

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

294 413

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl. :⁷

C 07 D 405/04 A 61 K 31/495
C 07 D 411/04 A 61 K 31/435
C 07 D 413/04 A 61 K 31/445
C 07 D 401/04 A 61 P 25/00
C 07 D 403/04
C 07 D 409/04
C 07 D 405/14
C 07 D 409/14

\(C 07 D 405/04, C 07 D 319:00, C 07 D 241:00, C 07 D 405/04, C 07 D 319:00, C 07 D 211:00)

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **1998-3068**
(22) Přihlášeno: **20.03.1997**
(30) Právo přednosti: **29.03.1996 EP 1996/96200864**
(40) Zveřejněno: **13.01.1999**
(Věstník č. 01/1999)
(47) Uděleno: **26.10.04**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **15.12.2004**
(Věstník č. 12/2004)
(86) PCT číslo: **PCT/EP1997/001461**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 1997/036893**

(73) Majitel patentu:

DUPHAR INTERNATIONAL RESEARCH B. V.,
Weesp, NL

(72) Původce:

Feenstra Roelof Willem, Weesp, NL
Kruse Cornelis Gerrit, Weesp, NL
Tulp Martinus Theodorus Maria, Weesp, NL
Kuipers Wilma, Weesp, NL
Long Stephen Kenneth, Weesp, NL

(74) Zástupce:

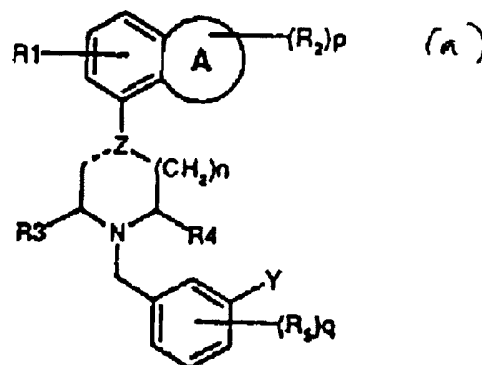
JUDr. Jarmila Traplová, Přístavní 24, Praha 7, 17000

(54) Název vynálezu:

**Piperazinová nebo piperidinová sloučenina,
způsob její přípravy, farmaceutický prostředek
tuto sloučeninu obsahující a použití této
sloučeniny pro přípravu farmaceutického
přípravku**

(57) Anotace:

Řešení se týká piperazinové nebo piperidinové sloučeniny obecného vzorce a, ve kterém A znamená heterocyklickou skupinu, R₁ znamená vodík nebo fluor, R₂ znamená alkylovou skupinu, alkoxy skupinu nebo oxoskupinu a p znamená 0, 1 nebo 2, Z znamená uhlík nebo dusík a přerušovaná čára znamená jednoduchou vazbu v případě, že Z znamená dusík, a jednoduchou nebo dvojnou vazbu v případě, že Z znamená uhlík, R₃ a R₄ znamenají vodík nebo alkylovou skupinu, n znamená 1 nebo 2, R₅ znamená halogen, hydroxyskupinu, alkoxy skupinu nebo alkylovou skupinu a q znamená 0, 1, 2 nebo 3, Y znamená případně substituovanou fenylou skupinu, furanylovou skupinu nebo thienylovou skupinu, a její soli, jakož i způsobu přípravy této sloučeniny, farmaceutického přípravku, který tuto sloučeninu obsahuje, a použití této sloučeniny pro výrobu farmaceutického přípravku pro léčení poruch centrální nervové soustavy jako např. Parkinsonovy choroby, agresivity, stavu úzkosti.



CZ 294413 B6

Piperazinová nebo piperidinová sloučenina, způsob její přípravy, farmaceutický prostředek tuto sloučeninu obsahující a použití této sloučeniny pro přípravu farmaceutického přípravku

5

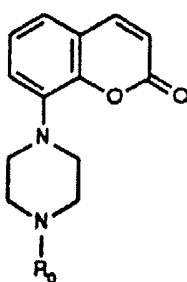
Oblast techniky

Vynález se týká piperazinové nebo piperidinové sloučeniny, způsobu její přípravy, farmaceutického prostředku, který tuto sloučeninu obsahuje jako účinnou látku a použití této sloučeniny pro přípravu farmaceutického přípravku.

10

Dosavadní stav techniky

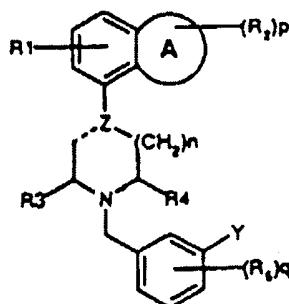
15 Z patentového dokumentu EP 0 650 964 je známo, že sloučenina obecného vzorce



20 ve kterém R_0 znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, která může být substituována na fenylové skupině nebo/a heterocyklické skupině nebo/a piperazinové skupině, působí na centrální nervovou soustavu tak, že se váže zejména k podtypu 5-HT-receptorů, tj. 5-HT₁₀ a 5-HT₁₀ receptorům.

25 Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu je piperazinová nebo piperidinová sloučenina obecného vzorce a



(a),

30

ve kterém

35

A znamená heterocyklickou skupinu obsahující 5 až 7 kruhových atomů zahrnujících 1 až 3 heteroatomy zvolené z množiny zahrnující atom kyslíku, atom dusíku a atom síry,

R_1 znamená atom vodíku nebo atom fluoru,

R_2 znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, alkokyskupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy nebo oxoskupinu a p znamená 0, 1 nebo 2,

Z znamená atom uhlíku nebo atom dusíku a přerušovaná čára znamená jednoduchou vazbu v případě, že Z znamená atom dusíku, a jednoduchou nebo dvojnou vazbu v případě, že Z znamená atom uhlíku,

5

R₃ a R₄ nezávisle jeden na druhém znamenají atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy,

n znamená 1 nebo 2,

10

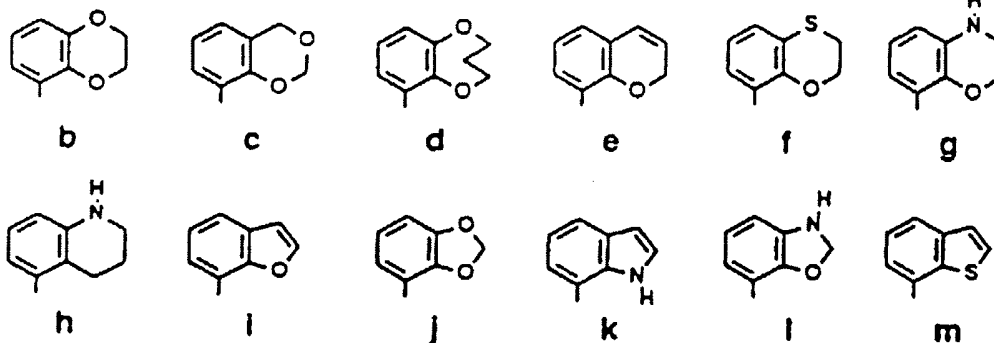
R₅ znamená atom halogenu, hydroxylovou skupinu, alkoxykupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy a q znamená 0, 1, 2 nebo 3,

15 Y znamená fenylovou skupinu, furanylovou skupinu nebo thienylovou skupinu, přičemž tyto skupiny mohou být substituovány 1 až 3 substituenty zvolenými z množiny zahrnující hydroxylovou skupinu, atom halogenu, alkoxykupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, kyanoskupinu, aminokarbonylovou skupinu, monoalkylaminokarbonylovou skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy nebo dialkylaminokarbonylovou skupinu, ve které každý alkylový zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy,

20

a jejich soli.

25 Výhodně je sloučeninou podle vynálezu piperazinová nebo piperidinová sloučenina obecného vzorce a, ve kterém a společně s fenylovou skupinou znamenají některou ze skupin obecného vzorce b až m



30

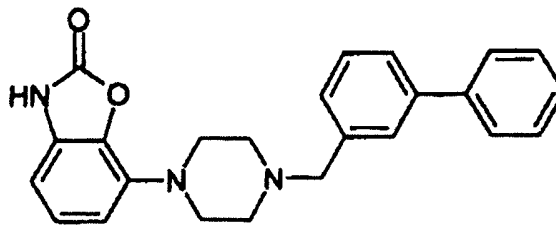
a R₁ až R₅, Y, Z, p a q mají výše uvedené významy a n znamená 1, a její soli, výhodněji piperazinová nebo piperidinová sloučenina obecného vzorce a, ve kterém A společně s fenylovou skupinou znamená skupinu obecného vzorce b nebo skupinu obecného vzorce l, která je substituována na heterocyklickém kruhu oxoskupinou, Y je fenylová skupina, která může být substituována výše uvedeným způsobem a Z je atom dusíku, a její soli, výhodněji piperazinová nebo piperidinová sloučenina obecného vzorce a, ve kterém R₃ a R₄ znamenají atom vodíku, R₅ znamená atom vodíku, hydroxylovou skupinu, methoxykupinu nebo atom halogenu a Y má výše uvedený význam, a její soli, výhodněji piperazinová nebo piperidinová sloučenina obecného vzorce a, ve kterém A společně s fenylovou skupinou znamená skupinu obecného vzorce l, která je substituována na heterocyklickém kruhu oxoskupinou, R₅ znamená atom vodíku a Y znamená fenylovou skupinu, a její soli.

