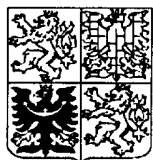


(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **1713-92**

(22) Přihlášeno: **05. 06. 92**

(30) Právo přednosti:
07. 06. 91 US 91/713249

(40) Zveřejněno: **16. 12. 92**
(Věstník č. 12/92)

(47) Uděleno: **10. 11. 98**

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: **13. 01. 99**
(Věstník č. 1/99)

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 D 211/22

A 61 K 31/435

C 07 D 211/28

C 07 D 211/32

C 07 D 211/38

(73) Majitel patentu:

HOECHST MARION ROUSSEL, INC., Kansas
City, MO, US;

(72) Původce vynálezu:

Kosley Raymond W. Jr., Bridgewater, NJ,
US;
Spahl Bettina, Far Hills, NJ, US;

(74) Zástupce:

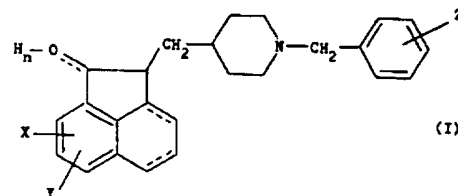
Všetečka Miloš JUDr. advokát, Žitná 25,
Praha 1, 11504;

(54) Název vynálezu:

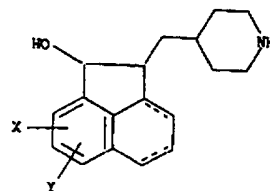
**[(Arylalkylpiperidin-4-yl)methyl]-2a,3,4,5-
-tetrahydro-1(2H)-acenaftylen-1-on a jeho
deriváty, způsob jejich přípravy,
farmaceutický prostředek a použití**

(57) Anotace:

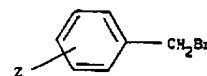
Deriváty obecného vzorce I, ve kterém znamená: X atom vodíku, C₁-C₆ alkylovou skupinu, C₁-C₆ alkoxy skupinu, hydroxyskupinu nebo nitroskupinu; Y znamená atom vodíku nebo C₁-C₆ alkoxy skupinu; nebo v alternativním provedení X a Y spolu spojeny tvoří skupinu -OCH₂O-, přičemž v tomto případě musí být polohy substituentů X a Y na benzenovém kruhu navzájem sousední; Z je atom vodíku, C₁-C₆ alkylovou skupinu, C₁-C₆ alkoxy skupinu, hydroxyskupinu, atom halogenu nebo nitroskupinu; a n znamená 0 nebo 1, které jsou účinné při zmírňování různých paměťových dysfunkcí charakterizovaných cholinergním deficitem, jako je například Alzheimerova nemoc. Tyto sloučeniny se připraví reakcí sloučeniny VII, ve kterých uváděné symboly mají stejný význam jako bylo uvedeno, se sloučeninou obecného vzorce VIII, přičemž potom popřípadě následuje oxidace takto získaného produktu, ve kterém n je 1, za vzniku produktu, ve kterém n je 0. Do rozsahu řešení rovněž náleží farmaceutický prostředek a použití těchto sloučenin pro uvedené účely.



(I)



(VII)



(VIII)

[(Arylkylpiperidin-4-yl)methyl]-2a,3,4,5-tetrahydro-1(2H)-acenaftylen-1-on a jeho deriváty, způsob jejich přípravy, farmaceutický prostředek a použití

5 Oblast techniky

Vynález se týká [(arylkylpiperidin-4-yl)-2a,3,4,5-tetrahydro-1(2H)-acenaftylen-1-onů a jeho derivátů, způsobu přípravy těchto sloučenin a použití těchto sloučenin jako léčivých látek při zmírňování různých paměťových dysfunkcí, jako je například Alzheimerova nemoc.

10

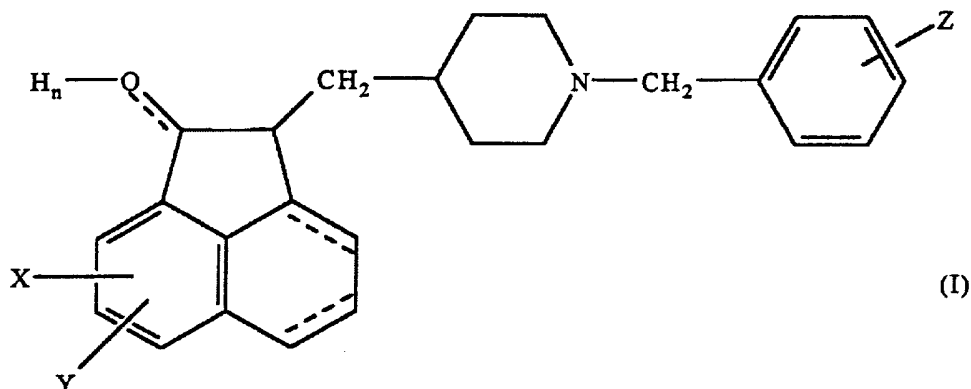
Dosavadní stav techniky

Pokud se týče dosavadního stavu techniky, nebyly zaznamenány žádné sloučeniny, které by měly obdobnou strukturu a podobné účinky.

15

Podstata vynálezu

20 Podstata předmětného vynálezu tvoří [(arylkylpiperidin-4-yl)methyl]-2a,3,4,5-tetrahydro-1(2H)-acenaftylen-1-on a jeho deriváty obecného vzorce I:



25 ve kterém znamená:

X atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkoxy skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, hydroxyskupinu nebo nitroskupinu,

30 Y představuje atom vodíku nebo alkoxy skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

nebo alternativně X a Y navzájem spojené tvoří skupinu $-OCH_2O-$, přičemž v tomto případě X a Y na benzenovém kruhu musí být navzájem v sousední poloze,

35 Z je atom vodíku, alkylová skupina obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku, alkoxy skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, hydroxyskupina, atom halogenu nebo nitroskupina, a

$\underline{n}$ je 0 nebo 1;

40 nebo farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinami odvozené od těchto sloučenin.

Výhodnými sloučeninami podle předmětného vynálezu jsou [(arylalkylpiperidin-4-yl)methyl]-2a,3,4,5-tetrahydro-1(2H)-acenaftilen-1-ony a jeho deriváty obecného vzorce I, ve kterém X znamená atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo alkoxykupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, a Z znamená atom vodíku nebo atom halogenu.

Dalšími výhodnými sloučeninami podle předmětného vynálezu jsou [(arylalkylpiperidin-4-yl)methyl]-2a,3,4,5-tetrahydro-1(2H)-acenaftilen-1-ony a jeho deriváty obecného vzorce I, ve kterém X znamená atom vodíku a Z je atom vodíku nebo fluoru.

Jako konkrétní výhodné [(arylalkylpiperidin-4-yl)methyl]-2a,3,4,5-tetrahydro-1(2H)-acenaftilen-1-ony je možno uvést následující sloučeniny:

2-[(N-benzylpiperidin-4-yl)methyl]-1,2,2a,3,4,5-hexahydroacenaftilen-1-ol,
2-[[N-(4-fluorbenzyl)piperidin-4-yl)methyl]-1,2,2a,3,4,5-hexahydroacenaftilen-1-ol,
2-[(N-benzylpiperidin-4-yl)methyl]-2a,3,4,5-tetrahydro-1(2H)-acenaftilen-1-on,
2-[[N-(3-fluorbenzyl)piperidin-4-yl)methyl]-1,2,2a,3,4,5-hexahydroacenaftilen-1-ol,
2-[[N-(3-fluorbenzyl)piperidin-4-yl)methyl]-2a,3,4,5-tetrahydro-1(2H)-acenaftilen-1-on,

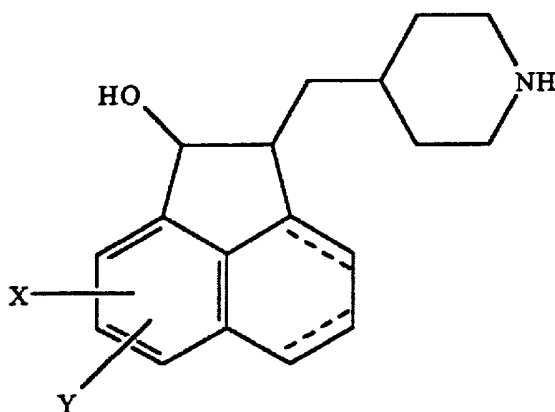
a farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinami odvozené od těchto sloučenin.

Do rozsahu předmětného vynálezu patří rovněž farmaceutický prostředek pro zmírňování různých paměťových dysfunkcí, jehož podstata spočívá v tom, že obsahuje jako účinnou složku [(arylalkylpiperidin-4-yl)methyl]-2a,3,4,5-tetrahydro-1(2H)-acenaftilen-1-on nebo jeho deriváty obecného vzorce I, který byl definován výše, a vhodnou nosičovou látku.

