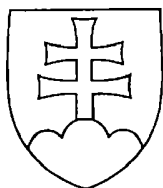


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ
PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA

- (22) Dátum podania prihlášky: 27. 9. 2000
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 60/159 276
60/167 761
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: 13. 10. 1999
29. 11. 1999
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: US, US
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: 3. 12. 2002
Vestník ÚPV SR č.: 12/2002
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: PCT/IB00/01373
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: WO01/27068

(11), (21) Číslo dokumentu:

473-2002

(13) Druh dokumentu: A3

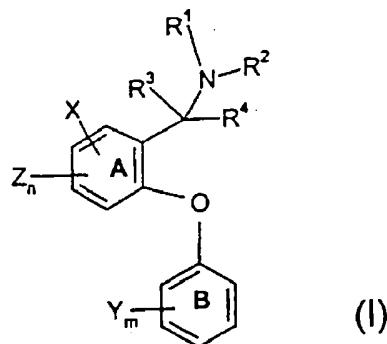
(51) Int. Cl.7 :

C07C217/58,
C07C233/43,
C07C233/33,
C07C255/56,
A61K 31/13,
A61K 31/16,
A61K 31/34,
A61K 31/381,
A61K 31/44,
A61K 31/41,
A61P 25/24,
C07D333/20,
C07D307/52,
C07D249/06,
C07D213/38

- (71) Prihlasovateľ: Pfizer Products Inc., Groton, CT, US;
(72) Pôvodca: Howard Harry Ralph Jr., Groton, CT, US;
Adam Mavis Diane, Groton, CT, US;
(74) Zástupca: Bušová Eva, JUDr., Bratislava, SK;

(54) Názov: Biaryléterové deriváty užitočné ako inhibítory spätného vychytávania monoamínu

- (57) Anotácia:
Opísané sú zlúčeniny všeobecného vzorca (I) a ich farmaceuticky prijateľné soli, kde význam substituentov je uvedený v opise. Zlúčeniny so všeobecným vzorcom (I) vykazujú aktivitu ako inhibítory spätného vychytávania serotonínu, norepinefrínu a dopamínu a môžu sa použiť na liečbu centrálného nervového systému a ostatných chorôb.



Biaryléterové deriváty užitočné ako inhibítory spätného vychytávania monoamínu

Oblasť techniky

Predkladaný vynález sa týka zlúčenín, ktoré sú aktívne ako inhibítory spätného vychytávania monoamínu.

Doterajší stav techniky

Inhibítory spätného vychytávania serotonínu (SSRI) sú v súčasnosti účinnou liečbou depresie (MDD) a psychiatrami a lekármi primárnej starostlivosti sú považované za účinnú, dobre tolerovanú a ľahko aplikovateľnú liečbu. Avšak tieto lieky majú niektoré nežiadúce vlastnosti, ako je výskyt sexuálnych dysfunkcií, oddialený nástup účinkov a percento nereagujúcich pacientov približne 30 % (viď M. J. Gitlin, Journal of Clinical Psychiatri, 1994, 55, 406-413 a R. T. Segraves, Journal of Clinical Psychiatri, 1994, 55, 406-413 a R. T. Segraves, Journal of Clinical Psychiatri, 1992, 10(2), 4-10). Preklinické a klinické dôkazy naznačujú, že sexuálna dysfunkcia spojená s terapiou SSRI môže byť redukovaná podávaním inhibítora spätného vychytávania dopamínu (DRI), ako je buproin (viď A. K. Ashton, Journal of Clinical Psychiatri, 1998, 59(3), 112-115). Ďalej, kombinácia SRI a DRI môže zrýchliť nástup účinkov, rovnako ako môže byť účinná u refraktorných pacientov, pravdepodobne v dôsledku synergného mechanizmu (viď R. D. Marshal a kol., Journal of Psychopharmacology, 1995, 9(3), 284-286) a je úspešná pri liečbe závislosti na chemických látkach a nedostatku pozornosti v kombinácii s hyperaktivitou

(ADHD) podľa Barrickmana a kol., Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychology, 1995, 34(5), 649 a Shekim a kol., Journal of Nervous and Mental Disease, 1989, 177(5), 296.

