



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **41927** (13) **C2**

(51) **7 C07D401/06, C07D403/06, C07D413/06, C07D417/06, A61K31/445, A61K31/55**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) ПОХІДНІ БЕНЗИЛПІПЕРИДИНУ, СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ ТА СПОСІБ ЇЇ ОДЕРЖАННЯ

(21) 95104699

(22) 26 10 1995

(24) 15 10 2001

(31) P 44 38 810 1, 19526269 7

(32) 31 10 1994, 19 07 1995

(33) DE, DE

(46) 15 10 2001, Бюл. № 9, 2001 р

(72) Брюхер Хельмут, DE, Готтшліх Рудольф, DE, Лайброк Йоахім, DE, Шварц Гаррі, DE

(73) МЕРК ПАТЕНТ ГМБХ, DE

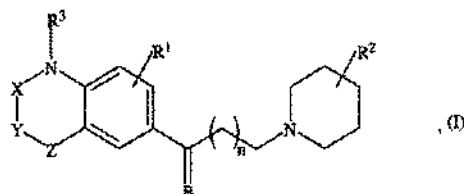
(56) EP-A-0351282

US-A-4455422

PATENT ABSTRACTS JAPAN vol 006 no 239 (C-137), 26 11 1982 & JP-A-57 142972, 3 09 1982

CHEMICAL ABSTRACTS, vol 118, no 23 1993 Columbus, Ohio, US, abstract no 233858f

(57) 1 Производные бензилпиперидина формулы (I)



где R¹ обозначает H, галоген или нитрогруппу, R² обозначает незамещенную или замещенную галогеном в ароматическом кольце бензильную группу в 2, 3 или 4-положении пиперидинового кольца, при условии, что R² не обозначает 4-бензил, когда X обозначает -CO-, Y и Z обозначают -CH₂- и R¹ = H,

R³ обозначает H или A,

X обозначает -CO- или -SO₂-,

Y обозначает -CH₂-, -NH-, -O-, -S- или также -CO-, когда X = -CO- и Z = -NH-, -NA-,

Z обозначает -CH₂-, -C(A)₂-, -CH₂CH₂-, -CH=CH-, -CO-, -NH-, -NA-, -O- или связь,

причем один из остатков X, Y и Z может обозначать -O-, -S- или -NH-, однако, X-Y, соответственно, Y-Z не обозначает -O-O-, -S-S-, -NH-O-,

-O-NH-, -NH-NH-, -O-S-, -S-O-,

A обозначает алкил с 1-6 C-атомами,

B обозначает O, H + OH,

галоген обозначает F, Cl, Br или J,

и "n" обозначает 0, 1, 2, а также их соли

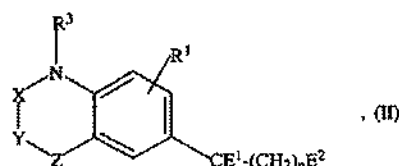
2 Производные бензилпиперидина формулы (I) по п. 1, представляющие собой

а) 1,2,3,4-тетрагидро-6-[1-гидрокси-2-(3-бензилпиперидино)этил]хинолин-2-он, его диастереомеры и энантиомеры, а также соли этих соединений,

б) 5-[3-(4-бензилпиперидино)-1-гидроксипропил]-2,3-дигидро-2-оксо-1H-бензимидазол,

в) 5-[3-[4-(4-фторбензил)пиперидино]-1-оксипропил]-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-2-он

3 Способ получения производных бензилпиперидина формулы (I) по п. 1, а также их солей, отличающийся тем, что соединение формулы (II)

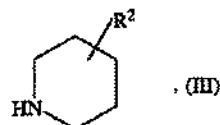


где E¹ обозначает O или H + OH,

E² обозначает Cl, Br, J или реакционноспособную, этерифицированную до сложноэфирной OH-группы, или

E¹ и E² вместе также могут обозначать O-атом, и R¹, R³, X, Y, Z и "n" имеют указанные значения,

вводят во взаимодействие с соединением формулы (III)



где R² имеет указанное значение

и/или соответствующее формуле (I) соединение, которое, однако, вместо одного или нескольких атомов водорода содержит одну или несколько восстанавливаемых групп и/или одну или несколько дополнительных связей, обрабатывают восстановителем,

и/или

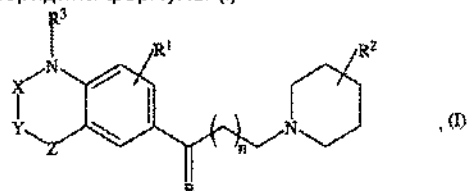
полученное основание формулы (I) путем обработки кислотой превращают в одну из его солей присоединения кислот

4 Способ получения фармацевтических композиций, отличающийся тем, что соединение формулы (I) по п. 1 и/или одну из его физиологически приемлемых солей, вместе по меньшей мере с одним твердым, жидким или полужидким носителем и/или вспомогательным веществом, доводят до пригодной дозировочной формы

5. Фармацевтическая композиция, отличающаяся тем, что она в качестве активного вещества содержит по меньшей мере одно соединение общей

формулы (I) по п. 1 и/или одну из его физиологически приемлемых солей в эффективном количестве

Изобретение относится к производным бензилпиперидина формулы (I)



где R¹ обозначает H, Гал или нитро-группу,

R² обозначает незамещенную или замещенную галогеном в ароматическом кольце бензильную группу в положении 2,3 или 4 пиперидинового кольца, с тем условием, что R² не обозначает бензил, когда

X обозначает -CO-, Y и Z обозначают -CH₂- и R¹ обозначает H,

R³ обозначает H или A,

X обозначает -CO- или -SO₂-,

Y обозначает -CH₂-, -RH-, -O-, -S- или также -CO-, когда X обозначает -CO- и Z обозначает -NH-, -NA-,

Z обозначает -CH₂-, -C(A)₂-, -CH₂CH₂-, -CH=CH-, -CO-

-NH-, -NA-, -O-, или связь,

причем один из остатков X, Y и Z может обозначать -O-

-O- или -NH-, однако, X-Y, соответственно

Y-Z, не представляет собой -O-O-, -S-S-, -NH-O-, -O-NH-, -NH-NH-, -O-S-, -S-O-,

A обозначает алкил с 1-6 C-атомами,

B обозначает O, H +OE,

Гал обозначает F, Cl, Br или Y, и

n обозначает 0,1,2, а также к их солям

В основу изобретения положена задача получения новых соединений с ценными свойствами, в особенности таких, которые можно применять для приготовления лекарственных средств

Найдено, что соединения формулы (I) и их физиологически приемлемые соли обладают ценными фармакологическими свойствами. Они обладают высоким сродством к местам связывания рецепторов аминокислот, в особенности к месту связывания глицина, полиамина и/или NMDA HMDA-рецептора (HMDA=N-метил-D-аспарат). Соединения поэтому пригодны для лечения нейродегенеративных заболеваний, включая цереброваскулярные заболевания. Новые биологически активные вещества также можно применять в качестве анальгетических средств или анксиолитических средств, также, как для лечения эпилепсии, шизофрении, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, соответственно, болезни Huntington, церебральной ишемии или инфаркта. Далее, они пригодны для лечения психозов, обусловленных чрезмерно повышенным уровнем аминокислот.

Тест на /3-H/-CGP-39653 - связывание для места связывания глутамата NMDA-рецептора

можно осуществлять, например, по методу M A Stiles и др., описанному в Eur J Pharmacol, 192, 19-24 (1991). Тест в отношении места связывания глицина NMDA-рецептора осуществляется по методу M B Baron и др., описанному в Eur J Pharmacol, 206, 149-154 (1991). Высвобождение аминокислот in vitro может быть доказано по методу D Lobner и P Lipton (Neurosci Lett 117, 169-174 (1990)). Действие против болезни Паркинсона, т.е. потенцирование индуцированного L-DOPA контралатерального вращения в случае гемипаркинсоновых крыс, может быть доказано по методу U Ungerstloft и G W Arbuthnott, Brain Res, 24, 485 (1970).

Соединения особенно пригодны для лечения или профилактики инсультов, а также для защиты или для лечения отеков мозга и состояний недостаточной иннервации центральной нервной системы, прежде всего гипоксии или аноксии.

Указанные действия, кроме того, могут быть доказаны или дополнительно проверены по методам, которые описаны в следующих литературных источниках: J W Me Donald, F S Silversli и M V Johnston, Eur J Pharmacol 140, 359 (1987); R Gill, A C Foster и G N Woodruff, J Neurosci, 7, 3343 (1987); S M Rothmann, J H Thurston, R E Hauhart, G D Clark и J S Soloman, Neurosci 21, 73 (1987), или M P Goldberg, P-C Pham и D W Choi, Neurosci, Lett 80, 11 (1987).

