

(19)



REPUBLIKA SLOVENIJA
Urad RS za intelektualno lastnino

(10) **SI 9520023 A**

(12)

PATENT(21) Številka prijave: **9520023**(22) Datum prijave: **03.01.1995**

(51) MPK⁶: **C07D 211/60**, C07D 211/78,
C07D 401/06, C07D 409/06,
C07D 405/06, A61K 31/445

(45) Datum objave: **30.04.1997**

(30) Prednost: **04.01.1994 DK 0019/94;**
09.11.1994 DK 1290/94

(86) PCT prijava: **03.01.1995 WO PCT/DK95/00002**(87) PCT objava: **WO 95/18793, 13.07.1995**

(72) Izumitelj: **ANDERSEN KNUD ERIK, Noeddelunden 122, 2765 Smørum, DK;**
OLSEN UFFE BANG, Horsbred 111, 2625 Vallensbæk, DK;
PETERSEN HANS, Guldagervej 19, 2720 Vanløse, DK;
GROENVALD FREDERIK CHRISTIAN, Dronningeengen 19, 2950 Vedbæk, DK;
SONNEWALD URSULA, Stokkanhaugen 153, 7048 Trondheim, NO;
JOERGENSEN TINE KROGH, Stavnshjerg Alle 80, 2730 Herlev, DK;
ANDERSEN HENRIK SUNE, Kastelsvej 24 st. th., 2100 København, DK

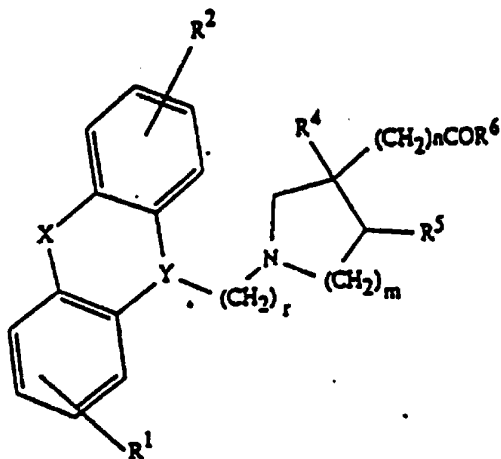
(73) Nosilec: **Novo Nordisk A/S, Novo Alle, DK-2880 Bagsvaerd, DK**(74) Zastopnik: **PATENTNA PISARNA D.O.O., Čopova 14 p.p. 322, 1000 Ljubljana, SI**

(54) **NOVE N-SUBSTITUIRANE AZAHETEROCIKLIČNE KARBOKSILNE KISLINE IN NJIHOVI ESTRI TER NJIHOVA UPORABA V MEDICINI**

(57) Predloženi izum se nanaša na nove N-substituirane azaheterociklične karboksilne kisline in njihove estre (I)

kjer substituirana alkilna veriga tvori del N-substituenta, ali njihove soli, postopke za njihovo pripravo, na sestavke, ki jih vsebujejo, in na njihovo uporabo za klinično zdravljenje bolečih, hiperalgetičnih in/ali vnetnih stanj, kjer C-vlakna igrajo patofiziološko vlogo s sproženjem nevrogenske bolečine ali vnetja.

SI 9520023 A



Novo Nordisk A/S

Nove N-substituirane azaheterociklične karboksilne kisline in njihovi estri ter njihova uporaba v medicini

Področje izuma

Predloženi izum se nanaša na nove N-substituirane azaheterociklične karboksilne kisline in njihove estre, kjer substituirana alkilna veriga tvori del N-substituenta, ali njihove soli, postopke za njihovo pripravo, na sestavke, ki jih vsebujejo, in na njihovo uporabo za klinično zdravljenje bolečih, hiperalgetičnih in/ali vnetnih stanj, kjer C-vlakna igrajo patofiziološko vlogo s sproženjem nevrogenske bolečine ali vnetja.

Ozadje izuma

Živčni sistem izvaja temeljit učinek na vnetni odziv. Rezultat antidromne stimulacije senzorskih živcev je lokalizirana vazodilacija in povečana vaskularna permeabilnost (Janecso et al. Br. J. Pharmacol. 1967, 31, 138-151) in podoben odziv opazimo po injekciji peptidov, za katere je znano, da so prisotni v senzorskih živcih. Iz teh in drugih podatkov se predpostavlja, da peptidi, sproščeni iz končičev senzorskih živcev, medirajo mnoge vnetne odzive v tkivih, kot so koža, sklepi, urinski trakt, oči, možganska mrena, gastrointestinalni trakt in respiratorni trakt. Zato je lahko inhibicija sproščanja in/ali aktivnosti senzorskega živčnega peptida koristna pri zdravljenju npr. artritisa, dermatitisa, rinitisa, astme, cistitisa, gingivitisa, tromboflelitisa, glavkoma, gastrointestinalnih bolezni ali migrene.

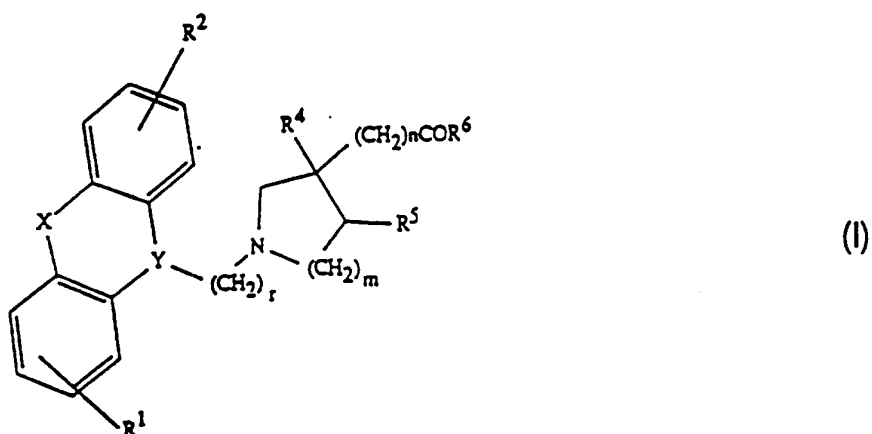
V US patentih št. 4,383,999 in št. 4,514,414 ter v EP 236342 kot tudi v EP 231996 so zaščiteni nekateri derivati N-(4,4-disubst.-3-butenil)-azaheterocikličnih karboksilnih kislin kot inhibitorji navzema GABA. V EP 342635 in EP 374801 so zaščitene N-substituirane azaheterociklične karboksilne kisline, kjer oksimska etrska skupina oz. vinilna etrska skupina tvori del N-substituenta, kot inhibitorji navzema GABA. Nadalje so v WO 9107389 in WO 9220658 za zaščito predlagane N-substituirane

azaciklične karboksilne kisline kot inhibitorji navzema GABA. V EP 221572 se zahteva zaščita za 1-ariloksialkilpiridin-3-karboksilne kisline kot inhibitorje navzema GABA.

Poleg zgoraj navedene lieterature je v US patentu št. 3,074,953 opisan etil ester 1-(3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciklohepten-5-iliden)-1-propil)-4-fenil-4-piperidinkarboksilne kisline kot psihotropična droga. 1-substituirani estrski derivati 4-fenil-4-piperidin karboksilne kisline, analogni zgoraj opisani spojini, so opisani (J. Med. Chem. 1967, 10, 627-635 in J. Org. Chem. 1962, 27, 230-240) kot analgetiki, antispazmodiki in psihotropiki. V JP 49032544, JP 48040357, FR 2121423, GB 1294550 in DE 2101066 so opisani 1-substituirani 4-dialkilamino-4-piperidinkarboksamidi kot psihotropična sredstva za zdravljenje shizofrenije in kot inhibitorji vnetja. Nadalje so v US patentu št. 3,177,211 opisan 10-((aminokarbamil-1-piperidil)alkil)fenzotiazini, uporabni kot hipotenzivna sredstva, sredstva proti navzeji, antipiretiki in sedativi. V primeru 7 sta specifično opisani spojini 10-(3-(3-karbometoksi-1-piperidil)propil)fenotiazin in 10-(3-(3-karboheksoksi-1-piperidil)propil)fenotiazin.

Opis izuma

Predloženi izum se nanaša na nove N-substituirane azaheterociklične karboksilne kisline in njihove estre s formulo I



kjer sta R^1 in R^2 neodvisno vodik, halogen, trifluorometil, C_{1-6} alkil ali C_{1-6} alkoksi; Y je $>\underline{N}-CH_2-$, $>\underline{CH}-CH_2-$ ali $>\underline{C}=\underline{CH}-$, kjer le podčrtan atom sodeluje v obročnem sistemu; X je $-O-$, $-S-$, $-CR^7R^8-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH=CH-CH_2-$, $-CH_2-CH=CH-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH=CH-$, $-NR^9-(C=O)-$, $-O-CH_2-$, $-(C=O)-$ ali $-(S=O)-$, kjer so R^7 , R^8 in R^9 neodvisno vodik ali C_{1-6} alkil; r je 1, 2 ali 3; m je 1 ali 2 in n je 1, kadar je m 1,

in je $n = 0$, kadar je $m = 2$; R^4 in R^5 vsak predstavlja vodik ali lahko - kadar je $m = 2$ - skupaj predstavljata vez; in je R^6 OH ali C_{1-8} alkoksi; ali na njihovo farmacevtsko sprejemljivo sol.

Spojine s formulo I lahko obstajajo kot geometrični in optični izomeri in vsi izomeri in njihove zmesi so tukaj vključeni. Izomere lahko ločimo s pomočjo standardnih metod, kot so kromatografske tehnike ali frakcionirna kristalizacija ustreznih soli.

Prednostno obstoje spojine s formulo I kot posamezni geometrični ali optični izomeri.

Spojine v smislu izuma lahko v danem primeru obstoje kot farmacevtsko sprejemljive kislinske adicijske soli ali - kadar skupina karboksilne kisline ni zaestrena - kot farmacevtsko sprejemljive kovinske soli ali - v danem primeru alkilirane - amonijeve soli.

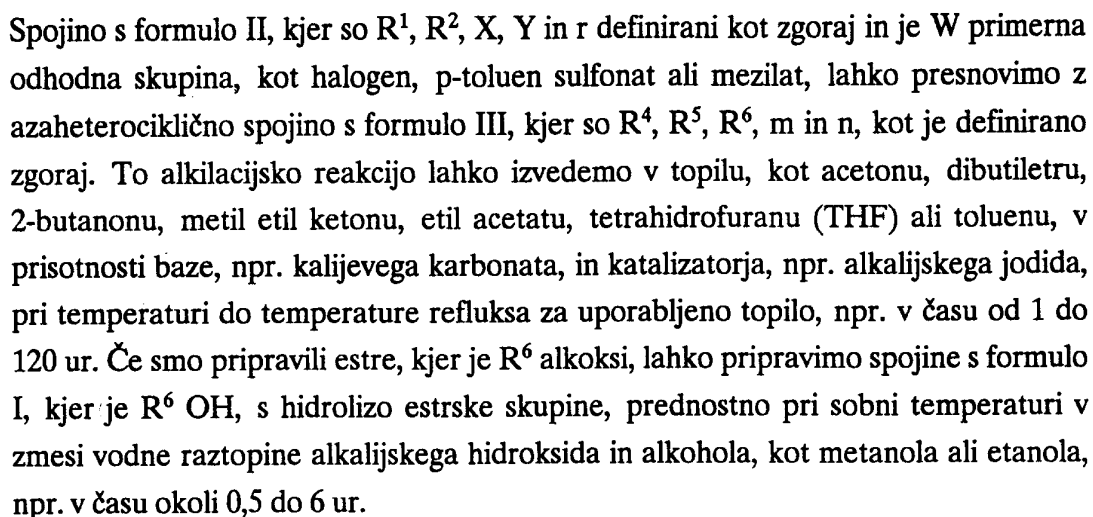
Primeri takih soli so anorganske in organske kislinske adicijske soli, kot hidroklorid, hidrobromid, sulfat, fosfat, acetat, fumarat, maleat, citrat, laktat, tartrat, oksalat ali podobne farmacevtsko sprejemljive anorganske ali organske kislinske adicijske soli ter vključujejo farmacevtsko sprejemljive soli, navedene v Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977), ki so tukaj vključene kot referenca.

Kot se tukaj uporablja, vključuje izraz "pacient" kateregakoli sesalca, ki bi lahko imel korist od zdravljenja nevrogenskega vnetja. Izraz se zlasti nanaša na humanega pacienta, vendar ni mišljeno, da je tako omejen.

