

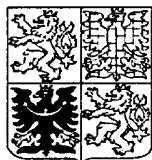
PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

286 025

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2236-93**

(22) Přihlášeno: **22. 10. 93**

(30) Právo přednosti:
22. 10. 92 DE 92/4235590
10. 02. 93 DE 93/4303840

(40) Zveřejněno: **18. 05. 94**
(Věstník č. 5/94)

(47) Uděleno: **26. 10. 99**

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: **15. 12. 99**
(Věstník č. 12/99)

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 D 413/10
C 07 D 401/10
C 07 D 401/14
C 07 D 417/10
A 61 K 31/415
A 61 K 31/425
A 61 K 31/445
A 61 K 31/455

(73) Majitel patentu:

DR. KARL THOMAE GMBH, Biberach an
der. Riss, DE;

(72) Původce vynálezu:

Maier Roland dr., Biberach, DE;
Müller Peter dr., Mittelbiberach, DE;
Woitun Eberhard dr., Biberach, DE;
Hurnaus Rudolf dr., Biberach, DE;
Mark Michael dr., Biberach, DE;
Eisele Bernhard dr., Biberach, DE;
Budzinski Ralph-Michael dr., Biberach, DE;
Hallermayer Gerhard dr.,
Maselheim-Sulmingen, DE;

(74) Zástupce:

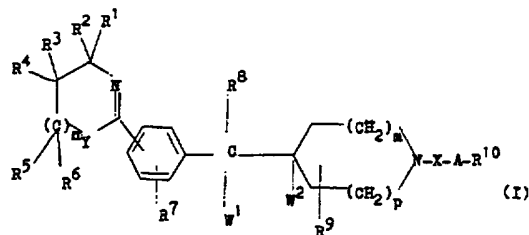
Korejzová Zdeňka JUDr., Spálená 29, Praha
1, 11000;

(54) Název vynálezu:

Aryliden-1-azacykloalkany
a arylalkyl-1-azacykloalkany, způsob
jejich výroby a farmaceutické prostředky
s jejich obsahem

(57) Anotace:

Aryliden-1-azacykloalkany a arylalkyl-1-aza-cyklo-
alkany obecného vzorce I, kde n, m, p, A, W¹, W², X,
Y a R¹ až R¹¹ mají definovaný význam, jejich izomery,
směsi izomerů a jejich soli, které mají cenné vlastnos-
ti, zejména působí inhibičně na biosyntézu cholester-
olu; způsoby jejich výroby a léčiva, která je obsahují.



Aryliden-1-azacykloalkany a arylalkyl-1-azacykloalkany, způsob jejich výroby a farmaceutické prostředky s jejich obsahem

5 Oblast vynálezu

Předložený vynález se týká aryliden-1-azacykloalkanů a arylalkyl-1-azacykloalkanů, jejich solí s fyziologicky přijatelnými organickými a anorganickými kyselinami, způsobů jejich výroby a léčiv, která obsahují takové sloučeniny.

10

Dosavadní stav techniky

15 Sloučeniny podle předloženého vynálezu představují inhibitory biosyntézy cholesterolu, zejména inhibitory enzymu 2,3-epoxisqualen-lanosterol-cyklázy, klíčového enzymu biosyntézy cholesterolu. Sloučeniny podle vynálezu jsou vhodné pro léčbu a profylaxi hyperlipidemií, hypercholesterolemí a aterosklerózy. Další možné oblasti použití se vyskytují při léčbě hyperproliferativních onemocnění kůže a cév, tumorů, žlučových kamenů, jakož i mykóz.

20 Sloučeniny, které zasahují do biosyntézy cholesterolu, jsou významné pro léčbu řady chorob. Zde je třeba především uvést hypercholesterolemie a hyperlipidemie, které představují rizikové faktory pro vznik aterosklerotických cévních změn a jejich následující onemocnění, jako jsou například srdeční choroby, cerebrální ischemie, Claudicatio intermittens a gangréna.

25 Význam zvýšené sérové hladiny cholesterolu jako hlavního rizikového faktoru pro vznik aterosklerotických cévních změn je obecně znám. Provedené klinické studie vedly k tomuto poznatku, že snížením sérového cholesterolu může být sníženo riziko koronárního onemocnění (Current Opinion in Lipidology 2(4), 234 /1991/). Protože největší část cholesterolu se syntetizuje v organismu samotném a jen menší část je přijímána s potravou, představuje snížení biosyntézy
30 zvláště atraktivní cestu snížení hladiny cholesterolu.

Vedle toho jsou popsány jako další možné oblasti použití potlačování syntézy cholesterolu léčby hyperproliferativních kožních a cévních chorob, jakož i nádorových chorob, léčba a profylaxe žlučových kamenů, jakož i nasazení při mykózách. V posledním uvedeném případě se jedná
35 o zásah do biosyntézy ergosterolu v plísňových organismech, který probíhá analogicky k biosyntéze cholesterolu v savčích buňkách.

Syntéza cholesterolu, popř. ergosterolu, probíhá tak, že vychází z kyseliny octové a probíhá přes větší počet reakčních kroků. Tento víceetapový proces poskytuje řadu možností zásahu, z nichž
40 je možno uvést:

Pro inhibici enzymu 3-hydroxy-3-methylglutaryl-koenzymu A (HMG-CoA)-syntázy se volí β -laktony a β -laktamy s potenciálním antihypercholesterolemickým působením (viz J. Antibiotics 40, 1356 /1987/, US-A-4751237, EP-A-0 462667, US-A-4983597).

45

Inhibitory enzymu HMG-CoA-reduktázy představují 3,5-dihydroxykarboxylové kyseliny mevinolinového typu a jejich δ -laktony, jejichž zástupci lovastatin, simvastatin a pravastatin se používají v terapii hypercholesterolemí. Dalšími možnými oblastmi použití těchto sloučenin jsou infekce plísními (US-A-4375475, EP-A-0113881, US-A-5106992), kožní onemocnění (EP-A-0369263), jakož i tvorba žlučových kamenů a nádorových onemocnění (US-A-5106992, Lancet 339, 1154-1156 /1992/). V Cardivasc. Drugs. Ther. 5, Suppl. 3, 354 /1991/ je popsáno
50 potlačení proliferace buněk hladkých svalů lovastatinem.

Inhibitory enzymu squalen-syntetázy jsou např. izoprenoid-(fosfynylmethyl)fosfonáty, jejichž vhodnost k léčbě hypercholesterolemií, tvorby žlučových kamenů a nádorových chorob je popsána v EP-A-0409181, jakož i v J. Med. Chemistry 34, 1912 /1991/, dále jsou popsány squalostatiny s účinností snižování cholesterolu a účinností antitumorovou (J. Antibiotics, 45, 639-647 /1992/ a J. Biol. Chemistry 267, 11705-11708 /1992/).

Jako inhibitory enzymu squalen-epoxidázy jsou známy allylaminy, jako je naftifin a terbinafin, které byly použity při léčbě plísňových chorob, a allylamin NB-598 s antihypercholesterolemickou účinností (J. Biol. Chemistry 265, 18075-18078 /1990/), a fluorsqualen-deriváty s hypocholesterolemickým účinkem (US-A-5011859). Dalšími jsou piperidiny a azadekaliny, u kterých je popsána potenciální hypocholesterolemická a/nebo antifungální účinnost, jejichž mechanismus účinku není jednoznačně objasněn a které představují inhibitory squalenepoxidázy a/nebo 2,3-epoxysqualen-lanosterol-cyklázy (EP-A-0420116, EP-A-0468434, US-A-5084461 a EP-A-0468457).

Příklady inhibitorů enzymu 2,3-epoxysqualen-lanosterol-cyklázy jsou difenylderiváty (EP-A-0464465), aminoalkoxybenzolové deriváty (EP-A-410359), jakož i deriváty piperidinu (J. Org. Chem. 57, 2794-2803, /1992/), které vykazují antifungální účinnost. Dále jsou tyto enzymy v savcích buňkách inhibovány dekalinovými, azadekalinovými a indanderiváty (WO 89/08450, J. Biol. Chemistry, 254, 11258-11263 /1981/, Biochem. Pharmacology 37, 1955-1964 /1988/ a J 64 003 144), dále 2-aza-2,3-dihydrogensqualenem a 2,3-epiminosqualenem (Biochem. Pharmacology 34, 2765-2777 /1985/), squalenoid-epoxid-vinyletherem (J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1988, 461) a 29-methyliden-2,3-oxidosqualenem (J. Amer. Chem. Soc. 113, 9673-9674 /1991/).

Konečně jsou jako inhibitory enzymu lanosterol-14-demetylázy ještě uváděny deriváty steroidů s potenciálním antihyperlipemickým účinkem, které současně ovlivňují enzym HMG-CoA-reduktázu (US-A-5041432, J. Biol. Chemistry 266, 20070-20078 /1991/, US-A-5034548). Mimoto je tento enzym inhibován antitumoriky azolového typu, která představují N-substituované imidazoly a triazoly. K této třídě patří například obchodně dostupná antitumorika ketoconazol a fluconazol.

Sloučeniny následujícího obecného vzorce I jsou nové. Bylo s překvapením zjištěno, že jsou velmi účinnými inhibitory enzymu 2,3-epoxysqualen-lanosterol-cyklázy (mezinárodní klasifikace: EC5.4.99.7).

Enzym 2,3-epoxysqualen-lanosterol-cykláza katalyzuje klíčový krok biosyntézy cholesterolu popř. ergosterolu na lanosterol, první sloučeninu se steroidní strukturou v kaskádě biosyntézy. Inhibitory tohoto enzymu oproti inhibitorům dřívějšího kroku biosyntézy, jako např. je HMG-CoA-syntáza a HMG-CoA-reduktáza, mají výhodu vyšší selektivity, protože inhibice těchto dřívějších kroků vede k odebrání biosynteticky vytvořené kyseliny mevalonové a tím také může být negativně ovlivňována biosyntéza na kyselině mevalonové závislých substancí Dolicholu, ubichonu a izopentenyl-t-RNA (srov. J. Biol. Chemistry 265, 18075-18078 /1990/).

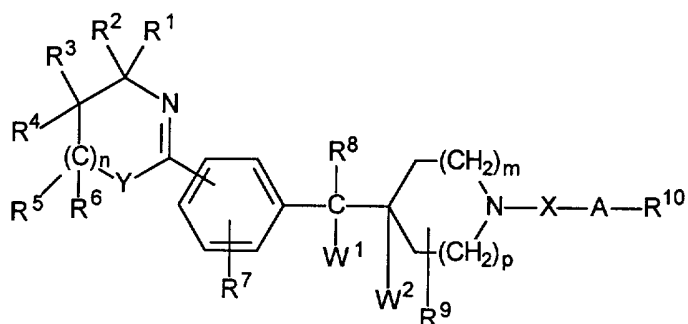
Při inhibici kroků biosyntézy po reakci 2,3-epoxysqualenu na lanosterol vzniká nebezpečí zrnění meziproductů se steroidní strukturou v organismu a tím způsobené toxické účinky. Toto je popsáno například pro triparanol, inhibitor desmosterol-reduktázy. Tato substance musela být stažena z trhu kvůli tvorbě kataraktů, ichthiosis a alopecie (citováno v J. Biol. Chemistry 265, 18075-18078 /1990/).

Jak bylo uvedeno, jsou inhibitory, 2,3-epoxysqualen-lanosterol-cyklázy popsány jednotlivě v literatuře. Struktury těchto sloučenin jsou však natolik rozdílné od struktury sloučenin podle předloženého vynálezu, které mají dále uvedený obecný vzorec I.

Vynález zahrnuje přípravu antihypercholesterolemických substancí, které jsou vhodné pro léčbu a profylaxi aterosklerózy a v porovnání se známými účinnými látkami se vyznačují lepší antihypercholesterolemickou účinností při zvýšené selektivitě a tím vyšší bezpečnosti. Protože sloučeniny podle vynálezu na základě své vysoké účinnosti jako inhibitory enzymu 2,3-epoxysqualen-lanosterol-cyklázy mohou také inhibovat biosyntézu ergosterolu v plísních, jsou vhodné také pro léčbu mykóz.

Podstata vynálezu

Aryliden-1-azacykloalkany a arylalkyl-1-azacykloalkany podle předloženého vynálezu a jejich soli mají obecný vzorec I. Sloučeniny mohou být popřípadě také ve formě svých enantiomerů, diastereoizomerů nebo jejich směsí.



(I).

V obecném vzorci I znamená

- n číslo 0 nebo 1,
m číslo 1 nebo 2,
p číslo 0 nebo 1,

- A jednoduchou vazbu, přímou nebo rozvětvenou alkylenovou skupinu s 1 až 17 atomy uhlíku, alkenylenovou skupinu se 2 až 17 atomy uhlíku, nebo alkinylenovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku,

W¹ a W² znamená vždy atom vodíku, nebo spolu tvoří vazbu uhlík-uhlík,

- X znamená karbonylovou nebo sulfonylovou skupinu,

Y znamená atom kyslíku nebo síry nebo skupinu >NR¹¹,

R¹ až R⁶ znamenají atom vodíku nebo

jeden, dva nebo tři zbytky R¹ a R⁶, přičemž tyto zbytky mohou být stejné nebo rozdílné, znamenají přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, které mohou být substituovány hydroxy-, alkoxy-, alkylthio- nebo dialkylaminoskupinou, nebo popřípadě atomem halogenu nebo alkylovou skupinou, substituovanou fenylovou skupinou, nebo alkoxykarbonylovou skupinou, a

ostatní zbytky R¹ až R⁶ znamenají vždy atom vodíku, přičemž jeden, dva nebo všechny tři zbytky R¹, R³ a R⁵ mohou znamenat popřípadě alkylovou skupinou nebo atomem halogenu substituovanou fenylovou skupinou,

R^7 znamená atom vodíku nebo halogenu, alkylovou nebo alkoxy skupinu,

R^8 a R^9 nezávisle na sobě znamenají vždy atom vodíku nebo alkylovou skupinu,

5 R^{10} znamená atom vodíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, popřípadě atomem halogenu, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, trifluor-methyl-, alkoxy-, kyano-, nitro-, alkylsulfonyl- nebo feny skupinou substituovanou fenylovou skupinu, dvěma trifluormethylovými skupinami, dvěma až pěti atomy halogenu nebo atomem halogenu a alkylovou skupinou substituovanou fenylovou skupinu, popřípadě
10 atomem fluoru substituovanou naftylovou nebo tetrahydronaftylovou skupinu, pyridylovou skupinu nebo popřípadě atomem halogenu nebo alkylovou skupinou substituovanou thienylskupinu,

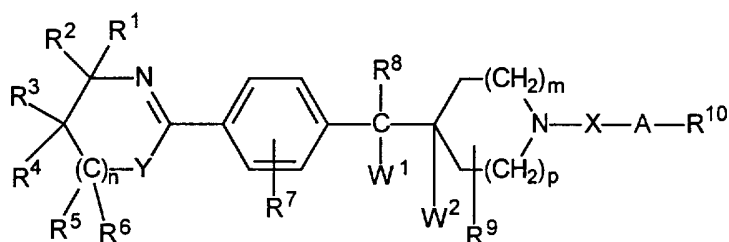
R^{11} znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu,

15

přičemž A nemůže být jednoduchá vazba, jestliže X znamená sulfonylovou skupinu a R^{10} atom vodíku, a

20 kde, pokud není uvedeno jinak, mohou uvedené alkylové, alkoxylové, alkylthio- a alkylsulfonylové zbytky obsahovat vždy 1 až 3 atomy uhlíku a uvedené atomy halogenu mohou vždy znamenat atom fluoru, chloru nebo bromu.

Výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce Ia



25

(Ia),

kde

30 n je číslo 0 nebo 1,

m je číslo 1 nebo 2,

p je číslo 0 nebo 1,

35 A znamená jednoduchou vazbu, přímou nebo rozvětvenou alkylenovou skupinu s 1 až 17 atomy uhlíku, alkylenovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku nebo alkinylenovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku,

W^1 a W^2 znamenají vždy atom vodíku nebo dohromady vazbu uhlík-uhlík,

40 X znamená karbonylovou nebo sulfonylovou skupinu,

Y znamená atom kyslíku nebo síry nebo skupinu $>NR^{11}$,

R^1 až R^4 znamenají vždy atom vodíku nebo

45

jeden nebo dva ze zbytků R^1 až R^4 nezávisle na sobě znamenají vždy přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, která může být substituována

hydroxy-, alkylhio- nebo dialkylaminoskupinou nebo popřípadě atomem halogenu substituovanou fenylovou skupinou, nebo fenylovou skupinu a ostatní zbytky R^1 až R^4 znamenají atom vodíku,

5 R^5 a R^6 , které mohou být stejné nebo rozdílné, znamenají atom vodíku nebo methylovou skupinu,

R^7 znamená atom vodíku nebo atom halogenu, alkylovou nebo alkoxy skupinu,

R^8 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu,

10

R^9 znamená atom vodíku,

R^{10} znamená atom vodíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, popřípadě jedním nebo dvěma atomy halogenu, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, trifluormethylovou, methoxy-, kyano-, nitro-, methylsulfonyl- nebo fenylovou skupinou substituovanou fenylovou skupinu, dvěma trifluormethylskupinami nebo atomem halogenu a methylovou skupinou substituovanou fenylovou skupinu, třemi až pěti atomy fluoru substituovanou fenylovou skupinu, popřípadě atomem fluoru substituovanou naftyllovou skupinu, tetrahydronaftyl- nebo pyridylskupinu, nebo popřípadě atomem halogenu substituovanou thienylovou skupinu, a

20

R^{11} znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu,

příčemž A nemůže znamenat jednoduchou vazbu, jestliže X znamená sulfonylskupinu a R^{10} znamená atom vodíku, a příčemž, pokud není uvedeno jinak, mohou výše uvedené alkylové zbytky obsahovat vždy 1 až 3 atomy uhlíku a výše uvedené atomy halogenu mohou znamenat vždy atom fluoru, chloru nebo bromu, jejich enantiomery, diastereomery a jejich soli.

