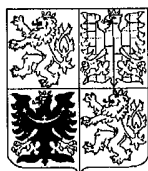


PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **08.12.1998**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **10.12.1997**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **1997/19754796**
(33) Země priority: **DE**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **11.10.2000**
(Věstník č. 10/2000)
(86) PCT číslo: **PCT/EP98/07965**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/29669**

(21) Číslo dokumentu:

2000 -2149

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 211/54
C 07 D 211/32
C 07 D 211/26
C 07 D 211/70
A 61 K 31/445

(71) Přihlašovatel:
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG,
Ingelheim, DE;

(72) Původce:
Maier Roland, Biberach, DE;
Müller Peter, Stamford, DE;
Schilcher Gebhard, Mittelbiberach, DE;
Adelgoss Gebhard, Biberach, DE;
Hurnaus Rudolf, Biberach, DE;
Mark Michael, Biberach, DE;
Eisele Bernhard, Biberach, DE;

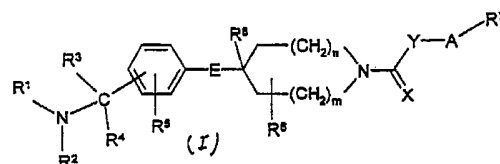
(74) Zástupce:
Korejzová Zdeňka JUDr., Spálená 29, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:
Od azacykloalkanů odvozené urethany a jejich thio- a dithioanaloga

(57) Anotace:

Předložené řešení se týká od azacykloalkanů odvozených urethanů, jakož i jejich thio- a dithioanalogu obecného vzorce I, v němž znamenají m číslice 0 nebo 1, n číslice 1 nebo 2, A jednoduchou vazbu, lineární nebo rozvětvenou C₁₋₈-alkylenovou skupinu, C₂₋₈-alkenylenovou nebo C₂₋₈-alkinylenovou skupinu, přičemž nenasycená skupina není přímo vázána na zbytek Y, X atom kyslíku nebo síry, Y atom kyslíku nebo síry, R¹ a R² lineární nebo rozvětvenou C₁₋₆-alkylová skupina, C₁₋₄-alkenylenovou nebo C₁₋₄-alkinylovou skupinu, přičemž násobná vazba je od vazby dusík-uhlík izolována nebo R¹ a R² spolu s atomem dusíku pěti až sedmičlenný, nasyčený heterocyklický kruh, v němž může být některá od atomu dusíku izolovaná methylenová skupina nahrazena atomem kyslíku nebo síry nebo -NH- nebo -N(alkyl)-skupinou, R³ až R⁶, které mohou být stejné nebo odlišné, atomy vodíku nebo alkylové skupiny, R⁷ C₃-cykloalkylovou skupinu, případně jedním nebo dvěma atomy halogenů, alkyl-, alkoxy-, trifluormethyl- nebo kyanoskupinou substituovanou fenyl- nebo methylskupinu nebo, pokud A

nepředstavuje jednoduchou vazbu, i atom vodíku, E atom kyslíku nebo síry, methylenovou, karbonylovou nebo sulfinylovou skupinu a R⁸ atom vodíku nebo E skupinu -C(R⁹R¹⁰)-, přičemž R⁹ představuje atom vodíku a R¹⁰ spolu s okolní skupinou R⁸ vazbu uhlík-uhlík, jejich enantiomery, diastereomery, jejich směsí nebo jejich soli, obzvláště jejich fyziologicky snášenlivé adiční soli kyselin, které vykazují cenné vlastnosti, obzvláště inhibiční účinek na biosyntézu cholesterolu, léčiv, obsahujících tyto sloučeniny, jejich použití a postupů k jejich výrobě.



Od azacykloalkanů odvozené urethany a jejich thio- a dithioanalogy

Oblast techniky

Předložený vynález se týká nových, od azacykloalkanů odvozených urethanů, jejich thio- a dithioanalog, jejich solí s fyziologicky snášenlivými organickými a anorganickými kyselinami, způsobů k výrobě těchto sloučenin a tyto sloučeniny obsahujících léčiv.

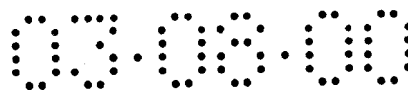
Dosavadní stav techniky

Sloučeniny podle tohoto vynálezu představují inhibitory biosyntézy cholesterolu, obzvláště inhibitory enzymu 2,3-epoxisqualen-lanosterol-cyklázy, klíčového enzymu biosyntézy cholesterolu. Sloučeniny podle tohoto vynálezu jsou vhodné k léčbě a profylaxi hyperlipidemií, hypercholesterolémií a aterosklerózy. Další možné oblasti použití přicházejí v úvahu pro léčbu hyperproliferativních kožních a cévních onemocnění, nádorů, postižení žlučovými kameny, jakož i mykóz.

Sloučeniny, které zasahují do biosyntézy cholesterolu, mají význam při léčbě celé řady symptomů. Zde je třeba jmenovat především hypercholesterolémie a hyperlipidémie, které představují rizikové faktory pro vznik aterosklerotických změn cév a jimi vyvolaných následných onemocnění, jako např. koronárních onemocnění srdce, mozkové ischemie, claudicatio intermittens a gangrén.

Význam zvýšené hladiny krevního cholesterolu jako hlavního rizikového faktoru pro vznik aterosklerotických změn cév je všeobecně uznáván. Rozsáhlé klinické studie vedly k poznání, že snížením krevního cholesterolu je možno riziko onemocnění koronárními nemocemi srdce zmenšit (Current Opinion in Lipidology 2(4), 234 [1981]; Exp. Opin. Ther. Patents 7(5). 441-455 [1997]). Jelikož se největší část cholesterolu syntetizuje v organismu jako takovém a jen nepatrná část se přijímá potravou, představuje inhibice biosyntézy obzvláště atraktivní cestu, jak snížit zvýšenou hladinu cholesterolu.

Vedle toho jsou jako další možné oblasti použití inhibitorů biosyntézy cholesterolu popisovány léčba hyperproliferativních onemocnění kůže a cév, jakož i nádorových onemocnění, léčba a profylaxe postižení žlučovými kameny, jakož i použití při mykózách. Přitom se v posledním



případě jedná o zásah do biosyntézy ergosterolu v plísňových organismech, která probíhá dalekosáhle analogicky jako biosyntéza cholesterolu v buňkách savců.

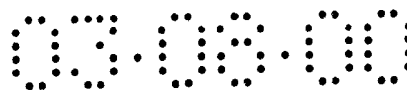
Biosyntéza cholesterolu, popř. ergosterolu, vychází z kyseliny octové a probíhá přes větší počet reakčních kroků. Tento vícestupňový proces nabízí řadu možností, jak do něj zasáhnout, z nichž lze jako příklady zmínit:

Pro inhibici enzymu 3-hydroxy-3-methylglutaryl-koenzymu A (HMG-CoA)-syntázy jsou zmiňovány β -laktony a β -laktamy s potenciálně antihypercholesterolemickým účinkem (viz J. Antibiotics 40, 1356 [1987], US-A-4,751,237. EP-A-0 462 667, US-A-4,983,597).

Příklady inhibitorů enzymu HMG-CoA-reduktázy představují 3,5-dihydroxykarbonové kyseliny mevinolinového typu a jejich δ -laktony, jejichž zástupci lovastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin, atorvastatin, jakož i cerivastatin nacházejí použití v terapii hypercholesterolémií. Dalšími možnými oblastmi použití těchto sloučenin jsou plísňové infekce (US-A-4,375,475, EP-A-0 113 881, US-A-5,106,992), onemocnění kůže (EP-A-0 369 263), jakož i postižení žlučovými kameny a nádorová onemocnění (US-A-5,106,992; Lancet 339, 1154-1156 [1992]). Inhibice proliferace hladkých svalových buněk lovastatinem je popsána v Cardiovasc. Drugs. Ther. 5, Suppl. 3, 354 [1981]. Tocotrienol, nenasycená obdoba vitaminu E, a jeho analoga představují další třídu sloučenin, které působí na HMG-CoA-reduktázu (Exp. Opin. Ther. Patents 7(5), 446 [1997]).

Inhibitory enzymu squalen-syntetázy jsou např. isoprenoid-(fosforylmethyl)-fosfonáty, jejichž vhodnost k léčbě hypercholesterolémií, postižení žlučovými kameny a nádorových onemocnění je popsána v EP-A-0 409 181, jakož i v J. Med. Chemistry 34, 1912 [1991]), dále α -fosfono-sulfonátové sloučeniny (EP-A-0 698 609), sloučeniny J-104,118 a J-104,123 (Tetrahedron 52, 13881-13894 [1996]), jakož i deriváty cyklobutanu (WO 96/33159). Přehled, týkající se squalen-syntetázových inhibitorů lze nalézt v Exp. Opin. Ther. Patents 7(5), 446-448 [1997].

Jako inhibitory enzymu squalen-epoxidázy jsou známy allylaminy jako naftidin a terbinafin, které našly své použití v terapii jako prostředky proti plísňovým onemocněním, jakož i allylamin NB-598 s antihypercholesterolemickým účinkem (J. Biol. Chemistry 265, 18075-18078 [1990]) a deriváty fluorsqualenu s hypocholesterolemickým účinkem (US-A-5,011,859). Popsány jsou dále i piperidiny a azadekaliny s potenciálně hypocholesterolemickým a/nebo protiplísňovým

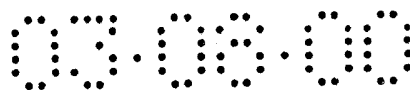


účinkem, jehož mechanismus působení není jednoznačně objasněn a které představují inhibitory squalen-epoxidázy a/nebo 2,3-epoxisqualen-lanosterol-cyklázy (EP-A-0 420 116, EP-A-0 468 434, US-A-5,084,461 a EP-A-0 468 457). Další látky tohoto typu jsou popsány v Exp. Opin. Ther. Patents 7(5), 448-449 [1997].

Příklady inhibitorů enzymu 2,3-epoxisqualen-lanosterol-cyklázy jsou difenylové deriváty (EP-A-0 464 465), aminoalkoxybenzenové deriváty (EP-A-0 410 359, J. Lipid. Res. 38, 373-390, [1997]), jakož i deriváty piperidinu (J. Org. Chem. 57, 2794-2903 [1992], vykazující protiplísňový účinek. Dále je tento enzym v buňkách savců inhibován dekaliny, azadekaliny a deriváty indanu (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-dihydrosqualenem a 2,3-epiminosqualenem (Biochem. Pharmacology 34, 2765-2777 [1985]), vinyletherem squalenoid-epoxidu (J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 461 [1988]) a 29-methyliden-2.3-oxido-squalenem (J. Amer. Chem. Soc. 113, 9673-9674 [1991]). Dalšími příklady jsou deriváty pyridinu, popř. pyrimidinu (WO 97/06802), heterobicyklické alkylaminy (WO 96/11201), deriváty imidazolu (EP-A-0 757 988), jakož i deriváty isochinolinu (J. Med. Chemistry 39, 2302-2312 [1996]). Dále jsou popsány močoviny (DE-A-4 438 021), oximy (DE-A-4 412 692), řada amidů (DE-A-4 407 134, DE-A-4 407 135, DE-A-4 407 136, DE-A-4 407 138, DE-A-4 407 139, DE-A-4 412 691, DE-A-4 437 999, DE-A-4 438 000, DE-A-4 438 020, DE-A-4 438 082, DE-A-4 438 029, DE-A-4 438 054, DE-A-4 438 055, DE-A-4 438 082, DE-A-4 438 083, EP-A-0 599 203, EP-A-0 596-326), jakož i estery (WO 95/29148). Další příklady jsou popsány v Exp. Opin. Ther. Patents 7(5), 448-449 [1997].

Jako o inhibitorech enzymu lanosterol-14 α -demethylázy je třeba se konečně zmínit i o steroidních derivátech s potenciálně antihyperlipidemickým účinkem, které současně ovlivňují i enzym HMG-CoA-reduktázu (US-A-5,041,431; J. Biol. Chemistry 266, 20070-20078 [1991]; US-A-5,034,548). Mimoto je tento enzym inhibován antimykotiky azolového typu, které představují N-substituované imidazoly a triazoly. Do této třídy patří např. na trhu dostupná antimykotika ketoconazol a fluconazol.

Sloučeniny v dalším uvedeného obecného vzorce I jsou nové. Překvapivě bylo nalezeno, že jsou velmi účinnými inhibitory enzymu 2,3-epoxisqualen-lanosterol-cyklázy (mezinárodní třídění: EC 5.4.99.7).



Enzym 2,3-epoxisqualen-lanosterol-cykláza katalyzuje jeden klíčový krok biosyntézy cholesterolu, popř. ergosterolu, a to přeměnu 2,3-epoxisqualenu na lanosterol, první sloučeninu se steroidní strukturou v biosyntetické kaskádě. U inhibitorů tohoto enzymu je možno oproti inhibitorům dřívějších biosyntetických kroků, jako např. u HMG-CoA-syntázy, očekávat výhodu vyšší selektivity, jelikož inhibice těchto počátečních biosyntetických kroků vede k úbytku biosynteticky vytvořené kyseliny mevalonové, což může negativně ovlivňovat biosyntézu na kyselině mevalonové závislých sloučenin dolicholu, ubiquinonu a isopentenyl-t- RNA (srv. J. Biol. Chemistry 265, 18075-18078 [1990]).