Pokazalo se je, da nove spojine s formulo I inhibirajo nevrogensko vnetje, ki vključuje sproščanje neuropeptidov iz perifernih in centralnih končičev senzorskih C-vlakn. Eksperimentalno lahko to prikažemo na živalskih modelih s formalinom sprožene bolečine ali edema šape (Wheeler and Cowan, Agents Actions 1991, 34, 264-269), kjer imajo nove spojine s formulo I močan inhibitorni učinek. Spojine s formulo I lahko uporabimo za zdravljenje vseh bolečih, hiperalgetičnih in/ali vnetnih stanj, kjer C-vlakna igrajo patofiziološko vlogo s sproženjem nevrogenske bolečine ali vnetja, t.j.:

akutno boleča stanja, katerih primeri so migrena, postoperativna bolečina, opekline, zmečkanine, post-herpetična bolečina (zoster) in bolečina, kot je na splošno

Spojine s formulo I lahko pripravimo po naslednjem postopku:



Spojine s formulo II in III lahko zlahka pripravimo po postopkih, ki so strokovnjakom znani.

V določenih okoliščinah je lahko potrebno, da intermediate, pripravljene v gornjih postopkih, zaščitimo, npr. spojino s formulo III, z ustreznimi zaščitnimi skupinami. Karboksilno kislinsko skupino lahko npr. zaestrimo. Uvedba in odstranitev takih skupin sta opisani v "Protective Groups in Organic Chemistry" J.F.W. McOrnie ed. (New York, 1973).

Farmakološke metode

Vrednosti za in vivo inhibicijo s formalinom povzročene bolečine ali edema za spojine v smislu predloženega izuma smo ocenili pri miših v bistvu z metodo Wheeler-Aceto in Cowan (Agents Action 1991, 34, 265-269).

Samicam miši NMRI z okoli 20 g smo injicirali 20 μ l 1% formalina v levo zadnjo tačko. Živali smo nato dali na segreto mizo (31°C) in registrirali bolečinski odziv. Po 1 uri smo jih usmrtili in pustili, da izkrvave. Odstranili smo leve in desne zadnje tačke in razliko v teži med tačkami smo uporabili kot indikacijo edemskega odziva tačke, v katero smo injicirali formalin.

Vrednosti za inhibicijo s formalinom povzročene bolečinskega odziva za nekatere reprezentativne spojine so navedene v tabeli 1.

TABELA 1

Inhibicija s formalinom sproženega bolečinskega odziva pri 0,1 mg/kg

Primer št.	% inhibicije bolečine
4	50
5	13
7	35
10	35
11	29

Za gornje indikacije bo doziranje variiralo glede na uporabljeno spojino s formulo I glede na način dajanja in želeno terapijo. Na splošno pa dosežemo zadovoljive rezultate z doziranjem od okoli 0,5 mg do okoli 1000 mg, prednostno od okoli 1 mg do okoli 500 mg spojin s formulo I, ki jih s pridom dajemo 1 do 5-krat dnevno, v danem

primeru v obliki z zadrževanim sproščanjem. Običajno dozirne oblike, primerne za oralno dajanje, obsegajo od okoli 0,5 mg do okoli 1000 mg, prednostno od okoli 1 mg do okoli 500 mg spojin s formulo I, pomešanih s farmacevtskim nosilcem ali razredčilom.

Spojine s formulo I lahko dajemo v obliki farmacevtsko sprejemljive kislinske adicijske soli ali, kjer je mogoče, kot kovinsko ali nižjialkilamonijevo sol. Take oblike soli imajo približno isti red aktivnosti kot oblike prostih baz.

Predloženi izum se tudi nanaša na farmacevtske sestavke, ki obsegajo spojino s formulo I ali njeno farmacevtsko sprejemljivo sol in običajno taki sestavki tudi vsebujejo farmacevtski nosilec ali razredčilo.

Sestavke, ki vsebujejo spojino v smislu predloženega izuma, lahko pripravimo z običajnimi tehnikami in se pojavljajo v običajnih oblikah, npr. kapsulah, tabletah, raztopinah ali suspenzijah.

Uporabljeni farmacevtski nosilec je lahko običajen trden ali tekoč nosilec. Primeri trdnih nosilcev so laktoza, terra alba, saharoza, smukec, želatina, agar, pektin, akacija, magnezijev stearat in stearinska kislina. Primeri tekočih nosilcev so sirup, arašidovo olje, olivno olje in voda.

Podobno lahko nosilec ali razredčilo vključuje katerikoli zadrževalni material, znan v stroki, kot je glicerol monostearat ali glicerol distearat, sam ali pomešan z voskom.

Če uporabimo trden nosilec za oralno dajanje, lahko pripravek tabletiramo, damo v trdo želatinsko kapsulo, v praškasti obliki ali v obliki peletov ali je lahko v obliki pastile. Količina trdnega nosilca bo široko variirala, vendar bo običajno od okoli 25 mg do okoli 1 g. Če uporabimo tekoč nosilec, je lahko pripravek v obliki sirupa, emulzije, mehke želatinske kapsule ali sterilne injekcijske tekočine, kot je vodna ali nevodna tekoča suspenzija ali raztopina.

Na splošno spojine v smislu predloženega izuma razdeljujemo v enotski dozirni obliki, ki obsega 50-200 mg učinkovite sestavine ali skupaj s farmacevtsko sprejemljivim nosilcem na enotsko dozo.

Doziranje spojin v smislu predloženega izuma je 1-500 mg/dan, npr. okoli 100 mg na

dozo, kadar ga dajemo pacientom, npr. ljudem, kot drogo.

Tipična tableta, ki jo lahko pripravimo po običajnih tabletirnih tehnikah, vsebuje:

Jedro:

Aktivna spojina (kot prosta spojina ali njena sol)	100 mg
Koloidni silicijev dioksid (Aerosil®)	1,5 mg
Celuloza, mikrokrist. (Avicel®)	70 mg
Modificiran celulozni gumi (Ac-Di-Sol®)	7,5 mg
Magnezijev stearat	

Preslojitev

HPMC	približno	9 mg
*Mywacett® 9-40 T	"	0,9 mg

*Aciliran monoglicerid, uporabljen kot mehčalo za filmsko preslojitev.

Način dajanja je lahko katerikoli način, ki učinkovito transportira aktivno spojino na primerno ali želeno mesto učinka, kot je oralni ali parenteralni, npr. rektalni, transdermalni, subkutani, intranazalni, intramuskularni, intravenski, intrauretralni, oftalmična raztopina ali mazilo, pri čemer je prednosten oralni način.

PRIMERI

Postopek za pripravo spojin s formulo I in pripravkov, ki jih vsebujejo, nadalje prikazujejo naslednji primeri, ki pa se jih ne sme smatrati kot omejevalne.

V nadaljevanju je TLC tenkoslojna kromatografija in THF tetrahidrofuran, CDCl_3 je devteriokloroform in DMSO-d_6 heksadevteriodimetilsulfoksid. Strukture spojin potrdimo bodisi z elementno analizo ali NMR, kjer so podani piki, pripisani karakterističnim protonom v naslovnih spojinah, kjer je primerno. $^1\text{H-NMR}$ premike (δ_{H}) podajamo v delih na milijon (ppm). Tal. je tališče, podano v $^{\circ}\text{C}$ in ni korigirano. Kolonsko kromatografijo izvedemo ob uporabi tehnike, opisane v W.C. Still et al, J. Org. Chem. (1978), 43, 2923-2925, na Merck silikagelu 60 (Art. 9385). HPLC analizo izvedemo ob uporabi kolone $5\ \mu\text{m}$ C18 4 x 250 mm, eluiranje z 20 do 80% gradientom 0,1% trifluoroocetne kisline/acetonitrila in 0,1% trifluoroocetne kisline/vode 30

minut pri 35°C. Spojine, uporabljene kot izhodni materiali, so bodisi znane spojine ali spojine, ki jih lahko zlahka pripravimo z znanimi metodami.

PRIMER 1a

Hidroklorid (R)-1-(3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciklohepten-5-iliden)-1-propil)-3-piperidinkarboksilne kisline

Raztopino ciklopropilmagnezijevega bromida v suhem THF (pripravljeno iz ciklopropilbromida (12,1 g, 0,10 mol), magnezijevih opilkov (2,45 g, 0,10 mol) in suhega THF (65 ml)) damo v atmosfero dušika. Po kapljicah dodamo raztopino 10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciklohepten-5-ona (10,4 g, 0,05 mol) v suhem THF (25 ml) in po končanem dodajanju zmes segrevamo 30 minut pri refluksu. Reakcijsko zmes ohladimo na ledeni kopeli in skrbno dodamo nasičen amonijev klorid (50 ml). Zmes nevtraliziramo z 2 N klorovodikovo kislino in ekstrahiramo z dietil etrom (2 x 200 ml). Združene organske ekstrakte posušimo (Na_2SO_4) in topilo uparimo v vakuumu, da dobimo 13,1 g surovega 5-ciklopropil-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciklohepten-5-ola.

Gornji surovi alkohol (13,1 g) raztopimo v diklorometanu (150 ml) in po kapljicah dodamo raztopino trimetilsilil bromida (9,2 g, 0,06 mol) v diklorometanu (50 ml). Po končanem dodajanju zmes mešamo 15 minut pri sobni temperaturi in dodamo vodo (50 ml). Faze ločimo in organsko fazo speremo z nasičenim natrijevim bikarbonatom (2 x 50 ml). Organsko fazo posušimo (Na_2SO_4) in topilo uparimo v vakuumu, da dobimo 16,5 g surovega 5-(3-bromo-1-propiliden)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]cikloheptena kot trdne snovi.

Zmes gornjega surovega bromida (6,3 g, 20 mmol), etil (R)-3-piperidinkarboksilata (4,7 g, 30 mmol), kalijevega karbonata (5,5 g, 40 mmol) in acetona (50 ml) mešamo 124 ur pri sobni temperaturi. Zmes filtriramo in topilo uparimo v vakuumu. Oljnat ostanek čistimo na silikagelu (200 g, etil acetat/n-heptan = 1/1) da dobimo 4,4 g etil estra (R)-1-(3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciklohepten-5-iliden)-1-propil)-3-piperidin karboksilne kisline kot olje. $R_f = 0,38$ (SiO_2 ; etil acetat/n-heptan = 1:1).

Gornji ester (4,4 g, 11 mmol) raztopimo v etanolu (40 ml) in dodamo 4 N natrijev hidroksid (8,3 ml). Zmes močno mešamo pri sobni temperaturi 7 ur. Dodamo diklorometan (700 ml), nato pa 2,5 N klorovodikovo kislino da pH 1. Faze ločimo, or-

gansko fazo posušimo (MgSO_4) in topilo uparimo v vakuumu. Ostanek dvakrat preuparimo z acetonom ter nato trituriramo z zmesjo acetona in dietil etra. Trdno snov izoliramo s filtracijo in posušimo na zraku, pri čemer dobimo 2,2 g naslovne spojine kot trdno snov.

Tal.: 206-208°C. Izrač. za $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{NO}_2\text{HCl}$:

C, 72,4%; H, 7,1%; N, 3,5%; Ugot.:

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

Po podobnem postopku, kot je opisan v primeru 1a, smo pripravili naslednje spojine:

PRIMER 1b

Dihidroklorid (S)-1-(3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciklohepten-5-iliden)-1-propil)-3-piperidinkarboksilne kisline

Tal: 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).

PRIMER 1c

Hidroklorid 1-(3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciklohepten-5-iliden)-1-propil)-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinkarboksilne kisline

Tal: 140-145°C. Izrač. za $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{NO}_2\text{HCl}, \text{C}_3\text{H}_6\text{O}$:

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

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

PRIMER 1d

Hidroklorid (R)-1-(3-(fluoren-9-iliden)-1-propil)-3-piperidinkarboksilne kisline

Tal: 217-219°C. Izrač. za $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_2\text{HCl}, 1/4\text{H}_2\text{O}$:

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

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

PRIMER 1e

Hidroklorid (R)-1-(3-(3-metil-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciklohepten-5-iliden)-1-propil)-3-piperidinkarboksilne kisline

Tal: 218-221°C. Izrač. za $C_{24}H_{29}NO_2 \cdot HCl$:

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

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

PRIMER 2

Natrijeva sol 1-(3-(5H-dibenzo[a,d]ciklohepten-5-iliden)-1-propil)-3-piperidin karboksilne kisline

Raztopino ciklopropilmagnezijevega bromida v suhem THF (pripravljeno iz ciklopropilbromida (8,0 g, 0,067 mol), magnezijevih opilkov (1,3 g, 0,053 mol) in suhega THF (35 ml)) damo v atmosfero dušika. Po kapljicah damo raztopino 5H-dibenzo[a,d]ciklohepten-5-ona (6,0 g, 0,028 mol) v suhem THF (15 ml) in po končanem dodajanju zmes segrevamo 30 minut pri refluxu. Reakcijsko zmes ohladimo na ledeni kopeli in skrbno dodamo nasičen amonijev klorid (35 ml). Zmes razredčimo z vodo (50 ml) in ekstrahiramo z dietil etrom (2 x 50 ml). Združene organske ekstrakte izperemo z vodo, posušimo (Na_2SO_4) in topilo uparimo v vakuumu, pri čemer dobimo 8,6 g surovega 5-ciklopropil-5H-dibenzo[a,d]ciklohepten-5-ola.