35

40

Nejvýhodněji je sloučeninou podle vynálezu piperazinová nebo piperidinová sloučenina obecného vzorce a, kterou je sloučenina vzorce

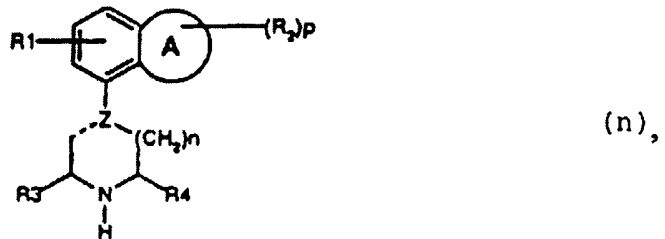
45



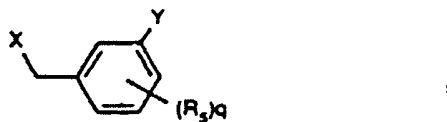
Předmětem vynálezu je rovněž způsob přípravy piperazinové nebo piperidinové sloučeniny obecného vzorce a, jehož podstata spočívá v tom, že se

5

a) uvede v reakci sloučenina obecného vzorce n



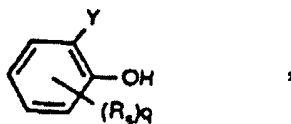
10 ve kterém A, R₁ až R₄, Z, n a p mají výše uvedené významy, se sloučeninou obecného vzorce



ve kterém R₅, Y a q mají výše uvedené významy a X znamená odlučitelnou skupinu, nebo se

15

b) uvede v reakci sloučenina obecného vzorce n, ve kterém A, R₁ až R₄, Z, n a p mají výše uvedené významy, se sloučeninou obecného vzorce

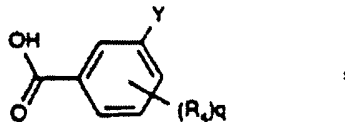


20

ve kterém R₅, Y a q mají výše uvedené významy, a s formaldehydem, nebo se

c) uvede v reakci sloučenina obecného vzorce n, ve kterém A, R₁ až R₄, Z, n a p mají výše uvedené významy, se sloučeninou obecného vzorce

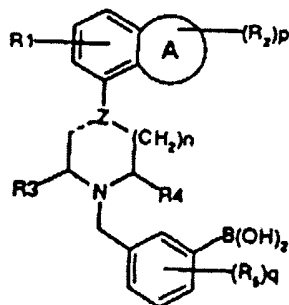
25



ve kterém R₅, Y a q mají výše uvedené významy, načež se zredukuje přítomná ketoskupina, nebo se

30

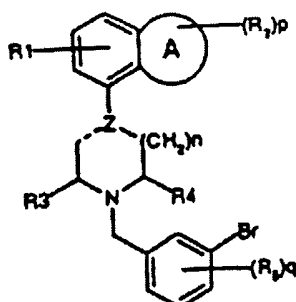
d) uvede v reakci sloučenina obecného vzorce



ve kterém A, R₁ až R₅, Z, n, p a q mají výše uvedené významy, se sloučeninou obecného vzorce Y-Br, ve kterém Y mají výše uvedený význam, nebo se

5

e) uvede v reakci sloučenina obecného vzorce



- 10 ve kterém A, R₁ až R₅, Z, n, p a q mají výše uvedené významy, se sloučeninou obecného vzorce B(OH)₂-Y, ve kterém Y má výše uvedený význam.

Předmětem vynález je také farmaceutický prostředek, jehož podstata spočívá v tom, že obsahuje alespoň jednu piperazinovou nebo piperidinovou sloučeninu obecného vzorce a nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl jako účinnou složku.

15

Předmětem vynálezu je konečně použití piperazinové nebo piperidinové sloučeniny obecného vzorce a nebo její farmaceuticky přijatelné soli pro výrobu farmaceutického přípravku určeného pro léčení poruch centrální nervové soustavy.

20

Překvapivě se zjistilo, že sloučeniny podle předkládaného vynálezu vykazují velkou afinitu jako je receptory dopaminu D₂, tak pro receptory serotoninu 5-HT_{1a} (pK_i v rozsahu 7,0 až 9,5 pro oba typy receptorů). Tato kombinace je vhodná pro léčbu schizofrenie a jiných psychotických poruch a mohla by poskytnout kompletnější léčbu všech symptomů onemocnění (například pozitivních symptomů, negativních symptomů a poznávacího deficitu).

25

Sloučeniny vykazují různou aktivitu buď jako částeční agonisté nebo antagonisté na receptorech dopaminu D₂, D₃ a D₄. Některé sloučeniny vykazují na receptorech dopaminu podobné účinky jako agonisté, avšak působí silně antagonisticky na apomorfinem vyvolané šplhavé chování u myši (hodnota ED₅₀ < 1 mg/kg perorálně). Sloučeniny vykazují různou aktivitu jako agonisté receptoru 5-HT_{1A} a vyvolávají aspekty serotoninového syndromu chování o různé intenzitě.

30

Sloučeniny jsou aktivní v terapeutických modelech citlivých na klinicky důležitá antipsychotika (například podmíněný obranný reflex; Van der Heyden & Bradford, Behav. Brain Res., 1988, 31:61-67), antidepressiva (například diferenciální posílení slabé odpovědi; van Hest a kol., Psychopharmacology, 1992, 107:474-479) a anxiolytika (například potlačení volakizace vyvolané stresem; van der POel a kol., Psychopharmacology, 1989, 97:147-148).

35

Na rozdíl od klinicky důležitých antagonistů receptoru dopaminu D_2 mají popsané sloučeniny malý sklon k vyvolání katalepsie u hlodavců a jsou vhodné k vyvolání menších extrapyramidálních vedlejších účinků než existující antipsychotická činidla.

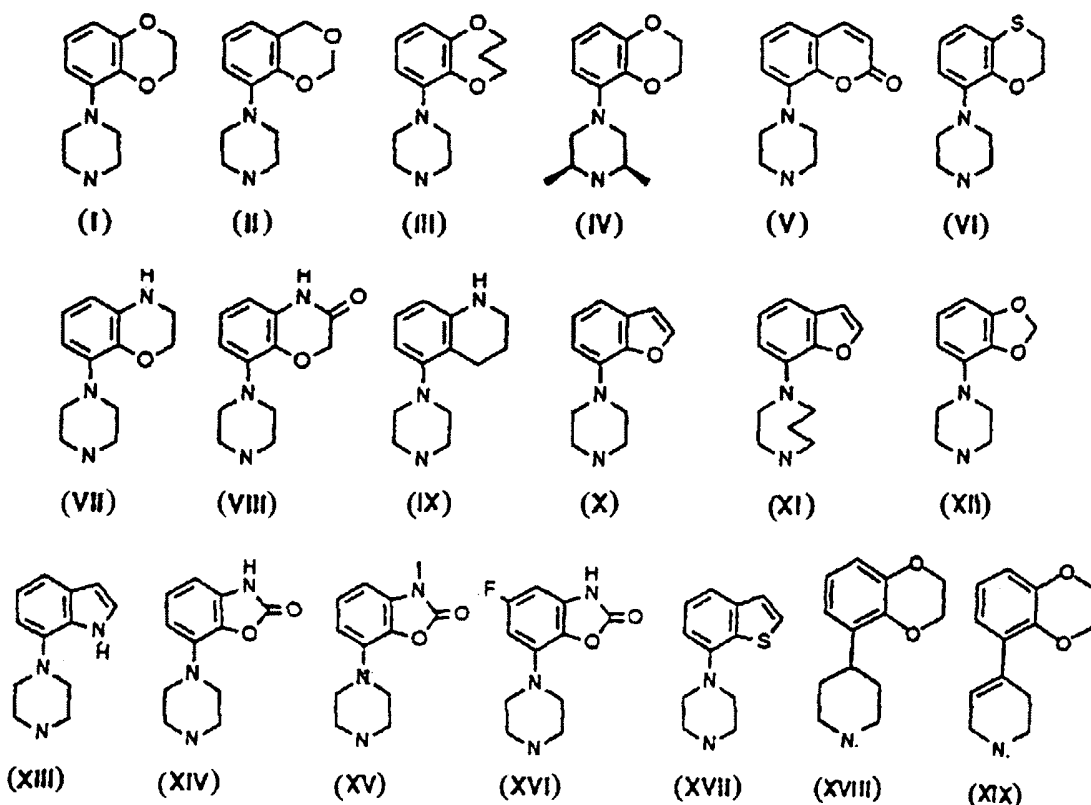
- 5 Agonismus receptoru $5-HT_{1A}$ podstatný u těchto sloučenin může být zodpovědný za snížení sklonu vyvolat extrapyramidální účinky a léčebné účinky pozorované na modelech chování citlivých k antidepressivům nebo anxiolytikám.

- 10 Sloučeniny budou pravděpodobně cenné při léčbě stavů nebo onemocnění centrálního nervového systému způsobených podráždění dopaminergického nebo serotinerického systému, například: Parkinsonovy nemoci, agrese, stavů úzkosti, autismu, závratí, deprese, poruch poznávání nebo paměti a zejména schizofrenie a jiných psychotických poruch.

- 15 Vhodnými kyselinami, se kterými mohou tvořit sloučeniny farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinou jsou například kyselina chlorovodíková, kyselina sírová, kyselina fosforečná, kyselina dusičná, a organické kyseliny, jako například kyselina citronová, kyselina fumarová, kyselina maleinová, kyselina vinná, kyselina octová, kyselina benzoová, kyselina p-toluensulfonová, kyselina methansulfonová a kyselina naftalensulfonová.

- 20 Sloučeniny podle předkládaného vynálezu mohou být upraveny do forem pro podávání pomocí běžných způsobů zpracování, za použití vhodných látek, jako jsou kapalné nebo pevné nosiče.

- 25 Sloučeniny podle předkládaného vynálezu mohou být získány pomocí mnoha způsobů (A až E), které jsou popsány níže. Piperaziny, homopiperaziny a piperidiny použité v těchto způsobech jsou označeny jako I-H až XIX-H, kde I až XIX jsou následující skupiny:

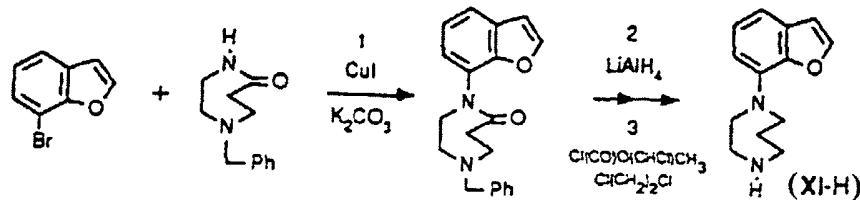


- 30 Příprava piperidinů XVIII-H a XIX-H (obr. A1) použitých při přípravě sloučenin podle předkládaného vynálezu je analogická postupu popsanému v WO 94-GB 1507.

Příprava piperazinů (obr. A1) použitých při přípravě sloučenin podle předkládaného vynálezu je popsána v EP0189612, kromě sloučenin XI-H, XIII-H a XV-H (viz níže).