25

Zvláště výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce Ia, ve kterém

30

n znamená číslo 0 nebo 1,

m znamená číslo 1 nebo 2,

p znamená číslo 0 nebo 1,

35 A znamená jednoduchou vazbu, přímou nebo rozvětvenou alkylenovou skupinu s 1 až 17 atomy uhlíku nebo alkylenovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku,

W^1 a W^2 znamená vždy atom vodíku nebo spolu tvoří vazbu uhlík-uhlík,

40

X znamená karbonylovou nebo sulfonylovou skupinu,

Y znamená atom kyslíku nebo skupinu NR^{11} ,

R^1 až R^4 znamená vždy atom vodíku, nebo jeden nebo dva zbytky nezávisle na sobě znamenají vždy přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a ostatní zbytky R^1 až R^4 znamenají vždy atom vodíku,

45

R^5 a R^6 , které mohou být stejné nebo rozdílné, znamenají atom vodíku nebo methylovou skupinu,

50

R^7 znamená atom vodíku nebo atom halogenu, methylovou nebo methoxy skupinu,

R^8 znamená atom vodíku nebo methylovou skupinu,

R^9 znamená atom vodíku,

- 5 R^{10} znamená atom vodíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, popřípadě jedním nebo dvěma atomy halogenu, pěti atomy fluoru, alkylovou skupinou, jednou nebo dvěma trifluormethylovými skupinami nebo atomem halogenu a alkylovou skupinou substituovanou fenylovou skupinu, v poloze 4 popřípadě atomem fluoru substituovanou 1-naftylovou skupinu, 2-naftylovou skupinu, 1,2,3,4-tetrahydro-2-naftylovou skupinu, pyridylovou skupinu nebo 4-bifenylovou skupinu, nebo popřípadě atomem halogenu substituovanou thienylovou skupinu, a
- 10 R^{11} znamená atom vodíku nebo methylovou skupinu,
- příčemž A nemůže být jednoduchá vazba, jestliže X znamená sulfonylskupinu a R^{10} znamená atom vodíku, a
- 15 kde, pokud není uvedeno jinak, výše uvedené alkylové části mohou obsahovat vždy 1 až 3 atomy uhlíku a výše uvedené atomy halogenu mohou znamenat vždy atom fluoru nebo chloru, jejich enantiomery, diastereoizomery a jejich soli.
- Zcela zvláště výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce Ia, kde
- 20 n znamená číslo 0 nebo 1,
m znamená číslo 1,
p znamená číslo 0 nebo 1,
- 25 A znamená jednoduchou vazbu,
- W^1 a W^2 znamenají vždy atom vodíku nebo dohromady vazbu uhlík-uhlík,
- X znamená karbonylovou skupinu,
- 30 Y znamená atom kyslíku,
- R^1 až R^6 znamenají vždy atom vodíku,
- 35 R^7 znamená atom vodíku nebo atom halogenu nebo methylovou skupinu,
- R^8 a R^9 znamenají vždy atom vodíku,
- 40 R^{10} znamená v poloze 4 atomem fluoru, chloru nebo bromu nebo trifluormethylovou skupinou substituovanou fenylovou skupinu, 4-chlor-3-methylfenylskupinu, 5-chlor-2-thienylskupinu nebo cyklohexylovou skupinu
- a jejich soli,
- 45 zejména však sloučeniny
- 1) 1-(4-chlorbenzoyl)-4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyliden/piperidin,
 - 2) 1-(4-chlorbenzoyl)-4-/4-(4,5-dihydro-6H-oxazin-2-yl)benzyliden/piperidin,
 - 3) 4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyliden/-1-(4-trifluormethylbenzoyl)piperidin
 - 50 4) 1-(4-chlor-3-methylbenzoyl)-4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyliden/piperidin,
 - 5) 1-(4-fluorbenzoyl)-4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyliden/piperidin,
 - 6) 1-(5-chlor-2-thienoyl)-4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyliden/piperidin,
 - 7) 1-cyklohexankarbonyl-4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyliden/piperidin,
 - 8) 4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyl/-1-(4-trifluormethylbenzoyl)piperidin,

- 9) 1-(4-chlorbenzoyl)-4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyl/piperidin,
 10) 1-(4-chlorbenzoyl)-3-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyliden/pyrrolidin,
 11) 1-(4-chlorbenzoyl)-4-/2-fluor-4-(2-oxazolin-2-yl)benzyliden/piperidin,
 12) 1-(4-chlorbenzoyl)-4-/3-methyl-4-(2-oxazolin-2-yl)benzyliden/piperidin

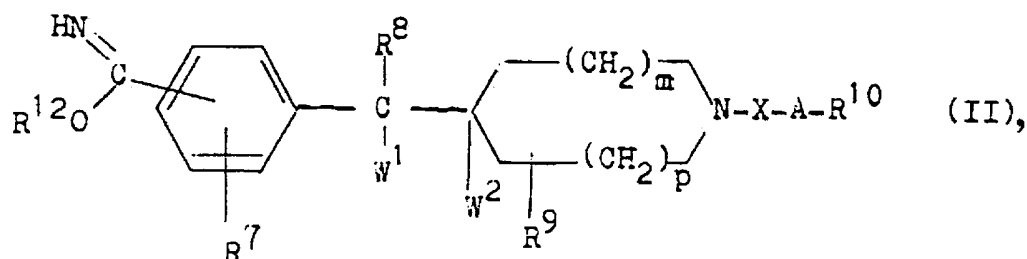
5

a jejich soli.

Metody výroby:

- 10 Sloučeniny obecného vzorce I je možno připravit následujícími metodami:

a) reakcí sloučenin obecného vzorce II

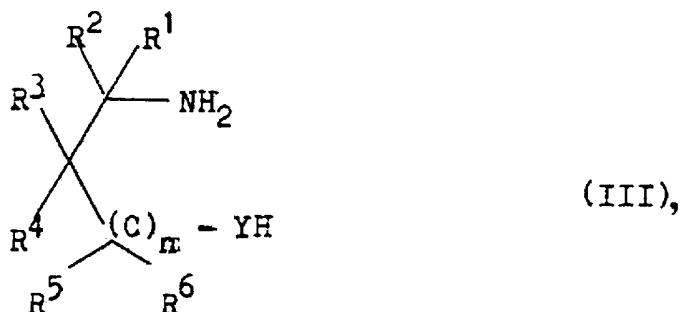


15

kde

m, p, A, W¹, W², X a R⁷ až R¹⁰ mají dříve uvedené významy a R¹² představuje alkylovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, se sloučeninami obecného vzorce III

20



ve kterém

- 25 n, Y a R¹ až R⁶ mají dříve uvedený význam.

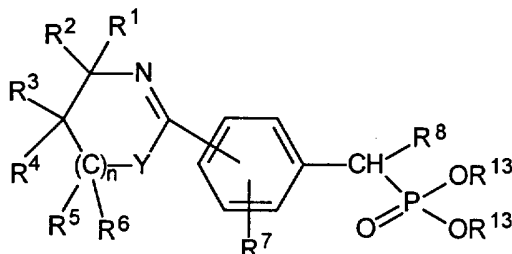
Reakce se výhodně provádí ve vhodném rozpouštědle, např. alkoholu, jako je methanol, ethanol nebo propanol, v etheru, jako je například diethylether, di-n-propylether, tetrahydrofuran nebo dioxan, v dimethylformamidu, dimethylsulfoxidu nebo ve směsi uvedených rozpouštědel, popřípadě za přítomnosti činidla, které váže halogenovodík, jako jsou terciární aminy, uhličitán sodný nebo uhličitán vápenatý při teplotě mezi 0 a 100 °C. Výhodně se reakce však provádí v alkoholu, jako je methanol nebo ethanol, při teplotě mezi 20 a 80 °C. Výhodně se sloučeniny obecného vzorce II použijí jako soli, výhodně jako hydrochlorid, a reakce se provádí za přítomnosti anorganických nebo organických bází, výhodně terciárních organických aminů nebo ethyldiizopropylaminu, nebo v přebytku sloučenin obecného vzorce III.

35

b) Pro výrobu sloučenin obecného vzorce I, kde n , m , p , A , X , Y a R^1 až R^{10} mají výše uvedené významy a W^1 a W^2 spolu tvoří vazbu uhlík–uhlík:

Reakcí fosfonoesterů obecného vzorce IV

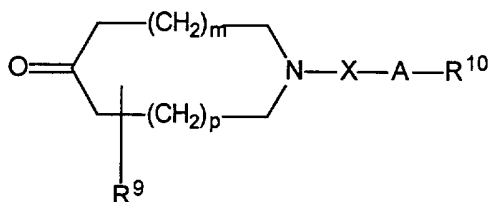
5



(IV),

ve kterém n , Y a R^1 až R^8 mají dříve uvedené významy a R^{13} znamená alkylovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, se sloučeninami obecného vzorce V

10



(V),

15 kde

m , p , A , X , R^9 a R^{10} mají výše uvedené významy.

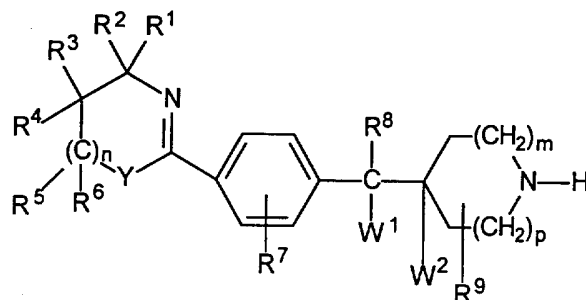
Reakce se výhodně provádějí ve vhodném rozpouštědle, např. v etheru, jako je diethylether, di-
 20 n-propylether, tetrahydrofuran nebo dioxan, nebo v uhlovodíku, jako je například benzen, toluen, n-hexan nebo cyklohexan, nebo ve směsi uvedených rozpouštědel, výhodně však ve směsi tetrahydrofuranu a n-hexanu nebo ve směsi tetrahydrofuranu a cyklohexanu. Přitom se nejprve sloučeniny obecného vzorce IV při teplotě mezi -78 a 20 °C převedou vhodnými bázemi, jako je například n-butyllithium, fenyllithium, amid sodný, hydrid sodný nebo lithiumdiizopropylamid, na odpovídající fosfátové anionty a tyto se potom nechají při teplotě mezi -78
 25 a 100 °C, výhodně při teplotě mezi -15 a 50 °C reagovat se sloučeninami obecného vzorce V.

Jestliže sloučenina obecného vzorce IV obsahuje hydroxyskupinu, doporučuje se tuto před provedením reakce chránit vhodnou chránicí skupinou, jako je například silylová skupina, a chránicí skupinu opět po skončení reakce odštěpit. Jako silylační činidlo je vhodný např. trimethylchlorsilan. Odštěpení se provádí například pomocí kyselé hydrolýzy nebo zpracováním s fluoridovými ionty, např. s fluoridem cesným nebo tetrabutylamoniumfluoridem.

30

c) Reakcí sloučenin obecného vzorce VI

35



(VI),

kde

n, m, p, W¹, W², Y a R¹ až R⁹ mají dříve uvedené významy, se sloučeninami obecného vzorce VII



kde

A, X a R¹⁰ mají výše uvedené významy a Z¹ představuje reaktivní odštěpitelnou skupinu, jako je např. atom halogenu, výhodně atom chloru, nebo imidazolidovou skupinu.

Jestliže Z¹ znamená atom halogenu, provádějí se reakce ve vhodném inertním rozpouštědle, jako je diethylether, toluen, methylenchlorid a podobně, výhodně při teplotách mezi -50 °C a 50 °C a za přítomnosti halogenovodík vázajícího činidla, jako jsou terciární aminy, uhličitán sodný nebo uhličitán vápenatý. Mohou být použity nejen volné aminy obecného vzorce VI, ale také jejich soli, ze kterých mohou být in situ uvolněny aminy vhodnými bázemi, např. terciární aminy.

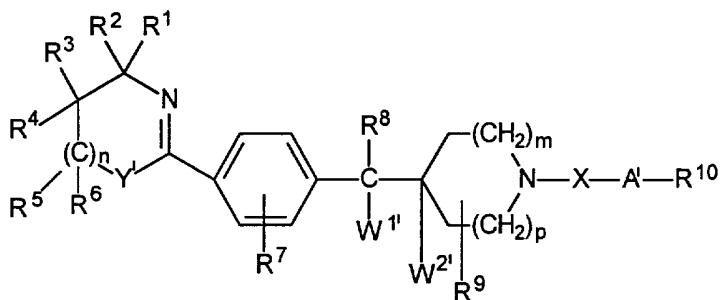
Jestliže Z¹ znamená imidazolidový zbytek, provádějí se reakce výhodně v inertním rozpouštědle, jako je xylen nebo tetrahydrofuran, při teplotách mezi teplotou místnosti a teplotou varu reakční směsi.

Jestliže sloučenina obecného vzorce VI obsahuje hydroxyskupinu, může být reakce obměněna tak, že se použijí dva ekvivalenty sloučeniny obecného vzorce VII a po skončení reakce se esterová skupina, vzniklá z hydroxyskupiny, opět zmýdelní.

Popřípadě prováděné zmýdlení takto vytvořené esterové skupiny se provádí výhodně alkalickou hydrolyzou ve vodném rozpouštědle, např. ve vodě, izopropanolu/vodě, tetrahydrofuranu/vodě nebo dioxanu/vodě, popřípadě za přítomnosti báze alkalického kovu, jako je hydroxid sodný nebo hydroxid draselný, při teplotách mezi 0 a 100 °C.

d) Pro výrobu sloučenin obecného vzorce I, kde n, m, p, X a R⁷ až R⁹ mají dříve definovaný význam, A znamená jednoduchou vazbu nebo přímou nebo rozvětvenou alkylenovou skupinu s 1 až 17 atomy uhlíku, W¹ a W² znamenají vždy atom vodíku a Y znamená atom kyslíku nebo skupinu >NR¹¹, kde R¹¹ má dříve definovaný význam, R¹ až R⁶ s výjimkou alkylthioskupinou substituovaných přímých nebo rozvětvených alkylových skupin s 1 až 4 atomy uhlíku a R¹⁰ s výjimkou popřípadě atomem halogenu substituované thionylové skupiny, mají dříve definovaný význam, kde A může znamenat jednoduchou vazbu, jestliže X znamená sulfonylovou skupinu a R¹⁰ znamená atom vodíku:

Hydrogenací sloučeniny obecného vzorce I'



(I'),

kde

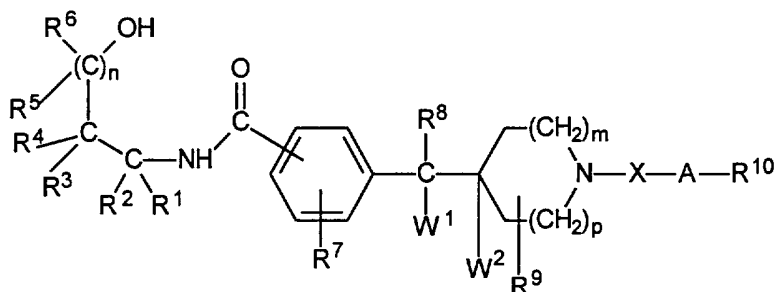
n, m, p, X a R⁷ až R⁹ mají výše definovaný význam, A' znamená jednoduchou vazbu nebo přímou nebo rozvětvenou alkylenovou skupinu s 1 až 17 atomy uhlíku, W^{1'} a W^{2'} společně znamenají vazbu uhlík-uhlík a Y' znamená atom kyslíku nebo skupinu >NR¹¹, kde R¹¹ má dříve definovaný význam, R¹ až R⁶ s výjimkou alkylthioskupinou substituovaných přímých nebo rozvětvených alkylových skupin s 1 až 4 atomy uhlíku a R¹⁰ s výjimkou popřípadě atomem halogenu substituované thienylové skupiny, mají dříve uvedené významy, přičemž A nemůže znamenat jednoduchou vazbu, jestliže X znamená sulfonylovou skupinu a R¹⁰ atom vodíku.

Hydrogenace se provádí ve vhodném rozpouštědle, jako je alkohol, například methanol, ethanol nebo propanol, popřípadě v ethylacetátu, v etheru, například v diethyletheru, tetrahydrofuranu nebo dioxanu, nebo jejich směsích s katalyticky uvolněným vodíkem, např. s vodíkem za přítomnosti hydrogenačního katalyzátoru, jako je Raney-nikl, rhodium, palladium, palladium na uhlí, platina nebo platina na uhlí, a tlaku vodíku od 70 kPa do 3500 kPa, výhodně 350 kPa až 700 kPa, při teplotách mezi 0 a 100 °C, výhodně však při teplotě místnosti.

Při výše uvedené hydrogenaci se může atom halogenu, uvedený ve zbytcích R¹ až R⁶, popřípadě zaměnit atomem vodíku.

e) Pro výrobu sloučenin obecného vzorce I, kde n, m, p, A, X, W¹, W² a R¹ až R¹⁰ mají výše uvedené významy a Y znamená atom kyslíku:

Cyklizují se sloučeniny obecného vzorce VIII



(VIII),

ve kterých

n, m, p, A, X, W¹, W² a R¹ až R¹⁰ mají dříve definovaný význam.

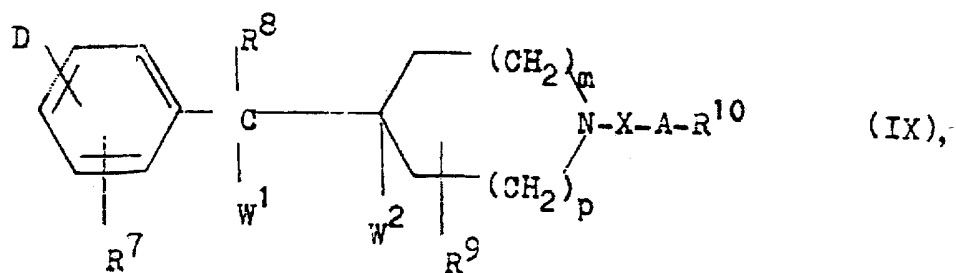
Cyklizace se výhodně provádí ve vhodném rozpouštědle, např. v diethyletheru, tetrahydrofuranu, dioxanu, diethylen glykoldimethyletheru, methylenchloridu, chloroformu, benzenu, toluenu nebo n-hexanu, nebo ve směsi těchto uvedených rozpouštědel za přítomnosti činidla, které odnímá vodu, jako je kombinace dialkylesteru kyselina azodiuhličité a trifenyfosfinu nebo methyl-N-(triethylamoniosulfonyl)karbamátu (Burgessovo činidlo) při teplotě mezi 0 a 150 °C, výhodně při teplotě mezi 0 a 100 °C. Použití Burgessova činidla pro výrobu oxazolinů je popsáno v Tetrahedron Letters 33, 907–910 (1992). Další cyklizační metoda je popsána v Tetrahedron Letters 33, 2807–2810 (1992).

Výše uvedeným způsobem připravené sloučeniny obecného vzorce I lze čistit o sobě známými metodami, např. krystalizací, destilací nebo chromatografií, a izolovat. Mohou se o sobě známými metodami převést na své adiční soli s kyselinami – anorganickými nebo organickými.

Ve sloučeninách podle předloženého vynálezu, majících vzorec I, mohou být podle charakteru zbytků R^1 až R^6 s nimi spojené atomy uhlíku v opticky aktivní formě. Vynález zahrnuje jak čisté izomery, tak také směsi různých izomerů.

Výchozí materiály:

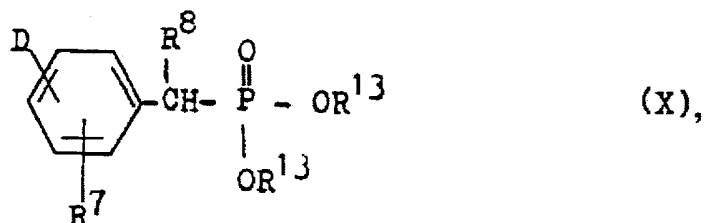
Výchozí materiály obecného vzorce II je možno vyrobit ze sloučenin obecného vzorce IX



kde

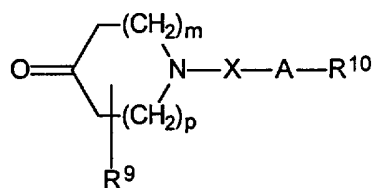
m , p , A , W^1 , W^2 , X a R^7 až R^{10} mají dříve definovaný význam a D představuje kyanoskupinu, reakcí s alkoholy vzorce $R^{12}OH$, kde R^{12} znamená alkylovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, za přítomnosti chlorovodíku.