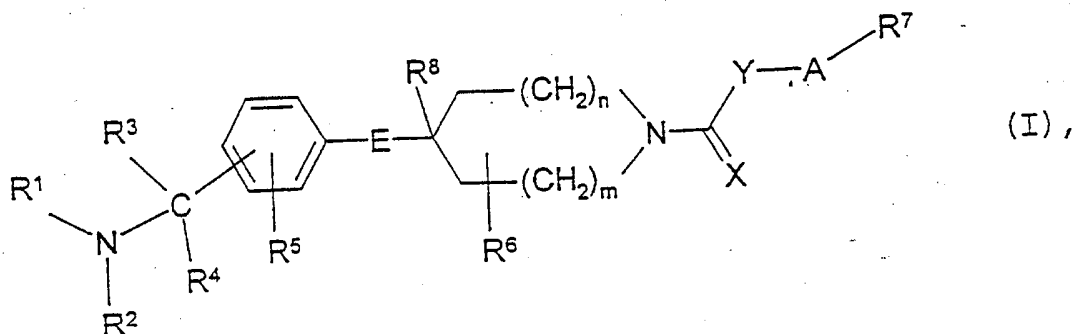
Při inhibici biosyntetických kroků po přeměně 2,3-epoxisqualenu na lanosterol existuje nebezpečí hromadění meziproduktů se steroidní strukturou v organismu a vyvolání tím podmíněných toxických efektů. To je ku příkladu popsáno u triparanolu, který je inhibitorem desmosterol-reduktázy. Tato látka musela být kvůli tvorbě šedých zákalů, ichthyózy a vypadávání vlasů stažena z trhu (citováno v J. Biol. Chemistry 265, 18075-18078 [1990]).

Jak již bylo zmíněno úvodem, jsou inhibitory 2,3-epoxisqualen-lanosterol-cyklázy v literatuře již popsány. Jako inhibitory 2,3-epoxisqualen-lanosterol-cyklázy však nejsou známy žádné urethany, ani jejich thio- nebo dithioanaloga.

Vynález se týká způsobu přípravy antihypercholesterolemických látek, které jsou vhodné k léčbě a profylaxi aterosklerózy a které ve srovnání se známými účinnými látkami vynikají lepší antihypercholesterolemickým účinkem při zvýšené selektivitě a tím zvýšenou bezpečností. Jelikož sloučeniny podle tohoto vynálezu mohou na základě své vysoké účinnosti jako inhibitory enzymu 2,3-epoxisqualen-lanosterol-cyklázy inhibovat biosyntézu ergosterolu v plísňových organismech, jsou vhodné i k léčbě mykóz.

Podstata vynálezu

Předložený vynález se týká nových, od azacykloalkanů odvozených urethanů, jakož i jejich thio- a dithioanalog obecného vzorce



v němž znamenají

m číslice 0 nebo 1,

n číslice 1 nebo 2,

A jednoduchou vazbu, lineární nebo rozvětvenou C_{1-8} -alkylenovou skupinu, C_{2-8} -alkenylenovou nebo C_{2-8} -alkinylenovou skupinu, přičemž nenasycená skupina není přímo vázána na zbytek Y ,

X atom kyslíku nebo síry,

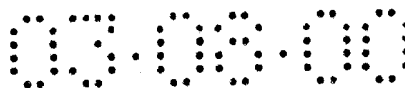
Y atom kyslíku nebo síry,

R^1 lineární nebo rozvětvenou C_{1-6} -alkylová skupina, C_{1-4} -alkenylovou nebo C_{1-4} -alkinylovou skupinu, přičemž násobná vazba je od vazby dusík-uhlík izolována,

R^2 lineární nebo rozvětvenou C_{1-6} -alkylovou skupinu, C_{1-4} -alkenylovou nebo C_{1-4} -alkinylovou skupinu, přičemž násobná vazba je od vazby dusík-uhlík izolována, nebo

R^1 a R^2 spolu s atomem dusíku pěti až sedmičlenný, nasycený heterocyklický kruh, v němž může být některá od atomu dusíku izolovaná methylenová skupina nahrazena atomem kyslíku nebo síry nebo $-NH-$ nebo $-N(\text{alkyl})-$ skupinou,

R^3 až R^6 , které mohou být stejné nebo odlišné, atomy vodíku nebo alkylové skupiny,



R^7 C_{3-7} —cykloalkylovou skupinu, případně jedním nebo dvěma atomy halogenů, alkyl-, alkoxy-, trifluormethyl- nebo kyanoskupinou substituovanou fenyl- nebo methylskupinu nebo, pokud A nepředstavuje jednoduchou vazbu, i atom vodíku,

E atom kyslíku nebo síry, methylenovou, karbonylovou nebo sulfinylovou skupinu a

R^8 atom vodíku nebo

E skupinu $-C(R^9R^{10})-$, přičemž

R^9 představuje atom vodíku a

R^{10} spolu s okolní skupinou R^8 vazbu uhlík-uhlík,

přičemž, pokud nebylo zmíněno nic jiného, v předchozím zmíněných zbytcích obsažené alkylové skupiny mohou obsahovat po 1 až 3 atomech uhlíku a v předchozím zmíněný atom halogenu může znamenat atom fluoru, chloru nebo bromu,

jejich enantiomery, diastereomery, jejich směsí nebo jejich soli, především jejich fyziologicky snášenlivé adiční soli kyselin.

Výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce I,

v němž znamenají

m číslici 1,

n číslici 1,

A jednoduchou vazbu, lineární nebo rozvětvenou C_{1-4} -alkylenovou skupinu nebo C_{2-4} -alkenylenovou, přičemž nenasycená skupina není přímo vázána na zbytek Y,

X atom kyslíku nebo síry,

Y atom kyslíku nebo síry,

R^1 lineární nebo rozvětvenou C_{1-6} -alkylovou skupinu, allylovou nebo propargylovou skupinu, přičemž násobná vazba je od vazby dusík-uhlík izolována,

R^2 lineární nebo rozvětvenou C_{1-6} -alkylovou skupinu, allylovou nebo propargylovou skupinu, přičemž násobná vazba je od vazby dusík-uhlík izolována, nebo

R^1 a R^2 spolu s atomem dusíku pěti až sedmičlenný, nasycený heterocyklický kruh, v němž může být některá od atomu dusíku izolovaná methylenová skupina nahrazena atomem kyslíku nebo síry,

R^3 až R^6 , které mohou být stejné nebo odlišné, atomy vodíku nebo methylové skupiny,

R^7 C_{3-6} -cykloalkylovou skupinu, případně jedním nebo dvěma atomy halogenů, alkyl-, alkoxy-, trifluormethyl- nebo kyanoskupinou substituovanou fenyl- nebo methylskupinu,

E atom síry, methylenovou, karbonylovou nebo sulfinylovou skupinu a

R^8 atom vodíku nebo

E skupinu $-C(R^9R^{10})-$, přičemž

R^9 představuje atom vodíku a

R^{10} spolu se sousední skupinou R^8 vazbu uhlík-uhlík,

přičemž, pokud nebylo zmíněno nic jiného, v předchozím zmíněných zbytcích obsažené alkylové skupiny mohou obsahovat po 1 až 3 atomech uhlíku a v předchozím zmíněný atom halogenu může znamenat atom fluoru, chloru nebo bromu,

jejich enantiomery, diastereomery, jejich směsí nebo jejich soli, především jejich fyziologicky snášitelné adiční soli kyselin.

Obzvláště výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce I,

v němž znamenají

m číslici 1,

n číslici 1,

A jednoduchou vazbu nebo lineární nebo rozvětvenou C₁₋₃-alkylenovou skupinu,

X atom kyslíku nebo síry,

Y atom kyslíku nebo síry,

R¹ lineární nebo rozvětvenou C₁₋₃-alkylovou skupinu,

R² lineární nebo rozvětvenou C₁₋₃-alkylovou skupinu, nebo

R¹ a R² spolu s atomem dusíku piperidinovou nebo morfolinovou skupinu.

R³ až R⁶ atomy vodíku,

R⁷ cykloalkylovou skupinu, případně jedním nebo dvěma atomy halogenů, alkyl-, alkoxy-, nebo trifluormethylskupinou substituovanou fenylskupinu,

E atom síry, methylenovou, karbonylovou nebo sulfinylovou skupinu a

R⁸ atom vodíku nebo

E skupinu -C(R⁹R¹⁰)-, přičemž

R⁹ představuje atom vodíku a

R¹⁰ spolu se sousední skupinou R⁸ vazbu uhlík-uhlík,

jejich enantiomery, diastereomery, jejich směsí nebo jejich soli, především jejich fyziologicky snášenlivé adiční soli kyselin.

Zcela mimořádně výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce I,

v němž znamenají

m číslici 1,

n číslici 1,

A jednoduchou vazbu nebo methylenovou skupinu,

X atom kyslíku nebo síry,

Y atom kyslíku nebo síry,

R¹ a R² vždy po jedné methylenové skupině,

R³ až R⁶ atomy vodíku,

R⁷ případně jedním atomem fluoru nebo chloru nebo methylovou skupinou substituovanou fenylovou skupinu,

E atom síry, methylenovou nebo karbonylovou skupinu a

R⁸ atom vodíku nebo

E skupinu $-C(R^9R^{10})-$, přičemž

R⁹ představuje atom vodíku a

R¹⁰ spolu se sousední skupinou R⁸ vazbu uhlík-uhlík,

jejich směsí nebo jejich soli, především jejich fyziologicky snášenlivé adiční soli kyselin,

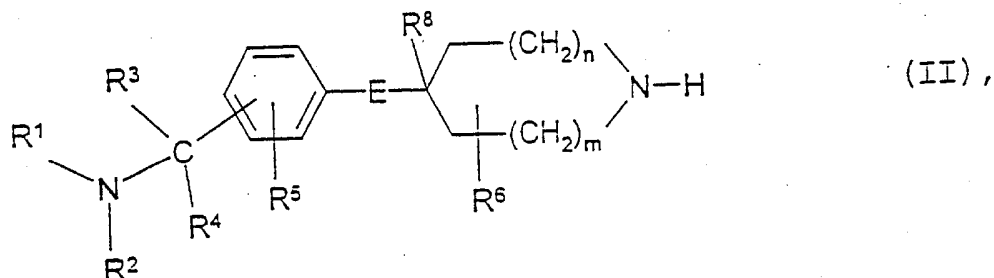
obzvláště pak sloučeniny

- (1) N-(benzylthio)thiokarbonyl-4-[4-(dimethylaminomethyl)fenylthio]piperidin,
- (2) N-(benzylthio)thiokarbonyl-4-[4-(dimethylaminomethyl)benzoyl]piperidin,
- (3) N-benzyloxykarbonyl-4-[4-(dimethylaminomethyl)fenylthio]piperidin,
- (4) N-(4-chlorfenoxy)karbonyl-4-[4-(dimethylaminomethyl)fenylthio]piperidin,
- (5) N-(benzylthio)thiokarbonyl-4-[4-(dimethylaminomethyl)benzyl]piperidin,
- (6) N-(benzylthio)thiokarbonyl-4-[4-(dimethylaminomethyl)benzyliden]piperidin,
- (7) N-(4-chlorfenoxy)thiokarbonyl-4-[4-(dimethylaminomethyl)benzyl]piperidin,
- (8) N-(4-chlorfenoxy)karbonyl-4-[4-(dimethylaminomethyl)benzyl]piperidin,
- (9) N-benzyloxykarbonyl-4-[4-(dimethylaminomethyl)benzyl]piperidin,
- (10) 4-[4-(dimethylaminomethyl)benzyl]-N-(4-methylfenoxy)karbonylpiperidin,
- (11) 4-[4-(dimethylaminomethyl)benzyl]-N-(4-methylfenoxy)thiokarbonylpiperidin a
- (12) 4-[4-(dimethylaminomethyl)benzyl]-N-(4-fluorfenoxy)karbonylpiperidin,

jejich směsi a jejich soli, především fyziologicky snášenlivé adiční soli kyselin, na příklad jejich hydrochloridy, methansulfonáty nebo vínany.

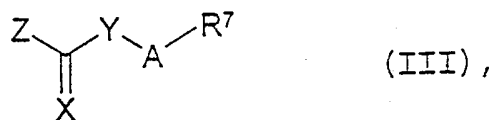
Sloučeniny obecného vzorce I se nechají připravit např. následujícími metodami:

a) Reakcí sloučeniny obecného vzorce



v němž

m, n a E s výjimkou sulfinylskupiny, R^1 až R^6 a R^8 jsou definovány jak uvedeno v předchozím textu, se sloučeninou obecného vzorce



v němž

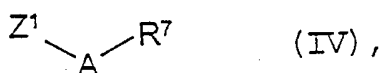
A, X, Y a R^7 jsou definovány jak uvedeno v předchozím textu a Z znamená vystupující skupinu, ku příkladu atom halogenu, jako atom chloru, bromu nebo jodu.