H gornjemu surovemu alkoholu (8,6 g) dodamo ledocet (60 ml). Zmes ohladimo na ledeni kopeli in dodamo zmes ledocta (30 ml) in 47% bromovodikove kisline (15 ml). Zmes mešamo 30 minut, zlijemo v vodo (300 ml) in ekstrahiramo z dietil etrom (2 x 100 ml). Združene organske faze speremo z vodo, posušimo (Na_2SO_4) in topilo uparimo v vakuumu, da dobimo ostanek, ki ga prekristaliziramo iz dietiletra. Tako dobimo 6,8 g 5-(3-bromo-1-propiliden)-5H-dibenzo[a,d]cikloheptena kot trdno snov. Tal. 88-89°C.

Zmes gornjega bromida (5,0 g, 16 mmol), etil 3-piperidinkarboksilata (3,2 g, 20 mmol), kalijevega karbonata (7,3 g, 53 mmol) in acetona (150 ml) segrevamo pri refluxu 15 ur. Zmes filtriramo in topilo uparimo v vakuumu. Oljnat ostanek raztopimo v etil acetatu (60 ml) in izperemo z 2N klorovodikovo kislino (2 x 30 ml). Organsko fazo posušimo in topilo uparimo v vakuumu. Ostanek raztopimo v acetonu

(25 ml), obdelamo s plinskim klorovodikom in zmes razredčimo z dietil etrom (120 ml). Topilo oddekaniramo in oljnat ostanek posušimo v vakuumu, pri čemer dobimo 5,6 g etil ester hidroklorida 1-(3-(5H-dibenzo[a,d]ciklohepten-5-iliden)-1-propil)-3-piperidin karboksilne kisline kot amorfno trdno snov.

Gornji ester (4,5 g, 11 mmol) raztopimo v etanolu (80 ml), dodamo 32% natrijev hidroksid (180 ml) in zmes segrevamo pri refluxu 1 uro. K ohlajeni reakcijski zmesi dodamo zmes diklorometana in etil acetata. Faze ločimo, vodno fazo obdelamo z aktivnim ogljem in filtriramo skozi millipore (0,22 μm). Topilo uparimo iz filtrata v vakuumu ter ostanek raztopimo v zmesi vode in diklorometana (1:3). Faze ločimo, organsko fazo posušimo (MgSO_4) in topilo uparimo v vakuumu. Ostanek raztopimo v vodi in liofiliziramo, pri čemer dobimo 3,0 g naslovne spojine kot amorfno trdno snov.

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

PRIMER 3

Hidroklorid 1-(3-(tioksanten-9-iliden)-1-propil)-3-piperidinkarboksilne kisline

Raztopino ciklopropilmagnezijevega bromida v suhem THF (pripravljeno iz ciklopropilbromida (18,2 g, 0,15 mol), magnezijevih opilkov (2,9 g, 0,12 mol) in suhega THF (80 ml)) damo v atmosfero dušika. Po kapljicah dodamo raztopino tioksanten-9-ona (12,7 g, 0,06 mol) v suhem THF (70 ml) in po končanem dodajanju zmes segrevamo 20 minut pri refluxu. Reakcijsko zmes ohladimo na ledeni kopeli in skrbno dodamo nasičen amonijev klorid (70 ml). Zmes razredčimo z vodo (100 ml) in ekstrahiramo z dietil etrom (2 x 100 ml). Združene organske ekstrakte speremo z vodo, posušimo (Na_2SO_4) in topilo uparimo v vakuumu, pri čemer dobimo 25,2 g surovega 9-ciklopropil-9H-tioksanten-9-ola.

H gornjemu surovemu alkoholu (25,2 g) dodamo ledocet (120 ml). Zmes ohladimo na ledeni kopeli in dodamo zmes ledocta (60 ml) in 47% bromovodikove kisline (30 ml). Zmes mešamo 30 minut, zlijemo v vodo (600 ml) in ekstrahiramo z dietil etrom (3 x 200 ml). Združene organske faze speremo z vodo, posušimo (Na_2SO_4) in topilo uparimo v vakuumu, pri čemer dobimo 19,5 g surovega 9-(3-bromo-1-propiliden)-9H-tioksantena. $R_f = 0,35$ (SiO_2 ; THF/heptan = 1:9).

Zmes gornjega surovega bromida (2,0 g, 6,3 mmol), etil-3-piperidinkarboksilata (1,2 g, 7,5 mmol), kalijevega karbonata (2,9 g, 21 mmol) in acetona (60 ml) mešamo 3 ure pri sobni temperaturi in nato segrevamo pri refluxu 16 ur. Zmes filtriramo in topilo uparimo v vakuumu. Oljnat ostanek čistimo na silikagelu (diklorometan/metanol = 98:2), pri čemer dobimo 1,3 g etil estra 1-(3-(tioksanten-9-iliden)-1-propil)-3-piperidin karboksilne kisline kot olje. $R_f = 0,21$ (SiO_2 : diklorometan/metanol = 98:2).

Gornji ester (0,74 g, 1,8 mmol) raztopimo v etanolu (25 ml) in dodamo 40% natrijev hidroksid (6 ml). Zmes segrevamo pri refluxu 1 uro. Dodamo 10% klorovodikovo kislino (25 ml), nato pa diklorometan (150 ml). Faze ločimo in organsko fazo speremo z vodo, posušimo (NaSO_4) in topilo uparimo v vakuumu, pri čemer dobimo 0,6 g naslovne spojine kot trdno snov. Tal. $150\text{--}160^\circ\text{C}$. Vzorec raztopimo v acetonu in oborimo z dietil etrom. Nastalo trdno snov izoliramo s filtracijo in posušimo v vakuumu.

Izrač. za $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_2\cdot\text{SHCl}\cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$:

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

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

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 5,74 (t, 1H).

PRIMER 4

Hidroklorid (R)-1-(3-(10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-5-il)-1-propil)-3-piperidin-karboksilne kisline

K raztopini 10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina (8,1 g, 0,040 mol) v suhem dibutil etru (60 ml), ki jo držimo v atmosferi dušika, skrbno dodamo natrijev hidrid (1,6 g, 0,040 mol, 60% oljna disperzija). Reakcijsko zmes segrevamo pri temperaturi refluxa 4 ure in nato pustimo ohladiti na 80°C . Dodamo 3-bromo-1-propil tetrahidro-2-piranil eter (10,7 g, 0,048 mol) in zmes segrevamo pri temperaturi refluxa 16 ur. K ohlajeni reakcijski zmesi dodamo vodo (20 ml) in faze ločimo. Iz organske faze topilo uparimo in ostanek raztopimo v zmesi metanola (150 ml) in 4 N raztopine HCl (50 ml). Zmes segrevamo 15 minut pri temperaturi refluxa in nato mešamo 1 uro pri sobni temperaturi. Dodamo vodo (250 ml) in zmes ekstrahiramo z etil acetatom (2 x 200 ml). Združene organske ekstrakte posušimo (Na_2SO_4),

filtriramo in topilo uparimo v vakuumu. S tem dobimo ostanek, ki ga čistimo nadalje s kromatografijo na silikagelu (200 g) ob uporabi zmesi n-heptana in etil acetata (3:2) kot eluenta, pri čemer dobimo 5,5 g 3-(10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-5-il)-1-propanol kot olje. R_f : 0,30 (SiO_2 ; n-heptan/etil acetat = 1:1).

Gornji alkohol (3,0 g, 12 mmol) raztopimo v toluenu (100 ml) in dodamo trietilamin (4,0 ml). Po kapljicah dodamo metansulfonil klorid (1,5 g, 19 mmol) in po končanem dodajanju reakcijsko zmes mešamo 2 uri. Dodamo vodo in faze ločimo. Organsko fazo posušimo (MgSO_4) in topilo uparimo v vakuumu, da dobimo ostanek, ki ga raztopimo v acetonu (50 ml). K tej raztopini dodamo etil ester tartrat (R)-3-piperidin karboksilne kisline (5,4 g, 18 mmol) in kalijev karbonat (4,1 g, 30 mmol) ter zmes segrevamo tri dni pri refluxu. Zmes pustimo ohladiti, nato filtriramo in topilo uparimo v vakuumu, da dobimo ostanek, ki ga raztopimo v dietil etru. Dobljeno zmes ekstrahiramo s 5% raztopino vinske kisline (2 x 100 ml). Združene vodne ekstrakte izperemo z dietil etrom in pH naravnamo na 7-8 z raztopino kalijevega karbonata. Nevtralizirano vodno zmes ekstrahiramo z etil acetatom (2 x 200 ml). Združene etil acetatne ekstrakte izperemo z vodo, slanico in posušimo (MgSO_4). Topilo uparimo v vakuumu, da dobimo ostanek, ki ga raztopimo v dietil etru (50 ml) in filtriramo skozi silikagel. S tem dobimo 2,8 g etil estra (R)-1-(3-(10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-5-il)-1-propil)-3-piperidin karboksilne kisline kot olje.

Gornji ester (2,8 g, 7,1 mmol) raztopimo v etanolu (10 ml) in dodamo 4N natrijev hidroksid (5,3 ml). Zmes mešamo 10 ur pri sobni temperaturi in dodajamo koncentrirano klorovodikovo kislino do kisle reakcije (pH 1). Dobljeno zmes ekstrahiramo z diklorometanom (300 ml) in organski ekstrakt posušimo (MgSO_4). Topilo uparimo v vakuumu, pri čemer dobimo penast ostanek, ki ga pre-uparimo z acetonom. S tem dobimo 2,3 g naslovne spojine kot amorfno trdno snov.

Izrač. za $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$:

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

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

PRIMER 5

Hidroklorid (R)-1-(4-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-il)-1-butil)-3-piperidin-karboksilne kisline

K raztopini 10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina (16,2 g, 0,083 mol) v suhem

dibutil etru (120 ml), ki jo držimo v atmosferi dušika, skrbno dodamo natrijev hidrid (3,2 g, 0,08 mol, 60% oljna disperzija). Reakcijsko zmes segrevamo pri temperaturi refluxa 4 ure in nato pustimo ohladiti na 80°C. Dodamo 4-kloro-1-butil tetrahidro-2-piranileter (18,5 g, 0,096 mol) in zmes segrevamo pri temperaturi refluxa 16 ur. Po ohlajenju na sobno temperaturo dodamo vodo (40 ml) in faze ločimo. Organsko fazo uparimo do suhega. Ostanek raztopimo v zmesi metanola (300 ml) in 4 N HCl (100 ml). Zmes segrevamo 15 minut pri temperaturi refluxa in nato mešamo 1 uro pri sobni temperaturi. Dodamo vodo (500 ml) in zmes ekstrahiramo z etil acetatom (6 x 200 ml). Združene organske ekstrakte posušimo (Na_2SO_4), filtriramo in topilo uparimo. S tem dobimo ostanek, ki ga čistimo s kolonsko kromatografijo na silikagelu (400 g) ob uporabi zmesi n-heptana in etil acetata (3:2) kot eluenta. Dobimo 13,1 g (59%) 4-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-il)-1-butanola kot olje, ki se strdi pri hlajenju preko noči v hladilniku. R_f : 0,34 (SiO_2 ; n-heptan/etil acetat = 1:1).

Gornji alkohol (5,4 g, 0,02 mol) raztopimo v toluenu (160 ml) in dodamo trietilamin (7 ml). Po kapljicah dodamo metansulfonil klorid (2,5 ml, 0,032 mol) in po končanem dodajanju reakcijsko zmes mešamo 2 uri. Dodamo vodo in faze ločimo. Organsko fazo posušimo (MgSO_4) in topilo uparimo v vakuumu, da dobimo ostanek, ki ga raztopimo v acetonu (85 ml). K tej raztopini dodamo etil ester tartrat (R)-3-piperidin karboksilne kisline (9,0 g, 0,03 mol) in kalijev karbonat (7,0 g, 0,051 mol) ter zmes segrevamo pri temperaturi refluxa 16 ur. Po ohladitvi na sobno temperaturo in filtriranju na pomožnem filtrskem sredstvu (celite) topilo odstranimo z uparjenjem. Ostanek raztopimo v dietil etru (100 ml) in ekstrahiramo s 5% raztopino vinske kisline (3 x 125 ml). Združene vodne ekstrakte izperemo z dietil etrom in pH naravnamo na 7-8 z raztopino kalijevega karbonata. Nevtralizirano vodno zmes ekstrahiramo z etil acetatom (4 x 200 ml). Združene etil acetatne ekstrakte izperemo z vodo, slanico in posušimo (MgSO_4). Topilo uparimo v vakuumu, da dobimo 2,6 g (32%) etil estra 1-(4-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-il)-1-butil)-3-piperidin karboksilne kisline, dobljenega kot olje. Ostanek čistimo nadalje s kolonsko kromatografijo na silikagelu (65 g) ob uporabi zmesi diklorometana in metanola (99,2:0,8) kot eluenta. R_f : 0,20 (SiO_2 ; n-heptan/etil acetat = 1:1).

