

# PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

**1999 - 4638**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. 7:

C 07 D 405/12

C 07 D 405/14

C 07 D 417/14

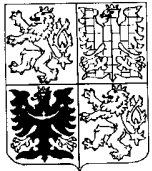
C 07 D 513/04

A 61 K 31/445

A 61 P 1/00

A 61 P 1/10

(19)  
ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **07.07.1998**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **11.07.1997 27.02.1998**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1997/97202180 1998/98200624**

(33) Země priority: **EP EP**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **12.04.2000**  
(Věstník č. 4/2000)

(86) PCT číslo: **PCT/EP98/04190**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/02156**

(71) Přihlašovatel:

JANSSEN PHARMACEUTICA N. V.,  
Beerse, BE;

(72) Původce:

Bosmans Jean-Paul René Marie André, Beerse,  
BE;  
De Cleyn Michel Anna Jozef, Beerse, BE;  
Surkyn Michel, Beerse, BE;

(74) Zástupce:

Čermák Karel Dr., Národní třída 32, Praha 1,  
110 00;

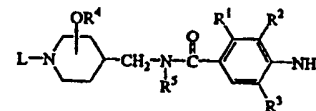
(54) Název přihlášky vynálezu:

**Gastrokinetické bicyklické benzamidy 3- nebo  
4-substituovaných 4-  
(aminomethyl)piperidinových derivátů**

(57) Anotace:

Řešení se týká sloučenin obecného vzorce I, jejich stereochemicky izomerních forem, jejich N-oxidů nebo jejich farmaceuticky přijatelných kyselých nebo bazických adičních solí, kde R<sup>1</sup> a R<sup>2</sup> společně tvoří dvojmocnou skupinu vzorce a-1 až a-5, R<sup>3</sup> je vodík nebo halogen; R<sup>4</sup> je vodík nebo C<sub>1-6</sub>alkyl; R<sup>5</sup> je vodík nebo C<sub>1-6</sub>alkyl; L je C<sub>3-6</sub>cykloalkyl, C<sub>5-6</sub>cykloalkanon nebo C<sub>2-6</sub>alkylenyl, nebo L je skupina vzorce -Alk-R<sup>6</sup>, -Alk-X-R<sup>7</sup>, -Alk-Y-C(=O)-R<sup>9</sup> nebo -Alk-Y-C(=O)-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, kde každý Alk je C<sub>1-12</sub>alkandiyl; a R<sup>6</sup> je vodík, hydroxy, kyano, C<sub>1-6</sub>alkylsulfonylamino, C<sub>3-6</sub>cykloalkyl, C<sub>5-6</sub>cykloalkanon nebo Het 1; R<sup>7</sup> je vodík, C<sub>1-6</sub>alkyl, hydroxyC<sub>1-6</sub>alkyl, C<sub>3-6</sub>cykloalkyl nebo Het 2; X je O, S, SO<sub>2</sub> nebo NR<sup>8</sup>; R<sup>8</sup> je vodík nebo R<sup>8</sup> je vodík nebo C<sub>1-6</sub>alkyl; R<sup>9</sup> je vodík, C<sub>1-6</sub>alkyl, C<sub>3-6</sub>cykloalkyl, C<sub>1-6</sub>alkoxy nebo hydroxy; Y je NR<sup>10</sup> nebo přímá vazba; R<sup>10</sup> je vodík nebo C<sub>1-6</sub>alkyl; R<sup>11</sup> a R<sup>12</sup> každý nezávisle znamená vodík, C<sub>1-6</sub>alkyl, C<sub>3-6</sub>cykloalkyl nebo R<sup>11</sup> a R<sup>12</sup> společně s atomem dusíku mohou tvořit případně substituovaný pyrrolidinový nebo piperidinový, piperazinový nebo 4-morfolinový kruh. Řešení rovněž zahrnuje způsoby přípravy uvedených produktů, formulace

obsahující uvedené produkty a jejich použití jako léčiva, zejména při léčbě zhoršeného gastrického vyprazdňování.



(I)

-O-CH<sub>2</sub>-O- (a-1)  
-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- (a-2)  
-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O- (a-3)  
-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- (a-4)  
-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O- (a-5)  
-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- (a-6)

Gastrokinetické bicyklické benzamidy 3- nebo 4-substituovaných 4-(aminomethyl)-piperidinových derivátů

#### Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká nových sloučenin obecného vzorce I, majících vynikající gastrokinetické vlastnosti. Vynález se dále týká způsobu přípravy takových nových sloučenin, farmaceutických prostředků obsahujících uvedené nové sloučeniny, jakož i použití uvedených sloučenin jako léčiva.

#### Dosavadní stav techniky

Journal of Medicinal Chemistry, 1993, 36, str. 4121-4123 popisuje 4-amino-N-[(1-butyl-4-piperidinyl)methyl]-5-chlor-2-methoxybenzamid, jako silný a selektivní antagonist receptoru 5HT<sub>4</sub>.

WO 93/05038, publikovaná 18.3.1993 (SmithKline Beecham PLC) popisuje řadu substituovaných 4-piperidinylmethyl 8-amino-7-chlor-1,4-benzodioxan-5-karboxamidů, majících antagonistickou účinnost vůči receptoru 5HT<sub>4</sub>.

WO 94/10174, publikovaná 11.5.1994 (SmithKline Beecham PLC) popisuje řadu substituovaných 4-pyridinylmethyl oxazino[3,2-a]indolkarboxamidových derivátů majících antagonistickou účinnost vůči receptoru 5HT<sub>4</sub>.

Všechny shora uvedené dokumenty ze stavu techniky popisují substituované 4-piperidinylmethylkarboxamidy a jejich analogy, mající antagonistickou účinnost vůči receptoru 5HT<sub>4</sub>. Sloučeniny mající antagonismus vůči 5HT<sub>4</sub> jsou předmětem zájmu při léčbě například iritabilního syndromu tlustého střeva, zejména v průjmových aspektech iritabilního syndromu tlustého střeva, tj. tyto sloučeniny blokují schopnost 5HT (který znamená 5-hydroxytryptamin, tj. serotonin) stimulovat

střevní motilitu (viz WO-93/05038, str. 8, řádek 12 až 17). Předkládané gastroprokinetické sloučeniny se liší ve struktuře, zejména v přítomnosti hydroxy- nebo alkyloxylové skupiny na centrálním piperidinovém kruhu.

WO 93/16072, publikovaná 19.8.1993 popisuje 5-amino-N-[(1-butyl-4-piperidinyl)methyl]-6-chlor-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-8-karboxamid, mající antagonistickou účinnost vůči receptoru 5HT<sub>4</sub>.

Bioorganic & Medicinal Chem. Lett., 1996, 6, str. 263-266, a WO-96/33186 (Pharmacia S.P.A) publikovaná 24.10.1996 popisuje 4-amino-N-(1-butyl-4-piperidinyl)methyl-5-chlor-2,3-dihydro-7-benzofurankarboxamid, mající antagonistickou účinnost vůči receptoru 5HT<sub>4</sub>.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu se liší od sloučenin z dokumentů stavu techniky v přítomnosti hydroxy nebo C<sub>1-6</sub>alkyloxylové skupiny ve 3 poloze centrálního piperidinového kruhu.

EP-0 299 566, publikovaný 18.1.1989, popisuje N-(3-hydroxy-4-piperidin-yl)benzamid, mající stimulační aktivitu vzhledem ke gastrointestinální motilitě.

EP-0 309 043, publikovaný 29.3.1989, popisuje substituované N-(1-alkyl-3-hydroxy-4-piperidinyl)benzamid, mající stimulační aktivitu vzhledem ke gastrointestinální motilitě.

EP-0 389 037, publikovaný 26.9.1990, popisuje N-(3-hydroxy-4-piperidinyl)(dihydrobenzofuran, dihydro-2H-benzopyran nebo dihydrobenzodioxin)karboxamidové deriváty, mající stimulační aktivitu vzhledem ke gastrointestinální motilitě.

Později jmenované 3 dokumenty ze stavu techniky popisují karboxamidové deriváty, ve kterých je amidová funkce vázána

přímo k piperidinovému kruhu, zatímco sloučeniny podle předkládaného vynálezu mají amidovou funkci, kde methylenová skupina se nachází mezi karbamoylovým dusíkem a piperidinovým kruhem.

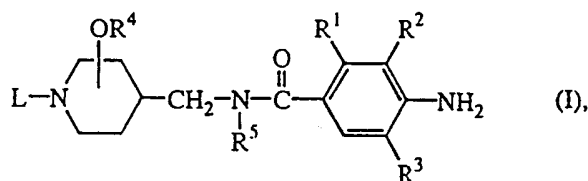
EP-0 774 460, publikovaný 21.5.1997 a WO-97/11054, publikovaná 27.3.1997 popisuje řadu sloučenin benzoové kyseliny jako agonisty 5-HT<sub>4</sub> užitečných pro léčbu chorob gastrické motility.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu se liší od posledních dvou uváděných dokumentů ze stavu techniky v přítomnosti hydroxy nebo C<sub>1-6</sub>alkyloxylové skupiny ve 3- nebo 4-poloze centrálního piperidinového kruhu. Dále ty sloučeniny podle předkládaného vynálezu, kde R<sup>2</sup> je jiný než vodík jsou také strukturně odlišné od dokumentů stavu techniky.

Problém, který uvedený vynález řeší spočívá v poskytnutí sloučenin majících stimulační vlastnosti na gastrointestinální motilitu, zejména mající vynikající gastrickou vyprazdňovací účinnost. Výhodně uvedené sloučeniny budou aktivní při orálním podání.

Řešením předkládaného vynálezu je poskytnutí nových sloučenin obecného vzorce I, které se liší strukturně od sloučenin stavu techniky mezi jiným přítomností hydroxy nebo C<sub>1-6</sub> alkyloxylové skupiny ve 3- nebo 4-poloze centrálního piperidinového kruhu nebo přítomností methylenové skupiny mezi karbamoylovou skupinou a piperidinovým kruhem.

Předkládaný vynález se týká sloučeniny obecného vzorce I



její stereochemicky izomerní formy, jejího N-oxidu nebo její farmaceuticky přijatelné kyselé nebo zásadité adiční soli,

kde

$R^1$  a  $R^2$  společně tvoří dvojmocnou skupinu vzorce

-O-CH <sub>2</sub> -O-	a-1
-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	a-2
-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-	a-3
-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	a-4
-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-	a-5
-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	a-6

kde v uvedených dvojmocných skupinách může být jeden nebo dva atomy vodíku substituován C<sub>1-6</sub>alkylem,

$R^3$  je vodík nebo halogen;

$R^4$  je vodík nebo C<sub>1-6</sub>alkyl;

$R^5$  je vodík nebo C<sub>1-6</sub>alkyl;

L je C<sub>3-6</sub>cykloalkyl, C<sub>5-6</sub>cykloalkanon nebo C<sub>2-6</sub>alkenyl, nebo L je skupina vzorce

-Alk-R <sup>6</sup>	b-1
-Alk-X-R <sup>7</sup>	b-2
-Alk-Y-C(=O)-R <sup>9</sup>	b-3, nebo
-Alk-Y-C(=O)-NR <sup>11</sup> R <sup>12</sup>	b-4,

kde každý Alk je C<sub>1-12</sub>alkandiyyl; a

$R^6$  je vodík, hydroxy, kyano, C<sub>1-6</sub>alkylsulfonylamino, C<sub>3-6</sub>cykloalkyl, C<sub>5-6</sub>cykloalkanon nebo Het<sup>1</sup>;

$R^7$  je vodík, C<sub>1-6</sub>alkyl, hydroxyC<sub>1-6</sub>alkyl, C<sub>3-6</sub>cykloalkyl nebo Het<sup>2</sup>;

X je O, S, SO<sub>2</sub> nebo NR<sup>8</sup>; uvedený R<sup>8</sup> je vodík nebo C<sub>1-6</sub>alkyl;

$R^9$  je vodík, C<sub>1-6</sub>alkyl, C<sub>3-6</sub>cykloalkyl, C<sub>1-6</sub>alkyloxy nebo hydroxy;

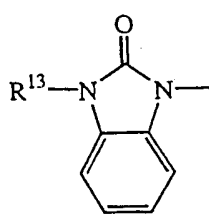
Y je NR<sup>10</sup> nebo přímá vazba; uvedený R<sup>10</sup> je vodík nebo C<sub>1-6</sub>alkyl;

$R^{11}$  a  $R^{12}$  každý nezávisle znamená vodík, C<sub>1-6</sub>alkyl,

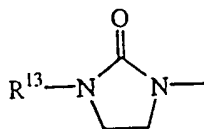
C<sub>3-6</sub>cykloalkyl nebo  $R^{11}$  a  $R^{12}$  společně s atomem dusíku nesoucím  $R^{11}$  a  $R^{12}$  mohou tvořit pyrrolidinylový nebo piperidinylový kruh, přičemž oba mohou být případně

substituovány  $C_{1-6}$ alkylem, amino nebo mono nebo di( $C_{1-6}$ alkyl)amino, nebo uvedené  $R^{11}$  a  $R^{12}$  společně s atomem dusíku nesoucím  $R^{11}$  a  $R^{12}$  mohou tvořit piperazinylovou nebo 4-morfolinylovou skupinu, přičemž obě mohou být případně substituovány  $C_{1-6}$ alkylem; a  $Het^1$  a  $Het^2$  každý nezávisle je vybrán ze souboru, který zahrnuje furan; furan substituovaný  $C_{1-6}$ alkylem nebo halogenem; tetrahydrofuran; tetrahydrofuran substituovaný  $C_{1-6}$ alkylem; dioxolan; dioxolan substituovaný  $C_{1-6}$ alkylem; dioxan; dioxan substituovaný  $C_{1-6}$ alkylem; tetrahydropyran; tetrahydropyran substituovaný  $C_{1-6}$ alkylem; pyrrolidinyl; pyrrolidinyl substituovaný jedním nebo dvěma substituenty, kde každý je nezávisle vybrán ze souboru, který zahrnuje halo, hydroxy, kyano nebo  $C_{1-6}$ alkyl; pyridinyl; pyridinyl substituovaný jedním nebo dvěma substituenty nezávisle vybrané ze souboru, který zahrnuje halo, hydroxy, kyano,  $C_{1-6}$ alkyl; pyrimidinyl; pyrimidinyl substituovaný jedním nebo dvěma substituenty, kde každý je nezávisle vybrán ze souboru, který zahrnuje halo, hydroxy, kyano,  $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{1-6}$ alkyloxy, amino a mono a di( $C_{1-6}$ alkyl)amino; pyridazinyl; pyridazinyl substituovaný jedním nebo dvěma substituenty, kde každý je nezávisle vybrán ze souboru, který zahrnuje hydroxy,  $C_{1-6}$ alkoxy,  $C_{1-6}$ alkyl nebo halogen; pyrazinyl; pyrazinyl substituovaný jedním nebo dvěma substituenty, kde každý je nezávisle vybrán ze souboru, který zahrnuje halogen, hydroxy, kyano,  $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{1-6}$ alkyloxy, amino, mono- a di( $C_{1-6}$ alkyl)amino a  $C_{1-6}$ alkyloxykarbonyl;

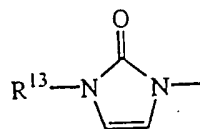
$Het^1$  také může být skupina vzorce



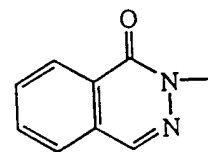
(c-1)



(c-2)

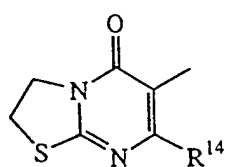


(c-3)

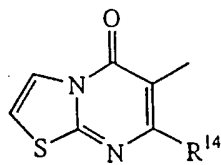


(c-4)

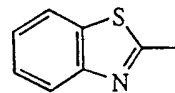
Het<sup>1</sup> a Het<sup>2</sup> každý nezávisle může být také vybrán ze skupin vzorce



(d-1)



(d-2)



(d-3)

R<sup>13</sup> a R<sup>14</sup> každý nezávisle znamená vodík nebo C<sub>1-4</sub>alkyl.

V předcházejících definicích následující výrazy znamenají: halogen je generický výraz pro fluor, chlor, brom a jod; C<sub>1-4</sub>alkyl znamená nasycenou uhlovodíkovou skupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, jako je například methyl, ethyl, propyl, butyl, 1-methylethyl, 2-methylpropyl apod.; C<sub>1-6</sub>alkyl znamená C<sub>1-4</sub>alkyl a jeho vyšší homology mající 5 nebo 6 atomů uhlíku, jako je například 2-methylbutyl, pentyl, hexyl apod.; C<sub>3-6</sub>cykloalkyl je generický výraz pro cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl a cyklohexyl; C<sub>2-6</sub>alkenyl znamená nenasycenou uhlovodíkovou skupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, jako je ethenyl, propenyl, butenyl, pentenyl nebo hexenyl; C<sub>1-12</sub>alkandiyl znamená dvojmocnou uhlovodíkovou skupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem obsahující 1 až 12 atomů uhlíku, jako je například 1,2-ethandiyl, 1,3-propandiyl, 1,4-butandiyl, 1,5-pentandiyl, 1,6-hexandiyl, 1,7-heptandiyl, 1,8-oktandiyl, 1,9-nonandiyl, 1,10-dekandiyl, 1,11-undekandiyl, 1,12-dodekandiyl a jejich rozvětvené izomery. C<sub>1-6</sub>alkandiyl je definován analogickým způsobem jako C<sub>1-12</sub>alkandiyl.