5 Homopiperaziny XI-h a piperaziny XIII-H a XV-h jsou nové a jejich příprava je uvedena níže (schéma A.i až A.iii).

Příprava XI-H:



10

schéma A.i

Příprava XII-H:

15

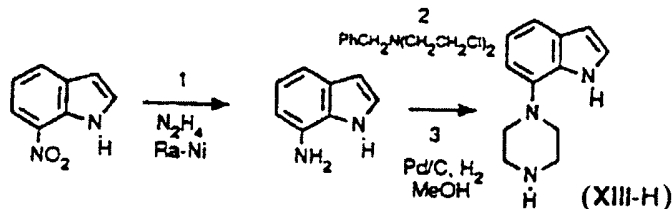


schéma A.ii

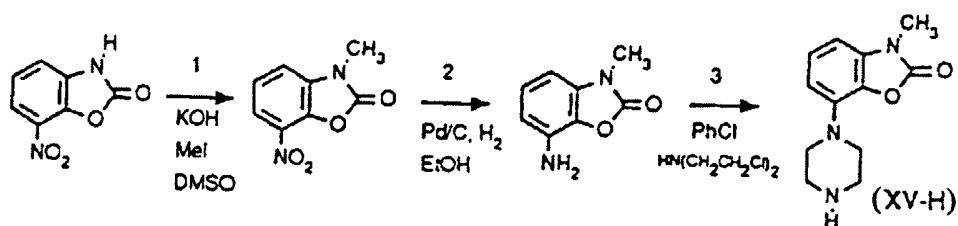
20

Kroky 1 až 3 (schéma A.ii):

7-Nitroindol je popsán v S. M. Parmerter a kol., J. Am. Chem. Soc. 80, (1958), 4621-2. Kroky 1, 2 a 3 se provádějí podobným způsobem jako syntézy popsané v Evropském patentu 0650964.

25

Příprava XV-H:



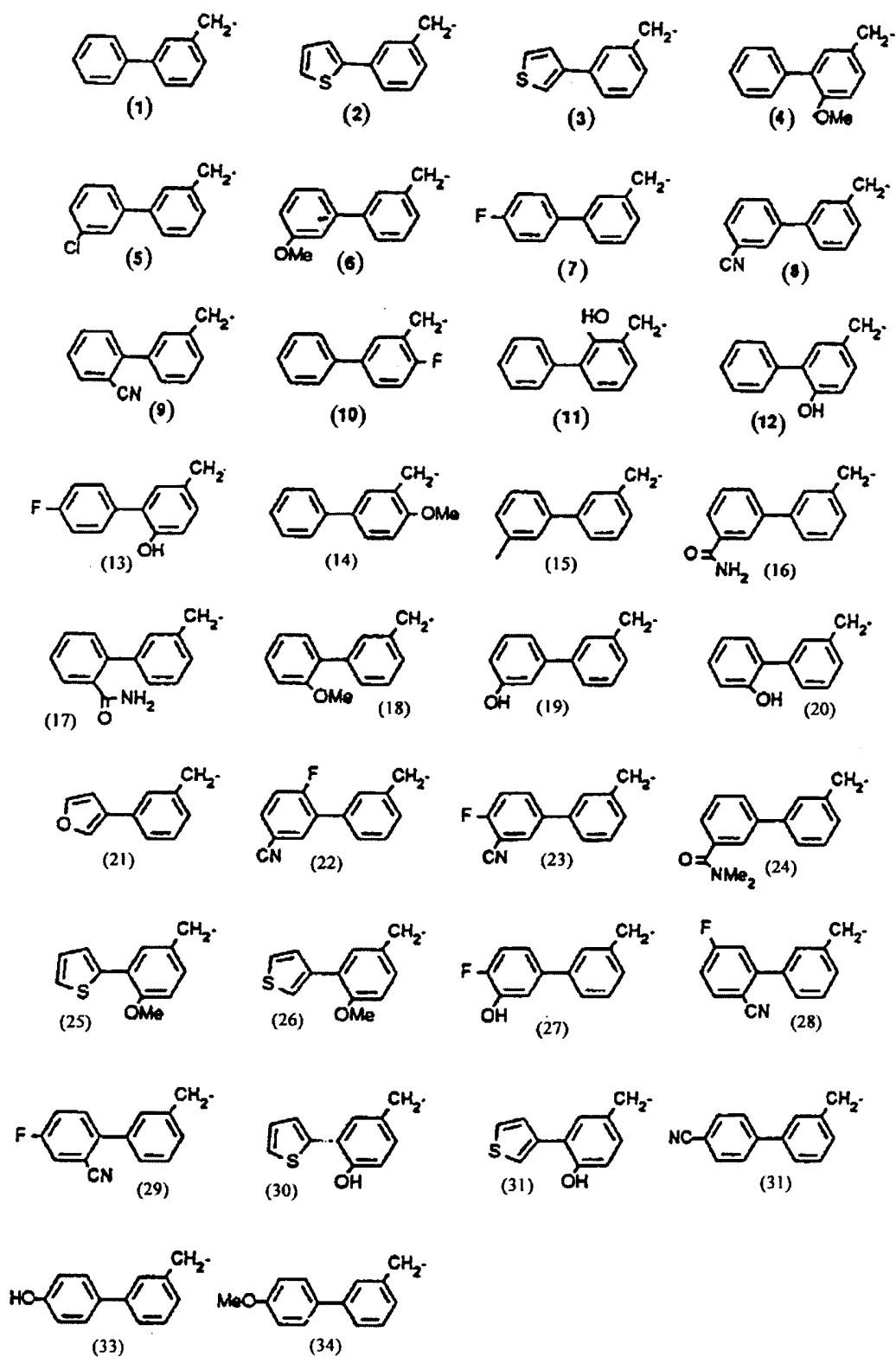
30

schéma A.iii

Krok 1 až 3 schématu A.i a krok 1 schématu A.iii jsou podrobně popsány v příkladech a postupy kroku 2 a 3 schématu A.iii jsou podobně postupům popsáním vEP0189612.

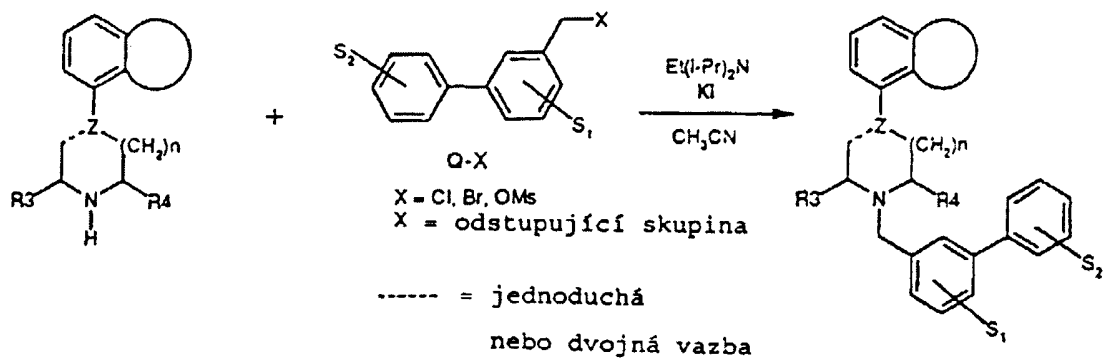
35 Atom vodíku N-H skupiny ve sloučenině I-H až XIX-H může být nahrazen skupinou Q pomocí 5 různých chemických postupů (A, B, C, D a E, viz. níže), které nakonec vedou ke sloučeninám podle předkládaného vynálezu. Na obrázku A2 jsou uvedeny významy Q1 až Q34.

Skupiny Q



Způsob přípravy A

- 5 Sloučeniny A1 až A14 a A16 až A28 se připraví podle postupu uvedeného ve schématu A1 (viz. níže). Piperazin (I–H až VI–H a VIII–H až XVII–H) se reaguje s Q–X (X je atom chloru, atom bromu, skupina Oms) v acetonitrilu s Et (i–Pr)₂N, který působí jako báze, v některých případech se přidává jodid draselný. Místo Et (i–Pr)₂N se může použít triethylamin.



10

schéma A1

Následující způsoby přípravy B až E nejsou omezeny na případu piperazinů, ale mohou se také použít při přípravě piperidinů.

15

Způsob přípravy B

Sloučeniny se mohou také připravit podle postupu uvedeného na schématu B1 (viz níže). Piperazin I–H se reaguje s 2-fenolfenolem a formaldehydem v ethanolu.

20

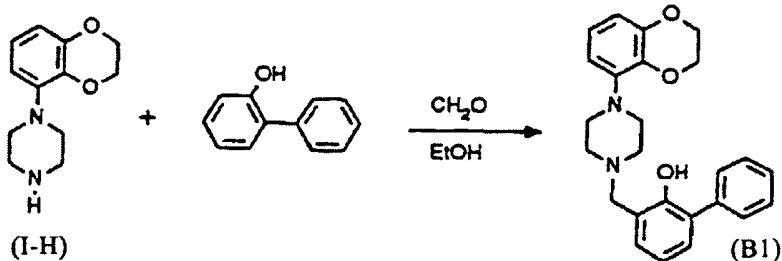


schéma B1

25 Způsob přípravy C

- 30 Sloučeniny C1 až C4 se připraví podle postupu uvedeného na schématu C1 (viz. níže). Fenylpiperaziny se reagují s několika chloridy fenylbenzoových kyseliny substituovaných v meta poloze za získání odpovídajících amidů. Amidy se následně pomocí lithialuminium hydridu redukuje na sloučeniny C1 až C4.