Соединения поэтому можно применять в качестве биологически активных веществ лекарственных средств в медицине и ветеринарии. Далее они пригодны в качестве промежуточных продуктов для получения других соединений с ценными свойствами.

Предметом изобретения являются соединения формулы (I), а также их соли.

Группа A обозначает алкил с 1,2,3,4,5 или 6 C-атомами, в частности метил или этил, однако, также пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил.

Группа Гал обозначает предпочтительно Cl, далее, предпочтительно F.

Остаток R¹ предпочтительно обозначает H или Cl.

Остаток R² представляет собой предпочтительно незамещенный бензил, далее, предпочтительно 2-, 3- или 4-фторбензил,

далее, 2-, 3- или 4-хлорбензил, 2-, 3- или 4-бромбензил,

2, 3 или 4-иодбензил.

Остаток X предпочтительно представляет собой -CO-

Остаток Y предпочтительно обозначает -NH-, далее, предпочтительно обозначает -CH₂- или -O-

Остаток Z предпочтительно обозначает связь, далее, предпочтительно обозначает -CH₂-, -C(CH₃)₂- или -O-

Соответственно этому, группа -X-Y-Z - предпочтительно обозначает -CO-NH-, далее, предпочтительно обозначает -CO-CH₂-CH₂-, -CO-CH₂-C(CH₃)₂-, -CO-CH₂-O-, -CO-O-CH₂-, -CO-RH-CH₂- или -CO-O-, а также -CO-S- или -CO-CH₂-

Соответственно этому предметом изобретения являются, в частности, те соединения формулы (I), в которых по меньшей мере один из указанных остатков имеет одно из вышеуказанных предпочтительных значений. Некоторые предпочтительные группы соединений могут быть выражены нижеследующими формулами (Ia) -(Ih), которые соответствуют формуле (I) и где подробнее не охарактеризованные остатки имеют указанное в случае формулы (I) значение, где, однако

в Ia R¹ обозначает водород,

в Ib R¹ обозначает H или Cl,

в Ic -X-Y-Z- обозначает -CO-NH-, -CO-CH₂-CH₂-, -CO-CH₂-

-C(CH₃)₂-, -CO-CH₂-O-, -CO-O-CH₂-, -CO-NH-CH- или

-CO-O-, а также -CO-S- или -CO-CH₂-,

в Id -X-Y-Z- обозначает -CO-NH-, -CO-CH₂-CH₂- или

-CO-CH₂-C(CH₃)₂-,

в Ie -X-Y-Z- обозначает -CO-NH- или -CO-CH₂-CH₂-,

в If R¹ обозначает H или Cl и -X-Y-Z- обозначает

-CO-NH-, -CO-CH₂-CH₂- или -CO-CH₂-C(CH₃)₂-,

в Ig R¹ обозначает H или Cl и

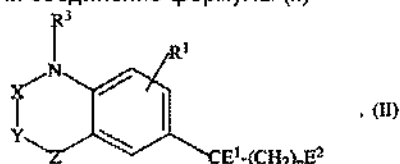
-X-Y-Z- обозначает -CO-NH- или -CO-CH₂-CH₂-,

в Ih R¹ обозначает H и -X-Y-Z- обозначает -CO-NH-

Далее, предпочтительны соединения формул (I'), а также (Ia')-(Ih'), которые соответствуют формулам (I), соответственно, (Ia)-(Ih), где, однако, R² обозначает незамещенную бензильную группу

Предметом изобретения, далее, является способ получения производных бензилпиперидина вышеуказанной формулы (I), а также их солей, отличающийся тем, что обычно соответствующее формуле (1) соединение, которое, однако, вместо одного или нескольких атомов водорода содержит одну или несколько восстанавливаемых групп и/или одну или несколько дополнительных связей, обрабатывают восстановителем,

или соединение формулы (II)



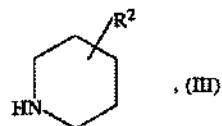
где E¹ обозначает O или H + OH,

E² обозначает Cl, Br, Y или реакционноспособную, этерифицированную до сложноэфирной OH-группу, или

E¹ и E² вместе также могут обозначать O-атом, и

R¹, R³, X, Y, Z и n имеют указанные значения,

вводят во взаимодействие с соединением формулы (III)



где R² имеет указанное значение,

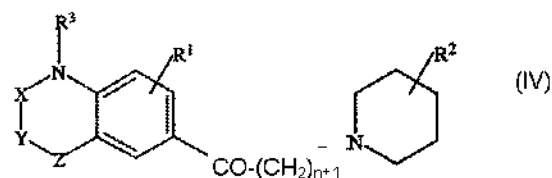
и/или полученное основание формулы (I) путем обработки с помощью кислоты превращают в одну из его солей присоединения кислот

Соединения формулы (I), как правило, получают по само по себе известным способам, которые описаны в литературе (например, в стандартных работах, как Губен-Вейл, Методы органической химии, изд. Georg Thieme, Штутгарт, или G J March etd. Org. Chem., 3-е изд., J Wiley and Sons (1985)), а именно при реакционных условиях, которые известны и пригодны для указанных взаимодействий. При этом также можно использовать само по себе известные, здесь подробнее не упомянутые варианты.

Исходные вещества, как правило, известны или их можно получать по аналогии с известными веществами по само по себе известным способам. В желательном случае их также можно получать in situ, таким образом, что их не выделяют из реакционной смеси, а тотчас вводят во взаимодействие далее до получения соединений формулы (I).

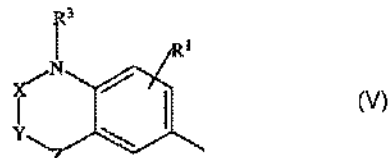
С другой стороны, реакцию можно осуществлять ступенчато, причем можно выделять другие промежуточные продукты.

Отдельные варианты способа ниже поясняются подробнее. Соединения формулы (I), в которых B = H + OH, получают предпочтительно путем восстановления соответствующих форм-продуктов, которые содержат восстанавливаемые группы и/или дополнительные связи. Предпочтительно их получают из соответствующих кетонов формулы (IV)



где R¹, R², R³, X, Y, Z и n имеют указанные в формуле (I) значения

Их и определяемые формулой (I) кетоны получают, например, путем ацилирования по Фриделю-Крафту как правило известных соединений формулы (V)



с помощью соответствующих, хлорированных на конце хлоран-гидридов алкилкарбоновых кислот, в особенности с помощью хлорацетилхлорида, 1-хлор-пропионилхлорида или с помощью 1-хлор-бутирилхлорида и последующей реакции с 2-, 3- или 4-R²-пиперидином формулы (III)

В качестве восстановителей предпочтительно пригодны каталитически возбужденный или

атомарный водород, а также комплексные гидриды металлов, например, (щелочной металл)-алюминий-гидриды или (щелочной металл)-бор-гидриды

В качестве катализаторов при каталитических гидрированиях предпочтительно принимают во внимание катализаторы на основе благородных металлов, как платина или палладий, которые могут находиться на носителе, как уголь, далее, металлы Ренея, как никель Ренея, или оксид хрома с медью. Гидрирование целесообразно осуществлять при давлениях 0-200 бар и при температурах 0-150°C, прежде всего при 15-100°C

В качестве растворителей пригодны, например, спирты, как метанол, этанол или изопропанол, простые эфиры, как тетрагидрофуран (ТГФ) или метил-трет-бутиловый простой эфир, сложные эфиры, как этилацетат, амиды, как диметилформамид (ДМФ), сульфоксиды, как диметилсульфоксид (ДМСО)

Предпочтительно, восстановление кетонов формулы (IV) с помощью комплексного гидрида металла, в особенности NaBH_4 . Восстановление проводят целесообразно в спирте, как метанол, при температурах 0-30°C, предпочтительно при 5-15°C. В случае труднорастворимых исходных веществ рекомендуется добавка другого растворителя, как ТГФ. Восстановитель целесообразно использовать в большом избытке, например, в молярном соотношении 1:1

При восстановлении кетонов формулы (IV) как правило образуется смесь обоих эпимерных гидроксисоединений. Если применяют хиральный восстановитель, например, (+) - или (-) - β -хлордиизопинокамфенилборан, то можно получать также предпочтительно или исключительно один из эпимеров. К тому же самому приходят путем восстановлений с помощью пригодных для этой цели микроорганизмов, в особенности таковых семейств *Candida* или *Rhodotorula* например, *Rhodotorula mucilaginosa*

Соединения формулы (I), в которых $\text{B} = \text{H} + \text{OH}$, далее, получают путем взаимодействия галогидринов или эпоксидов формулы (II) с 2-, 3- или 4- R^1 -пиперидинами формулы (III)