Skupina -OR<sup>4</sup> se výhodně nachází ve 3- nebo 4- poloze piperidinové části.

Pod označením "stereochemicky izomerické formy" se v tomto popisu rozumějí všechny možné izomerní formy, kterých mohou

sloučeniny obecného vzorce I nabývat. Pokud není uvedeno jinak, rozumějí se pod chemickými názvy sloučenin směsi všech možných izomerických forem, přičemž tyto směsi obsahují všechny diastereomery a enantiomery základní molekulární struktury. Zejména mohou mít stereogenní centra konfigurací R- nebo S-; substituenty na dvojných cyklických (částečně) nasycených skupinách mohou mít buď cis- nebo trans-konfiguraci. Sloučeniny obsahující dvojně vazby mohou mít E nebo Z-stereochemii na uvedené dvojně vazbě. Stereochemicky izomerní formy sloučenin obecného vzorce I jsou zahrnuty do rozsahu předkládaného vynálezu.

Pod označením "farmaceuticky vhodná adiční sůl s kyselinou a bází" se rozumí netoxická terapeuticky účinná adiční sůl s kyselinou a bází, které mohou sloučeniny obecného vzorce I tvořit. Farmaceuticky vhodné adiční soli se mohou obecně získat tak, že se působí na bážickou formu vhodnou kyselinou. Vhodné kyseliny zahrnují například anorganické kyseliny, jako jsou halogenovodíkové kyseliny, například kyselina chlorovodíková nebo bromovodíková, kyselina sírová, kyselina dusičná, kyselina fosforečná apod; nebo organické kyseliny, například kyselina octová, kyselina propionová, kyseliny hydroxyoctová, kyselina mléčná, kyseliny pyrohroznová, kyselina šťavelová (tj ethandiová), kyselina malonová, kyselina jantarová (tj. butandiová), kyselina maleinová, kyselina fumarová, kyselina jablečná, kyselina vinná, kyselina citronová, kyselina methansulfonová, kyselina ethansulfonová, kyselina benzensulfonová, kyselina p-toluensulfonová, kyselina cyklamová, kyselina p-aminosalicylová, kyselina pamoová a podobné kyseliny.

Opačně, uvedené soli mohou být převedeny působením vhodné báze na volnou bážickou formu.

Sloučeniny obecného vzorce I obsahující kyselý proton mohou být také převedeny na své netoxické kovové nebo aminové



adiční soli působením vhodné anorganické nebo organické báze. Vhodné bázecké soli například zahrnují amonné soli, soli alkalických kovů a kovů alkalických zemin, například litné, sodné, draselné, hořečnaté, vápenaté soli apod., soli s organickými bázemi, jako jsou například benzathinové, N-methyl-D-glukaminové, hydrabaminové soli a soli s aminokyselinami, jako je například arginin, lysin a pod.

Výraz "adiční sůl", jak se zde používá také zahrnuje solváty, které jsou sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli schopné tvořit. Takové solváty jsou například hydráty, alkoholáty apod.

Některé ze sloučenin obecného vzorce I mohou existovat v tautomerní formě. Takové formy, ačkoliv to není explicitně určeno ve shora uvedeném vzorci jsou rovněž zahrnuty do rozsahu vynálezu. Například, jestliže je aromatický heterocyklický kruh substituován s hydroxyskupinou, potom může být ketoforma převládajícím tautomerem.

N-oxidové formy sloučenin obecného vzorce I, které se mohou připravit způsoby známými ve stavu techniky, zahrnují takové sloučeniny obecného vzorce I, kde je jeden nebo několik atomů dusíku oxidováno na N-oxid. Zvláště ty N-oxidy jsou žádané, kde je N-oxidován piperidinový dusík.

Skupina zajímavých sloučenin se skládá z těch sloučenin obecného vzorce I, kde platí jedno nebo více z následujících omezení:

- a)  $R^1$  a  $R^2$  spolu tvoří skupinu vzorce a-1, a-2, a-3, a-4, a-5 nebo a-6, kde jsou případně jeden nebo dva atomy vodíku nahrazeny  $C_{1-4}$ alkylem;
- b)  $R^3$  je fluor, chlor nebo brom; zejména chlor;
- c)  $R^4$  je vodík nebo methyl a skupina  $-OR^4$  je umístěna v 3- nebo 4- poloze piperidinového kruhu; nebo
- d)  $R^5$  je vodík.

Zajímavější sloučeniny jsou ty sloučeniny obecného vzorce I, kde  $R^1$  a  $R^2$  společně tvoří skupinu a-2 nebo a-4, případně jeden nebo dva atomy vodíku jsou substituovány methylem.

Dále ještě zajímavější sloučeniny jsou ty sloučeniny obecného vzorce I, kde  $R^4$  je vodík nebo methyl.

Zvláštní sloučeniny jsou ty zajímavější sloučeniny, kde skupina  $-OR^4$  je ve 3-poloze a centrální piperidinová část má konfiguraci trans, tj. skupina  $-OR^4$  je v trans poloze vzhledem k methylenu na centrální piperidinové části.

Další zvláštní sloučeniny jsou ty zajímavější sloučeniny, kde skupina  $-OR^4$  je ve 4- poloze centrální piperidinové části.

Velmi zvláštní jsou ty sloučeniny, kde L je:

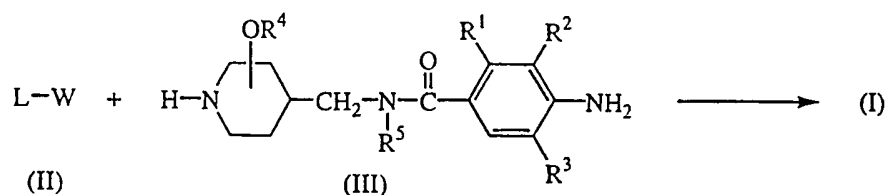
$C_{3-6}$ cykloalkyl nebo  $C_{2-6}$ alkenyl; nebo skupina vzorce b-1, kde každý Alk je  $C_{1-6}$ alkandiyl a  $R^6$  je vodík, hydroxy, kyano, amino,  $C_{1-6}$ alkylsulfonlamino,  $C_{3-6}$ cykloalkyl nebo  $Het^1$ , kde  $Het^1$  je tetrahydrofuran; dioxolan; dioxolan substituovaný  $C_{1-6}$ alkylem; tetrahydropyran; pyridazinyl substituovaný jedním nebo více substituenty vybrané ze souboru, který zahrnuje hydroxy, halo a  $C_{1-6}$ alkyl; nebo skupina vzorce c-1, c-3 nebo c-4, kde  $R^{13}$  je  $C_{1-4}$ alkyl; nebo skupina vzorce b-2, kde Alk je  $C_{1-6}$ alkandiyl, X je O a  $R^7$  je  $C_{1-6}$ alkyl nebo hydroxy $C_{1-6}$ alkyl; nebo skupina vzorce b-2, kde Alk je  $C_{1-6}$ alkandiyl,  $R^7$  je  $Het^2$ , kde  $Het^2$  je pyrazinyl substituovaný  $C_{1-6}$ alkylem a X je  $NR^8$ , kde  $R^8$  je vodík nebo  $C_{1-6}$ alkyl; nebo skupina vzorce b-3, kde Y je přímá vazba a  $R^9$  je  $C_{1-6}$ alkyl, hydroxy nebo  $C_{1-6}$ alkyloxy; nebo skupina vzorce b-4, kde Y je přímá vazba,  $R^{11}$  a  $R^{12}$  jsou  $C_{1-6}$ alkyl nebo  $R^{11}$  a  $R^{12}$  spolu atomem dusíku nesoucím  $R^{11}$  a  $R^{12}$  tvoří pyrrolidinyl.

Výhodné sloučeniny jsou ty sloučeniny, kde L je butyl; propyl substituovaný s methoxy, methylkarbonyl nebo 2-methyl-1,3-dioxolan; ethyl substituovaný 4-methyl-2-pyridazinonem nebo tetrahydropyranylem; nebo methyl substituovaný tetrahydrofuranylem nebo tetrahydropyranylem.

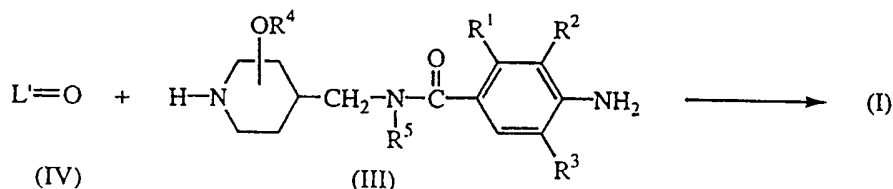
Nejvýhodnější jsou:

trans-4-amino-N-[(1-butyl-3-hydroxy-4-piperidinyl)methyl]-5-chlor-2,3-dihydro-7-benzofurankarboxamid,  
trans-4-amino-5-chlor-2,3-dihydro-N-[[3-hydroxy-1-(3-methoxypropyl)-4-piperidinyl]methyl]-7-benzofurankarboxamid,  
trans-4-amino-5-chlor-2,3-dihydro-N-[3-hydroxy-1-[(tetrahydro-2-furanyl)methyl]-4-piperidinyl]-7-benzofurankarboxamid,  
trans-4-amino-5-chlor-2,3-dihydro-N-[[3-hydroxy-1-(4-oxopentyl)-4-piperidinyl]methyl]-7-benzofurankarboxamid,  
trans-4-amino-5-chlor-2,3-dihydro-N-[3-hydroxy-1-[(tetrahydro-2-pyranyl)methyl]-4-piperidinyl]-7-benzofurankarboxamid,  
trans-4-amino-5-chlor-2,3-dihydro-N-[[3-methoxy-1-(3-methoxypropyl)-4-piperidinyl]methyl]-7-benzofurankarboxamid,  
trans-4-amino-5-chlor-2,3-dihydro-N-[[3-methoxy-1-[(tetrahydro-2-furanyl)methyl]-4-piperidinyl]methyl]-7-benzofurankarboxamid,  
trans-4-amino-5-chlor-2,3-dihydro-N-[[3-hydroxy-1-(3-methoxypropyl)-4-piperidinyl]methyl]-2,2-dimethyl-7-benzofurankarboxamid,  
trans-4-amino-5-chlor-2,3-dihydro-N-[[3-methoxy-1-(4-oxopentyl)-4-piperidinyl]methyl]-7-benzofurankarboxamid,  
trans-5-amino-N-[(1-butyl-3-hydroxy-4-piperidinyl)methyl]-6-chlor-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-8-karboxamid, a jejich stereoizomerní formy, jejich farmaceuticky přijatelné kyselá nebo bázecké adiční soli nebo jejich N-oxidy; a trans-(-)-4-amino-5-chlor-2,3-dihydro-N-[[3-hydroxy-1-(3-methoxypropyl)-4-piperidinyl]methyl]-2,2-dimethyl-7-benzofurankarboxamid, jejich farmaceuticky přijatelná kyselá adiční sůl nebo jejich N-oxid.

Sloučeniny podle vynálezu se obecně připraví N-alkylací meziprojektu obecného vzorce III s meziprojektu obecného vzorce II, kde W je vhodná odcházející skupina, jako je například halo, například fluor, chlor, brom, jod, nebo v některých případech W může být sulfonyloxylová skupina, například methansulfonyloxy, benzensulfonyloxy, trifluormethansulfonyloxy a podobné reaktivní odcházející skupiny. Reakce se může provést v rozpouštědle, které je inertní vůči reakci, jako je například acetonitril a případně v přítomnosti báze, jako je například uhličitán sodný, uhličitán draselný nebo triethylamin. Míchání může zvýšit rychlost reakce. Reakce se obvykle provádí mezi teplotou místnosti a refluxní teplotou reakční směsi.



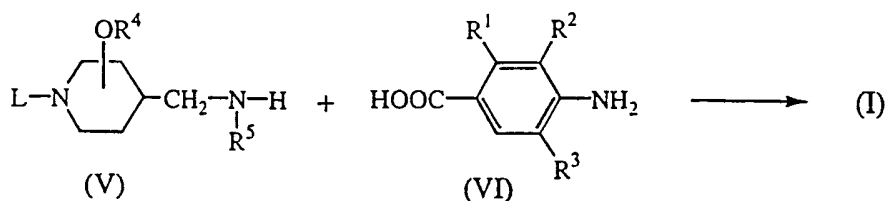
Alternativně, sloučeniny obecného vzorce I se také mohou připravit reduktivní N-alkylací meziprojektu obecného vzorce III s meziprojektu obecného vzorce L'=O (IV), kde L'=O znamená derivát obecného vzorce L-H, kde jsou dva geminální atomy vodíku nahrazeny kyslíkem a následuje reduktivní N-alkylace.



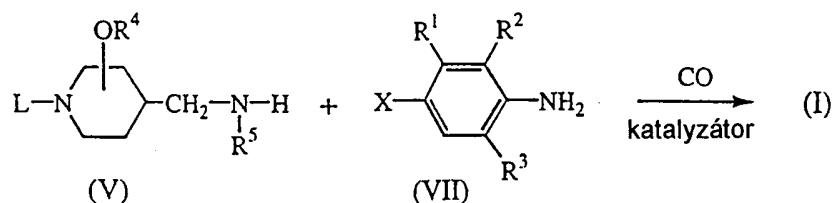
Uvedená reduktivní N-alkylace se může provést v rozpouštědle, které je inertní k reakci, jako je například dichlormethan, ethanol, toluen nebo jejich směsi a v přítomnosti redukčního činidla, jako je například borohydrid, například borohydrid sodný, kyanborohydrid sodný nebo triacetoxyborohydrid. Obecně

se může použít jako redukční činidlo vodík v kombinaci s vhodným katalyzátorem, například s palladiem na aktivním uhlí nebo platinou na aktivním uhlí. V případě, že se použije jako redukční činidlo vodík, může být výhodné přidat k reakční směsi dehydratační činidlo, jako je například terc.butoxid hlinitý. Za účelem zabránění další nežádoucí hydrogenace určitých funkčních skupin v reakčních složkách a reakčních produktech, může být výhodné přidat k reakční směsi katalytický jed, například thiofen nebo sirný analog chinolinu. Za účelem zvýšení reakční rychlosti se může zvýšit reakční teplota na rozsah mezi teplotou místnosti a teplotou refluxu a případně se může zvýšit tlak vodíkového plynu.

Sloučeniny obecného vzorce I se mohou připravit reakcí meziprojektu obecného vzorce V s derivátem karboxylové kyseliny obecného vzorce VI nebo jeho reaktivním funkčním derivátem, jako jsou například karbonylimidazolové deriváty. Uvedená tvorba amidové vazby se může provést mícháním reakčních složek ve vhodném rozpouštědle, případně v přítomnosti báze, jako je imidazolid sodný.



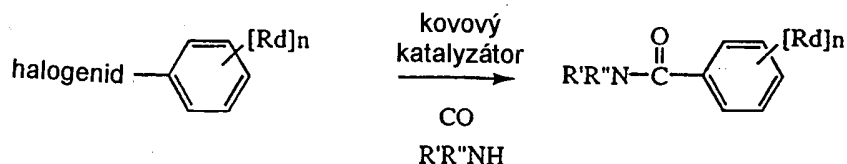
Dále se sloučeniny obecného vzorce I mohou připravit karboxylací meziprojektu obecného vzorce VII, kde X je brom nebo jod, v přítomnosti meziprojektu obecného vzorce V.



Uvedená karbonylační reakce se může provést v rozpouštědle, které je inertní k reakci, jako je například acetonitril nebo tetrahydrofuran, v přítomnosti vhodného katalyzátoru a vhodné báze, jako je terciární amin, například triethylamin a při teplotě v rozsahu mezi teplotou místnosti a refluxní teplotou reakční směsi. Vhodné katalyzátory jsou například palladium(trifenylfosfinové) komplexy. Oxid uhličitý se dodává při atmosférickém tlaku nebo při zvýšeném tlaku. Analogické karbonylační reakce jsou popsány v kapitole 8 "Palladium reagents in organic syntheses", Academic Press Ltd., Benchtop Edition 1990, Richard F. Heck; a v referencích zde citovaných.

Uvedená reakce, při které vzniká amid je známá ze shora uvedených odkazů, s kovovými katalyzátory, které jsou rozpustné, jako jsou palladium(trimethylfosfinové) komplexy. Neočekávaně jsme našli, že se tyto reakce mohou provést na kovových katalyzátorech, které jsou nerozpustné nebo jsou imobilizované na pevném nosiči. Vhodné katalyzátory jsou například palladium na uhlíku, Raney nikl nebo  $\text{Cu}_2\text{O}$ . Tyto nerozpustné katalyzátory nebo katalyzátory na pevné fázi jsou mnohem levnější, než kovové komplexy a jsou často mnohem snadněji manipulovatelné, když se syntéza provádí v průmyslovém měřítku.