Reakce se provádí za podmínek podle Schotta-Baumanna nebo Einhorna, tzn. že se složky uvedou do reakce za přítomnosti jednoho ekvivalentu pomocné zásady při teplotách mezi $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $+120\text{ }^{\circ}\text{C}$, s výhodou mezi $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $+30\text{ }^{\circ}\text{C}$, a případně za přítomnosti rozpouštědel. Jako pomocné zásady přicházejí s výhodou v úvahu hydroxidy alkalických kovů a hydroxidy kovů alkalických zemin, ku příkladu hydroxid sodný, hydroxid draselný nebo hydroxid barnatý, uhličitany alkalických kovů, např. uhličitán sodný, uhličitán draselný nebo uhličitán cesný, octany alkalických kovů, např. octan sodný nebo draselný, jakož i terciární aminy, ku příkladu pyridin, 2,4,6-trimethylpyridin, chinolin, triethylamin, N-ethyl-diisopropylamin, N-ethyl-

dicyklohexylamin, 1,4-diazabicyklo[2,2,2]oktan nebo 1,8 diazabicyklo[5,4,0]undec-7-en, jako rozpouštědlo ku příkladu diethylether, methylenchlorid, dichlormethan, ethylacetát, toluen, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, acetonitril, dimethylformamid, dimethylacetamid, N-methylpyrrolidon nebo jejich směsi; použijí-li se jako pomocné zásady hydroxidy alkalických kovů nebo hydroxidy kovů alkalických zemin, uhličitany nebo octany alkalických kovů, je možno do reakční směsi přidat i vodu jako spolurozpouštědlo.

b) K výrobě sloučenin obecného vzorce (I), ve kterém X a Y znamenají po jednom atomu síry a m, n, A, E a R^1 až R^8 jsou definovány s omezením uvedeným v předchozím textu, že R^7 nepředstavuje žádnou případně substituovanou fenyl- nebo naftylskupinu, pokud A znamená jednoduchou vazbu:

Reakce sloučenin obecného vzorce (II), v němž jsou m, n, E s výjimkou sulfinylové skupiny a R^1 až R^6 a R^8 definovány jak uvedeno v předchozím textu, se sirouhlíkem a následně s alkylačním činidlem obecného vzorce



v němž

A a R^7 jsou definovány s omezením uvedeným v předchozím textu, že R^7 nepředstavuje žádnou případně substituovanou fenyl- nebo naftylskupinu, pokud A znamená jednoduchou vazbu, a Z^1 znamená vystupující skupinu, např. atom halogenu, jako atom chloru, bromu nebo jodu, alkylsulfonyloxyskupinu s 1 až 10 atomy uhlíku v alkylové části, případně atomy chloru, bromu, methyl- nebo nitroskupinami mono-, di- a trisubstituovanou fenylsulfonyloxy- nebo naftylsulfonyloxyskupinu, přičemž substituenty mohou být stejné nebo odlišné.

Reakce se účelně provádí tak, že se sloučenina obecného vzorce (II) ve vhodném rozpouštědle, např. v tetrahydrofuranu, dioxanu, hexanu nebo toluenu, nejdříve při teplotě od -20 do -10 °C převede na lithnou sůl, ku příkladu pomocí n-butyllithia, a ta se poté nechá reagovat se sirouhlíkem. Následně se přidá sloučenina obecného vzorce (IV) ve vhodném rozpouštědle, např.

v tetrahydrofuranu, dimethylformamidu, dimethylsulfoxidu nebo ve směsi těchto rozpouštědel, a reakce se provede při 20-60 °C.

c) K výrobě sloučenin obecného vzorce (I), v němž E znamená sulfinylovou skupinu:

Oxidací sloučeniny obecného vzorce (I), v němž m, n, A, X, Y a R¹ až R⁸ jsou definovány jak uvedeno v předchozím textu a E znamená atom síry, s výhodou jodistanem sodným.

Oxidace se účelně provádí ekvivalentem použitého oxidačního činidla, např. jodistanu sodného, ve vodném methanolu nebo ethanolu při -15 až 25 °C.

Sloučeniny obecného vzorce I, připravené podle v předchozím textu popsanych postupů, je možno známými metodami, ku příkladu krystalizací, destilací nebo chromatografií, přechistit a poté izolovat.

Dále je případně možno získané sloučeniny obecného vzorce I rozdělit na jejich enantiomery a/nebo diastereomery.

Tak je ku příkladu možno získané sloučeniny obecného vzorce I, které se vyskytují jako racemáty, rozdělit podle obecně známých metod (viz Allinger N. L. a Eliel E.L. v „Topics in Stereochemistry“, sv. 6, Wiley Interscience, 1971) na jejich optické antipody a sloučeniny obecného vzorce I s nejméně 2 asymetrickými atomy uhlíku na základě jejich fyzikálně-chemických rozdílností pomocí obecně známých metod, např. chromatografií a/nebo frakcionovanou krystalizací, na jejich diastereomery, které je, pokud vzniknou v racemické podobě, následně možno - jak uvedeno v předchozím textu - rozdělit na enantiomery.

Dělení enantiomerů se provádí s výhodou sloupcovým dělením na chirálních fázích nebo překrystalováním z opticky aktivního rozpouštědla nebo reakcí s opticky aktivní látkou, tvořící s racemickou sloučeninou soli nebo deriváty, jako např. estery nebo amidy, obzvláště s kyselinami a jejich aktivovanými deriváty nebo alkoholy, a dělením tímto způsobem získané diastereomerní směsi solí nebo derivátů, např. na základě rozdílných rozpustností, přičemž je možno z čistých diastereomerních solí nebo derivátů uvolnit působením vhodných prostředků volné antipody. Obzvláště použitelnými, opticky aktivními kyselinami jsou např. D- a L-formy kyseliny vinné nebo kyseliny dibenzoylvinné, kyselina di-o-tolylovinná, kyselina jablečná,

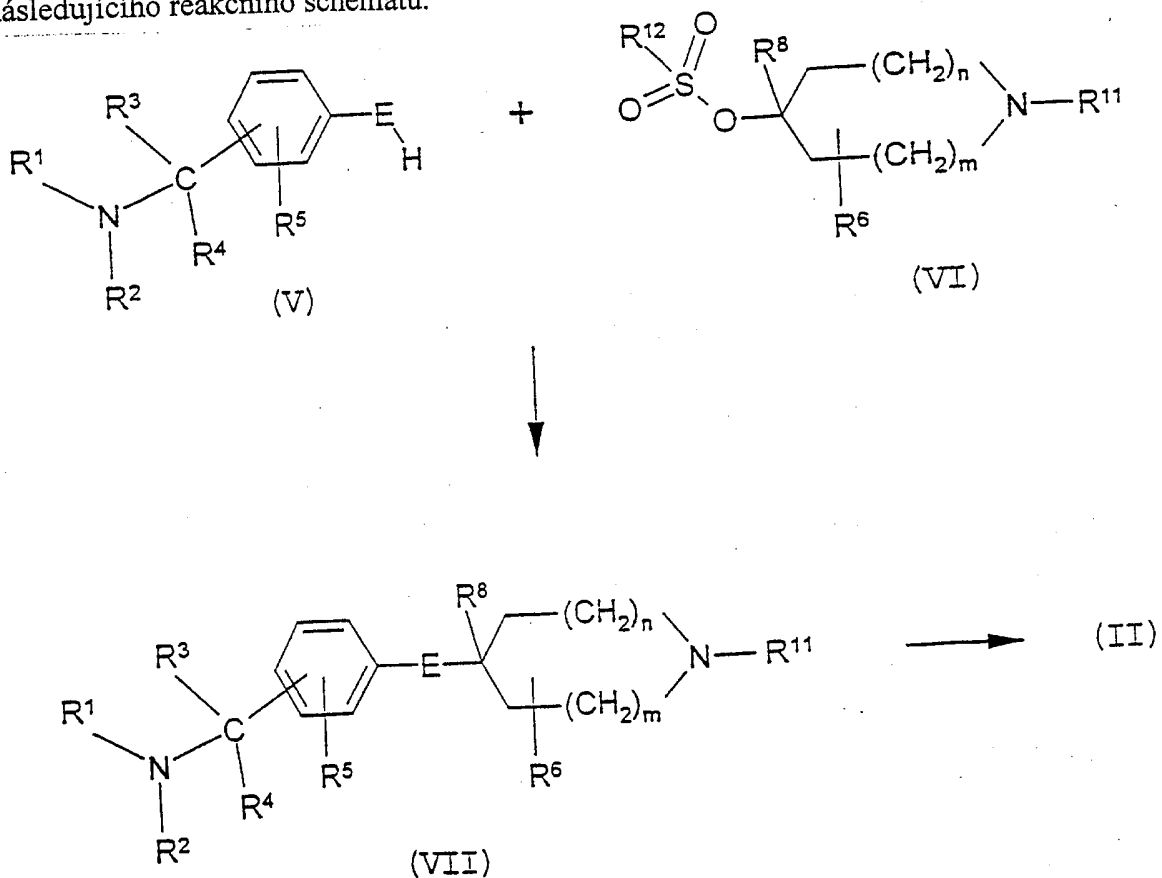
kyselina mandlová, kyselina kafrsulfonová, kyselina glutamová, kyselina asparagová nebo kyselina chinová. Jako opticky aktivní alkohol přichází ku příkladu v úvahu (+) nebo (-) menthol a jako opticky aktivní acylový zbytek v amidech ku příkladu (+) nebo (-) menthyloxykarbonyl.

Dále mohou být získané sloučeniny vzorce I převedeny na jejich soli, pro jejich farmaceutické použití především na fyziologicky snášenlivé soli s anorganickými nebo organickými kyselinami. Jako kyseliny přicházejí pro tyto účely v úvahu ku příkladu kyselina solná, kyselina bromovodíková, kyselina sírová, kyselina fosforečná, kyselina fumarová, kyselina jantarová, kyselina mléčná, kyselina citrónová, kyselina vinná nebo kyselina maleinová.

Výchozí sloučeniny obecného vzorce II, v němž E znamená karbonylovou skupinu, je možno vyrobit podle metod, popsanych v DE 44 07 136 A1 (str. 4-5).

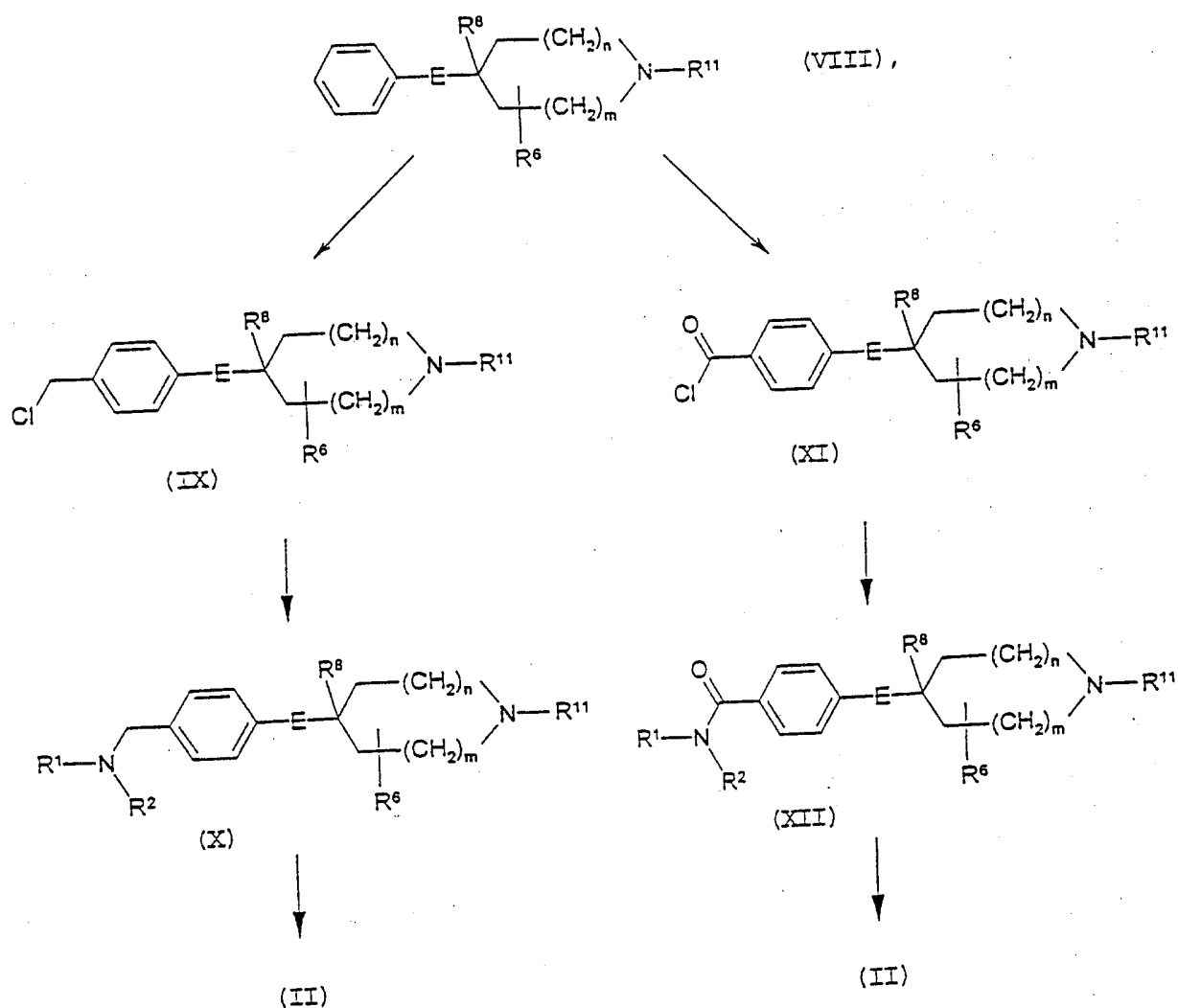
Výchozí sloučeniny obecného vzorce II, v němž E znamená methylenovou skupinu nebo skupinu $-C(R^9R^{10})-$, přičemž R^9 představuje atom vodíku a R^{10} spolu se sousední skupinou R^8 vazbu uhlík-uhlík, je možno vyrobit podle metod, popsanych v DE 44 07 138 (5/1144) (str. 7-8).