Do rozsahu předmětného vynálezu patří rovněž použití [(arylalkylpiperidin-4-yl)methyl]-2a,3,4,5-tetrahydro-1(2H)-acenaftilen-1-onů a jeho derivátů obecného vzorce I podle vynálezu jako léčiva se zmírňujícím účinkem na paměťové dysfunkce.

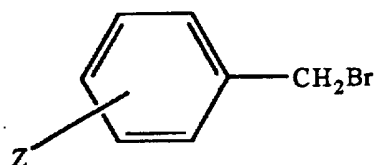
Podstata postupu přípravy [(arylalkylpiperidin-4-yl)methyl]-2a,3,4,5-tetrahydro-1(2H)-acenaftilen-1-onů a jeho derivátů výše uvedeného obecného vzorce I, spočívá podle předmětného vynálezu v tom, že zahrnuje následující stupně:

(a) reakci sloučeniny obecného vzorce VII



(VII)

ve kterém X a Y mají stejný význam jako bylo uvedeno výše, se sloučeninou obecného vzorce VIII



(VIII)

ve kterém Z má stejný význam jako bylo uvedeno shora, přičemž se získá sloučenina obecného vzorce I, ve kterém X, Y a Z mají stejný výše uvedený význam a n je 1, a potom se

- 5 (b) popřípadě oxiduje sloučenina obecného vzorce I, získaná podle shora uvedeného stupně (a), přičemž se získá sloučenina obecného vzorce I, ve kterém mají X, Y a Z shora uvedený význam a n je 0.

10 Pokud nebude uvedeno nebo označeno jinak, potom v celé popisné části a rovněž i patentových nárocích mají jednotlivé definované termíny následující významy.

Termínem nižší alkylová skupina se míní alkylová skupina s přímým nebo rozvětveným řetězcem, která obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku. Jako příklad těchto nižších alkylových skupin je možno uvést methylovou skupinu, ethylovou skupinu, n-propylovou skupinu, isobutylovou skupinu, sekundární butylovou skupinu a pentylovou a hexylovou skupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem.

Termínem halogen se míní atom fluoru, chloru, bromu nebo jódu.

20 V celé popisné části a v patentových nárocích náleží do rozsahu uvedených obecných vzorců nebo do názvů uvedených sloučenin rovněž i všechny stereoisomery a tautomerní isomery, v případech, kdy tyto isomery existují.

25 V uvedené popisné části a v patentových nárocích se přerušovanou čarou míní případná existence vazby, přičemž vlnitá čára znamená geometrické isomery.

V následujícím budou blíže podrobně popsány jednotlivé stupně přípravy výše uvedených sloučenin obecného vzorce I podle vynálezu.

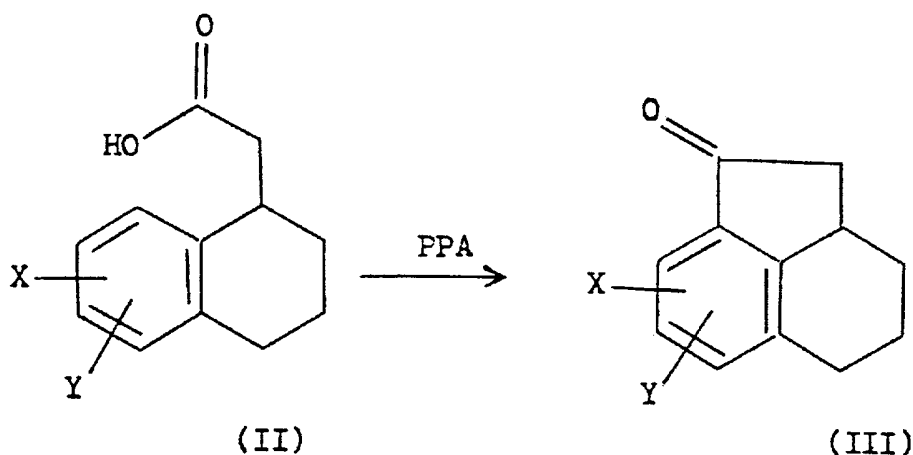
30 Sloučeniny podle uvedeného vynálezu je možno připravit použitím jednoho nebo více syntetických stupňů, které jsou podrobně uvedeny dále.

V dále uváděném popisu jednotlivých syntetických stupňů budou mít substituenty X, Y a Z stejný význam jako bylo uvedeno výše, pokud nebude uvedeno nebo označeno jinak.

35

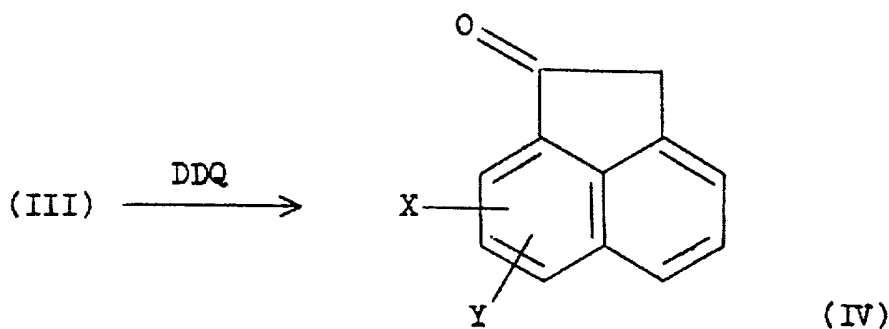
Stupeň A

40 Podle tohoto provedení se provede cyklizace sloučeniny obecného vzorce II za použití kyseliny polyfosforečné, přičemž se připraví sloučenina obecného vzorce III. Tato reakce se obvykle provádí v přebytku polyfosforečné kyseliny při teplotě v rozmezí od 70 do 125 °C, ve výhodném provedení podle vynálezu při teplotě v rozmezí od 85 do 100 °C.



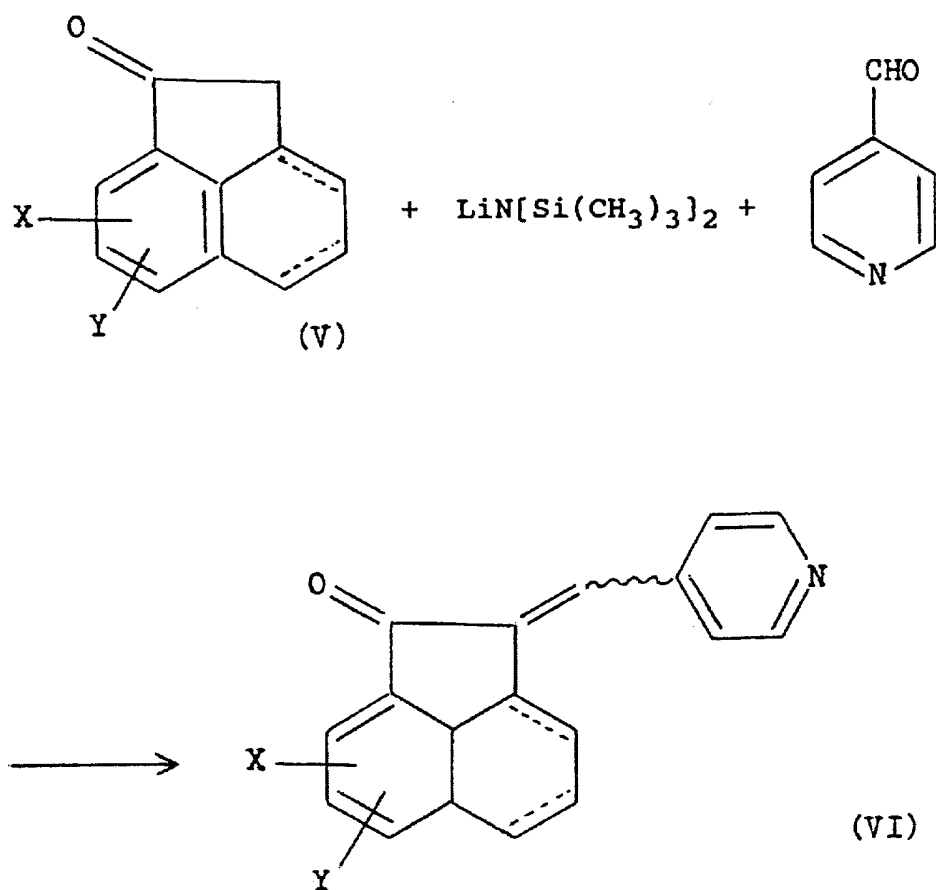
Stupeň B

5 Podle tohoto provedení se sloučenina obecného vzorce II uvede do reakce s DDQ (což je 2,3-dichlor-5,6-dikyano-1,4-benzochinon), přičemž se připraví sloučenina obecného vzorce IV. V obvyklém provedení se tato reakce provádí ve vhodném rozpouštědle, které umožňuje azeotropické odstranění vody, jako je například benzen, při teplotě pohybující se v rozmezí od 60
10 do 90 °C, ve výhodném provedení podle vynálezu při teplotě v rozmezí od 75 do 85 °C.