Sloučeniny vzorce IX, ve kterých D představuje kyano- nebo alkoxykarbonylovou skupinu, jsou připravitelné reakcí fosfonoesterů vzorce X



kde

R^7 a R^8 mají výše uvedený význam, R^{13} představuje alkylovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku a D představuje kyano- nebo alkoxykupinu, s ketony obecného vzorce V



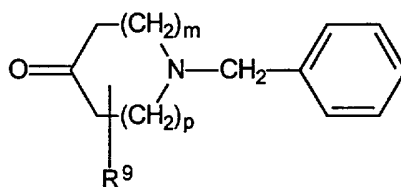
(V),

kde

5

m, p, A, X, R⁹ a R¹⁰ mají již dříve uvedený význam, za přítomnosti bázi, jako je například n-butyllithium, fenyllithium, natriumamid, hydrid sodný nebo lithiumpdiizopropylamid a popřípadě s následující hydrogenací takto získané olefinické dvojné vazby.

- 10 Alternativní metoda pro výrobu sloučenin vzorce IX, kde m, p, A, W¹, W², X a R⁷ až R¹⁰ mají dříve uvedený význam a D znamená alkoxy nebo kyanoskupinu, spočívá v tom, že fosfonoester vzorce X, kde R⁷, R⁸ a R¹³ mají výše uvedený význam a D znamená alkoxy- nebo kyanoskupinu, reaguje s ketony obecného vzorce XI



15

(XI),

kde

- 20 m, p a R⁹ mají výše definovaný význam.

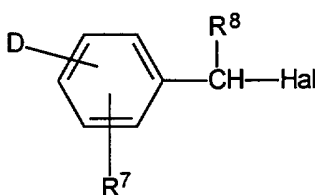
Potom se odstraní benzylový zbytek, například reakcí s 1-chlorethylesterem kyseliny chlor-mravenčí, tak, že se vytvořený urethan odštěpí methanolem a potom se nechá reagovat se

25



- 30 kde A, X a R¹⁰ mají dříve uvedené významy a Z¹ znamená reaktivní odštěpitelnou skupinu, jako např. atom halogenu, výhodně atom chloru, nebo imidazolidovou skupinu. Olefinická dvojná vazba může být potom, je-li to žádoucí, hydrogenována.

Fosfonoestery obecného vzorce X je možno připravit Arbusowovou reakcí z halogenidů vzorce XII



(XII),

kde

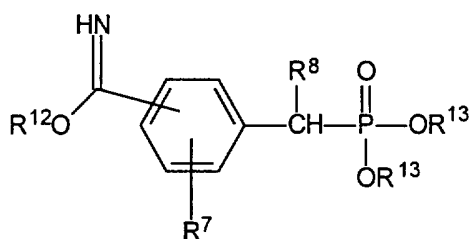
R^7 a R^8 mají dříve definovaný význam, D znamená kyano- nebo alkoxykarbonylovou skupinu a Hal znamená atom halogenu, jako například atom chloru nebo bromu, a trialkylfosfitů vzorce $(R^{13}O)_3P$, kde R^{13} má dříve definovaný význam. Výhodná varianta reakce pro výrobu sloučenin vzorce X, kde R^8 znamená alkylovou skupinu, spočívá v tom, že se nejprve připraví sloučeniny vzorce X, kde R^8 znamená atom vodíku, a tyto se potom nechají reagovat s alkylačním činidlem vzorce R^8-Z^2 , kde R^8 znamená dříve definovaný alkylový zbytek a Z^2 znamená atom halogenu, jako je atom chloru, bromu nebo jodu, nebo sulfonyloxyskupinu.

10

Výchozí sloučeniny obecného vzorce III a XII jsou známé z literatury, popř. je možno je připravit o sobě známými metodami.

Fosfonoestery obecného vzorce IV je možno získat z fosfonoesterů obecného vzorce XIII

15



(XIII),

kde

20

R^7 , R^8 a R^{12} mají dříve definovaný význam a R^{13} znamená alkylovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku,

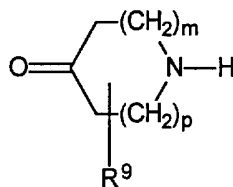
reakcí se sloučeninami obecného vzorce III.

25

Fosfonoestery vzorce XIII se připraví z fosfonoesterů vzorce X, kde D znamená kyanoskupinu, reakcí s alkoholy vzorce $R^{12}OH$, kde R^{12} má dříve definovaný význam, za přítomnosti chlorovodíku.

30

Sloučeniny obecného vzorce V se získají reakcí sloučenin obecného vzorce XIV



(XIV),

35

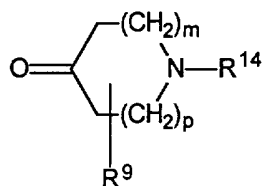
kde

m , p a R^9 mají dříve uvedený význam,

se sloučeninami obecného vzorce VII.

40

Výchozí sloučeniny obecného vzorce VI je možno připravit z fosfonoesterů obecného vzorce IV reakcí se sloučeninami obecného vzorce XV

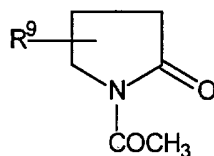


(XV),

5 kde

m, p a R^9 mají výše uvedený význam a R^{14} znamená trifenylmethylovou nebo terc.butyloxy-
 karbonylovou skupinu, za přítomnosti silných bází, jako je n-butyllithium, fenyllithium, amid
 sodný, hydrid sodný nebo lithiumdiizopropylamid, a popřípadě následující katalytickou
 10 hydrogenací vytvořené olefinické dvojné vazby, jakož i odštěpením dříve definovaných zbytků
 R^{14} pomocí kyseliny trifluoroctové, přičemž v případě trifenylmethylové sloučeniny může být
 tato chránicí skupina současně odštěpena hydrolyticky.

Alternativní metoda výroby sloučenin obecného vzorce VI, kde p znamená číslo 0, m číslo 1 a R^8
 15 znamená atom vodíku a n, W^1 , W^2 , Y, R^1 až R^7 jakož i R^9 mají dříve definovaný význam,
 spočívá v tom, že se nejprve sloučenina obecného vzorce XVI

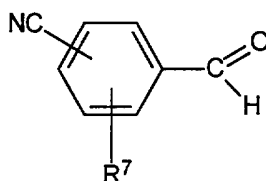


(XVI),

20

ve kterém

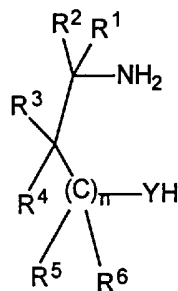
R^9 má dříve definovaný význam, kondenzuje s aldehydem vzorce XVII



25

(XVII),

kde R^7 má dříve definovaný význam, za současného odštěpení N-acetylového zbytku, potom se
 nechá za působení chlorovodíku reagovat s alkoholem vzorce $R^{12}OH$, ve kterém R^{12} představuje
 30 alkylovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, a takto získaný meziprodukt se cyklizuje se
 sloučeninami obecného vzorce III



(III),

ve kterém

5

n, Y a R¹ až R⁶ mají dříve uvedené významy. Potom se amidová skupina redukuje například lithiualuminiumhydridem a je-li to žádoucí, hydrogenuje se olefinická dvojná vazba.

10 Výchozí sloučeniny obecného vzorce VIII je možno vyrobit ze sloučenin obecného vzorce IX, ve kterém m, p, W¹, W², X, A, jakož R⁷ až R¹⁰ mají dříve definované významy a D znamená alkoxykarbonylovou skupinu, zmýdelněním alkoxykarbonylové skupiny a reakcí vzniklé karboxylové kyseliny nejprve s N,N'-karbonyldiimidazolem a potom se sloučeninami vzorce III, ve kterém n a R¹ až R⁶ mají dříve definovaný význam a Y představuje atom kyslíku.

15 Sloučeniny obecného vzorce I vykazují zajímavé biologické vlastnosti. Představují inhibitory biosyntézy cholesterolu, zejména inhibitory enzymu 2,3-epoxysqualen-lanosterol-cyklázy. Vzhledem ke svým biologickým vlastnostem jsou zvláště vhodné k léčbě a profylaxi hyperlipidemií, zejména hypercholesterolemie, hyperlipoproteinemie a hypertriglyceridemie a následkem nich vzniklých aterosklerotických změn cév s jejich následnými onemocněními, jako je
20 koronární srdeční choroba, cerebrální ischemie, Claudicatio intermittens, gangrény a podobně.

Pro léčbu takových onemocnění mohou být sloučeniny obecného vzorce I použity buď samotné k monoterapii nebo v kombinaci s jinými substancemi, které snižují obsah cholesterolu nebo lipidů, přičemž se sloučeniny výhodně mohou zpracovávat jako orální přípravky, popřípadě také
25 do formy čípků jako rektální přípravky. Jako partneři v takové kombinaci přicházejí například v úvahu:

- pryskyřice, které vážou žlučové kyseliny, jako např. Cholestyramin, Cholestipol a podobné,

30 - sloučeniny, které potlačují resorpci cholesterolu, jako např. Sitosterol a Neomycin,

- sloučeniny, které zasahují do biosyntézy cholesterolu, jako např. HMG-CoA. reduktázové inhibitory, jako lovastatin, simvastatin, pravastatin a podobné,

35 - inhibitory squalen-epoxydázy, jako např. NB 598 a analogické sloučeniny, jakož i

- inhibitory squalen-syntetázy, jako například zástupce skupiny izoprenoid-(fosfynylmethyl)-fosfonátů a squalestatin.

40 Jako další možné kombinační partnery je možno ještě uvést skupinu fibrátů, jako clofibrat, bezafibrat, gemfibrozil a jiné, kyselinu nikotinovou, její deriváty a analogy, jako například acipimox, jakož i probucol.

45 Dále jsou sloučeniny obecného vzorce I vhodné k léčení chorob, které souvisejí s nadměrnou buněčnou proliferací. Cholesterol je podstatnou buněčnou součástí a musí být pro buněčnou

proliferaci, to znamená pro dělení buněk, dostupný v dostačujícím množství. Inhibice buněčné proliferace inhibicí biosyntézy cholesterolu je například popsána na příkladu buněk hladkých svalů pomocí inhibitoru HMG-CoA-reduktázy lovastatinu mevinolinového typu, jak byl dříve uveden.

5

Jako příklady chorob, které souvisejí se zvýšenou buněčnou proliferací, je třeba nejprve uvést nádorové choroby. V buněčných kulturách a v pokusech in vivo bylo zjištěno, že pokles sérového cholesterolu nebo zásah do biosyntézy cholesterolu inhibitory HMG-CoA-reduktázy potlačuje růst tumorů (Lancet 339, 1154–1156 /1992/). Sloučeniny vzorce I jsou proto vzhledem k jejich inhibujícím působení na biosyntézu cholesterolu potenciálně vhodné pro léčbu nádorových chorob. Mohou přitom být užívány samotné nebo pro podporu známých léčebných principů.

Dalšími příklady jsou hyperproliferativní kožní onemocnění, jako je například psoriasis, karcinom bazálních buněk, karcinom destičkového epitelu, keratosis a poruchy keratinizace. Používaný výraz „psoriasis“ označuje hyperproliferativní–zánětlivé onemocnění kůže, které mění regulační mechanismus kůže. Zvláště se vytvářejí léze, které obsahují primární a sekundární změny proliferace v epidermis, zánětlivé reakce kůže a expresi regulátorových molekul, jako jsou lymfokiny a zánětové faktory. Psoriatická kůže je morfologicky vyznačena zesíleným usazováním buněk epidermu, ztlustělým epidermem, abnormální keratinizací zánětlivého buněčného infiltrátu ve vrstvě dermu a polymorfonukleární infiltrací leukocytů do epidermu, které podmiňují bazální buněčný cyklus. Dále jsou přítomny hyperkeratotické a parakeratotické buňky. Výraz „keratosis“, „karcinom bazálních buněk“, „karcinom destičkového epitelu“ a „poruchy keratinizace“ se vztahuje na hyperproliferativní choroby kůže, při kterých je regulační mechanismus proliferace a diferenciací kožních buněk přerušen.

Sloučeniny vzorce I jsou účinné jako antagonisté kožní hyperproliferace, tj. jako prostředky, které potlačují hyperproliferaci lidských keratinocytů. Sloučeniny jsou proto vhodné jako prostředky pro léčbu hyperproliferatických kožních onemocnění, jako je psoriasis, karcinomy bazálních buněk, poruchy keratinizace a keratosis. Pro léčbu těchto chorob mohou být sloučeniny vzorce I aplikovány buď orálně nebo topicky, přičemž mohou být použit buď samy ve formě monoterapie, nebo v kombinaci se známými účinnými látkami.

Dále je možno uvést chirurgické zásahy, jako PTCA (perkutánní transluminální koronární angioplastie) nebo bypass-operace, řešící hyperproliferativní cévní choroby, jako je stenóza a cévní uzávěra, které jsou způsobeny proliferací buněk hladkých svalů. Jak bylo uvedeno dříve, je možno tuto buněčnou proliferaci jak známo potlačit HMG-CoA. reduktázovými inhibitory mevinolinového typu, jako je lovastatin. Vzhledem k jejich inhibičnímu působení na biosyntézu cholesterolu jsou také tyto sloučeniny obecného vzorce I vhodné k léčbě a profylaxi těchto chorob, přičemž se používají buď samotné nebo v kombinaci se známými účinnými látkami, jako je např. intravenózně aplikovaný heparin, výhodně se uvedené sloučeniny aplikují orálně.

Další možností použití sloučenin obecného vzorce I podle vynálezu je profylaxe a léčba žlučových kamenů. Tvorba žlučových kamenů se vysvětluje tak, že koncentrace cholesterolu ve žluči překračuje maximální rozpustnost cholesterolu v kapalné žlučnici, čímž dochází k vylučování cholesterolu ve formě žlučových kamenů. Látky, snižující lipidy ze skupiny fibrátů, vedou ke zvýšenému vylučování neutrálních steroidů žlučí a zvyšují sklon ke tvorbě žlučových kamenů.

Oproti tomu nevedou látky, potlačující biosyntézu cholesterolu, jako lovastatin nebo pravastatin, ke zvýšené tvorbě žlučových kamenů, naopak mohou působit redukcí koncentrace cholesterolu ve žluči a tím snižovat takzvaný lithogenní index, měřítko pravděpodobnosti tvorby žlučových kamenů. Toto je popsáno v Gut 31, 348–350 /1990/ jakož i v Z.Gastroenterol. 29, 242–245 /1991/.

V Gastroenterology 102, č. 4, č. 2, A 319 /1992/ je popsána účinnost lovastatinu na rozpuštění žlučových kamenů, zvláště v kombinaci s kyselinou ursodeoxycholovou. Vzhledem ke své účinnosti jsou sloučeniny obecného vzorce I proto také vhodné pro profylaxi a léčbu žlučových kamenů. Mohou být používány buď samotné nebo v kombinaci se známými terapiemi, jako je například léčba kyselinou ursodeoxycholovou nebo vlnová lithotripsie, výhodně formou orální aplikace.

Konečně jsou sloučeniny obecného vzorce I vhodné k terapii infekcí, způsobených patogenními plísněmi, jako je např. *Candida albicans*, *Aspergillus niger*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Penicillium* sp., *Cladosporium* sp., a jiné. Jak již bylo uvedeno, není konečným produktem biosyntézy sterolů v organismu plísní cholesterol, ale pro integritu a funkci plísňových membrán podstatný ergosterol. Inhibice biosyntézy ergosterolu vede proto k poruchám růstu a popřípadě k uhynutí plísňových organismů.

Pro ošetření mykóz mohou být sloučeniny obecného vzorce I aplikovány buď orálně nebo topicky. Mohou přitom být použity buď samotné nebo v kombinaci se známými antimykoticky účinnými látkami, zvláště s takovými, které zasahují do jiných stupňů biosyntézy sterolů, jako jsou například látky, potlačující squalen-epoxidázu – terbinafin a naftifin, nebo inhibitory lanosterol – 14X – demethylázy azolového typu, jako je například ketoconazol a fluconazol.

Další možnost použití sloučenin obecného vzorce I se týká použití při chovu drůbeže. Pokles obsahu cholesterolu ve vejcích použitím HMG-CoA-reduktázových inhibitorů lovastatinu na nosnice je popsán (FASEB Journal 4, A 533, Abstracts 1543 /1990/). Výroba vajec chudých na cholesterol je středem zájmu, protože zatížení těla cholesterolem vejci se sníženým obsahem cholesterolu bez změny výživy je takto možno snížit. Vzhledem k jejich inhibičnímu působení na biosyntézu cholesterolu mohou sloučeniny obecného vzorce I nalézt také použití při pěstování drůbeže pro výrobu vajec chudých na cholesterol, přičemž se substance výhodně užívají jako přísady ke krmivu.

Biologická účinnost sloučenin obecného vzorce I byla stanovena následujícími metodami:

I. Měření potlačení vestavby ^{14}C -acetátu do digitoninem srážitelných steroidů:

Metoda:

Lidské jaterní buňky (HEP-G2) se po třídenní kultivaci stimulují 16 hodin v médiu prostém cholesterolu. Testované substance (rozpuštěné v dimethylsulfoxidu, konečná koncentrace 0,1 %) se přidávají během této stimulační fáze. Potom se po přidávku 200 $\mu\text{mol/l}$ $2\text{-}^{14}\text{C}$ -acetátu provádí další inkubace pro dvě hodiny při 37 °C v termostatu.

Po oddělení buněk a zmýdelnění sterolesteru se po extrakci sterol vysráží digitoninem. ^{14}C -acetát, zabudovaný do digitoninem vysráženého sterolu, se stanoví scintilačním měřením.