Sloučeniny obecného vzorce II, v němž znamená E atom kyslíku nebo síry, je možno vyrobit podle následujícího reakčního schématu:



Reakce sloučeniny vzorce (V), v němž jsou R^1 až R^5 definovány jak uvedeno v předchozím textu a E znamená atom kyslíku nebo síry, se sloučeninou vzorce (VI), v němž jsou m, n, R^6 a R^8 definovány jak uvedeno v předchozím textu, R^{11} znamená ochrannou skupinu, ku příkladu skupinu terc.-butyloxykarbonylovou a R^{12} alkylový zbytek, poskytne odpovídající sloučeninu vzorce VII, která se odštěpením ochranného zbytku R^{11} přemění na sloučeninu vzorce II.

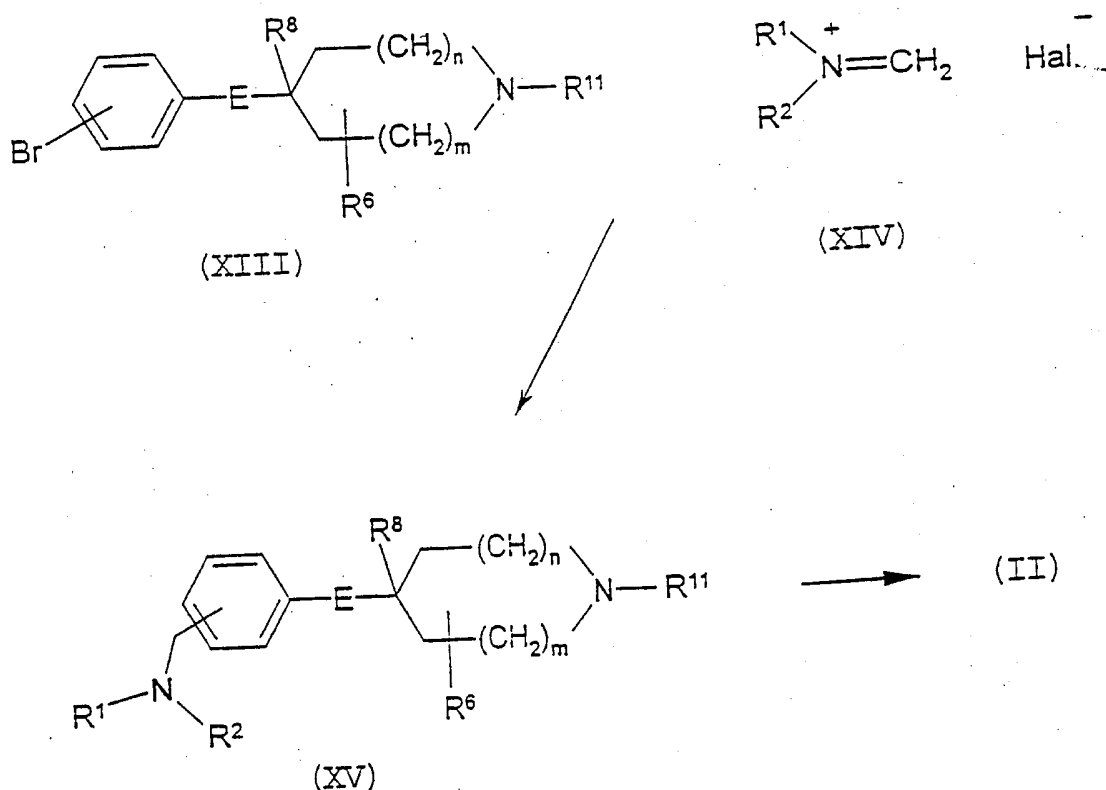
Sloučeniny obecného vzorce II, v němž znamená E methylenovou skupinu, atom kyslíku nebo síry, R^3 až R^5 a R^8 atomy vodíky, R^6 atom vodíku nebo alkylovou skupinu a fenylový zbytek je disubstituován v polohách 1,4, je možno vyrobit oběma v následujícím reakční schématu znázorněnými metodami :



Na jedné straně se sloučenina vzorce VIII, v němž R^{11} představuje ochrannou skupinu, s výhodou skupinu 2.2.2-trichlorethoxykarbonylovou, převede chlormethylací na sloučeninu vzorce IX. Aminolýza aminem vzorce R^1R^2NH poskytne sloučeninu vzorce X, která se odštěpením ochranného skupiny přemění na sloučeninu vzorce II.

Na druhé straně je možno sloučeninu vzorce VIII, v němž R^{11} představuje ochrannou skupinu, s výhodou skupinu 2.2.2-trichlorethoxykarbonylovou, přeměnit Friedel-Craftsovou reakcí s oxalylchloridem v přítomnosti chloridu hlinitého na sloučeninu vzorce XI. Aminolýza aminem vzorce R^1R^2NH poskytne sloučeninu vzorce XII, která se redukcí lithiualuminiumhydridem a odštěpením ochranného zbytku převede na sloučeninu vzorce II.

Sloučeniny vzorce II, v němž znamená E atom kyslíku nebo síry, R^3 až R^5 a R^8 atomy vodíku, R^6 atom vodíku nebo alkylovou skupinu, je možno rovněž vyrobit následující metodou:



Sloučenina vzorce XIII, v němž R^{11} představuje ochrannou skupinu, s výhodou tritylový zbytek, se nejdříve převede na lithnou sloučeninu a ta se pak nechá reagovat se sloučeninou vzorce XIV, v němž Hal znamená atom chloru, bromu nebo jodu, za vzniku sloučeniny vzorce XV. Odštěpení ochranné skupiny vede ke sloučenině vzorce II.

Sloučeniny obecného vzorce I vykazují zajímavé biologické vlastnosti. Představují inhibitory biosyntézy cholesterolu, především inhibitory enzymu 2,3-epoxisqualen-lanosterol-cyklázy. Na základě jejich biologických vlastností jsou vhodné k léčbě onemocnění, při nichž hraje roli biosyntéza cholesterolu, především k léčbě a prevenci hypercholesterolemie, hyperlipoproteinémie a hypertriglyceridémie a z nich resultujících aterosklerotických změn cév s jejich následnými onemocněními, jako koronárními chorobami srdce, mozkovou ischemií, claudicatio intermittens, gangrény aj.

K léčbě těchto onemocnění mohou být přitom sloučeniny obecného vzorce I použity buď jako samotné k monoterapii nebo v kombinaci s jinými, hladinu cholesterolu nebo lipidů snižujícími látkami, přičemž se sloučeniny mohou s výhodou podávat jako orální směsi daného složení, případně ve formě čípků jako rektální směsi daného složení. Jako kombinační partneři přicházejí přitom ku příkladu v úvahu:

- žlučové kyseliny vázající pryskyřice, jako např. cholestyramin, cholestipol a jiné,
- sloučeniny, které inhibují resorpci cholesterolu, jako např. sitosterol a neomycin,
- sloučeniny, které zasahují do biosyntézy cholesterolu jiným mechanismem než inhibicí 2,3-epoxisqualen-lanosterol-cyklázy, jako např. inhibitory HMG-CoA-reduktázy jako lovastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin, atorvastatin, cerivastatin a jiné,
- inhibitory squalen-epoxidázy, jako ku příkladu přípravek NB 598 a analogické sloučeniny, jakož i
- inhibitory squalen-syntetázy, jako ku příkladu zástupci třídy isoprenoid-(fosforylmethyl)-fosfonátů a squalestatin.

Jako další možné kombinační partnery je třeba ještě uvést třídu fibrátů, jako clofibrat, bezafibrat, gemfibrozil a jiné, kyselinu nikotinovou, její deriváty a analoga, jako ku příkladu acipimox, jakož i probucol.

Dále jsou sloučeniny obecného vzorce I vhodné k léčbě onemocnění, která jsou svázána se zvýšenou proliferací buněk. Cholesterol je jednou z hlavních složek buněk a musí být pro

proliferaci buněk, tj. pro jejich dělení, k dispozici v dostatečném množství. Inhibice proliferace buněk inhibicí biosyntézy cholesterolu je popsána na příkladu hladkých svalových buněk při použití inhibitoru HMG-CoA-reduktázy mevinolinového typu, lovastatinu, jak to již bylo zmíněno úvodem.

Jako příklady onemocnění, která souvisí se zvýšenou proliferací buněk je třeba v první řadě jmenovat onemocnění nádorová. Pokusy s kulturami buněk a pokusy in vivo bylo prokázáno, že snížení krevního cholesterolu nebo zásah do biosyntézy cholesterolu pomocí inhibitorů HMG-CoA-reduktázy zpomalují rychlost růstu nádorů (Lancet 339, 1154-1156 [1992]). Sloučeniny podle tohoto vynálezu se vzorcem I jsou proto na základě jejich biosyntézy cholesterolu inhibujícího účinku potenciálně vhodné k léčbě nádorových onemocnění. Přitom mohou nalézt použití jako samotné nebo k podpoře známých terapeutických principů.

Jako další příklady je třeba jmenovat hyperproliferativní onemocnění kůže, jako ku příkladu lupénku, karcinomy bazálních buněk, karcinomy dlaždicového epitelu, keratózu a poruchy keratinizace. Zde použitý výraz „lupénka“ označuje hyperproliferativní zánětlivá onemocnění kůže, která mění regulační mechanismus kůže. Tvoří se především taková postižení, která v sobě zahrnují primární a sekundární změny proliferace v pokožce, zánětlivé reakce kůže a expresi regulatorních molekul jako lymfokinů a zánět způsobujících faktorů. Lupénkovitá kůže se morfologicky vyznačuje zesílenou přeměnou buněk pokožky, zbytněním pokožky, abnormální keratinizací zánětlivých buněčných infiltrátů do vrstev pokožky a polymorfonukleární infiltrací bílých krvinek do pokožky, která je podmínkou růstu cyklu bazálních buněk. Dodatečně jsou přítomny hyperkeratotické a parakeratotické buňky. Výraz „keratóza“, „karcinomy bazálních buněk“, „karcinomy dlaždicového epitelu“ a „poruchy keratinizace“ se vztahuje k hyperproliferativním onemocněním kůže, u kterých je přerušena regulační mechanismus pro proliferaci a diferenciaci kožních buněk.

Sloučeniny vzorce I působí jako antagonisté hyperproliferace kůže, t.j. jako prostředky, které inhibují hyperproliferaci lidských keratinocytů. Tyto sloučeniny jsou v důsledku toho vhodnými prostředky k léčbě hyperproliferativních onemocnění kůže, jako lupénky, karcinomu bazálních buněk, poruch keratinizace a keratózy. K léčbě těchto onemocnění je možno sloučeniny vzorce I podávat buď orálně nebo místně, přičemž je možno je používat buď samotné jako monoterapii nebo v kombinaci se známými účinnými látkami.

Dále je třeba se zmínit o chirurgickými zásahy, jako PCTA (perkutánní transluminální koronární angioplastii) nebo bypasovými operacemi vyvolaných hyperproliferativních onemocnění cév, jako stenózách a uzávěrech cév, jejichž základem je proliferace hladkých svalových buněk. Jak bylo uvedeno úvodem, je možno tuto proliferaci buněk - jak známo - potlačit inhibitory HMG-CoA-reduktázy mevinolinového typu, jako lovastatinem. Na základě jejich inhibičního účinku na biosyntézu cholesterolu hodí se sloučeniny obecného vzorce I rovněž k léčbě a profylaxi těchto onemocnění, přičemž mohou nalézt své uplatnění buď samotné nebo v kombinaci se známými účinnými látkami, jako např. intravenózně podávaným heparinem, s výhodou pak orální aplikací.

Další možností použití sloučenin obecného vzorce I podle tohoto vynálezu je profylaxe a léčba postižení žlučovými kameny. Tvorba žlučových kamenů je vyvolávána tím, že koncentrace cholesterolu ve žluči překročí maximální rozpustnost cholesterolu v žlučové kapalině, čímž dojde k vyloučení cholesterolu ve formě žlučových kamenů. Látky, snižující množství lipidů z třídy fibrátů, vedou ke zvýšenému vylučování neutrálních steroidů žluči a zvyšují sklon k tvorbě žlučových kamenů.