15 Stupeň C

Podle tohoto provedení se sloučenina obecného vzorce V, která byla získána postupem podle stupně A nebo B, uvede do reakce se sloučeninou $\text{LiN}[\text{Si}(\text{CH}_3)_3]_2$ při teplotě pohybující se v rozmezí od -90 do -40 °C, ve výhodném provedení při teplotě v rozmezí od -78 do -60 °C, přičemž potom následuje přidavek pyridin-4-karboxaldehydu, přičemž reakce probíhá při
20 zahřívání reakční směsi na teplotu v rozmezí od -10 do +50 °C, ve výhodném provedení při teplotě v rozmezí od -10 do +25 °C, přičemž se získá sloučenina obecného vzorce VI. Tato reakce se obvykle provádí ve vhodném rozpouštědle, jako je například tetrahydrofuran.

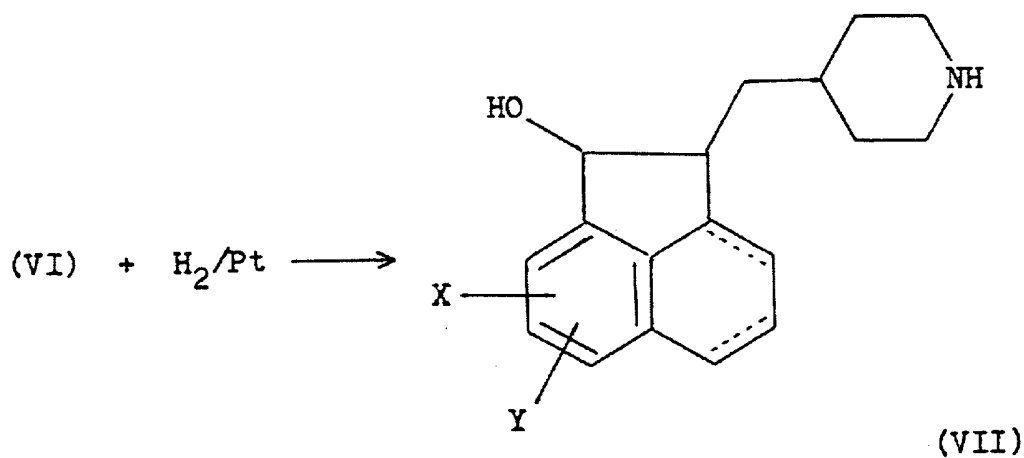


Stupeň D

5

Podle tohoto provedení se sloučenina obecného vzorce VI hydrogenuje při tlaku vodíku v rozmezí od 6,99 kPa do 344,7 kPa, ve výhodném provedení při tlaku vodíku v rozmezí od 34,5 kPa do 172,4 kPa za použití vhodného katalyzátoru, jako je například oxid platiny, přičemž se získá sloučenina obecného vzorce VII. Tato hydrogenace se obvykle provádí ve vhodném prostředí, jako je například kyselina octová, při teplotě pohybující se v rozmezí od 16 do 50 °C, ve výhodném provedení při teplotě v rozmezí od 16 do 35 °C.

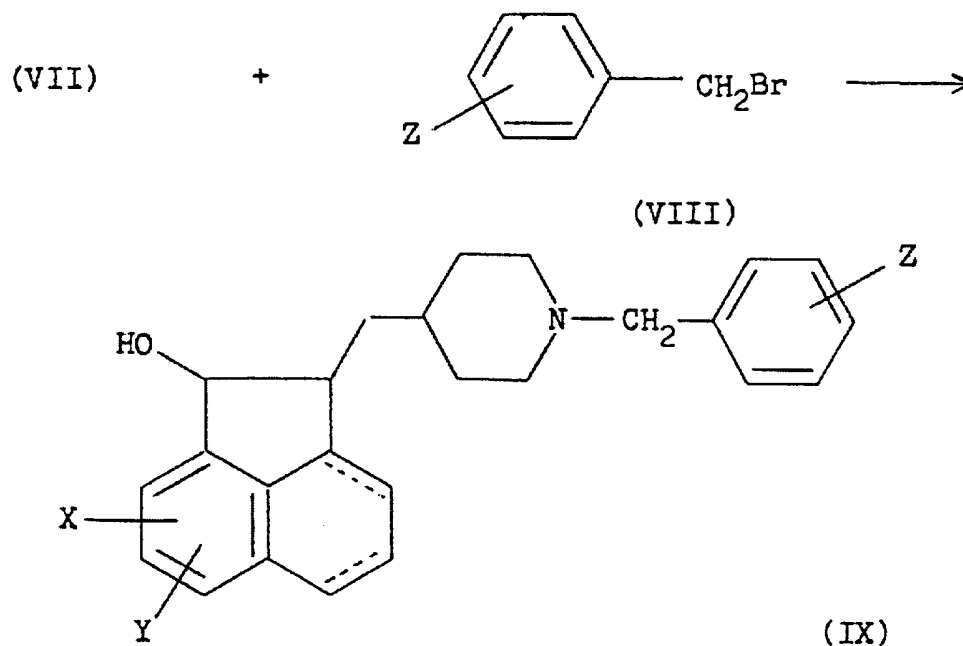
10



15

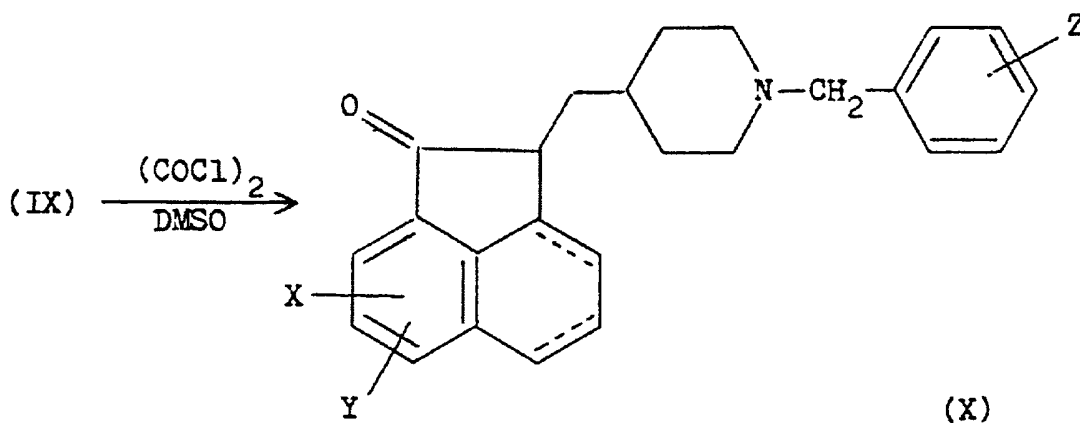
Stupeň E

Podle tohoto provedení se sloučenina obecného vzorce VII uvádí do reakce se sloučeninou obecného vzorce VIII, přičemž se připraví sloučenina obecného vzorce IX. Tato reakce se obvykle provádí za pomoci vhodné bazické sloučeniny, jako je například uhličitán draselný nebo hydroxid draselný, přičemž ve výhodném provedení se používá rozmělněného uhličitanu draselného ve vhodném rozpouštědle, jako je například 2-butanon, při teplotě v rozmezí od 0 do 50 °C, ve výhodném provedení při teplotě se v rozmezí od 10 do 40 °C.



Stupeň F

15 Podle tohoto provedení se do reakce uvede sloučenina obecného vzorce IX se vhodným oxidačním činidlem, jako je například kombinace oxalylchloridu a dimethylsulfoxidu, přičemž se připraví sloučenina obecného vzorce X. Tato reakce se obvykle provádí ve vhodném rozpouštědle, jako je například dichlormethan nebo kombinace dichlormethanu a dimethylsulfoxidu, při teplotě v rozmezí od -80 do -20 °C, ve výhodném provedení při teplotě pohybující se v rozmezí od -70 do -40 °C.



Sloučeniny podle uvedeného vynálezu obecného vzorce I jsou vhodné pro léčení různých paměťových dysfunkcí, jako je například Alzheimerova nemoc.

- 5 Účinnost těchto sloučenin při zmírňování těchto paměťových dysfunkcí je možno manifestovat na schopnosti těchto sloučenin inhibovat enzym acetylcholinesterázu a tím zvyšovat úroveň acetylcholinu v mozku.

Test na inhibování cholinesterázy.

- 10 Cholinesterázy se vyskytují v celém těle, to znamená jak v mozku, tak v séru. Ovšem pouze distribuce acetylcholinesterázy (AChE) v mozku souvisí s centrální cholinergní inervací. Rovněž bylo zjištěno, že tato stejná inervace je oslabena u Alzheimerových pacientů. Podle uvedeného vynálezu byla zjištěna in vitro inhibice acetylcholinesterázové aktivity v corpus striatum u krys.