Predkladaný vynález sa týka nových biaryléterových derivátov, ktoré sú aktívne ako inhibítory spätného vychytávania monoamínu (napríklad dopamínu, serotonínu), farmaceutických prostriedkov obsahujúcich takéto zlúčeniny a použitia takýchto zlúčenín pri liečbe chorôb centrálného nervového systému (CNS) a iných ochorení.

US patent č. 4 018 830 publikovaný 19. apríla 1997, opisuje fenyltioarylkylamíny a 2-fenyltiobenzylamíny, ktoré sú aktívne ako antiarytmické činidlá.

Prihláška PCT č. 97/17325 publikovaná 15. mája 1997, opisuje deriváty N,N-dimetyl-2-(aryltio)benzylamínu, ktoré selektívne ovplyvňujú transport serotonínu v centrálnom nervovom systéme a sú užitočné ako antidepresíva.

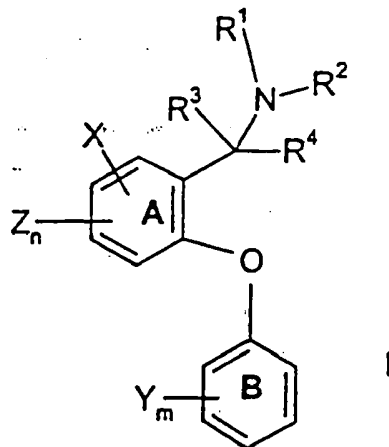
US patent č. 5 190 695 publikovaný 2. marca 1993 a US patent 5 430 063 publikovaný 4. júla 1995 opisujú fenoxifyfenylové deriváty, ktoré sú použiteľné pri liečbe depresie.

US patent č. 4 161 529 publikovaný 17. júla 1979 opisuje pyrrolidínové deriváty, ktoré majú anticholesterolemickú a hypolipidemickú aktivitu.

US prihláška č. 60/121313 podaná 23. februára 1999 opisuje biarylétery, ktoré vykazujú aktivitu pri spätnom vychytávaní serotonínu, ako aj dopamínu.

Podstata vynálezu

Predkladaný vynález sa týka zlúčenín so všeobecným vzorcom



kde

fenylový kruh A a fenylový kruh B môžu byť každý nezávisle nahradené naftylovou skupinou a kde v prípade, že fenylový kruh A je nahradený naftylovou skupinou, éterový kyslík vo všeobecnom vzorci I a atóm uhlíka, ku ktorému sú R^3 , R^4 a NR^1R^2 viazané, sú naviazané na susedné kruhové atómy uhlíka naftylovej skupiny a žiadny z uvedených susedných kruhových atómov uhlíka nesusedí s kondenzovaným kruhovým atómom uhlíka uvedenej naftylovej skupiny;

n a m sú nezávisle 1, 2 alebo 3;

R^1 a R^2 sú nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej vodík, (C_1-C_4) alkyl, (C_2-C_4) alkenyl a (C_2-C_4) alkynyl alebo R^1 a R^2 tvoria spoločne s atómom dusíka, na ktorý sú naviazané, štvor- až osemčlenný nasýtený kruh obsahujúci jeden alebo dva heteroatómy, vrátane dusíka, na ktorý sú R^1 a R^2 naviazané, kde druhý heteroatóm, ak je prítomný, je vybraný zo skupiny, zahŕňajúcej kyslík, dusík a síru a kde uvedený kruh môže byť

prípadne substituovaný vo vhodných väzbových miestach jedným až tromi substituentami nezávisle vybranými zo skupiny zahŕňajúcej hydroxyskupinu a (C₁-C₆)alkylovú skupinu;

R³ a R⁴ sú nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej vodík a (C₁-C₄)alkyl, prípadne substituovaný jedným až tromi atómami fluóru alebo R³ a R⁴ tvoria spoločne s atómom uhlíka, na ktorý sú naviazané, 4-8 členný nasýtený karbocyklický kruh, ktorý môže byť prípadne substituovaný vo vhodných väzbových miestach jedným až tromi substituentami nezávisle vybranými zo skupiny zahŕňajúcej hydroxyskupinu a (C₁-C₆)alkylovú skupinu; alebo