V protikladu k tomu tím nevedou látky inhibující biosyntézu cholesterolu jako lovastatin nebo pravastatin k žádné zvýšené tvorbě žlučových kamenů, ale mohou naopak způsobit snížení koncentrace cholesterolu v žluči a snižovat tak tzv. litogenní index, tj. míru 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, díl 2, A 319 [1992] je dále popsána i účinnost lovastatinu při rozpouštění žlučových kamenů, především v kombinaci s kyselinou ursodeoxycholovou. Na základě jejich způsobu působení mají proto sloučeniny obecného vzorce I význam i pro profylaxi a léčbu postižení žlučovými kameny. Tyto sloučeniny mohou přitom nalézt použití buď samotné nebo v kombinaci se známými terapiemi, jako ku příkladu s léčbou kyselinou ursodeoxycholovou nebo s litotripsii rázovými vlnami, s výhodou orální aplikací.

Konečně jsou sloučeniny obecného vzorce I vhodné k terapii infekcí patogenními plísněmi, jako např. *Candida albicans*, *Aspergillus niger*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Penicillium* sp., *Cladosporium* sp. a jiné. Jak již bylo uvedeno úvodem, není konečným produktem biosyntézy sterolů v plísnových organismech cholesterol, ale o integritě a funkci membrány plísnových

buněk rozhodující ergosterol. Inhibice biosyntézy ergosterolu vede proto k poruchám růstu a případně k umrtvení plísňových organismů

K léčbě mykóz je možno sloučeniny obecného vzorce I aplikovat buď orálně nebo místně. Přitom mohou být tyto sloučeniny nasazovány buď samotné nebo v kombinaci se známými protiplísňovými účinnými látkami, především s takovými, které zasahují do jiných stupňů biosyntézy sterolů, jako ku příkladu s inhibitory squalen-epoxidázy, terbinafinem a naftifinem, nebo s inhibitory lanosterol-14 α -demethylázy azolového typu, jako ku příkladu ketoconazolem nebo fluconazolem.

Další možnost použití sloučenin obecného vzorce I se týká jejich použití v chovu drůbeže. Popisováno je snížení obsahu cholesterolu ve vejcích tím že se nosnicím podává inhibitor HMG-CoA-reduktázy lovastatin (FASEB Journal 4, A 533, Abstracts 1543 [1990]). Výroba na cholesterol chudých vajec je zajímavá, neboť zatěžování těla cholesterolem je možno snížit pomocí vajec se sníženým obsahem cholesterolu bez změny vyživovacích návyků. Na základě jejich inhibičního účinku na biosyntézu cholesterolu mohou sloučeniny obecného vzorce I najít své použití i v chovu drůbeže při výrobě na cholesterol chudých vajec, přičemž se tyto látky podávají jako přísady ke krmivu.

Biologický účinek sloučenin obecného vzorce I byl určován následujícími metodami:

I.-Měřením inhibice zabudovávání ^{14}C -acetátu do digitoninem srazitelných steroidů:

Výzkum inhibičního účinku byl proveden metodou popsanou v J. Lipid. Res. 37, 148-157 [1996] při testovacích koncentracích 10^{-8} a 10^{-9} mol/l.

Jako příklad budou uvedeny výsledky testů dále uvedených sloučenin [A] až [M] obecného vzorce I, jakož i srovnávacích látek [U],[V] a [W] při uvedených testovacích koncentracích:

(A) N-(benzylthio)thiokarbonyl-4-[4-(dimethylaminomethyl)fenylthio]piperidin-hydrochlorid,

(B) N-(benzylthio)thiokarbonyl-4-[4-(dimethylaminomethyl)benzoyl]piperidin-hydrochlorid,

(C) N-benzyloxykarbonyl-4-[4-(dimethylaminomethyl)fenylthio]piperidin-hydrochlorid,

- (D) N-(4-chlorfenoxy)karbonyl-4-[4-(dimethylaminomethyl)fenylthio]piperidin-hydrochlorid,
- (E) N-(benzylthio)thiokarbonyl-4-[4-(dimethylaminomethyl)benzyl]piperidin-hydrochlorid,
- (F) N-(benzylthio)thiokarbonyl-4-[4-(dimethylaminomethyl)benzyliden]piperidin-hydrochlorid,
- (G) N-(4-chlorfenoxy)thiokarbonyl-4-[4-(dimethylaminomethyl)benzyl]piperidin-hydrochlorid,
- (H) N-(4-chlorfenoxy)karbonyl-4-[4-(dimethylaminomethyl)benzyl]piperidin-hydrochlorid,
- (I) N-benzyloxykarbonyl-4-[4-(dimethylaminomethyl)benzyl]piperidin-hydrochlorid,
- (K) 4-[4-(dimethylaminomethyl)benzyl]-N-(4-methylfenoxy)karbonylpiperidin-hydrochlorid,
- (L) 4-[4-(dimethylaminomethyl)benzyl]-N-(4-methylfenoxy)thiokarbonylpiperidin-hydrochlorid
a
- (M) 4-[4-(dimethylaminomethyl)benzyl]-N-(4-fluorfenoxy)karbonylpiperidin-hydrochlorid,
- (U) 1-(chlorbenzoyl)-4-[4-(2-oxazolin-2-yl)benzyliden]piperidin,
(EP-A-0 596 326, str. 16, tam sloučenina A; J. Lipid. Res. 38, 564-575 [1997]),
- (V) *trans*-N-(4-chlorbenzoyl)-N-methyl-[4-(4-dimethylamino)methylfenyl]cyklohexylamin.
(DE-A-44 38 020; J. Lipid. Res. 37, 148-157 [1998]) a
- (W) *trans*-O-(p-tolylacetyl)-4-(4-dimethylaminomethylfenyl)cyklohexanol,
(WO 95/29148, str. 28, tam sloučenina I).

Procentické hodnoty, kterými lze inhibovat zabudovávání ^{14}C -acetátu do shora uvedených sloučenin, jsou uvedeny v tabulce 1:

Tabulka 1:

Sloučenina	10^{-8} mol/l	10^{-9} mol/l
(A)	-85	-53
(B)	-85	-47
(C)	-78	-57
(D)	-86	-55
(E)	-87	-47
(F)	-84	-45
(G)	-83	-56
(H)	-80	-45
(I)	-85	-47
(K)	-82	-49
(L)	-88	-64
(M)	-84	-59
(U)	-54	-07
(V)	-59	-23
(W)	-72	-21

U sloučenin H, I, K a M byly určeny hodnoty IC_{50} . Ty jsou spolu s hodnotami IC_{50} sloučenin U, V a W uvedeny v tabulce 2.

Tabulka 2

Sloučenina	IC_{50} (nmol/l)
(H)	0,8
(I)	1,2
(K)	1,4
(M)	1,5
(U)	5,5
(V)	3,8
(W)	9,6

Z tabulky 2 je zjevná signifikantní převaha sloučenin podle tohoto vynálezu oproti v předchozím textu popsaným srovnávacím látkám.

II. Měřením in vivo působení na kryse po orálním podání

Inhibice enzymu 2,3-epoxisqualen-lanosterol-cyklázy způsobuje zvýšení hladiny 2,3-epoxisqualenu v játrech a plazmě. Množství vytvořeného 2,3-epoxisqualenu slouží tedy jako přímá míra síly působení na pokusné zvíře jako celek.. Určení bylo provedeno metodou, popsanou v J. Lipid. Res. 38, 564-575 [1997], a to po $t = 3$, příp. 8 hodinách po podání látky

v koncentracích $c = 0,01, 0,03, 0,1, 0,3$ a $1,0$ mg/kg, V následující tabulce 3 jsou jako příklad uvedeny výsledky v předchozím textu zmíněných látek A, B, C, D, E, G, H, I a K.

Tabulka 3: Koncentrace 2,3 epoxisqualenu [$\mu\text{g/g}$] v játrech (krysa)

c [mg/kg]	0,01		0,03		0,1		0,3		1,0	
t [h]	3	8	3	8	3	8	3	8	3	8
A							2,0	1,2	9,3	9,8
B							4,5	5,8	39,2	42,0
C	0,6	3,0			0,5	1,3	0,59	1,8	3,8	2,0
D	1,3	1,0			1,4	1,8				
E	0,9	1,0	0		5,6	4,4				
G					10,3	11,5			87,4	134,2
H					1,0	0,8			56,3	20,7
I					1,0				26,1	10,0
K					0,4	0,4			24,0	5,5

U kontrolních zvířat se za těchto podmínek neobjevily žádné měřitelné hladiny 2,3-epoxy-squalenu.

III. Snížení lipidů u normolipemického křečka zlatého

Toto stanovení bylo provedeno metodou, popsanou v J. Lipid. Res. 38, 564-575 [1997]. Na konci pokusu byl určován celkový cholesterol, β -lipoprotein-cholesterol, jakož i HDL-cholesterol a tyto hodnoty byly srovnávány s hodnotami kontrolní skupiny, krmené bez testované látky.

Sledován byl lipidy snižující účinek v předchozím textu zmíněné sloučeniny H.

Výsledky jsou shrnuty v tabulce 4.

Tabulka 4

Sloučenina	Dávka [mg/kg/den]	Celkový cholesterol [%]	β -lipoprotein cholesterol [%]	HDL- cholesterol [%]
H	6,5	-8,3	-13,0	-3,4
	19,9	-11,0	-13,2	-8,2
	62,3	-32,1	-33,7	-28,5
I	47,1	-23,1	-32,9	-17,6
K	54,2	-6,8	-21,2	2,3
M	57,5	-26,8	-31,6	-20,8

Za těchto podmínek nevykazovaly sloučeniny žádné toxické efekty.

IV. Stanovení fungistatického působení

Fungistatické působení byl určováno pomocí testu řadového zředování (mikrotitračním systémem). Jako živný roztok byl použit Sabouraudův bujón. Inokulum obsahovalo asi 10^4 až 10^5 KBE/ml (KBE = kolonie tvořící jednotky), doba inkubace byla 2 až 4 dny při 26 °C.

Byla určována nejnižší koncentrace, která již nepřipustila viditelný růst (tzv. minimální inhibující koncentrace, MHK).

Zkoušeny byly v předchozím textu zmíněné sloučeniny A, B, D, E, F, H, I, K, L a M. Výsledky jsou shrnuty v následující tabulce 5. Hodnoty MHK jsou udávány v $\mu\text{g/ml}$.

Byly použity následující testovací zárodky:

Testovací zárodky	Zkratka
Cand. albicans ATCC 10231	Cand.
Sacch. carlsbergensis ATCC 9080	Sacc.
Rhod. rubra 49	Rhod.
Asp. niger ATCC 16404	Asp.
Trich. mentagrophytes ATCC 9129	Trich.
Pen. notatum CBS 19746	Pen.

Tabulka 5

Testovaná sloučenina	MHK [$\mu\text{g/ml}$]					
	Cand	Sacc.	Rhod.	Asp.	Trich.	Pen-
A	16	8	15	8	1	4
B	64	32	15	32	2	8
D	64	128	64	256	16	128
E	16	16	4	8	1	1
F	16	16	4	8	2	4
H	64	128	16	32	1	64
I	256	512	64	64	4	128
K	64	512	64	64	8	256
L	32	64	8	64	1	32
M	128	512	32	64	2	512

K farmaceutickému použití je možno sloučeniny obecného vzorce I obecně známými způsoby zapracovat do běžných farmaceutických lékových forem pro orální, rektální a topickou aplikaci.

Směsi daného složení pro orální podávání v sobě zahrnují ku příkladu tablety, dražé a kapsle. Pro rektální aplikaci přicházejí s výhodou v úvahu čípky. Denní dávka se u člověka s tělesnou hmotností 60 kg pohybuje mezi 0,1 a 200 mg, výhodná pro člověka s tělesnou hmotností 60 kg je však denní dávka od 1 do 100 mg. Denní dávka se s výhodou rozděluje na 1 až 3 dílčí dávky.

Při topickém použití mohou být sloučeniny podávány v přípravcích, které obsahují asi 1 až 1000 mg, zejména však 10 až 300 mg účinné látky/den. Denní dávka se s výhodou rozděluje na 1 až 3 dílčí dávky.

Místně používané směsi daného složení v sobě zahrnují gely, krémy, vodičky, mastě, pudry, aerosoly a jiné tradiční přípravky k aplikaci léčiv na kůži. Množství účinné látky pro místní použití činí 1 až 50 mg na jeden gram směsi, s výhodou však 5 až 25 mg na jeden gram směsi. Vedle aplikace na kůži je možno směsi podle tohoto vynálezu, používané místně, aplikovat i při léčbě sliznic, které jsou přístupné místnímu ošetření. Místně používané směsi daného složení mohou být ku příkladu nanášeny na sliznice v ústech, sliznice dolního tráčníku a jiné.

Při použití v chovu drůbeže za účelem výroby na cholesterol chudých vajec se účinné látky obecného vzorce I podávají zvířatům běžnými metodami jako přísady k vhodným krmivům.

Koncentrace účinných látek v hotovém krmivu činí v normálním případě 0,01 až 1 %, s výhodou však 0,05 až 0,5 %.

Účinné látky je možno do krmiva přidávat jako takové. Pak obsahují krmné směsi pro nosnice podle tohoto vynálezu vedle účinné látky a případně vedle běžné směsi vitaminů a minerálů ku příkladu kukuřici, sojovou moučku, rybí moučku, krmný tuk a sojový olej. K tomuto krmivu se přimíchá jedna z v úvodu zmíněných sloučenin vzorce I jako účinná látka v koncentraci od 0,01 do 1 %, s výhodou však 0,05 až 0,5 %.