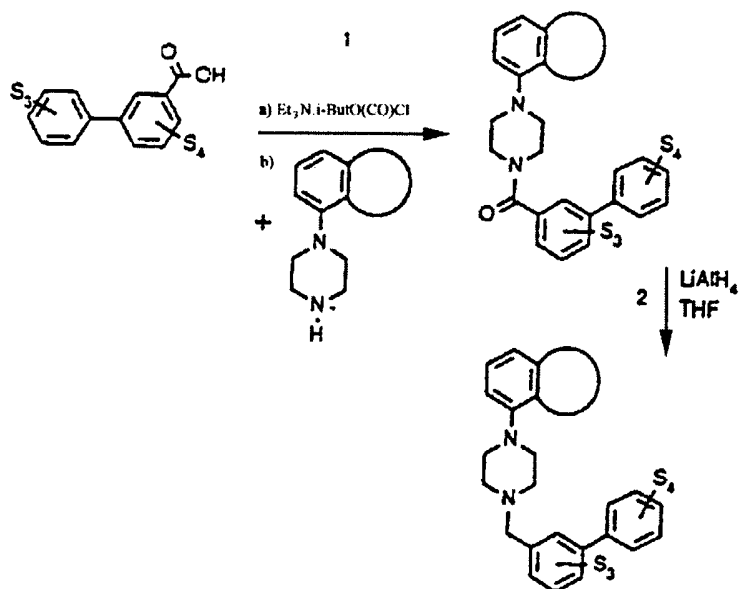


schéma C1

5 Sloučeniny C2 a C3 se připraví tak, jak je uvedeno ve schématu C2.

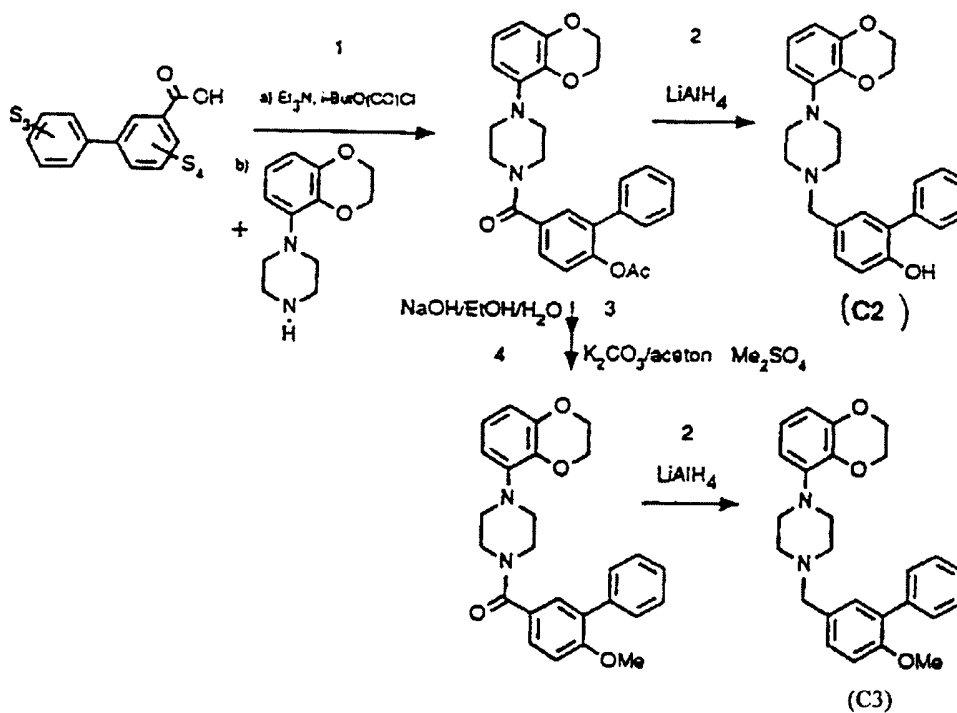


schéma C2

10

Způsob přípravy D

15 Sloučeniny D1 až D18 se připraví podle postupu uvedeného ve schématu D1 (viz. níže). Arylboronová kyselina za bazických podmínek reaguje s aromatickým bromidem v přítomnosti katalytického množství $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$. Tato tak zvaná „Suzukiho“ reakce poskytne C–C spojené endoprodukty D.

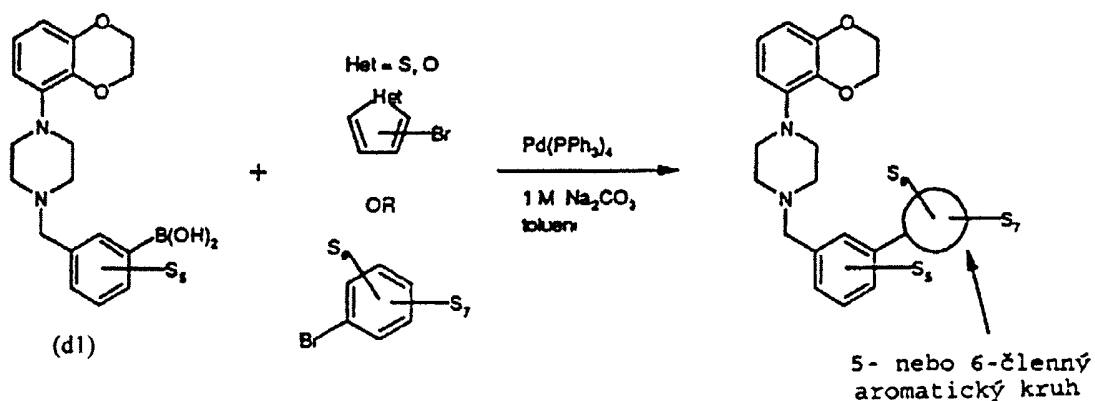


schéma D1

- 5 Sloučeniny D 19 až D20 se připraví podle upraveného postupu uvedeného ve schématu D2:

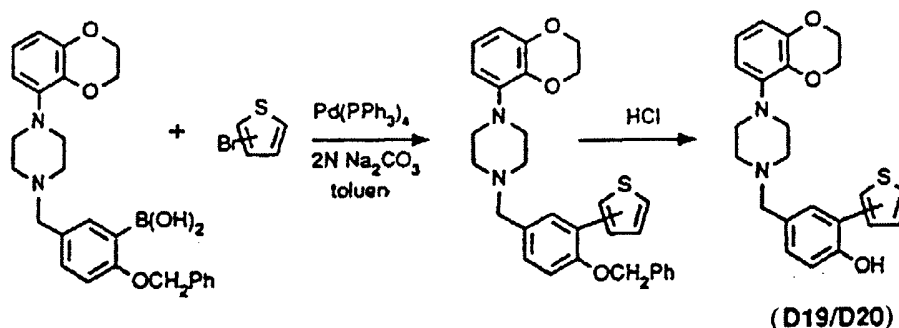


schéma D2

10

Po proběhnutí výše uvedené Suzukiho reakce se pomocí dalšího kroku hydrolyzy pomocí standardního postupu odstraní chránící benzylová skupina (například horká koncentrovaná kyselina chlorovodíková), například viz. také postup E2 (schéma E2).

- 15 Způsob přípravy E

Sloučeniny E2 a E3 se připraví podle postupu uvedeného ve schématu E1. Ačkoli jsou meziproducty odlišné, použije se zde stejná Suzukiho reakce, která je popsána ve způsobu přípravy D.

20

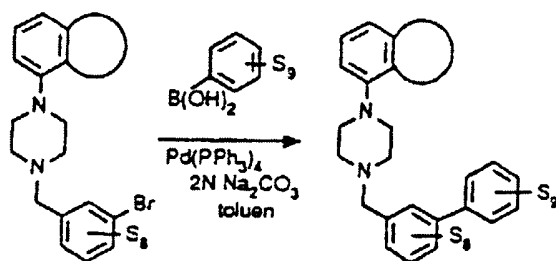


schéma E1

- 25 Sloučenina E1 se připraví podle upraveného postupu, který je uveden ve schématu E2. Dalším krokem po přípravě uvedené ve schématu E1 je hydrolyza chránící benzylové skupiny.

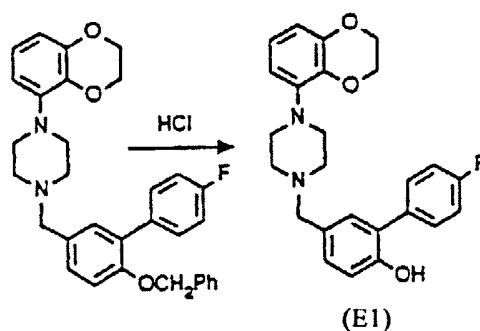


schéma E2

- 5 Příprava sloučenin obecného vzorce (a) a mnoha meziproductů bude nyní podrobně popsána v následujících příkladech.

Příklady provedení vynálezu

10

Příklad 1

Postup A1 (schéma A1)

15

1,0 g (4,3 mmol) piperazinu III-H a 1,2 g (4,7 mmol) Q1-Br se přidá k 20 ml acetonitrilu, potom se přidá 0,52 g (5,1 mmol) triethylaminu a malé množství jodidu draselného. Reakční směs se za míchání pod dusíkovou atmosférou zahřívá 16 hodin k varu. Po ochlazení reakční směsi se rozpouštědlo odpaří ve vakuu za získání zbytku, který se rozpustí v dichlormethanu a postupně se
 20 promyje 0,5N hydroxidem sodným a dvakrát solankou. Organická vrstva se suší nad síranem hořečatým. Po odstranění sušidla se rozpouštědlo odpaří ve vakuu za získání zbytku. Z tohoto zbytku se po velmi rychlé kolonové chromatografii (silikagel, dichlormethan/methanol 99/1) získá sloučenina A11 (volné báze, viz tabulka A1). Potom se zbytek rozpustí v etheru, ve kterém se přidá jeden ekvivalent směsi 1N kyseliny chlorovodíkové v ethanolu. Proběhne srážení a získá
 25 se 0,98 g (2,3 mmol, 52 % hmotnostních) čistého hydrochloridu sloučeniny A11, teplota tání 228 až 230 °C.

¹H-NMR (deuteriochloroform, δ): 2,18 (m, 2H), 3,09 (široký, 2H), 3,3–3,7 (široký m, 6H), 4,21 (m, 4H), 4,30 (s, 2H), 6,59 (dd, J = 1 a 8 Hz, 1H), 6,71 (dd, J = 1 a 8 Hz, 1H), 6,82 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,53 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,62–7,74 (multiplet, 4H), 7,90 (t, J = 2 Hz, 1H), 12,9 (široký, 1H).

Podle postupu uvedeného výše se jednoduchým způsobem připraví sloučeniny A1 až A14 a A16 až A28, přehled je uveden v tabulce A1. Sloučenina A15 se připraví ze sloučeniny A14 redukcí lithialuminium hydridem v tetrahydrofuranu podle postupu A5 (viz. níže, redukce sloučeniny A14 se provádí při teplotě varu místo při teplotě místnosti).