- 15 In vitro inhibice acetylcholinesterázové aktivity v corpus striatum u krys.

- Acetylcholinesteráza (AChE), která se někdy označuje jako skutečná nebo specifická cholinesteráza, se nachází v nervových buňkách, v kosterním svalstvu, v hladkém svalstvu, v různých žlázách a v červených krvinkách. AChE je možno odlišit od jiných cholinesteráz substrátovými a inhibitorovými specifitami a regionální distribucí. Distribuce AChE v mozku zhruba odpovídá cholinergní inervaci a subfrakcionace vykazuje nejvyšší úroveň v nervových zakončeních.
- 20

- Všeobecně se uvádí, že fyziologickou úlohou AChE je rychlá hydrolýza a inaktivace acetylcholinu. Inhibitory AChE vykazují značné cholinomimetické účinky v cholinergně inervovaných efektech, přičemž tyto látky byly použity pro terapeutické účely pro léčení glaukomu, myastenie gravis a paralytického ilea. Ovšem poslední výzkumy ukázaly, že inhibitory AChE je možno rovněž výhodně použít pro léčení Alzheimerovy nemoci.
- 25

- Podle uvedeného vynálezu byla použita dále uvedená metoda k testování cholinesterázové účinnosti. Tato metoda představuje modifikaci metody podle Ellmana a kol., viz Biochem. Pharmacol. 7, 88 (1961).
- 30

Postup:

- 35 A. Reakční složky

1. 0,05 M fosfátový pufr, pH 7,2

- (a) 6,85 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ /100 mililitrů H_2O
 40 (b) 13,40 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ /100 mililitrů H_2O
 (c) přidá se složka (a) ke složce (b) v takovém množství až hodnota pH dosáhne 7,2
 (d) zředí se v poměru 1 : 10

2. Substrát v pufru

- 45 (a) 198 miligramů acetylthiocholinchloridu (10 mM)
 (b) objem se upraví na 100 mililitrů za pomoci 100 mililitrů 0,05 M fosfátového pufru, pH 7,2 (reakční složka 1)

- 50 3. DTNB v pufru

- (a) 19,8 miligramů 5,5–dithiobisnitrobenzoové kyseliny (DTNB) (0,5 mM)
 (b) objem se upraví na 100 mililitrů pomocí 0,05 M fosfátového pufru, pH 7,2 (reakční složka 1).

4. Vytvoří se 2 mM zásobní roztok testované látky ve vhodném rozpouštědle a objem se upraví pomocí 0,5 mM DTNB (reakční složka 3). Léčivé látky se postupně zředí (1:10) tak, aby konečná koncentrace (v kyvetě) byla 10^{-4} M a testuje se účinnost. V případě, že je látka aktivní, potom se stanoví hodnota IC_{50} z inhibiční účinnosti dosažené s následnými koncentracemi.

B. Tkáňový přípravek

- 10 Krysy druhu Wister byly usmrceny, potom jím byl rychle vyjmut mozek, přičemž byl oddělen corpus striata a dále následovalo zvážení a homogenizování tohoto orgánu v 19 objemech (přibližně 7 miligramů proteinů/mililitr) 0,05 M fosfátového pufru o hodnotě pH 7,2, přičemž bylo použito Potter–Elvehjemova homogenizéru. Potom bylo 25 mikrolitů alikvótního podílu homogenátu přidáno do 1,0 mililitru vehikula nebo k testované sloučenině o různých koncentracích a potom byla prováděna předběžná inkubace po dobu 10 minut při teplotě 37 °C.

C. Test

- Účinnost enzymu byla měřena pomocí spektrofotometru Beckman DU–50. Tuto metodu je možno použít pro stanovení hodnot IC_{50} a pro měření kinetických konstant.

Natavení přístroje:

- Kinetics Soft–Pac Module #598273(10)
 Program #6 Kindata:
 Zdroj – Vis
 Vlnová délka – 412 nm
 Sipper – žádný
 Kyvety – 2 mililitrové kyvety v autodávkači po 6 kusech
 Slepý pokus – 1 pro každou koncentraci substrátu
 Časový interval – 15 sekund (15 nebo 30 sekund pro kinetické charakteristiky)
 Celkový čas – 5 minut (5 nebo 10 minut pro kinetické charakteristiky)
 Plot – ano
 Span – autoscale
 Směrnice – stoupající
 Výsledky – ano (dané směrnicí)
 Factor – 1

- Reakční složky byly přidány do kyvety pro slepý pokus a pro kyvetu se vzorkem následujícím způsobem:

- | | |
|------------------|---|
| Slepý pokus: | 0,8 mililitru fosfátový pufr/DTNB
0,8 mililitru pufr/substrát |
| Kontrolní pokus: | 0,8 mililitru fosfátový pufr/DNTB/enzym
0,8 mililitru fosfátový pufr/substrát |
| Pokus s léčivem: | 0,8 mililitru fosfátový pufr/DNTB/ léčivo/enzym
0,8 mililitru fosfátový pufr/substrát. |

- Hodnoty ze slepého pokusu byly stanovovány pro každý pokus z toho důvodu, aby byla provedena kontrola neenzymatické hydrolýzy substrátu, přičemž tyto hodnoty byly automaticky

odečítány pomocí kindata programu nastaveném na kinetice soft-pac modulu. Pomocí tohoto programu byla rovněž vyhodnocena rychlost změny adsorbance pro každou kyvetu.

Stanovení hodnot IC_{50} :

5

Koncentrace substrátu byla 10 mM, přičemž při provádění testu bylo provedeno zředění 1 : 2, takže konečná dosažená koncentrace byla 5 mM. Koncentrace DNTB byla 0,5 mM, přičemž při provádění testu byla podobně po zředění konečná koncentrace 0,25 mM.

10

$$\% \text{ inhibice} = \frac{\text{směrnice kontrolní} - \text{směrnice léčiva}}{\text{směrnice kontrolní}} \times 100$$

Hodnota IC_{50} byly vypočteny z log-probitové analýzy.

15

Výsledky tohoto testu pro některé sloučeniny podle uvedeného vynálezu a pro physostigmin (referenční sloučenina) jsou uvedeny v následující tabulce č. 1.

20 Tabulka č. 1

Sloučenina	Inhibiční koncentrace AChE v mozku (μ M)
hydrochlorid 2-[(N-benzyl-piperidin-4-yl)-methyl]- 2a,3,4,5-tetrahydro-1(2H)-acenaftalen-1-onu	1,02
hydrochlorid 2-[[N-(3-fluorbenzyl)-piperidin-4-yl]- 2a,3,4,5-tetrahydro-1(2H)-acenaftalen-1-onu	4,10
Referenční sloučenina: Physostigmin	0,01

Užitečnost sloučenin podle vynálezu je dále demonstrována na schopnosti těchto sloučenin obnovit cholinergně poškozenou paměť na orientačním testu (neboli na testu schopnosti vyhnout se vstupu do tmavého prostoru).

35

Test na schopnost vyhnout se vstupu do tmavé komory (neboli test na orientaci).

Při provádění tohoto testu byly myši zkoušeny na jejich schopnost zapamatovat si nepříjemný stimul po dobu 24 hodin. Myši byly umístěny do prostředí, které mělo temnou komoru, přičemž silné zářivkové světlo je nutilo postupovat do této tmavé komory, kde dostaly elektrický šok prostřednictvím kovové desky umístěné na podlaze. Tato zvířata byla potom vyjmuta z tohoto testovacího zařízení, přičemž potom byla tato zvířata znovu testována po 24 hodinách na schopnost zapamatovat si elektrický šok.

Jestliže byl těmto zvířatům podáván scopolamin, což je anticholinergická látka, která je známá tím, že způsobuje zhoršení paměti, předtím, než byla tato zvířata původně vpuštěna do testovací komory, potom tato zvířata znovu vstupovala do tmavé komory krátce poté, co byla vpuštěna do tohoto testovacího zařízení po 24 hodinách. Tento účinek scopolaminu byl blokován účinnými sloučeninami podle uvedeného vynálezu, což se projevilo v tom, že se zvětšil interval, kdy zvířata znovu vstupovala do tmavé komory.

50

Tyto výsledky účinných sloučenin podle vynálezu byly vyjádřeny jako procentuální podíl zvířat ve skupině, u nichž byl účinek scopolaminu blokován, což bylo prokázáno zvětšeným intervalem

mezi okamžikem umístění těchto zvířat do testovací komory a okamžikem opětového vstupu do temné komory.

- 5 Výsledky tohoto testu pro některé sloučeniny podle uvedeného vynálezu a výsledky dosažené s pilocarpinem (jako referenční sloučeninou) jsou uvedeny v následující tabulce č. 2.