Příklady provedení vynálezu

Následující příklady slouží k bližšímu osvětlení vynálezu. Uváděné hodnoty R_f byly určeny na hotových deskách firmy E. Merck, Darmstadt, a sice na:

- a) kysličníku hlinitém F-254 (typ E)
- b) silikagelu 60 F-254

Příklady výroby výchozích materiálů:

Příklad A

4-[4-(dimethylaminomethyl)fenylthio]piperidin

Do roztoku 7,18 g (71 mmol) 4-hydroxypiperidinu ve 100 ml dimethylformamidu se nejdříve přidá 19,6 g (142 mmol) na prášek umletého uhličitanu draselného a poté 19,8 g (71 mmol) tritylchloridu. Následuje 22 hodin trvající míchání při teplotě místnosti, zředění ethylesterem kyseliny octové na dvojnásobný objem, promytí vodou a nasyceným roztokem soli kuchyňské, vysušení síranem hořečnatým a odpaření do sucha. Zbytek se překrystalizuje ze směsi ethylester kyseliny octové/petrolether (1:4, v:v). Získá se 17,65 g (72,4 % teorie) 4-hydroxy-N-tritylpiperidinu jako bezbarvé krystaly s bodem tání 157 - 158 °C.

5,77 g tohoto produktu se rozpustí v 60 ml methylenchloridu, přidá se 2,6 g chloridu kyseliny methansulfonové a pomalu se po kapkách přidá 3,4 g triethylaminu. Následuje další

jedn hodinové míchání při 0 °C, zředění etherem, promytí ledovou vodou (čtyřikrát), vysušení síranem hořečnatým a odpaření do sucha. Získá se 7,58 g 4-methansulfonyloxy-N-tritylpiperidinu ve formě bezbarvé pěny.

Produkt se rozpustí v 30 ml tetrahydrofuranu a tento roztok se po kapkách přidá do roztoku sodné soli 4-bromthiofenolu (vyrobeného z 3,18 g 4-bromthiofenolu a 0,81 g 55 %ního hydridu sodného v 35 ml tetrahydrofuranu). Směs se ohřeje na dobu 1 hodiny k varu, po ochlazení se převede do ethylesteru kyseliny octové, promyje vodou a nasyceným roztokem kuchyňské soli, vysuší síranem hořečnatým a odpaří do sucha. Získá se 5,28 g 4-(4-bromfenylthio)-N-tritylpyridinu jako bezbarvé krystaly s bodem tání 174 - 175 °C.

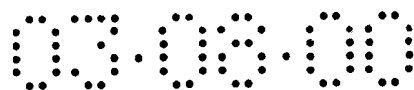
2,57 g (5 mmol) tohoto produktu se rozpustí v 30 ml tetrahydrofuranu a při -70 °C se po kapkách přidají 4 ml (6,4 mmol) 1,6-molárního roztoku n-butyllithia v n-hexanu. Po dalších 1,5 hodinách při -70 °C se přidá 1,1 g (6,4 mmol) N,N-dimethyl-methylenimmoniumjodidu, chladicí lázeň se odstraní a směs se promíchává přes noc. Rozpouštědlo se odpaří, zbytek se rozetře pod vodou a následně extrahuje ethylesterem kyseliny octové. Organická fáze se vysuší síranem hořečnatým, odpaří do sucha a zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií (kysličník hlinitý, ethylester kyseliny octové/petrolether = 1:10, v:v). Získá se 0,9 g 4-[4-(dimethylamino-methyl)fenylthiol]-N-tritylpyridinu jako bezbarvé krystaly s bodem tání 163 °C.

Tento produkt se rozpustí v 30 ml methylenchloridu a přidá se 10 ml etherické kyseliny solné. Po hodině při teplotě místnosti se roztok zahustí, smísí s etherem a sraženina se odsaje. Ta se následně rozpustí v malém množství vody. Přidá se ether a hodnota pH se šestinormálním louhem sodným nastaví na hodnotu 11. Etherová fáze se oddělí, vodní fáze se ještě jednou extrahuje etherem a spojené extrakty se vysuší síranem hořečnatým. Získá se 500 mg 4-[4-(dimethylaminomethyl)fenylthio]piperidinu jako bezbarvé krystaly s bodem tání 52 °C.

Příklad B

4-[4-(piperidinomethyl)fenylthio]piperidin

10,1 g (0,1 mol) 4-hydroxypiperidinu a 11 g (0,11 mol) triethylaminu se předloží do 200 ml ethylesteru kyseliny octové a 250 ml tetrahydrofuranu a při 0-4 °C se po kapkách přidá roztok 23,3 g (0,11 mol) 2.2.2-trichlorethylesteru kyseliny chlormravenčí. Následuje jedn hodinové

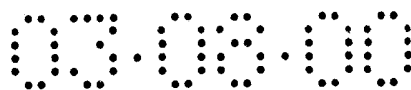


míchání při 0 °C a další, opět jednohodinové míchání při teplotě místnosti. Sraženina se odsaje, filtrát se při -12 až -14 °C přidá do 12 g (0,105 mol) chloridu kyseliny methansulfonové a při -8 až -12 °C se po kapkách přidá 12 g (0,12 mol) triethylaminu v 50 ml tetrahydrofuranu. Následuje čtyřicetiminutové míchání při -10 °C, chladicí lázeň se odstraní a následuje další třicetiminutové míchání. Po promytí vodou a nasyceným roztokem kuchyňské soli se provede vysušení síranem hořečnatým, odpaření do sucha, rozetření zbytku pod diisopropyletherem a odsání. Získá se 32,4 g (91,5 % teorie) 4-methylsulfonyloxy-N-2.2.2-trichlorethoxykarbonylpiperidinu jako bezbarvé krystaly s bodem tání 93 °C.

17,7 g (50 mmol) tohoto produktu v 30 ml dimethylformamidu se po kapkách přidá do roztoku thiofenolátu draselného (vyrobeného při 20-60 °C z 6 g thiofenolu a 6,2 g terc.-butylátu draselného v 50 ml dimethylformamidu). Vznikající rosolovitá hmota se přidá do 100 ml dimethylformamidu, směs se ohřeje na 60 °C a po přidání 30 ml methanolu se nechá při teplotě místnosti přes noc stát. Po přidání 800 ml vody se extrahuje etherem, etherový extrakt se promyje vodou, vysuší síranem hořečnatým odpaří do sucha. Po přečistění sloupcovou chromatografií (silikagel, petrolether/ethylester kyseliny octové = 5:1, v:v) se získá 11 g (64,3 % teorie) 4-fenylthio-N-2.2.2-trichlorethoxykarbonylpiperidinu jako bezbarvý olej.

9 g (25 mmol) tohoto produktu, 6 g paraformaldehydu a 5,6 g (42 mmol) chloridu zinečnatého se předloží do 100 ml methylenchloridu. Při 20-22 °C se po dobu 30 minut zavádí chlorovodík. Po jedné hodině se ještě jednou po dobu 10 minut zavádí chlorovodík a směs se míchá přes noc. Reakční směs se zamíchá do 300 ml jednomolárního roztoku fosforečnanu dvojsodného, methylenchloridová fáze se oddělí a vodná fáze se extrahuje methylenchloridem. Organické fáze se spojí, promyjí vodou, vysuší síranem hořečnatým a odpaří do sucha. Po přečistění sloupcovou chromatografií (silikagel, ethylester kyseliny octové/petrolether = 1 : 10. v:v) se získá 4,5 g (43,2 % teorie) 4-[4-(chlormethyl)fenylthio]-N-2.2.2.trichlorethanoxykarbonylpiperidinu jako bezbarvý olej.

2,1 g (5 mmol) tohoto produktu a 1,3 g (15 mmol) piperidinu ve 10 ml tetrahydrofuranu a 10 ml ethanolu se 2,5 hodin ohřívají pod zpětným chladičem. Po odpaření se zbytek rozetře pod vodou a extrahuje etherem. Etherová fáze se promyje vodou, vysuší síranem hořečnatým a odpaří do sucha. Získá se 2,5 g 4-[4-(piperidinomethyl)fenylthio]-N-2.2.2.trichlorethanoxykarbonylpiperidinu jako surový produkt..



2,4 g tohoto produktu se rozpustí v 3,5 ml kyseliny octové a 18 ml vody a přidá se 5 g zinkového prachu (silné pění). Následuje dvacetihodinové míchání při teplotě místnosti a jednohodinové míchání při 50 °C. Po přidání 20 ml vody se směs převrství 100 ml etheru, šestinormálním louhem sodným se převede do silně zásadité formy, která se následně míchá po dobu 20 minut. Ether se oddělí a vodná fáze se třikrát extrahuje etherem. Spojené extrakty se vysuší síranem hořečnatým a odpaří do sucha. Získá se 1,3 g 4-[4-(piperidinomethyl)fenylthio]piperidinu jako bezbarvý prášek.

Hodnota R_f : 0,69 (kysličník hlinitý, methylenchlorid/methanol = 10:1, v:v).

Příklad C

4-[4-(dimethylaminomethyl)benzyl]piperidin

100 g (0,57 mol) 4-benzylpiperidinu v 220 ml methanolu se při 20 až 35 °C uvede do reakce s 88 g (0,68 mol) methylesteru kyseliny trifluoroctové. Po 2 hodinách se směs odpaří do sucha. Po krystalizaci zbytku z petroletheru se získá 117 g (76 % teorie) 4-benzyl-N-fluoracetyl-piperidinu jako bezbarvé krystaly.

K 113 g (0,848 mol) chloridu hlinitého v 600 ml dichlorethanu se přidá 114 g (0,9 mol) oxalylchloridu. Při -4 až +4 °C se 114 g shora popsaného produktu po kapkách přidá do 300 ml dichlorethanu (vývoj plynu). Směs se míchá 2,5 hodiny při teplotě místnosti a následně se při -25 °C rychle přidá 300 ml 40-%ního vodného roztoku dimethylaminu (vzestup teploty až na 35 °C). Vznikající rosolovitá hmota se zředí 100 ml dichlorethanu, směs se 20 minut míchá a s cílem dosáhnout lepšího oddělení fází se zředí chloroformem. Následuje promývání vodou, dvounormálním louhem sodným, vodou, dvounormální kyselinou solnou a ještě jednou vodou. Organická fáze se vysuší síranem hořečnatým odpaří do sucha a zbytek se rozetře pod etherem. Získá se 111 g (80 % teorie) 4-[4-(dimethylaminokarbonyl)benzyl]-N-trifluoracetyl-piperidinu jako bezbarvé krystaly.

64 g tohoto produktu v 350 ml tetrahydrofuranu se při 0 až 3 °C po kapkách přidá do 70 ml 20-%ního roztoku lithiualuminiumhydridu v etheru, zředěného 250 ml etheru. Následuje dvacetiminutové míchání při 0 °C a dále jednohodinový ohřev pod zpětným chladičem. Při 0 až 15 °C se po kapkách přidá 40 ml čtyřnormálního louhu sodného (silné pění), následuje

třicetiminutové míchání při teplotě místnosti, odsátí a promytí zbytku na filtru etherem. Spojené etherové fáze se vysuší síranem hořečnatým a odpaří do sucha. Získá se 46 g (99 % teorie) 4-[4-(dimethylaminomethyl)benzyl]piperidinu jako bezbarvý pomalu krystalizující olej. Hodnota R_f : 0,56 (kysličník hlinitý, methylenchlorid/methanol = 10:1, v:v).

Příklady výroby konečných produktů:

Příklad 1

N-(benzylthio)thiokarbonyl-4-[4-(dimethylaminomethyl)fenylthio]piperidin-hydrochlorid

Směs 237 mg (0,83 mmol) 4-[4-(dimethylaminomethyl)fenylthio]piperidinu, 200 mg (2 mmol) triethylaminu a 1 ml ethanolu se při teplotě místnosti přidá do 150 mg (2 mmol) sirouhlíku. Vzniklá sraženina se přidáním 12 ml triethylaminu a 2,5 ml dimethylformamidu převede do roztoku. Po jednohodinovém stání při teplotě místnosti se přidá 160 mg (0,94 mmol) benzylbromidu, směs se míchá při pokojové teplotě přes noc a následně se 3 hodiny ohřívá na 60 °C. Po přidání 50 ml vody se extrahuje ethylesterem kyseliny octové, organická fáze se vysuší síranem hořečnatým a odpaří do sucha. Po přečistění zbytku sloupcovou chromatografií (kysličník hlinitý, petrolether/ethylester kyseliny octové = 4:1, v:v) se získá 210 mg sloučeniny uvedené v nadpise jako bezbarvý olej, který se převede etherickou kyselinou solnou na hydrochlorid.

Hodnota R_f volné báze: 0,83 (kysličník hlinitý, ethylester kyseliny octové/petrolether = 10:1, v:v).