35

Tabulka A1
d = rozklad

sloučenina	pipera- zin	Q	X	sůl	teplota tání °C
A1	I	1	Br	HCl	221-3
A2	XIV	1	Br	HCl	304-6
A3	IX	1	Br	2HCl	258-60 d
A4	X	1	Br	2HCl	218-9
A5	XI	1	Br	2HCl	188-9
A6	XIV	2	OMs	HCl	284-6 d
A7	XIV	3	OMs	báze	198-200
A8	XIV	4	OMs	HCl	265-70 d
A9	VI	1	Br	FUM	> 70 d
A10	XII	1	Br	HCl	212-5
A11	III	1	Br	HCl	228-30
A12	II	1	Br	HCl	218-20
A13	V	1	Br	HCl	235-7
A14	VIII	1	Br	báze	180-2
A15	VII	1	Br	HCl	150-60
A16	XV	1	Br	HCl	254-5 d
A17	XIV	5	OMs	HCl	251-2
A18	XIV	6	OMs	2HCl	177-80
A19	XIV	7	OMs	HCl	296-7 d
A20	XIV	8	Cl	HCl	260-1 d
A21	XIV	9	Cl	HCl	287-90 d
A22	XIV	10	Br	HCl	290-1 d
A23	XVII	1	Br	HCl	255-7 d
A24	XIII	1	Br	HCl	> 245 d
A25	IV	1	Br	FUM	90
A26	XVI	1	Br	HCl	275-9 d
A27	XVIII	1	Br	HCl	243-5
A28	XIX	1	Br	HCl	183-6 d

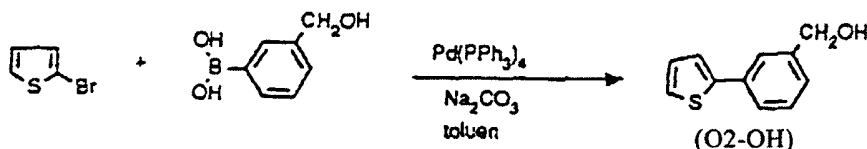
5

Meziprodukty použité ve způsobu A

Meziprodukty Q–X

- 5 Sloučeniny Q2–OH, Q3–OH a Q5–OH až Q9–OH: Například (Q2–OH), viz schéma A2: Arylboronová kyselina reaguje s aromatickým bromidem za bazických podmínek v přítomnosti katalytického množství Pd(PPh₃)₄. Tato takzvaná „Suzukiho reakce“ poskytne C–C spojený meziprodukt Q–OH. Použité boronová kyselina je snadno dostupná přes odpovídající bromidy, podle obecného postupu od D. Janietz a kol., *Synthesis*, (1993), 33 a podle odkazů, které jsou
- 10 v této publikaci uvedeny.

Postup A2 (schéma A2):




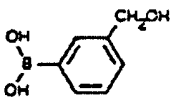

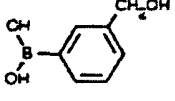
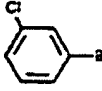
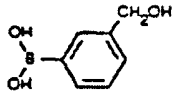
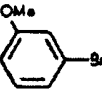
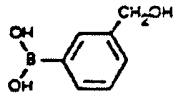
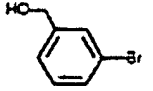
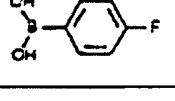
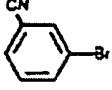
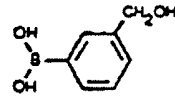
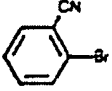
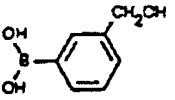
15

schéma A2

- 10 ml dimethoxyethanu se v dusíkové atmosféře zahřívá k varu, potom se rozpouštědlo nechá ochladnout. Potom se přidá 0,85 ml (1,43 g, 8,8 mmol) 2–bromthiofenu a roztokem se nechá probublávat 10 minut dusík. Potom se k roztoku přidá 0,4 g (0,35 mmol, 0,04 ekvivalentu) Pd(PPh₃)₄. Po 10 minutách míchání se k reakční směsi přidá 8,5 ml 2N uhličitany sodného ve vodě a dále se přidá 1,25 g (8,2 mmol) 3–(hydroxymethyl)fenyl boronové kyseliny rozpuštěné ve 2 ml ethanolu. Reakční směs se zahřívá 4 hodiny k varu, potom se přestane zahřívát a reakční směs se míchá dalších 16 hodin při teplotě místnosti. Vzniklá sraženina se odfiltruje přes křemelinu a filtr se promyje směsí ethylacetát voda. Filtrát se extrahuje ethylacetátem, spojené organické vrstvy se suší nad síranem hořečnatým. Po odstranění sušidla a odpaření rozpouštědla se získá 2,1 g oleje. Po velmi rychlé chromatografii (silikagel, eluent: methylterc-butylether/hexan 1/1) se získá 0,85 g (4,5 mmol, 51 % hmotnostních) požadovaného produktu Q2–OH.

- 30 Podobným způsobem se připraví následující metasubstituované benzylalkoholy Q–OH z kombinací aromatických bromidů a boronových kyseliny uvedených v tabulce A2.

Tabulka A2

Q-OH	BROMID	BORONOVÁ Kyselina
Q2-OH		
Q3-OH		
Q5-OH		
Q6-OH		
Q7-OH		
Q8-OH		
Q9-OH		

5

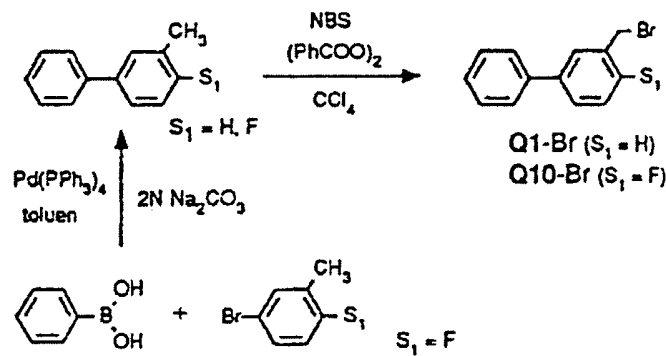
Všechny sloučeniny Q-OH uvedené v tabulce A2 se pomocí standardních postupů úspěšně převedly na odpovídající mesyláty (například MsCl a Et₃N v ethylacetátu). Avšak v případě Q8-OH a Q9-OH se nezískaly odpovídající mesyláty, ale odpovídající chloridy Q8-Cl a Q9-Cl, což bylo způsobeno zpracováním s kyselinou chlorovodíkovou. Poslední dvě uvedené sloučeniny jsou také vynikajícími alkylačními činidly při reakci uvedené ve schématu A1.

10

Meziprodukt Q1-Br, viz. schéma A3:

15

Metafenyltoluen (S₁ = atom vodíku) se bromuje reakcí s N-bromosukcinimidem (NBS) v přítomnosti katalytického množství dibenzoylperoxidu.



Sloučenina	piperazin	Q	Sůl	Teplota tání °C
C1	I	6	HCl	165-167 d
C2	I	12	báze	197-198
C3	I	4	HCl	>148 d
C4	XIV	12	HCl	255-257

schéma A3

5 Postup A3 (schéma A3):

Q1-Br: 3 g (29,8 mmol) 3-fenyltoluenu a 5,3 g (29,8 mmol) N-bromosukcinimidu (NBS) se rozpustí v 30 ml tetrachlormethanu. K reakční směsi se přidá malé množství dibenzoylperoxidu a reakční směs se zahřívá 10 hodin k varu. Během této doby se přidá další malé množství dibenzoylperoxidu. Po ochlazení se reakční směs zředí tetrachlormethanem a vodou. K dvoufázovému systému se přidá 2N hydroxid sodný do alkalické reakce a potom se protřepe. Organická vrstva se promyje 1N hydroxidem sodným a vodou a potom se suší nad síranem hořečnatým. Po odstranění sušidla se rozpouštědlo odpaří ve vakuu za získání 8,0 g zbytku. Zbytek se čistí pomocí kolonové chromatografie (silikagel, eluent: diethylether/petrolether 1/9), za získání 5,3 g (21,5 mmol, 72 % hmotnostních čistého meziproductu Q1-Br.

V případě sloučeniny Q10-Br se požadovaný 2-fluor-5-fenyl-toluen ($S_1 = \text{atom fluoru}$) připraví z fenylboronové kyseliny a 2-fluor-5-bromtoluenu pomocí Suzukiho reakce analogickým způsobem jak při postupu A2. Viz. schéma A3.

20

Q4:

Příklad (Q4-OH), viz schéma A4

25 Dimethylací 3-fenyl-4-hydroxybenzoové kyseliny (připraví se podle US patentu 4873367) pomocí působení směsi methyljodid/t.butylalkoholát draselný se získá odpovídající methylester methoxybenzoové kyseliny, který se může redukovat lithiualuminium hydridem na sloučeninu Q4-OH.

30 Postup A4 (schéma A4)

Krok 1: 4,0 g (19 mmol) 3-fenyl-4-hydroxybenzoové kyseliny se rozpustí v 70 ml dimethylformamidu a přidá se 4,6 g (41 mmol) tetrabutylamoniu draselného a směs se míchá 30 minut. Potom se přidá 3,0 g (21 mmol) methyljodidu a reakční směs se míchá 14 hodin při teplotě místnosti, během této doby se přidá druhý ekvivalent methyljodidu. Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu a získá se zbytek, který se rozpustí v ethylacetátu. Tento roztok se třepá s 2N hydroxidem sodným. Organická vrstva se suší nad síranem sodným. Po odstranění sušidla a rozpouštědla se získá 3,65 g (16,0 mmol, 84 % hmotnostních) poměrně čistého methylesteru 3-fenyl-4-methoxybenzoové kyseliny. Ten se použije bez dalšího čištění pro redukci popsanou v postupu A5.

40

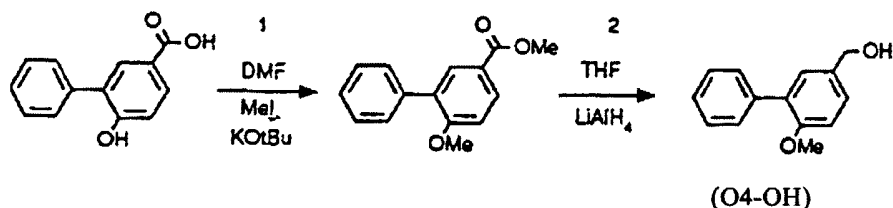


schéma A4

5

Postup A5 (schéma A5):

Krok 2: 0,68 g (18 mmol) lithiualuminiumhydridu se přidá k 20 ml suchého tetrahydrofuranu a směs se míchá v dusíkové atmosféře. Potom se ke směsi lithiualuminiumhydrid/tetrahydrofuran
 10 přikape 3,65 g (16,0 mmol) methylesteru 3-fenyl-4-methoxybenzoové kyseliny rozpuštěné 60 ml suchého tetrahydrofuranu. Míchání pokračuje 1 hodinu při teplotě místnosti. Reakční směs se ochladí (led/voda) a přidá se 0,7 ml vody smísené s tetrahydrofuranem a 1,4 ml 2N hydridu sodného. Směs se zahřívá 10 minut k varu, potom se filtruje a odstraní se soli. Soli se promyjí horkým tetrahydrofuranem a filtrát se spojí. Po odstranění rozpouštědla ve vakuu se získá 3,1 g
 15 (14,5 mmol, 90 % hmotnostních) poměrně čisté sloučeniny Q4-OH. Ta se použije bez dalšího čištění pro přípravu mesylátu Q4-OMs, který se použije v reakci uvedené ve schématu A1, které vede ke sloučenině A8.