Měření potlačovací účinnosti se provádí při testovaných koncentracích 10^{-7} mol/l a 10^{-8} mol/l. Například byly získány výsledky testů následujících sloučenin A až AG obecného vzorce I při následujících testovaných koncentracích:

A = 1-(4-chlorbenzoyl)-4-/4-(2-oxazolin-2-yl)-benzyliden/piperidin,

B = 1-(4-chlorbenzoyl)-4-(4-(4,5-dihydro-6H-oxazin-2-yl)-benzyliden)piperidin,

C = 4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyliden/-1-(4-trifluormethylbenzoyl)piperidin,

- D = 1-(4-chlor-3-methylbenzoyl)-4-/4-(2-oxazolin-2-yl)-benzyliden/piperidin,
- E = 1-(4-fluorbenzoyl)-4-/4-(2-oxazolin-2-yl)-benzyliden/piperidin,
- 5 F = 1-(5-chlor-2-thienoyl)-4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyliden/piperidin,
- G = 1-cyklohexankarbonyl-4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyliden/piperidin,
- H = 4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyl/-1-(4-trifluormethylbenzoyl)piperidin,
- 10 I = 1-(4-chlorbenzoyl)-4-/4-(2-oxazolin-2-yl)-benzyl/piperidin,
- K = 1-(4-chlorbenzoyl)-3-/4-(2-oxazolin-2-yl)-benzyliden/pyrrolidin,
- 15 L = 1-(4-chlorbenzoyl)-4-/2-fluor-4-(2-oxazolin-2-yl)-benzyliden/piperidin,
- K = 1-(4-chlorbenzoyl)-3-/4-(2-oxazolin-2-yl)-benzyliden/pyrrolidin,
- L = 1-(4-chlorbenzoyl)-4-/2-fluor-4-(2-oxazolin-2-yl)-benzyliden/piperidin,
- 20 M = 1-(4-chlorbenzoyl)-4-/3-methyl-4-(2-oxazolin-2-yl)-benzyliden/piperidin,
- N = 1-(4-chlorbenzoylsulfonyl)-4-/4-(2-oxazolin-2-yl)-benzyliden/piperidin,
- 25 O = 1-(4-chlorbenzoylsulfonyl)-4-/4-(2-imidazolin-2-yl)-benzyliden/piperidin,
- P = 1-(4-chlorbenzoyl)-4-/4-(2-thiazolin-2-yl)benzyl/piperidin,
- Q = 1-(4-chlorbenzoyl)-4-/4-(S-5-methyl-2-oxazolin-2-yl)-benzyliden/piperidin,
- 30 R = 1-(4-chlorbenzoyl)-4-/4-(R-4-methyl-2-oxazolin-2-yl)-benzyliden/piperidin,
- S = 1-(4-chlorbenzoyl)-4-/4-(5-fenyl-2-oxazolin-2-yl)-benzyliden/piperidin,
- 35 T = 1-(4-chlorbenzoyl)-4-/4-(5-diethylaminomethyl-2-oxazolin-2-yl)benzyliden/piperidin,
- U = 1-(4-chlorbenzoyl)-4-/4-(4-hydroxymethyl-2-oxazolin-2-yl)benzyliden/piperidin,
- V = 4-/4-(S-4-benzyl-2-oxazolin-2-yl)benzyliden/-1-(4-chlorbenzoyl)piperidin,
- 40 W = 1-(4-chlorbenzoyl)-4-/4-(2-oxazolin-2-yl)- α -methylbenzyliden/piperidin,
- X = 1-(5-chlor-2-thienoyl)-4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyliden/piperidin,
- 45 Y = 1-(4-kyanobenzoyl)-4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyliden/piperidin,
- Z = 4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyliden/-1-(pentafluorbenzoyl)piperidin,
- AA = 1-benzoyl-4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyliden/piperidin,
- 50 AB = 1-(4-terc.butylbenzoyl)-4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyliden/piperidin,
- AC = 1-(4-methoxybenzoyl)-4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyliden/piperidin,

AD = 1-(4-brombenzoyl)-4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyliden/piperidin,

AE = 1-(4-nitrobenzoyl)-4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyliden/piperidin,

AE = 1-(4-nitrobenzoyl)-4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyliden/piperidin,

AF = 1-(4-chlorfenylacetyl)-4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyliden/piperidin,

AG = 1-(1-naftylkarbonyl)-4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyliden/piperidin.

Hodnoty v procentech, vyjadřující, jak výše uvedené sloučeniny potlačují zabudování ^{14}C -acetátu, jsou uvedeny v následující tabulce:

Mol/l	10^{-7}	10^{-8}
A	-81	-58
B	-77	-51
C	-90	-74
D	-88	-55
E	-81	-36
F	-84	-55
G	-80	-45
H	-86	-62
I	-89	-75
K	-90	-56
L	-83	-52
M	-76	-32
A	-86	-63
O	-45	- 1
P	-14	- 5
Q	-89	-44
R	-88	-57
S	-24	0
T	-57	-29
U	-60	-21
V	-29	-15
W	-77	-35
X	-84	-35
Y	-74	-51
Z	-45	- 8
AA	-70	-25
AB	-18	- 6
AC	-25	-16
AD	-85	-44
AE	-71	-22
AF	-63	-22
AG	-67	-30

Jak bylo uvedeno dříve, jsou v literatuře popsány jednotlivé inhibitory enzymu 2,3-epoxy-squalen-lanosterolcyklázy, které se však velmi liší strukturně od sloučenin obecného vzorce I podle předloženého vynálezu. Sloučeniny podle vynálezu nejbližší strukturně podobné sloučeninám obecného vzorce I, jsou popsány v EP 0468457 A1. Pro porovnání byl proto příklad 1 z této publikace zkoušen výše uvedenou metodou v koncentracích 10^{-5} mol/l a 10^{-6} mol/l. Byla

přítom vykázána hodnota potlačení 41 %, popř. 13 %, a tyto sloučeniny jsou v porovnání se sloučeninami obecného vzorce I výrazně horší.

II. Měření účinnosti in vivo na krysách po orálním podání.

5

Inhibice enzymu 2,3-epoxysqualen-lanosterol-cyklázy působí zvýšení hladiny 2,3-epoxy-squalenu v játrech a plazmě. Množství vytvořeného 2,3-epoxysqualenu slouží proto jako přímé měřítko pro účinnou sílu na zvířeti. Stanovení se provede podle následující metody:

10

Samci krys Wistar (160 až 190 g tělesné hmotnosti) obdrželi polykací sondou zkoušenou substanci v 1,5% vodné methylcelulóze. 5 hodin po aplikaci se krev odebere retroorbitálně z venenplexus. Plazma se zpracuje metodou podle Bligha a Dyera (Canad. J. Biochem. Physiol. 37, 912 /1950/), přečistí se přes sloupec a potom se analyzuje pomocí HPLC. Získané píky se identifikují pomocí standardů a kvantifikují se. Jako vnitřní standard slouží přezkoušení

15

reprodukovatelnosti výsledků.

Pokusy se provádějí s koncentracemi 0,1, popř. 1,0 mg/kg. V následující tabulce jsou shrnuty výsledky výše uvedených substancí A až M:

20

Koncentrace 2,3-epoxysqualenu (μg/ml) v plazmě (krysy)

mg/kg	0,1	1,0
A	0,71	3,75
B	0,46	3,14
C	0,91	5,90
D	0,78	3,35
E	0,67	6,09
F	0,00	2,00
G	0,36	0,31
H	1,70	9,15
I	3,41	8,41
K	0,0	4,14
L	0,44	6,46
M	0,78	6,53

U kontrolních zvířat nebylo za pokusných podmínek dosaženo měřitelné hladiny 2,3-epoxy-squalenu.

25

U žádného z inhibitorů enzymu 2,3-epoxysqualen-lanosterol-cyklázy, popsáných v literatuře, nebyla až dosud popsána inhibice biosyntézy cholesterolu.

III. Snížení lipidů u normolipemických zlatých křečků

30

Samci zlatých křečků se krmí ad lib. po 12 dnů dietou pro křečky prostou cholesterolu. Na konci pokusu se stanoví celkový cholesterol, HDL-frakce a frakce VLDL+LDL standardními metodami, přičemž pro porovnání je proveden stejný pokus s kontrolní skupinou, krmenou bez testované substance.

35

Bylo zkoušeno působení výše uvedené substance A na snížení lipidů. Výsledek je uveden v následující tabulce.

Koncentrace	celkový cholesterol	VLDL+LDL	HDL
0,01 %	-19,8 %	-25,0 %	-12,4 %
0,03 %	-26,3 %	-31,2 %	-17,5 %
0,10 %	-25,8 %	-36,6 %	-13,9 %

IV. Stanovení lithogenního indexu na normolipemických zlatých křečkách

- 5 Lithogenní index je měřítkem pro sklon ke tvorbě žlučových kamenů a je definován jako poměr maximální rovnovážné rozpustnosti cholesterolu při uvedené koncentraci kyseliny žlučové a fosfolipidů a aktuální koncentraci cholesterolu v mol.%. Stanoví se podle metody Carey a Smalla, popsané v J. Clin. Investig. 61, 998–1026 (1978). Čím vyšší je lithogenní index, tím vyšší je pravděpodobnost tvorby žlučových kamenů. Stanovení lithogenního indexu bylo
10 provedeno následovně:

- Samci zlatých křečků se 20 dnů krmí ad lib. dietou pro křečky prostou cholesterolu. Testované substance se přimísí do potravy v koncentraci 0,01 až 0,1 %. Na konci doby pokusu se stanoví
15 celkový cholesterol v krvi, HDL–frakce i VLDL+LDL–frakce a ve žluči žlučové kyseliny cholesterol i fosfolipidy standardními metodami.

Testována byla dříve uvedená sloučenina A. Byl stanoven procentický úbytek lithogenního indexu podle kontroly. Výsledek je uveden v následující tabulce.

Koncentrace	lithogenní index
0,01 %	-24 %
0,03 %	-10 % (n.s.)
0,1 %	-28 %

20

n.s. = bezvýznamný

V. Potlačení buněčné proliferace

- 25 Normální lidské epidermální keratinocyty (NHEK) se kultivují v keratinocytovém růstovém médiu (Gibco) ve zvlhčené atmosféře, obsahující 5 % CO₂. Buňky ze třetího pasážování se vysejí v hustotě 12 000 buněk/ml.

- Po 24 hodinách se přidá do média testovaná substance a stanoví se počet buněk po dalších
30 48 hodinách. Výsledky se vypočtou vztaheno ke kontrole a jsou vyjádřeny jako procentuální pokles počtu buněk.

- Zkoušena byla proliferaci potlačující účinnost výše uvedené sloučeniny A ve srovnání se
35 simvastatinem v koncentracích 10⁻⁶ až 10⁻¹⁰ mol/l.

Výsledky jsou uvedeny v následující tabulce:

	10 ⁻⁶	10 ⁻⁷	10 ⁻⁸	10 ⁻⁹	10 ⁻¹⁰
A	-72 %	-73 %	-70 %	-48 %	-16
simvastatin	-68 %	-51 %	-20 %	-21 %	- 7

VI. Stanovení fungistatické účinnosti

5 Fungistatická účinnost se stanoví testem v sériovém ředění (mikrotitrtest). Jako živné médium slouží Sabouraudbujon. Inokulum obsahuje asi 10^4 až 10^5 KBE/ml (KBE = kolonie tvořící jednotky), doba pomnožování trvá 2 až 4 dny při 26 °C.

Stanoví se minimální potlačující koncentrace (MHK) tj. nejnižší koncentrace, která zaručeně již neumožní růst, jakož i nejnižší koncentrace, při které ve srovnání s kontrolou dochází ke snížení růstu testovaných zárodků.

10

Zkoušena byla dříve uvedená sloučenina I. Výsledky jsou shrnuty v následující tabulce:

	MHK μg/ml	potlačení růstu μg/ml
Candida albicans ATCC 10231	128	64
Rhodotorula rubra 49	128	32
Sacc. carlsbergensis ATCC 9080	128	64
Aspergillus niger ATCC 16404	>1024	128
Trichophyton mentagrophytes ATCC 9129	512	
Penicillium notatum CBS 19746	128	64

15 Sloučeniny A až I se ukazují při kurativním dávkování jako netoxické. Například sloučeniny A, H a I po orální aplikaci 100 mg/kg jednou denně po 4 dny nevykazují u myši žádné toxické účinky.

20 Pro farmaceutické použití je možno sloučeniny obecného vzorce I zpracovat běžnými způsoby do obvyklých forem farmaceutických příkladů pro orální, rektální a topické podání.

Přípravky pro orální podání zahrnují například tablety, dražé a kapsle, pro rektální podání přicházejí výhodně v úvahu čípky. Denní dávka činí mezi 1 a 1200 mg pro člověka s tělesnou hmotností 60 kg, výhodně však je denní dávka od 5 do 100 mg pro člověka s tělesnou hmotností 60 kg. Denní dávka je výhodně rozdělena do 1 až 3 jednotlivých dávek.

25 Při topickém podání mohou být sloučeniny zpracovány do přípravků, které obsahují asi 1 až 1000 mg, zejména 10 až 300 mg účinné látky na den. Denní dávka výhodně je rozdělena do 1 až 3 jednotlivých dávek.

30 Topické přípravky zahrnují gely, krémy, lotiony, masti, pudry, aerosoly a jiné přípravky, používané pro léčbu kůže. Účinné množství pro topické použití činí 1 až 50 mg na gram přípravku, výhodně však 5 až 20 mg na gram přípravku. Vedle použití na kůži mohou topické přípravky podle předloženého vynálezu být také použity při ošetřování sliznic, které jsou

přístupné topickému ošetření. Například mohou být topické přípravky nanесeny na sliznice úst, spodního kolonu a jiné.

- 5 K použití v drůbežářství pro výrobu vajec chudých na cholesterol se účinné látky obecného vzorce I podávají zvířatům obvyklými metodami jako přísady k potravě. Koncentrace účinné látky v hotovém krmivu činí obvykle 0,01 až 1 %, výhodně však 0,05 až 0,5 %.

Účinné látky mohou být jako takové přidávány do krmiva. Získá se tak krmivo podle vynálezu pro nosnice, obsahující vedle účinné látky a popřípadě vedle běžné směsi vitamin–minerály například kukuřičnou, sojovou moučku, masovou moučku, krmný tuk a sojový olej. K takovému krmivu se přimísí některá z dříve uvedených sloučenin obecného vzorce I jako účinná látka v koncentraci 0,01 až 1 %, výhodně 0,5 až 0,5 %.

15 Následující příklady slouží k bližšímu vysvětlení vynálezu. Uvedené R_F–hodnoty byly stanoveny na hotových destičkách firmy E. Merck. Darmstadt, a sice na

- a) oxidu hlinitém F–254 (typ E),
b) silikagelu 60 F–254.

20

Příklady provedení vynálezu

Příklady výroby výchozích materiálů:

25

Příklad A

Diethylester kyseliny 4–kyano–benzylfosfonové

- 30 98 g 4–(Brommethyl)benzonitrilu a 300 ml triethylfosfitu se zahřeje na 140 °C až k začátku reakce. Potom se zahřívá ještě dvě hodiny na lázni o teplotě 150 až 160 °C k refluxu, vytvořený ethylbromid se oddestiluje. Zahřívá se ještě další hodinu na 150 °C a potom se oddestiluje triethylfosfit ve vakuu. Zbytek se smísí v ledové lázni se 250 ml cyklohexanu, vytvořené krystaly se odsají a promyjí se 150 ml cyklohexanu. Získá se 125,6 g (99,2 % teorie) titulu sloučeniny s teplotou tání 41,5 až 43 °C.

35

Stejným způsobem se získá

- a) Diethylester kyseliny 3–kyano–benzylfosfonové
40 ze 3–(brommethyl)benzonitrilu a triethylfosfitu.
Bezbarvý olej.
- b) Diethylester kyseliny 4–methoxykarbonyl–3–methylbenzylfosfonové
ze 4–methoxykarbonyl–3–methyl–benzylbromidu (J. med. Chem. 33, 2437–2451 /1990/)
45 a triethylfosfitu.
Bezbarvý olej.
- c) Diethylester kyseliny 2–fluor–4–methoxykarbonyl–benzylfosfonové
ze 2–fluor–4–methoxykarbonyl–benzylbromidu (vyroben z methylesteru kyseliny 3–fluor–
50 4–methyl–benzoové a bromu za přítomnosti benzoylperoxidu v tetrachlormethanu za
ozařování 1000 wattovou wolframovou lampou) a triethylfosfitu.
Bezbarvý olej.

- d) Diethylester 2-brom-4-methoxykarbonyl-benzylfosfonové kyseliny ze 2-brom-4-methoxykarbonylbenzylbromidu (vyroben z methylesteru kyseliny 3-brom-4-methyl-benzoové a bromu za přítomnosti benzoylperoxidu v tetrachlormethanu za ozařování 1000 wattovou wolframovou lampou) a triethylfosfitu.
Bezbarvý olej.
- e) Diethylester kyseliny 2-methoxy-4-methoxykarbonyl-benzylfosfonové ze 2-methoxy-4-methyl-benzylbromidu (vyroben z methylesteru kyseliny 2-methoxy-4-methyl-benzoové a bromu za přítomnosti benzoylperoxidu v tetrachlormethanu za ozařování 1000 wattovou wolframovou lampou) a triethylfosfitu.
Bezbarvý olej.

Příklad B

Diethylester kyseliny 1-(4-kyanofenyl)ethylfosfonové

K roztoku 7,5 g diethylesteru kyseliny 4-kyanobenzylfosfonové v 60 ml tetrahydrofuranu se při -50 °C za míchání přikape 18,7 ml 1,6 M roztoku n-butyllithia v n-hexanu, potom se 25 minut míchá při -40 °C a pak se při -40 °C přikape 4,7 g methyljodidu ve 20 ml tetrahydrofuranu. Po míchání se přes noc při teplotě místnosti se směs odpaří, vyjme do ethylacetátu, promyje se vodou, organická fáze se suší a odpaří. Po čištění sloupcovou chromatografií na silikagelu (petrolether/2-propanol = 6:1 až 2:1, obj.:obj.) se získá 5,7 g titulní sloučeniny ve formě bezbarvého oleje.

R_f-hodnota: 0,52 (silikagel, petrolether/2-propanol = 3:1, obj.:obj.).

Příklad C

N-(4-Chlorbenzoyl)-4-piperidon

K suspenzi 80,6 g práškovitého 4-piperidon-hydrochloridhydrátu v 1 l tetrahydrofuranu se za míchání postupně přidá 87,5 g 4-chlorbenzoylchloridu a na 5 °C ochlazený roztok 276 g uhličitanu draselného v 552 ml vody. Míchá se dále 45 minut při teplotě místnosti. Potom se organická fáze oddělí, vodná fáze se ještě dvakrát extrahuje ethylacetátem, organická fáze se spojí, suší a odpaří. Zbytek se rozpustí v ethylacetátu a smísí s petroletherem. Získá se 88,6 g titulní sloučeniny s teplotou tání 61 až 63 °C.

Stejným způsobem se připraví:

- a) N-(4-Chlorbenzylsulfonyl)-4-piperidon
ze 4-piperidon-hydrochloridhydrátu a 4-chlorbenzylsulfochloridu,
teplota tání 158 až 160 °C.
- b) N-(4-Methylbenzoyl)-4-piperidon
ze 4-methylbenzoylchloridu a 4-piperidon-hydrochloridhydrátu.
Bezbarvá pryskyřice.
- c) N-(4-Dihydrocinnamoyl)-4-piperidon
z chloridu kyseliny 4-dihydroskořicové a 4-piperidon-hydrochlorid hydrátu.
Bezbarvé krystaly.

- d) N-(4-Chlorcinnamoyl)-4-piperidon
ze chloridu kyseliny 4-chlorskořicové a 4-piperidon-hydrochlorid hydrátu.
Bezbarvá pryskyřice.
- 5 e) N-Hexanoyl-4-piperidon
z chloridu kyseliny hexanové a 4-piperidon-hydrochlorid-hydrátu.
Bezbarvý olej.
- f) N-Pivaloyl-4-piperidon
10 z pivaloylchloridu a 4-piperidon-hydrochlorid-hydrátu.
Bezbarvé krystaly.
- g) N-Cyklohexankarbonyl-4-piperidon
15 z chloridu kyseliny cyklohexankarboxylové a 4-piperidon-hydrochlorid hydrátu.
Bezbarvé krystaly.

Příklad D

20 1-(4-Chlorbenzoyl)-4-(4-kyano-benzyliden)piperidin

K roztoku lithiumdiizopropylamidu, vyrobenému ze 3,34 g diizopropylaminu ve 20 ml tetrahydrofuranu a 19 ml 1,6M roztoku n-butyllithia v n-hexanu se při -50 °C přikape 7,6 g 4-kyano-benzylfosfonové kyseliny jako diethylesteru v 50 ml tetrahydrofuranu. Po 20minutovém
25 míchání při této teplotě se přikape roztok 7,13 g N-(4-chlorbenzoyl)-4-piperidonu. Ponechá se ohřát na teplotu místnosti, po dalších dvou hodinách se nalije na led a extrahuje se ethylacetátem. Organická fáze se suší a odpaří. Po rekrystalizaci z ethylacetátu se získá 7,6 g titulní sloučeniny o t.t. 134 až 135,5 °C.