R² a R³ spoločne s atómom dusíka, na ktorý je R² naviazané a atómom uhlíka, na ktorý je naviazané R³, tvorí 4-8 členný nasýtený kruh obsahujúci jeden alebo dva heteroatómy zahŕňajúce dusík, ku ktorému je R² viazané, kde druhý heteroatóm, ak je prítomný, je vybraný zo skupiny zahŕňajúcej kyslík, dusík a síru, a kde uvedený kruh môže byť prípadne substituovaný vo vhodných väzbových miestach jedným až tromi substituentami nezávisle vybranými zo skupiny zahŕňajúcej hydroxyskupinu a (C₁-C₆)alkylovú skupinu;

každé X sa nezávisle zvolí zo skupiny, ktorú tvorí fenyľ, heteroarylové (napríklad furán, tiofén, pyrrol, tiazol, izotiazol, oxazol, izoxazol, imidazol, 1,2,4-oxadiazol, 1,2,4-tiadiazol, 1,2,3-triazol, tetrazol, pyridín, pyrimidín, pyrazín, chinolín, izochinolin, chinazolin, chinoxalin, benzotiofen, benzofuran, benzimidazol, benzizoxazol, benzizotiazol a indol) alebo heterocyklické (napríklad imidazolidin, oxazolidin, tiazolidin, pyrrolidin, piperidin, morfolín) skupiny ako sú definované ďalej a môžu byť ďalej substituované substituentom vybraným zo

skupiny, ktorú tvorí vodík, halogén (tj. fluór, chlór, bróm, jód), (C₁-C₄)alkyl, prípadne substituovaným jedným až tromi atómami fluóru, (C₁-C₄)alkoxy, prípadne substituovaným jedným až tromi atómami fluóru, kyano, nitro, amino, hydroxy, karbonylom, (C₁-C₄)alkylamino, 1 di-[(C₁-C₄)alkyl]amino, NR⁵(C=O)(C₁-C₄)alkylom, SO₂NR⁵R⁶ a SO_p(C₁-C₆)alkylom, kde R⁵ a R⁶ sa nezávisle zvolia z vodíka a (C₁-C₆)alkylu a p je 0, 1 alebo 2;

každé Y sa nezávisle zvolí z vodíka, halogénu (tj. chlóru, fluóru, brómu alebo jódu), (C₁-C₄)alkylu, prípadne substituovaným jedným až tromi atómami fluóru, (C₁-C₄)alkoxy, prípadne substituovaným jedným až tromi atómami fluóru, kyano, nitro, amino, (C₁-C₄)alkylamino, di-[(C₁-C₄)alkyl]amino, NR⁵(C=O)(C₁-C₄)alkylu, SO₂NR⁵R⁶ a SO_p(C₁-C₆)alkylu, kde R⁵ a R⁶ sa nezávisle zvolia z vodíka a (C₁-C₆)alkylu a p je 0, 1 alebo 2;

každé Z sa nezávisle zvolí z vodíka, halogénu (tj. chlóru, fluóru, brómu alebo jódu), (C₁-C₄)alkylu, prípadne substituovaný jedným až tromi atómami fluóru, (C₁-C₄)alkoxy;

a ich farmaceuticky prijateľných solí. Zlúčeniny so všeobecným vzorcom I a ich farmaceuticky prijateľné soli sú aktívne ako inhibítory spätrého vychytávania serotonínu, dopamínu a norefedrínu.

V jednom vyhotovení predkladaného vynálezu kruh B je fenylový, ktorý nie je nahradený naftylovou skupinou. V inom vyhotovení je fenylový kruh B v zlúčenine so všeobecným vzorcom I nahradený naftylovou skupinou.

Vo výhodnom vyhotovení, keď B je fenyl, Y je vodík alebo halogén. Vo výhodnejšom vyhotovení m je 1 alebo 2 a Y je chlór.

V ďalšom vyhotovení sa predkladajú vynález týka zlúčenín so všeobecným vzorcom I alebo ich farmaceuticky prijateľných solí, ako je to opísané vyššie, ale kde X sa zvolí z furánu, tiofénu, pyrrolu a 1,2,3-triazolu a kde X môže byť ďalej substituované tak, ako je uvedené vyššie.

V ďalšom vyhotovení je X laktám, napríklad 1-pyrrolidín-2-ón alebo 1-piperidín-2-ón, prípadne substituovaný ako je uvedené vyššie a viazaný ku kruhu A cez laktámový dusík.