Jinými slovy, našli jsme nový způsob, který je vynálezem, k přípravě amidů následující cestou:



Ve shora uvedených vzorcích znamená Rd jakýkoliv substituent, který je možný na fenylu, n je celé číslo 1 až 5 a  $\text{R}'\text{R}''\text{NH}$  může být primární nebo sekundární amin. Vhodný halogenid zahrnuje chlor, brom jod. Výhodné halogenidy jsou brom a jod.

Výhodný katalyzátor je palladium na uhlíku.

Tlak CO, tj. oxidu uhelnatého se může lišit v závislosti na substrátech a reakčních složkách a odborník bude schopen nalézt vhodný rozsah tlaku na základě provádění pokusů. Výhodný tlak CO, tj. oxidu uhelnatého je okolo  $4,9 \times 10^6$  Pa. Vhodný rozsah může být mezi  $1 \times 10^5$  Pa do  $10 \times 10^6$  Pa).

Reakční teplota se může pohybovat v rozsahu mezi teplotou místnosti do refluxní teploty reakční směsi.

Reakce se výhodně provádí v rozpouštědle, které může být samotný amin R'R''NH nebo acetonitril nebo tetrahydrofuran.

Výhodný amin R'R''NH je primární amin.

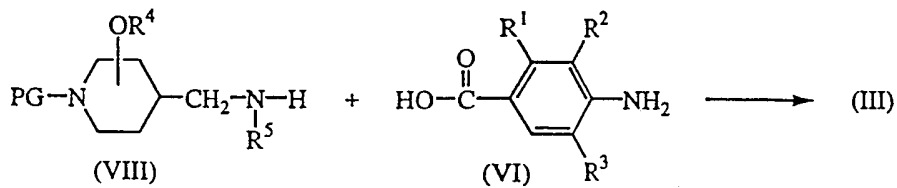
Vhodně je také přítomná báze. Zajímavá vhodná báze je například triethylamin.

Výchozí materiály a některé meziprodukty jsou známé sloučeniny a jsou komerčně dostupné nebo se mohou připravit podle konvenčních reakčních postupů, známých ve stavu techniky. Například řada meziproduktů obecného vzorce VI se může připravit podle metodologií známých ve stavu techniky a popsanych v EP 0 389 037.

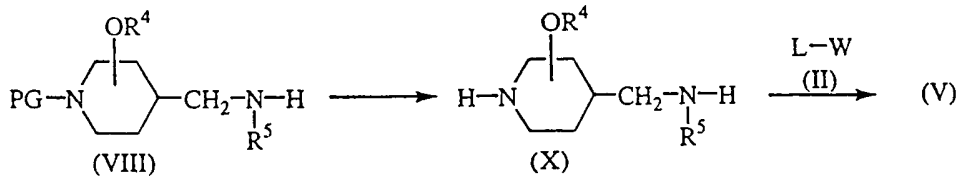
Nicméně, některé meziprodukty obecného vzorce VI jsou nové a proto vynález poskytuje také nové meziprodukty obecného vzorce VI, kde  $R^1$  je methoxy,  $R^2$  je methyl nebo methoxy a  $R^3$  je chlor. Uvedené nové meziprodukty obecného vzorce VI se připraví jak je popsáno v příkladu A.3.

Meziprodukt obecného vzorce III se může připravit reakcí meziproduktu obecného vzorce VIII, kde PG znamená vhodnou ochrannou skupinu, jako například terc.butoxykarbonylová nebo

benzylová skupina nebo fotoodstranitelná skupina, s kyselinou obecného vzorce VI nebo s jejím vhodným reaktivním funkčním derivátem, jako jsou například karbonylimidazolové deriváty, a následným odstraněním ochranné skupiny takto vzniklého meziprojektu, tj. odstraněním PG způsobu známými ve stavu techniky.



Meziprodukt obecného vzorce V se může připravit reakcí meziprojektu obecného vzorce X s meziprojektu obecného vzorce II. Uvedený meziprojekt obecného vzorce X se může připravit odstraněním chránící skupiny meziprojektu obecného vzorce VIII.

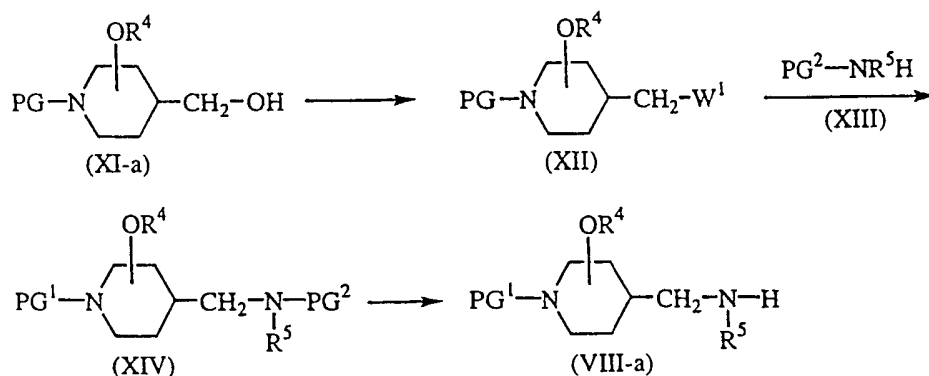


V některých případech může být výhodné chránit aminovou funkční skupinu nesoucí skupinu  $\text{R}^5$  ve shora uvedené reakční sekvenci. Chránící skupiny pro aminové funkční skupiny jsou známé ve stavu techniky. Tyto chránící skupiny mohou potom být odstraněny ve vhodnou dobu během dalších syntéz.

Meziprodukty obecného vzorce VIII-a, které jsou meziprojektu obecného vzorce VIII, kde  $\text{PG}^1$  je ochranná skupina, která nemůže být odstraněna hydrogenací, jako je například terc.butoxykarbonyl, se může připravit podle schématu 1.



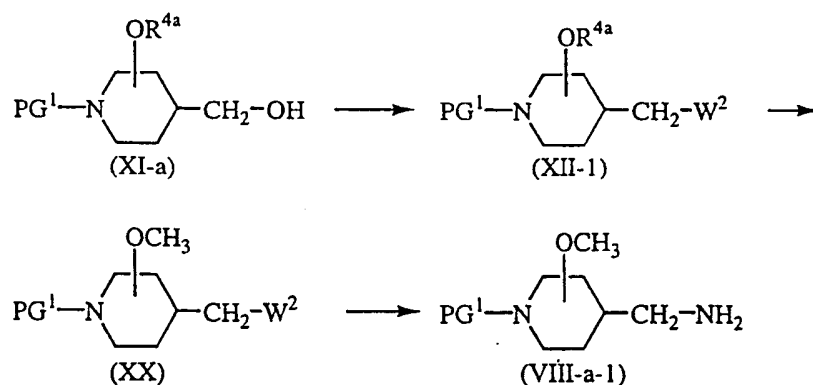
Schéma 1



Ve schématu 1 se meziprodukt obecného vzorce XI-a převede na meziprodukt obecného vzorce XII, kde  $W^1$  je odcházející skupina, jako je halogen nebo sulfonyloxy. Následně, se na meziprodukt XII působí meziproduktem obecného vzorce XIII, kde  $PG^2$  je ochranná skupina, která se může odstranit hydrogenací, taková, jako je například benzyl. Odstraněním ochranné skupiny  $PG^2$  z meziproduktu XIV se získají meziprodukty obecného vzorce VIII-a.

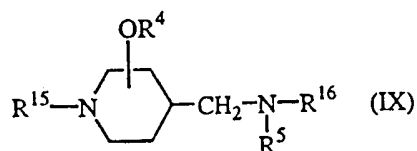
Meziprodukty obecného vzorce VIII-a-1, definované jako meziprodukty obecného vzorce VIII-a, kde  $R^4$  je methyl, se mohou připravit, jak je popsáno ve schématu 2.

Schéma 2

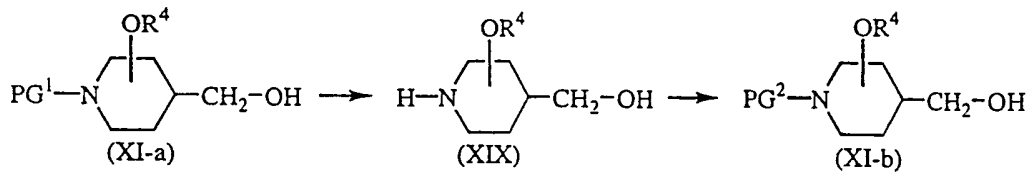


Ve schématu 2 se meziprodukt obecného vzorce XI-a, kde  $R^{4a}$  je vodík, převede na meziprodukt obecného vzorce XII-1, kde  $W^2$  je vhodná odštěpující se skupina, jako je například tosylátová skupina. Následně se sekundární hydroxyskupina meziproduktu XII-1, tj. část  $-OR^{4a}$  převede na methoxy za použití vhodných methylačních podmínek, jako je například zpracování s hydridem sodným v tetrahydrofuranu a přidání methyljodidu. Konverze meziproduktu XX na meziprodukt VIII-a-1 se může provést za použití postupů známých ve stavu techniky.

Aspektem předkládaného vynálezu je poskytnutí nových sloučenin obecného vzorce IX, kde  $R^{15}$  a  $R^{16}$  jsou nezávisle vybrány z vodíku nebo ochranné skupiny PG a  $R^4$  a  $R^5$  mají význam uvedený shora. Vhodné ochranné skupiny PG jsou například  $C_{1-4}$ alkylkarbonyl,  $C_{1-4}$ alkyloxykarbonyl, trihalogenmethylkarbonyl, difenylmethyl, trifenylmethyl nebo arylmethyl, kde aryl je fenyl, případně substituován až dvěma substituenty vybrané z  $C_{1-4}$ alkyloxy a halogenu. Vhodné nové sloučeniny obecného vzorce IX zahrnují meziprodukty obecných vzorců VIII, X a XIV.

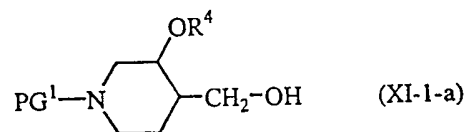


Meziprodukty obecného vzorce XI-a, kde  $PG^1$  je ochranná skupina, která nemůže být odstraněna hydrogenací, jako je například terc.butoxykarbonyl, se mohou převést na meziprodukty obecného vzorce XI-b, kde  $PG^2$  je ochranná skupina, která může být odstraněna hydrogenací, jako je například benzyl, za použití vhodné reakční sekvence deprotektce-protektce. Opačně, meziprodukty obecného vzorce XI-b se také mohou převést na meziprodukty obecného vzorce XI-a.

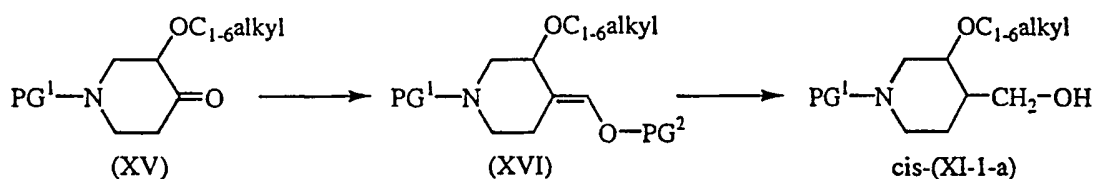


Meziprodukt obecného vzorce XI-b, kde část  $-\text{OR}^4$  je umístěna v 3-poloze piperidinové části,  $\text{R}^4$  je vodík a  $\text{PG}^2$  je benzylová skupina, mající trans konfiguraci, je znám z *J. Med. Chem.*, 16, str. 156-159 (1973). Uvedený článek také popisuje meziprodukt obecného vzorce XIX, kde část  $-\text{OR}^4$  je umístěna v 3-poloze piperidinové části a  $\text{R}^4$  je vodík, mající trans konfiguraci.

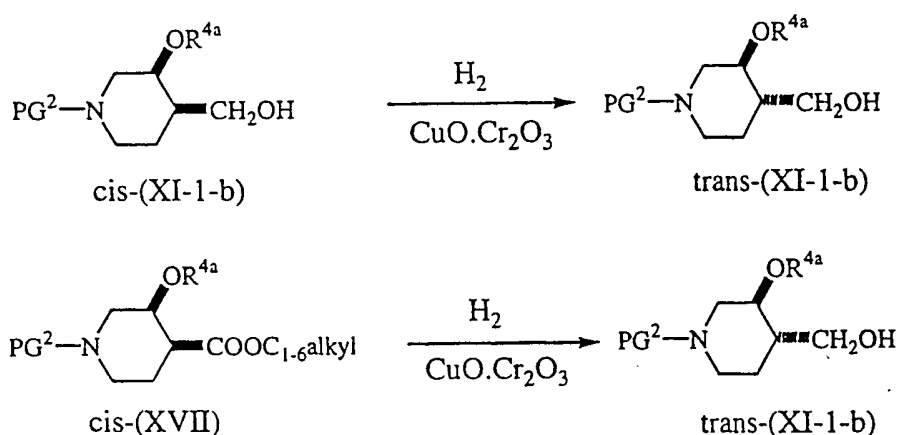
Meziprodukty obecného vzorce XI-1-a jsou definovány jako meziprodukty obecného vzorce XI-a, kde část  $-\text{OR}^4$  je umístěna v 3-poloze piperidinové části.



Ty meziprodukty obecného vzorce XI-1-a, kde  $\text{R}^4$  je  $\text{C}_{1-6}$ alkyl a mající cis konfiguraci se mohou připravit hydrogenací meziproduktu obecného vzorce XVI podle způsobů známých ve stavu techniky. Meziprodukt obecného vzorce XVI, kde  $\text{PG}^1$  a  $\text{PG}^2$  mají význam definovaný shora se mohou připravit reakcí chráněného piperidonu obecného vzorce XV s fosfoniovým činidlem vzorce  $[(\text{aryl})_3\text{P-CH}_2\text{-O-PG}^2]^+\text{-halid}^-$ , za vhodných podmínek k provedení reakce Wittigova typu. Následným odstraněním  $\text{PG}^2$  se získají meziprodukty obecného vzorce XI-1-a, mající konfiguraci cis.



Byl nalezen nový způsob přípravy meziprojektu obecného vzorce XI-1-b, mající konfiguraci trans. Uvedený nový způsob vychází z meziprojektu obecného vzorce XI-1-b mající konfiguraci cis nebo z meziprojektu obecného vzorce XVII mající konfiguraci cis. V uvedených meziprojektu obecného vzorce XI-1-b a XVII má  $PG^2$  význam uvedený shora,  $R^{4a}$  je vodík,  $C_{1-6}$ alkyl nebo ochranná skupina, například benzyl, terc.butoxykarbonyl apod.



Uvedená inverzní reakce se provede ve vhodném rozpouštědle, jako je například ether, například tetrahydrofuran v přítomnosti  $\text{CuO.Cr}_2\text{O}$  pod atmosférou vodíku a v přítomnosti vhodné báze, jako je například oxid vápenatý.

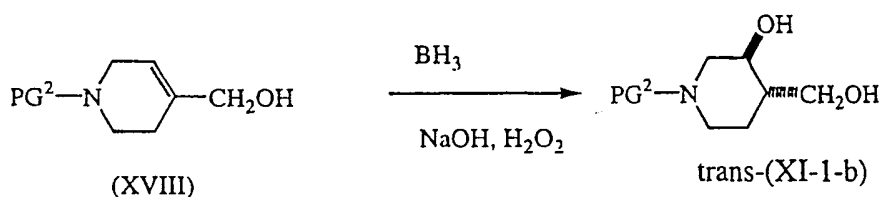
Výhodný tlak vodíku a výhodná reakční teplota závisí na výchozím materiálu. Vychází-li se z cis-XI-1-b, je výhodný tlak vodíku v rozsahu 900 až 2000 kPa (měřeno při teplotě místnosti) a reakční teplota v rozsahu od teploty místnosti do 200 °C, výhodně je reakční teplota okolo 120 °C.

Vychází-li se z cis-XVII, je výhodný tlak vodíku v rozsahu 1500 kPa až 2200 kPa, výhodně 1800 kPa až 2000 kPa. Reakční teplota je mezi 100 °C a 200 °C, výhodně okolo 125 °C. Zřejmé rovnováhy se dosáhne s diastereomerním poměrem okolo 65:35 (trans:cis), jak se stanoví plynovou chromatografií. Nicméně, rekrystalizací je možné dosáhnout čistého žádaného trans-izomeru. Vhodné rozpouštědlo pro rekrystalizaci je

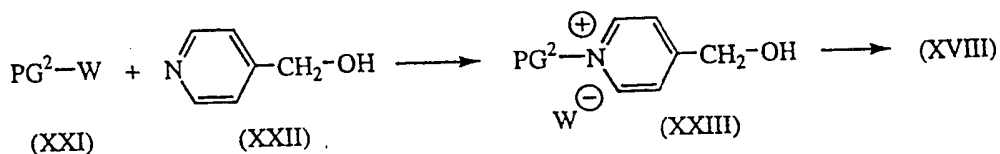
ether, například diisopropylether.

Čistý meziprodukt obecného vzorce trans-XI-1-b, mající trans konfiguraci se také může získat chromatografickými technikami, jako je například gravitační chromatografie nebo HPLC, vycházejí ze směsi cis/trans meziproduktu XI-1-b.