30 Stejným způsobem se získá:

- a) 1-(4-Chlorbenzoyl)-4-(3-kyano-benzyliden)-piperidin z diethylesteru kyseliny 3-kyano-benzylfosfonové a N-(4-chlorbenzoyl)-4-piperidonu.
Bezbarvá pěna.
- 35 b) 1-(4-Chlorbenzensulfonyl)-4-(4-kyano-benzyliden)piperidin
z diethylesteru kyseliny 4-kyano-benzylfosfonové a N-(4-chlorbenzensulfonyl)-4-piperidonu.
Teplota tání: 129 až 130 °C.
- 40 c) 1-(4-Chlorbenzoyl)-4-(4-kyano- α -methyl-benzyliden)piperidin
z diethylesteru kyseliny (1-(4-kyanofenyl)ethylfosfonové a N-(4-chlorbenzoyl)-4-piperidonu.
Teplota tání: 134 °C.
- 45 d) 1-Benzyl-3-(4-kyano-benzyliden)piperidin z diethylesteru kyseliny 4-kyano-benzylfosfonové a N-benzyl-3-piperidonu.
Teplota tání 113 °C.
- 50 e) 1-(4-Chlorbenzoyl)-4-(4-methoxykarbonyl-3-methylbenzyliden)piperidin
z diethylesteru kyseliny 4-methoxykarbonyl-3-methylbenzylfosfonové a N-(4-chlorbenzoyl)-4-piperidonu.
Teplota tání: 142 až 144 °C.

f) 1-(4-Chlorbenzoyl)-4-(2-fluor-4-methoxykarbonylbenzyliden)piperidin
z diethylesteru kyseliny 2-fluor-4-methoxykarbonylbenzylfosfonové a N-(4-chlorbenzoyl)-
4-piperidonu.

5 Teplota tání: 110 až 112 °C.

g) 4-(2-Brom-4-methoxykarbonyl-benzyliden)-1-(4-chlorbenzoyl)piperidin
z diethylesteru kyseliny 2-brom-4-methoxykarbonyl-benzylfosfonové a N-(4-chlorbenzo-
yl)-4-piperidonu,

10 Teplota tání 140 až 142 °C.

h) 1-(4-Chlorbenzoyl)-4-(2-methoxy-4-methoxykarbonyl-benzyliden)piperidin
z diethylesteru kyseliny 2-methoxy-4-methoxykarbonylbenzylfosfonové a N-(4-chlor-
benzoyl)-4-piperidonu.

15 Bezbarvý olej.

Příklad E

20 1-(4-Chlorbenzoyl)-3-(4-kyano-benzyliden)piperidin

Ke 2,9 g 1-benzyl-3-(4-kyano-benzyliden)piperidinu ve 20 ml methylenchloridu se přikape
1,8 g 1-chlorethylesteru kyseliny chlormravenčí v 5 ml methylenchloridu při 0 °C a 30 minut se
míchá při 0 °C. Po 20 minutách při teplotě místnosti se odpaří, zbytek se vyjme do 20 ml
25 methanolu a 30 minut se zahřívá na teplotu refluxu. Reakční roztok se odpaří, zbytek se rozetře
se 100 ml ethylesteru kyseliny octové a odsaje. Získá se 1,9 g 3-(4-kyanobenzyliden)piperidin-
hydrochloridu jako bezbarvého prášku.

Tento produkt spolu s 2,1 g triethylaminu se rozpustí v 15 ml methylenchloridu a přikape se
30 1,75 g 4-chlorbenzoylchloridu v 5 ml methylenchloridu při teplotě místnosti. Po 30 minutách se
při teplotě místnosti přidá 100 ml methylenchloridu, dvakrát se vytřepe vodou, suší bezvodým
síranem hořečnatým, odpaří a přečistí sloupcovou chromatografií (silikagel, ethylacetát). Získá
se 1,8 g titulní sloučeniny ve formě bezbarvých krystalů, t.t. >210 °C.

35

Příklad F

1-(4-Chlorbenzoyl)-4-(4-kyanobenzoyl)-piperidin

40 8,4 g 1-(4-chlorbenzoyl)-4-(4-kyano-benzyliden)piperidinu se hydrogenuje ve 400 ml toluenu
za přídavku 2 g palladia-Mohr 15 minut při teplotě místnosti (0,5 MPa). Po přídavku 1 g
palladia-Mohr se hydrogenuje další 2,5 hodiny, ještě jednou se přidá 1 g katalyzátoru a ještě se
dále hydrogenuje jednu hodinu. Získá se 7,9 g (93,3 % teorie) titulní sloučeniny ve formě
bezbarvého prášku o t.t. 137 až 139 °C.

45

Příklad G

1-(4-Chlorbenzoyl)-4-(4-ethoxyimidoyl-benzyliden)piperidin-hydrochlorid

50

Do suspenze 10,8 g 1-(4-chlorbenzoyl)-4-(4-kyanobenzyliden)piperidinu v 70 ml bezvodého
ethanolu se za chlazení ledem zavádí 40,7 g chlorovodíku. Po 16 hodinách míchání při teplotě
místnosti se rozpouštědlo odpaří při teplotě lázně 30 °C, zbytek se znovu rozpustí ve 35 ml

ethanolu a potom se opět odpaří. Zbytek se rozetře s ethylacetátem. Získá se 13,2 g titulní sloučeniny ve formě bezbarvého prášku.

Stejným způsobem se získá

- 5 a) 1-(4-chlorbenzoyl)-4-(3-methoxyimidoyl-benzyliden)piperidin-hydrochlorid
z 1-(4-chlorbenzoyl)-4-(3-kyano-benzyliden)piperidinu a methanolu.
Bezbarvá pryskyřice.
- 10 b) 1-(4-Chlorbenzensulfonyl)-4-(4-methoxyimidoyl-benzyliden)piperidin-hydrochlorid,
z 1-(4-chlorbenzensulfonyl)-4-(4-kyano-benzyliden)piperidinu a methanolu.
Bezbarvá pryskyřice.
- 15 c) 1-(4-chlorbenzoyl)-4-(4-ethoxyimidoyl- α -methyl-benzyliden)piperidin-hydrochlorid
z 1-(4-chlorbenzoyl)-4-(4-kyano- α -methyl-benzyliden)piperidinu a ethanolu.
Bezbarvá pěna.
- d) 1-(4-chlorbenzoyl)-3-(4-ethoxyimidoyl-benzyliden)piperidin-hydrochlorid
z 1-(4-chlorbenzoyl)-3-(4-kyano-benzyliden)piperidinu.
20 Bezbarvé krystaly.
- e) 1-(4-Chlorbenzoyl)-4-(4-ethoxyimidoyl-benzyl)piperidin-hydrochlorid
z 1-(4-chlorbenzoyl)-4-(4-kyano-benzyl)piperidinu,
teplota tání 236 °C.

25

Příklad H

Diethylester kyseliny-4-ethoxyimidoyl-benzylfosfonové-hydrochlorid

30

5,6 g diethylesteru kyseliny 4-kyano-benzylfosfonové a 24 g chlorovodíku ve 35 ml bezvodého ethanolu se míchá 17 hodin při teplotě místnosti. Potom se reakční směs odpaří a zbytek se vždy po přidavku ethanolu ještě dvakrát odpaří dosucha. Získané bezbarvé krystaly se použijí bez

35

Příklad I

Diethylester 4-(2-oxazolin-2-yl)benzylfosfonové kyseliny

40

Produkt získaný podle příkladu H se rozpustí v 50 ml ethanolu. Po přidavku 1,8 g ethanolaminu a 4,1 g triethylaminu se reakční roztok dvě hodiny zahřívá pod refluxem, potom se odpaří při 50 °C a zbytek se rozpustí ve 100 ml ethylesteru kyseliny octové. Roztok se třikrát promyje vodou, suší a odpaří. Získá se 4,2 g titulní sloučeniny o teplotě tání 65 °C.

45

Příklad K

4-/4-(2-Oxazolin-2-yl)benzyliden/-1-tritylpiperidin

50

Ke 2,97 g diethylesteru 4-(2-oxazolin-2-yl)benzylfosfonové kyseliny se při -60 °C přikape nejprve 6,25 ml 1,6M roztoku n-butyllithia v hexanu a po 20 minutách 3,4 g N-trityl-4-piperidonu (vyroben z hydrochloridhydrátu 4-piperidonu a tritylchloridu) ve 20 ml tetrahydro-

furanu. Míchá se 25 minut při -60 °C. Potom se reakční roztok nechá ohřát na teplotu místnosti a míchá se další 1,5 hodiny při této teplotě. Potom se reakční roztok vmíchá do 150 ml ledové vody, třikrát se extrahuje 150 ml ethylacetátu, organická fáze se suší a odpaří. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu (petrolether/ethylacetát = 1:1, obj.:obj.). Získá se 1,7 g
5 titulní sloučeniny o teplotě tání 110 až 115 °C.

Analogicky se připraví:

- a) 4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyliden/-1-trityl-hexahydroazepin
10 z diethylesteru kyseliny 4-(2-oxazolin-2-yl)benzylfosfonové a 1-trityl-hexahydroazepin-4-onu (vyroben z hexahydroazepin-4-onu a tritylchloridu).
Bezbarvá pěna.
R_f-hodnoty: 0,40 (silikagel, petrolether/ethylacetát= 1:1, obj.:obj.).
- b) 1-terc.Butyloxykarbonyl-4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyliden/piperidin
15 z diethylesteru kyseliny 4-(2-oxazolin-2-yl)benzylfosfonové a N-terc.butyloxykarbonyl-4-piperidonu (vyroben ze 4-piperidon-hydrochlorid hydrátu a di-terc.butylesteru kyseliny pyrouhličité).
Teplota tání 74 °C.

Příklad L

1-terc.Butyloxykarbonyl-4-/4-(2-oxazolin-2-yl)piperidin
25 2,4 g (7 mmol) 1-terc.butyloxykarbonyl-4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyliden/piperidinu, rozpuštěného v 70 ml bezvodého ethanolu a 20 ml ethylacetátu se za přítomnosti 2,5 g palladia na uhlí (10%) katalyticky hydrogenují (teplota místnosti, 20 minut, tlak vodíku 350 kPa). Katalyzátor se odsaje, filtrát se odpaří a zbytek se bez čištění použije pro další reakci.

Příklad M

4-/4-(2-Oxazolin-2-yl)benzyliden/piperidin
35 1,0 g 4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyliden/-1-tritylpiperidinu ve 20 ml methylenchloridu se při -10 °C pomalu smísí se 2 ml kyseliny trifluoroctové. Po jedné hodině míchání při -10 °C se reakční směs nalije do 150 ml ledové vody a ihned se nastaví hodnota pH 6N hydroxidem sodným na 11,5. Po 10 minutách míchání se extrahuje dvakrát vždy 150 ml etheru, spojené
40 organické fáze se promyjí, suší a odpaří. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií na oxidu hlinitém (methylenchlorid/methanol= 40:1, obj.:obj.) Získá se 340 mg titulní sloučeniny o teplotě tání 126 °C.

Stejným způsobem se získá:

- a) 4-/4-(2-Oxazolin-2-yl)benzyliden/hexahydroazepin ze 4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyliden/-1-trityl-hexahydroazepinu a kyseliny trifluoroctové.
Teplota tání: sintruje od 46 °C.
- b) 4-/4-(2-Oxazolin-2-yl)benzyl/piperidin
50 z 1-terc.butyloxykarbonyl-4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyl/piperidinu a kyseliny trifluoroctové.
Teplota tání: 110 °C.

Příklad N

3-/4-(2-Oxazolin-2-yl)benzyliden/pyrrolidin

5

K suspenzi 5,36 g hydridu sodného (55% v oleji) v 50 ml tetrahydrofuranu se přikape roztok 5,0 g N-acetyl-2-pyrrolidonu a 5,17 g 4-kyan-benzaldehydu v 50 ml tetrahydrofuranu při 5 až 10 °C a potom se míchá jednu hodinu při 0 °C. Přebytek hydridu sodného se rozloží přidávkou malého množství methanolu, reakční směs se nalije na led a neutralizuje se ledovou kyselinou octovou. Sraženina se odsaje, rozpustí ve směsi methylenchlorid-methanol, suší a odpaří. Zbytek se rozetře s etherem a odsaje. Získá se 1,4 g 3-(4-kyano-benzyliden)-2-pyrrolidonu jako bezbarvého prášku o teplotě tání 260 °C.

1,36 g tohoto produktu se suspenduje ve 30 ml methanolu. Za chlazení ledem se zavádí asi 10 g chlorovodíku, potom se 20 hodin míchá při teplotě místnosti a nechá se stát dva dny při teplotě místnosti. Po odpaření se zbytek vyjme do 40 ml ethanolu, přidá se 0,68 g ethanolaminu a 1,52 g triethylaminu, směs se zahřívá dvě hodiny pod refluxem a potom se odpaří. Zbytek se rozetře se směsí voda/ethylacetát a sraženina se potom odsaje a suší. Získá se 1,5 g (3-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyliden/-2-pyrrolidonu s teplotou tání 258 až 262 °C.

Ke 0,49 g tohoto produktu se v 10 ml tetrahydrofuranu přidá 152 mg lithiualuminiumhydridu a míchá se dvě hodiny při teplotě místnosti. Po přidávku 0,3 ml vody se míchá půl hodiny při teplotě místnosti a sraženina se potom odsaje. Získaná titulní sloučenina se nechá v roztoku dále reagovat.

25

Příklad O

1-(4-Chlorbenzoyl)-4-/2-(fluor-4-(2-hydroxyethylaminokarbonyl)benzyliden)piperidin

30

9,0 g 1-(4-chlorbenzoyl)-4-/2-fluor-4-methoxykarbonyl-benzyliden)piperidinu ve 150 ml methanolu se smísí s roztokem 4,0 g 84% žíravého louhu ve 100 ml vody a míchá se přes noc při teplotě místnosti. Methanol se odpaří, zbytek se za chlazení smísí s vodou a okyselí zředěnou kyselinou chlorovodíkovou. Sraženina se odsaje, promyje se vodou a suší ve vakuu. Získá se 8,6 g (95 % teorie) 4-(4-karboxy-2-fluor-benzyliden)-1-(4-chlorbenzoyl)piperidinu o teplotě tání 170 až 173 °C.

2,0 g tohoto produktu a 0,88 g N,N'-karbonyldiimidazolu v 50 ml xylenu se jednu hodinu zahřívá na 60 °C, potom se přidá 0,32 g ethanolaminu a míchá se tři hodiny při teplotě lázně 160 °C. Po odpaření rozpouštědla se zbytek smísí s vodou, třikrát se extrahuje methylenchloridem, organický extrakt se suší a odpaří. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií (silikagel, ethylacetát/methanol = 10:0,5, obj.:obj.). Získá se 0,4 g titulní sloučeniny jako bezbarvého oleje.

45 R_f-hodnota: 0,25 (silikagel, ethylacetát/methanol = 10:0,5, obj.:obj.).

Tímto způsobem se připraví:

- 50 a) 1-(4-chlorbenzoyl)-4-/4-(2-hydroxyethylaminokarbonyl)-3-methyl-benzyliden)piperidin z 1-(4-chlorbenzoyl)-4-(4-methoxykarbonyl-3-methylbenzyliden)piperidinu a ethanolaminu.
Bezbarvý olej.

R_f-hodnota: 0,2 (silikagel, ethylacetát/petrolether/methanol= 10:5:1, obj.:obj.:obj.).

R_f-hodnota: 0,2 (silikagel, ethylacetát/petrolether/methanol= 10:5:1, obj.:obj.:obj.).

Zmýdelnění výchozího esteru se provádí při teplotě varu.

5

b) 4-/2-Brom-4-(2-hydroxyethylaminokarbonyl)benzyliden/-1-(4-chlorbenzoyl)piperidin ze 4-(2-brom-4-methoxykarbonyl-benzyliden)-1-(4-chlorbenzoyl)piperidinu a ethanolaminu.

Teplota tání 90 až 92 °C.

10

c) 1-(4-Chlorbenzoyl)-4-/4-(2-hydroxyethylaminokarbonyl)-2-methoxy-benzyliden/piperidin ze 4-(2-methoxy-4-methoxykarbonyl-benzyliden)-1-(4-chlorbenzoyl)piperidinu a ethanolaminu.

Bezbarvý olej.

15

Příklady výroby konečných produktů:

Příklad 1

20

1-(4-Chlorbenzoyl)-4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyliden/piperidin

13,2 g (0,315 mol) 1-(4-chlorbenzoyl)-4-(4-ethoxyimidoylbenzyliden)piperidin-hydrochloridu se suspenduje v 59 ml bezvodého ethanolu. Po přidavku 2,64 g (0,042 mol) ethanolaminu a 6,5 g (0,063 mol) triethylaminu se zahřívá 1,5 hodiny pod refluxem. Po ochlazení v ledové lázni se odsaje a promyje ethanolem. Získá se 10,4 g (88,6 % teorie) titulní sloučeniny s teplotou tání 181 až 183 °C.

25

¹H-NMR-spektrum (200 MHz, CDCl₃), signály při ppm:

30

2,3-2,6 (m, 4H), 3,3-3,9 (m, 4H), 4,05 (t, 2H), 4,4 (t, 2H), 6,4 (s, 1H), 7,2 (d, 2H), 7,4 (s, 4H), 7,9 (d, 2H).

35

Hydrochlorid titulní sloučeniny se vytvoří stáním v ethanolu s etherickou kyselinou chlorovodíkovou v chladu. Sintruje při 69 až 71 °C a při 80 až 81 °C se za vývinu plynu opět stává pevným.

Stejným způsobem se získá:

40

a) 1-(4-Chlorbenzensulfonyl)-4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyliden/piperidin z hydrochloridu 1-(4-chlorbenzensulfonyl)-4-(4-methoxyimidoyl-benzyliden)piperidin-hydrochloridu a ethanolaminu, teplota tání 191,5 až 192,5 °C.

45

b) 1-(4-Chlorbenzoyl)-4-/4-(4,5-dihydro-6H-oxazin-2-yl)-benzyliden/piperidin z 1-(4-chlorbenzoyl)-4-(4-ethoxyimidoyl-benzyliden)piperidin-hydrochloridu a 3-amino-propanolu, teplota tání 159 až 160 °C.

50

c) 1-(4-Chlorbenzoyl)-4-/4-(4,4-dimethyl-2-oxazolin-2-yl)-benzyliden/piperidin z hydrochloridu 1-(4-chlorbenzoyl)-4-(4-ethoxyimidoyl-benzyliden)piperidinu a 2-amino-2-methylpropanolu, teplota tání 145 až 146 °C.