V ďalšom vyhotovení je X tetrazol, prípadne substituovaný ako je uvedené vyššie a viazaný ku kruhu A prostredníctvom tetrazolového atómu uhlíka.

V ďalšom vyhotovení sa vynález týka zlúčenín so všeobecným vzorcom I alebo ich solí, ako je to opísané vyššie, ale kde Z sa vyberie z vodíka a halogénu. Výhodne je Z vodík.

V ďalšom vyhotovení sa vynález týka zlúčenín so všeobecným vzorcom I alebo ich solí, ako je to opísané vyššie, kde R^3 a R^4 sú nezávisle vybrané z vodíka a nesubstituovaného (C_1 - C_4)alkylu. Výhodne sú jedno alebo obe R^3 a R^4 vodík.

V ďalšom vyhotovení sa vynález týka zlúčenín so všeobecným vzorcom I alebo ich solí, ako je to opísané vyššie, kde R^1 a R^2 sú nezávisle vybrané z vodíka a nesubstituovaného (C_1 - C_4)alkylu. Výhodne je jedno z R^1 a R^2 vodík a druhé z R^1 a R^2 je (C_1 - C_4)alkyl. Výhodnejšie je jedno z R^1 a R^2 vodík a druhé z R^1 a R^2 je metyl.

Predkladaný vynález sa ďalej týka farmaceutického prostriedku na liečbu chorôb alebo stavov vybraných zo skupiny zahŕňajúcej hypertenziu, depresiu (napríklad depresiu u pacientov s nádorovým ochorením, depresiu u pacientov s Parkinsonovou chorobou, depresiu po infarkte myokardu, subsyndromálnu symptomatickú depresiu, depresiu u neplodných žien, pediatrickú depresiu, trvalú depresiu, epizodickú depresiu, recidivujúcu depresiu, depresiu indukovanú zneužitím detí a popôrodnú depresiu), generalizovanú úzkosť, fóbiu (napríklad agorafóbiu, sociálnu fóbiu a jednoduchú fóbiu), posttraumatický stresový syndróm, stratu osobnosti, predčasnú ejakuláciu, poruchy príjmu potravy (napríklad anorexia nervosa, bulímia nervosa), obezitu, závislosti na návykových látkach (napríklad na alkohole, kokaíne, heroíne, fenobarbitale, nikotíne a benzodiazepínoch), histamínovú cefalagiu, migrénu, bolesť, Alzheimerovu chorobu, obscesívne kompulzívnu chorobu, paniku, poruchy pamäti (napríklad demenciu, amnéziu a zníženie kognitívnych funkcií v starobe (ARCD)), Parkinsonovu chorobu (napríklad demenciu pri Parkinsonovej chorobe, parkinsonizmus indukovaný neuroleptikmi a tarditívne diskinézie), endokrinné choroby (napríklad hyperlaktinémiu), vasospazmy (predovšetkým mozgových ciev), cerebelárnu ataxiu, poruchy gastrointestinálneho traktu (vrátane zmien motility a sekrécie), negatívne príznaky schizofrénie, premenštruačný syndróm, fibromyalgický syndróm, stresovú inkontinenciu, Tourettov syndróm, trichotillomániu, kleptomániu, mužskú impotenciu, hyperaktivitu spojenú s poruchou pozornosti (AHD), chronickú paroxysmálnu hemikraniu a bolesti hlavy (spojené s ochorením ciev) u cicavca, výhodne človeka, ktorý obsahuje množstvo zlúčeniny so všeobecným vzorcom I alebo jej farmaceuticky prijateľné soli

účinné pri liečbe takej choroby alebo stavu a farmaceuticky prijateľný nosič.

Predkladaný vynález sa ďalej týka farmaceutického prostriedku na liečbu chorôb alebo stavov, ktoré môžu byť liečené inhibíciou spätného vychytávania serotonínu, dopamínu alebo norepinefrínu u cicavca, výhodne človeka, ktorý obsahuje množstvo zlúčeniny so všeobecným vzorcom I alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli účinnej pri liečbe takéhoto ochorenia alebo stavu a farmaceuticky prijateľný nosič. Príklady takých chorôb a stavov sú uvedené v predchádzajúcom odstavci.