Исходные вещества формулы (II) получают, например, путем указанного ацилирования по Фриделю-Крафту соединений формулы (IV) и в случае необходимости последующего восстановления, а также если желательно, отщепления HCl при образовании эпоксида

Соединения формулы (III), как правило, известны и имеются в продаже

Взаимодействие соединения формулы (II) с соединением формулы (III) целесообразно осуществлять в присутствии или в отсутствии одного из указанных растворителей, в присутствии или в отсутствие конденсирующего средства, например, основания, при температурах от -20°C до 200°C, предпочтительно при 0-100°C. В качестве оснований пригодны, например, гидроксиды щелочных металлов, как NaOH или KOH , карбонаты щелочных металлов, как Na_2CO_3 или K_2CO_3 , третичные амины, как триэтиламин или пиридин. В качестве растворителя особенно предпочтителен этанол, в качестве основания - триэтиламин

Основание формулы (I) с помощью кислоты можно переводить в соответствующую соль присоединения кислоты. Для этого превращения принимают во внимание кислоты, которые дают физиологически приемлемые соли. Так, можно применять неорганические кислоты, например, серную кислоту, азотную кислоту, галогенводородные кислоты, как соляная кислота или бром-водородная кислота, фосфорные кислоты, как ортофосфорная кислота, сульфаминовую кислоту, далее, органические кислоты, в особенности алифатические, алициклические, ароматические, ароматические или гетероциклические одно- или многоосновные карбоновые, сульфоновые или серные кислоты, например, как муравьиная кислота, уксусная кислота, пропионовая кислота, пивалиновая кислота, диэтилуксусная кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, пимелиновая кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, молочная кислота, винная кислота, яблочная кислота, бензойная кислота, салициловая кислота, 2- или 3-фенил-пропионовая кислота, лимонная кислота, глюконовая кислота, аскорбиновая кислота, никотиновая кислота, изоникотиновая кислота, метан- или этансульфокислота, этандиосульфокислота, 2-гидрокси-этансульфокислота, бензолсульфокислота, *p*-толуолсульфокислота, нафталинмоно- и дисульфокислоты, лаурилсерная кислота. Соли с физиологически неприемлемыми кислотами, например, пикраты, можно применять для очистки соединений формулы (I)

Свободные основания формулы (I), если желательно, можно высвобождать из их солей путем обработки сильными основаниями, как гидроксид натрия или калия, карбонат натрия или калия

Соединения формулы (I) обладают по меньшей мере двумя асимметрическими центрами, когда $\text{R}^2 = 2$ - или 3-бензил и $\text{B} = \text{H} + \text{OH}$. Поэтому при их получении они образуются в виде смеси рацематов или, если применяют оптически активные исходные вещества, также в оптически активной форме. Из смесей рацематов можно выделять отдельные рацематы, например, путем перекристаллизации из инертных растворителей, в чистой форме. Полученные рацематы, если желательно, по само по себе известным методам, механически или химически, можно разделять на их энантиомеры. Предпочтительно, из рацемата за счет взаимодействия с оптически активным разделяющим средством образуются диастереомеры. В качестве разделяющих средств пригодны, например, оптически активные кислоты, как D- или L- формы винной кислоты, дибензоилвинной кислоты, диацетилвинной кислоты, камфорсульфокислот, миндальной кислоты, яблочной кислоты или молочной кислоты. Различные формы диастереомеров само по себе известным образом, например, путем фракционной кристаллизации, можно разделять, и оптически активные соединения формулы (I) само по себе известным образом можно высвобождать из диастереомеров

Предметом изобретения далее является применение соединений формулы (I) и их физиологически приемлемых солей для приготовления фармацевтических композиций, в особенности нехимическим путем. При этом их вместе по меньшей мере с одним твердым, жидким и/или по-

лужидким носителем или вспомогательным веществом и в случае необходимости в комбинации с одним или несколькими другими биологически активными веществами можно доводить до пригодной дозировочной формы

Предметом изобретения далее являются фармацевтические композиции, содержащие по крайней мере одно соединение формулы (I) и/или одну из его физиологически приемлемых солей

Эти композиции можно применять в качестве лекарственных средств в медицине человека или ветеринарии. В качестве носителей принимают во внимание органические или неорганические вещества, которые пригодны для кишечного (например, орального), парентерального или топического введения и не реагируют с новыми соединениями, например, воду, растительные масла, бензиловые спирты, алкиленгликоли, полиэтиленгликоли, триацетат глицерина, желатину, углеводы, как лактоза или крахмал, стеарат магния, тальк, вазелин. Для орального применения служат в особенности таблетки, пилюли, драже, капсулы, порошки, грануляты, сиропы, соки или капли, для кишечного применения - свечи, для парентерального применения - растворы, предпочтительно масляные или водные растворы, далее суспензии, эмульсии или имплантаты, для топического применения служат мази, кремы или пудры. Новые соединения можно также лиофилизировать и полученные лиофилизаты можно применять, например, для приготовления препаратов для инъекций. Указанные композиции могут быть стерилизованы и/или могут содержать вспомогательные вещества, как вещества, придающие скольз-кость, консерванты, стабилизаторы и/или смачиватели, эмульгаторы, соли для влияния на осмотическое давление, буферные вещества, красители, вкусовые вещества и/или ароматизирующие вещества. Если желательно, они могут содержать также одно или несколько других биологически активных веществ, например, один или несколько витаминов.

Соединения формулы (I) и их физиологически приемлемые соли можно применять при борьбе с заболеваниями, в особенности болевыми состояниями, однако также для сведения к минимуму последующих повреждений после ишемии. Соединения особенно пригодны для лечения нейродегенеративных заболеваний, соответственно, заболеваний, которые вызываются нарушенной функцией в месте связывания глицина, полиамина или глутамата NMDA-рецептора.

При этом предлагаемые согласно изобретению вещества, как правило, вводят предпочтительно в дозировках примерно 1-500 мг, в особенности 5-100 мг, на дозировочную единицу. Суточная доза предпочтительно составляет примерно 0,02-10 мг/кг веса тела. Специальная доза для каждого определенного пациента, однако, зависит от самых различных факторов, например, от эффективности используемого специального соединения, от возраста, веса тела, общего состояния здоровья, пола, от стоимости, момента и пути введения, от скорости выделения, комбинации лекарственных средств и тяжести соответствующего заболевания, которое имеет значение для терапии. Предпочтительно оральное введение.

В вышеприведенном и нижеследующем тексте все температуры указаны в °C. Данные в процентах означают массовые проценты. Обозначения S и R относятся к хиральному C-атому в пиперидиновом кольце, если не указано ничего другого.

В нижеследующих примерах выражение "обычная обработка" обозначает если желательно, добавляют воду или разбавленный раствор гидроксида натрия, экстрагируют дихлорметаном, разделяют, органическую фазу сушат над сульфатом натрия, отфильтровывают, выпаривают и очищают путем хроматографии на силикагеле и/или путем кристаллизации $1\alpha/\alpha = 1\alpha/\alpha^0$ при $c = 1$, в ДМСО.

Пример 1.

Раствор 36,2 г 1,2,3,4-тетрагидро-6-(2-(3-бензил-пиперидино)-1-оксо-этил)-хинолин-2-она ("A"), рацемат, получают путем взаимодействия 1,2,3,4-тетрагидро-хинолин-2-она с хлор-ацетилхлорид $1\alpha/\alpha/\alpha$ ДМФ с получением 6-хлорацетил-1,2,3,4-тетрагидро-хинолин-2-она ("B") и последующего взаимодействия с (рацемическим) 3-бензил-пиперидином в этаноле в присутствии триэтиламина) в 725 мл метанола смешивают с 3,8 г NaBH_4 и затем перемешивают 2 часа при 10°C. Обрабатывают как обычно (раствор гидроксида натрия/дихлорметан) и получают 6-(2-(3-бензил-пиперидино)-1-гидрокси-этил)-1,2,3,4-тетрагидро-хинолин-2-он, рацемат ("C").