- d) 1-(4-Chlorbenzoyl)-4-/4-(2-thiazolin-2-yl)-benzyliden/piperidin
z hydrochloridu 1-(4-chlorbenzoyl)-4-(4-ethoxyimidoyl-benzyliden)piperidinu a cyste-
aminu,
teplota tání 162 až 163 °C.
- 5 e) 1-(4-Chlorbenzoyl)-4-/4-(R-5-methyl-2-oxazolin-2-yl)-benzyliden/piperidin
z 1-(4-chlorbenzoyl)-4-(4-ethoxyimidoyl-benzyliden)piperidin-hydrochloridu a R-1-
amino-2-propanolu,
teplota tání 104 až 106 °C.
- 10 f) 1-(4-Chlorbenzoyl)-4-/4-(S-5-methyl-2-oxazolin-2-yl)-benzyliden/piperidin
z hydrochloridu 1-(4-chlorbenzoyl)-4-(4-ethoxyimidoyl-benzyliden)piperidinu a S-1-
amino-2-propanolu,
teplota tání 107 až 108 °C.
- 15 g) 1-(4-Chlorbenzoyl)-4-/3-(2-oxazolin-2-yl)-benzyliden/piperidin
z hydrochloridu 1-(4-chlorbenzoyl)-4-(3-methoxyimidoyl-benzyliden)piperidinu a ethanol-
aminu,
teplota tání 90 až 92 °C.
- 20 h) 1-(4-Chlorbenzoyl)-4-/4-(5,5-dimethyl-2-oxazolin-2-yl)-benzyliden/piperidin
z hydrochloridu 1-(4-chlorbenzoyl)-4-(4-ethoxyimidoyl-benzyliden)piperidinu a 2-
hydroxy-2-methylpropylaminu,
teplota tání 145 až 146 °C.
- 25 i) 1-(4-Chlorbenzensulfonyl)-4-/4-(2-imidazolin-2-yl)-benzyliden/piperidin
z hydrochloridu 1-(4-chlorbenzensulfonyl)-4-(4-methoxyimidoyl-benzyliden)piperidinu
a ethylendiaminu,
teplota tání 222 až 224 °C.
- 30 j) 1-(4-Chlorbenzensulfonyl)-4-/4-(N-methyl-2-imidazolin-2-yl)-benzyliden/piperidin
z hydrochloridu 1-(4-chlorbenzensulfonyl)-4-(4-methoxyimidoyl-benzyliden)piperidinu
a N-methylethylendiaminu.
Bezbarvá pěna.
35 R_f-hodnota: 0,24 (oxid hlinitý, ethylacetát).
- k) 1-(4-Chlorbenzoyl)-4-/4-(S-4-methyl-2-oxazolin-2-yl)-benzyliden/piperidin
z hydrochloridu 1-(4-chlorbenzoyl)-4-(4-ethoxyimidoyl-benzyliden)piperidinu a L-
alaninolu,
40 teplota tání 143 °C.
- l) 1-(4-Chlorbenzoyl)-4-/4-(R-4-methyl-2-oxazolin-2-yl)-benzyliden/piperidin
z hydrochloridu 1-(4-chlorbenzoyl)-4-(4-ethoxyimidoyl-benzyliden)piperidinu a D-
alaninolu,
45 teplota tání 143 °C.
- m) 1-(4-Chlorbenzoyl)-4-/4-(5-fenyl-2-oxazolin-2-yl)-benzyliden/piperidin
z hydrochloridu 1-(4-chlorbenzoyl)-4-(4-ethoxyimidoyl-benzyliden)piperidinu a 2-amino-
1-fenylethanolu,
50 teplota tání 147 °C.

- n) 1-(4-Chlorbenzoyl)-4-/4-(5-diethylaminomethyl-2-oxazolin-2-yl)benzyliden/piperidin
z hydrochloridu 1-(4-chlorbenzoyl)-4-(4-ethoxyimidoyl-benzyliden)piperidinu a 1-amino-
3-diethyl-2-propanolu,
teplota tání 91 °C.
- o) 1-(4-Chlorbenzoyl)-4-/4-(4-hydroxymethyl-2-oxazolin-2-yl)benzyliden/piperidin
z hydrochloridu 1-(4-chlorbenzoyl)-4-(4-ethoxyimidoyl-benzyliden)piperidinu a DL-
serinolu,
teplota tání 137 °C.
- p) 1-(4-Chlorbenzoyl)-4-/4-(2-oxazolin-2-yl)- α -methyl-benzyliden/piperidin
z hydrochloridu 1-(4-chlorbenzoyl)-4-(4-ethoxyimidoyl- α -methyl-benzyliden)piperidinu
ethanolaminu,
teplota tání 192 °C.
- q) 1-(4-Chlorbenzoyl)-4-/4-(R-4-fenyl-2-oxazolin-2-yl)-benzyliden/piperidin
z 1-(4-chlorbenzoyl)-4-(4-ethoxyimidoyl-benzyliden)piperidinu a R-2-amino-2-fenyl-
ethanolu,
teplota tání 130 °C.
- r) 4-/4-(R-4-Benzyl-2-oxazolin-2-yl)benzyliden/-1-(4-chlorbenzoyl)piperidin
z 1-(4-chlorbenzoyl)-4-(4-ethoxyimidoyl-benzyliden)piperidinu a R-2-amino-3-fenyl-1-
propanolu,
teplota tání 142 °C.
- s) 4-/4-(S-4-benzyl-2-oxazolin-2-yl)benzyliden/-1-(4-chlorbenzoyl)piperidin
z 1-(4-chlorbenzoyl)-4-(4-ethoxyimidoyl-benzyliden)piperidinu a S-2-amino-3-fenyl-1-
propanolu,
teplota tání 142 až 143 °C.
- t) 1-(4-Chlorbenzoyl)-4-/4-((4-chlorbenzyl))-2-oxazolin-2-yl)benzyliden/piperidin
z 1-(4-chlorbenzyl)-4-(4-ethoxyimidoyl-benzyliden)piperidinu a 4-chlorfenylalaninu,
teplota tání 127 °C.
- u) 1-(4-Chlorbenzoyl)-4-/4-(4-((2-methylthioethyl))-2-oxazolin-2-yl)benzyliden/piperidin
z 1-(4-chlorbenzoyl)-4-(4-ethoxyimidoyl-benzyliden)piperidinu a L-methioninolu,
teplota tání: 95 až 96 °C.
- v) 1-(4-Chlorbenzoyl)-4-/4-(4-((1-methyl-S-propyl))-2-oxazolin-2-yl)benzyliden/piperidin
z 1-(4-chlorbenzoyl)-4-(4-ethoxyimidoyl-benzyliden)piperidinu a S-izoleucinolu,
teplota tání 101 °C.
- w) 1-(4-Chlorbenzoyl)-4-/4-(2-imidazolin-2-yl)benzyl/piperidin
z 1-(4-chlorbenzoyl)-4-(4-ethoxyimidoyl-benzyl)piperidin-hydrochloridu a ethylendiami-
nu,
teplota tání 155 až 157 °C.
- x) 1-(4-Chlorbenzoyl)-4-/4-(S-4-methyl-2-oxazolin-2-yl)benzyl/piperidin
z hydrochloridu 1-(4-chlorbenzoyl)-4-(4-ethoxyimidoyl-benzyl)piperidinu a L-alaninolu,
teplota tání 92 až 95 °C.

- y) 1-(4-Chlorbenzoyl)-4-/4-(N-methyl-2-imidazolin-2-yl)-benzyl/piperidin
z hydrochloridu 1-(4-chlorbenzoyl)-4-(4-ethoxyimidoyl-benzyl)piperidinu a N-methyl-
ethylendiaminu,
teplota tání 163 až 167 °C.
- 5 z) 1-(4-Chlorbenzoyl)-4-/4-(S-5-methyl-2-oxazolin-2-yl)benzyl/piperidin
z hydrochloridu 1-(4-chlorbenzoyl)-4-(4-ethoxyimidoyl-benzyl)piperidinu a S-1-amino-
2-propanolu,
teplota tání 98 až 100 °C.
- 10 aa) 1-(4-Chlorbenzoyl)-4-/4-(R-5-methyl-2-oxazolin-2-yl)benzyl/piperidin
z hydrochloridu 1-(4-chlorbenzoyl)-4-(4-ethoxyimidoyl-benzyl)piperidinu a R-1-amino-
2-propanolu,
teplota tání 99 až 101 °C.
- 15 ab) 1-(4-Chlorbenzoyl)-4-/4-(2-thiazolin-2-yl)benzyl/piperidin
z hydrochloridu 1-(4-chlorbenzoyl)-4-(4-ethoxyimidoyl-benzyl)piperidinu a cysteaminu,
teplota tání 106 až 108 °C.
- 20 ac) 1-(4-Chlorbenzoyl)-4-/4-(4,5-dihydro-6H-oxazin-2-yl)benzyl/piperidin
z hydrochloridu 1-(4-chlorbenzoyl)-4-(4-ethoxyimidoyl-benzyl)piperidinu a 3-amino-
propanolu,
teplota tání 106 až 108 °C.
- 25 ad) 1-(4-Chlorbenzoyl)-3-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyliden/piperidin
z hydrochloridu 1-(4-chlorbenzoyl)-3-(4-ethoxyimidoyl-benzyliden)piperidinu a ethanol-
aminu,
teplota tání 151 °C.

30

Příklad 2

1-(4-Chlorbenzoyl)-4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyliden/piperidin

- 35 K 6 g (0,02 mol) diethylesteru kyseliny 4-(2-oxazolin-2-yl)benzylfosfonové v 80 ml tetra-
hydrofuranu se přikape při -50 °C 12,5 ml (0,021 mol) 1,6M roztoku n-butyllithia v n-hexanu.
Tmavočervený roztok se míchá 25 minut při -55 °C a potom se přikape 4,7 g (0,02 mol) N-(4-
chlorbenzoyl)-4-piperidonu ve 20 ml tetrahydrofuranu. Po 5 hodinách míchání při teplotě
40 místnosti se reakční směs zamíchá do 300 ml vody, sraženina se po dalších 20 minutách odsaje
a rekrystaluje se z ethanolu. Získá se 3,2 g (42 % teorie) produktu, identického s titulní
sloučeninou, uvedenou v příkladu 1.

Stejným způsobem se připraví:

- 45 a) 1-(4-Methylbenzoyl)-4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyliden/piperidin
z diethylesteru kyseliny 4-(2-oxazolin-2-yl)benzylfosfonové a N-(4-methylbenzoyl)-4-
piperidonu,
teplota tání 169 až 171 °C.
- 50 b) 1-(Dihydrocinnamoyl)-4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyliden/piperidin
z diethylesteru kyseliny 4-(2-oxazolin-2-yl)benzylfosfonové a N-dihydrocinnamoyl-4-
piperidonu,
teplota tání 98 až 100 °C.

- c) 1-(4-Chlorcinnamoyl)-4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyliden/piperidin
z diethylesteru kyseliny 4-(2-oxazolin-2-yl)benzylfosfonové a N-(4-chlorcinnamoyl)-4-
piperidonu,
R_f-hodnota: 0,86 (oxid hlinitý, ethylacetát).
- 5 d) 1-Hexanoyl-4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyliden/piperidin z diethylesteru 4-(2-oxazolin-2-
yl)benzylfosfonové kyseliny a N-hexanoyl-4-piperidonu,
teplota tání 98 až 100 °C.
- 10 e) 4-/4-(2-Oxazolin-2-yl)benzyliden-1-pivaloylpiperidin z diethylesteru kyseliny 4-(2-
oxazolin-2-yl)benzylfosfonové a N-pivaloyl-4-piperidonu,
teplota tání 163 až 165 °C.
- 15 f) 1-Cyklohexankarbonyl-4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyliden/piperidin
z diethylesteru kyseliny 4-(2-oxazolin-2-yl)benzylfosfonové a N-cyklohexankarbonyl-4-
piperidonu,
teplota tání 163 až 164 °C.
- 20 **Příklad 3**
- 4-/4-(2-Oxazolin-2-yl)benzyliden/-1-(4-trifluormethylbenzoyl)piperidin
- 120 mg (0,5 mmol) 4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyliden/piperidinu a 75 mg (0,75 mmol) triethyl-
25 aminu ve 3 ml ethylacetátu a 2 ml methylenchloridu se ochladí na -5 až -10 °C a přidá se
104,3 mg (0,5 mmol) 4-trifluormethylbenzoylchloridu. Míchá se 1,5 hodiny při teplotě
místnosti, zředí se ethylacetátem, potom se postupně promyje vodou, 2N hydroxidem sodným
a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, suší se a odpaří. Získá se 115 mg (56 %
30 teorie) titulóvní sloučeniny o teplotě tání 142 °C.
- ¹H-NMR spektrum – 200 MHz, CDCl₃), signály při ppm:
2,3–2,7 (m, 4H), 3,3–3,5 (m, 2H), 3,7–3,9 (m, 2H), 4,05 (t, 3H), 4,4 (t, 3H), 6,4 (s, 1H), 7,2 (d,
2H), 7,55 (d, 2H), 7,7 (d, 2H), 7,9 (d, 2H).
- 35 Stejným způsobem se získá:
- a) 4-/4-(2-Oxazolin-2-yl)benzyliden/-1-stearoylpiperidin
z 4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyliden/piperidinu a chloridu kyseliny stearové,
40 teplota tání 72 °C.
- b) 1-Cyklopropylkarbonyl-4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyliden/-
z 4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyliden/piperidinu a chloridu kyseliny cyklopropankarboxylové,
teplota tání 117 °C.
- 45 c) 1-(4-Chlor-3-methylbenzoyl)-4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyliden/piperidin
z 4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyliden/piperidinu a 4-chlor-3-methylbenzoylchloridu,
teplota tání 145 °C.
- d) 1-(3,4-Dichlorfenalacetyl)-4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyliden/piperidin
50 ze 4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyliden/piperidinu a chloridu 3,4-dichlorfenyloctové kyseliny,
teplota tání 132 °C.

- e) 1-(4-Fluorbenzoyl)-4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyliden/piperidin
ze 4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyliden/piperidinu a chloridu kyseliny 4-fluorbenzoové,
teplota tání 146 °C.
- 5 f) 1-(5-Chlor-2-thienoyl)-4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyliden/piperidin
ze 4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyliden/piperidinu a chloridu kyseliny 5-chlorthiofenkarbo-
xylové,
teplota tání 145 °C.
- 10 g) 1-(2-Naftylacetyl)-4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyliden/piperidin
ze 4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyliden/piperidinu a chloridu kyseliny 2-naftalenoctové,
teplota tání 133 °C.
- 15 h) 1-(4-Chlorbenzoyl)-4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyliden/hexahydroazepin
ze 4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyliden/hexahydroazepinu a 4-chlorbenzoylchloridu,
vazký olej.
R_f-hodnota: 0,42 (oxid hlinitý, petrolether/ethylacetát = 1:1, obj./obj.).
- 20 i) 1-(4-Chlorbenzoyl)-4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyl/piperidin
ze 4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyl/piperidinu a 4-chlorbenzoylchloridu,
teplota tání 140 °C.
- 25 j) 1-(1-Naftylkarbonyl)-4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyliden/piperidin
ze 4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyliden/piperidinu a chloridu kyseliny 1-naftalenkarboxylové,
teplota tání 146 až 149 °C.
- 30 k) 1-(3,4-Difluorbenzoyl)-4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyliden/piperidin
ze 4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyliden/piperidinu a 3,4-difluorbenzoylchloridu,
teplota tání 133 až 135 °C.
- l) 1-(3,5-Bis-trifluormethylbenzoyl)-4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyliden/piperidin
ze 4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyliden/piperidinu a 3,5-bis-trifluormethylbenzoylchloridu,
teplota tání 137 °C.
- 35 m) 1-(4-Kyanobenzoyl)-4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyliden/piperidin
ze 4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyliden/piperidinu a 4-kyanobenzoylchloridu,
teplota tání 166 °C.
- 40 n) 1-(2-Naftylkarbonyl)-4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyliden/piperidin
ze 4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyliden/piperidinu a chloridu kyseliny 2-naftalenové,
teplota tání 167 °C.
- 45 o) 4-/4-(2-Oxazolin-2-yl)benzyliden/-1-(2-trifluormethylbenzoyl)piperidin
ze 4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyliden/piperidinu a 2-trifluormethylbenzoylchloridu,
teplota tání 128 °C.
- p) 1-(3,4-Dichlorbenzoyl)-4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyliden/piperidin
ze 4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyliden/piperidinu a 3,4-dichlorbenzoylchloridu,
teplota tání 159 °C.
- 50 q) 1-(4-Fluor-1-naftylkarbonyl)-4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyliden/piperidin
ze 4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyliden/piperidinu a 4-fluornaftalenkarboxylové kyseliny-
hydrochloridu,
teplota tání: nejprve při 132 °C, potom po dočasném ztuhnutí při 157 °C.

- 5 r) 4-/4-(2-Oxazolin-2-yl)benzyliden/-1-(pentafluorbenzoyl)piperidin
ze 4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyliden/piperidinu a pentafluorbenzoylchloridu,
teplota tání 212 °C.
- s) 1-Benzoyl-4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyliden/piperidin ze 4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyliden/piperidinu a benzoylchloridu,
teplota tání 136 °C.
- 10 t) 1-(4-Methylsulfonylbenzoyl)-4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyliden/piperidin
ze 4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyliden/piperidinu a 4-methylsulfonylbenzoylchloridu,
teplota tání 191 °C.
- 15 u) 1-(4-terc. Butylbenzoyl)-4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyliden/piperidin
ze 4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyliden/piperidinu a 4-terc. butylbenzoylchloridu,
teplota tání 193 °C.
- 20 v) 4-/4-(2-Oxazolin-2-yl)benzyliden/-1-(3-trifluormethylbenzoyl)piperidin
ze 4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyliden/piperidinu a 3-trifluormethylbenzoylchloridu,
teplota tání 99 °C.
- 25 w) 1-(3-Chlorbenzoyl)-4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyliden/piperidin
ze 4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyliden/piperidinu a 3-chlorbenzoylchloridu,
teplota tání 116 °C.
- x) 1-(4-Methoxybenzoyl)-4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyliden/piperidin
ze 4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyliden/piperidinu a 4-methoxybenzoylchloridu,
teplota tání 153 °C.
- 30 y) 1-(2,5-Difluorbenzoyl)-4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyliden/piperidin
ze 4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyliden/piperidinu a 2,5-difluorbenzoylchloridu,
teplota tání 137 °C.
- 35 z) 1-(4-Brombenzoyl)-4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyliden/piperidin
ze 4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyliden/piperidinu a 4-brombenzoylchloridu,
teplota tání 199 °C.
- 40 aa) 4-/4-(2-Oxazolin-2-yl)benzyliden/-1-(1,2,3,4-tetrahydro-2-naftylkarbonyl)piperidin
ze 4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyliden/piperidinu a chloridu 1,2,3,4-tetrahydro-2-naftalen-
karboxylové kyseliny,
teplota tání 151 °C.
- 45 ab) 1-(4-Nitrobenzoyl)-4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyliden/piperidin
ze 4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyliden/piperidinu a 4-nitrobenzoylchloridu,
teplota tání 192 °C.
- 50 ac) 1-(4-Chlorfenylacetyl)-4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyliden/piperidin
ze 4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyliden/piperidinu a 4-chlorfenylacetylchloridu,
teplota tání 107 °C.
- ad) 1-Benzoyl-4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyl/piperidin ze 4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyl/
piperidinu a benzoylchloridu,
teplota tání 78 až 80 °C.