^1H -NMR-spektrum (200 MHz, DMSO- d_6), signály u ppm:

1,4 – 1,6 (m, 2H), 2,0 – 2,15 (m, 2H), 2,55 (d, 6H), 3,5 – 3,65 (t, 2H), 3,7 – 3,85 (m, 1H), 4,2 (d, 2H), 4,3 – 4,4 (m, 1H), 4,5 (s, 2H), 4,95 – 5,15 (m, 1H), 7,2 – 7,6 (m, 9H)

Analogickým způsobem se získají:

(1) N-(benzylthio)thiokarbonyl-4-[4-(dimethylaminomethyl)benzoyl]piperidin-hydrochlorid, z 4-[4-(dimethylaminomethyl)benzoyl]piperidinu a benzylbromidu; bezbarvý prášek; hodnota R_f volné báze: 0,65 (kysličník hlinitý, ethylester kyseliny octové)

(2) N-(benzylthio)thiokarbonyl-4-[4-(dimethylaminomethyl)benzyliden]piperidin- hydrochlorid, z 4-[4-(dimethylaminomethyl)benzyliden]piperidinu a benzylbromidu; bezbarvý prášek; bod tání: 190 °C

(3) N-(benzylthio)thiokarbonyl-4-[4-(dimethylaminomethyl)benzyl]piperidin.hydrochlorid, z 4-[4-(dimethylaminomethyl)benzyl]piperidinu a benzylbromidu; bezbarvý prášek; hodnota R_f volné báze: 0,26 (kysličník hlinitý, petrolether/ethylester kyseliny octové = 10:1, v:v)

Příklad 2

N-benzyloxykarbonyl-4-[4-(dimethylaminomethyl)fenylthio]piperidin

250 mg (1 mmol) 4-[4-(dimethylaminomethyl)fenylthio]piperidinu ve 20 ml tetrahydrofuranu se přidá do 2 ml dvounormálního louhu sodného a 5 ml vody. Při teplotě místnosti se po kapkách přidá 200 mg (1,2 mmol) benzylesteru kyseliny chlormravenčí v 5 ml tetrahydrofuranu. Po jedenapůlhodinovém stání při teplotě místnosti se ještě jednou přidá něco málo benzylesteru kyseliny chlormravenčí a louhu sodného. Po přidání 100 ml etheru se směs promyje nasyceným roztokem kuchyňské soli, organická fáze se vysuší síranem hořečnatým a odpaří do sucha. Po přečištění sloupcovou chromatografií (kysličník hlinitý, petrolether/ethylester kyseliny octové = 4.1, v:v) se získaný produkt etherickou kyselinou solnou převede na hydrochlorid. Získá se 190 mg (45,1 % teorie) v nadpisu uvedené sloučeniny jako bezbarvý prášek s bodem tání 144 °C.

^1H -NMR-spektrum (200 MHz, DMSO- d_6), signály u ppm:

1,3 – 1,5 (m, 2H), 1,85 – 2,0 (m, 2H), 2,65 (s, 6H), 2,95 - 3,15 (t, 2H), 3,5 – 3,65 (m, 1H), 3,8 – 4,0 (m, 2H), 4,2 (s, 2H), 5,05 (s, 2H), 7,3 – 7,6 (m, 9H)

Analogickým způsobem se získají:

(1) N-(4-chlorfenylthio)thiokarbonyl-4-[4-(dimethylaminomethyl)fenylthio]piperidin- hydrochlorid,
z 4-[4-(dimethylaminomethyl)fenylthio]piperidinu a 4-chlorfenylesteru kyseliny chlordithio- mravenčí; bezbarvý prášek;
bod tání: 178 °C



(2) 4-[4-(dimethylaminomethyl)fenylthio]-N-fenoxykarbonylpiperidin-hydrochlorid,
z 4-[4-(dimethylaminomethyl)fenylthio]piperidinu a fenylesteru kyseliny chlormravenčí;
bezbarvý prášek;
bod tání: 161 °C

(3) N-(4-chlorfenoxy)karbonyl-4-[4-(dimethylaminomethyl)fenylthio]piperidin-hydrochlorid,
z 4-[4-(dimethylaminomethyl)fenylthio]piperidinu a 4-chlorfenylesteru kyseliny chlormravenčí;
bezbarvý prášek;
bod tání: 169 °C

(4) 4-[4-(dimethylaminomethyl)fenylthio]-N-(fenylthio)thiokarbonylpiperidin-hydrochlorid,
z 4-[4-(dimethylaminomethyl)fenylthio]piperidinu a fenylesteru kyseliny chlorthio-mravenčí;
bezbarvý prášek;
hodnota R_f volné báze: 0,57 (kysličník hlinitý, petrolether/ethylester kyseliny octové = 4:1, v:v)

(5) N-4-(4-chlorfenoxy)thiokarbonyl-4-[4-(dimethylaminomethyl)benzyl]piperidin hydrochlorid,
z 4-[4-(dimethylaminomethyl)benzyl]piperidinu a O-4-chlorfenylesteru kyseliny chlorthio-
mravenčí; bezbarvý prášek;
bod tání: 150 °C

(6) N-(4-chlorfenoxy)karbonyl-4-[4-(dimethylaminomethyl)benzyl]piperidin,
z 4-[4-(dimethylaminomethyl)benzyl]piperidinu a 4-chlorfenylesteru kyseliny chlormravenčí;
teplota tání volné báze: 104 °C

Působením kyselinou solnou se získá hydrochlorid. Je to bezbarvý prášek s bodem tání 156 °C.

Působením kyselinou methansulfonovou na volnou bázi ve směsi ethylesteru kyseliny octové a etheru se získá methansulfonát. Je to bezbarvý prášek s bodem tání 152 °C.

Působením kyselinou L-vinnou na volnou bázi ve směsi methanolu a ethylesteru kyseliny octové se získá vinnan. Je to bezbarvý prášek s bodem tání 147 °C.

(7) N-(4-chlorfenylthio)karbonyl-4-[4-(dimethylaminomethyl)benzyl]piperidin-hydrochlorid,

z 4-[4-(dimethylaminomethyl)benzyl]piperidinu a S-4-chlorfenylesteru kyseliny chlorthio-
mravenčí; bezbarvý prášek;

teplota tání : 190-191 °C

(8) N-benzyloxykarbonyl-4-[4-piperidinomethyl]fenylthio]piperidin-hydrochlorid,
z 4-[4-(piperidinomethyl)fenylthio]piperidinu a benzylesteru kyseliny chlormravenčí;
bezbarvý prášek;

teplota tání : 186 °C

(9) N-fenoxykarbonyl-4-[4-(piperidinomethyl)fenylthio]piperidin-hydrochlorid,
z 4-[4-(piperidinomethyl)fenylthio]piperidinu a fenylesteru kyseliny chlormravenčí;
bezbarvý prášek;

teplota tání : 204 °C

(10) N-chlorfenoxykarbonyl-4-[4-(piperidinomethyl)fenylthio]piperidin-hydrochlorid,
z 4-[4-(piperidinomethyl)fenylthio]piperidinu a 4-chlorfenylesteru kyseliny chlormravenčí;
bezbarvý prášek;

teplota tání : 182 °C

(11) N-benzyloxykarbonyl-4-[4-(dimethylaminomethyl)benzyl]piperidin,
z 4-[4-(dimethylaminomethyl)benzyl]piperidinu a benzylesteru kyseliny chlormravenčí;
teplota tání volné báze: 63 °C

Působením kyselinou solnou se získá hydrochlorid. Je to bezbarvý prášek s bodem tání 132 °C.

Působením kyselinou methansulfonovou na volnou bázi ve směsi ethylesteru kyseliny octové a etheru se získá methansulfonát. Je to bezbarvý prášek s bodem tání 140 °C.

Působením kyselinou L-vinnou na volnou bázi ve směsi methanolu a ethylesteru kyseliny octové se získá vinan. Je to bezbarvý prášek s bodem tání 125 °C.

(12) 4-[4-(dimethylaminomethyl)benzyl]-N-(4-methylfenoxy)karbonylpiperidin,
z 4-[4-(dimethylaminomethyl)benzyl]piperidinu a 4-methylfenylesteru kyseliny chlormravenčí;
teplota tání volné báze: 80 °C

Působením kyselinou solnou se získá hydrochlorid. Je to bezbarvý prášek s bodem tání 185 °C.

Působením kyselinou methansulfonovou na volnou bázi ve směsi ethylesteru kyseliny octové a etheru se získá methansulfonát. Je to bezbarvý prášek s bodem tání 165 °C.

Působením kyselinou L-vinnou na volnou bázi ve směsi methanolu a ethylesteru kyseliny octové se získá vínán. Je to bezbarvý prášek s bodem tání 162 °C.

(13) 4-[4-(dimethylaminomethyl)benzyl]-N-(4-methylfenoxy)thiokarbonylpiperidinhydrochlorid,

z 4-[4-(dimethylaminomethyl)benzyl]piperidinu a O-4-methylfenylesteru kyseliny chlorthiomravenčí; bezbarvý prášek;

teplota tání : 184 °C

(14) 4-[4-(dimethylaminomethyl)benzyl]-N-(4-fluorfenoxy)karbonylpiperidin-hydrochlorid,

z 4-[4-(dimethylaminomethyl)benzyl]piperidinu a 4-fluorfenylesteru kyseliny chlormravenčí; bezbarvý prášek;

hodnota R_f volné báze: 0,61 (kysličník hlinitý, petrolether/ethylester kyseliny octové = 6:1, v:v)

Příklad 3

N-benzyloxykarbonyl-4-[4-(dimethylaminomethyl)fenylsulfinyl]piperidin-hydrochlorid

90,7 mg (0,215 mmol) N-benzyloxykarbonyl-4-[4(dimethylaminomethyl)fenylthio]piperidin-hydrochloridu se rozpustí ve směsi 1 ml methanolu a 1 ml vody a přidá se nejdříve 18,6 mg (0,226 mmol) bezvodého octanu sodného a poté 48,4 mg (0,226 mmol) metajodistanu sodného. Následuje šestihodinové míchání při teplotě místnosti, zředění vodou, převrstvení ethylesterem kyseliny octové a nasycení sodou. Organická fáze se oddělí, vodná fáze se extrahuje ethylesterem kyseliny octové, organické fáze se spojí, promyjí nasyceným roztokem kuchyňské soli, vysuší síranem hořečnatým a odpaří do sucha. Zbytek se rozpustí v malém množství methylenchloridu, přidá do etherické kyseliny solné a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se rozetře pod etherem, rozpouštědlo se odpaří a zbytek se vysuší ve vysokém vakuu. Získá se 85 mg (90,5 % teorie) v nadpisu uvedené sloučeniny jako bezbarvý prášek.

Hodnota R_f volné báze: 0,43 (kysličník hlinitý, ethylester kyseliny octové/petrolether = 1:1, v:v).

^1H -NMR-spektrum (200 MHz, DMSO- d_6), signály u ppm:

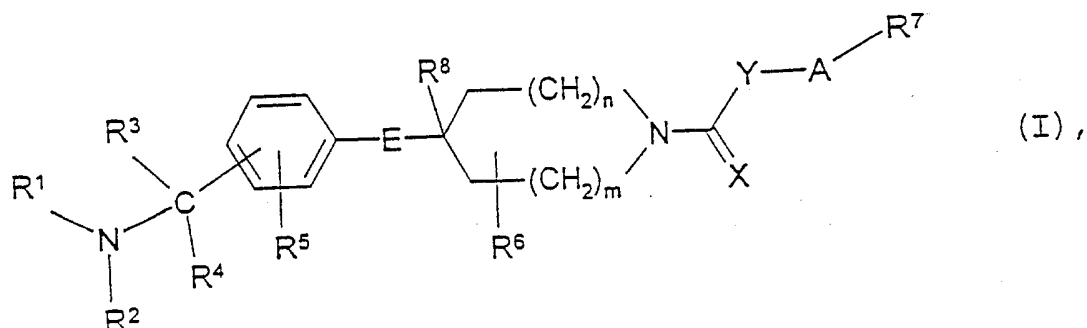
1,3 – 1,6 (m, 3H), 1,8 – 2,0 (m, 1H), 2,65 (s, 6H), 2,7 – 3,1 (m, 3H), 3,95– 4,15 (t, 2H), 4,35 (s, 2H), 5,05 (s, 2H), 7,3 (s, 5H), 7,65 – 7,85 (q, 4H)

Analogickým způsobem se získá:

(1) 4-[4-(dimethylaminomethyl)fenylsulfinyl]-N-fenoxykarbonylpiperidin-hydrochlorid, z 4-[4-(dimethylaminomethyl)fenylthio]-N-fenoxykarbonylpiperidin-hydrochloridu a metajodistanu sodného; bezbarvý prášek; hodnota R_f volné báze: 0,4 (kysličník hlinitý, petrolether/ethylester kyseliny octové = 1:1, v:v).