Аналогичным образом, с помощью NaBH_4 , из (S)-"A" (т.пл. 155-157°C, $1\alpha/\alpha = +18,8^\circ$, получают из "B" и 3S-бензилпиперидина) получают (S) - "C", гидрохлорид, т.пл. = 209-211°C, $1\alpha/\alpha = +30,4^\circ$,

из (R)-"A" (получают из "B" и 3R - бензил-пиперидина) получают (R) - "C", т.пл. 136-138°C, гидрохлорид, т.пл. 209-211°C,

$1\alpha/\alpha = -37,5^\circ$,

из 1,2,3,4-тетрагидро-6-(2-(2-бензилпиперидино)-1-оксо-этил)-хинолин-2-она ("D"), рацемат, получают путем взаимодействия "B" с 2-бензилпиперидином) получают 6-(2-(2-бензилпиперидино)-1-гидрокси-этил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-2-он, рацемат ("E"),

из (S*) - "D" (получают из "B" и 2S*-бензил-пиперидина) получают (S*)- "E", смола,

из (R*)-"D" (получают из "B" и 2R* -бензил-пиперидина) получают (R*)-"E", смола,

из 7-(2-(3-бензил-пиперидино)-1-оксо-этил)-2,3-дигидро-1,4-бензоксазин-3-она ("F"), получают путем взаимодействия 2,3-дигидро-1,4-бензоксазин-3-она с хлорацетилхлоридом с получением 7-хлорацетил-2,3-дигидро-4Н-1,4-бензоксазин-3-она ("C"), затем путем взаимодействия с 3-бензил-пиперидином) получают 7-2-(3-бензилпиперидино)-1-гидрокси-этил/-2,3-дигидро-4Н-1,4-бензоксазин-3-он, рацемат ("H"),

из (S) - "F" (получают из "C" и 3S-бензил-пиперидина) получают (S) - "H", гидрохлорид, аморфный, разложение при 130°C, $1\alpha/\alpha = +25,0^\circ$,

из (R) - "F" (получают из "C" и 3R -бензил-пиперидина) получают (R) - "H", гидрохлорид, аморфный, разложение при 117°C / $\alpha/\alpha = -24,5^\circ$,

из 7-2-(2-бензил-пиперидино)-1-оксо-этил/-2,3-дигидро-4Н-1,4-бензоксазин-3-она ("I"), рацемат, получают путем взаимодействия "G" с 2-

бензил-пиперидином) получают 7-/2-(2-бензил-пиперидино)-1-гидрокси-этил/-2,3-дигидро-4Н-1,4-бензоксазин-3-он, рацемат ("J"),

из (S*) - "I" (получают из "G" и 2S*-бензилпиперидина) получают (S*) - "J", т пл 132-135°C, $[\alpha]_D^{20} = -26,0^\circ$,

из (R*) - "I" (получают из "G" и 2R*-бензилпиперидина) получают (R*) - "J", т пл 135°C (разложение), $[\alpha]_D^{20} = +27,0^\circ$,

из 5-/2-(3-бензил-пиперидино)-1-оксо-этил/-2,3-дигидро-бензимидазол-2-она ("K"), получают путем взаимодействия 2,3-дигидро-бензимидазол-2-она с хлорацетилхлоридом с образованием 5-хлорацетил-2,3-дигидро-бензимидазол-2-она ("L") затем путем взаимодействия с 3-бензил-пиперидином) получают 5-/2-(3-бензил-пиперидино)-1-гидрокси-этил/-2,3-дигидро-бензимидазол-2-он, рацемат ("M"),

из (S) - "K" (получают из "L" и 3S-бензил-пиперидина) получают (S) - "M", т пл 164-167°C, $[\alpha]_D^{20} = +30,7^\circ$,

Из (R) - "K" (получают из "L" и 3R-бензил-пиперидина) получают (R) - "M", т пл 163-166°C, $[\alpha]_D^{20} = -31,7^\circ$,

из 5-/2-(2-бензил-пиперидино)-1-оксо-этил/-2,3-дигидро-бензимидазол-2-она ("N"), получают путем взаимодействия "L" с 2-бензилпиперидином) получают 5-/2-(2-бензил-пиперидино)-1-гидрокси-этил/-2,3-дигидро-бензимидазол-2-он, рацемат ("O"),

из (S*) - "N" (получают из "L" и 2S*-бензилпиперидина) получают (S*) - "O",

из (R*) - "N" (получают из "L" и 2R*-бензилпиперидина) получают (R*) - "O",

из 6-/2-(3-бензил-пиперидино)-1-оксо-этил/-2,3-дигидро-бензоксазол-2-она ("P"), получают путем взаимодействия 2,3-дигидро-бензоксазол-2-она с хлорацетилхлоридом с образованием 6-хлорацетил-2,3-дигидро-бензоксазол-2-она ("Q"), затем путем взаимодействия с 3-бензил-пиперидином) получают 6-/2-(3-бензил-пиперидино)-1-гидрокси-этил/-2,3-дигидро-бензоксазол-2-он, рацемат ("R"),

из (S) - "P" (получают из "Q" и 3S-бензил-пиперидина) получают (S) - "R", аморфный, разложение при 159°C,

$[\alpha]_D^{20} = +23,8^\circ$,

из (R) "P" (получают из "Q" и 3R-бензил-пиперидина) получают (R) - "R", аморфный, разложение при 142°C,

$[\alpha]_D^{20} = -24,0^\circ$

Пример 2.

Аналогично примеру 1, путем восстановления с помощью NaBH_4 нижеследующих кетонов, как

6-/2-(3-бензил-пиперидино)-1-оксо-этил/-7-хлор-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-2-он,

6-/2-(3-бензил-пиперидино)-1-оксо-этил/-7-хлор-1,2,3,4-тетрагидро-4,4-диметил-хинолин-2-он,

6-/2-(2-бензил-пиперидино)-1-оксо-этил/-7-хлор-1,2,3,4-тетрагидро-4,4-диметил-хинолин-2-он,

6-/2-(3-бензил-пиперидино)-1-оксо-этил/-8-хлор-1,2,3,4-тетрагидро-4,4-диметил-хинолин-2-он,

6-/2-(3-бензил-пиперидино)-1-оксо-этил/-5-хлор-1,2,3,4-тетрагидро-4,4-диметил-хинолин-2-он,

6-/2-(3-бензил-пиперидино)-1-оксо-этил/-1,2-дигидро-4Н-3,1-бензоксазин-2-он,

6-/2-(3-бензил-пиперидино)-1-оксо-этил/-1,2,3,4-тетрагидрохинолиназол-2-он,

6-/2-(3-бензил-пиперидино)-1-оксо-этил/-2-3-дигидробензотиазол-2-он,

соответственно, их энантиомеров, получают нижеследующие соединения

6-/2-(3-бензил-пиперидино)-1-гидрокси-этил/-7-хлор-1,2,3,4-тетрагидро-хинолин-2-он,

6-/2-(3S-бензил-пиперидино)-1-гидрокси-этил/-7-хлор-1,2,3,4-тетрагидро-хинолин-2-он,

6-/2-(3R-бензил-пиперидино)-1-гидрокси-этил/-7-хлор-1,2,3,4-тетрагидро-хинолин-2-он,

6-/2-(3-бензил-пиперидино)-1-гидрокси-этил/-7-хлор-1,2,3,4-тетрагидро-4,4-диметил-хинолин-2-он,

6-/2-(3S-бензил-пиперидино)-1-гидрокси-этил/-7-хлор-1,2,3,4-тетрагидро-4,4-диметил-хинолин-2-он, гидрохлорид, т пл 221-222°C, $[\alpha]_D^{20} = +46,8^\circ$,

6-/2-(3R-бензил-пиперидино)-1-гидрокси-этил/-7-хлор-1,2,3,4-тетрагидро-4,4-диметил-хинолин-2-он, гидрохлорид, т пл 201-203°C, $[\alpha]_D^{20} = -29,1^\circ$,

6-/2-(2-бензил-пиперидино)-1-гидрокси-этил/-7-хлор-1,2,3,4-тетрагидро-4,4-диметил-хинолин-2-он,

6-/2-(2S*-бензил-пиперидино)-1-гидрокси-этил/-7-хлор-1,2,3,4-тетрагидро-4,4-диметил-хинолин-2-он,

6-/2-(2R*-бензил-пиперидино)-1-гидрокси-этил/-7-хлор-1,2,3,4-тетрагидро-4,4-диметил-хинолин-2-он,

6-/2-(3-бензил-пиперидино)-1-гидрокси-этил/-8-хлор-1,2,3,4-тетрагидро-4,4-диметил-хинолин-2-он,

6-/2-(3S-бензил-пиперидино)-1-гидрокси-этил/-8-хлор-1,2,3,4-тетрагидро-4,4-диметил-хинолин-2-он,

6-/2-(3R-бензил-пиперидино)-1-гидрокси-этил/-8-хлор-1,2,3,4-тетрагидро-4,4-диметил-хинолин-2-он,

6-/2-(3-бензил-пиперидино)-1-гидрокси-этил/-5-хлор-1,2,3,4-тетрагидро-4,4-диметил-хинолин-2-он,

6-/2-3S-бензил-пиперидино)-1-гидрокси-этил/-5-хлор-1,2,3,4-тетрагидро-4,4-диметил-хинолин-2-он,