Predkladaný vynález sa ďalej týka spôsobu liečby chorôb alebo stavov vybraných zo skupiny zahŕňajúcej hypertenziu, depresiu (napríklad depresiu u pacientov s nádorovým ochorením, depresiu u pacientov s Parkinsonovou chorobou, depresiu po infarkte myokardu, subsyndromálnu symptomatickú depresiu, depresiu u neplodných žien, pediatrickú depresiu, trvalú depresiu, epizodickú depresiu, recidivujúcu depresiu, depresiu indukovanú zneužitím detí a popôrodnú depresiu), generalizovanú úzkosť, fóbiu (napríklad agorafóbiu, sociálnu fóbiu a jednoduchú fóbiu), posttraumatický stresový syndróm, stratu osobnosti, predčasnú ejakuláciu, poruchy príjmu potravy (napríklad anorexia nervosa, bulímia nervosa), obezitu, závislosti na návykových látkach (napríklad na alkohole, kokaíne, heroíne, fenobarbitale, nikotíne a benzodiazepínoch), histamínovú cefalagiu, migrénu, bolesť, Alzheimerovu chorobu, obsesívne kompulzívnu chorobu, paniku, poruchy pamäti (napríklad demenciu, amnéziu a zníženie kognitívnych funkcií v starobe (ARCD)), Parkinsonovu chorobu (napríklad demenciu pri Parkinsonovej chorobe, parkinsonizmus indukovaný neuroleptikmi a tarditívne diskinézie), endokrinné choroby (napríklad hyperlaktinémiu), vasospazmy (predovšetkým

mozgových ciev), cerebelárnu ataxiu, poruchy gastrointestinálneho traktu (vrátane zmien motility a sekrécie), negatívne príznaky schizofrénie, premenštruačný syndróm, fibromyalgický syndróm, stresovú inkontinenciu, Tourettov syndróm, trichotillomániu, kleptomániu, mužskú impotenciu, hyperaktivitu spojenú s poruchou pozornosti (AHD), chronickú paroxysmálnu hemikraniu a bolesti hlavy (spojené s ochorením ciev) u cicavca, výhodne človeka, ktorý spočíva v tom, že sa podá v prípade potreby takejto liečby, množstvo zlúčeniny so všeobecným vzorcom I alebo jej farmaceuticky prijateľné soli účinné pri liečbe takého ochorenia alebo stavu.

Predkladaný vynález sa ďalej týka spôsobu liečby chorôb alebo stavov, ktoré môžu byť liečené inhibíciou spätného vychytávania serotonínu, dopamínu alebo norepinefrínu u cicavca, výhodne človeka, ktorý spočíva v tom, že sa podá cicavcovi, v prípade potreby takejto liečby, množstvo zlúčeniny so všeobecným vzorcom I alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli účinnej pri liečbe takého ochorenia alebo stavu.

Predkladaný vynález sa ďalej týka farmaceutického prostriedku na liečbu chorôb alebo stavov vybraných zo skupiny zahŕňajúcej hypertenziu, depresiu (napríklad depresiu u pacientov s nádorovým ochorením, depresiu u pacientov s Parkinsonovou chorobou, depresiu po infarkte myokardu, subsyndromálnu symptomatickú depresiu, depresiu u neplodných žien, pediatrickú depresiu, trvalú depresiu, epizodickú depresiu, recidivujúcu depresiu, depresiu indukovanú zneužitím detí a popôrodnú depresiu), generalizovanú úzkosť, fóbiu (napríklad agorafóbiu, sociálnu fóbiu a jednoduchú fóbiu), posttraumatický stresový syndróm, stratú osobnosti, predčasnú ejakuláciu, poruchy príjmu potravy (napríklad anorexia nervosa, bulímia nervosa), obezitu, závislosti na návykových látkach (napríklad