- ae) 1-(2-Chlorbenzoyl)-4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyl/piperidin
ze 4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyl/piperidinu a 2-chlorbenzoylchloridu,
teplota tání 105 až 108 °C.
- 5 af) 1-(3-Chlorbenzoyl)-4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyl/piperidin
ze 4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyl/piperidinu a 3-chlorbenzoylchloridu,
pryskyřice.
R_f-hodnota: 0,6 (silikagel, ethylacetát/petrolether = 10:2, obj.:obj.).
- 10 ag) 1-(4-Fluorbenzoyl)-4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyl/piperidin
ze 4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyl/piperidinu a 4-fluorbenzoylchloridu,
teplota tání 111 až 113 °C.
- 15 ah) 1-(4-terc. Butylbenzoyl)-4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyl/piperidin
ze 4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyl/piperidinu a 4-terc. butylbenzoylchloridu,
pryskyřice.
R_f-hodnota 0,3 (silikagel, ethylacetát).
- 20 ai) 1-(4-Bifenylnakarbonyl)-4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyl/piperidin
ze 4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyl/piperidinu a 4-bifenylnakarbonylchloridu,
teplota tání 158 až 160 °C.
- 25 aj) 1-(2-Naftylkarbonyl)-4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyl/piperidin
ze 4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyl/piperidinu a chloridu kyseliny 2-naftalenové,
teplota tání 100 až 105 °C.
- 30 ak) 1-(1-Naftylkarbonyl)-4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyl/piperidin
ze 4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyl/piperidinu a chloridu kyseliny 1-naftalenové,
teplota tání 70 až 73 °C.
- al) 1-(4-Chlorfenylsulfonyl)-4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyl/piperidin
ze 4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyl/piperidinu a 4-chlorfenylsulfonylchloridu,
teplota tání 155 až 157 °C.
- 35 am) 1-(4-Methylbenzoyl)-4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyl/piperidin
ze 4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyl/piperidinu a 4-methylbenzoylchloridu,
teplota tání 143 až 145 °C.
- 40 an) 4-(4-Kyanobenzoyl)-4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyl/piperidin
ze 4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyl/piperidinu a 4-kyanobenzoylchloridu,
teplota tání 148 až 150 °C.
- 45 ao) 4-/4-(2-Oxazolin-2-yl)benzyl/-1-(4-pyridoyl)piperidin ze 4-/4-(2-oxazolin-2-yl)-
benzyl/piperidinu a chloridu kyseliny izonikotinové,
teplota tání 148 až 150 °C.
- ap) 1-(4-Chlorbenzoyl)-3-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyliden/pyrrolidin
ze 3-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyliden/pyrrolidinu a 4-chlorbenzoylchloridu,
R_f-hodnota: 0,36 (silikagel, methylenchlorid/methanol= 24:1, obj.:obj.).

Příklad 4

4-/4-(2-Oxazolin-2-yl)benzyliden/-1-(4-pentinoyl)piperidin

- 5 356 mg (2,2 mmol) N,N'-karbonyldiimidazolu ve 3 ml tetrahydrofuranu se smísí při teplotě místnosti se 200 mg (2 mmol) 4-pentinové kyseliny ve 2 ml tetrahydrofuranu. Míchá se hodinu při teplotě místnosti. Potom se přidá 363 mg (1,5 mmol) 4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyliden/piperidinu a dále se 2 hodiny míchá při 40 °C. Potom se reakční směs odpaří a zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií (silikagel, ethylacetát). Získá se 320 mg (66 % teorie) titulní
10 sloučeniny o teplotě tání 118 °C.

¹H-NMR-spektrum (200 MHz, CDCl₃): signály při ppm:
2,0 (s, 1H), 2,3–2,7 (m, 8H), 3,4–3,8 (m, 4H), 4,05 (t, 2H), 4,4 (t, 2H), 6,4 (s, 1H), 7,2 (d, 2H),
2,9 (d, 2H).

15 Stejným způsobem se získá:

- a) 4-/4-2-(oxazolin-2-yl)benzyliden/-1-(4-fenyl-3-butenoyl)piperidin
ze 4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyliden/piperidinu, kyseliny 4-fenyl-3-butenové a N,N'-
20 karbonyldiimidazolu, teplota tání 139 °C.

Příklad 5

25 4-/4-(2-Oxazolin-2-yl)benzyl/-1-(4-trifluormethylbenzoyl)piperidin

- 441 mg (1 mmol) 4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyliden/-1-(4-trifluormethylbenzoyl)piperidinu se hydrogenuje v 10 ml bezvodého ethanolu a 2,5 ml ethylacetátu za přítomnosti 0,5 g palladia na uhlí (10%) (teplota místnosti, 30 minut, tlak vodíku 350 kPa). Potom se katalyzátor odsaje, filtrát
30 se odpaří za sníženého tlaku při teplotě lázně 50 °C a zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií (silikagel, ethylacetát). Získá se 200 mg (48 % teorie) titulní sloučeniny o teplotě tání 115 °C.

- ¹H-NMR-spektrum (200 MHz, CDCl₃), signály při ppm:
35 1,0–1,4 (m, 2H), 1,6–1,9 (m, 3H), 2,6 (d, 2H), 2,7–3,1 (m, 2H), 3,6 (m, 1H), 4,05 (t, 2H), 4,4 (t, 2H), 4,7 (m, 1H), 7,15 (d, 2H), 7,5 (d, 2H), 7,65 (d, 2H), 7,85 (d, 2H).

Stejným způsobem se získá:

- 40 a) 1-(4-Chlorbenzoyl)-4-/4-(R-4-methyl-2-oxazolin-2-yl)benzyl/piperidin
z 1-(4-chlorbenzoyl)-4-/4-(R-4-methyl-2-oxazolin-2-yl)benzyliden/piperidinu,
bezbarvá pryskyřice.
R_F-hodnota: 0,37 (silikagel, ethylacetát).
- 45 b) 1-(4-chlorbenzoyl)-4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyl/piperidin
ze 1-(4-chlorbenzoyl)-4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyliden/piperidinu,
teplota tání 136 až 138 °C.
- 50 c) 1-(4-Chlorbenzoyl)-3-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyl/piperidin
z 1-(4-chlorbenzoyl)-3-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyliden/piperidinu,
bezbarvá pryskyřice,
R_F-hodnota: 0,5 (silikagel, ethylacetát).

Příklad 6

1-(4-Chlorbenzoyl)-4-/2-fluor-4-(2-oxazolin-2-yl)benzyliden/piperidin

- 5 0,4 g (0,95 mol) 1-(4-chlorbenzoyl)-4-/2-fluor-4-(2-hydroxyethylaminokarbonyl)benzyliden/-piperidinu ve 20 ml tetrahydrofuranu se za teploty varu smísí po částech během 45 minut s 0,3 g (1,1 mmol) methyl-N-(triethylamoniosulfonyl)karbamátu (Burgessovo činidlo). Zahřívá se další dvě hodiny, odpaří a zbytek se smísí s vodou, třikrát se extrahuje methylenchloridem, suší se bezvodým síranem sodným, odpaří a zbytek se přečistí přes sloupec silikagelu (ethylacetát/-petrolether= 10:4, obj.:obj.). Získá se 0,105 g (26 % teorie) titulní sloučeniny o teplotě tání 158 až 160 °C.

¹H-NMR-spektrum (200 MHz, DMSO-d₆) signály při ppm:

2,4 (m, 2H), 3,4–3,7 (m, 4H), 3,95 (t, 2H), 4,4 (t, 2H), 6,35 (s, 1H), 7,3–7,7 (m, 7H).

15

Stejným způsobem se připraví:

- a) 1-(4-Chlorbenzoyl)-4-/3-methyl-4-(2-oxazolin-2-yl)benzyliden/piperidin
z 1-(4-chlorbenzoyl)-4-/4-(2-hydroxyethylaminokarbonyl)-3-methyl-benzyliden/piperidinu a Burgessova činidla,
20 teplota tání 88 až 90 °C.
- b) 4-/2-Brom-4-(2-oxazolin-2-yl)benzyliden/-1-(4-chlorbenzoyl)piperidin
ze 4-/2-brom-4-(2-hydroxyethylaminokarbonyl)benzyliden/-1-(4-chlorbenzoyl)piperidinu
25 a Burgessova činidla,
teplota tání 185 až 187 °C.
- c) 1-/4-Chlorbenzoyl)-4-2-methoxy-4-(2-oxazolin-2-yl)benzyliden/piperidin
z 1-(4-chlorbenzoyl)-4-/4-(2-hydroxyethylaminokarbonyl)-2-methoxy-benzyliden/piperidinu a Burgessova činidla,
30 teplota tání: 150 až 152 °C.

Dále je v jednotlivých příkladech popsána výroba farmaceutických dávkových forem:

35

Příklad I

Tablety s 5 mg 1-(4-chlorbenzoyl)-4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyliden/piperidinu

40 Složení:

1 tableta obsahuje:

účinnou látku	5,0 mg
mléčný cukr	148,0 mg
bramborový škrob	65,0 mg
45 stearát hořečnatý	<u>2,0 mg</u>
	220,0 mg

Způsob výroby:

- 50 Z bramborového škrobu se zahřátím připraví 10% sliz. Účinná substance, mléčný cukr a zbylý bramborový škrob se smísí a granulují s výše uvedeným slizem přes síto o velikosti ok 1,5 mm. Granulát se suší při 45 °C, ještě jednou se prosije výše uvedeným sítem, smísí se stearátem hořečnatým a slisuje na tablety.

Hmotnost tablety: 220 mg
Raznice: 9 mm

5 Příklad II

Dražé s 5 mg 1-(4-chlorbenzoyl)-4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyliden/piperidinu

10 Tablety, připravené podle příkladu 1, se známým způsobem potáhnou obalem, který je v podstatě tvořen cukrem a talkem. Hotová dražé se leští včelím voskem.

Hmotnost dražé 300 mg.

15 Příklad III

Čípky s 5 mg 1-(4-chlorbenzoyl)-4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyliden/piperidinu

Složení:

20 1 čípek obsahuje:

účinná látka	5,0 mg
čípková hmota (např. Witepsol W 45 ^(R))	<u>1695,0 mg</u>
	1700,0 mg

25 Způsob přípravy:

Jemně práškováná účinná látka se suspenduje v roztavené a na 40 °C ochlazené čípkové hmotě. Hmota se nalije při 37 °C do lehce předchlazených čípkových forem.

30 Hmotnost čípku: 1,7 g.

Příklad IV

35 Kapsle s 5 mg N-(4-chlorbenzoyl)-4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyliden/piperidinu

Složení:

1-kapsle obsahuje:

účinnou složku	5,0 mg
40 laktózu	82,0 mg
škrob	82,0 mg
stearát hořečnatý	<u>1,0 mg</u>
	170,0 mg

45 Způsob přípravy:

Prášková směs se intenzivně míchá a naplní na zařízení pro plnění kapslí do tvrdých želatinových zasouvacích kapslí, průběžně se zkouší konečná hmotnost.

Příklad V

Tablety s 5 mg 1-(4-chlorbenzoyl)-4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyl/piperidinu

5 Složení:

1 tableta obsahuje:

	účinnou látku	5,0 mg
	mléčný cukr	148,0 mg
	bramborový škrob	65,0 mg
10	stearát hořečnatý	<u>2,0 mg</u>
		220,0 mg

Způsob přípravy:

- 15 Z bramborového škrobu se zahříváním připraví 10% sliz. Účinná látka, mléčný cukr a zbylý bramborový škrob se smísí a granulují s výše uvedeným slizem přes síto s velikostí ok 1,5 mm. Granulát se suší při 45 °C, ještě jednou protře výše uvedeným sítem a slisuje se na tablety.

	Hmotnost tablety:	220 mg
20	raznice	9 mg

Příklad VI

- 25 Krém pro topické nanášení s 1 g 1-(4-chlorbenzoyl)-4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyliden/-piperidinu

Přípravek pro topické nanášení sloučenin obecného vzorce I může mít následující složení:

30	1. účinná látka	1,0 g
	2. stearylalkohol	4,0 g
	3. cetylalkohol	4,0 g
	4. minerální olej	3,0 g
	5. Polysorbat 60	4,5 g
35	6. sorbitanstearat	4,5 g
	7. propylenglykol	10,0 g
	8. methylparaben	0,18 g
	9. propylparaben	0,02 g
	10. voda	q.s. do 100,00 g

40

Složky 2 až 6 se zahřejí na 80 °C, až jsou všechny roztaveny. Potom se rozpustí složka 1 v olejové fázi. Složka 7 a 10 se zahřeje na 90 °C a složky 8 a 9 se rozpustí v takto získané vodné fázi. Potom se přidá vodná fáze k olejové fázi a rychle se míchá, takže se získá emulze. Potom se pomalu ochladí na 50 °C aby se emulze zpevnila. Za dalšího míchání se preparát ochladí na teplotu místnosti.

45

Následující příklad popisuje výrobu krmiva pro nosnice:

Příklad VII

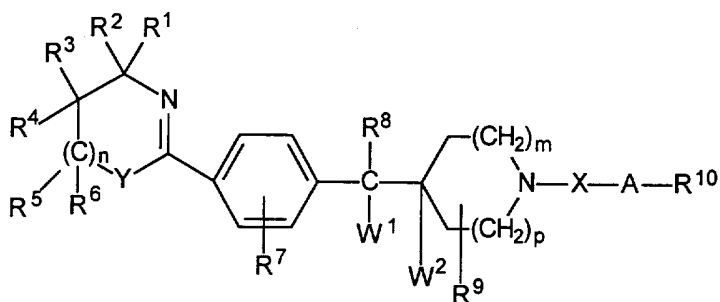
Krmivo pro nosnice, obsahující jako účinnou látku 1-(4-chlorbenzoyl)-4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyliden/piperidin

5	kukuřice	633 g/kg
	moučka ze sojových bobů	260 g/kg
	rybí moučka	40 g/kg
	krmný tuk	25 g/kg
10	sojový olej	17 g/kg
	bikalciumfosfát	12 g/kg
	uhličitan vápenatý	6 g/kg
	směs vitaminů a minerálů	5 g/kg
15	účinná látka	2 g/kg

Tyto složky v uvedených množstvích poskytnou po pečlivém smísení 1 kg krmiva.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Aryliden-1-azacykloalkany a arylalkyl-1-azacykloalkany obecného vzorce I



(I),

kde

30

n znamená číslo 0 nebo 1,

m znamená číslo 1 nebo 2,

p znamená číslo 0 nebo 1,

35

A znamená jednoduchou vazbu, přímou nebo rozvětvenou alkylenovou skupinu s 1 až 17 atomy uhlíku, alkenylenovou skupinu se 2 až 17 atomy uhlíku nebo alkinylenovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku,

40

W¹ a W² znamenají každý atom vodíku nebo spolu tvoří vazbu uhlík-uhlík,

X znamená karbonylovou nebo sulfonylovou skupinu,

Y znamená atom kyslíku nebo atom síry nebo >NR¹¹ skupinu,

R^1 až R^6 znamenají každý atom vodíku, nebo

jeden, dva nebo tři zbytky R^1 až R^3 , které mohou být stejné nebo rozdílné, znamenají přímou
nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, které mohou být substituovány
hydroxy-, alkoxy-, alkylthio- nebo dialkylaminoskupinou, nebo popřípadě atomem
halogenu nebo alkylovou skupinou, substituovanou fenylovou skupinou, nebo alkoxykarbo-
nylovou skupinu, a zbývající zbytky R^1 až R^6 znamenají každý atom vodíku,

příčemž jeden, dva nebo tři zbytky R^1 , R^3 a R^5 mohou také znamenat popřípadě alkoxykupinou
nebo atomem halogenu substituovanou fenylovou skupinu,

R^7 znamená atom vodíku nebo atom halogenu, alkyl- nebo alkoxykupinu,

R^8 a R^9 nezávisle na sobě znamenají vždy atom vodíku nebo alkylovou skupinu,

R^{10} znamená atom vodíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, popřípadě atomem
halogenu, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, trifluor-
methyl-, alkoxy-, kyano-, nitro-, alkylsulfonyl- nebo fenylovou skupinou substituovanou
fenylovou skupinu, fenylovou skupinu, substituovanou dvěma trifluormethylovými skupi-
nami, dvěma až pěti atomy halogenu nebo atomem halogenu a alkylovou skupinou,
popřípadě atomem fluoru substituovanou naftylovou nebo tetrahydronaftylovou skupinu,
pyridylovou skupinu nebo popřípadě atomem halogenu nebo alkylovou skupinu substitu-
ovanou thienylovou skupinu,

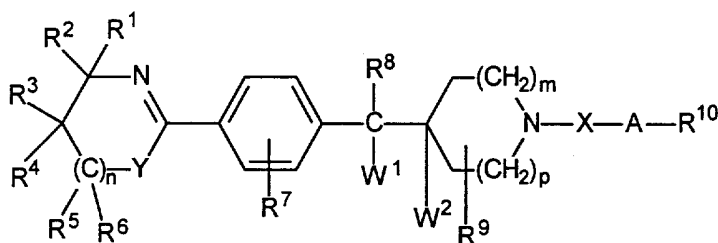
R^{11} znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu,

příčemž A nemůže znamenat jednoduchou vazbu, jestliže X znamená sulfonylovou skupinu a R^{10}
atom vodíku, a

příčemž, pokud není uvedeno jinak, výše uvedené alkyl-, alkoxy-, alkylthio- a alkylsulfonyl
zbytky obsahují 1 až 3 atomy uhlíku a výše uvedené atomy halogenu znamenají vždy atom
fluoru, chloru nebo bromu,

jejich enantiomery, diastereomery a jejich soli.

2. Aryliden-1-azacykloalkany a arylalkyl-1-azacykloalkany podle nároku 1 obecného vzorce
Ia



(Ia),

kde

n znamená číslo 0 nebo 1,
m znamená číslo 1 nebo 2,
p znamená číslo 0 nebo 1,

A znamená jednoduchou vazbu, přímou nebo rozvětvenou alkylenovou skupinu s 1 až 17 atomy uhlíku, alkenylenovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku nebo alkinylenovou skupinu se 3 až 4 atomy uhlíku,

5 W¹ a W² znamenají vždy atom vodíku nebo spolu tvoří vazbu uhlík–uhlík,

X znamená karbonyl– nebo sulfonylskupinu,

Y znamená atom kyslíku nebo síry nebo >NR¹¹ skupinu,

10

R¹ až R⁴ znamenají vždy atom vodíku, nebo

15 jeden nebo dva ze zbytků R¹ až R⁴ nezávisle na sobě vždy znamenají přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, které mohou být substituovány hydroxy–, alkylthio– nebo dialkylaminoskupinou nebo popřípadě atomem halogenu substituovanou fenylovou skupinou, nebo fenylovou skupinu a ostatní zbytky R¹ až R⁴ znamenají vždy atom vodíku,

20 R⁵ a R⁶, které mohou být stejné nebo rozdílné, znamenají atom vodíku nebo methylovou skupinu,

R⁷ znamená atom vodíku nebo halogenu, alkylovou nebo alkoxylovou skupinu,

R⁸ znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu,

25 R⁹ znamená atom vodíku,

30 R¹⁰ znamená atom vodíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, popřípadě jedním nebo dvěma atomy halogenu, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, trifluormethylovou, methoxylovou, kyano–, nitro–, methylsulfonylovou nebo fenylovou skupinou substituovanou fenylovou skupinu, dvěma trifluormethylovými skupinami nebo atomem halogenu a methylovou skupinou substituovanou fenylovou skupinu, třemi až pěti atomy fluoru substituovanou fenylovou skupinu, popřípadě atomem fluoru substituovanou naftylovou skupinu, tetrahydronaftylovou nebo pyridylovou skupinu nebo popřípadě atomem halogenu substituovanou thienylovou skupinu, a

35

R¹¹ znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu,

příčemž A neznámá jednoduchou vazbu, jestliže X znamená sulfonylovou skupinu a R¹⁰ znamená atom vodíku, a

40

příčemž, pokud není uvedeno jinak, výše uvedené alkylové zbytky vždy mohou obsahovat 1 až 3 atomy uhlíku a výše uvedené atomy halogenu vždy znamenají atom fluoru, chloru nebo bromu, jejich enantiomery, diastereomery a jejich soli.

