĺpci silikagelu (500 ml) elučnou zmesou octan ethylnatý/n-heptan (3/1) s výťažkom 2,3 g (53 % hmot.) 10-methyl-5-(3-hydroxy-1-propyl)-5,11-dihydro-5H-dibenzo-[b,e][1,4]diazepin-11-onu vo forme bielych kryštálov. $R_f=0,34$ (SiO_2 : octan ethylnatý/n-heptan (3/1)).

B.t. 177-178 °C.

10-methyl-5-(3-hydroxy-1-propyl)-5,11-dihydro-5H-dibenzo-[b,e][1,4]diazepin-11-on (2 g, 0,007 mol) bol rozpustený v zmesi suchého THF (50 ml) a triethylamínu (3 ml) v dusíkovej atmosfére. Ku zmesi bol prikvapkaný methansulfonylchlorid (0,69 ml, 0,009 mol) v THF (10 ml) a reakčná zmes miešaná 1 h. Rozpúšťadlo bolo odparené vo vákuu a odparok rozpustený v dichlórmetane (200 ml). Organický roztok bol premytý vodou (3 x 50 ml), sušený ($MgSO_4$), prefiltrovaný a rozpúšťadlo odparené vo vákuu s výťažkom 3,0 g 3-(11-oxo-10-methyl-10,11-dihydro-5H-dibenzo-[b,e][1,4]diazepin-5-yl)-1-propyl methansulfonátu vo forme sirupu.

Zmes vyššie pripraveného methansulfonátu (2,5 g, 0,007 mol), (R)-3-piperidínkarboxylovej kyseliny ethylester tartrátu (2,56 g, 0,0083 mol) a suchého uhličitanu draselného (5,81 g, 0,042 mol) v methylethylketóne (50 ml) bola zahrievaná na bod varu pod spätným chladičom 60 h v atmosfére dusíka. Potom bola zmes prefiltrovaná a zrazenina premytá veľkým množstvom octanu ethylnatého. Organické extrakty boli spojené, premyté nasýteným roztokom chloridu amónneho (1 x 100 ml), vodou (2 x 100 ml), solným roztokom

(1 x 50 ml), sušené (MgSO_4), prefiltrované a rozpúšťadlo odparené vo vákuu. Surový produkt (3,13 g) ethylester (R)-1-(3-(10-methyl-11-oxo-10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-5-yl)-1-propyl)-3-piperidínkarboxylovej kyseliny bol bez čistenia použitý do ďalších reakcií.

Vyššie pripravený ester (2,5 g, 0,006 mol) bol rozpustený v zmesi ethanolu (20 ml) a vody (10 ml). Ďalej bol pridaný hydroxid sodný (0,3 g, 0,007 mol) a zmes bola miešaná cez noc pri laboratórnej teplote. Potom bola pridaná voda (300 ml) a zmes extrahovaná diethyléterom (2 x 100 ml) a octanom ethylnatým (1 x 100 ml). Vodná fáza bola okyselená koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou (2,2 ml) a premytá dichlórmetanom (3 x 100 ml). Vodná fáza bola odparená za vzniku peny, ktorá bola ďalej triturovaná zmesou acetónu a 2-propanolu (1/1) (3 x 50 ml) a odparená vo vákuu. Odparok bol rozpustený v zmesi acetónu (100 ml) a 2-propanolu (30 ml). K roztoku bol pridaný diethyléter (100 ml) a zmes bola miešaná cez noc. Zrazenina bola odfiltrovaná, premytá diethyléterom a sušená vo vákuu s výťažkom 1,14 g (45 % hmot.) titulnej zlúčeniny vo forme bielych kryštálov.

B.t. 204-206 °C

Vypočítané pre $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 7/4 \text{H}_2\text{O}$:

C, 59,86 %; H, 6,38 %; N, 9,11 %; nájdené:

C, 59,93 %; H, 6,97 %; N, 8,97 %.