6-/2-(3R-бензил-пиперидино)-1-гидрокси-этил/-5-хлор-1,2,3,4-тетрагидро-4,4-диметил-хинолин-2-он,

6-/2-(3-бензил-пиперидино)-1-гидрокси-этил/-1,2-дигидро-4Н-3,1-бензоксазин-2-он,

6-/2-(3S-бензил-пиперидино)-1-гидрокси-этил/-1,2-дигидро-4Н-3,1-бензоксазин-2-он,

6-/2-(3R-бензил-пиперидино)-1-гидрокси-этил/-1,2-дигидро-4Н-3,1-бензоксазин-2-он,

6-/2-(3-бензил-пиперидино)-1-гидрокси-этил/-1,2,3,4-тетрагидрохинолиназол-2-он,

6-/2-(3S-бензил-пиперидино)-1-гидрокси-этил/-1,2,3,4-тетрагидрохинолиназол-2-он, т пл 157-160°C, $[\alpha]_D^{20} = +29,7^\circ$,

6-/2-(3R-бензил-пиперидино)-1-гидрокси-этил/-1,2,3,4-тетрагидрохинолиназол-2-он, т пл 185-162°C,

$[\alpha]_D^{20} = -27,9^\circ$,

6-/2-(3-бензил-пиперидино)-1-гидрокси-этил/-2,3-дигидро-бензотиазол-2-он,

6-/2-3S-бензил-пиперидино)-1-гидрокси-этил/-
2,3-дигидро-бензотиазол-2-он,
6-/2-(3R-бензил-пиперидино)-1-гидрокси-этил/-
2,3-дигидро-бензотиазол-2-он

Пример 3.

Раствор 7,1 г (+) -β- хлор-диизопинокамфеил-борана в 20 мл эфира в атмосфере азота охлаждают до -70°C и при перемешивании по каплям смешивают с раствором 1 г (S) - "А" в 15 мл ТГФ. Перемешивают еще 2 часа, оставляют смесь нагреваться до комнатной температуры в течение 16 часов стояния, и смешивают с водно-метанольным раствором соляной кислоты. Фазы разделяют, водную фазу промывают гексаном и подщелачивают с помощью NaOH. Обычная обработка дает 6-/2-(3S -бензил-пиперидино)- 1R* -гидрокси-этил/-1,2,3,4-тетрагидро-хинолин-2-он, гидрохлорид, т пл 218-219°C (разложение)

Аналогичным образом с помощью (-)-β-хлор-диизопинокамфеил-борана из (S) -"А" получают 6-/2-(3S -бензил-пиперидино) -1S*-гидроксиэтил/-1,2,3, 4-тетрагидро-хинолин-2-он. Гидрохлорид Т пл 221-223°C

Пример 4.

Раствор 100 мг (S) - "А" в 10 мл этанола добавляют к культуре *Rhodotorula mucilaginosa* в 1000 мл питательного раствора, который содержит 1% дрожжевого экстракта, 2% пептона из казеина, 2% глюкозы и 0,1% KH_2PO_4 . Смесь инкубируют в течение 72-х часов при 28°C при постоянном встряхивании. Обрабатывают как обычно и получают 6-/2-(3S-бензил-пиперидино)-1S*-гидрокси-этил/-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-2-он, гидрохлорид, т пл 221-223°C

Пример 5.

Смесь 18,9 г 1,2,3,4-тетрагидро-6-оксиранил-хинолин-2-она (получают путем восстановления "В" с помощью NaBH_4 до 6-(2-хлор-1-гидрокси-этил)-1,2,3,4-тетрагидро-хинолин-2-она и последующей обработки триэтиламином в этаноле при 20°C, 17,5 г 3R-бензил-пиперидина, 15 г триэтиламина и 1000 мл этанола кипятят в течение 2-х часов. После охлаждения обрабатывают как обычно и получают 6-/2-(3R-бензил-пиперидино)-1-гидрокси-этил/-1,2,3,4-тетрагидро-хинолин-2-он [(R) - "С"], т пл 136-138°C

Пример 6

6-(3-Хлор-1-оксопропил) -1,2,3,4-тетрагидро-хиназолин-2-он

20 г хлорида алюминия (0,15 моль) вносят в 100 мл дихлорметана. Максимально при 20°C при перемешивании порциями добавляют 7,43 г 1,2,3,4-тетрагидро-хиназолин-2-она (0,05 моль). Таким образом полученную реакционную смесь дополнительно перемешивают в течение 30 минут. После этого при перемешивании и при температуре максимально 25°C прикапывают раствор, состоящий из 6,98 г хлорангидрида 3-хлор-пропионовой кислоты (0,055 моль) и 50 мл дихлорметана и дополнительно перемешивают еще в течение часа. По окончании реакции полученную реакционную смесь вносят при перемешивании в 300 г льда, осадок отсасывают и промывают обильным количеством воды и незначительным количеством метанола. За счет реакции образуется незначительно более полярный продукт, чем исходный материал, который можно отделять путем тонкос-

пойной хроматографии с помощью элюирующего средства, состоящего из хлороформа с метанолом в соотношении компонентов смеси 95/5. Выход составляет 11,37 г 6-/3-хлор-1-оксопропил/-1,2,3,4-тетрагидро-хиназолин-2-она (95,3% от теории), т пл 270°C

Пример 7

5-(3-Хлор-1-оксопропил)-6-хлор-2,3-дигидро-бензимидазол-2-он

44,68 г хлорида алюминия (0,335 моль) вносят в реакционную колбу. При перемешивании медленно прикапывают 4,9 мл ДМФ, причем температура повышается примерно до 56°C. К этой смеси добавляют 6,9 мл хлорангидрида 3-хлор-пропионовой кислоты (0,072 моль). Затем медленно, порциями, добавляют 8,07 г 6-хлор-2,3-дигидро-бензимидазол-2-она (0,048 моль) и перемешивают в течение часа при 80°C. По окончании реакции полученную реакционную смесь вносят при перемешивании в 400 г льда, осадок отсасывают и промывают обильным количеством воды и незначительным количеством ацетона. Взаимодействие приводит к незначительно менее полярному продукту, который отделяют путем тонкослойной хроматографии с помощью элюирующего средства, состоящего из хлороформа и метанола в количественном соотношении компонентов смеси 9/1. Выход составляет 9,72 г 5-(3-хлор-1-оксопропил)-6-хлор-2,3-дигидро-бензимидазол-2-она (78,2% от теории). Т пл = 201-204°C

Пример 8.

6-/3-(4-/4-фторбензил/-1-пиперидил)-1-оксопропил/-1,2,3,4-тетрагидро-хиназолин-2-он

2,39 г 6-(3-Хлор-1-оксопропил)-1,2,3,4-тетрагидро-хи-назолин-2-она (0,01 моль), 40 мл ацетонитрила, 2,30 г 4-(4-фторбензил)-пиперидина (0,01 моль) и 4,05 г триэтиламина (0,04 моль) перемешивают 2 часа при комнатной температуре. Взаимодействие приводит к незначительно менее полярному продукту, чем 4-(4-фторбензил)-пиперидин, который можно отделять с помощью тонкослойной хроматографии при использовании элюирующего средства, состоящего из хлороформа и метанола при количественном соотношении компонентов смеси 9/1. По окончании реакции реакционную смесь разбавляют водой, осадок отсасывают и промывают ацетоном. Затем полученный продукт очищают хроматографически на колонке с силикагелем, благодаря чему получают продукт взаимодействия в форме бесцветных кристаллов, которые еще раз перекристаллизуют из смеси метанола с диэтиловым эфиром. Выход составляет 2,43 г 6-/3-(4-/4-фтор-бензил/-1-пиперидил)-1-оксопропил/-1,2,3,4-тетрагидро-хиназолин-2-она (81,5 % от теории), т пл = 206-208°C

Аналогичным образом далее получают следующие соединения из 5-(3-хлор-1-оксопропил)-2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-2-она и 4-(4-фторбензил)-пиперидина получают 5-{4-/4-фторбензил)-пиперидино/-1-оксопропил}-2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-2-он, т пл 187-190°C,

из 5-(3-хлор-1-оксопропил)-2,3-дигидроиндол-2-она и 4-(4-фторбензил)-пиперидина получают 5-{3-/4-фторбензил)-1-пиперидил/-1-оксопропил}-2,3-дигидроиндол-2-он, т пл = 172-173°C,

из 7-хлор-6-/3-хлор-1-оксопропил/-1,2,3,4-тетрагидро-хинолин-2-она и 4-(4-фторбензил)пи-

перицина получают 6-{3-/4-(4-фторбензил)-1-пиперидил/-1-оксо-пропил}-7-хлор-1,2,3, 4-тетрагидро-хинолин-2-он, т пл 151-156°C,

из 5-фтор-6-(3-хлор-1-оксо-пропил)-1Н-2,3-дигидро-бензимидазол-2-она и 4-(4-фторбензил)пиперицина получают 5-{3-/4-(4-фторбензил)-1-пиперидил/-1-оксо-пропил}-6-фтор-2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-2-он, т пл 197-199°C,

из 6-(3-хлор-1-оксо-пропил)-3-метил-2,3-дигидро-бензоксазол-2-она и 4-бензил-пиперицина получают 6-/3-(4-бензил-1-пиперидил)-1-оксопропил/-2,3-дигидро-3-метил-бензоксазол-2-он, т пл 131-132°C,

из 7-хлор-6-(3-хлор-1-оксо-пропил)-1,2,3,4-тетрагидро-хинолин-2-она и 4-бензил-пиперицина получают 6-/3-(4-бензил-1-пиперидил)-1-оксопропил/-7-хлор-1,2,3,4-тетрагидро-хинолин-2-он, т пл 146-147°C

Пример 9.