Tabulka č. 2

Sloučenina	Dávka (mg/kg tělesné hmotnosti)	% zvířat s obnovením deficitní paměti způsobené scopolaminem
hydrochlorid-2-[[N-(3-fluorbenzyl)- piperidin-4-yl]methyl]-2a,3,4,5- tetrahydro-1(2H)-acenaftilen-1-onu	0,1	20
Pilocarpine	5	23

- 10 Účinná množství sloučenin podle uvedeného vynálezu mohou být podávána pacientům libovolným způsobem, jako je například orální podávání ve formě kapslí nebo tablet, parenterální podávání ve formě sterilních roztoků nebo suspenzí, a v některých případech je možno tyto látky podávat intravenózně ve formě sterilních roztoků. Volná báze konečných
15 produktů, i když je sama o sobě účinná, může být připravována a podávána ve formě své farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinou, neboť v této formě jsou uvedené sloučeniny stabilnější, jsou vhodnější pro krystalování, mají lepší rozpustnost a podobně.

- 20 Mezi kyseliny, které je možno použít pro přípravu farmaceuticky přijatelných adičních solí odvozených od sloučenin podle uvedeného vynálezu, je možno zařadit anorganické kyseliny, jako je například kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina sírová, kyselina dusičná, kyselina fosforečná a kyselina chloristá, a rovněž tak je možno použít organických kyselin, jako je například kyselina vinná, kyselina citronová, kyselina octová, kyselina jantarová, kyselina maleinová, kyselina fumarová a kyselina šťavelová.

- 25 Účinné sloučeniny podle uvedeného vynálezu mohou být podávány orálně, jako například společně s inertním ředidlem nebo s jedlou nosičovou látkou, nebo je možno tyto látky zapouzdřit do želatinových kapslí, nebo je rovněž možno tyto sloučeniny stlačit do formy tablet. Pro účely orálního terapeutického podávání mohou být účinné sloučeniny podle uvedeného
30 vynálezu přimíchávány do libovolného vehikula a použity ve formě tablet pastilek, kapslí, elixírů, suspenzí, sirupů, oplatek, žvýkacích gum a podobně. Tyto prostředky mohou obsahovat přinejmenším 0,5 % účinné sloučeniny, přičemž ovšem se toto množství může měnit v závislosti na konkrétní použité formě. Obvykle se toto množství pohybuje v rozmezí od 4 % do 70 % hmotnostních dané látky na jednu jednotku. Množství účinné látky v těchto prostředcích je
35 takové, aby byla získána vhodná dávková forma. Ve výhodném provedení podle vynálezu se tyto prostředky a přípravky připraví tak, aby orální dávková jednotková forma obsahovala 1,0 až 300 miligramů účinné látky.

- 40 Tyto tablety, pilulky, kapsle, pastilky a podobné jiné formy mohou rovněž obsahovat další následující složky: pojivo, jako je například mikrokrytalická celulóza, tragakantové klé nebo želatina; vehikulum, jako je například škrob nebo laktóza; dezintegrační činidlo, jako je například alginová kyselina, Primogel, kukuřičný škrob a podobné jiné látky; mazivo, jako je například stearát hořečnatý nebo Sterotex; látka podporující polykání, jako je například koloidní oxid křemičitý; a sladidlo, jako je například sacharóza nebo sacharin, přičemž tyto látky je
45 možno přidávat společně s aromatizačním činidlem, jako je například pepermint, salicylát

methylnatý nebo pomerančové aróma. V případě, že dávkovací formou je kapsle, potom může připravovaný prostředek kromě látek výše uvedeného typu obsahovat rovněž kapalnou kosičkovou látku, jako je například mastný olej. Ostatní dávkovací formy mohou obsahovat jiné další látky, které modifikují formu připravované dávkové jednotky, jako například látky, které modifikují povlak. Takže například tablety nebo pilulky mohou být opatřeny povlakem cukru, šelaku nebo jinou látkou. Sirupy mohou kromě účinné látky obsahovat sacharózu jako sladidlo a dále mohou obsahovat konzervační přísady, barviva, pigmentační přísady a chuťové přísady. Látky, které se používají při přípravě těchto různých prostředků, musí být farmaceuticky čisté a netoxické v používaných množstvích.

Například je možno uvést, že v případě parenterálního terapeutického podávání mohou být účinné látky podle uvedeného vynálezu vpravovány do roztoků nebo suspenzí. Tyto prostředky obsahují přinejmenším 0,1 % účinné látky, ovšem toto množství se může pohybovat v rozmezí od 0,5 do 30 % hmotnostních. Množství účinné látky v těchto prostředcích je takové, aby byl připraven prostředek se vhodnou dávkou účinné sloučeniny. Ve výhodném provedení podle uvedeného vynálezu se prostředky a přípravky připraví takovým způsobem, aby parenterální dávka obsahovala účinnou látku v množství v rozmezí od 0,5 do 100 miligramů.

Roztoky nebo suspenze mohou rovněž obsahovat následující látky: sterilní ředidlo, jako je například voda pro injekce, solný roztok, netuhnoucí oleje, polyethylenglykoly, glycerin, propylenglykol nebo jiná další syntetická rozpouštědla; antibakteriální činidla, jako je například benzylalkohol nebo methylparabeny; antioxidační činidla, jako je například kyselina askorbová nebo hydrogensířičitan sodný; chelatační činidla, jako je například kyselina ethylendiamin-tetraoctová; pufrý jako jsou například acetáty, citronany nebo fosfáty, a dále činidla pro úpravu toxicity, jako je například chlorid sodný nebo dextróza. Parenterální prostředky mohou být ve formě injekcí na jedno použití nebo ampulek s vícenásobnými dávkami, které jsou zhotoveny ze skla nebo z plastické látky.

Jako konkrétní příklad sloučenin podle uvedeného vynálezu je možno uvést následující látky:

2-[(N-benzylpiperidin-4-yl)methyl]-1,2,2a,3,4,5-hexahydroacenaftýlen-1-ol;
 2-[[N-(4-fluorbenzyl)piperidin-4-yl]methyl]-1,2,2a,3,4,5-hexahydroacenaftýlen-1-ol;
 2-[(N-bezylpiperidin-4-yl)methyl]-2a,3,4,5-tetrahydro-1(2H)-acenaftýlen-1-on;
 2-[[N-(3-fluorbenzyl)piperidin-4-yl]methyl]-1,2,2a,3,4,5-hexahydroacenaftýlen-1-ol;
 2-[[N-(3-fluorbenzyl)piperidin-4-yl]methyl]-2a,3,4,5-tetrahydro-1(2H)-acenaftýlen-1-on;
 2-[(N-benzylpiperidin-4-yl)methyl]-6-methoxy-2a,3,4,5-tetrahydro-1(2H)-acenaftýlen-1-on;
 2-[[N-(3-fluorbenzyl)piperidin-4-yl]methyl]-6-methoxy-2a,3,4,5-tetrahydro-1(2H)-acenaftýlen-1-on;
 2-[[N-(3-fluorbenzyl)piperidin-4-yl]methyl]-6,7-dimethoxy-2a,3,4,5-tetrahydro-1(2H)-acenaftýlen-1-on;
 2-[N-(benzylpiperidin-4-yl)methyl]-6,7-diethoxy-2a,3,4,5-tetrahydro-1(2H)-acenaftýlen-1-on;
 2-[(N-benzylpiperidin-4-yl)methyl]-6,7-dimethoxy-1(2H)-acenaftýlen-1-on;
 2-[[N-(3-nitrobenzyl)piperidin-4-yl]methyl]-2a,3,4,5-tetrahydro-1(2H)-acenaftýlen-1-on; a
 2-[(N-benzylpiperidin-4-yl)methyl]-6,7-methylendioxy-2a,3,4,5-tetrahydro-1(2H)-acenaftýlen-1-on.

Příklady provedení vynálezu

V dalším budou uvedeny konkrétní příklady sloučenin podle uvedeného vynálezu a jejich postup přípravy. Tyto příklady mají za účel pouze blíže ilustrovat uvedený vynález aniž by jej jakýmkoliv způsobem omezovaly.