45

3. Aryliden–1–azacykloalkany a arylalkyl–1–azacykloalkany obecného vzorce Ia podle nároku 2,

kde

50

n znamená číslo 0 nebo 1,

m znamená číslo 1 nebo 2,

p znamená číslo 0 nebo 1,

A znamená jednoduchou vazbu, přímou nebo rozvětvenou alkylenovou skupinu s 1 až 17 atomy uhlíku nebo alkenylenovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku,

W¹ a W² znamenají vždy atom vodíku nebo spolu tvoří vazbu uhlík–uhlík,

X znamená karbonylovou nebo sulfonylovou skupinu,

Y znamená atom kyslíku nebo >NR¹¹ skupinu,

R¹ až R⁴ znamenají vždy atom vodíku, nebo

jeden nebo dva ze zbytků R¹ až R⁴ nezávisle na sobě znamenají vždy přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a ostatní zbytky R¹ až R⁴ znamenají vždy atom vodíku,

R⁵ a R⁶, které mohou být stejné nebo rozdílné, znamenají atom vodíku nebo methylovou skupinu,

R⁷ znamená atom vodíku nebo atom halogenu, methylovou nebo methoxyskupinu,

R⁸ znamená atom vodíku nebo methylovou skupinu,

R⁹ znamená atom vodíku,

R¹⁰ znamená atom vodíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, popřípadě jedním nebo dvěma atomy halogenu, pěti atomy fluoru, alkylovou skupinou, jednou nebo dvěma trifluormethylskupinami nebo atomem halogenu a alkylovou skupinou substituovanou fenylovou skupinu, v poloze 4 popřípadě atomem fluoru substituovanou 1-naftylovou skupinu, 2-naftylovou skupinu, 1,2,3,4-tetrahydro-2-naftylovou skupinu, pyridyl- nebo 4-bifenylskupinu nebo popřípadě atomem halogenu substituovanou thienylovou skupinu,

R¹¹ znamená atom vodíku nebo methylovou skupinu,

příčemž A neznámá jednoduchou vazbu, jestliže X znamená sulfonylovou skupinu a R¹⁰ atom vodíku, a

pokud není uvedeno jinak, výše uvedené alkylové části mohou obsahovat vždy 1 až 3 atomy uhlíku a výše uvedené atomy halogenu znamenají vždy atom fluoru nebo chloru,

jejich enantiomery, diastereomery a jejich soli.

4. Aryliden-1-azacykloalkany a arylalkyl-1-azacykloalkany obecného vzorce Ia podle nároku 2,

kde

n znamená číslo 0 nebo 1,

m znamená číslo 1,

p znamená číslo 0 nebo 1,

A znamená jednoduchou vazbu,

W¹ a W² znamenají každý atom vodíku nebo spolu tvoří vazbu uhlík–uhlík,

X znamená karbonylovou skupinu,

Y znamená atom kyslíku,

5

R¹ až R⁶ znamenají vždy atom vodíku,

R⁷ znamená atom vodíku nebo atom halogenu nebo methylovou skupinu,

10

R⁸ a R⁹ znamenají vždy atom vodíku,

R¹⁰ znamená v poloze 4 atomem fluoru, chloru nebo bromu nebo trifluormethylovou skupinou substituovanou fenylovou skupinu, 4-chlor-3-methylovou skupinu, 5-chlor-2-thienylovou skupinu nebo cyklohexylskupinu,

15

a jejich soli.

5. Aryliden-1-azacykloalkany a arylalkyl-1-azacykloalkany podle nároku 1, kterými jsou

20

1) 1-(4-chlorbenzoyl)-4-/4-(2-oxazolin-2-yl)-benzyliden/piperidin,

2) 1-(4-chlorbenzoyl)-4-/4-(4,5-dihydro-6H-oxazin-2-yl)benzyliden/piperidin,

25

3) 4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyliden/-1-(4-trifluormethylbenzoyl)piperidin,

4) 1-(4-chlor-3-methylbenzoyl)-4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyliden/piperidin,

30

5) 1-(4-fluorbenzoyl)-4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyliden/piperidin,

6) 1-(5-chlor-2-thienoyl)-4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyliden/piperidin,

7) 1-cyklohexankarbonyl-4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyliden/piperidin,

35

8) 4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyl/-1-(4-trifluormethylbenzoyl)piperidin,

9) 1-(4-chlorbenzoyl)-4-/4-(2-oxazolin-2-yl)-benzyl/piperidin,

40

10) 1-(4-chlorbenzoyl)-3-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyliden/pyrrolidin,

11) 1-(4-chlorbenzoyl)-4-/2-fluor-4-(2-oxazolin-2-yl)benzyliden/piperidin,

12) 1-(4-chlorbenzoyl)-4-/3-methyl-4-(2-oxazolin-2-yl)benzyliden/piperidin,

45

a jejich soli.

6. Aryliden-1-azacykloalkany obecného vzorce I podle nároku 1, v nichž W¹ a W² spolu tvoří meziuhlíkovou dvojnou vazbu a ostatní symboly mají význam, uvedený v nároku 1.

50

7. Aryliden-1-azacykloalkany obecného vzorce Ia podle nároku 2, v nichž W¹ a W² spolu tvoří meziuhlíkovou dvojnou vazbu a ostatní symboly mají význam, uvedený v nároku 2.

8. Aryliden-1-azacykloalkany obecného vzorce Ia podle nároku 3, v nichž W^1 a W^2 spolu tvoří meziuhlíkovou dvojnou vazbu a ostatní symboly mají význam, uvedený v nároku 3.

9. Aryliden-1-azacykloalkany obecného vzorce Ia podle nároku 4, v nichž W^1 a W^2 spolu tvoří meziuhlíkovou dvojnou vazbu a ostatní symboly mají význam, uvedený v nároku 4.

10. Aryliden-1-cykloalkany podle nároku 6 ze skupiny

1) 1-(4-chlorbenzoyl)-4-/4-(2-oxazolin-2-yl)-benzyliden/piperidin,

2) 1-(4-chlorbenzoyl)-4-/4-(4,5-dihydro-6H-oxazolin-2-yl)benzyliden/piperidin,

3) 4-/4-2-oxazolin-2-yl)benzyliden/-1-(4-trifluormethylbenzoyl)piperidin,

4) 1-(4-chlor-3-methylbenzoyl)-4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyliden/piperidin,

5) 1-(4-fluorbenzoyl)-4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyliden/piperidin,

6) 1-(5-chlor-2-thienoyl)-4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyliden/piperidin,

7) 1-cyklohexankarbonyl-4-/4-(2-oxazolin-2-yl)benzyliden/piperidin,

11. Fyziologicky přijatelné soli aryliden-1-azacykloalkanů a arylalkyl-1-azacykloalkanů obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 5 s anorganickými nebo organickými kyselinami.

12. Fyziologicky přijatelné soli aryliden-1-azacykloalkanů obecného vzorce I podle některého z nároků 6 až 10 s anorganickými nebo organickými kyselinami.

13. Farmaceutický prostředek pro inhibici biosyntézy cholesterolu, léčení zvýšené koncentrace lipidů v krvi, chorob, spojených s nadměrnou proliferací buněk, léčení žlučnickových kamenů nebo mykóz, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že jako účinnou složku obsahuje aryliden-1-azacykloalkany nebo arylalkyl-1-azacykloalkany obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 5, nebo jejich fyziologicky přijatelné soli podle nároku 11.

14. Farmaceutický prostředek podle nároku 13, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že jako účinnou složku obsahuje aryliden-1-azacykloalkany obecného vzorce I podle některého z nároků 6 až 10, nebo jejich fyziologicky přijatelné soli podle nároku 12.

15. Použití aryliden-1-azacykloalkanů a arylalkyl-1-azacykloalkanů obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 5 nebo jejich solí podle nároku 11 pro výrobu farmaceutického prostředku pro inhibici biosyntézy cholesterolu, léčení zvýšené koncentrace lipidů v krvi, chorob, spojených s nadměrnou proliferací buněk, léčení žlučnickových kamenů nebo mykóz.

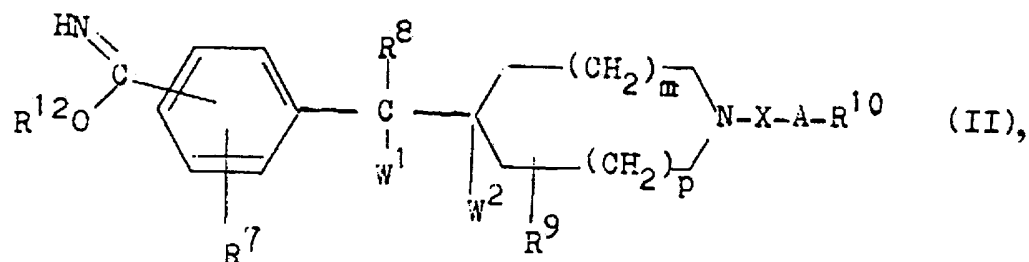
16. Použití aryliden-1-azacykloalkanů obecného vzorce I podle některého z nároků 6 až 10 nebo jejich solí podle nároku 11 pro výrobu farmaceutického prostředku pro inhibici biosyntézy cholesterolu, léčení zvýšené koncentrace lipidů v krvi, chorob, spojených s nadměrnou proliferací buněk, léčení žlučnickových kamenů nebo mykóz.

17. Použití aryliden-1-azacykloalkanů a arylalkyl-1-azacykloalkanů obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 5 nebo jejich solí podle nároku 11 pro výrobu krmiva pro nosnice pro výrobu vajec, chudých na cholesterol.

18. Použití aryliden-1-azacykloalkanů obecného vzorce I podle některého z nároků 6 až 10 nebo jejich solí podle nároku 12 pro výrobu krmiva pro nosnice pro výrobu vajec, chudých na cholesterol.

19. Způsob výroby aryliden-1-azacykloalkanů a arylalkyl-1-azacykloalkanů obecného vzorce I podle nároku 1, vyznačující se tím, že se

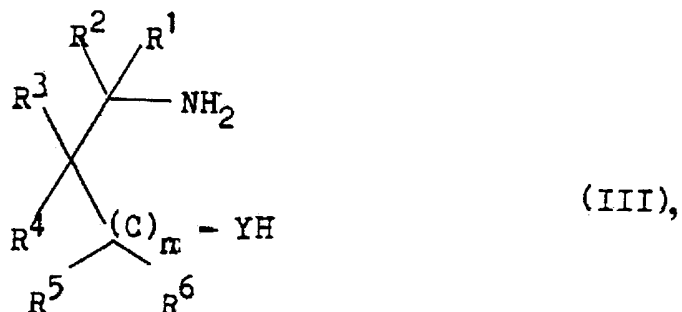
a) sloučenina obecného vzorce II



kde

15 m, p, A, W¹, W², X a R⁷ až R¹⁰ mají významy, uvedené v nárocích 1 až 5, a R¹² znamená alkylovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku,

nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce III

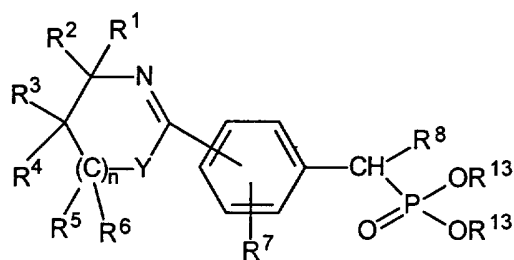


kde

n, Y a R¹ až R⁶ mají významy, uvedené v nároku 1, nebo

25 b) se pro výrobu sloučenin obecného vzorce I, kde n, m, p, A, X, Y a R¹ až R¹⁰ mají významy, uvedené v nároku 1 a W¹ a W² znamenají dohromady vazbu uhlík-uhlík,

fosfonester obecného vzorce IV



(IV),

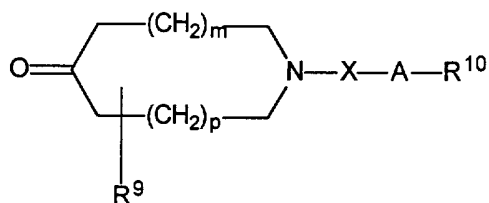
kde

5

n, Y a R^1 až R^8 mají významy, uvedené v nároku 1 a R^{13} znamená alkylovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku,

10

nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce V



(V),

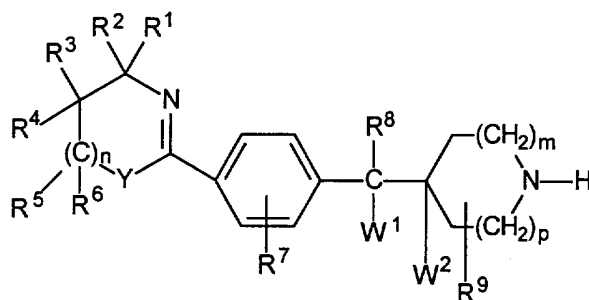
15

kde

m, p, A, X, R^9 až R^{10} mají významy uvedené v nároku 1, nebo

c) se sloučeninami obecného vzorce VI

20



(VI),

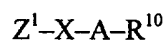
kde

25

n, m, p, W^1 , W^2 , Y a R^1 až R^9 mají významy uvedené v nároku 1,

nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce VII

30



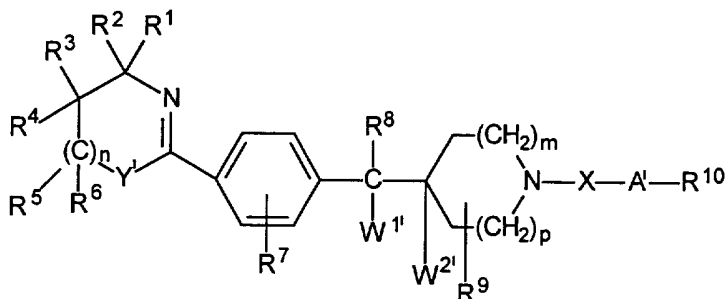
(VII),

kde

A, X a R^{10} mají významy uvedené v nároku 1 a Z^1 znamená reaktivní odštěpitelnou skupinu, nebo

d) pro výrobu sloučenin obecného vzorce I, kde n, m, p, X a R^7 až R^9 mají v nároku 1 uvedené významy, A znamená jednoduchou vazbu nebo přímou nebo rozvětvenou alkylenovou skupinu s 1 až 17 atomy uhlíku, W^1 a W^2 znamenají každý atom vodíku a Y atom kyslíku nebo $>NR^{11}$ skupinu, přičemž R^{11} má významy uvedené v nároku 1, R^1 až R^6 s výjimkou alkylthioskupinou substituovaných přímých nebo rozvětvených alkylskupin s 1 až 4 atomy uhlíku a R^{10} s výjimkou popřípadě atomem halogenu substituovaných thienylových skupin, mají významy uvedené v nárocích 1 až 5, přičemž A neznámá jednoduchou vazbu, jestliže X znamená sulfonylovou skupinu a R^{10} atom vodíku,

se hydrogenuje sloučenina obecného vzorce I'



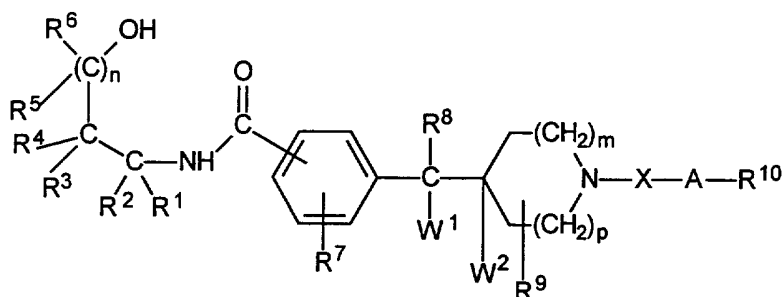
(I'),

kde

n, m, p, X a R^7 až R^9 mají významy uvedené v nároku 1, A' znamená jednoduchou vazbu nebo přímou nebo rozvětvenou alkylenovou skupinu s 1 až 17 atomy uhlíku, $W^{1'}$ a $W^{2'}$ spolu znamenají vazbu uhlík-uhlík a Y' znamená atom kyslíku nebo $>NR^{11}$ skupinu, přičemž R^{11} má významy, uvedené v nárocích 1 až 5, R^1 až R^6 s výjimkou alkylthioskupinou substituovaných přímých nebo rozvětvených alkylových skupin s 1 až 4 atomy uhlíku a R^{10} s výjimkou popřípadě atomem halogenu substituované thienylové skupiny, mají významy uvedené v nároku 1, přičemž A neznámá jednoduchou vazbu, jestliže X znamená sulfonylovou skupinu a R^{10} atom vodíku, nebo

e) pro výrobu sloučenin obecného vzorce I, kde n, m, p, A, X, W^1 a W^2 a R^1 až R^{10} , mají významy uvedené v nároku 1 a Y znamená atom kyslíku,

se cyklizuje sloučenina obecného vzorce VIII



(VIII),

kde

n, m, p, A, X, W^1 , W^2 a R^1 až R^{10} mají významy, uvedené v nárocích 1 až 5, a

5

je-li to žádoucí, popřípadě ve sloučenině vzorce VI přítomná hydroxyskupina se před provedením reakce b) chrání vhodnou chránicí skupinou a chránicí skupina se po ukončení reakce opět odštěpí a/nebo

10

popřípadě ve sloučenině obecného vzorce VI přítomná hydroxyskupina se při provedení reakce c) převede použitím dvou ekvivalentů sloučeniny obecného vzorce VII na odpovídající esterovou skupinu a esterová skupina se potom opět zmýdelní, nebo

15

takto získaná sloučenina obecného vzorce I se převede na svoji sůl s anorganickou nebo organickou kyselinou.

20

20. Způsob výroby aryliden-1-azacykloalkanů a arylalkyl-1-azacykloalkanů obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 5 nebo jejich solí podle nároku 11, **vyznačující se tím**, že se provádějí stupně a) až d) způsobu podle nároku 19.

25

21. Způsob výroby aryliden-1-azacykloalkanů podle některého z nároků 6 až 10 nebo jejich solí podle nároku 12, **vyznačující se tím**, že se provádějí stupně a) až c) způsobu podle nároku 19, přičemž jako výchozí látky se užijí sloučeniny obecného vzorce II nebo VI, v nichž W^1 a W^2 spolu tvoří meziuhlíkovou dvojnou vazbu, ostatní výchozí látky se užijí beze změny.

30

Konec dokumentu