6-{3-/4-фторбензил)-1-пиперидил/-1-гидрокси-пропил}-1,2,3,4-тетрагидро-хиназолин-2-он

1,80 г 6-{3-/4-(4-фторбензил)-1-пиперидил/-1-оксопропил}-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-2-она (0,00405 моль) суспендируют в 20 мл метанола, при перемешивании и охлаждении с помощью смеси воды со льдом, порциями добавляют 0,15 г NaBH₄ (0,00405 моль). Затем дополнительно перемешивают в течение 16 часов при комнатной температуре. Для полноты превращения эдуктов затем еще раз маленькими порциями добавляют NaBH₄. После этого реакционную смесь разбавляют с помощью примерно 50 мл воды, образовавшийся осадок отсасывают, промывают водой и перекристаллизуют из смеси метанола с водой. Выход составляет 1,11 г 6-{3-/4-(4-фторбензил)-1-пиперидил/-1-гидрокси-пропил}-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-2-она (68,9% от теории). Т пл 183-185°C

Аналогичным образом далее получают следующие соединения

из 7-/3-(4-бензил-1-пиперидил)-1-оксопропил/-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-3-она и NaBH₄ получают 7-/3-(4-бензил-1-пиперидил)-1-гидроксипропил/-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-3-он, т пл 182-183°C,

из (-)-5-{3-(3R)-3-бензилпиперидино/-1-оксопропил}-2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-2-она и NaBH₄ получают (-)-5-{3-(3R)-3-бензилпиперидино/-1-гидрокси-пропил}-2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-2-он, разложение, начиная с 95°C,

из (+)-5-{3-/3(S)-3-бензилпиперидино/-1-оксопропил}7-2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-2-она и NaBH₄ получают (+)-5-{3-(3S)-3-бензилпиперидино/-1-гидрокси-пропил}-2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-2-он, разложение начиная с 96°C,

из 5-{3-(4-бензил-пиперидино)-1-оксопропил}-2,3-дигидро-индол-2-она и NaBH₄ получают 5-/3-(4-бензил-пиперидино)-1-гидрокси-пропил/-2,3-дигидро-индол-2-он, т пл 127-129°C,

из (-)-5-{3-(3R)-2-бензилпиперидино/-1-оксопропил}-2,3-дигидроиндол-2-она и NaBH₄ получают (-)-5-{3-(3R)-2-бензилпиперидино/-1-гидроксипропил}-2,3-дигидро-индол-2-он, т пл 160-164°C,

из (+)-5-{3-/3(S)-3-бензилпиперидино/-1-оксопропил}-2,3-дигидроиндол-2-она и NaBH₄ получают (+)-5-{3-/3(S)-3-бензилпиперидино/-1-гид-

рокси-пропил}-2,3-дигидроиндол-2-он, т пл 160-164°C,

из 6-/3-(4-/бензил-1-пиперидинил/-1-оксопропил)-1,2,3,3 4-тетрагидрохиназолин-2-она и NaBH₄ получают 6-/3-(4-бензил-1-пиперидинил)-1-гидроксипропил/-1,2,3,4-тетрагидро-хиназолин-2-он, т пл 148-149°C,

из (-)-6-{3-/3(R)-3-бензил-1-пиперидил/-1-оксопропил}-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-2-она и NaBH₄ получают (-)-6-{3-(3R)-3-бензил-1-пиперидил/-1-гидроксипропил}-1,2,3,4-тетрагидро-хиназолин-2-он, т пл 130-133°C,

из 6-{3-(4-бензил-1-пиперидинил)-1-оксопропил/8-хлор-4,4-диметил-1,2,3,4-тетрагидро-хинолин-2-она и NaBH₄ получают 6-/3-(4-бензил-1-пиперидинил)-1-гидроксипропил/-8-хлор-4,4-диметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-2-он, т пл 93-95°C,

из ((+)-6-{3-(3S)-2-бензил-1-пиперидил/-1-оксопропил}-1,2,3,4-тетрагидро-хиназолин-2-она и NaBH₄ получают (+)-6-{3-/3(S)-2-бензил-1-пиперидил/-1-гидрокси-пропил}-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-2-он, т пл 128-130°C,

из 6-{3-/3(R)-3-бензил-1-пиперидил/-1-оксипропил}-8-хлор-4,4-диметил-1,2,3,4-тетрагидро-хинолин-2-она и NaBH₄ получают 6-{3-/3(R)-3-бензил-1-пиперидил/-1-гидрокси-пропил}-7-8-хлор-4,4-диметил-1, 2, 3, 4-тетрагидрохинолин-2-он, смола,

из 6-{3-/3(S)-3-бензил-1-пиперидил/-1-оксопропил}-8-хлор-4,4-диметил-1,2,3,4-тетрагидро-хинолин-2-она и NaBH₄ получают 6-{3-/3(S)-3-бензил-1-пиперидил/-1-гидрокси-пропил}-8-хлор-4,4-диметил-1,2,3,4-тетрагидро-хинолин-2-он, смола,

из 7-{3-/3(S)-3-бензил-1-пиперидил/-1-оксопропил}-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-3-она и NaBH₄ получают 7-{3-/3(S)-3-бензил-1-пиперидил/-1-гидрокси-пропил}-2,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-3-он, т пл 128-132°C,

из 7-{3-/3(R)-3-бензил-1-пиперидил/-1-оксопропил}-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-3-она и NaBH₄ получают 7-{3-(3R)-3-бензил-1-пиперидил/-1-гидроксипропил}-3, 4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-3-он, т пл 132-140°C,

из 6-/3-(4-бензил-пиперидино)-1-оксопропил/-5-хлор-2,3-дигидробензоксазол-2-она и NaBH₄ получают 6-/3-(4-бензил-пиперидино)-1-гидроксипропил/-5-хлор-2,3-дигидро-бензоксазол-2-он, разложение начиная с 94°C,

из (-)-6-{3-/3(R)-3-бензил-пиперидино-1-оксопропил}-5-хлор-2,3-дигидро-бензоксазол-2-она и NaBH₄ получают (-)-6-{3-/3(R)-3-бензилпиперидино/-1-гидрокси-пропил/-5-хлор-2,3-дигидро-бензоксазол}-2-он, разложение, начиная с 98°C,

из (+)-6-{3-/3(S)-3-бензил-пиперидино/-1-оксопропил}-5-хлор-2,3-дигидро-бензоксазол-2-она и NaBH₄ получают (+)-6-{3-/3(S)-3-бензил-пиперидино/-1-гидрокси-пропил}-5-хлор-2,3-дигидро-бензоксазол-2-он, разложение, начиная с 98°C,

из 6-/3-(4-бензил-1-пиперидил)-1-оксопропил/-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-2-она и NaBH₄ получают 6-/3-(4-бензил-1-пиперидил)-1-гидроксипропил/-1,2,3,4-тетрагидро-хинолин-2-он, т пл 137-138°C,

из 6-/3-(4-бензил-1-пиперидинил)-1-оксопропил/-7-хлор-1,2,3,4-тетрагидро-хинолин-2-она и NaBH₄ получают 6-/3-(4-бензил-1-пиперидинил)-1-

гидрокси-пропил/-7-хлор-1,2, 3,4-тетрагидро-хинолин-2-он, т пл 181-184°C,

из (-)-6-[3-(3R)-3-бензил-1-пиперидил/-1-оксо-пропил]-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-2-она и NaBH_4 получают (-)-6-[3-(3R)-3-бензил-1-пиперидил/-1-гидрокси-пропил]-1,2,3,4-тетрагидро-хинолин-2-он, т пл 182°C,