Příklad 1

Postup přípravy 7,8-dimethoxy-2a,3,4,5-tetrahydro-1(2H)-acenaftylen-1-onu

5 Při provádění postupu podle tohoto příkladu bylo k promíchávanému roztoku obsahujícímu 135 gramů kyseliny polyfosforečné při teplotě 90 °C přidáno 18,9 gramů 6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalenoctové kyseliny. Tato reakční směs byla potom promíchávána po dobu 4 až 5 minut při teplotě 85 až 90 °C, přičemž zdroj zahřívání byl odstraněn pro prvních několik minut po provedení výše uvedeného přidavku. K takto získané promíchávané reakční směsi bylo potom
 10 přidáno dalších 100 gramů polyfosforečné kyseliny při teplotě 80 °C. Takto získaná reakční směs byla potom promíchávána při teplotě pohybující se v rozmezí od 75 do 85 °C po dobu dalších 5 minut a potom byla tato reakční směs ponechána ochladit na teplotu 50 °C, přičemž v následujícím stupni byla zpracována přidavkem 350 gramů ledové vody. Takto připravená reakční směs byla potom promíchávána po dobu 20 minut, potom byla ochlazena na teplotu v rozmezí od 20
 15 do 25 °C, extrahována dvakrát éterem, promyta postupně vodou, dvakrát 5 % roztokem hydroxidu sodného, vodou, 3 % roztokem kyseliny octové, hydrogenuhličitanem sodným a vodou. Takto získaný výsledný roztok byl potom sušen, zfiltrován a zkoncentrován za vzniku olejového zbytku, ze kterého potom vykristaloval po určité době stání pevný produkt. Takto získaný pevný produkt byl potom rozpuštěn v malém objemu ethylesteru kyseliny octové a
 20 potom byl tento podíl zfiltrován mžikovým způsobem přes silikagel, přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi 15 % ethylesteru kyseliny octové a hexanů. Tímto shora uvedeným postupem bylo připraveno 12,6 gramu 7,8-dimethoxy-2a,3,4,5-tetrahydro-1(2H)-acenaftylen-1-onu.

25 Teplota tání: 80-84 °C.

Analýza pro $C_{14}H_{16}O_3$

vypočteno: 72,39 % C 6,94 % H

nalezeno: 72,57 % C 6,93 % H.

30

Příklad 2

Postup přípravy 7,8-dimethoxy-1(2H)-onu

35

Při provádění postupu podle tohoto příkladu byla směs obsahující 3,0 gramy 7,8-dimethoxy-2a,3,4,5-tetrahydro-1(2H)-acenaftylen-1-onu, 3 gramy DDQ (což je 2,3-dichlor-5,6-dikyan-1,4-benzochinon) a 24 mililitrů azeotropicky sušeného benzenu promíchávány při teplotě v rozmezí od 75 do 85 °C po dobu 45 minut a potom byla ponechána ochladit na teplotu
 40 místnosti. K této reakční směsi byly potom přidány další 3 gramy DDQ. Takto připravená reakční směs byla potom promíchávána při teplotě pohybující se v rozmezí od 75 do 85 °C po dobu 1,25 hodiny, přičemž potom byla ponechána ochladit na teplotu místnosti, potom byla zředěna benzenem a takto získaný pevný zbytek byl potom promyt benzenem. Filtrát byl zpracován mžikovou chromatografickou metodou na silikagelu, přičemž jako elučního činidla
 45 bylo použito dichlormethanu. Tímto shora uvedeným postupem bylo připraveno 1,36 gramu 7,8-dimethoxy-1(2H)-acenaftylen-1-onu. Takto získaný materiál byl potom dále přečištěn mžikovou chromatografickou metodou na silikagelu, přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi 25 % roztok ethylesteru kyseliny octové a hexanů. Postupem podle tohoto příkladu bylo připraveno 1,17 gramu analyticky čistého pevného produktu.

50

Teplota tání: 81 - 83 °C

Analýza pro $C_{14}H_{12}O_3$

vypočteno: 73,67 % C 5,30 % H

nalezeno: 73,64 % C 5,33 % H.

5

Příklad 3

Postup přípravy trans-7,8-dimethoxy-2-[(pyridin-4-yl)methylenyl]-2a,3,4,5-tetrahydro-1-(2H)-acenaftylen-1-onu

10

Při provádění postupu podle tohoto příkladu byl k roztoku, který obsahoval 12,1 gramu bis(trimethylsilyl)-amidu lithného 200 mililitrech suchého tetrahydrofuranu, při teplotě pohybující se v rozmezí od -65 do -70 °C přidáván po kapkách roztok obsahující 16,8 gramu 7,8-dimethoxy-2a,3,4,5-tetrahydro-1(2H)-acenaftylen-1-onu ve 325 mililitrech suchého tetrahydrofuranu. Takto získaný roztok byl potom promícháván při teplotě v rozmezí od -70 do -75 °C po dobu jedné hodiny. Potom byl k takto získanému roztoku přidán roztok 6,9 mililitrů pyridin-4-karboxaldehydu (což odpovídá 7,73 gramu) ve 300 mililitrech suchého tetrahydrofuranu, přičemž tento přírůstek byl proveden po kapkách. Takto získaná směs byla potom promíchávána po dobu 1,5 hodiny při teplotě v rozmezí od -70 do -75 °C a potom po dobu 4 hodin při teplotě 0 °C. Takto připravený roztok byl potom nalit do ledové vody a potom byl extrahován dvakrát ethylesterem kyseliny octové, přičemž získané organické extrakty byly spojeny a tento spojený podíl byl postupně promyt vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného a potom byl tento podíl sušen (pomocí síranu sodného Na_2SO_4), zfiltrován a zkoncentrován za vzniku olejového zbytku. Tento produkt byl potom zpracován mžikovým chromatografickým způsobem na silikagelu, přičemž jako elučního činidla bylo použito postupně směsi 60 % ethylesteru kyseliny octové a hexanu, 70 % roztoku ethylesteru kyseliny octové a hexanu a 100 % ethylesteru kyseliny octové. Po odpaření rozpouštědla bylo získáno 1,8 gramu čistého trans-7,8-dimethoxy-2-[(pyridin-4-yl)methylen]-2a,3,4,5-tetrahydro-1(2H)-acenaftylen-1-onu kromě 4,95 gramu trans-látky znečištěné malým množstvím cis-sloučeniny. Celkový výtěžek tohoto postupu byl 6,75 gramu produktu.

30

Analýza pro $C_{20}H_{19}NO_3$

vypočteno: 74,75 % C 5,96 % H 4,35 % N

35

nalezeno: 74,76 % C 5,90 % H 4,34 % N

Příklad 4

Postup přípravy 2-[(N-benzylpiperidin-4-yl)methyl]-1,2,2a,3,4,5-hexahydroacenaftylen-1-olu

40

Při provádění postupu podle tohoto příkladu byla směs obsahující 4,08 gramu 2-[(pyridin-4-yl)methylenyl]-2a,3,4,5-tetrahydro-1(2H)-acenaftylen-1-onu, který byl rozpuštěn v 64 mililitrech kyseliny octové, a 0,81 gramu oxidu platičitého PtO_2 (zvlhčený kyselinou octovou) protřepávána pod atmosférou vodíku (o tlaku v rozmezí od 68,95 kPa do 137,9 kPa) při teplotě místnosti po dobu 24 hodin. Takto získaná směs byla potom zfiltrována přes celit a filtrát byl potom zkoncentrován za vysokého vakua. Takto získaný olej byl potom rozpuštěn ve 120 mililitrech 2-butanonu. K takto připravenému roztoku bylo potom přidáno 12,0 gramu rozmělněného hydroxidu draselného KOH, přičemž potom následoval přírůstek 1,4 mililitru benzylbromidu. Tato reakční směs byla potom promíchávána po dobu 0,5 hodiny při teplotě místnosti a potom byla zfiltrována a zkoncentrována. Takto získaný produkt byl potom přečištěn postupem mžikové chromatografie, přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi 20 % acetonu a hexanu. Frakce obsahující produkt byly potom spojeny a zkoncentrovány. Takto

50

vzniklý zbytek byl potom rekrystalován z cyklohexanu a získaný produkt byl sušen při teplotě 110 °C po dobu 3 hodin. Tímto postupem bylo získáno 1,6 gramu 2-[(N-benzylpiperidin-4-yl)methyl]-1,2,2a,3,4,5-hexahydroacenaftylen-1-olu.

5 Teplota tání: 145 - 147 °C.

Analýza pro $C_{25}H_{32}NO$

vypočteno: 83,06 % C 8,46 % H 3,87 % N

nalezeno: 82,96 % C 8,63 % H 3,92 % N

10

Příklad 5

15 Postup přípravy hydrochloridu monohydrátu 2-[[N-(4-fluorbenzyl)piperidin-4-yl)methyl]-1,2,2a,3,4,5-hexahydroacenaftylen-1-olu

Při provádění postupu podle tohoto příkladu byla směs obsahující 1,25 gramu oxidu platičitého PtO_2 , 6,27 gramu 2-[(pyridin-4-yl)methylenyl]-2a,3,4,5-tetrahydro-1(2H)-acenaftylen-1-onu a 100 mililitrů kyseliny octové protřepávána pod atmosférou vodíku (o tlaku 103,4 kPa) po dobu 24 hodin. Potom byl použitý katalyzátor odstraněn filtrací a filtrát byl zkoncentrován za použití vysokého vakua. Tímto způsobem byl získán jako zbytek olej, který byl rozpuštěn ve 187 mililitrech 2-butanonu. K tomuto roztoku bylo potom přidáno 17 gramů rozmělněného uhličitanu draselného, přičemž potom následoval přídavek 2,37 mililitru 4-fluorbenzylbromidu. Tato reakční směs byla potom promíchávána při teplotě místnosti pod atmosférou dusíku po dobu 24 hodin. Takto získaná reakční směs byla potom zfiltrována, oddělena sraženina potom promyta 2-butanonem a filtrát byl zkoncentrován. Tímto způsobem byl jako zbytek získán olej, který byl potom přečištěn kapalinovou chromatografickou metodou za vysokého tlaku HPLC, přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi 20 % acetonu a hexanu. Frakce obsahující produkt byly potom spojeny a zkoncentrovány. Získaný zbytek byl potom rozpuštěn v methanolu a potom byla k tomuto roztoku přidávána éterická kyselina chlorovodíková tak dlouho, dokud se tento roztok nestal kyselým. Použité rozpouštědlo bylo potom odstraněno za použití vakua, čímž byl získán zbytek, který byl triturován éterem a potom byl sušen za použití vysokého vakua nejdříve při teplotě místnosti a potom při teplotě 110 °C po dobu 24 hodin. Tímto shora uvedeným způsobem bylo získáno 2,1 gramu hydrochloridu monohydrátu 2-[[N-(4-fluorbenzyl)piperidin-4-yl)methyl]-1,2,2a,3,4,5-hexahydroacenaftylen-1-olu.