Gornji ester (1,5 g, 0,0037 mol) raztopimo v etanolu (10 ml) in dodamo raztopino natrijevega hidroksida (0,52 g) v vodi (2 ml). Zmes mešamo 2 uri pri sobni temperaturi. Dodajamo koncentrirano klorovodikovo kislino do pH < 1 (2 ml). Dodamo diklorometan (75 ml), nato pa vodo (50 ml) in faze ločimo. Organsko fazo

posušimo (MgSO_4) in topilo uparimo v vakuumu. Aceton (15 ml) dodamo k ostanku, ki ga pre-uparimo. Aceton (30 ml) dodamo k suhemu belemu produktu, pri čemer po filtraciji in sušenju dobimo 1,3 g (84%) naslovne spojine kot belo trdno snov.

Tal.: 222-224°C. Izrač. za $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2\cdot\text{HCl}$:

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

C, 69,26%; H, 7,88%; N, 6,50%.

PRIMER 6

Hidroklorid (R)-1-(2-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-il)-etil)-3-piperidin-karboksilne kisline

V buči z okroglim dnom 500 ml, opremljeni z magnetnim mešanjem, termometrom, dodajalnim lijem in izpiralnikom za pline, raztopimo 10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]-azepin (19,5 g, 0,10 mol) v suhem toluenu (100 ml). Počasi dodamo kloroacetyl klorid (13,6 g, 0,12 mol). Reakcijsko zmes segrevamo 30 minut na 95°C in nato pustimo ohladiti na sobno temperaturo. Ob mešanju dodamo 0,2 N NaOH (50 ml). Dodamo še toluen (100 ml) in faze ločimo. Organsko fazo izpiramo z 0,2 N NaOH (3 x 50 ml) do pH > 10, in nato z vodo (3 x 50 ml) in slanico (50 ml). Po sušenju (MgSO_4) organsko fazo uparimo v vakuumu, pri čemer dobimo oljnat ostanek, ki kristalizira po stanju preko noči. Produkt dobimo v kvantitativnem dobitku in ga uporabimo za nadaljnje reakcije brez čiščenja.

Gornji surovi amid (20,0 g, 0,074 mol) raztopimo v suhem THF (150 ml) v atmosferi dušika in ohladimo na 5°C. Dodamo natrijev borohidrid (2,3 g, 0,06 mol), nato pa sledi počasen dodatek $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ (9,4 ml, 0,076 mol) po kapljicah. Reakcijsko zmes pustimo mešati preko noči. Dodamo nadaljnje količine NaBH_4 (2,0 g, 0,053 mol) in $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ (6 ml, 0,049 mol) in nadaljujemo z mešanjem preko noči. Po kapljicah dodamo metanol (20 ml) in mešamo še 1 uro. Dodamo vodo (80 ml), da raztopimo oborjeno sol, nato pa etil acetat (100 ml). Faze ločimo in vodno fazo ekstrahiramo z etil acetatom (2 x 100 ml). Združene organske ekstrakte izperemo z vodo (4 x 100 ml) in slanico (100 ml). Topilo uparimo v vakuumu in ostanek dvakrat izganjalno obdelamo s toluenom. Surovi produkt čistimo s kolonsko kromatografijo na silikagelu (400 g) ob uporabi diklorometana kot eluenta. Tako dobimo 15,0 g (79%) 5-(2-kloroetil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina. R_f : 0,70 (SiO_2 ; diklorometan).

Gornji klorid (10,0 g, 0,039 mol) raztopimo v acetonu (175 ml) in dodamo kalijev jodid (3,3 g). K tej raztopini dodamo etil ester tartrat (R)-3-piperidin karboksilne kisline (18,0 g, 0,06 mol) in kalijev karbonat (14,0 g, 0,12 mol) ter zmes segrevamo pri temperaturi refluxa 72 ur. Po ohlajenju na sobno temperaturo in filtraciji na filtrskem pomožnem sredstvu (celite) topilo odstranimo z uparjenjem. Ostanek čistimo s kolonsko kromatografijo na silikagelu (300 g) ob uporabi zmesi heptana in etil acetata (1:1) kot eluenta. Tako dobimo 1,6 g (11%) etil estra (R)-1-(2-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-il)etil)-3-piperidin karboksilne kisline kot olje. R_f : 0,34 (SiO_2 : n-heptan/etil acetat = 1:1).

Gornji ester (1,28 g, 0,0034 mol) raztopimo v etanolu (10 ml) in dodamo raztopino natrijevega hidroksida (0,52 g) v vodi (2 ml). Zmes mešamo 2 uri pri sobni temperaturi. Koncentrirano klorovodikovo kislino dodajamo do $\text{pH} < 1$ (2 ml). Dodamo diklorometan (75 ml), nato pa vodo (50 ml) in faze ločimo. Organsko fazo posušimo (MgSO_4) in topilo uparimo v vakuumu. Aceton (15 ml) dodamo k ostanku, ki ga pre-uparimo. Aceton (30 ml) dodamo k suhemu belemu produktu, pri čemer po filtraciji in sušenju dobimo 1,1 g (80%) naslovne spojine kot belo trdno snov.

Tal.: 246-248°C. Izrač. za $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$:

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

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

PRIMER 7

Hidroklorid (R)-1-(3-(3-kloro-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-il)-1-propil)-3-piperidin-karboksilne kisline

V bučki z okroglim dnom 100 ml, opremljeni z magnetnim mešanjem, termometrom, vstopom za dušik in dodajalnim lijem, raztopimo 3-kloro-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]-azepin (1,3 g, 0,0056 mol) v suhem toluenu (30 ml). Pod dušikom počasi dodamo etil malonil klorid (1,01 g, 0,0067 mol). Reakcijsko zmes segrevamo pri temperaturi refluxa 2 uri in nato pustimo ohladiti na sobno temperaturo. Ob mešanju dodamo 0,2 N NaOH (2,5 ml) in vodo (30 ml). Dodamo še toluen (100 ml) in faze ločimo. Organsko fazo izperemo z vodo (3 x 50 ml) in slanico (50 ml). Po sušenju (MgSO_4) organsko fazo uparimo v vakuumu, pri čemer dobimo oljnat ostanek. Produkt dobimo v kvantitativnem dobitku in ga uporabimo za nadaljnje reak-

cije brez čiščenja.

LiAlH_4 (920 mg, 0,024 mol) damo v suho bučko z okroglim dnom s tremi vratovi 250 ml, opremljeno s termometrom, magnetnim mešanjem in dodajalnim lijem. Pod dušikom dodamo suh toluen (40 ml), nato pa počasi dodamo THF (4 ml). Temperaturo pri 15-25°C zagotovimo z uporabo kopeli vode/ledu. Gornji amid (2,1 g, 0,0061 mol) raztopimo v suhem THF (12 ml) in počasi dodamo k suspenziji LiAlH_4 . Temperaturo držimo pri 20-25°C. Reakcijsko zmes pustimo mešati preko noči pri sobni temperaturi. Dodamo vodo (1 ml) po kapljicah, nato pa 4 N NaOH (1 ml) in končno vodo (3 ml). Dobljeno oborino odfiltriramo na filtrskem pomožnem sredstvu (celite) in toluensko raztopino posušimo (MgSO_4). Surov produkt čistimo s kolonsko kromatografijo na silikagelu (75 g) ob uporabi zmesi heptana in etil acetata (1:1) kot eluenta. Tako dobimo 0,9 g (50%) 3-(3-kloro-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-il)-1-propanola kot olje. R_f : 0,36 (SiO_2 ; n-heptan/etil acetat = 1:1).

Gornji alkohol (870 mg, 0,003 mol) raztopimo v toluenu (25 ml) in dodamo trietilamin (1 ml). Po kapljicah dodamo metansulfonil klorid (0,5 ml, 0,006 mol) in reakcijsko zmes mešamo 2 uri. Dodamo vodo (100 ml), nato pa nadaljnje količine toluena (100 ml) in faze ločimo. Organsko fazo posušimo (MgSO_4) in topilo uparimo v vakuumu, da dobimo ostanek, ki ga raztopimo v metil etil ketonu (50 ml). K tej raztopini dodamo etil ester tartrat (R)-3-piperidin karboksilne kisline (1,4 g, 0,0047 mol) in kalijev karbonat (1,0 g, 0,0072 mol) ter zmes segrevamo 24 ur pri refluxu in pustimo mešati 24 ur pri sobni temperaturi. Po filtraciji na filtrskem pomožnem sredstvu (celite) topilo odstranimo z uparjenjem. Ostanek čistimo s kolonsko kromatografijo na silikagelu (100 g) ob uporabi zmesi heptana in etil acetata (1:1) kot eluenta. Tako dobimo 1,0 g (79%) etil estra (R)-1-(3-(3-kloro-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-il)-1-propil)-3-piperidin karboksilne kisline kot olje. R_f : 0,34 (SiO_2 ; n-heptan/etil acetat = 1:1).

Gornji ester (500 mg, 0,0012 mol) raztopimo v etanolu (4 ml) in dodamo raztopino natrijevega hidroksida (0,2 ml) v vodi (1 ml). Zmes mešamo 2 uri pri sobni temperaturi. Koncentrirano klorovodikovo kislino dodajamo do pH < 1 (0,75 ml). Dodamo diklorometan (75 ml), nato pa vodo (50 ml) in faze ločimo. Organsko fazo posušimo (MgSO_4) in topilo uparimo v vakuumu. Ostanek kristalizira po dodatku etil acetata, pri čemer dobimo po filtraciji in sušenju 0,4 g (68%) naslovne spojine kot belo trdno snov.

Tal.: 135-138°C. Izrač. za $C_{23}H_{27}N_2O_2 \cdot HCl, 3/4 H_2O$:

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

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

PRIMER 8a

Hidroklorid (R)-1-(3-(10H-fenotiazin-10-il)-1-propil)-3-piperidin karboksilne kisline

K raztopini fenotiazina (4,0 g, 0,02 mol) v suhem dimetilformamidu (100 ml), ki jo držimo v atmosferi dušika, skrbno dodamo natrijev hidrid (1,0 g, 0,025 mol, 60%-na disperzija v olju). Reakcijsko zmes pustimo mešati 15 minut. Dodamo 1-bromo-3-kloropropan (8,0 g, 0,05 mol) in zmes pustimo mešati preko noči. Dodamo amonijev klorid (2,0 g, 0,04 mol) in po nadaljevanem mešanju 30 minut raztopino zlijemo na vodo (300 ml). Zmes ekstrahiramo z diklorometanom (2 x 200 ml). Združene organske ekstrakte posušimo ($MgSO_4$), filtriramo in topilo uparimo. Tako dobimo ostanek, ki ga čistimo s kolonsko kromatografijo na silikagelu (250 g) ob uporabi zmesi n-heptana in etil acetata (9:1) kot eluenta. Dobimo 4,4 g (80%) 10-(3-kloropropil)-10H-fenotiazina kot olje. R_f : 0,55 (SiO_2 ; n-heptan/etil acetat = 1:1).

Kalijev jodid (10,0 g, 0,06 mol) raztopimo v metil etil ketonu (100 ml) in segrevamo 1 uro pri temperaturi refluxa. Gornji klorid (10,0 g, 0,09 mol) raztopimo v metil etil ketonu (10 ml) in dodamo. Zmes segrevamo pri temperaturi refluxa 3 ure. Po ohlajenju na okoli 60°C dodamo etil ester tartrat (R)-3-piperidin karboksilne kisline (2,64 g, 0,009 mol) in kalijev karbonat (2,0 g, 0,014 mol). Zmes segrevamo pri temperaturi refluxa 24 ur in pustimo mešati 24 ur pri sobni temperaturi. Po filtraciji na filtrskem pomožnem sredstvu (celite) topilo odstranimo z uparjenjem. Ostanek čistimo s kolonsko kromatografijo na silikagelu (150 g) ob uporabi zmesi heptana in etil acetata (6:4) kot eluenta. Tako dobimo 2,5 g (87%) etil estra (R)-1-(3-(10H-fenotiazin-10-il)-1-propil)-3-piperidin karboksilne kisline kot olje. R_f : 0,20 (SiO_2 ; n-heptan etil/acetat = 1:1).

Gornji ester (1,7 g, 0,0043 mol) raztopimo v etanolu (15 ml) in dodamo raztopino natrijevega hidroksida (0,63 g) v vodi (2,5 ml). Zmes mešamo 2 uri pri sobni temperaturi. Koncentrirano klorovodikovo kislino dodajamo do $pH < 1$ (2,5 ml). Dodamo diklorometan (100 ml), nato pa vodo (50 ml) in faze ločimo. Organsko fazo posušimo ($MgSO_4$) in topilo uparimo v vakuumu. Ostanek kristalizira po dodatku dietil etra, nato pa majhne količine diklorometana. Tako dobimo po filtraciji in

sušenju 0,3 g (18%) naslovne spojine kot belo trdno snov. S sledečim pre-uparjenjem filtrata dobimo 1,08 g (62%) produkta.