из 6-[3-(3S)-3-бензил-1-пиперидил/-1-оксо-пропил]-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-2-она и NaBH_4 получают 6-[3-(3S)-3-бензил-1-пиперидил/-1-гидрокси-пропил]-1,2,3,4-тетрагидро-хинолин-2-он, т пл 182-185°C,

из (+)-6-[3-(3S)-3-бензил-1-пиперидинил-1-оксо-пропил/-7-хлор-1,2,3,4-тетрагидро-хинолин-2-она и NaBH_4 получают (+)-6-[3-(3S)-3-бензил-1-пиперидинил-1-гидроксипропил/-7-хлор-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-2-он, т пл 123-125°C,

из (-)-6-(3R)-3-бензил-1-пиперидинил-1-оксо-пропил/-7-хлор-1,2,3,4-тетрагидро-хинолин-2-она и NaBH_4 получают (-)-6-[(3R)-3-бензил-1-пиперидинил-1-гидроксипропил/-7-хлор-1,2,3,4-тетрагидро-хинолин-2-она, т пл 122-125°C,

из 6-/3-(4-бензил-1-пиперидил)-1-оксо-этил/-5-хлор-1,2, 3,4-тетрагидро-хинолин-2-она и NaBH_4 получают 6-/3-(4-бензил-1-пиперидил)-1-гидрокс и-этил/-5-хлор-1,2,3,4-тетрагидро-хинолин-2-он, т пл 224-227°C,

из 5-[3-/4-фторбензил)-пиперидино/-1-оксо-пропил]-2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-2-она и NaBH_4 получают 5-/3-/4-(4-фторбензил)-пиперидино/-1-гидроксипропил]-2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-2-он, т пл 218-221°C,

из 5-/3-(4-бензил-1-пиперидил)-1-оксо-пропил/-6-хлор-2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-2-она и NaBH_4 получают 5-/3-(4-бензил-1-пиперидил)-1-гидроксипропил/-6-хлор-2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-2-он, т пл 233-236°C,

из (-)-5-[3-(3R)-3-бензил-1-пиперидил/-1-оксо-пропил]-6-хлор-2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-2-она и NaBH_4 получают (-)-5-[3-(3R)-3-бензил-1-пиперидил/-1-гидроксипропил]-6-хлор-2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-2-он, разложение, начиная со 115°C,

из (+) - 5 - [3 - / (3S) -3-бензил-1-пиперидил/-1-оксопропил]-6-хлор-2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-2-она и NaBH_4 получают (+) -5-[3-/ (3S)-3-бензил-1-пиперидил/-1-гидроксипропил]-6-хлор-2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-2-он, разложение, начиная с 94°C,

из 6-хлор-5-[3-/4-(4-фторбензил)-1-пиперидил/-1-оксо-пропил]-2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-2-она и NaBH_4 получают 6-хлор-5-[3-/4-(4-фторбензил)-1-пиперидил/-1-гидрокси-пропил]-2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-2-он, т пл 246-248°C,

из 6-/3-(4-бензил-1-пиперидил)-1-оксопропил/-2,3-дигидро-бензоксазол-2-она и NaBH_4 получают 6-/3-(4-бензил-1-пиперидил)-1-гидроксипропил/-2,3-дигидро-бензоксазол-2-он, т пл 177-178°C,

из 5-[3-/4-(4-фторбензил)-1-пиперидил/-1-оксопропил]-2,3-дигидроиндол-2-она и NaBH_4 получают 5-[3-/4-(4-фторбензил)-1-пиперидил]-1-гидроксипропил/-2,3-дигидро-индол-2-он, т пл 154-155°C,

из 7-/3-(4-бензил-1-пиперидил)-1-оксопропил/-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-1-бензоазепин-2-она и NaBH_4 получают 7-/3-(4-бензил-1-пиперидил)-1-

гидроксипропил/-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-1-бензазепин-2-он, т пл 140-141°C,

из 6-/3-(4-фторбензил-1-пиперидил)-1-оксопропил/-7-хлор-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-2-она и NaBH_4 получают 6-/3-(4-фторбензил-1-пиперидил)-1-гидроксипропил/-7-хлор-1,2,3, 4-тетрагидро-хинолин-2-он, т пл 220-222°C,

из 7-[3-/ (3R)-3-бензил-1-пиперидил/-1-оксопропил]-2, 3,4,5-тетрагидро-1Н-1-бензазепин-2-она и NaBH_4 получают 7-[3-(3R)-3-бензил-1-пиперидил/-1-гидроксипропил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-1-бензазепин-2-он, смола,

из (-)-6-[2-/ (3-S)-3-бензилпиперидино/-1-оксо-этил]-5-хлор-2,3-дигидро-бензоксазол-2-она и NaBH_4 получают (-)-6-[2-/ (3S)-3-бензилпиперидино/-1-гидроксиэтил]-5-хлор-2,3-дигидро-бензоксазол-2-он-гидрохлорид, разложение, начиная со 147°C,

(+) -6-[2-/ (3R)-3-бензилпиперидино/-1-оксо-этил]-5-хлор-2,3-дигидробензоксазол-2-она и NaBH_4 получают (+)-6-[2-(3R)-3-бензилпиперидино/-1-гидроксиэтил]-5-хлор-2,3-дигидро-бензоксазол-2-он-гидрохлорид, разложение, начиная со 144°C,

из (+)-6-[2-/ (3S)-3-бензил-1-пиперидил/-1-оксоэтил]-7-хлор-1,2,3,4-тетрагидро-хинолин-2-она и NaBH_4 получают (+)-6-[2-/ (3S)-3-бензил-1-пиперидил/-1-гидроксиэтил]-7-хлор-1,2,3,4-тетрагидрохи-нолин-2-он, разложение при 107-117°C,

из (-)-6-[2-/ (3R)-3-бензил-1-пиперидил/-1-оксоэтил]-7-хлор-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-2-она и NaBH_4 получают (-)-6-[2-/ (3R)-3-бензил-1-пиперидил/-1-гидроксиэтил]-7-хлор-1,2,3,4-тетрагидро-хинолин-2-он, аморфный,

из 7-/2-(4-бензил-1-пиперидил)-1-оксоэтил/-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-1-бензазепин-2-она и NaBH_4 получают 7-/2-/4-бензил-1-пиперидил)-1-гидроксиэтил/-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-1-бензазепин-2-он-гидрохлорид, разложение при 238-239°C,

из (-) -7- [2-/ (3R)-3-бензил-1-пиперидил/-1-оксоэтил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-1-бензазепин-2-она и NaBH_4 получают (-)-7-[2-/ (3R)-3-бензил-1-пиперидил/-1-гидроксиэтил]-2,3, 4,5-тетрагидро-1Н-1-бензазепин-2-он-дигидрохлорид-гидрат, т пл 115-118°C,

из (+) -7-[2-/ (3R)-3-бензил-1-пиперидил/-1-оксоэтил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-1-бензазепин-2-она и NaBH_4 получают (+)-7-[2-/ (3S)-3-бензил-1-пиперидил/-1-гидроксиэтил]-2,3,4, 5-тетрагидро-1Н-1-бензазепин-2-он-дигидрохлорид-гидрат, т пл 115-118°C,

из (+)-6-[2-/ (3S)-3-бензил-1-пиперидил/-1-оксоэтил]-5-хлор-1,2,3,4-тетрагидро-хинолин-2-она и NaBH_4 получают (+) -6-[2-/ (3S)-3-бензил-1-пиперидил/-1-гидроксиэтил]-5-хлор-1,2,3,4-тетрагидрохи-нолин-2-он, т пл 119-120°C,

из (-)-6-[2-/ (3R)-3-бензил-1-пиперидил/-1-оксоэтил]-5-хлор-1,2,3,4-тетрагидро-хинолин-2-она и NaBH_4 получают (-)-6-[2-/ (3R)-3-бензил-1-пиперидил/-1-гидроксиэтил]-5-хлор-1,2,3,4-тетрагидрохи-нолин-2-он, т пл 119-125°C,

из 5-/3-(4-бензил-1-пиперидил)-1-оксопропил/-6-фтор-2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-2-она и NaBH_4 получают 5-/3-(4-бензил-1-пиперидил)-1-гидроксипропил/-6-фтор-2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-2-он, т пл 244-247°C,

из (-)-5-[3-(3R)-3-бензил-1-пиперидил]-1-оксопропил]-6-фтор-2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-2-она и NaBH_4 получают (-)-5-[3-(3R)-3-бензил-1-пиперидил]-1-гидрокси-пропил]-6-фтор-2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-2-он,