35

Teplota tání: 138 - 148 °C.

Analýza pro $C_{25}H_{33}ClFNO_2$

40 vypočteno: 69,18 % C 7,60 % H 3,23 % N

nalezeno: 69,20 % C 7,28 % H 3,23 % N.

Příklad 6

45

Postup přípravy hydrochloridu 2-[(N-benzylpiperidin-4-yl)-methyl]-2a,3,4,5-tetrahydro-1(2H)-acenaftylen-1-onu

Při provádění postupu podle tohoto příkladu byl k promíchávanému roztoku, který obsahoval 0,76 mililitru oxalylchloridu ve 20 mililitrech DCM (to znamená dichlormethanu), při teplotě v rozmezí od -60 do -70 °C přidáván po kapkách roztok obsahující 1,30 mililitru DMSO (to znamená dimethylsulfoxidu) v 10 mililitrech DCM. Tento roztok byl potom promícháván při teplotě v rozmezí od -60 do -70 °C po dobu 4 minut. K tomuto roztoku byla potom přidána

50

reakční směs obsahující 2,78 gramu 2-[(N-benzylpiperidin-4-yl)methyl]-1,2,2a,3,4,5-hexahydroacenaftylen-1-olu v 10 mililitrech DCM a 8 mililitrech DMSO. Takto získaná výsledná reakční směs byla potom promíchávána po dobu 15 minut při teplotě pohybující se v rozmezí od -60 do -70 °C. K takto získanému roztoku bylo potom přidáno 5,6 mililitru triethylaminu a potom byla tato směs promíchávána po dobu 5 minut při teplotě v rozmezí od -70 do -60 °C, načež byla ponechána ohřát na teplotu místnosti, potom byla zředěna DCM, postupně promyta chladným roztokem uhličitanu sodného, vodou a solankou, potom byla sušena (za pomoci síranu sodného) a potom zkoncentrována za vzniku oleje. Takto získaný olejový zbytek byl potom rozpuštěn v éteru, potom byl promyt vodou a vodný podíl byl potom extrahován éterem. Spojené éterické extrakty byly potom promyty dvakrát vodou a solankou, potom byl tento podíl sušen (pomocí síranu sodného Na₂SO₄) a zkoncentrován za vzniku oleje. Takto získaný olej byl potom přečištěn mžikovou chromatografickou metodou na silikagelu, přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi 40 % ethylesteru kyseliny octové a hexanů a potom směsi 50 % ethylesteru kyseliny octové a hexanů. Frakce obsahující čistý produkt byly potom spojeny a tento spojený podíl byl zkoncentrován za vzniku olejového zbytku, který byl potom rozpuštěn v éteru a vysrážen přidavkem éterického chlorovodíku. Potom následovala filtrace tohoto podílu a sušení při teplotě 113 °C (za tlaku 266,6 kPa). Podle tohoto postupu bylo získáno 1,72 gramu analyticky čistého hydrochloridu 2-[(N-benzylpiperidin-4-yl)methyl]-2a,3,4,5-tetrahydro-1(2H)-acenaftylen-1-onu. Rekrystalizací z ethanolu byly připraven produkt ve formě bezbarvých destiček.

Teplota tání: 245 - 251 °C (za rozkladu).

Analýza pro C₂₅H₃₀ClNO

vypočteno: 75,83 % C 7,64 % H 3,54 % N
nalezeno: 76,01 % C 7,54 % H 3,51 % N.

Příklad 7

Postup přípravy hydrochloridu 2-[(N-(3-fluorbenzyl)-piperidin-4-yl)methyl]-1,2,2a,3,4,5-hexahydroacenaftylen-1-olu

Při provádění postupu podle tohoto příkladu byla suspenze obsahující 5,03 gramu 2-[(pyridin-4-yl)-methylenyl]-2a,3,4,5-tetrahydro-1(2H)-acenaftylen-1-onu, 80 mililitrů kyseliny octové a 1,0 gram oxidu platičitého PtO₂ protřepávána při tlaku 137,9 kPa vodíku po dobu 30 minut, dále při tlaku v rozmezí od 137,9 kPa do 68,95 kPa po dobu 1 hodiny a při tlaku 68,95 kPa po dobu 12 hodin. Takto získaná suspenze byla potom zfiltrována a filtrát byl zkoncentrován za vzniku olejového zbytku, který byl potom v dalším postupu sušen azeotropickou destilací s toluenem. Takto získaný zbytek byl potom rozpuštěn ve 150 mililitrech 2-butanonu, přičemž k tomuto roztoku bylo potom přidáno 15 gramů rozmělněného uhličitanu draselného a dále 1,9 mililitru 95 % m-fluorbenzylbromidu. Takto získaná suspenze byla potom promíchávána po dobu 3 hodin při teplotě místnosti, potom byla zfiltrována a promyta 2-butanonem. Získaný filtrát byl potom zpracován mžikovou chromatografickou metodou na silikagelu, přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi 40 % ethylesteru kyseliny octové a hexanů a potom směsi 50 % ethylesteru kyseliny octové a hexanů. Frakce obsahující čistý produkt byly potom spojeny, přičemž tento spojený podíl byl potom zkoncentrován za vzniku bílého pevného produktu (v množství 3,22 gramu). Tento produkt byl potom rekrystalován z cyklohexanu, potom byl sušen, rozpuštěn v éteru a vysrážen ve formě bílé pevné látky pomocí éterické kyseliny chlorovodíkové. Takto získaná pevná látka byla potom izolována filtrací a sušena při teplotě 110 °C po dobu 1,5 hodiny, čímž byl získán analyticky čistý hydrochlorid 2-[(N-(3-fluorbenzyl)piperidin-4-yl)methyl]-1,2,2a,3,4,5-hexahydroacenaftylen-1-olu.

Teplota tání: 118 - 168 °C.

Analýza pro $C_{25}H_{31}ClFNO$

vypočteno: 72,19 % C 7,51 % H 3,37 % N

nalezeno: 71,98 % C 7,54 % H 3,33 % N.

5

Příklad 8

Postup přípravy hydrochloridu 2-[[N-(3-fluorbenzyl)-piperidin-4-yl]methyl]-2a,3,4,5-tetrahydro-1(2H)-acenaftalen-1-onu

10

Při provádění postupu podle tohoto příkladu byl k promíchávanému roztoku, který obsahoval 0,96 mililitru oxalylchloridu ve 20 mililitrech methylenchloridu, o teplotě v rozmezí od -50 do -60 °C přidáván roztok obsahující 1,63 mililitru DMSO a 0,96 mililitru methylenchloridu, přičemž toto přidávání bylo prováděno po kapkách. Takto získaný roztok byl potom promícháván po dobu 4 minut, přičemž potom byl po kapkách přidáván roztok obsahující 3,70 gramu 2-[[N-(3-fluorbenzyl)piperidin-4-yl]methyl]-1,2,2a,3,4,5-hexahydroacenaftalen-1-olu, který byl rozpuštěn ve 13 mililitrech methylenchloridu a 10 mililitrech DMSO. Takto získaná reakční směs byla potom promíchávána po dobu dalších 15 minut, přičemž potom bylo přidáno 7,10 mililitru Et_3N . Takto získaná reakční směs byla potom promíchávána po dobu 5 minut. Tato reakční směs byla potom nalita do směsi methylenchloridu a uhličitanu sodného Na_2CO_3 , potom byla extrahována methylenchloridem, promyta postupně vodou a solankou, potom byla sušena síranem sodným Na_2SO_4 , potom byl tento podíl zfiltrován a zkoncentrován. Takto získaný zbytek byl potom přečištěn metodou kapalinové chromatografie prováděné za vysokého tlaku HPLC, přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi 30 % ethylesteru kyseliny octové a hexanu. Frakce obsahující produkt byly potom spojeny a tento spojený podíl byl zkoncentrován. Získaný zbytek byl potom rozpuštěn v methanolu a k tomuto roztoku byla potom přidávána éterická kyselina chlorovodíková v takovém množství, až byl roztok kyselý. Použité rozpouštědlo bylo potom odstraněno za použití vakua, přičemž získaný zbytek byl potom triturován éterem a potom sušen za vysokého vakua při teplotě místnosti a potom při teplotě 110 °C po dobu 2 hodin. Tímto shora uvedeným postupem bylo připraveno 2,2 gramu hydrochloridu 2-[[N-(3-fluorbenzyl)-piperidin-4-yl]-methyl]-2a,3,4,5-tetrahydro-1(2H)-acenaftalen-1-onu.