Tal.: 123-128°C. Izrač. za $C_{21}H_{25}N_2O_2S \cdot HCl, 5/4 H_2O$:
C, 58,95%; H, 6,43%; N, 6,55%; Ugot.:
C, 59,19%; H, 6,52%; N, 6,17%.

Po postopku, ki je podoben opisanemu v primeru 8a, smo pripravili naslednje spojine:

PRIMER 8b

Hidroklorid (R)-1-(3-(2-trifluorometil-10H-fenotiazin-10-il)-1-propil)-3-piperidin karboksilne kisline

Tal.: 198-200°C. 1H -NMR (200 MHz, DMSO- d_6) δ_H 1,45 (bs, 1H), 1,79-2,13 (bm, 4H), 2,76-3,44 (bm, 8H), 4,06 (t, 2H), 7,02 (t, 1H), 7,12-7,42 (m, 6H).

PRIMER 8c

Hidroklorid (R)-1-(3-(5-okso-10H-fenotiazin-10-il)-1-propil)-3-piperidin karboksilne kisline

10-(3-kloropropil)-10H-fenotiazin (2 g, 0,007 mol) raztopimo v ledectu (40 ml), dodamo 30% vodni vodikov peroksid (2,25 ml, 0,022 mol) in zmes mešamo 48 ur v atmosferi dušika. Reakcijsko zmes pustimo preko noči. Oborjene kristale odfiltriramo in izperemo z vodo (2 x 20 ml), dietil etrom (2 x 50 ml) in posušimo v vakuumu. Dobitek 1,38 g (64 %) 10-(3-kloropropil)-10H-fenotiazin-5-oksida kot svetlorjavi kristali. Tal. 171 - 173°C.

1H -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).

Naslovno spojino pripravimo ob uporabi 10-(3-kloropropil)-10H-fenotiazin 5-oksida namesto 10-(3-kloropropil)-10H-fenotiazina po postopku, podobnem postopku, opisanem v primeru 8a.

Tal.: > 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).

PRIMER 9

Hidroklorid (R)-1-(3-(10H-fenotiazin-10-il)-1-propil)-3-piperidin karboksilne kisline

K raztopini fenoksazina (3,7 g, 0,02 mol) v suhem dimetilformamidu (100 ml), ki jo držimo v atmosferi dušika, skrbno dodamo natrijev hidrid (1,2 g, 0,03 mol, 60%-na disperzija v olju). Reakcijsko zmes pustimo mešati 15 minut. Dodamo 1-bromo-3-kloropropan (8,0 g, 0,05 mol) in zmes pustimo mešati preko noči. Dodamo amonijev klorid (2,0 g, 0,04 mol) in po nadaljevanem mešanju 30 minut raztopino zlijemo na vodo (300 ml). Zmes ekstrahiramo z diklorometanom (2 x 200 ml). Združene organske ekstrakte posušimo (MgSO_4), filtriramo in topilo uparimo v vakuumu. 10-(3-kloropropil)-10H-fenoksazin dobimo v kvantitativnem dobitku kot olje in uporabimo brez nadaljnega čiščenja. R_f : 0,68 (SiO_2 ; n-heptan/etil acetat = 1:1).

Kalijev jodid (10,0 g, 0,06 mol) raztopimo v metil etil ketonu (100 ml) in segrevamo 1 uro pri temperaturi refluxa. Gornji klorid (5,2 g, 0,02 mol) raztopimo v metil etil ketonu (10 ml) in dodamo. Zmes segrevamo pri temperaturi refluxa 3 ure. Po ohlajenju na okoli 60°C dodamo etil ester tartrat (R)-3-piperidin karboksilne kisline (5,3 g, 0,0018 mol) in kalijev karbonat (4,0 g, 0,028 mol). Zmes segrevamo pri temperaturi refluxa 24 ur in pustimo mešati pri sobni temperaturi 24 ur. Po filtraciji na filtrskem pomožnem sredstvu (celite) topilo odstranimo z uparjenjem v vakuumu. Ostanek čistimo s kolonsko kromatografijo na silikagelu (250 g) ob uporabi zmesi heptana in etil acetata (1:1) kot eluenta. Tako dobimo 5,2 g (67%) etil estra (R)-1-(3-(10H-fenoksazin-10-il)-1-propil)-3-piperidin karboksilne kisline kot olje. R_f : 0,25 (SiO_2 ; n-heptan etil/acetat = 1:1).

Gornji ester (2,34 g, 0,006 mol) raztopimo v etanolu (25 ml) in dodamo raztopino natrijevega hidroksida (0,9 g) v vodi (3,5 ml). Zmes mešamo 2 uri pri sobni temperaturi. Koncentrirano klorovodikovo kislino dodajamo do $\text{pH} < 1$ (3,5 ml). Dodamo diklorometan (150 ml), nato pa vodo (70 ml) in faze ločimo. Organsko fazo posušimo (MgSO_4) in topilo uparimo v vakuumu, pri čemer dobimo 1,8 g (77%) produkta. Za nadaljnje čiščenje produkt izperemo z dietil etrom, etil acetatom in nato acetonom, pri čemer dobimo 1,2 g (50%) naslovne spojine.

Tal.: 217-220°C. Izrač. za $C_{21}H_{24}N_2O_3 \cdot HCl$:

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

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

PRIMER 10

Hidroklorid (S)-1-(3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-il)-1-propil)-3-piperidin karboksilne kisline

K raztopini 10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina (8,1 g, 0,040 mol) v suhem dibutil etru (60 ml), ki jo držimo ob atmosferi dušika, skrbno dodamo natrijev hidrid (1,6 g, 0,04 mol, 60%-na disperzija v olju). Reakcijsko zmes segrevamo 4 ure pri temperaturi refluxa in nato pustimo ohladiti na 80°C. Dodamo 3-bromo-1-propil tetrahidro-2-piranileter (10,7 g, 0,048 mol) in zmes segrevamo pri temperaturi refluxa 16 ur. Po ohlajenju na sobno temperaturo dodamo vodo (20 ml) in faze ločimo. Organsko fazo uparimo do suhega. Ostanek raztopimo v zmesi metanola (150 ml) in 4 N HCl (50 ml). Zmes segrevamo pri temperaturi refluxa 15 minut in nato mešamo 1 uro pri sobni temperaturi. Dodamo vodo (250 ml) in zmes ekstrahiramo z etil acetatom (2 x 200 ml). Združene organske ekstrakte posušimo (Na_2SO_4), filtriramo in topilo uparimo v vakuumu. Tako dobimo ostanek, ki ga čistimo s kolonsko kromatografijo na silikagelu (200 g) ob uporabi zmesi n-heptana in etil acetata (3:2) kot eluenta. Tako dobimo 5,5 g (54%) 3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-il)-1-propanola kot olje, ki se strdi pri hlajenju preko noči v hladilniku. R_f : 0,30 (SiO_2 : n-heptan/etil acetat = 1:1).

Gornji alkohol (2,5 g, 0,0099 mol) raztopimo v suhem THF (20 ml) in dodamo trietilamin (2,0 ml) v atmosferi dušika. Po kapljicah dodamo metansulfonil klorid (0,77 ml, 0,0099 mol) in po končanem dodajanju reakcijsko zmes mešamo 45 minut in nato filtriramo. K filtratu dodamo trietil amin (3,4 ml), nato pa etil ester tartrat (S)-3-piperidin karboksilne kisline (4,55 g, 0,015 mol). Zmes segrevamo 48 ur pri temperaturi refluxa in pustimo 7 dni pri sobni temperaturi. Po filtraciji na filtrskem pomožnem sredstvu (celite) topilo odstranimo z uparjenjem v vakuumu. Ostanek nadalje čistimo s kolonsko kromatografijo na silikagelu (200 g) ob uporabi zmesi diklorometana in metanola (9:1) kot eluenta, pri čemer dobimo 0,4 g (9%) etil estra (S)-1-(3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-il)-1-propil)-3-piperidin karboksilne kisline kot olje. R_f : 0,30 (SiO_2 ; diklorometan/metanol = 9:1).

Gornji ester (0,35 g, 0,89 mmol) raztopimo v etanolu (3 ml) in dodamo 12 N NaOH (0,26 ml). Zmes mešamo 1,5 ure pri sobni temperaturi in dodajamo 4N HCl do pH < 1 (1 ml). Dodamo diklorometan (50 ml) in faze ločimo. Organsko fazo posušimo (MgSO_4) in topilo uparimo v vakuumu. Ostanek pre-uparimo dvakrat z acetonom, pri čemer po sušenju dobimo 0,2 g (62%) naslovne spojine kot bel amorfni produkt.

HPLC retencijski čas = 21,36 minut.

Izrač. za $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2\cdot\text{HCl}, 3/4 \text{ H}_2\text{O}$:
 C, 66,65%; H, 7,42%; N, 6,76%; Ugot.:
 C, 66,99%; H, 7,48%; N, 6,36%.

PRIMER 11

Hidroklorid 1-(3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-il)-1-propil)-3-pirolidin
 očetne kisline

3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-il)-1-propanol (2,0 g, 0,0079 mol, pripravljen, kot je opisano v primeru 10) raztopimo v suhem THF (25 ml) v atmosferi dušika in dodamo trietil amin (2,75 ml). Po kapljicah dodamo metansulfonil klorid (0,61 ml, 0,0079 mol) in po končanem dodajanju reakcijsko zmes mešamo 45 minut. Zmes filtriramo in filtratu dodamo metil ester 3-pirolidin očetne kisline (2,4 g, 0,012 mol). Zmes segrevamo 4 ure pri temperaturi refluxa in nato mešamo 48 ur pri sobni temperaturi. Dodamo trietil amin (2,2 ml) in zmes segrevamo 24 ur pri temperaturi refluxa. Po ohlajenju na sobno temperaturo topilo odstranimo z uparjenjem v vakuumu. Ostanek čistimo s kolonsko kromatografijo na silikagelu (125 g) ob uporabi zmesi diklorometana in metanola (9:1) kot eluenta, pri čemer dobimo 0,9 g (27%) metil estera 1-(3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-il)-1-propil)-3-pirolidin očetne kisline kot olje. R_f : 0,15 (SiO_2 ; diklorometan/metanol/očetna kislina = 20:2:1).

Gornji ester (0,85 g, 0,0022 mol) raztopimo v etanolu (6 ml) in dodamo 0,5 N NaOH. Z nadaljevanim dodajanjem 0,25 N NaOH držimo pH tri dni pri približno 12. Dodajamo razredčeno HCl (približno 1 N) do pH = 7 in topilo uparimo v vakuumu. Ostanek čistimo s kolonsko kromatografijo na silikagelu (50 g) ob uporabi zmesi diklorometana, metanola in očetne kisline (20:2:1) kot eluenta. Frakcije produkta iz-

ganjalno obdelamo z diklorometanom, pri čemer dobimo 0,04 g (3,8%) 1-(3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-il)-1-propil)-3-pirolidin očetne kisline kot amorfen produkt.

HPLC retencijski čas = 21,66 minut.

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

PRIMER 12

H i d r o k l o r i d
(R)-1-(3-(11H-10-oksa-5-aza-5H-dibenzo[a,d]ciklo-hepten-5-il)-1-propil)-3-piperidin-karboksilne kisline

V buči z okroglim dnom 500 ml, opremljeni z magnetnim mešanjem, termometrom, in dodajalnim lijem, raztopimo 5,11-dihidro-10-oksa-5-azadibenzo[a,d]ciklohepten (4,0 g, 0,02 mol, pripravljen na podoben način, kot je opisano v J.Med.Chem. 7, (1964), 609) v suhem toluenu (50 ml) in počasi dodamo 3-bromopropionil klorid (4,2 g, 0,024 mol). Reakcijsko zmes segrevamo 30 minut na 95°C in nato pustimo ohladiti na sobno temperaturo. Ob mešanju dodamo 0,2 N NaOH (10 ml). Dodamo še toluen (50 ml) in faze ločimo. Organsko fazo izpiramo z 0,2 N NaOH (3 x 20 ml) do pH > 10 in nato z vodo (3 x 20 ml) in slanico (20 ml). Po sušenju (MgSO_4) organsko fazo uparimo v vakuumu, pri čemer dobimo olje. Produkt dobimo v kvantitativnem dobitku in ga uporabimo za nadaljnje reakcije brez čiščenja.