Príklad 13

Hydrochlorid (R)-1-(3-(9(H)-oxo-10H-akridín)-1-propyl)-3-piperidínkarboxylovej kyseliny

K roztoku akridónu (15 g, 0,077 mol) v suchom dimethylformamide (200 ml) bol v dusíkovej atmosfére pridaný hydrid sodný (3,7 g, 0,092 mol, 60 % disperzia v oleji) v 4 porciách. Reakčná zmes bola miešaná až do zkončenia vývoja

plynu. Ďalej bol prikvapkaný roztok 2-(3-bróm-1-propyloxy)-tetrahydro-2H-pyranu (21,7 g, 0,092 mol) v suchom dimethylformamide (100 ml). Reakčná zmes bola zahrievaná na 80 °C 4 h a miešaná cez noc pri laboratórnej teplote. Reakčná zmes bola vliata do vody s ľadom (800 ml) a extrahovaná octanom ethylnatým (4 x 200 ml). Organické extrakty boli spojené a premyté vodou (3 x 300 ml), sušené (MgSO₄), prefiltrované a rozpúšťadlo odparené vo vákuu. Odparok bol rozpustený v diethyléthere (150 ml) a nezmenený počiatočný materiál odfiltrovaný. Rozpúšťadlo bolo odparené vo vákuu a zostatok kryštalizovaný z 96 % ethanolu (150 ml). Kryštály boli odfiltrované, premyté ethanolom (96 %, 30 ml) a diethyléterom (50 ml). Tento postup bol dvakrát opakovaný s výťažkom 8,5 g (33 % hmot.) 10-(3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-1-propyl)-akridin-9-onu vo forme žltavých kryštálov. B.t. 140,5-141,5 °C.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ_H 1,50-2,00 (m, 6H), 2,22 (m, 2H), 3,61 (m, 2H), 3,97 (m, 2H), 4,53 (dt, 2H), 4,63 (t, 1H), 7,24-7,32 (dd, 2H), 7,61 - 7,76 (m, 4H), 8,58 (dd, 2H).

Z 10-(3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-1-propyl)akridin-9-onu bola titulná zlúčenina pripravená podľa príkladu 17.

B.t. > 280 °C

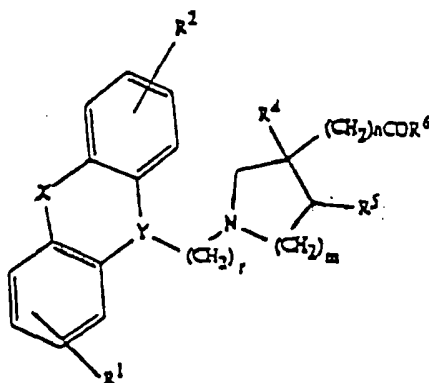
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ_H 1,48 (bs, 1H), 1,89 (bm, 2H), 2,02 (bd, 1H), 2,30 (bs, 2H), 2,98 (bd, 2H), 3,42 (bm, 4H), 3,62 (bs, 1H), 4,57 (t, 2H, N-CH₂-CH₂-), 7,37 (t, 2H), 7,86 (dt, 2H), 7,97 (d, 2H), 8,38 (dd, 2H), 11,00 (bs, 1H), 12,85 (bs, 1H).

Priemyselná využiteľnosť

Nové N-substituované azaheterocyklické karboxylové kyseliny a ich estery, ktorých substituovaný alkylový reťazec je súčasťou N-substituentu a soli týchto látok sú využiteľné ako účinné zložky liečebných prípravkov určených na liečbu bolestivých, hyperalgetických a/alebo zápalových stavov, pri ktorých patofyziologicky pôsobia C-vlákná vyvolávajúce neurogénnu bolesť alebo zápal.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Zlúčenina všeobecného vzorca I