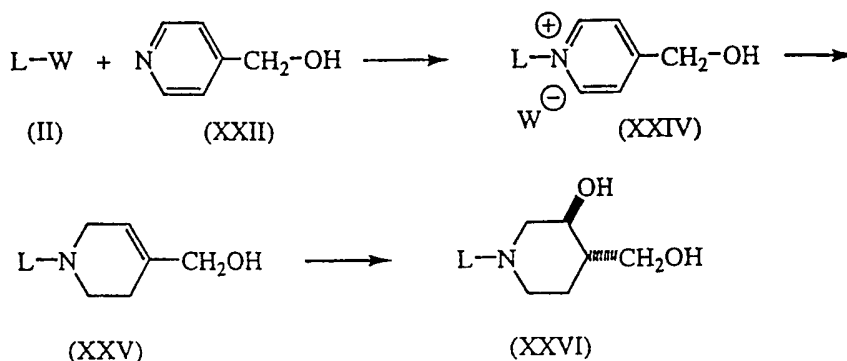
Další nový způsob přípravy meziproduktů obecného vzorce trans-XI-1-b spočívá v reakci meziproduktu obecného vzorce XVIII s boranem nebo boranovým derivátem. Boran samotný je komerčně dostupný jako boran-tetrahydrofuranový komplex. Boranové deriváty, zejména chirální boranové deriváty jsou rovněž komerčně dostupné. Reakce s boranem se provede v rozpouštědle inertním pro reakci, výhodně v etheru, například tetrahydrofuranu. Při přidávání boranu nebo boranového derivátu se reakční směs udržuje pod 0 °C, výhodně při teplotě okolo -30 °C. Po přidání boranu nebo boranového derivátu k reakční směsi se reakční směs nechá zahřát a míchání pokračuje. Směs se míchá několik hodin. Potom se přidá hydroxid, například hydroxid sodný a rovněž peroxid, například peroxid vodíku a reakční směs se míchá za zvýšené teploty po dobu několika hodin. Po tomto zpracování se reakční produkt izoluje způsobem známým ve stavu techniky.



Meziproducty obecného vzorce XVIII se mohou připravit reakcí meziproduktu obecného vzorce XXI, kde PG<sup>2</sup> má význam definovaný shora a W je odštěpující se skupina, jak je definováno shora, s meziproduktem obecného vzorce XXII a následnou redukcí takto získaného meziproduktu XXIII s borohydridem sodným se získají meziproducty obecného vzorce XVIII.

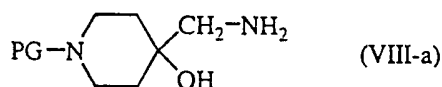


Uvedený reakční produkt se také může použít k přípravě meziproduktů obecného vzorce V. Potom reaguje meziprodukt obecného vzorce II s meziproduktem obecného vzorce XXII a takto získaný meziprodukt obecného vzorce XXIV se redukuje na meziprodukt obecného vzorce XXV za použití borohydridu sodného. Potom se meziprodukty obecného vzorce XXV převedou na meziprodukty obecného vzorce XXVI za použití shora uvedených reakčních postupů pro konverzi meziproduktů XVIII na meziprodukty vzorce trans-XI-b.

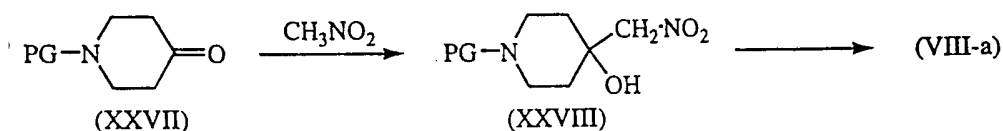


Meziprodukty obecného vzorce XXVI se mohou převést na meziprodukty obecného vzorce V mající konfiguraci trans, za použití reakčního postupu jak je popsáno ve schématu 1 nebo schématu 2.

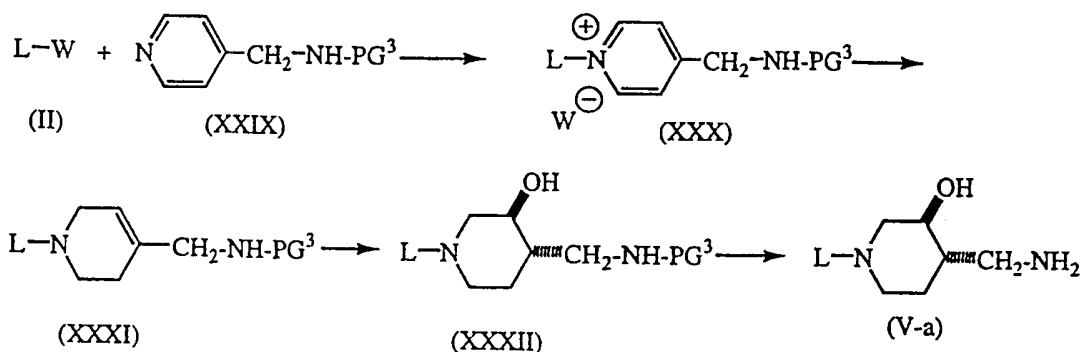
Meziprodukty obecného vzorce VIII-a jsou definovány jako meziprodukty obecného vzorce VIII, kde -OR<sup>4</sup> část je umístěna ve 4-poloze piperidinové části a R<sup>4</sup> je vodík.



Uvedené meziprodukty obecného vzorce VIII-a se mohou připravit reakcí meziprojektu obecného vzorce XXVII s nitromethanem při vhodných reakčních podmínkách, jako je například methoxid sodný v methanolu a následně konverzí nitroskupiny na aminovou skupinu, za vzniku meziprojektů obecného vzorce VIII-a.



Meziprojekt obecného vzorce V-a, definované jako meziprojekt obecného vzorce V, kde R<sup>5</sup> je vodík, se mohou připravit následovně:



Meziprojekt obecného vzorce II reaguje s meziprojekt obecného vzorce XXIX, kde PG<sup>3</sup> je vhodná chránící skupina, jako je p-toluensulfonyl, a takto získaný meziprojekt obecného vzorce XXX se redukuje na meziprojekt obecného vzorce XXXI za použití borohydridu sodného. Potom se meziprojekt obecného vzorce XXXI převedou na meziprojekt obecného vzorce XXXII za použití shora popsání reakčního postupu pro konverzi meziprojektů obecného vzorce XVIII na meziprojekt obecného vzorce trans-XI-b. Následuje odstranění chránící skupiny PG<sup>3</sup> z meziprojektů obecného vzorce XXXII za získání meziprojektů obecného vzorce V-a.

Sloučeniny obecného vzorce I, jejich N-oxidové formy, jejich farmaceuticky přijatelné soli a jejich stereoisomerní formy

vykazují cenné vlastnosti na stimulaci intestinální motility. Zejména předkládané sloučeniny vykazují podstatné účinky na gastrické vyprazdňování, jak vyplývá z farmakologického příkladu C-1 "Gastrické vyprázdňování bezkalorické kapalné potravy zpožděné podáním lidamidinu u psů při vědomí" (zkouška).

Sloučeniny podle obecného vzorce I také vykazují užitečný účinek, jako je bazální tlak LES, tj. Lower Esophageal Sphincter.

Většina meziproductů obecného vzorce III vykazuje analogický účinek jako finální sloučeniny obecného vzorce I.

Vzhledem ke schopnosti sloučenin podle vynálezu zvyšovat gastrointestinální motilitu, a zejména aktivovat gastrické vyprázdňování, jsou předmětné sloučeniny užitečné při léčbě stavů spojených se zhoršením gastrointestinálního průchodu.

Vzhledem k užitečnosti sloučenin obecného vzorce I, předkládaný vynález poskytuje způsob léčby teplokrevných živočichů, včetně lidí (obecně zde nazývaných pacienty), kteří trpí stavy spojené se zhoršením gastrického vyprázdňování nebo obecněji, kteří trpí stavy spojené se zhoršením gastrointestinálního průchodu. V důsledku toho způsob léčby poskytuje pacientům ulehčení od stavů, jako je například gastrooesofageální reflux, dysepsie, gastroparéza, konstipace, post-operativní ileus a intestinální pseudo-obstrukce. Gastroparéze může být způsobena abnormalitou v žaludku, nebo v důsledku komplikací nemocí, jako je diabet, progresivní systemická skleróza, aneroxní nervóza a myotonická dystropie. Konstipace je výsledkem stavů, jako je snížení tonu intestinálního svalu nebo intestinální spasticity. Post operativní ileus je obstrukce nebo zhoršení kinetiky ve střevě v důsledku přerušování svalu po chirurgickém zákroku. Intestinální pseudo-obstrukce je



stav charakterizovaný konstipací, kolikovou bolestí a zvracením, ale bez důkazu fyzikální obstrukce. Sloučeniny podle vynálezu mohou tak být použity buď k odstranění aktuální příčiny stavů nebo k ulehčení pacientům od symptomů těchto stavů. Disepsie je poškození funkce zažívání, která může vznikat jako symptom primární gastrointestinální disfunkce, zejména gastrointestinální disfunkce vztažené ke zvýšenému tonu svalů nebo jako komplikace v důsledku dalších chorob, jako je apendicitida, porucha žlučníku nebo špatná výživa.

Symptomy dysepsie se mohou také zvýšit v důsledku příjmu chemických látek, například selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), jako je fluoxetin, paroxetin, fluvoxamin a sertralin.

Dále, některé sloučeniny podle vynálezu jsou stimulanty kinetické aktivity střeva.

Proto se sloučenina obecného vzorce I používá jako léčivo a zejména se sloučenina obecného vzorce I používá pro přípravu léku pro léčbu stavů, zahrnující snížení gastrointestinální motility, zejména při snížení gastrického vyprazdňování. Předpokládá se jak profylaktická, tak terapeutická léčba.

Pro přípravu farmaceutických prostředků podle předkládaného vynálezu je účinné množství určité sloučeniny, ve formě báze nebo kyselé adiční sole, jako aktivní složka, kombinováno v dokonalé směsi s farmaceuticky přijatelným nosičem, kde nosič může mít mnoho forem v závislosti na formě přípravku požadovaném pro podání. Tyto farmaceutické prostředky jsou výhodně v jednotkové dávkové formě vhodné pro orální, rektální nebo parenterální podání. Například, při přípravě prostředků v orální dávkové formě může být použito jakékoliv z obvyklých farmaceutických medií, jako je například voda, glykoly, oleje, alkoholy a podobně v případě

orálních tekutých přípravků jako jsou suspenze, sirupy, elixíry a roztoky; nebo pevných nosičů jako jsou škroby, cukry, kaolin, lubrikans, pojiva, dezintegrující činidla a podobně v případě prášků, pilulek, kapslí a tablet. Vzhledem ke snadnému podávání, představují tablety a kapsle nejvýhodnější orální dávkovou jednotkovou formu, která je v případě pevných farmaceutických nosičů obvykle použita. Pro parenterální prostředky bude nosič obvykle zahrnovat sterilní vodu, alespoň z větší části, ačkoliv mohou být zahrnuty i jiné přísady, například pro dosažení rozpustnosti. Mohou být připraveny například injikovatelné roztoky, ve kterých nosič zahrnuje fyziologický roztok, roztok glukózy, nebo směs fyziologického roztoku a roztoku glukózy. Také mohou být připraveny injikovatelné suspenze, ve kterých mohou být využity kapalné nosiče, suspendující činidla a podobně. V prostředcích vhodných pro perkutánní podání nosič volitelně obsahuje penetraci zvyšující činidlo a/nebo vhodné zvlhčující činidlo, případně v kombinaci s vhodnými přísadami jakéhokoliv charakteru v malých podílech, kde tyto přísady nezpůsobují významné poškození kůže. Uvedené přísady mohou usnadňovat podání na kůži a/nebo mohou být užitečné pro přípravu požadovaných prostředků. Tyto prostředky mohou být podávány mnoha způsoby, například jako transdermální náplasti, jako "spot-on", jako masti. Kyselé adiční soli obecného vzorce I jsou v důsledku své zvýšené rozpustnosti ve vodě vhodnější než odpovídající bázeická forma a jsou mnohem výhodnější k přípravě vodných prostředků.

Je zejména výhodné formulovat výše uvedené farmaceutické prostředky v dávkové jednotkové formě pro snadné podávání a s jednotnou dávkou. Dávkové jednotkové formy, jak je použito v přihlášce a patentových nárocích označují fyzikálně definované jednotky vhodné jako definované dávky, kde každá jednotka obsahuje předem určené množství aktivní složky vypočítané pro požadovaný terapeutický účinek v asociaci s požadovaným farmaceutickým nosičem. Příklady takových

jednotkových dávkových forem jsou tablety (včetně popsaných nebo potažených tablet), kapsle, pilulky, balíčky prášku, oplatky, injikovatelné roztoky nebo suspenze, plné čajové lžičky, plné polévkové lžíce a podobně, a jejich segregované násobky.

Pro orální podání může mít farmaceutický prostředek formu pevných dávkových forem, například tablet (jak pouze polykatelné, tak žvýkací), kapslí, připravených konvenčními způsoby s farmaceuticky přijatelnými excipienty, jako jsou pojiva (například předželatinovaný kukuřičný škrob, polyvinylpyrrolidon nebo hydroxypropylmethylcelulóza); plniva (například laktóza, mikrokrytalická celulóza nebo fosforečnan vápenatý); mazadla, například stearát hořečnatý, talek nebo oxid křemičitý); dezintegrační činidla, například bramborový škrob nebo glykolát sodný odvozený od škrobu nebo smáčedla (například laurylsulfonát sodný). Tablety mohou být povlečeny způsoby známými ve stavu techniky.

Kapalné přípravky pro orální podání mohou mít například formu roztoků, sirupů nebo suspenzí nebo mohou být ve formě suchých produktů, pro sestavu s vodou nebo jiným vhodným vehikulem před použitím. Takové kapalné prostředky se mohou připravit konvenčními způsoby, případně s farmaceuticky přijatelnými aditivy, jako jsou suspenzační činidla (například sorbitolový sirup, methylcelulóza, hydroxypropylmethylcelulóza nebo hydrogenovaný jedlý olej); emulgační činidla (například lecitin nebo akácie); nevodná vehikula (například mandlový olej, olejové estery nebo ethylalkohol); a konzervační činidla (například methyl nebo propyl p-hydroxybenzoáty nebo kyselina sorbová).

Farmaceuticky přijatelná sladidla zahrnují výhodně alespoň jedno intenzivní sladidlo, jako je sacharin, sodný nebo vápenatý sacharin, aspartam, acesulfam draselný, cyklamát sodný, alitam, dihydrochalkonové sladidlo, monellin,

steviosid nebo sucralóza (4,1',6'-trichlor-4,1',6'-trideoxygalaktosacharóza), výhodně sacharin, sodný nebo vápenatý sacharin, a případně objemové sladidlo, jako je sorbitol, mannitol, fruktóza, sacharóza, maltóza, isomalt, glukóza, hydrogenovaný glukózový sirup, xylitol, karamel nebo med.

Intenzivní sladidla se obvykle používají v nízké koncentraci. Například v případě sacharinu sodného je koncentrace v rozsahu 0,04 % až 0,1 % (hmotnost/objem), vztaženo na celkový objem finální formulace a výhodně okolo 0,06 % v nízkých dávkách formulace a okolo 0,08 % ve vysokých dávkách formulace. Objemové sladidlo se účinně použije ve větších množstvích, v rozsahu od okolo 10 % do okolo 35 %, výhodně od okolo 10 % do 15 % (hmotnost/objem).

Farmaceuticky přijatelná ochucovadla, které mohou maskovat hořkou chuť v nízkodávkových formulacích jsou výhodně ovocná ochucovadla, jako jsou třešně, maliny, černý rybíz a jahody. Kombinace dvou ochucovadel může vést k velmi dobrým výsledkům. Při vysokodávkových formulacích mohou být vyžadována silná ochucovadla, jako jsou karamelová čokoláda, máta peprná a podobné, farmaceuticky přijatelné silné chutě. Každé ochucovadlo může být přítomné ve finálním prostředí v koncentraci v rozsahu 0,05 % až 1 % (hmotnost/objem). Výhodně se používají kombinace uvedených silných ochucovadel. Výhodné ochucovadlo nepodléhá žádné změně nebo ztrátě chuti a barvy při kyselých podmínkách formulace.

Formulace podle vynálezu mohou také případně obsahovat antiflatulenta, jako je simethicon, alfa-D-galaktosidáza apod.

Sloučeniny podle vynálezu mohou být také formulovány jako depotní preparáty. Takové dlouhopůsobící formulace mohou být podávány implantací (například subkutánně nebo

intramuskulárně) nebo intramuskulární injekcí. Tak například mohou být sloučeniny formulovány s vhodnými polymerními nebo hydrofobními materiály (například jako emulze v přijatelném oleji) nebo iontoměničové pryskyřice nebo omezeně rozpustné deriváty, například jako omezeně rozpustné soli.