Gornji amid (3,5 g, 0,01 mol) raztopimo v suhem THF (20 ml) v atmosferi dušika in ohladimo na 5°C. Dodamo natrijev borohidrid (0,31 g, 0,008 mol), nato pa počasi dodajamo borov trifluorid eterat (2,0 ml, 0,016 mol) po kapljicah. Reakcijsko zmes pustimo mešati preko noči. Dodamo nadaljnje količine natrijevega borohidrida (1,2 g, 0,032 mol) in borovega trifluorida eterata (5 ml, 0,040 mol) in nadaljujemo z mešanjem preko noči. Vodo dodamo za raztapljanje oborjene soli, nato pa etil acetat (100 ml). Faze ločimo in vodno fazo ekstrahiramo z etil acetatom (2 x 100 ml). Združene organske ekstrakte izperemo z vodo (4 x 100 ml) in slanico (100 ml). Po sušenju (MgSO_4) topilo odstranimo z uparjenjem v vakuumu in surovi produkt čistimo s kolonsko kromatografijo na silikagelu (200 g) z diklorometanom kot eluen-

tom. Tako dobimo 0,8 g (13%) produkta 3-bromo-1-(11H-10-oksa-5-aza-5H-dibenzo[a,d]ciklohepten-5-il)propana.

R_f : 0,62 (SiO_2 ; diklorometan).

Kalijev jodid (3,0 g, 0,018 mol) raztopimo v metil etil ketonu (50 ml) in segrevamo 30 minut pri temperaturi refluxa. Gornji bromid (0,8 g, 0,0025 mol) raztopimo v metil etil ketonu (20 ml) in dodamo. Zmes segrevamo pri temperaturi refluxa 90 minut. Po ohlajenju na okoli 60°C dodamo etil ester tartrat (R)-3-piperidin karboksilne kisline (0,8 g, 0,0027 mol) in kalijev karbonat (0,62 g, 0,0053 mol). Zmes segrevamo pri temperaturi refluxa 24 ur in pustimo mešati pri sobni temperaturi 48 ur. Po filtraciji na filtrskem pomožnem sredstvu (celite) topilo odstranimo z uparjenjem v vakuumu. Ostanek čistimo s kolonsko kromatografijo na silikagelu (100 g) ob uporabi zmesi heptana in etil acetata (1:1) kot eluenta. Tako dobimo 0,4 g (37%) etil estra (R)-1-(3-(11H-10-oksa-5-aza-5H-dibenzo[a,d]ciklohepten-5-il)-1-propil)-3-piperidin karboksilne kisline kot olje. R_f : 0,17 (SiO_2 ; n-heptan/etil acetat = 1:1).

Gornji ester (0,37 g, 0,00094 mol) raztopimo v etanolu (5 ml) in dodamo raztopino natrijevega hidroksida (0,13 g) v vodi (0,5 ml). Zmes mešamo 2 uri pri sobni temperaturi. Koncentrirano klorovodikovo kislino dodajamo do $\text{pH} < 1$ (0,5 ml). Dodamo diklorometan (50 ml), nato pa vodo (10 ml) in faze ločimo. Organsko fazo posušimo (MgSO_4) in topilo uparimo v vakuumu. Ostanek dvakrat pre-uparimo z acetonom in enkrat z etil acetatom, pri čemer dobimo po sušenju 0,3 g (77%) naslovne spojine kot amorfno spojino.

HPLC retencijski čas = 22,57 minut.

Izrač. za $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3\cdot\text{HCl}$, $1/2 \text{ C}_4\text{H}_8\text{O}_2$:

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

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

PRIMER 13

Hidroklorid 1-(3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-il)-1-propil)-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridin karboksilne kisline

3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-il)-1-propanol (1,75 g, 0,0069 mol, pripravljen, kot je opisano v primeru 4) raztopimo v THF (20 ml) in držimo v at-

mosferi dušika. Dodamo trietil amin (1,44 ml), nato pa po kapljicah dodamo metan-sulfonil klorid (0,54 ml, 0,0069 mol). Po končanem dodajanju reakcijsko zmes mešamo 45 minut. Reakcijsko zmes filtriramo ter dodamo etil ester hidroklorid 1,2,5,6-tetrahidro-3-piridin karboksilne kisline (1,99 g, 0,01 mol) in trietil amin (2,4 ml). Zmes mešamo 9 dni pri sobni temperaturi. Dodamo še THF, reakcijsko zmes filtriramo in topilo odstranimo z uparjenjem v vakuumu. Ostanek čistimo s kolonsko kromatografijo na silikagelu (100 g) ob uporabi zmesi heptana in etil acetata (1:1) kot eluenta. Tako dobimo 2,1 g (78%) etil estra 1-(3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-il)-1-propil)-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridin karboksilne kisline kot olje. R_f : 0,25 (SiO_2 ; n-heptan/etil acetat = 1:1).

Gornji ester (1,7 g, 0,0044 mol) raztopimo v etanolu (10 ml) in dodamo 4 N NaOH (2,7 ml). Zmes mešamo 3 ure pri sobni temperaturi. Dodamo 4 N HCl (3,8 ml), nato pa diklorometan (100 ml) in faze ločimo. Organsko fazo posušimo (MgSO_4) in topilo uparimo v vakuumu, pri čemer dobimo 1,3 g (76 %) naslovne spojine kot bel amorfen produkt.

HPLC retencijski čas = 21,16 minut.

Izrač. za $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2\cdot\text{HCl}\cdot\text{H}_2\text{O}$:

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

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

PRIMER 14

Hidroklorid (R)-1-(3-(6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,g]azocin-12-il)-1-propil)-3-piperidin-karboksilne kisline

V bučki z okroglim dnom 100 ml, opremljeni z magnetnim mešanjem, termometrom in dodajalnim lijem, raztopimo 5,6,7,12-tetrahidrodibenzo[b,g]-azocin (2,1 g, 0,01 mol) pripravljen na podoben način, kot je opisano v Chem.Pharm.Bull. 26, (1978), 942) v suhem toluenu (60 ml) in počasi dodamo etil malonil klorid (2,0 g, 0,013 mol). Reakcijsko zmes segrevamo 2 uri pri temperaturi refluxa in nato pustimo ohladiti na sobno temperaturo. Ob mešanju dodamo 0,2 N NaOH (5 ml) in vodo (60 ml). Dodamo še toluen (100 ml) in faze ločimo. Organsko fazo izperemo z vodo (3 x 75 ml) in slanico (75 ml). Po sušenju (MgSO_4) organsko fazo uparimo v vakuumu, pri čemer dobimo 3,1 g (95%) etil estra 3-(6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,g]azocin-12-il)-3-oksopropionske kisline kot olje.

LiAlH_4 (1,4 g, 0,037 mol) damo v suho trogrlo bučko z okroglim dnom 250 ml, opremljeno s termometrom, magnetnim mešanjem in dodajalnim lijem. Pod dušikom dodamo suh toluen (60 ml), nato pa počasi dodamo THF (6 ml). Temperaturo 15-25°C zagotovimo z uporabo kopeli vode/ledu. Po mešanju 30 minut gornji amid (3,0 g, 0,0093 mol) raztopimo v suhem toluenu (18 ml) in počasi dodamo k suspenziji LiAlH_4 pri 20-25°C. Reakcijsko zmes pustimo mešati preko noči pri sobni temperaturi. Počasi dodamo vodo (1,5 ml) po kapljicah, nato pa 4 N NaOH (1,5 ml) in končno vodo (4,5 ml). Dobljeno oborino odfiltriramo na filtrskem pomožnem sredstvu (celite). Toluensko raztopino posušimo (MgSO_4) in uparimo v vakuumu. Surov ostanek čistimo s kolonsko kromatografijo na silikagelu (75 g) ob uporabi zmesi heptana in etil acetata (1:1) kot eluenta. Tako dobimo 0,4 g (48%) 3-(6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,g]azocin-12-il)-1-propanola kot olje. R_f : 0,37 (SiO_2 ; n-heptan/etil acetat = 1:1).

Gornji alkohol (1,2 g, 0,0045 mol) raztopimo v toluenu (25 ml) in dodamo trietilamin (1,5 ml). Po kapljicah dodamo metansulfonil klorid (0,75 ml, 0,009 mol) in reakcijsko zmes mešamo 2 uri. Dodamo vodo (100 ml), nato pa nadaljnje količine toluena (100 ml) in faze ločimo. Organsko fazo posušimo (MgSO_4) in topilo uparimo v vakuumu, pri čemer dobimo ostanek, ki ga raztopimo v metil etil ketonu (75 ml). K tej raztopini dodamo etil ester tartrat (R)-3-piperidin karboksilne kisline (2,1 g, 0,007 mol) in kalijev karbonat (1,5 g, 0,011 mol), zmes segrevamo 24 ur pri refluxu in pustimo mešati 8 dni pri sobni temperaturi. Po filtraciji na filtrskem pomožnem sredstvu (celite) topilo odstranimo z uparjenjem v vakuumu. Ostanek čistimo s kolonsko kromatografijo na silikagelu (75 g) ob uporabi zmesi heptana in etil acetata (1:1) kot eluenta. Tako dobimo 1,1 g (61%) etil estra (R)-1-(3-(6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,g]azocin-12-il)-1-propil)-3-piperidin karboksilne kisline kot olje. R_f : 0,29 (SiO_2 ; n-heptan/etil acetat = 1:1).

Gornji ester (500 mg, 0,0012 mol) raztopimo v etanolu (7 ml) in dodamo raztopino natrijevega hidroksida (0,2 g) v vodi (1,5 ml). Zmes mešamo 2 uri pri sobni temperaturi in koncentrirano klorovodikovo kislino dodajamo do $\text{pH} < 1$ (0,75 ml). Dodamo diklorometan (100 ml), nato pa vodo (50 ml) in faze ločimo. Organsko fazo posušimo (MgSO_4) in topilo uparimo v vakuumu. Ostanek pre-uparimo z acetonom, dodamo etil acetat, produkt filtriramo in izperemo z dietil etrom. Tako dobimo po sušenju 0,4 g (71%) naslovne spojine kot amorfnu spojino.

HPLC retencijski čas = 22,70 minut.

Izrač. za $C_{24}H_{30}N_2O_2 \cdot HCl$, $1/4 C_4H_8O_2$:

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

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

PRIMER 15

Hidroklorid (R)-1-(3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciklohepten-5-il)-1-propil)-3-piperidin-karboksilne kisline

V bučki z okroglim dnom 50 ml, opremljeni z magnetnim mešanjem, termometrom, in dodajalnim lijem, suspendiramo natrijev hidrid (0,8 g, 0,02 mol, 60%-na disperzija v olju) v suhem toluenu v atmosferi dušika. Dodamo raztopino 10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciklohepten-5-karbonitrila (3,0 g, 0,014 mol), pripravljeno na podoben način, kot je opisano v J.Med.Chem. 6, (1963), 251) v suhem toluenu (15 ml). Reakcijsko zmes segrevamo do temperature refluxa v 30 minutah in nato segrevamo pri temperaturi refluxa 150 minut. Po ohlajenju na okoli 50°C po kapljicah dodamo raztopino 3-bromopropil tetrahidropiranil etra (4,5 g, 0,02 mol) v suhem toluenu (6 ml). Reakcijsko zmes segrevamo 5 ur pri temperaturi refluxa in nato pustimo mešati preko noči pri sobni temperaturi. Po filtraciji oborjenih soli raztopino izperemo z 1 N HCl (100 ml), razredčimo z dodatnim toluenom (100 ml) in končno izperemo z vodo. Po sušenju ($MgSO_4$) organsko fazo uparimo v vakuumu, pri čemer dobimo 7,2 g (99%) 5-(3-tetrahidropiran-2-iloksi)-1-propil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciklohepten-5-karbonitrila.

Pod dušikom dodamo natrijev amid (3,5 g, 0,045 mol, 50%-na suspenzija v toluenu) v trogrlo bučko z okroglim dnom 100 ml. Gornji nitril (4,0 g, 0,011 mol) raztopimo v suhem toluenu (50 ml) in dodamo. Reakcijsko zmes segrevamo pri temperaturi refluxa 16 ur. Po ohlajenju na sobno temperaturo previdno dodamo vodo (100 ml). Dodamo še toluen in organsko fazo izperemo z razredčeno HCl. Po sušenju ($MgSO_4$) organsko fazo uparimo v vakuumu, pri čemer dobimo 3,0 g (81%) surovega 2-(3-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciklohepten-5-il)-1-propiloksi)tetrahidropirana kot olje.

Gornji tetrahidropiran (3,0 g, 0,009 mol) raztopimo v metanolu (30 ml) in dodamo 4 N HCl (10 ml). Reakcijsko zmes segrevamo pri temperaturi refluxa 15 minut in pustimo mešati pri sobni temperaturi 1 uro. Dodamo vodo (50 ml) in vodno fazo

ekstrahiramo z etil acetatom (3 x 75 ml). Združene organske ekstrakte posušimo (MgSO_4), filtriramo in topilo uparimo v vakuumu. Tako dobimo ostanek, ki ga čistimo s kolonsko kromatografijo na silikagelu (100 g) ob uporabi zmesi n-heptana in etil acetata (2:1) kot eluenta. Tako dobimo 0,6 g (24%) 3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciklohepten-5-il)-1-propanola kot olje. R_f : 0,37 (SiO_2 : n-heptan/etil acetat = 1:1).