25

30

Teplota tání: 220 - 222 °C.

35

Analýza pro $C_{25}H_{29}ClFNO$

vypočteno: 72,54 % C 7,06 % H 3,38 % N

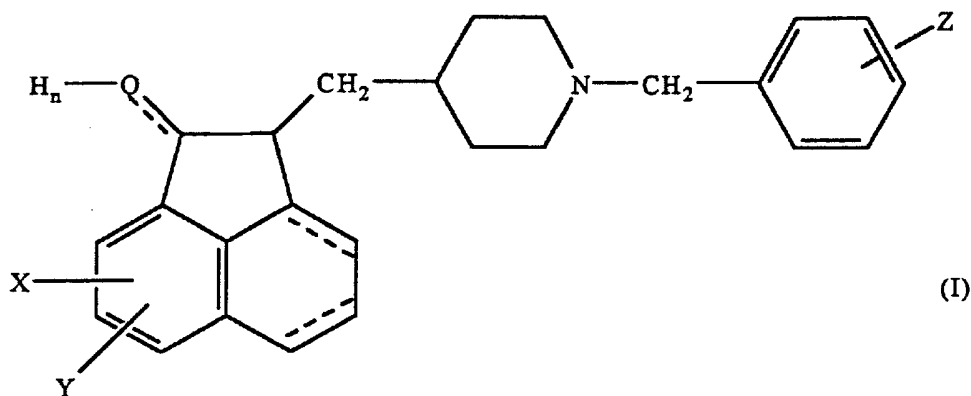
nalezeno: 72,39 % C 7,09 % H 3,36 % N.

40

PATENTOVÉ NÁROKY

5

1. [(Arylkylpiperidin-4-yl)methyl]-2a,3,4,5-tetrahydro-1(2H)-acenaftylen-1-on a jeho deriváty obecného vzorce I:



10

ve kterém znamená:

X atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkoxykupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, hydroxyskupinu nebo nitroskupinu,

15

Y představuje atom vodíku nebo alkoxykupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

nebo alternativně X a Y navzájem spojené tvoří skupinu $-OCH_2O-$, přičemž v tomto případě X a Y na benzenovém kruhu musí být navzájem v sousední poloze,

20

Z je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkoxykupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, hydroxyskupina, atom halogenu nebo nitroskupina, a

$\underline{n}$ je 0 nebo 1;

25

nebo farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinami odvozené od těchto sloučenin.

2. [(Arylkylpiperidin-4-yl)methyl]-2a,3,4,5-tetrahydro-1(2H)-acenaftylen-1-on a jeho deriváty podle nároku 1 obecného vzorce I, ve kterém X znamená atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo alkoxykupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, a Z znamená atom vodíku nebo atom halogenu.

30

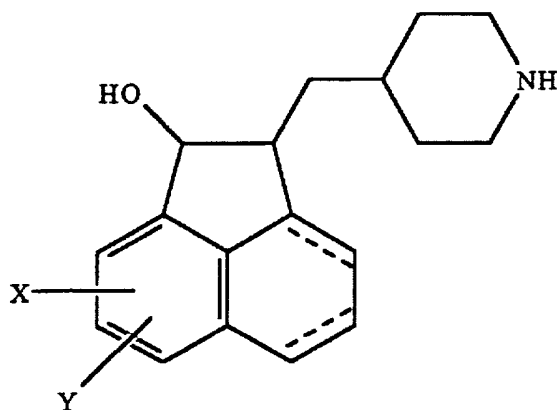
3. [(Arylkylpiperidin-4-yl)methyl]-2a,3,4,5-tetrahydro-1(2H)-acenaftylen-1-on a jeho deriváty podle nároku 2 obecného vzorce I, ve kterém X znamená atom vodíku a Z je atom vodíku nebo fluoru.

35

4. [(Arylkylpiperidin-4-yl)methyl]-2a,3,4,5-tetrahydro-1(2H)-acenaftylen-1-on podle nároku 1, kterým je 2-[(N-benzylpiperidin-4-yl)methyl]-1,2,2a,3,4,5-hexahydroacenaftylen-1-ol nebo farmaceuticky přijatelná adiční sůl s kyselinou odvozená od této sloučeniny.

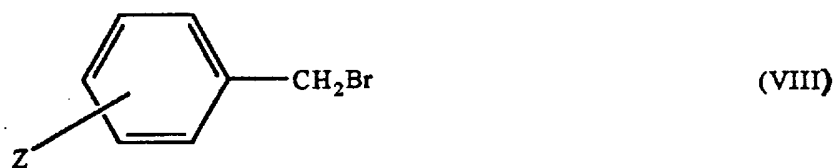
40

5. [(Arylalkylpiperidin-4-yl)methyl]-2a,3,4,5-tetrahydro-1(2H)-acenaftylen-1-on podle nároku 1, kterým je 2-[[N-(4-fluorbenzyl)piperidin-4-yl]methyl]-1,2,2a,3,4,5-hexahydroacenaftylen-1-ol nebo farmaceuticky přijatelná adiční sůl s kyselinou odvozená od této sloučeniny.
- 5 6. [(Arylalkylpiperidin-4-yl)methyl]-2a,3,4,5-tetrahydro-1(2H)-acenaftylen-1-on podle nároku 1, kterým je 2-[[N-(benzylpiperidin-4-yl)-methyl]-2a,3,4,5-tetrahydro-1(2H)-acenaftylen-1-on nebo farmaceuticky přijatelná adiční sůl s kyselinou odvozená od této sloučeniny.
7. [(Arylalkylpiperidin-4-yl)methyl]-2a,3,4,5-tetrahydro-1(2H)-acenaftylen-1-on podle nároku 1, kterým je 2-[[N-(3-fluorbenzyl)piperidin-4-yl]methyl]-1,2,2a,3,4,5-hexahydroacenaftylen-1-ol nebo farmaceuticky přijatelná adiční sůl s kyselinou odvozená od této sloučeniny.
- 10 8. [(Arylalkylpiperidin-4-yl)methyl]-2a,3,4,5-tetrahydro-1(2H)-acenaftylen-1-on podle nároku 1, kterým je 2-[[N-(3-fluorbenzyl)piperidin-4-yl]methyl]-2a,3,4,5-tetrahydro-1(2H)-acenaftylen-1-on nebo farmaceuticky přijatelná adiční sůl s kyselinou odvozená od této sloučeniny.
- 15 9. Farmaceutický prostředek pro zmírňování různých paměťových dysfunkcí, **v y z n a ě u j í - c í s e t í m**, že obsahuje jako účinnou složku [(arylalkylpiperidin-4-yl)methyl]-2a,3,4,5-tetrahydro-1(2H)-acenaftylen-1-on a jeho deriváty obecného vzorce I definovaný v nároku 1 a vhodnou nosičovou látku.
- 20 10. [(Arylalkylpiperidin-4-yl)methyl]-2a,3,4,5-tetrahydro-1(2H)-acenaftylen-1-on a jeho deriváty obecného vzorce I podle nároku 1 pro použití jako léčivo se zmírňujícím účinkem na paměťové dysfunkce.
- 25 11. Způsob přípravy [(arylalkylpiperidin-4-yl)-methyl]-2a,3,4,5-tetrahydro-1(2H)-acenaftylen-1-onu a jeho derivátů obecného vzorce I podle nároku 1, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že zahrnuje následující stupně:
- 30 (a) reakci sloučeniny obecného vzorce VII



(VII)

- 35 ve kterém X a Y mají stejný význam jako bylo uvedeno výše, se sloučeninou obecného vzorce VIII



ve kterém Z má stejný význam jako bylo uvedeno shora, přičemž se získá sloučenina obecného vzorce I, ve kterém X, Y a Z mají stejný výše uvedený význam a n je 1, a potom se

5

(b) popřípadě oxiduje sloučenina obecného vzorce I, získaná podle shora uvedeného stupně (a), přičemž se získá sloučenina obecného vzorce I, ve kterém mají X, Y a Z shora uvedený význam a n je 0.

10

Konec dokumentu

15