20 Příklad 2

Postup B1 (schéma B1):

3,74 g (17,0 mmol) piperazinu I-H a 3,0 g (17,0 mmol) 2-fenylfenolu se rozpustí v 80 ml absolutního ethanolu. Za míchání se přidá 2,0 ml (24,0 mmol) 37% směsi formaldehydu ve vodě a míchání pokračuje 48 hodin. Potom se reakční směs zahustí ve vakuu a zbytek se čistí pomocí kolonové chromatografie (silikagel, eluent dichlormethan/petrolether 1/1). Nejprve se izoluje nezreagovaný podíl 2-fenylfenolu, za změny eluentu ze 100% dichlormethanu na směs dichlormethan/methanol 99/1, za získání 1,70g (4,2 mmol, 25 %) sloučeniny B1 jako volné báze.
 30 Teplota tání: 174 až 175 °C.

¹H-NMR (deuteriochloroform, δ): 2,65 (m, 8H), 3,83 (s; 2H), 4,27 (m, 4H); 6,48 (dd, J = 1,5 a J = 8 Hz, 1H), 6,59 (dd, J = 1,5 a J = 8 Hz, 1H), 6,76 (t, J = 8 Hz, 1H), 6,87 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7,05 (dd, J = 1,5 a J = 8 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 1,5 a J = 8 Hz, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,42 (t, J = 8 Hz, 2H), 7,61 (m, 2H), 11,4 (široký s; 1H).

35

Tabulka B

Sloučenina	piperazin	Q	Sůl	Teplota tání °C
B1	I	11	báze	174-175

40

Příklad 3

Postup C1 (schéma C1)

5 Krok 1: V dusíkové atmosféře se rozpustí 0,8 g (3,4 mmol) 3-(3-methoxyfenyl)benzoové kyseliny a 0,65 ml triethylaminu v 15 ml suchého tetrahydrofuranu ochlazeného na 0 °C a směs se míchá a přidá se 0,42 ml of *i*-ButO(CO)Cl. Po 30 minutách se k tomuto roztoku přidá 0,71 g (3,2 mmol) I-H rozpuštěné v 5 ml suchého tetrahydrofuranu. Reakční směs se nechá ohřát na teplotu místnosti a míchání pokračuje 16 hodin. Potom se reakční směs reaguje s 2N hydroxidem sodným, potom se dvoufázový systém extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se suší nad síranem hořečnatým. Po odstranění sušidla a odpaření rozpouštědla ve vakuu se zbytek čistí pomocí kolonové chromatografie (silikagel, eluent: ethylacetát/petrolether 1/1). Výtěžek 0,75 g (1,7 mmol, 52 % hmotnostních) odpovídajícího amidu.

15 Krok 2: 0,9 g lithiualuminiumhydridu se suspenduje v 20 ml suchého tetrahydrofuranu, tato suspenze se uvede k varu a přidá se 0,7 g (1,6 mmol) amidu (produkt kroku 1) rozpuštěného v 15 ml suchého tetrahydrofuranu. Var pokračuje 15 minut, potom se reakční směs ochladí (voda/led) a opatrně se přikape 0,9 g vody. Postupně se přidá 1,8 ml 2N hydroxidu sodného a 0,9 g vody, potom se reakční směs zahřeje znovu k varu na 20 minut. Po ochlazení na teplotu místnosti a filtraci zůstane zbytek, který se promyje ethylacetátem. Spojené filtráty se suší nad síranem hořečnatým. Po odstranění sušidla a odpaření rozpouštědla ve vakuu se získá zbytek, který se čistí pomocí kolonové chromatografie (silikagel, eluent: ethylacetát): Výtěžek: 0,57 g (1,4 mmol, 85 % hmotnostních) čisté volné báze C1. Ta se rozpustí v ethylacetátu a převede se na hydrochlorid přidáním 1 ekvivalentu 1N kyseliny chlorovodíkové v methanolu za získání 0,50 g čistého hydrochloridu sloučeniny C1. Teplota tání: 165 až 167 °C (za rozkladu).

30 ¹H-NMR (deuteriochloroform, δ): 3,24 (široký; 2H); 3,42–3,58 (multiplet, 4H), 3,64–3,84 (široký, 2H), 3,90 (s, 3H), 4,26 (m, 4H), 4,30 (s, 2H), 6,67 (široký d, J = 8 Hz, 2H), 6,79 (t, J = 8 Hz, 1H), 6,93 (m; 1H), 7,23 (m; 2H), 7,38 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,65 (široký d, J = 8 Hz, 1H), 7,69 (široký d, J = 8 Hz, 1H), 7,92 (široký s, 1H), 13,2 (široký, 1H).

Postup C2 (schéma C2)

Krok 1 a 2: Tyto reakce jsou analogické postupu C1, krokům 1 a 2 (schéma C1).

35 Krok 3: 1,1 g (2,4 mmol) esteru kyseliny octové se suspenduje v 150 ml ethanolu společně s 15 ml vody a potom se přidá 1,5 g (37,5 mmol) hydroxidu sodného. Reakční směs se míchá 16 hodin, potom se ethanol odpaří ve vakuu. Zbytek se zpracuje nasyceným roztokem chloridu amonného a extrahuje se dichlormethanem. Spojené organické vrstvy se promyjí nasyceným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a suší se síranem hořečnatým. Po odstranění sušidla a odpaření rozpouštědla ve vakuu se získá zbytek 0,97 g (2,3 mmol, 97 % hmotnostních), který obsahuje odpovídající čistý derivát fenolu.

45 Krok 4: 0,98 g (2,3 mmol) derivátu fenolu (získaného v kroku 3) se rozpustí v 15 ml acetonu, ke kterému se přidá 1,5 g práškového uhličitanu draselného. Za míchání se přidá 0,3 ml (CH₃)₂SO₄, potom se reakční směs zahřívá 2 hodiny k varu. Když reakční směs ochladne na teplotu místnosti, rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Ke zbytku se přidá 30 ml vody, potom se směs 45 minut vaří. Po ochlazení se reakční směs extrahuje dichlormethanem, organická vrstva se suší nad síranem hořečnatým. Po odstranění sušidla a odpaření rozpouštědla ve vakuu se získá 0,95 g (2,2 mmol, 96 % hmotnostních) odpovídajícího čistého O-methylovaného fenolického derivátu.

Sloučenina C4 se připraví podobným způsobem jak sloučenina C2.

V tabulce C jsou shrnuty sloučeniny C.

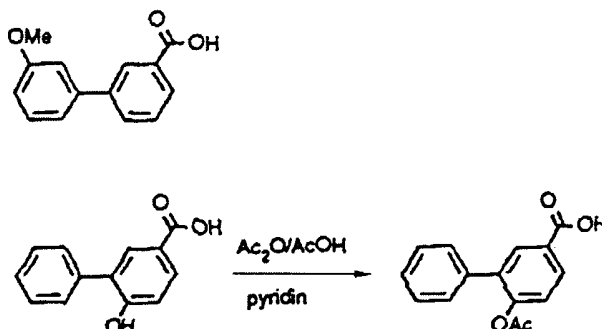
Tabulka C

d = rozklad

Sloučenina	piperazin	Q	Sůl	Teplota tání °C
C1	I	6	HCl	165-167 d
C2	I	12	báze	197-198
C3	I	4	HCl	>148 d
C4	XIV	12	HCl	255-257

5

Meziprodukty použité ve způsobu C



10

schéma C3

3-(3-Methoxy-fenyl)-benzoová kyselina (schéma C3) se připraví způsobem, který je podobný způsobu popsanému v W.G. Dauben a kol., J. Am., Chem. Soc., 75, (1953), 4969-73. 3-fenyl-4-acetoxybenzoová kyselina (schéma C3) se připraví z 3-fenyl-4-hydroxybenzoové kyseliny pomocí standardního postupu, viz. schéma C3. Tato sloučenina je popsána v US patentu 4873367.

15

20 Příklad 4

Postup D1 (schéma D1):

V dusíkové atmosféře se rozpustí 0,4 g (2,8 mmol) 4-bromfenolu v 5 ml toluenu. K tomuto roztoku se přidá 57,5 mg (0,084 mmol, 0,03 ekvivalentu) of Pd(PPh₃)₄, 2,8 ml 2N uhličitany sodného a 1,0 g (2,8 mmol) boronové kyseliny d1 (S₅ = atom vodíku) rozpuštěné v 5 ml horkého ethanolu. Vzniklá směs se energicky míchá 4 hodiny při 90 °C. Potom se reakční směs nechá ochladnout na teplotu místnosti, zředí se ethylacetát a trochou vody. Potom se extrahuje ethylacetátem, spojené vrstvy se promyjí solankou a suší se nad síranem hořečnatým. Po odstranění sušidla a odpaření rozpouštědla ve vakuu se získá 1,52 g zbytku, který se čistí pomocí kolonové chromatografie (silikagel, eluent: ethylacetát/petrolether 1/1). Získá se 0,53 g (1,3 mmol, 47 % hmotnostních čisté volné báze E22. Volná báze se převede na dihydrochlorid (krystalizace ze směsi ethylacetát/ether) za získání dihydrochloridu sloučeniny D22, teplota tání 222 až 227 °C.

35

¹H-NMR (perdeuterodimethylsulfoxid/deuteriochloroform 4/1, δ): 3,14-3,30 (široký m; 4H), 3,34-3,56 (široký m. 4H), 4,23 (m, 4H), 4,42 (d, J = 4 Hz, 2H), 6,46-6,58 (m, 2H), 6,73 (t, J = 8 Hz, 1H), 6,89 (m, 2H), 7,47 (t, J = 7 Hz 1H), 7,52-7,66 (m, 4H), 4H), 7,99 (t, J = 1 Hz, 1H), 9,40 (široký, OHN*H H₂O), 11,5 (široký, 1H).

Podle postupu popsaného výše se připraví následující sloučeniny (tabulka D).