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Od azacykloalkanů odvozené urethany a jejich thio- a dithioanaloga obecného vzorce



v němž znamenají

m číslice 0 nebo 1,

n číslice 1 nebo 2,

A jednoduchou vazbu, lineární nebo rozvětvenou C₁₋₈-alkylenovou skupinu, C₂₋₈-alkenylenovou nebo C₂₋₈-alkinylenovou skupinu, přičemž nenasycená skupina není přímo vázána na zbytek Y,

X atom kyslíku nebo síry,

Y atom kyslíku nebo síry,

R¹ lineární nebo rozvětvenou C₁₋₆-alkylovou skupinu, C₁₋₄-alkenylovou nebo C₁₋₄-alkinylovou skupinu, přičemž násobná vazba je od vazby dusík-uhlík izolována,

R² lineární nebo rozvětvenou C₁₋₆-alkylovou skupinu, C₁₋₄-alkenylovou nebo C₁₋₄-alkinylovou skupinu, přičemž násobná vazba je od vazby dusík-uhlík izolována, nebo

R¹ a R² spolu s atomem dusíku pěti až sedmičlenný, nasycený heterocyklický kruh, v němž může být některá od atomu dusíku izolovaná methylenová skupina nahrazena atomem kyslíku nebo síry nebo -NH- nebo -N(alkyl)-skupinou,

R^3 až R^6 , které mohou být stejné nebo odlišné, atomy vodíku nebo alkylové skupiny,

R^7 C_{3-7} —cykloalkylovou skupinu, případně jedním nebo dvěma atomy halogenů, alkyl-, alkoxy-, trifluormethyl- nebo kyanoskupinou substituovanou fenyl- nebo methylskupinu nebo, pokud A nepředstavuje jednoduchou vazbu, i atom vodíku,

E atom kyslíku nebo síry, methylenovou, karbonylovou nebo sulfinylovou skupinu a

R^8 atom vodíku nebo

E skupinu $-C(R^9R^{10})-$, přičemž

R^9 představuje atom vodíku a

R^{10} spolu s okolní skupinou R^8 vazbu uhlík-uhlík,

přičemž, pokud nebylo zmíněno nic jiného, v předchozím zmíněných zbytcích obsažené alkylové skupiny mohou obsahovat po 1 až 3 atomech uhlíku a v předchozím zmíněný atom halogenu může znamenat atom fluoru, chloru nebo bromu,

jejich enantiomery, diastereomery, jejich směsí a jejich soli.

2. Sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1,

v němž znamenají

m číslici 1,

n číslici 1,

A jednoduchou vazbu, lineární nebo rozvětvenou C_{1-4} -alkylenovou skupinu, C_{2-4} -alkenylenovou, přičemž nenasycená skupina není přímo vázána na zbytek Y,

X atom kyslíku nebo síry,

Y atom kyslíku nebo síry,

R^1 lineární nebo rozvětvenou C_{1-6} -alkylovou skupinu, allylovou nebo propargylovou skupinu, přičemž násobná vazba je od vazby dusík-uhlík izolována,

R^2 lineární nebo rozvětvenou C_{1-6} -alkylovou skupinu, allylovou nebo propargylovou skupinu, přičemž násobná vazba je od vazby dusík-uhlík izolována, nebo

R^1 a R^2 spolu s atomem dusíku pěti až sedmičlenný, nasycený heterocyklický kruh, v němž může být některá od atomu dusíku izolovaná methylenová skupina nahrazena atomem kyslíku nebo síry,

R^3 až R^6 , které mohou být stejné nebo odlišné, atomy vodíku nebo methylové skupiny,

R^7 C_{3-6} -cykloalkylovou skupinu, případně jedním nebo dvěma atomy halogenů, alkyl-, alkoxy-, trifluormethyl- nebo kyanoskupinou substituovanou fenylovou nebo methylskupinou,

E atom síry, methylenovou, karbonylovou nebo sulfinylovou skupinu a

R^8 atom vodíku nebo

E skupinu $-C(R^9R^{10})-$, přičemž

R^9 představuje atom vodíku a

R^{10} spolu se sousední skupinou R^8 vazbu uhlík-uhlík,

přičemž, pokud nebylo zmíněno nic jiného, v předchozím zmíněných zbytcích obsažené alkylové skupiny mohou obsahovat po 1 až 3 atomech uhlíku a v předchozím zmíněný atom halogenu může znamenat atom fluoru, chloru nebo bromu,

jejich enantiomery, diastereomery, jejich směsí a jejich soli.

3. Sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1,

v němž znamenají

m číslici 1,

n číslici 1,

A jednoduchou vazbu nebo lineární nebo rozvětvenou C₁₋₃-alkylenovou skupinu,

X atom kyslíku nebo síry,

Y atom kyslíku nebo síry,

R¹ lineární nebo rozvětvenou C₁₋₃-alkylovou skupinu,

R² lineární nebo rozvětvenou C₁₋₃-alkylovou skupinu, nebo

R¹ a R² spolu s atomem dusíku piperidinovou neb morfolinovou skupinu.

R³ až R⁶ atomy vodíku,

R⁷ cykloalkylovou skupinu, případně jedním nebo dvěma atomy halogenů, alkyl-, alkoxy-, trifluormethylskupinou substituovanou fenylskupinu,

E atom síry, methylenovou, karbonylovou nebo sulfinylovou skupinu a

R⁸ atom vodíku nebo

E skupinu -C(R⁹R¹⁰)-, přičemž

R⁹ představuje atom vodíku a

R¹⁰ spolu se sousední skupinou R⁸ vazbu uhlík-uhlík,

jejich enantiomery, diastereomery, jejich směsí a jejich soli.

4. Sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1,

v němž znamenají

m číslici 1,

n číslici 1,

A jednoduchou vazbu nebo methylenovou skupinu,

X atom kyslíku nebo síry,

Y atom kyslíku nebo síry,

R^1 a R^2 vždy po jedné methylenové skupině,

R^3 až R^6 atomy vodíku,

R^8 případně jedním atomem fluoru nebo chloru nebo methylovou skupinou substituovanou fenylovou skupinu,

E atom síry, methylenovou nebo karbonylovou skupinu a

R^8 atom vodíku nebo

E skupinu $-C(R^9R^{10})-$, přičemž

R^9 představuje atom vodíku a

R^{10} spolu se sousední skupinou R^8 vazbu uhlík-uhlík,

jejich směsí a jejich soli.

5. Následující sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1:

- (1) N-(benzylthio)thiokarbonyl-4-[4-(dimethylaminomethyl)fenylthio]piperidin,
- (2) N-(benzylthio)thiokarbonyl-4-[4-(dimethylaminomethyl)benzoyl]piperidin,
- (3) N-benzyloxykarbonyl-4-[4-(dimethylaminomethyl)fenylthio]piperidin,
- (4) N-(4-chlorfenoxy)karbonyl-4-[4-(dimethylaminomethyl)fenylthio]piperidin,
- (5) N-(benzylthio)thiokarbonyl-4-[4-(dimethylaminomethyl)benzyl]piperidin,
- (6) N-(benzylthio)thiokarbonyl-4-[4-(dimethylaminomethyl)benzyliden]piperidin,
- (7) N-(4-chlorfenoxy)thiokarbonyl-4-[4-(dimethylaminomethyl)benzyl]piperidin,
- (8) N-(4-chlorfenoxy)karbonyl-4-[4-(dimethylaminomethyl)benzyl]piperidin,
- (9) N-benzyloxykarbonyl-4-[4-(dimethylaminomethyl)benzyl]piperidin,
- (10) 4-[4-(dimethylaminomethyl)benzyl]-N-(4-methylfenoxy)karbonylpiperidin,
- (11) 4-[4-(dimethylaminomethyl)benzyl]-N-(4-methylfenoxy)thiokarbonylpiperidin a
- (12) 4-[4-(dimethylaminomethyl)benzyl]-N-(4-fluorfenoxy)karbonylpiperidin,

6. Fyziologicky snášelnivé soli sloučenin podle nejméně jednoho z nároků 1 až 5 s anorganickými a organickými kyselinami.

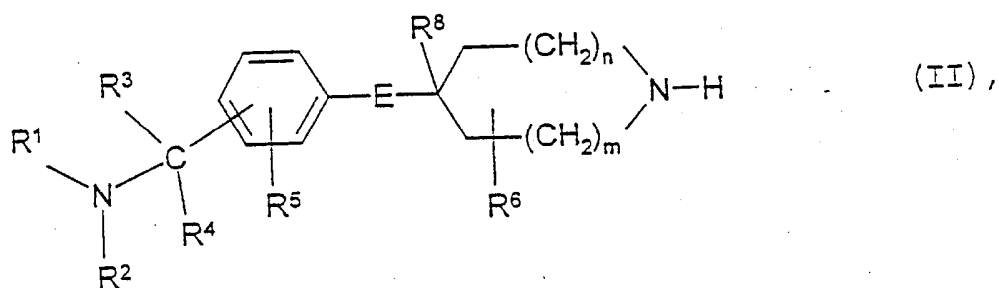
7. Léčiva, v y z n a č u j í c í se tím, že obsahují sloučeninu podle nejméně jednoho z nároků 1 až 5 nebo fyziologicky snášelnivou sůl podle nároku 6 vedle případně jednoho nebo více inertních nosičů a/nebo ředidel.

8. Léčiva podle nároku 7, v y z n a č u j í c í se tím, že jsou vhodná k léčbě nemocí, u nichž hraje roli biosyntéza cholesterolu.
9. Léčiva podle nároku 8, v y z n a č u j í c í se tím, že obsahují sloučeninu podle nejméně jednoho z nároků 1 až 5 nebo fyziologicky snášenlivou sůl podle nároku 6 v kombinaci s jednou nebo více účinnými látkami s cholesterol nebo lipidy snižující aktivitou.
10. Léčiva podle nároku 9, v y z n a č u j í c í se tím, že další účinné látky jsou vybrány z
- žlučové kyseliny vázajících pryskyřic,
 - sloučenin, které inhibují resorpci cholesterolu,
 - sloučenin, které zasahují do biosyntézy cholesterolu jiným mechanismem než inhibicí 2,3-epoxisqualen-lanosterol-cyklázy,
 - fibrátů, kyseliny nikotinové, jejích derivátů a analog, jakož i probucolu.
11. Léčiva podle nároku 8, 9 nebo 10, v y z n a č u j í c í se tím, že jsou vhodná k léčbě nebo profylaxi hypercholesterolémie, hyperproteinémie, hypertriglyceridémie a z toho vznikajících aterosklerotických změn cév a jimi vyvolaných následných onemocnění, jako koronárních onemocnění srdce, mozkové ischemie, claudicatio intermittens a gangrén, k léčbě onemocnění, která mají spojitost se zvýšenou proliferací buněk, k profylaxi a léčbě postižení žlučovými kameny nebo k léčbě mykóz.
12. Použití sloučeniny podle nejméně jednoho z nároků 1 až 5 k výrobě léčiva podle jednoho z nároků 8 až 11
13. Krmivo pro nosnice, v y z n a č u j í c í se tím, že obsahuje sloučeninu podle nejméně jednoho z nároků 1 až 5 nebo fyziologicky snášenlivou sůl podle nároku 6.
14. Použití sloučeniny podle nejméně jednoho z nároků 1 až 6 k výrobě krmiva pro nosnice s cílem výroby na cholesterol chudých vajec.

15. Postup výroby léčiva podle nároku 7, v y z n a č u j í c í se tím, že se nechemickou cestou zapracuje sloučenina podle nejméně jednoho z nároků 1 až 6 do jednoho nebo více inertních nosičů a/nebo ředidel.

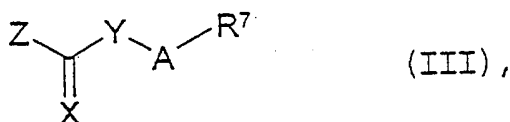
16. Postup výroby sloučenin podle nejméně jednoho z nároků 1 až 6, v y z n a č u j í c í se tím, že

a) se sloučenina obecného vzorce



v němž

m, n a E s výjimkou sulfinylskupiny, R^1 až R^6 a R^8 jsou definovány jak uvedeno v nárocích 1 až 5, přivede k reakci se sloučeninou obecného vzorce

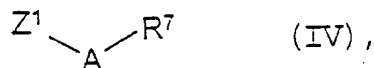


v němž

A, X, Y a R^7 jsou definovány jak uvedeno v nárocích 1 až 5 a Z znamená vystupující skupinu, nebo

b) se k výrobě sloučenin obecného vzorce (I), ve kterém X a Y znamenají po jednom atomu síry a m, n, A, E a R^1 až R^8 jsou definovány s omezením uvedeným v nárocích 1 až 5, že R^7 nepředstavuje žádnou případně substituovanou fenyl- nebo naftylskupinu, pokud A znamená jednoduchou vazbu, uvede do reakce sloučenina obecného vzorce (II), v němž jsou m, n, E

s výjimkou sulfinylové skupiny a R^1 až R^6 a R^8 definovány jak uvedeno v nárocích 1 až 5, se sirouhlíkem a následně s alkylačním činidlem obecného vzorce



v němž

A a R^7 jsou definovány s omezením uvedeným v nárocích 1 až 5, že R^7 nepředstavuje žádnou případně substituovanou fenyl- nebo naftylskupinu, pokud A znamená jednoduchou vazbu, a Z^1 znamená vystupující skupinu, nebo

c) se k výrobě sloučenin obecného vzorce (I), v němž E představuje sulfinylovou skupinu, oxiduje sloučenina obecného vzorce (I), v němž m, n, A, X, Y a R^1 až R^8 jsou definovány jak uvedeno v nárocích 1 až 5 a E znamená atom síry a

v případě, že existuje takový požadavek, se takto získaná směs geometrických isomerů sloučeniny obecného vzorce (I) rozdělí na jejich enantiomery a diastereomery nebo

se takto získaná sloučenina obecného vzorce (I) převede na její sůl s anorganickou nebo organickou kyselinou, obzvláště na jejich fyziologicky snášenlivé soli.