Sloučeniny podle vynálezu mohou být formulovány pro parenterální podání injekcí, konvenčně intravenózní, intramuskulární nebo subkutánní injekcí, například bolusovou injekcí nebo kontinuální intravenózní infuzí. Formulace pro injekce mohou být přítomné v jednotkové dávkové formě, například v ampulích, nebo v multidávkových zásobnících s přidaným konzervačním činidlem. Prostředky mohou mít formu suspenzí, roztoků nebo emulzí v oleji nebo vodě, a mohou obsahovat formulační činidla jako jsou izotonizační, suspenzační, stabilizační a/nebo dispergační činidla. Alternativně může být aktivní složka v práškové formě pro soustavu s vhodným vehikulem, jako je například sterilní pyrogenu prostá voda před použitím.

Sloučeniny podle vynálezu mohou být také formulovány do rektálních prostředků, jako jsou čípky nebo retenční klystýry, například obsahující konvenční základ pro čípky, jako je kakaové máslo nebo jiné glyceridy.

Pro intranazální podání se sloučeniny podle vynálezu mohou použít například jako kapalně spreje, jako prášky nebo ve formě kapek.

Obecně se předpokládá, že terapeuticky účinné množství bude od 0,001 mg/kg do 2 mg/kg tělesné hmotnosti, a zejména od 0,02 mg/kg do 0,5 mg/kg tělesné hmotnosti. Způsob léčby zahrnuje podání aktivní složky ve dvou nebo čtyřech dávkách denně.

### Příklady provedení vynálezu

Ve zde popsaných postupech se používají následující zkratky: "ACN" pro acetonitril; "THF" pro tetrahydrofuran; "DCM" pro dichlormethan; "DIPE" pro diisopropylether; "EtOAc" pro ethylacetát; "NH<sub>4</sub>OAc" pro octan amonný; "HOAc" pro kyselinu octovou; "MIK" pro methylisobutylketon.

Pro některé chemikálie se používají chemické značky, například NaOH pro hydroxid sodný, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> pro uhličitan draselný, H<sub>2</sub> pro plynný vodík, MgSO<sub>4</sub> pro síran hořečnatý, CuO.Cr<sub>2</sub>O<sub>3</sub> pro chromitan měďnatý, N<sub>2</sub> pro plynný dusík, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> pro dichlormethan, CH<sub>3</sub>OH pro methanol, NH<sub>3</sub> pro amoniak, HCl pro kyselinu chlorovodíkovou, NaH pro hydrid sodný, CaCO<sub>3</sub> pro uhličitan draselný, CO pro oxid uhelnatý a KOH pro hydroxid draselný.

U některých sloučenin obecného vzorce I není absolutní stereochemická konfigurace experimentálně stanovena. V těchto případech se stereochemická forma, která se prvně izoluje označí jako "A" a druhá jako "B" bez dalšího odkazu k aktuální stereochemickou konfiguraci.

#### A. Příprava meziproduktů

##### Příklad A.1

- a) Roztok 4-pyridinmethanolu (1,84 mol) v ACN (1000 ml) se přidá k roztoku benzylchloridu (2,2 mol) v ACN (1000 ml) a reakční směs se zahřívá při zpětném toku po dobu 3 hodin, ochladí se na teplotu místnosti a odpaří se. Zbytek se suspenduje v diethyletheru, filtruje se a suší a získá se 1-(fenylmethyl)-4-(hydroxymethyl)-pyridinyl chlorid (411 g, 97 %).
- b) 1-(Fenylmethyl)-4-(hydroxymethyl)-pyridinyl chlorid (0,87 mol) se rozpustí v methanolu (2200 ml) a směs se ochladí na

-20 °C. Po částech se přidá pod atmosférou dusíku borohydrid sodný (1,75 mol). Reakční směs se míchá 30 minut a po kapkách se přidá voda (200 ml). Reakční směs se částečně odpaří, přidá se voda a reakční směs se extrahuje s DCM. Organická vrstva se oddělí, suší se, filtruje a odpaří. Zbytek se čistí na silikagelu (eluent: DCM) a získá se 155 g 1,2,3,6-tetrahydro-1-(fenylmethyl)-4-pyridinmethanolu.

#### Příklad A.2

a) Roztok 1,2,3,6-tetrahydro-1-(fenylmethyl)-4-pyridinmethanolu (0,5 mol) v THF (1000 ml) se ochladí na -30 °C a po kapkách se přidá pod atmosférou dusíku k roztoku boranu v THF (1 M, 1000 ml), přičemž se reakční směs udržuje při teplotě -20 °C až -30 °C. Po přidání se reakční směs míchá 4 hodiny, ohřeje se na teplotu místnosti a míchá se při teplotě místnosti 18 hodin. Reakční směs se ochladí na -10 °C a po kapkách se přidá voda (25 ml). Potom se současně přidá po kapkách NaOH (3M ve vodě, 70 ml) a peroxid vodíku (30% roztok ve vodě, 63,3 ml), přičemž se reakční směs udržuje při teplotě -10 °C. Opět se přidá NaOH (50% ve vodě, 140 ml). Reakční směs se míchá při zpětném toku 4 hodiny. Reakční směs se ochladí a filtruje. Filtrát se odpaří. Vzniklá sraženina se rozpustí ve vodě (500 ml) a nasytí se s  $K_2CO_3$ . Produkt se extrahuje s DCM. Vzniklý roztok se suší nad  $MgSO_4$  a odpaří se. Zbytek se krystaluje z DIPE/ $CH_3CN$ . Po několika krystalizacích se získá ( $\pm$ )-trans-1-(fenylmethyl)-3-hydroxy-4-piperidinmethanol (výtěžek: 50,1 %).

b) Směs ( $\pm$ )-trans-1-(fenylmethyl)-3-hydroxy-4-piperidinmethanolu (17,8 g, 0,085 mol) (popsán v *J. Med. Chem.*, 16, str.156-159 (1973)) v methanolu (250 ml) se hydrogenuje při teplotě 50 °C s palladiem na aktivním uhlí (10%, 2 g) jako katalyzátoru. Po sorpci  $H_2$  (1 ekvivalent) se katalyzátor odfiltruje a filtrát se odpaří a získá se 12 g ( $\pm$ )-trans-3-hydroxy-4-piperidinmethanolu (meziprodukt 1-a) (použitý v dalším reakčním stupni bez dalšího čištění). Odpovídající cis-izomer je znám z *J.*

*Org. Chem.*, 34, str. 3674-3676 (1969).

c) Směs meziprojektu 1-a (0,086 mol) v DCM (250 ml) se míchá při teplotě místnosti. Po kapkách se přidá roztok di-terc.butyl dikarbonátu (BOC-anhydrid) (0,086 mol) v DCM (50 ml) a vzniklá reakční směs se míchá při teplotě místnosti. Všechny olej se vysráží. Přidá se methanol (60 ml) a vzniklý reakční roztok se míchá 60 minut při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se krystaluje z DIPE. Sraženina se odfiltruje a suší a získá se 13,7 g (68,8 %) 1,1-dimethyl (trans)-3-hydroxy-4-(hydroxymethyl)-1-piperidin-karboxylátu (meziprojekt 1-b).

d) Meziprojekt 1-b (0,087 mol) se rozpustí v chloroformu (400 ml) a pyridinu (7,51 ml). Roztok se ochladí na 0 °C. Po částech se v průběhu 20 minut přidá 4-methylbenzensulfonyl chlorid (0,091 mol). Reakční směs se míchá při zpětném toku 16 hodin. Přidá se další 4-methylbenzensulfonyl chlorid (1,7 g) a pyridin (1,4 ml) a vzniklá reakční směs se míchá a zahřívá při zpětném toku 6 hodin, potom se ochladí, promyje se kyselinou citronovou (10% hmotn./hmotn. v H<sub>2</sub>O), promyje se solankou, suší se, filtruje a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se čistí mžikovou sloupcovou chromatografií na silikagelu (eluent: DCM). Žádané frakce se seberou a rozpouštědlo se odpaří a získá se 9 g (meziprojekt 1-c) jako bezbarvý olej. Meziprojekt 1-c (0,13 mol) se rozdělí mezi enantiomery chirální sloupcovou chromatografií přes dynamickou axiální kompresní kolonu s Chiralcel AD (20 μm, 100 Å, kód 061347) (teplota místnosti, průměr kolony: 11 cm; eluent: hexan/ethanol 80/20; 50 g produktu v 5 l eluentu). Dvě frakční skupiny se seberou a jejich rozpouštědlo se odpaří a získá se 26,2 g první eluční frakce I a 26 g druhé eluční frakce II. Frakce I se krystaluje z DIPE, filtruje a suší a získá se 12,5 g (+)-1,1-dimethylethyl(trans)-3-hydroxy-4-[[[(4-methylfenyl) sulfony] oxymethyl]-1-piperidinkarboxylátu [meziprojekt 1-c-I;  $[\alpha]_D^{20} = +13,99^\circ$  (c = 27,87 mg/5 ml v CH<sub>3</sub>OH)].

Frakce II se krystaluje z DIPE, filtruje se a suší a získá se



15 g (-)-1,1-dimethyl(trans)-3-hydroxy-4-[[[4-methylfenyl)-sulfonyl]oxymethyl]-1-piperidinkarboxylátu [meziprodukt 1-c-II;  $[\alpha]_D^{20} = -38,46^\circ$  (c = 25,35 mg/5ml v CH<sub>3</sub>OH)].

e) Směs meziproduktu 1-c (0,023 mol) a benzylaminu (0,084 mol) v THF (100 ml) se míchá 16 hodin při 125 °C (autokláv). Reakční směs se ochladí. Rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se rozdělí mezi DCM a vodný roztok K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Organická vrstva se oddělí, suší, filtruje a rozpouštědlo se odpaří a získá se 15,4 g 1,1-dimethyl(trans)-3-hydroxy-4-[[[fenylmethyl)-amino]methyl]-1-piperidinkarboxylátu (meziprodukt 1-d).

f) Směs meziproduktu 1-d (max. 0,023 mol surového zbytku) v methanolu (100 ml) se hydrogenuje s palladiem na uhlíku (10%, 1 g) jako katalyzátoru. Po sorpci H<sub>2</sub> (1 ekvivalent) se katalyzátor odfiltruje a filtrát se odpaří. Zbytek se nechá ztuhnout v DIPE+ACN, odfiltruje se a suší se (vakuum, 40 °C) a získají se 4 g (76 %) 1,1-dimethyl(trans)-4-(aminomethyl)-3-hydroxy-1-piperidinkarboxylátu (meziprodukt 1-e, teplota tání 178 °C).

Analogickým způsobem, ale vycházející z cis-3-hydroxy-4-piperidinmethanolu (popsán v *J. Org. Chem.*, 34, str. 3674-3676 (1969)) se připraví 1,1-dimethylethyl(cis)-4-(aminomethyl)-3-hydroxy-1-piperidinkarboxylátu (meziprodukt 1-f).

### Příklad A.3

a) CaCO<sub>3</sub> (3,9 g) se přidá ke směsi 1,3-benzodioxol-4-aminu (4,11 g) v DCM (40 ml) a CH<sub>3</sub>OH (20 ml). Tato směs se míchá při teplotě místnosti. Potom se po částech a při teplotě místnosti přidá N,N,N-trimethyl benzenmethanaminium dichlorjodičnan (11,5 g). Vzniklá reakční směs se míchá 15 minut při teplotě místnosti. Směs se zředí vodou. Vrstvy se oddělí. Vodná fáze se extrahuje s DCM. Spojené organické vrstvy se promyjí vodou, suší se, filtrují a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu (eluent: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/hexan 80/20). Čistá frakce se

seberou a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se krystaluje z DIPE. Sraženina se odfiltruje, suší a získá se 3,5 g (46,9 %) 7-jod-1,3-benzodioxol-4-aminu (meziprodukt 2-a).

b) Anhydrid kyseliny octové (14,25 ml) se přidá po kapkách ke směsi meziproduktu 2-a (36,6 g) v kyselině octové (500 ml) a míchá se při teplotě místnosti. Reakční směs se míchá 15 minut při teplotě místnosti. Reakční směs se vlije do vody (500 ml). Sraženina se filtruje, promyje se vodou, suší se a získá se 39,29 g (92,6 %) N-(7-jod-1,3-benzodioxol-4-yl)-acetamidu (meziprodukt 2-b).

c) Směs meziproduktu 2-b (38,8 g), octanu draselného (20 g) a Pd/C (10%; 2 g) v CH<sub>3</sub>OH (500 ml) se míchá 16 hodin při 150 °C pod 4,9x10<sup>6</sup> Pa (50 kg) tlaku CO. Reakční směs se ochladí, filtruje se přes dikalit a filtrát se odpaří. Zbytek se zředí vodou a potom se extrahuje třikrát s DCM. Spojené organické vrstvy se suší, filtrují a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se rozpustí v kyselině octové (250 ml) a po kapkách se přidá anhydrid kyseliny octové (6 ml). Směs se míchá 30 minut při teplotě místnosti, potom se zředí vodou (250 ml) a vzniklá sraženina se odfiltruje, promyje se vodou, suší se a získá se 19,4 g (64,7 %) methyl 7-(acetylamino)-1,3-benzodioxol-4-karboxylátu (meziprodukt 2-c).

d) Směs meziproduktu 2-c (18,5 g) a NCS (11,4 g) v ACN (130 ml) se míchá při zpětném toku jednu hodinu. Reakční směs se ochladí. Sraženina se odfiltruje, promyje se ACN, DIPE, potom se suší a získá se 18,2 g (87 %) methyl 7-(acetylamino)-6-chlor-1,3-benzodioxol-4-karboxylátu (meziprodukt 2-d).

e) Meziprodukt 2-d (18,2 g) se přidá k roztoku KOH (37,6 g) ve vodě (380 ml). Vzniklá reakční směs se míchá při zpětném toku 3 hodiny. Směs se ochladí, okyselí se kyselinou chlorovodíkovou a vzniklá sraženina se odfiltruje, promyje se vodou, suspenduje se v ACN, filtruje se a potom se suší a získá se 14 g (>95 %) 7-amino-6-chlor-1,3-benzodioxol-4-karboxylové kyseliny (meziprodukt 2-e). Analogickým způsobem se připraví 3,4-dihydro-9-jod-2H-1,5-benzodioxepin-6-aminu (meziprodukt 2-f).

## Příklad A.4

Směs meziprojektu 2-e (1 g) a 1,1'-karbonylbis-1H-imidazolu (0,8 g) v ACN (80 ml) se míchá 3 hodiny při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se rozdělí mezi vodu a DCM. Organická vrstva se oddělí, suší, filtruje a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se suspenduje v DIPE, odfiltruje se, potom se suší (vakuum) a získá se 0,8 g (75 %) 1-[(7-amino-6-chlor-1,3-benzodioxol-4-yl)karbonyl]-1H-imidazolu (meziprojekt 3-a).

N-[4-amino-5-chlor-2,3-dihydro-2,2-dimethyl-7-benzofuran-karbonyl]-1H-imidazolu (meziprojekt 3-b).

Podobným způsobem se také připraví:

N-[4-amino-5-chlor-2,3-dihydro-7-benzofuranyl]-1H-imidazol (meziprojekt 3-c),

N-[8-chlor-3,4-dihydro-9-acetylamino-2H-1,5-benzodiazepin-6-oyl]-1H-imidazol (meziprojekt 3-d), a

1-[(5-amino-6-chlor-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-8-yl)karbonyl]-1H-imidazol (meziprojekt 3-e).

## Příklad A.5

Směs meziprojektu 1-f (0,09 mol) a meziprojektu 3-c (0,087 mol) v ACN (600 ml) se míchá při zpětném toku 1 hodinu.

Reakční směs se ochladí na 0 °C a rozpouštědlo se odpaří.

Zbytek se rozdělí mezi DCM a vodu. Organická vrstva se oddělí, suší, filtruje a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu (eluent:

$\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$  97/3). Čisté frakce se seberou a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se krystaluje z ACN. Sraženina se odfiltruje a sušením se získá 28,7 g (78 %) ( $\pm$ )-1,1-dimethyl cis-4-[[[(4-amino-5-chlor-2,3-dihydro-7-benzofuranyl)karbonyl]amino]methyl]-3-hydroxy-1-piperidinkarbonylátu (meziprojekt 4, teplota tání 218 °C).

## Příklad A.6

Směs meziprojektu 4 (0,065 mol) v HCl/2-propanolu (120 ml) a methanolu (1000 ml) se míchá při zpětném toku 30 minut. Reakční směs se ochladí a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se rozdělí mezi DCM a vodný roztok NaCl nasycený NH<sub>3</sub>. Organická vrstva se oddělí, suší, filtruje a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se rozpustí v 2-propanolu a převede se na hydrochloridovou sůl (1:2) s HCl/2-propanol. Sraženina se odfiltruje a suší a získá se 14,6 g (64 %) dihydrochloridu (cis)-4-amino-5-chlor-2,3-dihydro-N-[(3-hydroxy-4-piperidinyl)-methyl]-7-benzofurankarboxamidu (meziprojekt 10, teplota tání 280 °C).