5 Tabulka D

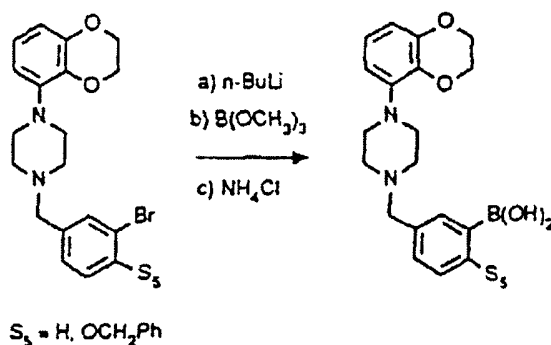
d = rozklad

Sloučenina	piperazin	Q	sůl	teplota tání °C
D1	I	9	HCl	185 d
D2	I	8	HCl	193 d
D3	I	16	báze	141-143
D4	I	17	báze	132-133
D5	I	18	HCl	178-180 d
D6	I	2	2HCl	199-201
D7	I	19	2HCl	188-190 d
D8	I	3	2HCl	228-230
D9	I	20	báze	177-178
D10	I	21	2HCl	208-212 d
D11	I	22	2HCl	218-222
D12	I	23	2HCl	216-219
D13	I	24	2HCl	> 192 d
D14	I	25	2HCl	> 230 d
D15	I	26	2HCl	> 200 d
D16	I	27	2HCl	215-217 d
D17	I	28	2HCl	185-191
D18	I	29	2HCl	208-212
D19	I	30	2HCl	sklo
D20	I	31	2HCl	> 200 d
D21	I	32	báze	124-125
D22	I	33	2HCl	222-227
D23	I	34	HCl	234-235

10

Meziprodukty použité ve způsobu D

15 Bromidy použité ve schématu D1 a D2 se snadno získají pomocí standardního postupu nebo jsou komerčně dostupné. Boronové kyseliny použité ve schématech D1 a D2 se snadno získají z odpovídajících bromidů (schéma D3), pro obecný postup viz. D. Janietz a kol., Synthesis, (1993), 33 a odkazy uvedené v této práci.



20

schéma D3

Použité bromidy (S_5 je atom vodíku, skupinu OCH_2Ph , schéma D3) se připraví analogickým způsobem podle postupu popsaného v postupu E3 (schéma 3).

25

Příklad 5

Postup E1 (schéma E1):

- 5,1 g (12,0 mmol) 1-[(2-methoxy-5-brom-fenyl)methyl]-4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)piperazin se rozpustí v 20 ml toluenu, ke kterému se přidá 12 ml 2N roztoku uhličitanu sodného ve vodě a 0,45 g (0,39 mmol, 0,03 ekvivalentu) Pd(PPh₃)₄. Potom se k tomuto roztoku přidá 1,46 g (12,0 mmol) fenylboronové kyseliny rozpuštěné v 3 ml horkého ethanolu. Reakční směs se energicky míchá při 85 °C. Po 4 hodinách se dvoufázová směs nechá ochladnout na teplotu místnosti a potom se oddělí organická (toluenová) vrstva. Vodná vrstva se extrahuje ethylacetátem. Spojená toluenová a ethylacetátová vrstva se promyje vodou a solankou, a potom se organická vrstva suší nad síranem sodným. Po odstranění sušidla a odpaření rozpouštědla ve vakuu se zbytek čistí pomocí kolonové chromatografie (silikagel, eluent ethylacetát/petrolether 1/2). Izolovaná čistá volná báze E2 se rozpustí ve směsi ethylacetát/ethanol 1/1 a roztok se reaguje s 1 ekvivalentem 1N kyseliny chlorovodíkové v ethanolu. Výtěžek: 1,43 g (3,2 mmol, 26 % hmotnostních) hydrochloridu E2, teplota tání 240 až 242 °C (za rozkladu).

¹H-NMR (perdeuterodimethylsulfoxid/deuteriochloroform 4/1, δ): 3,1–3,3 (m, 4H), 3,48 (m, 4H), 3,93 (s, 3H), 4,23 (m, 4H); 4,41 (d, J=5 Hz, 2H), 6,48 (dd, J=1 Hz, J=8 Hz, 1H), 6,55 (dd, J=1 Hz, J=8 Hz, 1H), 6,73 (t, J=8 Hz, 1H), 7,20 (d, J=9 Hz, 1H); 7,32 (m, 1H), 7,40 (t, J=8 Hz, 2H), 7,71 (m, 2H), 7,75 (dd, J=2 Hz, J=9 Hz, 1H), 8,04 (d, J=2 Hz, 1H), 11,1 (široký, 1H).

Postup E2 (schéma E2)

- 3,0g (5,9 mmol) O-benzylovou skupinou chráněná sloučenina E1 se rozpustí v 35 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové a potom se směs uvede k varu. Po 45 minutách se přidá dalších 30 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové a var pokračuje dalších 45 minut. Potom se reakční směs nechá ochladnout na teplotu místnosti a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Zbytek se zpracuje pomocí nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje se ethylacetátem. Organická vrstva se promyje solankou a suší se nad síranem hořečnatým. Po odstranění sušidla a odpaření rozpouštědla ve vakuu se zbytek čistí pomocí kolonové chromatografie na silikagelu (eluent: dichlormethan/methanol 95/5). Izoluje se volná báze E1 a převede se na hydrochlorid reakcí s 1N kyselinou chlorovodíkovou v ethanolu. Po rekrystalizaci ze směsi ethanol/voda se získá 1,45 g (3,2 mmol, 54 % hmotnostních) čistého hydrochloridu E1.

Sloučeniny uvedené výše jsou shrnuty v tabulce E.

Tabulka E

40

Sloučenina	piperazin	Q	Sůl	teplota tání °C
E1	I	13	HCl	> 190
E2	I	14	HCl	240-242
E3	XIV	15	HCl	271-273

Meziprodukty použité ve způsobu E

- 45 Bromidy použité pro Suzukiho reakci uvedenou ve schématu E1 se mohou připravit z fenylpiperazinů a požadovaných substituovaných 3-bromfenylmethyl-X meziproduktů, ve kterých X je atom chloru, atom bromu nebo skupinu OMs (viz. schéma E3).

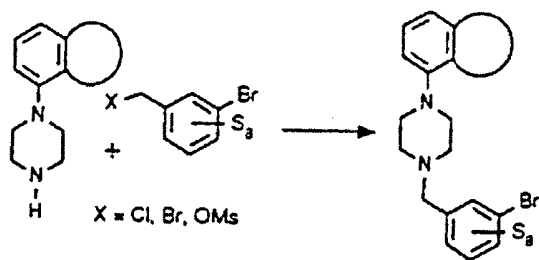


schéma E3

5 Postup E3 (schéma E3)

6,6 g (23,0 mmol) (2-methoxy-5-bromfenyl)methylbromidu a 5,4 g (21 mmol) hydrochloridu I-H se přidá k 80 ml acetonitrilu a potom se přidá 5,2 g (51,0 mmol) triethylaminu a malé množství jodidu draselného. Směs se míchá při teplotě varu 16 hodin. Potom se reakční směs
 10 filtruje a filtrát se zahustí ve vakuu. Zbytek se čistí pomocí kolonové chromatografie (silikagel, eluent: ethylacetát/petrolether 1/2), a získá se 5,1 g (12,2 mmol, 58 % hmotnostních) čistého 1-[(2-methoxy-5-bromfenyl)methyl]-4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)piperazinu.

Použité boronové kyseliny jsou snadno získatelné přes odpovídající bromidy, například obecný
 15 postup viz. D. Janietz a kol., Synthesis, (1993), 33 a odkazy zde uvedené.

Příprava meziprojektu XI-H podle schématu A.i:

Krok 1 (schéma A.i):

20 Do baňky se umístí 5,1 g (25 mmol) 1-(fenylmethyl)-hexahydro-5H-1,4-diazepin-5-onu (pro přípravu viz. Dickerman a kol., J. Org. Chem., 19, (1954), 1855-61) a 7,39 g (37,5 mmol) 7-brombenzofuranu společně s 3,45 g (25 mmol) suchého uhličitanu draselného a 0,48 g (2,5 mmol) jodidu měďného a směs se zahřívá 90 hodin na 120 °C a směs se míchá. Směs se
 25 nechá ochladnout na teplotu místnosti a potom se přidá 40 ml toluenu. Suspenze se filtruje přes křemelinu, zbytek se promyje horkým toluenem. Spojené filtráty se odpaří ve vakuu a získá se 12,4 g hnědého oleje. Olej se zředí dichlormethanem a postupně se promyje 2N hydroxidem sodným, nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vodou. Organická vrstva se suší nad síranem hořčnatým. Po odstranění sušidla a odpaření rozpouštědla ve vakuu se získá 11,7 g
 30 hnědého oleje. Zbytek se čistí pomocí kolonové chromatografie (silikagel, eluent: dichlormethan/methanol 98/2) a získá se 5,7 g (83 % hmotnostních požadovaného produktu).

Krok 2 (schéma A.i):

35 5,9 g (18,6 mmol) produktu kroku 1 rozpuštěného v 40 ml suchého tetrahydrofuranu se přikape ke směsi 2,14 g (55,8 mmol) lithiualuminiumhydridu v 100 ml diethyletheru a míchání pokračuje 3 hodiny. Potom se reakční směs postupně zpracuje 2,1 ml vody v tetrahydrofuranu, 4,2 ml 2n hydroxidu sodného a 2,4 ml vody. Míchání pokračuje 2 hodiny, potom se směs filtruje přes křemelinu, zbytek se promyje tetrahydrofuranem a dichlormethanem. Spojené filtráty se odpaří
 40 ve vakuu a získá se 5,4 g hnědého oleje. Olej se čistí pomocí kolonové chromatografie (silikagel, eluent: dichlormethan/methanol 98/2) a získá se 4,83 g (85 % hmotnostních) analoga diazepinu.

Krok 3 (schéma A.i):

45 4,83 g (15,8 mmol) produktu kroku 2 se za míchání rozpustí v 65 ml 1,2-dichlorethanu. V dusíkové atmosféře při 2 až 4 °C se k roztoku během 10 minut přikape 2,3 g (15,8 mmol) Cl(CO)O(CHCl)CH₃ („ACE-chloridu“) rozpuštěného v 25 ml 1,2-dichlorethanu. Potom se reakční směs 10 hodin zahřívá k varu. Potom se směs zahustí ve vakuu a získá se 5,1 g zbytku.