(I)

kde R^1 a R^2 sú nezávisle od seba vodík, halogén, trifluórmetyl, C_{1-6} -alkyl alebo C_{1-6} -alkoxy; Y je $>\underline{N}-CH_2-$, $>\underline{CH}-CH_2-$ alebo $\underline{C}=\underline{CH}$, kde podčiarknuté atómy sú súčasťou kruhu; X je $-O-$, $-S-$, $-CR^7R^8-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH=CH-CH_2-$, $-CH_2-CH=CH-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH=CH-$, $-NR^9-(C=O)-$, $-O-CH_2-$, $-(C=O)-$ alebo $-(S=O)-$, kde R^7 , R^8 a R^9 sú nezávisle na sebe vodík alebo C_{1-6} -alkyl; r je 1, 2 alebo 3; m je 1 alebo 2 a n je 1 ak m je 1 a n je 0 ak m je 2; každý R^4 a R^5 sú vodík, alebo ak m je 2, môžu spolu predstavovať väzbu; a R^6 je OH alebo C_{1-6} -alkoxy, alebo farmaceuticky prijateľné soli uvedených látok, pričom nie sú zahrnuté zlúčeniny 10-(3-(3-karbometoxy-1-piperidyl)propyl)-fenotiazín a 10-(3-(3-karbohexoxy-1-piperidyl)propyl)-fenotiazín.

2. Zlúčenina všeobecného vzorca I podľa nároku 1 zvolená zo skupiny zahrňujúcej:

(R)-1-(3-(10,11-Dihydro-5H-dibenzo[a,d]cykloheptén-5-ylidén)-1-propyl)-3-piperidínkarboxylová kyselina;

(S)-1-(3-(10,11-Dihydro-5H-dibenzo[a,d]cykloheptén-5-ylidén)-1-propyl)-3-piperidínkarboxylová kyselina;

1-(3-(10,11-Dihydro-5H-dibenzo[a,d]cykloheptén-5-ylidén)-1-propyl)-1,2,5,6-terahydro-3-pyridínkarboxylová kyselina;

(R)-1-(3-Fluorén-9-ylidén)-1-propyl)-3-piperidínkarboxylová kyselina;

1-(3-(5H-Dibenzo[a,d]cykloheptén-5-ylidén)-1-propyl)-3-piperidínkarboxylová kyselina;

1-(3-Tioxantén-9-ylidén)-1-propyl)-3-piperidínkarboxylová kyselina;

(R)-1-(3-(10,11-Dihydro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-yl)-1-propyl)-3-piperidínkarboxylová kyselina;

(R)-1-(4-(10,11-Dihydro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-yl)-1-butyl)-3-piperidínkarboxylová kyselina;

(R)-1-(2-(10,11-Dihydro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-yl)ethyl)-3-piperidínkarboxylová kyselina;

(R)-1-(3-(3-Chlór-10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-yl)-1-propyl)-3-piperidínkarboxylová kyselina;

(R)-1-(3-(10H-Fenotiazín-10-yl)-1-propyl)-3-piperidínkarboxylová kyselina;

(R)-1-(3-(10H-Fenoxazin-10-yl)-1-propyl)-3-piperidínkarboxylová kyselina;

(S)-1-(3-(10,11-Dihydro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-yl)-1-propyl)-3-piperidínkarboxylová kyselina;

1-(3-(10,11-Dihydro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-yl)-1-propyl)-3-pyrolidínocetová kyselina;

(R)-1-(3-(3-Metyl-10,11-dihydro-5H-dibenzo[a,d]cykloheptén-5-ylidén)-1-propyl)-3-piperidínkarboxylová kyselina;

(R)-1-(3-(2-Trifluórmetyl-10H-fenothiazín-10-yl)-1-propyl)-3-piperidínkarboxylová kyselina;

(R)-1-(3-(5-Oxo-10H-fenotiazín-10-yl)-1-propyl)-3-piperidínkarboxylová kyselina;

(R)-1-(3-(11H-10-Oxa-5-aza-5H-dibenzo[a,d]cykloheptén-5-yl)-1-propyl)-3-piperidínkarboxylová kyselina;

1-(3-(10,11-Dihydro-5H-dibenzo[b,f]azepín-5-yl)-1-propyl)-1,2,5,6-tetrahydro-3-pyridínkarboxylová kyselina;