## Příklad A.7

a) K míchané a chlazené směsi ethyl 4-oxo-1-piperidinkarboxylátu (85,5 g), nitromethanu (33,6 g) v methanolu (240 ml) se přidá po kapkách methoxid sodný (10 g). Po skončení přidávání pokračuje míchání po dobu 2 hodin při teplotě okolo 10 °C a dále přes noc při teplotě místnosti. Reakční směs se odpaří při teplotě místnosti, k olejovému zbytku se přidá drcený led a směs se okyselí kyselinou octovou. Produkt se extrahuje s trichlormethanem, extrakt se suší, filtruje a odpaří. Olejový zbytek se ztuhí tritrací v petroletheru. Produkt se filtruje a suší a získá se 73 g 4-hydroxy-4-(nitromethyl)-1-piperidinkarboxylátu (meziprojekt 5).

b) Směs meziprojektu 5 (73 g), methanolu (400 ml) a kyseliny octové se hydrogenuje v Parrově aparatuře palladiem na uhlíku (10%, 5 g). Po spotřebě vypočteného množství vodíku se katalyzátor odfiltruje a filtrát se odpaří. Ke zbytku se přidá drcený led a celek se alkalizuje s hydroxidem draselným. Vodná fáze se vysolí uhličitanem draselným a produkt se extrahuje benzenem. Extrakt se suší, filtruje a odpaří a získá se 63,5 g ethyl (4-aminomethyl)-4-hydroxy-1-piperidinkarboxylátu (meziprojekt 6, teplota tání

82 °C).

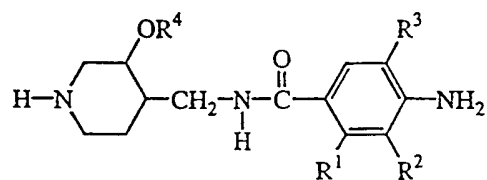
#### Příklad A.8

- a) Meziprodukt 1-d se čistí a rozdělí na jeho enantiomery chirální sloupcovou chromatografií přes Chiralcel AD (kolona n°; AD2000; typ: DAC; 20  $\mu$ M, 1000 Å; průměr kolon: 11 cm; eluent: injekce hexan/ethanol 80/20: 1g/200 ml). Dvě čisté frakční skupiny se seberou a jejich rozpouštědlo se odpaří. První eluční frakce, zbytek A, výtěžek 1,1-dimethyl (trans)-3-hydroxy-4-[[ (fenylmethyl)amino]-methyl]-1-piperidinkarboxylát (meziprodukt 25).
- b) Směs meziproduktu 25 (0,56 mol) v methanolu (700 ml) se hydrogenuje při 50 °C s palladiem na uhlíku (5 g; 10%) jako katalyzátorem. Po sorpci vodíku (1 ekvivalent) se katalyzátor odfiltruje a filtrát se odpaří. Zbytek se ztuží v DIPE, odfiltruje se a suší a získá se 119 g ( $\pm$ )-1,1-dimethylethyl (trans)-4-(aminoethyl)-3-hydroxy-1-piperidinkarboxylátu (meziprodukt 2-g;  $[\alpha]_D^{20} = +2,43^\circ$  (c = 24,70 mg/5 ml v CH<sub>3</sub>OH)).
- c) Směs meziproduktu 3-b (0,62 mol) a meziproduktu 2-g (0,62 mol) v ACN (4300 ml) se míchá a zahřívá při zpětném toku 90 minut. Rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se rozdělí mezi vodu (1000 ml) a ethylacetát (4000 ml). Vrstvy se rozdělí. Vodná vrstva se extrahuje ještě jednou s ethylacetátem (1000 ml). Spojené organické vrstvy se promyjí vodou (2 x 500 ml), suší se, filtrují se přes silikagel a rozpouštědlo se odpaří. Přidá se 2-propanol, směs se opět odpaří a získá se 310 g (kvantitativní výtěžek; použito v příštím reakčním stupni bez dalšího čištění) 1,1-dimethylethyl (trans)-4-[[[(4-amino-5-chlor-2,3-dihydro-2,2-dimethyl-7-benzofuranyl)karbonyl]-amino]methyl]-3-hydroxy-1-piperidinkarboxylátu (meziprodukt 26).
- d) Směs meziproduktu 26 (0,011 mol) ve směsi HCl v 2-propanolu (12 ml) a methanolu se míchá a zahřívá při zpětném toku 30 minut. Směs se ochladí a rozpouštědlo se

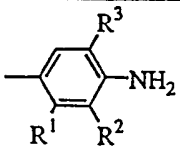
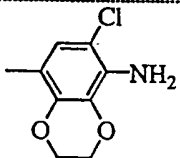
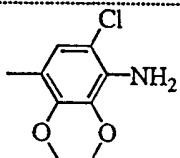
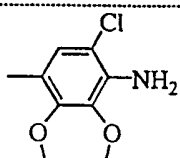
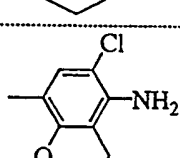
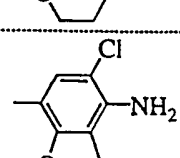
odpaří. Zbytek se rozdělí mezi systém voda/NH<sub>3</sub> a DCM. Organická vrstva se oddělí, suší, filtruje a rozpouštědlo se odpaří a získá se 2,84 g (73 %) (-)-(trans)-4-amino-5-chlor-2,3-dihydro-N-[(3-hydroxy-4-piperidinyl)methyl]-2,2-dimethyl-7-benzenfurankarboxamidu (meziprodukt 14). Vzorek (0,5 g) se krystaluje z ACN s kapkou vody, odfiltruje se a sušením se získá 0,2 g meziproduktu 14 [teplota tání 116 °C;  $[\alpha]_D^{20} = -15,91^\circ$  (c = 25,14 mg/5 ml v CH<sub>3</sub>OH)].

Tímto způsobem a podobným způsobem se připraví:

Tabulka I-1:

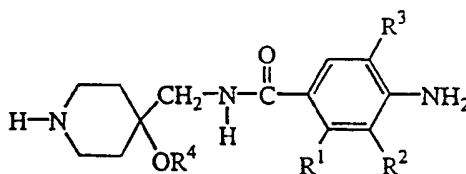


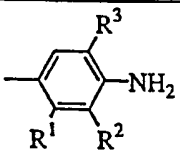
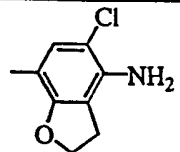
Mez. č.	Př. č.		OR <sup>4</sup>	Fyzikální data t.t. ve °C
10	A.6		OH	cis; .2HCl; t.t. 280
11	A.6		OH	trans; t.t. 198°C
12	A.6		OH	trans
13	A.6		OH	trans; .HCl .H <sub>2</sub> O
14	A.8		OH	(A)-trans; [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> = -15.91° (c = 25.14 mg/5 ml v CH <sub>3</sub> OH)
15	A.6		OH	cis

Mez. č.	Př. č.		OR <sup>4</sup>	Fyzikální data t.t. ve °C
16	A.6		OH	cis; .2HCl; t.t. 242°C
17	A.6		OH	trans; t.t. 190°C
18	A.6		OH	trans; .2HCl; t.t. 180°C
19	A.6		OH	trans; .H2O; t.t. 130°C
20	A.6		OCH <sub>3</sub>	cis

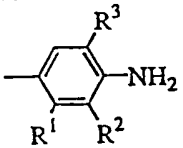
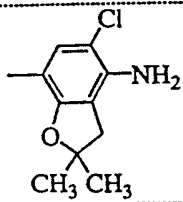
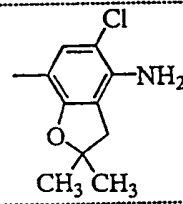
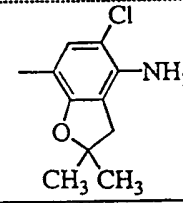
.C<sub>3</sub>H<sub>8</sub>O znamená 2-propanolátovou sůl

Tabulka I-2 :



Mez. č.	Př. č.		OR <sup>4</sup>	Fyzikální data t.t. ve °C
21	A.6		OH	t.t. 205°C



Mez. č.	Př. č.		OR <sup>4</sup>	Fyzikální data t.t. ve °C
22	A.6		OH	-
23	A.6		OCH <sub>3</sub>	-
24	A.6		OCH <sub>3</sub>	.1/2C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> O <sub>4</sub>

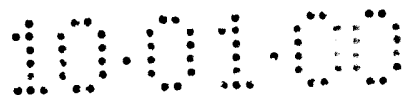
.C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O<sub>4</sub> znamená ethandioátovou sůl

## B. Příprava finálních sloučenin

### Příklad B.1

Směs meziprojektu 10 (0,019 mol), 2-(3-chlorpropyl)-2-methyl-1,3-dioxolanu (0,029 mol), uhličitanu sodného (0,076 mol) a jodidu draselného (katalytické množství) v MIK (300 ml, sušený nad MgSO<sub>4</sub>) se míchá při zpětném toku 48 hodin. Reakční směs se ochladí, filtruje a filtrát se odpaří. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu (eluent: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/(CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>3</sub>) 95/5). Čistě frakce se seberou a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se ztuží v DIPE (0 °C), filtruje a suší a získá se 5,5 g (64 %) (cis)-4-amino-5-chlor-2,3-dihydro-N-[[3-hydroxy-1-[3-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)propyl]-4-piperidinyl]methyl]-7-benzenfurankarboxamidu (sloučenina 7, teplota tání 118 °C).

### Příklad B.2



Směs meziprojektu 17 (0,006 mol) a butyraldehydu (0,014 mol) v methanolu (150 ml) se hydrogenuje palladiem na uhlíku (5%, 1 g) jako katalyzátoru v přítomnosti thiofenu (4%, 1 ml). Po sorpci plynného vodíku (1 ekvivalent) se katalyzátor odfiltruje a filtrát se odpaří. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu (eluent:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$  95/5). Čisté frakce se seberou a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se ztuží v DIPE + ACN. Sraženina se odfiltruje a suší a získá se 0,53 g (trans)-8-amino-N-[(1-butyl-3-hydroxy-4-piperidinyl)methyl]-7-chlor-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-karboxamidu (sloučenina 55, teplota tání 122 °C).

#### Příklad B.3

Směs sloučeniny 7 (0,008 mol) v HCl (8 ml) a THF (80 ml) se míchá a zahřívá při zpětném toku jednu hodinu. Reakční směs se ochladí, potom se alkalizuje s  $\text{NH}_3/\text{CH}_3\text{OH}$  (na pH = 14). Přidá se DCM. Organická vrstva se oddělí, suší, filtruje a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu (eluent:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$  95/5). Žádané frakce se seberou a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se krystaluje z ACN. Sraženina se odfiltruje a suší a získá se 1,7 g (cis)-4-amino-5-chlor-2,3-dihydro-N-[[3-hydroxy-1-(4-oxopentyl)-4-piperidinyl]methyl]-7-benzofurankarboxamidu (sloučenina 4, teplota tání 118 °C).

#### Příklad B.4

Sloučenina 38 (10 g) se čistí a separuje na své enantiomery chirální sloupcovou chromatografií přes Chiralcel AS (20  $\mu\text{m}$  1000 A; eluent: hexan/2-propanol 80/20; injekce: 1 g/200 ml). Dvě čisté frakce se seberou a jejich rozpouštědlo se odpaří. Zbytek A se krystaluje z DIPE s malým množstvím ACN a trochou vody. Sraženina se odfiltruje, promyje a suší a získá se 3,5 g trans-(-)-4-amino-5-chlor-2,3-dihydro-N-[[3-hydroxy-1-(3-methoxypropyl)-4-piperidinyl]methyl]-2,2-dimethyl-7-

-benzofurankarboxamidu [sloučenina 39, teplota tání 96 °C;  $[\alpha]_D^{20} = -12,29^\circ$  (c = 0,5 % v CH<sub>3</sub>OH)]. Absolutní konfigurace byla stanovena jako (3S,4S).

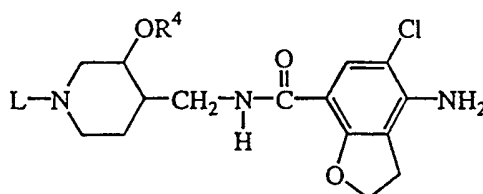
Zbytek B se krystaluje z DIPE s malým množstvím ACN a trochou vody. Sraženina se odfiltruje, promyje se a suší a získá se 3,6 g trans-(+)-4-amino-5-chlor-2,3-dihydro-N-[[3-hydroxy-1-(3-methoxypropyl)-4-piperidinyl]methyl]-2,2-dimethyl-7-benzofurankarboxamidu [sloučenina 40, teplota tání 97 °C;  $[\alpha] = +12,72^\circ$  (c = 0,5 % v CH<sub>3</sub>OH)].

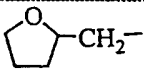
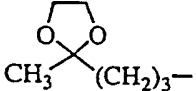
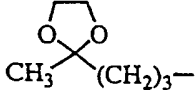
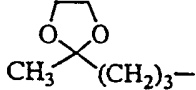
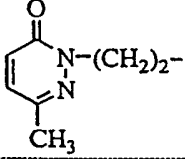
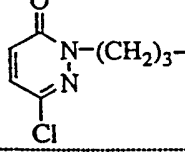
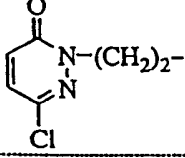
#### Příklad B.5

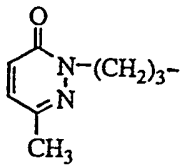
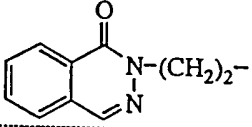
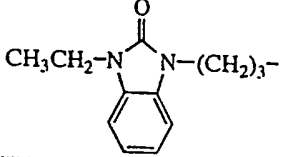
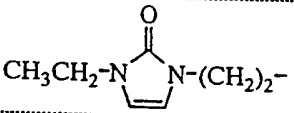
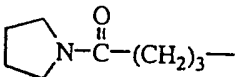
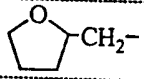
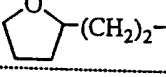
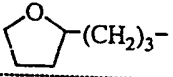
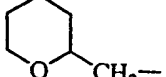
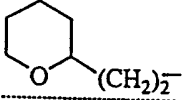
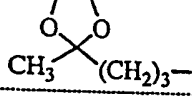
Směs sloučeniny 76 (0,015 mol) v CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>3</sub> (250 ml) se hydrogenuje při teplotě 10 °C s Raney niklem (3 g) jako katalyzátorem. Po sorpci vodíku (2 ekvivalenty) se katalyzátor odfiltruje přes dikalit a filtrát se odpaří a získá se 5,7 g (±)-trans-5-amino-N-[[1-(2-aminoethyl)-3-hydroxy-4-piperidinyl]methyl]-6-chlor-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-8-karboxamidu (sloučenina 82).

Tabulky F-1 až F-8 uvádějí sloučeniny, které se připravily podle jednoho ze shora uvedených příkladů.

Tabulka F1



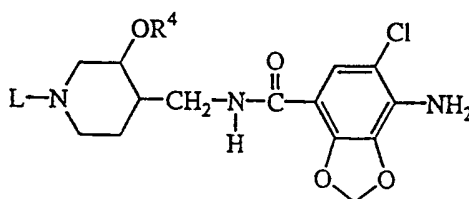
Sl. č.	Př. č.	-L	OR <sup>4</sup>	Fyzikální data
1	B.2	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	OH	cis; t.t. 126°C
2	B.2	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	OH	trans; t.t. 149°C
3	B.1	CH <sub>3</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	OH	trans; t.t. 136°C
4	B.3	CH <sub>3</sub> CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	OH	cis; t.t. 118°C
5	B.3	CH <sub>3</sub> CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	OH	trans; t.t. 166°C
6	B.1		OH	trans; t.t. 162°C
7	B.1		OH	cis; t.t. 118°C
8	B.1		OH	trans
9	B.1		OH	trans; t.t. 166°C; .C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> O <sub>4</sub> .C <sub>3</sub> H <sub>8</sub> O
10	B.1		OH	trans; t.t. 210°C
11	B.1		OH	trans; t.t. 180°C
12	B.1		OH	trans; t.t. 210°C

Sl. č.	Př. č.	-L	OR <sup>4</sup>	Fyzikální data
13	B.1		OH	trans; t.t. 178°C
14	B.1		OH	trans; t.t. 220°C
15	B.1		OH	trans; t.t. 185.4°C
16	B.1		OH	trans; t.t. 120°C; .H <sub>2</sub> O
17	B.1	HO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	OH	trans; mp. 118°C
18	B.1	NC-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	OH	trans; t.t. 168°C
19	B.1	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	OH	trans; t.t. 119°C
20	B.1	CH <sub>3</sub> -SO <sub>2</sub> -NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	OH	trans; t.t. 168°C
21	B.1		OH	trans; t.t. 164°C
22	B.1		OCH <sub>3</sub>	trans; t.t. 110°C
23	B.1		OH	trans; t.t. 144°C
24	B.1		OH	trans; t.t. 136°C
25	B.1		OH	trans, t.t. 160°C
26	B.1		OH	trans; t.t. 166°C
27	B.1		OCH <sub>3</sub>	trans; t.t. 130°C
28	B.3	CH <sub>3</sub> -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	OCH <sub>3</sub>	trans; t.t. 130°C
29	B.2	CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	OCH <sub>3</sub>	trans; t.t. 130°C

Sl. č.	Př. č.	-L	OR <sup>4</sup>	Fyzikální data
30	B.1	CH <sub>3</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	OCH <sub>3</sub>	trans; t.t. 120°C