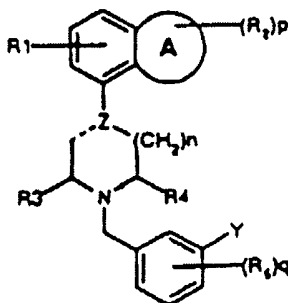
Ten se rozpustí v methanolu a získaný roztok se 16 hodin zahřívá k varu. Po ochlazení reakční směsi na teplotu místnosti se rozpouštědlo odpaří ve vakuu a získá se 4,2 g zbytku, který se čistí pomocí velmi rychlé kolonové chromatografie (silikagel, eluent: dichlormethan/methanol/-hydroxid amonný 92/7,5/0,5). Získá se 2,8 g (82 % hmotnostních) 1-(7-benzofuranyl)hexa-

Příprava XV-H, viz. schéma A.iii:

3,94 g (21,9 mmol) 7-nitro-2-benzoxazolinonu (připraveného jako minulá sloučenina podle Evropského patentu EP0189612 a odkazů v něm uvedených) se rozpustí v 40 ml dimethylsulfoxidu a potom se přidá 1,72 g 85% práškového hydroxidu draselného (26,2 mmol). Za míchání a chlazení vodou se během 10 minut přikape 3,72 g (26,2 mmol) methyljodidu rozpuštěného v 6 ml dimethylsulfoxidu. Míchání pokračuje 16 hodin při teplotě místnosti a během této doby se přidá další množství (0,5 g) methyljodidu). Po proběhnutí reakce se reakční směs zředí vodou a extrahuje se dichlormethanem. Spojené organické vrstvy se postupně promyjí vodou a solankou a organická vrstva se suší nad síranem hořečnatým. Po odstranění sušidla a odpaření rozpouštědla ve vakuu se získá 1,4 g pevného zbytku. Po velmi rychlé kolonové chromatografii (silikagel, eluent: dichlormethan) se získá 3,6 g (85 % hmotnostních) čistého 3-methyl-7-nitro-2-benzoxazolinonu.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Piperazinová nebo piperidinová sloučenina obecného vzorce a



ve kterém

A znamená heterocyklickou skupinu obsahující 5 až 7 kruhových atomů zahrnujících 1 až 3 heteroatomy zvolené z množiny zahrnující atom kyslíku, atom dusíku a atom síry,

R₁ znamená atom vodíku nebo atom fluoru,

R₂ znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, alkoxykupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy nebo oxoskupinu a p znamená 0, 1 nebo 2,

Z znamená atom uhlíku nebo atom dusíku a přerušovaná čára znamená jednoduchou vazbu v případě, že Z znamená atom dusíku, a jednoduchou nebo dvojnou vazbu v případě, že Z znamená atom uhlíku,

R₃ a R₄ nezávisle jeden na druhém znamenají atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy,

n znamená 1 nebo 2,

R₅ znamená atom halogenu, hydroxylovou skupinu, alkoxykupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy a q znamená 0, 1, 2 nebo 3,

5

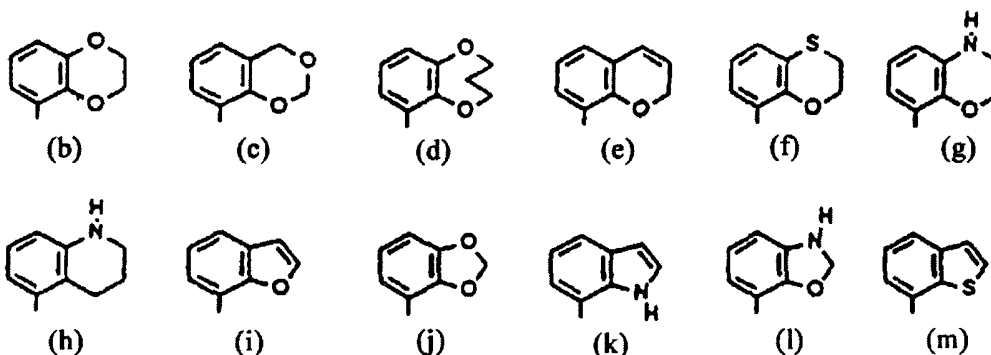
Y znamená fenylovou skupinu, furanylovou skupinu nebo thienylovou skupinu, přičemž tyto skupiny mohou být substituovány 1 až 3 substituenty zvolenými z množiny zahrnující hydroxylovou skupinu, atom halogenu, alkoxykupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, kyanoskupinu, aminokarbonylovou skupinu, monoalkylaminokarbonylovou skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy nebo dialkylaminokarbonylovou skupinu, ve které každý alkylový zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy,

10

a její soli.

15

2. Piperazinová nebo piperidinová sloučenina podle nároku 1 obecného vzorce a, ve kterém A společně s fenylovou skupinou znamenají některou ze skupin obecného vzorce b až m



20

a R₁ až R₅, Y, Z, p a q mají významy uvedené v nároku 1 a n znamená 1, a její soli.

3. Piperazinová nebo piperidinová sloučenina podle nároku 2 obecného vzorce a, ve kterém A společně s fenylovou skupinou znamená skupinu obecného vzorce b nebo skupinu obecného vzorce 1, která je substituována na heterocyklickém kruhu oxoskupinou, Y je fenylová skupina, která může být substituována způsobem uvedeným v nároku 1 a Z je atom dusíku, a její soli.

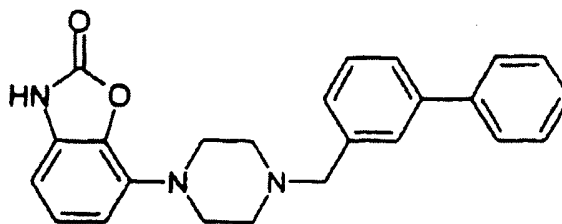
25

4. Piperazinová nebo piperidinová sloučenina podle nároku 3 obecného vzorce a, ve kterém R₃ a R₄ znamenají atom vodíku, R₅ znamená hydroxylovou skupinu, methoxykupinu nebo atom halogenu, q znamená 0, 1, 2 nebo 3 a Y má význam uvedený v nároku 3, a její soli.

30

5. Piperazinová nebo piperidinová sloučenina podle nároku 4 obecného vzorce a, ve kterém A společně s fenylovou skupinou znamená skupinu obecného vzorce 1, která je substituována na heterocyklickém kruhu oxoskupinou, R₁ znamená atom vodíku, q znamená 0 a Y znamená fenylovou skupinu, přičemž tato sloučenina má vzorec

35

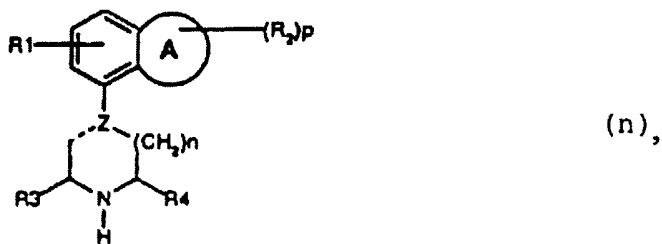


a její soli.

6. Způsob přípravy piperazinové nebo piperidinové sloučeniny obecného vzorce a podle nároku 1, vyznačený tím, že se

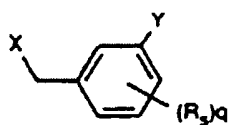
a) uvede v reakci sloučenina obecného vzorce n

5



ve kterém A, R₁ až R₄, Z, n a p mají významy uvedené v nároku 1, se sloučeninou obecného vzorce

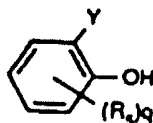
10



ve kterém R₅, Y a q mají významy uvedené v nároku 1 a X znamená odlučitelnou skupinu, nebo se

15

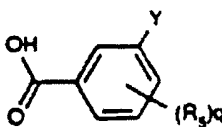
b) uvede v reakci sloučenina obecného vzorce n, ve kterém A, R₁ až R₄, Z, n a p mají významy uvedené v nároku 1, se sloučeninou obecného vzorce



20

ve kterém R₅, Y a q mají významy uvedené v nároku 1, a s formaldehydem, nebo se

c) uvede v reakci sloučenina obecného vzorce n, ve kterém A, R₁ až R₄, Z, n a p mají významy uvedené v nároku 1, se sloučeninou obecného vzorce

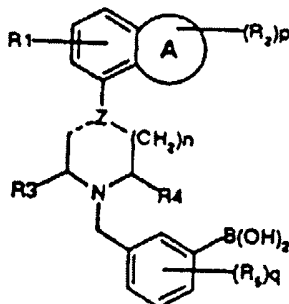


25

ve kterém R₅, Y a q mají významy uvedené v nároku 1, načež se zredukuje přítomná ketoskupina, nebo se

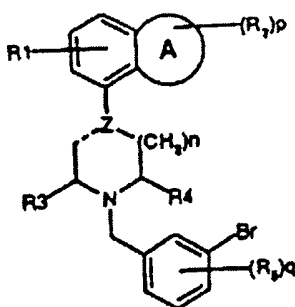
d) uvede v reakci sloučenina obecného vzorce

30



ve kterém A, R₁ až R₅, Z, n, p a q mají významy uvedené v nároku 1, se sloučeninou obecného vzorce Y–Br, ve kterém Y má význam uvedený v nároku 1, nebo se

- 5 e) uvede v reakci sloučenina obecného vzorce



- 10 ve kterém A, R₁ až R₅, Z, n, p a q mají významy uvedené v nároku 1, se sloučeninou obecného vzorce B(OH)₂–Y, ve kterém Y má význam uvedený v nároku 1.

7. Farmaceutický prostředek, **v y z n a ě n ý t í m**, že obsahuje alespoň jednu piperazinovou nebo piperidinovou sloučeninu obecného vzorce a podle některého z nároků 1 až 5 nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl jako účinnou složku.
- 15 8. Piperazinová nebo piperidinová sloučenina obecného vzorce a podle některého z nároků 1 až 5 nebo její farmaceuticky přijatelná sůl pro použití v medicíně.
9. Použití piperazinové nebo piperidinové sloučeniny obecného vzorce a podle některého z
- 20 nároků 1 až 5 nebo její farmaceuticky přijatelné soli pro přípravu léčiva pro léčení poruch centrální nervové soustavy.
10. Použití podle nároku 9, při kterém je poruchou centrální nervové soustavy Parkinsonova choroba, agresivita, stav úzkosti, autismus, závrať, deprese, porucha poznávání nebo paměti,
- 25 schizofrenie a další psychotické poruchy.
11. Použití piperazinové nebo piperidinové sloučeniny obecného vzorce a podle některého z nároků 1 až 5 nebo její farmaceuticky přijatelné soli pro přípravu léčiva pro léčení schizofrenie.

30

Konec dokumentu

35