$[\alpha]_{20} = -15,1^\circ$ (ДМСО),

из (+)-5-[3-(3S)-3-бензил-1-пиперидил]-1-оксопропил]-6-фтор-2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-2-она и NaBH_4 получают (+)-5-[3-(3R)-3-бензил-1-пиперидил]-1-гидрокси-пропил]-6-фтор-2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-2-он, $[\alpha]_{20} = -15,8^\circ$ (ДМСО),

из 5-[3-(4-(4-фторбензил)-1-пиперидил]-1-оксопропил]-6-фтор-2,3-1Н-бензимидазол-2-она и NaBH_4 получают 5-[3-(4-(4-фторбензил)-1-пиперидил]-1-гидрокси-пропил]-6-фтор-2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-2-он, т.пл. 202-205°C

Пример 10

5-/3-(4-Бензил-1-пиперидил)-1-оксопропил/-2,3-дигидробензимидазол-2-он

а) 2,25 г (0,01 моль) полученного аналогично примеру 6 5-(3-хлор-1-оксопропил)-2,3-дигидробензимидазол-2-она вносят в 40 мл ацетонитрила. К этой смеси при перемешивании добавляют 1,75 г 4-бензил-пиперидина (0,01 моль) и 3,04 г триэтиламина (0,03 моль). Полученную реакционную смесь перемешивают 2 часа при комнатной температуре. Затем реакционный раствор разбавляют с помощью 100 мл дихлорметана и встряхивают с 70 мл воды. Фазы разделяют. После высушивания органической фазы из нее в вакууме отгоняют растворитель.

Выход 3,64 г 5-/3-(4-бензил-1-пиперидил)-1-оксопропил/-2,3-дигидробензимидазол-2-она

б) Осуществляют реакцию как в п. а), однако образующийся при реакции осадок отсасывают и промывают многократно водой. После этого сырой продукт растворяют в 200 мл дихлорметана и 10 мл метанола. Раствор отфильтровывают и сушат. После высушивания из него в вакууме отгоняют смесь растворителей. Таким образом полученный остаток разделяют хроматографически на колонке с силикагелем с помощью смеси дихлорметана с метанолом в качестве элюирующего средства, причем наряду с продуктом взаимодействия получают неполярные примеси. Полученный в виде желтых кристаллов продукт реакции кипятят в ацетоне и перекристаллизируют. Выход 1,52 г 5-/3-(4-бензил-1-пиперидил)-1-оксопропил/-2,3-дигидро-бензимидазол-2-она (41,9 % от теории) т.пл. 183-186°C

Аналогичным образом получают далее следующие соединения

из 6-(3-хлор-1-оксопропил)-2,3-дигидробензоксазол-2-она и 4-бензилпиперидина получают 6-/3-(4-бензил-1-пиперидил)-1-оксопропил/-2,3-дигидро-бензоксазол-2-он, т.пл. 161-162°C,

из 7-(3-хлор-1-оксопропил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-1-бензазепин-2-она и 4-бензилпиперидина получают 7-/3-(4-бензил-1-пиперидил)-1-оксопропил/-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-1-бензазепин-2-он, смола,

из 7-(3-хлор-1-оксопропил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-1-бензазепин-2-она и 3-Р-бензилпиперидина получают 7-[3-(3R)-3-бензил-1-пиперидил]-1-оксопропил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-1-бензазепин-2-он, смола,

из 6-фтор-5-(3-хлор-1-оксопропил)-2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-2-она и 4-бензилпиперидина получают 5-/3-(4-бензил-1-пиперидил)-1-оксопропил/-6-фтор-2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-2-он, т.пл. 205-206°C,

из 5-(3-хлор-оксопропил)-2,3-дигидро-1-метил-бензимидазол-2-она и 4-бензилпиперидина получают 5-/3-(4-бензил-1-пиперидинил)-1-оксопропил/-2,3-дигидро-1-метил-бензимидазол-2-он, т.пл. 154-157°C,

из 6-фтор-5-(3-хлор-1-оксопропил)-1Н-2,3-дигидробензимидазол-2-она и 3-Р-бензилпиперидина получают (-)-5-[3-(3R)-3-бензил-1-пиперидил]-1-оксопропил]-6-фтор-2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-2-он. Т.пл. 193-194°C,

из 6-фтор-5-(3-хлор-1-оксопропил)-1Н-2,3-дигидро-бензимидазол-2-она и 3-Р-бензилпиперидина получают (+)-5-[3-(3S)-3-бензил-1-пиперидил]-1-оксопропил]-6-фтор-2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-2-он, т.пл. 192-194°C,

из 6-(3-хлор-1-оксопропил)-1,2,3,4-тетрагидро-хиназолин-2-она и 4-бензилпиперидина получают 6-/3-(4-бензил-1-пиперидил)-1-оксопропил/-1,2,3,4-тетрагидро-хиназолин-2-он, т.пл. 196-199°C,

из 6-(3-хлор-1-оксопропил)-2,3-дигидробензоксазола и 4-(4-фторбензил) пиперидина получают 6-[3-(4-(4-фторбензил)-1-пиперидил)-1-оксопропил]-2,3-дигидро-бензоксазол-2-он, т.пл. 168-173°C

Пример 11.

5-/3-(4-Бензил-1-пиперидил)-1-гидрокси-пропил/-2,3-дигидро-2-оксо-бензимидазол 3,64 г (0,01 моль) продукта реакции из примера 10 суспендируют в 40 мл метанола. К этой суспензии при перемешивании и охлаждении с помощью смеси воды со льдом порциями добавляют 0,38 г NaBH_4 (0,01 моль). Затем дополнительно перемешивают в течение часа при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь разбавляют с помощью 60 мл воды и перемешивают 30 минут. Образовавшийся осадок отсасывают и кипятят с 50 мл метанола до тех пор, пока не появятся мелкие светло-желтые кристаллы. Кристаллы отсасывают и дополнительно промывают диэтиловым эфиром. Выход 2,34 г 5-/3-(4-бензил-1-пиперидил)-1-гидрокси-пропил/-2,3-дигидро-2-оксо-бензимидазола (64,1% от теории). Т.пл. 240-244°C

Нижеследующие примеры относятся к фармацевтическим композициям

Пример А.

Стеклянные пузырьки с препаратом для инъекции

В растворе 100 г биологически активного вещества формулы (I) и 5 г диатригидрофосфата в 3 л дважды перегнанной воды с помощью 2Н соляной кислоты устанавливают pH=6,5, раствор стерильно фильтруют, заполняют им стеклянные пузырьки (емкости), лиофилизируют в стерильных условиях и стерильно закрывают. Каждый стеклянный пузырек с препаратом для инъекции содержит 5 мг биологически активного вещества

Пример Б.

Свечи

Расплавляют смесь 20 г биологически активного вещества формулы (I) со 100 г соевого лецитина и 1400 г масла какао, разливают в формы

и оставляют охлаждаться. Каждая свеча содержит 20 мг биологически активного вещества.

Пример В.

Раствор

Готовят раствор из 1 г биологически активного вещества формулы (I), 9,38 г $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$, 28,48 г $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 12\text{H}_2\text{O}$ и 0,1 г бензальконийхлорида в 940 мл дважды перегнанной воды. Устанавливают pH = 6,8, доливают до общего объема 1 литр и стерилизуют путем облучения. Этот раствор можно применять, например, в форме глазных капель.

Пример Г.

Мазь

500 мг биологически активного вещества формулы (I) смешивают с 99,5 г вазелина в асептических условиях.

Пример Д.

Таблетки

Смесь из 1 кг биологически активного вещества формулы (I), 4 кг лактозы, 1,2 кг картофельного крахмала, 0,2 кг талька и 0,1 кг стеарата магния обычным образом прессуют в таблетки, та-

ким образом, что каждая таблетка содержит 10 мг биологически активного вещества.

Пример Е.

Драже

Аналогично примеру Д прессуют таблетки, на которые затем обычным образом наносят покрытие из сахарозы, картофельного крахмала, талька, траганта и красителя.

Пример Ж.

Капсулы с лекарством

2 кг биологически активного вещества формулы (I) обычным образом вносят в капсулы из твердой желатины, так, что каждая капсула содержит 20 мг биологически активного вещества.

Пример З.

Ампулы

Раствор из 1 кг биологически активного вещества формулы (I) в 60 л дважды перегнанной воды стерильно фильтруют, заполняют им ампулы, лиофилизируют в стерильных условиях и стерильно закрывают. Каждая ампула содержит 10 мг биологически активного вещества.

Тираж 50 экз

Відкрите акціонерне товариство «Патент»

Україна, 88000, м. Ужгород, вул. Гагаріна, 101

(03122) 3 – 72 – 89 (03122) 2 – 57 – 03