.C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O<sub>4</sub> znamená ethandioátovou sůl  
.C<sub>3</sub>H<sub>8</sub>O znamená 2-propanolátovou sůl

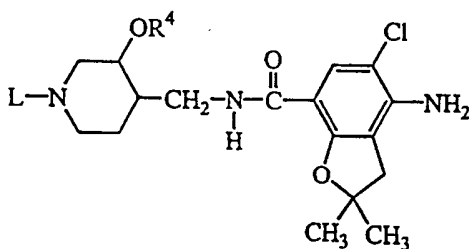
Tabulka F-2



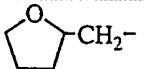
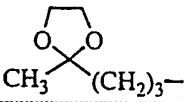
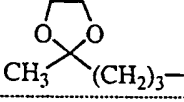
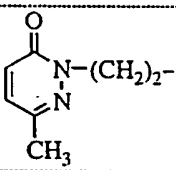
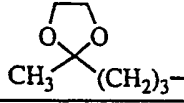
Sl. č.	Př. č.	-L	OR <sup>4</sup>	Fyzikální data
31	B.2	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	OH	trans; t.t. 120°C
32	B.1	CH <sub>3</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	OH	trans; .H <sub>2</sub> O
33	B.3	CH <sub>3</sub> CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	OH	trans; t.t. 138°C
34	B.1		OH	trans; t.t. 166°C
35	B.1		OH	trans; .C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> O <sub>4</sub> ; t.t. 166°C

.C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O<sub>4</sub> znamená ethandioátovou sůl

Tabulka F-3



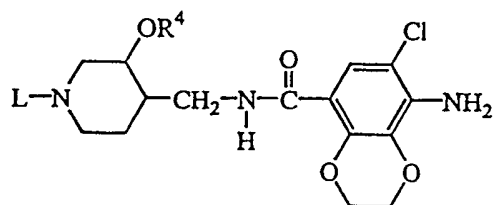
Sl. č.	Př. č.	-L	OR <sup>4</sup>	Fyzikální data
36	B.2	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	OH	trans; t.t. 138°C
37	B.1	CH <sub>3</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	OH	trans; .C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> O <sub>4</sub> ; t.t. 197°C
38	B.1	CH <sub>3</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	OH	trans; t.t. 100°C

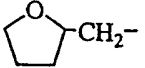
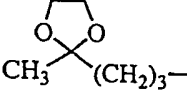
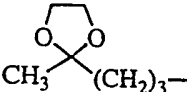
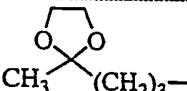
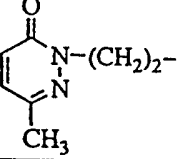
Sl. č.	Př. č.	-L	OR <sup>4</sup>	Fyzikální data
39	B.4	CH <sub>3</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	OH	(3S-trans); t.t. 96°C; [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> = -12.29° (c = 0.5 % v CH <sub>3</sub> OH)
40	B.4	CH <sub>3</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	OH	(3R-trans); t.t. 97°C; [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> = +12.72° (c = 0.5 % v CH <sub>3</sub> OH)
56	B.4	CH <sub>3</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	OH	(3S-trans); t.t. 251.5°C; .HCl; [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> = -11.72° (c = 0.5 % v CH <sub>3</sub> OH)
95	B.4	CH <sub>3</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	OH	(3S-trans); .HCl.H <sub>2</sub> O
96	B.4	CH <sub>3</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	OH	(3S-trans); .HBr.H <sub>2</sub> O; t.t. 210°C; [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> = -10.82° (c = 1 % v CH <sub>3</sub> OH)
41	B.1	CH <sub>3</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	OH	cis; t.t. 150°C
42	B.1	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	OH	trans; .(Z)-C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub>
43	B.1	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> O(CO)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	OH	trans
44	B.1	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> O(CO)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	OH	trans; .(Z)-C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub>
45	B.3	HO-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	OH	trans; .HCl .H <sub>2</sub> O
46	B.1		OH	trans; t.t. 190°C
47	B.1		OH	trans
48	B.1		OH	trans; .C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> O <sub>4</sub> ; t.t. 120°C
49	B.3	CH <sub>3</sub> -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	OH	trans; t.t. 148°C
50	B.1		OH	trans; t.t. 202°C
51	B.2	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	OCH <sub>3</sub>	trans; .C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> O <sub>4</sub> ; t.t. 132°C
52	B.1	CH <sub>3</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	OCH <sub>3</sub>	trans; .C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> O <sub>4</sub> ; t.t. 160°C
53	B.1		OCH <sub>3</sub>	trans; t.t. 100°C

.C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O<sub>4</sub> znamená ethandioátovou sůl

.(Z)-C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub> znamená (Z)-2-butendioátovou sůl

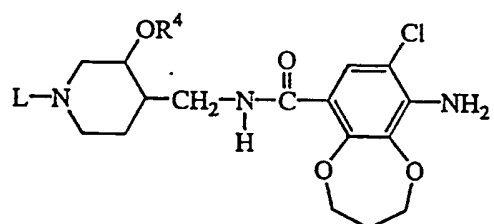
Tabulka F-4



Sl. č.	Př. č.	-L	OR <sup>4</sup>	Fyzikální data
54	B.2	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	OH	cis; .HCl .H <sub>2</sub> O; t.t. 104°C
55	B.2	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	OH	trans; t.t. 122°C
57	B.1	CH <sub>3</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	OH	trans; t.t. 138°C
58	B.3	CH <sub>3</sub> CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	OH	cis; t.t. 138°C
59	B.3	CH <sub>3</sub> CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	OH	trans; .H <sub>2</sub> O
60	B.1	 -CH <sub>2</sub> -	OH	trans; t.t. 140°C
61	B.1		OH	cis
62	B.1		OH	trans
63	B.1		OH	trans; .C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> O <sub>4</sub> ; t.t. 180°C
64	B.1		OH	trans; .C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> O <sub>4</sub> ; t.t. 208°C

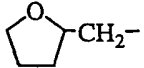
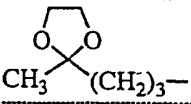
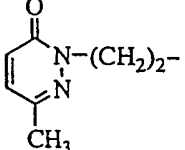
.C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O<sub>4</sub> znamená ethandioátovou sůl

Tabulka F-5



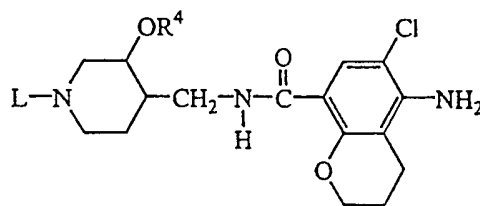
Sl. č.	Př. č.	-L	OR <sup>4</sup>	Fyzikální data
65	B.2	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	OH	trans; .HCl; t.t. 216°C

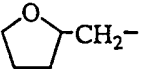
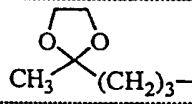
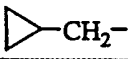


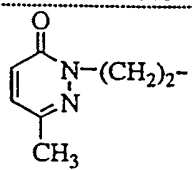
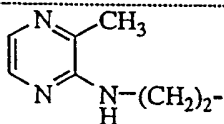
Sl. č.	Př. č.	-L	OR <sup>4</sup>	Fyzikální data
66	B.1	CH <sub>3</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	OH	trans; .C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> O <sub>4</sub> ; t.t. 176°C
67	B.3	CH <sub>3</sub> CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	OH	trans; t.t. 130°C
68	B.1		OH	trans; t.t. 154°C
69	B.1		OH	trans; t.t. 128°C
70	B.1		OH	trans; .C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> O <sub>4</sub> ; t.t. 188°C

.C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O<sub>4</sub> znamená ethandioátovou sůl

Tabulka F-6

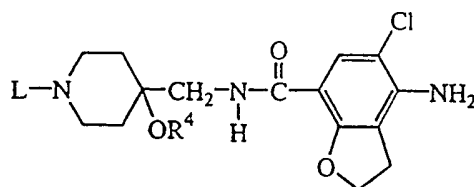


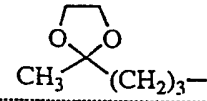
Sl. č.	Př. č.	-L	OR <sup>4</sup>	Fyzikální data
71	B.1	CH <sub>3</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	OH	trans; .H <sub>2</sub> O; t.t. 120°C
72	B.1		OH	trans; .H <sub>2</sub> O; t.t. 120°C
73	B.1		OH	trans; t.t. <80°C
74	B.1	HO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	OH	trans; .2H <sub>2</sub> O; t.t. <100°C
75	B.1	HO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	OH	trans; .C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> O <sub>4</sub> ; t.t. 168°C
76	B.1	NC-CH <sub>2</sub> -	OH	trans
77	B.1	NC-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	OH	trans; t.t. 156°C
78	B.2	CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	OH	trans; .H <sub>2</sub> O; t.t. 125°C
79	B.1		OH	trans; .H <sub>2</sub> O; t.t. 115°C
80	B.3	CH <sub>3</sub> -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	OH	trans; t.t. 100°C
81	B.1	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	OH	trans; t.t. 100°C

Sl. č.	Př. č.	-L	OR <sup>4</sup>	Fyzikální data
82	B.5	H <sub>2</sub> N-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	OH	trans
83	B.1		OH	trans; t.t. 190°C
84	B.1		OH	trans; t.t. 175°C

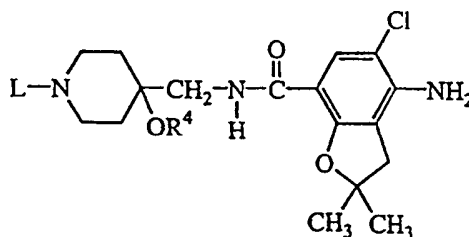
.C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O<sub>4</sub> znamená ethandioátovou sůl

Tabulka F-7

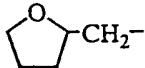
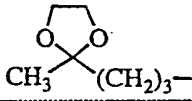


Sl. č.	Př. č.	-L	OR <sup>4</sup>	Fyzikální data
85	B.2	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	OH	t.t. 135°C
86	B.1	CH <sub>3</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	OH	t.t. 130°C
87	B.1		OH	t.t. 134°C
88	B.3	CH <sub>3</sub> -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	OH	t.t. 165°C

Tabulka F-8



Sl. č.	Př. č.	-L	OR <sup>4</sup>	Fyzikální data
89	B.2	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	OH	t.t. 174°C; .C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> O <sub>4</sub>
90	B.1	CH <sub>3</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	OH	t.t. 143°C; .C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> O <sub>4</sub>

Sl. č.	Př. č.	-L	OR <sup>4</sup>	Fyzikální data
91	B.1		OH	t.t. 174°C; .C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> O <sub>4</sub>
92	B.1		OH	t.t. 128°C
93	B.3	CH <sub>3</sub> -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	OH	t.t. 130°C
94	B.1	HO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	OH	t.t. 115°C; .(E)-C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub>

.C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O<sub>4</sub> znamená ethandioátovou sůl

.(E)-C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub> znamená (E)-2-butendioátovou sůl

### C. Farmakologické příklady

C.1. Gastrické vyprázdnění bezkalorické kapalné zkušební potravy zpožděné podáním lidamidinu u psů při vědomí.

Samci psů bígle, o hmotnosti 7 až 14 kg se vycvičí, aby zůstaly klidní v Pavlovových klecích. Potom se jim implantuje při anestézii a aseptické kontrole gastrická kanyla. Po střední laparotomii se provede incise gastrickou stěnou v podélném směru mezi větší a menší křivkou, 2 cm nad nervy Latarjet. Kanyla se zabezpečí ke gastrické stěně dvojitým švem a vyvede se ven přes ránu v levém kvadrantu hypochondria. Psi se potom nechají v uzdravovací periodě alespoň po dobu dvou týdnů. Experimenty začnou po 24 hodinovém půstu, během kterého je dostupná voda podle potřeby. Na počátku experimentu se kanyla otevře, aby se odstranily jakékoliv gastrické šťávy nebo zbytky potravy.

Žaludek se vypláchne 40 až 50 ml vlažné vody. Potom se podá i.v. testovaná sloučenina (v objemu ≤ 3 ml hlavovou žílou), s.c. (v objemu ≤ 3 ml) nebo p.o. (v objemu 1 ml/kg tělesné hmotnosti, aplikováno intragastrikálně přes kanylu se zařízením, které vyplní lumen kanyly; po injekci testované sloučeniny se injektuje 5 ml 0,9% NaCl, aby se upravil prázdný prostor injekčního systému). Bezprostředně po podání

testované sloučeniny nebo jejího rozpouštědla se subkutánně podá 0,63 mg/kg lidamidinu. 30 minut později se kanyla otevře a stanoví se množství kapaliny přítomné v žaludku a ihned následuje nové zavedení kapaliny. Testovaná potrava se podá kanylou. Tato potrava se skládá z 250 ml destilované vody, obsahující glukózu (5 g/l) jako značkovač. Kanyla zůstává uzavřena 30 minut, načež se gastrický obsah převede z žaludku k měření celkového objemu ( $t = 30$  minut). Pro pozdější analýzy se odebere 1 ml gastrického obsahu a ihned následuje zavedení zbylého objemu do žaludku. Tato sekvence se opakuje čtyřikrát v 30 minutových intervalech ( $t = 60, 90, 120, 150$  minut).

V 1 ml vzorků gastrického obsahu se měří koncentrace glukózy na automatickém analyzátoru Hitachi 717 hexokinázovou metodou (Schmidt, 1961). Tato data se použijí ke stanovení absolutního množství glukózy, která zůstává v žaludku po každé 30 minutové periodě, jako míra zbylého objemu samotné potravy, nezávisle na sekreci kyseliny.

Křivky se proloží do naměřených hodnot (glukóza verus čas) za použití vážené nelineární regresní analýzy. Gastrické vyprázdnění se kvantifikuje jako doba potřebná k vyprázdnění 70 % potravy ( $t_{70\%}$ ). Kontrolní vyprázdnění se vypočítá jako průměr  $t_{70\%}$  alespoň pěti experimentů provedených s rozpouštědlem u stejných psů. Akcelerace zpoždění gastrického vyprázdnění ( $\Delta t$ ) se vyjádří jako rozdíl času mezi naměřenou  $t_{70\%}$  pro sloučeninu a  $t_{70\%}$  pro rozpouštědlo. Korekce rozdílů času vyprázdnění mezi jednotlivými psy,  $\Delta t$  se vyjádří jako % hodnoty  $t_{70}$  rozpouštědla. (Schuurkes a kol. 1992)).

#### Tabulka C.1

Akcelerace gastrického vyprázdnění kapalně potravy zpožděné lidamidinem u psů při vědomí se měří pro následující sloučeniny v dávce 0,01 mg/kg (sloupec  $\Delta T/T^a$  a 0,0025 mg/kg (sloupec  $\Delta T/T^b$ )).



Sl. č.	$\Delta T/T^a$	$\Delta T/T^b$
1	-0.20	-0.23
2	-0.34	-0.61
3	-0.73	-0.51
4	-0.08	-0.21
5	-0.36	-0.57
6	-0.52	-0.52
7	0.11	-0.07
9	-0.52	-0.24
10	-0.11	-0.15
11	-0.45	-0.19
12	-0.01	-0.03
14	-0.28	-
15	-0.04	-0.23
16	-0.08	-0.17
17	0.06	-0.30
18	-0.57	-0.47

Sl. č.	$\Delta T/T^a$	$\Delta T/T^b$
19	-0.78	-0.30
20	-0.28	-0.20
21	-0.15	-0.21
22	-0.58	-0.37
23	-0.53	-0.15
24	0.01	-0.13
25	-0.63	-0.38
26	-0.56	-
27	-0.49	-0.40
28	-0.56	-0.42
29	-0.51	-0.32
30	-0.59	-0.55
36	-0.01	-
37	-0.62	-0.41
39	-0.53	-0.43
40	-0.22	-0.17

Sl. č.	$\Delta T/T^a$	$\Delta T/T^b$
42	-0.12	-
46	-0.43	-
49	-0.28	-0.19
51	-0.45	-
52	-0.18	-
53	-0.47	-
54	-0.28	0.04
55	-0.29	-0.18
57	-0.10	-0.03
58	0.09	-0.20
59	-0.13	-0.15
63	-0.07	0.12
64	-0.03	-0.32
65	-0.07	-
72	-0.47	0.08

Sl. č.	$\Delta T/T^a$	$\Delta T/T^b$
73	-0.52	-0.48
74	-0.51	-
75	-0.01	-0.39
76	-0.18	-
77	-0.18	-
78	-0.50	-0.33
79	-0.34	-
80	-0.51	-0.11
81	-0.16	-
84	-0.40	-
86	-0.47	-0.33
87	-0.28	-
91	-0.16	-
92	-0.45	-
93	-0.03	-

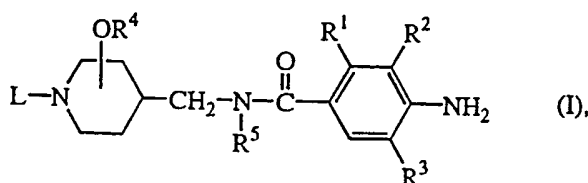
Tabulka C.2

Akcelerace gastrického vyprázdnění kapalné potravy zpožděné lidamidinem u psů při vědomí se měří pro následující meziprodukty v dávce 0,01 mg/kg (sloupec  $\Delta T/T^a$ ) a 0,0025 mg/kg (sloupec  $\Delta T/T^b$ ).