(R)-1-(3-(6,7-Dihydro-5H-dibenzo[b,g]azocín-12-yl)-1-propyl)-3-piperidínkarboxylová kyselina;

(R)-1-(3-(10,11-Dihydro-5H-dibenzo[a,d]cykloheptén-5-yl)-1-propyl)-3-piperidínkarboxylová kyselina;

(R)-1-(3-Metoxý-10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,f]azepín-5-yl)-1-propyl)-3-piperidínkarboxylová kyselina;

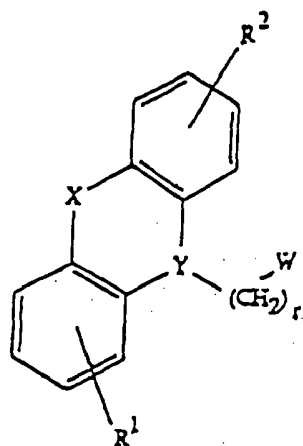
(R)-1-(3-(10-Methyl-11-oxo-10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,e][1,4]-diazepín-5-yl)-1-propyl)-3-piperidínkarboxylová kyselina;

(R)-1-(3-(9(H)-Oxo-10H-akridín)-1-propyl)-3-piperidínkarboxylová kyselina;

alebo farmaceuticky prijateľné soli týchto látok.

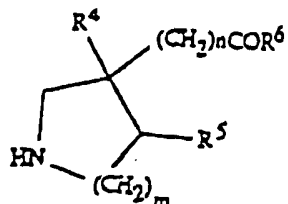
3. Spôsob prípravy zlúčeniny podľa nároku 1, v y z n a -
č u j ú c i s a t ý m , že

a) zlúčenina všeobecného vzorca II



(II)

kde R^1 , R^2 , X, Y a r majú vyššie uvedený význam a W je vhodná odstupujúca skupina ako halogén, p-toluénsulfonát alebo mezlát, reaguje so zlúčeninou všeobecného vzorca III,



(III)

kde R^4 , R^5 , R^6 , m a n majú vyššie uvedený význam za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca I; alebo

b) je hydrolyzovaná zlúčenina všeobecného vzorca I, kde R^6 je C_{1-8} -alkoxy za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde R^6 je OH.

4. Farmaceutický prípravok podľa nároku 1, v y z n a č u - j ú c i s a t ý m , že ako účinnú zložku obsahuje zlúčeninu všeobecného vzorca I spolu s farmaceuticky prijateľným nosičom alebo riedidlom.
5. Farmaceutický prípravok podľa nároku 4, v y z n a č u - j ú c i s a t ý m , že obsahuje od 0,5 mg do 1000 mg zlúčeniny všeobecného vzorca I v dávkovej jednotke.
6. Zlúčenina podľa nároku 1 na terapeutické použitie.
7. Farmaceutický prípravok na liečbu neurogénnych zápalových stavov, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že obsahuje

účinné množstvo zlúčeniny podľa nároku 1 zahrňujúci zlúčeniny 10-(3-(3-karbometoxy-1-piperidyl)propyl)-fenotiazín a 10-(3-(3-karbohexoxy-1-piperidyl)propyl)-fenotiazín spolu s farmaceuticky vhodným nosičom alebo riedidlom.

8. Farmaceutický prípravok podľa nároku 7, v y z n a č u - j ú c i s a t ý m, že obsahuje 0,5 až 1 000 mg zlúčeniny všeobecného vzorca I zahrňujúci zlúčeniny 10-(3-(3-karbometoxy-1-piperidyl)propyl)-fenotiazín a 10-(3-(3-karbohexoxy-1-piperidyl)propyl)-fenotiazín v dávkovej jednotke.
9. Použitie zlúčeniny podľa nároku 1 zahrňujúce zlúčeniny 10-(3-(3-karbometoxy-1-piperidyl)propyl)-fenotiazín a 10-(3-(3-karbohexoxy-1-piperidyl)propyl)-fenotiazín na prípravu liečiva na liečenie neurogénnych zápalových stavov.