Gornji alkohol (0,55 g, 0,002 mol) raztopimo v toluenu (25 ml) in dodamo trietilamin (1 ml). Po kapljicah dodamo metansulfonil klorid (0,5 ml, 0,006 mol) in reakcijsko zmes mešamo 2 uri. Dodamo vodo (75 ml), nato pa nadaljnjo količino toluena (100 ml) in faze ločimo. Organsko fazo posušimo (MgSO_4) in topilo uparimo v vakuumu, pri čemer dobimo ostanek, ki ga raztopimo v metil etil ketonu (50 ml). K tej raztopini dodamo etil ester tartrat (R)-3-piperidin karboksilne kisline (1,0 g, 0,0033 mol) in kalijev karbonat (0,75 g, 0,0055 mol), zmes segrevamo 24 ur pri refluxu in nato pustimo mešati 72 ur pri sobni temperaturi. Po filtraciji na filtrskem pomožnem sredstvu (hyflo) topilo odstranimo z uparjenjem v vakuumu. Ostanek čistimo s kolonsko kromatografijo na silikagelu (50 g) ob uporabi zmesi heptana in etil acetata (1:1) kot eluenta. Tako dobimo 0,25 g (29%) etil estra (R)-1-(3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciklohepten-5-il)-1-propil)-3-piperidin karboksilne kisline kot olje. R_f : 0,21 (SiO_2 ; n-heptan/etil acetat = 1:1).

Gornji ester (240 mg, 0,00061 mol) raztopimo v etanolu (4 ml) in dodamo raztopino natrijevega hidroksida (0,1 g) v vodi (1 ml). Zmes mešamo 2 uri pri sobni temperaturi in koncentrirano klorovodikovo kislino dodajamo do $\text{pH} < 1$ (0,4 ml). Dodamo diklorometan (100 ml), nato pa vodo (50 ml) in faze ločimo. Organsko fazo posušimo (MgSO_4) in topilo uparimo v vakuumu. Ostanek pre-uparimo z acetonom, dodamo etil acetat, produkt filtriramo in izperemo z dietil etrom. Tako dobimo po sušenju 0,2 g (73%) naslovne spojine kot amorfen produkt.

MS(EI) 363,2 ($\text{M}^+ - \text{HCl}$, 15%).

Izrač. za $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{NO}_2\cdot\text{HCl}$, $3/2 \text{H}_2\text{O}$:

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

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

PRIMER 16

Hidroklorid (R)-1-(3-metoksi-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-il)-1-propil)-3-piperidin-karboksilne kisline

V bučki z okroglim dnom 100 ml, opremljeni z magnetnim mešanjem, termometrom, N_2 -vstopom in dodajalnim lijem, raztopimo 3-metoksi-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]-azepin (1,2 g, 0,0053 mol) v suhem toluenu (30 ml). Pod dušikom počasi dodamo etil malonil klorid (1,01 g, 0,0067 mol). Reakcijsko zmes segrevamo 2 uri pri temperaturi refluxa in nato pustimo ohladiti na sobno temperaturo. Ob mešanju dodamo raztopino 0,2 N NaOH (2,5 ml) v vodi (30 ml). Dodamo še toluen (100 ml) in faze ločimo. Organsko fazo izperemo z vodo (3 x 50 ml) in slanico (50 ml). Po sušenju ($MgSO_4$) organsko fazo uparimo v vakuumu, pri čemer dobimo oljnat ostanek. Produkt dobimo v kvantitativnem dobitku in ga uporabimo za nadaljnje reakcije brez čiščenja.

$LiAlH_4$ (800 mg, 0,021 mol) namestimo v suho trogrlo bučko z okroglim dnom 250 ml, opremljeno s termometrom, mehanskim mešanjem in dodajalnim lijem. Pod dušikom dodamo suh toluen (40 ml), nato pa počasi dodamo THF (4 ml). Temperaturo 15-25°C zagotovimo z uporabo kopeli vode/ledu. Po mešanju 30 minut gornji amid (1,96 g, 0,0053 mol) raztopimo v suhem THF (10 ml) in počasi dodamo k suspenziji $LiAlH_4$, pri čemer vzdržujemo temperaturo pri 20-25°C. Reakcijsko zmes pustimo mešati preko noči pri sobni temperaturi. Dodamo vodo po kapljicah (1 ml), nato pa 4 N NaOH (1 ml) in končno vodo (3 ml). Dobljeno oborino odfiltriramo na filtrskem pomožnem sredstvu (celite). Toluensko raztopino posušimo ($MgSO_4$) in topilo odstranimo z uparjenjem v vakuumu. Surov ostanek čistimo s kolonsko kromatografijo na silikagelu (75 g) ob uporabi zmesi heptana in etil acetata (1:1) kot eluenta. Tako dobimo 0,9 g (61%) produkta 3-(3-metoksi-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-il)-1-propanola kot olje. R_f : 0,25 (SiO_2 ; n-heptan/etil acetat = 1:1).

Gornji alkohol (900 mg, 0,0032 mol) raztopimo v toluenu (25 ml) in dodamo trietilamin (1,1 ml). Po kapljicah dodamo metansulfonil klorid (1,0 ml, 0,013 mol) in reakcijsko zmes mešamo 2 uri. Dodamo vodo (100 ml), nato pa nadaljnjo količino toluena (100 ml) in faze ločimo. Organsko fazo posušimo ($MgSO_4$) in topilo uparimo v vakuumu, pri čemer dobimo ostanek, ki ga raztopimo v metil etil ketonu (50 ml). K tej raztopini dodamo etil ester tartrat (R)-3-piperidin karboksilne kisline (1,44 g,

0,0048 mol) in kalijev karbonat (1,1 g, 0,008 mol), zmes segrevamo 24 ur pri refluxu in pustimo mešati 72 ur pri sobni temperaturi. Po filtraciji na filtrskem pomožnem sredstvu (hyflo) topilo odstranimo z uparjenjem v vakuumu. Ostanek čistimo s kolonsko kromatografijo na silikagelu (50 g) ob uporabi zmesi heptana in etil acetata (1:1) kot eluenta. Tako dobimo 0,2 g (14%) etil estra 1-(3-(3-metoksi-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-il)-1-propil)-3-piperidin karboksilne kisline kot olje. R_f : 0,15 (SiO_2 ; n-heptan/etil acetat = 1:1).

Gornji ester (190 mg, 0,00045 mol) raztopimo v etanolu (4 ml) in dodamo raztopino natrijevega hidroksida (0,1 g) v vodi (1 ml). Zmes mešamo 2 uri pri sobni temperaturi. Koncentrirano klorovodikovo kislino dodajamo do $\text{pH} < 1$ (0,4 ml). Dodamo diklorometan (100 ml), nato pa vodo (50 ml) in faze ločimo. Organsko fazo posušimo (MgSO_4) in topilo uparimo v vakuumu. Ostanek pre-uparimo z acetonom, dodamo etil acetat, produkt filtriramo in izperemo z dietil etrom. Tako dobimo po sušenju 0,13 g (67%) naslovne spojine kot amorfen produkt.

HPLC retencijski čas = 22,25 minut.

Izrač. za $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3\cdot\text{HCl}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$:

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

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

PRIMER 17

Hidroklorid (R)-1-(3-(10-metil-11-okso-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-5-il)-1-propil)-3-piperidin-karboksilne kisline

K raztopini 11-okso-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepina (10 g, 0,048 mol, *Synthesis* (1985), 550) v suhem dimetilformamidu (100 ml), ki jo vzdržujemo v atmosferi dušika, dodamo natrijev hidrid (2,1 g, 0,052 mol, 60%-na disperzija v olju) in reakcijsko zmes mešamo 1,5 ure. Počasi dodamo jodometan (3,27 ml, 0,052 mol), pri čemer držimo temperaturo pod 30°C , in zmes mešamo preko noči. Reakcijsko zmes pogasimo z nasičenim amonijevim kloridom (20 ml) in zlijemo na ledeno vodo (300 ml). Trdno snov odfiltriramo in izperemo z veliko vode ter posušimo. Tako dobimo 10,4 g surovega 10-metil-11-okso-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepina, ki ga prekristaliziramo iz metanola (200 ml), da dobimo 6,7 g (63%) 10-metil-11-okso-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepina. Tal. $210\text{--}211^\circ\text{C}$.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6) δ_{H} 3,37 (s, 3H, N- CH_3), 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-metil-11-okso-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin (5 g, 0,022 mol) raztopimo v suhem THF (50 ml) v atmosferi dušika. n-butil litij (9,1 ml, 0,025 mol, 23%-na raztopina v heksanu) počasi dodajamo s hlajenjem na ledeni kopeli in mešamo 30 minut. Počasi dodamo raztopino 2-(3-bromo-1-propiloksi)tetrahidro-2H-pirana (6,28 g, 0,027 mol) v suhem THF (10 ml) pri sobni temperaturi. Reakcijsko zmes segrevamo 1 uro na 60°C in mešamo preko noči pri sobni temperaturi. Reakcijsko zmes pogasimo z nasičenim amonijevim kloridom (20 ml) in zlijemo na ledeno vodo (200 ml). Zmes ekstrahiramo z diklorometanom (3 x 150 ml). Združene organske ekstrakte izperemo z vodo (2 x 80 ml), posušimo (MgSO_4), filtriramo in topilo uparimo v vakuumu. Tako dobimo ostanek (9,8 g), ki ga očistimo s kolonsko kromatografijo na silikagelu (900 ml) ob uporabi zmesi diklorometana in etil acetata (6:1) kot eluenta. Tako dobimo 5,7 g (69%) 10-metil-5-(3-(tetrahidro-2H-piran-2-iloksi)-1-propil)-5,10-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]-diazepin-11-ona kot olje. R_f : 0,57 (SiO_2 ; diklorometan/etil acetat = 8:2).

10-metil-5-(3-tetrahidro-2H-piran-2-iloksi)-1-propil)-5,10-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on (5,6 g, 0,015 mol) raztopimo v zmesi ledocta (40 ml), THF (20 ml) in vode (10 ml) ter zmes segrevamo 6 ur pri 45°C . Dodamo vodo (200 ml) in zmes ekstrahiramo z etil acetatom (4 x 100 ml). Združene organske ekstrakte izperemo z vodo (4 x 100 ml), posušimo (MgSO_4), filtriramo in topilo uparimo v vakuumu. Tako dobimo ostanek (5,3 g), ki ga čistimo s kolonsko kromatografijo na silikagelu (500 ml) ob uporabi zmesi etil acetata in n-heptana (3:1) kot eluenta. Tako dobimo 2,3 g (53%) 10-metil-5-(3-hidroksi-1-propil)-5,10-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona kot bele kristale. R_f : 0,34 (SiO_2 : etil acetat/n-heptan = 3:1). Tal.: $177-178^\circ\text{C}$.

10-metil-5-(3-hidroksi-1-propil)-5,10-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on (2 g, 0,007 mol) raztopimo v zmesi suhega THF (50 ml) in trietilamina (3 ml) v atmosferi dušika. Po kapljicah dodamo metansulfonil klorid (0,69 ml, 0,009 mol) v THF (10 ml) in reakcijsko zmes mešamo 1 uro. Topilo odstranimo z uparjenjem v vakuumu in ostanek raztopimo v diklorometanu (200 ml). Organsko raztopino izperemo z vodo (3 x 50 ml), posušimo (MgSO_4), filtriramo in topilo uparimo v vakuumu. Tako dobimo 3,0 g 3-(11-okso-10-metil-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-5-il)-1-propil metansulfonata kot sirup.

Zmes gornjega metansulfonata (2,5 g, 0,007 mmol), etil ester tartrata (R)-3-piperidin karboksilne kisline (2,56 g, 0,0083 mol) in suhega kalijevega karbonata (5,81 g, 0,042 mol) v metil etil ketonu (50 ml) segrevamo pri temperaturi refluxa 60 ur v atmosferi dušika. Reakcijsko zmes filtriramo in filtrsko pogačo izperemo z veliko etil acetata. Združene organske faze izperemo z nasičenim amonijevim kloridom (1 x 100 ml), vodo (2 x 100 ml), slanico (1 x 50 ml), posušimo (MgSO_4), filtriramo in topilo uparimo v vakuumu. Surovi produkt, 3,13 g etil estera (R)-1-(3-(10-metil-11-okso-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-5-il)-1-propil)-3-piperidin karboksilne kisline uporabimo brez nadaljnega čiščenja.