Mezipr. č.	$\Delta T/T^a$	$\Delta T/T^b$
10	-0.28	-0.04
11	-0.10	0.03
13	0.18	-
17	-0.28	-0.18

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sloučenina obecného vzorce I



její stereochemicky izomerní forma, její N-oxid nebo její farmaceuticky přijatelná kyselá nebo bázičká adiční sůl, kde

R<sup>1</sup> a R<sup>2</sup> společně tvoří dvojmocnou skupinu vzorce

-O-CH <sub>2</sub> -O-	a-1
-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	a-2
-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-	a-3
-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	a-4
-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-	a-5
-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	a-6

kde v uvedených dvojmocných skupinách může být jeden nebo dva atomy vodíku substituován C<sub>1-6</sub>alkylem,

R<sup>3</sup> je vodík nebo halogen;

R<sup>4</sup> je vodík nebo C<sub>1-6</sub>alkyl;

R<sup>5</sup> je vodík nebo C<sub>1-6</sub>alkyl;

L je C<sub>3-6</sub>cykloalkyl, C<sub>5-6</sub>cykloalkanon nebo C<sub>2-6</sub>alkenyl, nebo L je skupina vzorce

-Alk-R <sup>6</sup>	b-1
-Alk-X-R <sup>7</sup>	b-2
-Alk-Y-C(=O)-R <sup>9</sup>	b-3, nebo
-Alk-Y-C(=O)-NR <sup>11</sup> R <sup>12</sup>	b-4,

kde každý Alk je C<sub>1-12</sub>alkandiyyl; a

R<sup>6</sup> je vodík, hydroxy, kyano, C<sub>1-6</sub>alkylsulfonylamino,

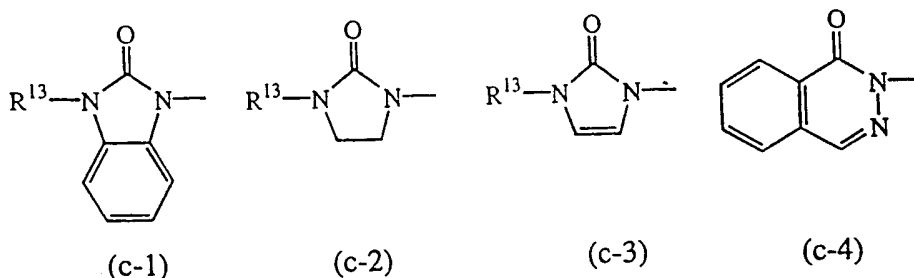
C<sub>3-6</sub>cykloalkyl, C<sub>5-6</sub>cykloalkanon nebo Het<sup>1</sup>;

R<sup>7</sup> je vodík, C<sub>1-6</sub>alkyl, hydroxyC<sub>1-6</sub>alkyl, C<sub>3-6</sub>cykloalkyl nebo Het<sup>2</sup>;

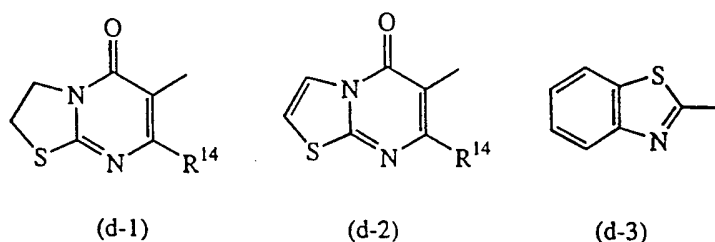
X je O, S, SO<sub>2</sub> nebo NR<sup>8</sup>; uvedený R<sup>8</sup> je vodík nebo C<sub>1-6</sub>alkyl;  
R<sup>9</sup> je vodík, C<sub>1-6</sub>alkyl, C<sub>3-6</sub>cykloalkyl, C<sub>1-6</sub>alkyloxy nebo hydroxy;  
Y je NR<sup>10</sup> nebo přímá vazba; uvedený R<sup>10</sup> je vodík nebo C<sub>1-6</sub>alkyl;  
R<sup>11</sup> a R<sup>12</sup> každý nezávisle znamená vodík, C<sub>1-6</sub>alkyl, C<sub>3-6</sub>cykloalkyl nebo R<sup>11</sup> a R<sup>12</sup> společně s atomem dusíku nesoucím R<sup>11</sup> a R<sup>12</sup> mohou tvořit pyrrolidinylový nebo piperidinylový kruh, přičemž oba mohou být případně substituovány C<sub>1-6</sub>alkylem, amino nebo mono nebo di(C<sub>1-6</sub>alkyl)amino, nebo uvedené R<sup>11</sup> a R<sup>12</sup> společně s atomem dusíku nesoucím R<sup>11</sup> a R<sup>12</sup> mohou tvořit piperazinylovou nebo 4-morfolinylovou skupinu, přičemž obě mohou být případně substituovány C<sub>1-6</sub>alkylem; a  
Het<sup>1</sup> a Het<sup>2</sup> každý nezávisle jsou vybrány ze souboru, který zahrnuje furan; furan substituovaný C<sub>1-6</sub>alkylem nebo halogenem; tetrahydrofuran; tetrahydrofuran substituovaný C<sub>1-6</sub>alkylem; dioxolan; dioxolan substituovaný C<sub>1-6</sub>alkylem; dioxan; dioxan substituovaný C<sub>1-6</sub>alkylem; tetrahydropyran; tetrahydropyran substituovaný C<sub>1-6</sub>alkylem; pyrrolidinyl; pyrrolidinyl substituovaný jedním nebo dvěma substituenty, kde každý je nezávisle vybrán ze souboru, který zahrnuje halo, hydroxy, kyano nebo C<sub>1-6</sub>alkyl; pyridinyl; pyridinyl substituovaný jedním nebo dvěma substituenty nezávisle vybrané ze souboru, který zahrnuje halo, hydroxy, kyano, C<sub>1-6</sub>alkyl; pyrimidinyl; pyrimidinyl substituovaný jedním nebo dvěma substituenty, kde každý je nezávisle vybrán ze souboru, který zahrnuje halo, hydroxy, kyano, C<sub>1-6</sub>alkyl, C<sub>1-6</sub>alkoxy, amino a mono a di(C<sub>1-6</sub>alkyl)amino; pyridazinyl; pyridazinyl substituovaný jedním nebo dvěma substituenty, kde každý je nezávisle vybrán ze souboru, který zahrnuje hydroxy, C<sub>1-6</sub>alkoxy, C<sub>1-6</sub>alkyl nebo halogen; pyrazinyl; pyrazinyl substituovaný jedním nebo dvěma substituenty, kde každý je nezávisle vybrán ze souboru, který zahrnuje halogen, hydroxy, kyano, C<sub>1-6</sub>alkyl, C<sub>1-6</sub>alkyloxy, amino, mono- a di(C<sub>1-6</sub>alkyl)amino a C<sub>1-6</sub>alkyloxykarbonyl;



Het<sup>1</sup> také může být skupina vzorce



Het<sup>1</sup> a Het<sup>2</sup> každý nezávisle může být také vybrán ze skupin vzorce



R<sup>13</sup> a R<sup>14</sup> každý nezávisle znamená vodík nebo C<sub>1-4</sub>alkyl.

2. Sloučenina, jak je nárokována v nároku 1, kde skupina -OR<sup>4</sup> se nachází ve 3-poloze centrální piperidinové části mající trans konfiguraci.

3. Sloučenina jak je nárokována v nároku 1, kde skupina -OR<sup>4</sup> se nachází ve 4-poloze centrální piperidinové části.

4. Sloučenina jak je nárokována v kterémkoliv z nároků 1 až 3, kde L je: C<sub>3-6</sub>cykloalkyl nebo C<sub>2-6</sub>alkenyl; nebo l je skupina vzorce b-1, kde každý Alk je C<sub>1-6</sub>alkandiyyl a R<sup>6</sup> je vodík, hydroxy, kyano, amino, C<sub>1-6</sub>alkylsulfonlamino, C<sub>3-6</sub>cykloalkyl nebo Het<sup>1</sup>, kde Het<sup>1</sup> je tetrahydrofuran; dioxolan; dioxolan substituovaný C<sub>1-6</sub>alkylem; tetrahydropyran; pyridazinyl substituovaný jedním nebo více substituenty vybrané ze souboru, který zahrnuje hydroxy, halo

a  $C_{1-6}$ alkyl; nebo L je skupina vzorce c-1, c-3 nebo c-4, kde  $R^{13}$  je  $C_{1-4}$ alkyl; nebo L je skupina vzorce b-2, kde Alk je  $C_{1-6}$ alkandiyl, X je O a  $R^7$  je  $C_{1-6}$ alkyl nebo hydroxy $C_{1-6}$ alkyl; nebo L je skupina vzorce b-2, kde Alk je  $C_{1-6}$ alkandiyl,  $R^7$  je Het<sup>2</sup>, kde Het<sup>2</sup> je pyrazinyl substituovaný  $C_{1-6}$ alkylem a X je NR<sup>8</sup>, kde R<sup>8</sup> je vodík nebo  $C_{1-6}$ alkyl; nebo L je skupina vzorce b-3, kde Y je přímá vazba a R<sup>9</sup> je  $C_{1-6}$ alkyl, hydroxy nebo  $C_{1-6}$ alkyloxy; nebo l je skupina vzorce b-4, kde Y je přímá vazba, R<sup>11</sup> a R<sup>12</sup> jsou  $C_{1-6}$ alkyl nebo R<sup>11</sup> a R<sup>12</sup> spolu atomem dusíku nesoucím R<sup>11</sup> a R<sup>12</sup> tvoří pyrrolidinyl.

5. Sloučenina, jak je nárokována v nároku 4, kde L je butyl; propyl substituovaný s methoxy, methylkarbonyl nebo 2-methyl-1,3-dioxolan; ethyl substituovaný 4-methyl-2-pyridazinonem nebo tetrahydropyranylem; nebo methyl substituovaný tetrahydrofuranylem nebo tetrahydropyranylem.

6. Sloučenina jak je nárokována v nároku 1, kde sloučenina je (trans)-(-)-4-amino-5-chlor-2,3-dihydro-N-[[3-hydroxy-1-(3-methoxypropyl)-4-piperidinyl]methyl]-2,2-dimethyl-7-benzofurankarboxamid; jeho farmaceuticky přijatelná kyselá adiční sůl nebo N-oxid.

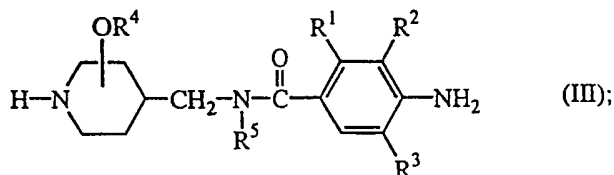
7. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje farmaceuticky přijatelný nosič a terapeuticky účinné množství sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 1 až 6.

8. Způsob přípravy farmaceutického prostředku podle nároku 7, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se terapeuticky aktivní množství sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 1 až 6 dokonale smíchá s farmaceuticky přijatelným nosičem.

9. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 6 pro použití

jako léčiva.

10. Sloučenina obecného vzorce III

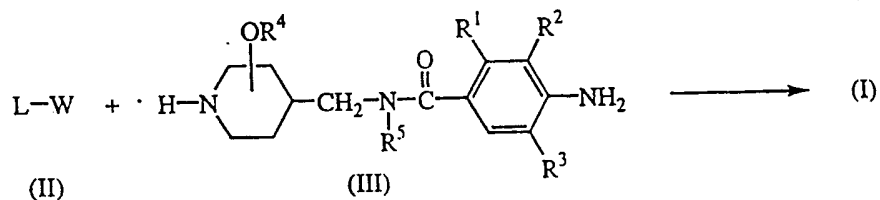


její farmaceuticky přijatelná kyselá adiční sůl nebo její stereochemicky izomerní forma, kde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  a  $R^5$  jsou jak je definováno v nároku 1 pro sloučeninu obecného vzorce I.

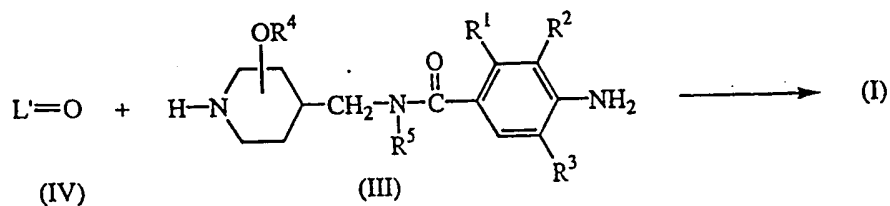
11. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I,

v y z n a č u j í c í s e t í m, ž e

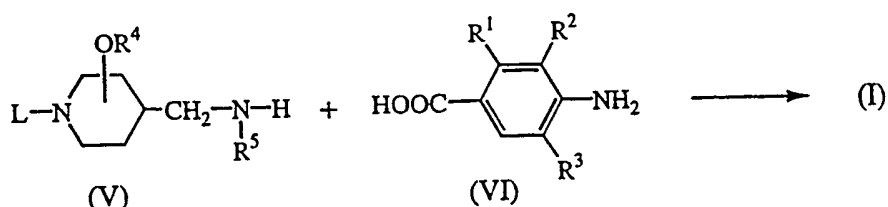
a) meziprodukt obecného vzorce II se N-alkyluje s meziproduktem obecného vzorce III v rozpouštědle inertním pro reakci, případně v přítomnosti vhodné báze,



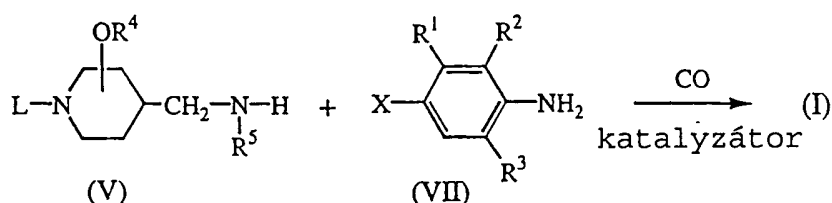
b) příslušný ketonový nebo aldehydový meziprodukt obecného vzorce  $L'=O$  (IV), kde uvedená  $L'=O$  je sloučenina obecného vzorce L-H, kde dva geminální atomy vodíku v  $C_{1-12}$ alkandielové části jsou nahrazeny  $=O$ , reaguje s meziproduktem obecného vzorce III;



c) meziprodukt obecného vzorce V reaguje s derivátem karboxylové kyseliny obecného vzorce VI nebo jejím reaktivním funkčním derivátem;



d) meziprodukt obecného vzorce VII, kde X je brom nebo jod se karboxyluje v přítomnosti meziproduktu obecného vzorce V v rozpouštědle, které je inertní pro reakci, v přítomnosti vhodného katalyzátoru a terc.aminu, a při teplotě v rozsahu mezi teplotou místnosti a teplotou zpětného toku reakční směsi;

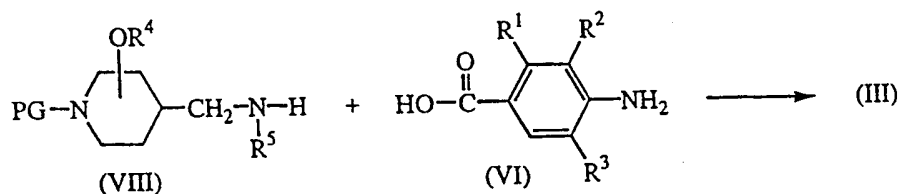


kde ve shora uvedených reakčních schématech mají skupiny L, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> a R<sup>5</sup> mají význam definovaný v nároku 1 a W je vhodná odcházející skupina;

e) nebo se sloučeniny obecného vzorce I navzájem převedou transformačními reakcemi známými ve stavu techniky; nebo je-li to žádoucí, sloučenina obecného vzorce I se převede na farmaceuticky přijatelnou adiční sůl, nebo opačně, kyselá adiční sůl sloučeniny obecného vzorce I se přemění na volnou bázi formu alkálií; a je-li to žádoucí, připraví se její stereochemicky izomerní formy.

12. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce III, v y z n a č u j í c í s e t í m, že

a) meziprodukt obecného vzorce VIII, kde PG je vhodná ochranná skupina, reaguje s kyselinou obecného vzorce VI nebo jejím vhodným reaktivním funkčním derivátem, v rozpouštědle, které je inertní pro reakci a následným odstraněním chránicí skupiny PG se získají sloučeniny obecného vzorce III;



kde ve shora uvedených reakčních schématech mají skupiny L, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> a R<sup>5</sup> mají význam definovaný v nároku 1 a W je vhodná odcházející skupina;

b) nebo sloučeniny obecného vzorce III se navzájem převedou transformačními reakcemi známými ve stavu techniky; nebo je-li to žádoucí, sloučenina obecného vzorce III se převede na farmaceuticky přijatelnou adiční sůl, nebo opačně, kyselá adiční sůl sloučeniny obecného vzorce III se přemění na volnou bázi formu alkálií; a je-li to žádoucí, připraví se její stereochemicky izomerní formy.