Gornji ester (2,5 g, 0,006 mol) raztopimo zmesi etanola (20 ml) in vode (10 ml). Dodamo natrijev hidroksid (0,3 g, 0,007 mol) in reakcijsko zmes mešamo preko noči pri sobni temperaturi. Dodamo vodo (300 ml), zmes izperemo z dietil etrom (2 x 100 ml) in etil acetatom (1 x 100 ml). Vodno fazo nakisamo s koncentrirano HCl (2,2 ml) in izperemo z diklorometanom (3 x 100 ml). Z uparjenjem vode dobimo peno, ki jo tritiriramo z zmesjo acetona in 2-propanola (1:1) (3 x 50 ml) in uparimo v vakuumu. Ostanek raztopimo v zmesi acetona (100 ml) in 2-propanola (30 ml). Dodamo dietil eter (100 ml) in zmes mešamo preko noči. Oborino odfiltriramo in izperemo z dietil etrom in posušimo v vakuumu, pri čemer dobimo 1,14 g (45%) naslovne spojine kot bele kristale.

Tal.: 204-206°C. Izrač. za $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3\cdot\text{HCl}$, 7/4 H_2O :

C, 59,86%; H, 6,88%; N, 9,11%; Ugot.:

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

PRIMER 18

Hidroklorid (R)-1-(3-(9(H)-okso-10H-akridin-10-il)-1-propil)-3-piperidin-karboksilne kisline

K raztopini akridona (15 g, 0,077 mol) v suhem dimetilformamidu (200 ml) dodamo natrijev hidrid (3,7 g, 0,092 mol, 60%-na disperzija v mineralnem olju) v 4 deležih ob atmosferi dušika. Reakcijsko zmes mešamo, dokler ne preneha razvijanje plina. Po kapljicah dodamo raztopino 2-(3-bromo-1-propiloksi)tetrahidro-2H-pirana (21,7 g, 0,092 mol) v suhem dimetilformamidu (100 ml). Reakcijsko zmes segrevamo na 80°C 4 ure in mešamo preko noči pri sobni temperaturi. Reakcijsko zmes zlijemo na

ledeno vodo (800 ml) in ekstrahiramo z etil acetatom (4 x 200 ml). Združene etilacetatne ekstrakte izperemo z vodo (3 x 300 ml), posušimo (MgSO_4), filtriramo in topilo uparimo v vakuumu. Ostanek raztopimo v dietil etru (150 ml) in nespremenjeno izhodno snov odfiltriramo. Topilo uparimo v vakuumu in ostanek kristaliziramo iz 96% etanola (150 ml), filtriramo ter izperemo z etanolom (96%, 30 ml) in dietil etrom (50 ml). To proceduro dvakrat ponovimo, pri čemer dobimo 8,5 g (33%) 10-(3-(tetrahydro-2H-piran-2-iloksi)-1-propil)akridin-9-ona kot rumenkaste kristale. Tal.: 140,5-141,5°C.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) 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).

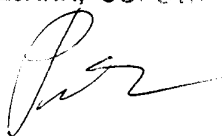
10-(3-tetrahydro-2H-piran-2-iloksi)-1-propil)akridin-9-on pretvorimo v naslovno spojino ob uporabi iste procedure, kot je opisana v primeru 17.

Tal.: > 280°C. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) 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, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$), 7,37 (t, 2H), 7,86 (dt, 2H), 7,97 (d, 2H), 8,38 (dd, 2H), 11,00 (bs, 1H), 12,85 (bs, 1H).

Za

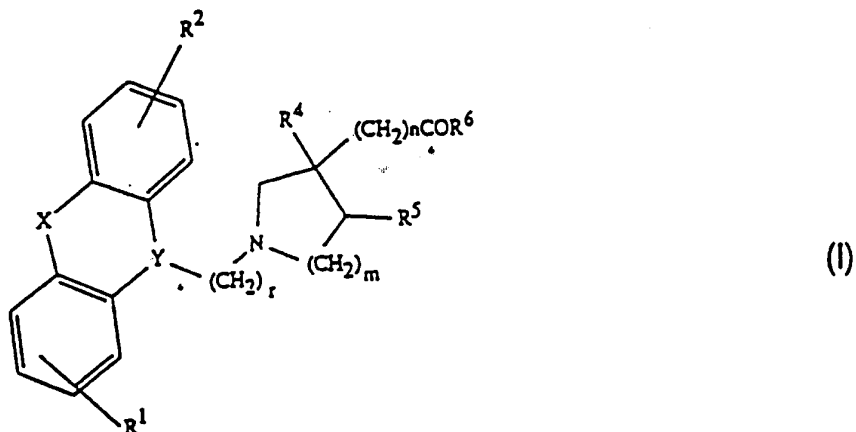
Novo Nordisk A/S:

PATENTNA PISARNA, d.o.o.
LJUBLJANA, ČOPOVA 14



PATENTNI ZAHTEVKI

1. Spojina s formulo I



kjer sta R^1 in R^2 neodvisno vodik, halogen, trifluorometil, C_{1-6} alkil ali C_{1-6} alkoksi; Y je $>\underline{N}-CH_2-$, $>\underline{CH}-CH_2-$ ali $>\underline{C}=\underline{CH}-$, kjer le podčrtan atom sodeluje v obročnem sistemu; X je $-O-$, $-S-$, $-CR^7R^8-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH=CH-CH_2-$, $-CH_2-CH=CH-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH=CH-$, $-NR^9-(C=O)-$, $-O-CH_2-$, $-(C=O)-$ ali $-(S=O)-$, kjer so R^7 , R^8 in R^9 neodvisno vodik ali C_{1-6} alkil; r je 1, 2 ali 3; m je 1 ali 2 in n je 1, kadar je m 1, in je n 0, kadar je m 2; R^4 in R^5 vsak predstavlja vodik ali lahko - kadar je m 2 - skupaj predstavljata vez; in je R^6 OH ali C_{1-8} alkoksi;

ali njena farmacevtsko sprejemljiva sol, pod pogojem, da nista vključeni spojini 10-(3-(3-karbometoksi-1-piperidil)propil)fenotiazin in 10-(3-(3-karboheksoksi-1-piperidil)propil)fenotiazin.

2. Spojina po zahtevku 1, označena s tem, da jo izberemo izmed naslednjih, kot so:

(R)-1-(3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciklohepten-5-iliden)-1-propil)-3-piperidin karboksilna kislina;

(S)-1-(3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciklohepten-5-iliden)-1-propil)-3-piperidin karboksilna kislina;

1-(3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciklohepten-5-iliden)-1-propil)-1,2,5,6-tetrahid-

iperidin karboksilna kislina;

den)-1-propil)-3-piperidin karboksilna kis-

peridin karboksilna kislina;

azepin-5-il)-1-propil)-3-piperidin karbok-

f]azepin-5-il)-1-butil)-3-piperidin karbok-

azepin-5-il)etil-3-piperidin karboksilna kis-

benzo[b,f]azepin-5-yl)-1-propyl)-3-piperidin

-3-piperidin karboksilna kislina;

il)-3-piperidin karboksilna kislina;

azepin-5-il)-1-propil)-3-piperidin karbok-

in-5-il)-1-propil)-3-pirolidin očetna kislina;

enzo[a,d]ciklohepten-5-iliden)-1-propil)-3--

n-10-il)-1-propil)-3-piperidin karboksilna kis-

-propil)-3-piperidin karboksilna kislina;

(R)-1-(3-(11H-10-oksa-5-aza-5H-dibenzo[a,d]ciklohepten-5-il)-1-propil)-3-piperidin karboksilna kislina;

1-(3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-il)-1-propil)-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridin karboksilna kislina;

R-1-(3-(6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,g]azocin-12-il)-1-propil)-3-piperidin karboksilna kislina;

R-1-(3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciklohepten-5-il)-1-propil)-3-piperidin karboksilna kislina;

R-1-(3-(3-metoksi-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-il)-1-propil)-3-piperidin karboksilna kislina;

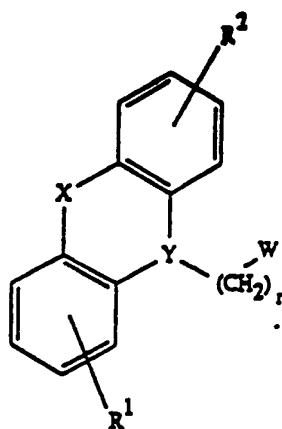
R-1-(3-(10-metil-11-okso-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-5-il)-1-propil)-3-piperidin karboksilna kislina;

R-1-(3-(9-(H)-okso-10H-akridin-10-il)-1-propil)-3-piperidin karboksilna kislina;

ali njena farmacevtsko sprejemljiva sol.

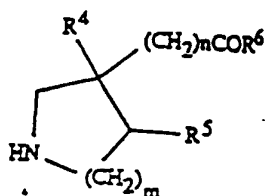
3. Postopek za pripravo spojine po zahtevku 1, označen s tem, da

a) spojino s formulo II



(II)

kjer so R^1 , R^2 , X, Y in r definirani kot zgoraj in je W primerna odhodna skupina, kot halogen, p-toluen sulfonat ali mezilat, presnovimo s spojino s formulo III



(III)

kjer so R^4 , R^5 , R^6 , m in n, kot je definirano zgoraj, da dobimo spojino s formulo I ; ali
b) hidroliziramo spojino s formulo I , kjer je R^6 C_{1-8} -alkoksi, da dobimo spojino s formulo I, kjer je R^6 OH.

4. Farmacevtski sestavek, označen s tem, da obsega kot aktivno komponento spojino po zahtevku 1 skupaj s farmacevtskim nosilcem ali razredčilom.
5. Farmacevtski sestavek po zahtevku 4, označen s tem, da obsega med 0,5 mg in 1000 mg spojine po zahtevku 1 na enotsko dozo.
6. Spojina po zahtevku 1 za terapevtsko uporabo.
7. Farmacevtski sestavek, primeren za zdravljenje nevrogenškega vnetja, označen s tem, da obsega učinkovito količino spojine po zahtevku 1, vključno spojini 10-(3-(3-karbometoksi-1-piperidil)propil)-fenotiazin in 10-(3-(3-karboheksoksi-1-piperidil)propil)fenotiazin, skupaj s farmacevtsko sprejemljivim nosilcem ali razredčilom.
8. Farmacevtski sestavek po zahtevku 7, označen s tem, da obsega med 0,5 mg in 1000 mg spojine po zahtevku 1, vključno spojini 10-(3-(3-karbometoksi-1-piperidil)propil)-fenotiazin in 10-(3-(3-karboheksoksi-1-piperidil)propil)fenotiazin na enotsko dozo.
9. Uporaba farmacevtskega sestavka po zahtevku 7 za pripravo zdravila za zdravljenje nevrogenškega vnetja.

10. Uporaba spojine po zahtevku 1, vključno spojin 10-(3-(3-karbometoksi-1-piperidil)propil)-fenotiazina in 10-(3-(3-karboheksoksi-1-piperidil)propil)-fenotiazina, za pripravo zdravila za zdravljenje nevrogenega vnetja.

Za

25427-ix-96-mn

Novo Nordisk A/S:

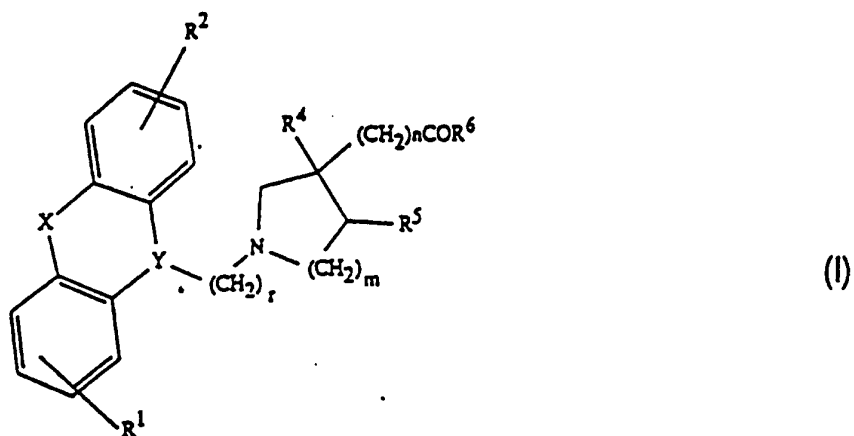
PATENTNA PISARNA, d.o.o.
LJUBLJANA, ČOPOVA 14



POVZETEK

Nove N-substituirane azaheterociklične karboksilne kisline in njihovi estri ter njihova uporaba v medicini

Predloženi izum se nanaša na nove N-substituirane azaheterociklične karboksilne kisline in njihove estre (I),



kjer substituirana alkilna veriga tvori del N-substituenta, ali njihove soli, postopke za njihovo pripravo, na sestavke, ki jih vsebujejo, in na njihovo uporabo za klinično zdravljenje bolečih, hiperalgetičnih in/ali vnetnih stanj, kjer C-vlakna igrajo patofiziološko vlogo s sproženjem nevrogenske bolečine ali vnetja.