na alkohole, kokaíne, heroíne, fenobarbitale, nikotíne a benzodiazepínoch), histamínovú cefalagiu, migrénu, bolesť, Alzheimerovu chorobu, obscesívne kompulzívnu chorobu, paniku, poruchy pamäti (napríklad demenciu, amnéziu a zníženie kognitívnych funkcií v starobe (ARCD)), Parkinsonovu chorobu (napríklad demenciu pri Parkinsonovej chorobe, parkinsonizmus indukovaný neuroleptikmi a tarditívne diskinézie), endokrinné choroby (napríklad hyperlaktinémiu), vasospazmy (predovšetkým mozgových ciev), cerebelárnu ataxiu, poruchy gastrointestinálneho traktu (vrátane zmien motility a sekrécie), negatívne príznaky schizofrénie, premenštruačný syndróm, fibromyalgický syndróm, stresovú inkontinenciu, Tourettov syndróm, trichotillomániu, kleptomániu, mužskú impotenciu, hyperaktivitu spojenú s poruchou pozornosti (AHD), chronickú paroxysmálnu hemikraniu a bolesti hlavy (spojené s ochorením ciev) u cicavca, výhodne človeka, ktorý obsahuje množstvo zlúčeniny so všeobecným vzorcom I alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli účinnej pri inhibícii spätného vychytávania serotonínu, dopamínu alebo norepinerfínu a farmaceuticky prijateľný nosič.

Predkladaný vynález sa ďalej týka farmaceutického prostriedku na liečbu chorôb alebo stavov, ktoré môžu byť liečené inhibíciou spätného vychytávania serotonínu, dopamínu alebo norepinefrínu u cicavca, výhodne človeka, ktorý obsahuje množstvo zlúčeniny so všeobecným vzorcom I alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli účinnej v inhibícii spätného vychytávania serotonínu, dopamínu alebo norepinerfínu a farmaceuticky prijateľný nosič.

Predkladaný vynález sa ďalej týka spôsobu liečby chorôb alebo stavov vybraných zo skupiny zahŕňajúcej hypertenziu, depresiu (napríklad depresiu u pacientov s nádorovým

ochorením, depresiú u pacientov s Parkinsonovou chorobou, depresiú po infarkte myokardu, subsyndromálnu symptomatickú depresiú, depresiú u neplodných žien, pediatickú depresiú, trvalú depresiú, epizodickú depresiú, recidivujúcu depresiú, depresiú indukovanú zneužitím detí a popôrodnú depresiú), generalizovanú úzkosť, fóbiu (napríklad agorafóbiu, sociálnu fóbiu a jednoduchú fóbiu), posttraumatický stresový syndróm, stratu osobnosti, predčasnú ejakuláciu, poruchy príjmu potravy (napríklad anorexia nervosa, bulímia nervosa), obezitu, závislosti na návykových látkach (napríklad na alkohole, kokaíne, heroíne, fenobarbitale, nikotíne a benzodiazepínoch), histamínovú cefalgiu, migrénu, bolesť, Alzheimerovu chorobu, obsesívne kompulzívnu chorobu, paniku, poruchy pamäti (napríklad demenciu, amnéziu a zníženie kognitívnych funkcií v starobe (ARCD)), Parkinsonovu chorobu (napríklad demenciu pri Parkinsonovej chorobe, parkinsonizmus indukovaný neuroleptikmi a tarditívne diskinézie), endokrinné choroby (napríklad hyperlaktinémiu), vazospazmy (predovšetkým mozgových ciev), cerebelárnu ataxiu, poruchy gastrointestinálneho traktu (vrátane zmien motility a sekrécie), negatívne príznaky schizofrénie, premenštruačný syndróm, fibromyalgický syndróm, stresovú inkontinenciu, Tourettov syndróm, trichotillomániu, kleptomániu, mužskú impotenciu, hyperaktivitu spojenú s poruchou pozornosti (AHD), chronickú paroxysmálnu hemikraniu a bolesti hlavy (spojené s ochorením ciev) u cicavca, výhodne človeka, ktorý spočíva v tom, že sa podá v prípade potreby takejto liečby, množstvo zlúčeniny so všeobecným vzorcom I alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli účinnej pri inhibícii spätného vychytávania serotonínu, dopamínu alebo norepinerfínu.

Predkladaný vynález sa ďalej týka spôsobu liečby chorôb alebo stavov, ktoré môžu byť liečené inhibíciou spätného vychytávania serotonínu, dopamínu alebo norepinefrínu u cicavca, výhodne človeka, ktorý spočíva v tom, že sa podá cicavcovi, v prípade potreby takejto liečby, množstvo zlúčeniny so všeobecným vzorcom I alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli účinnej pri inhibícii spätného vychytávania serotonínu, dopamínu alebo norepinefrínu.

Predkladaný vynález sa týka farmaceutického prostriedkov pre liečbu ochorení alebo porúch, ktoré môžu byť liečené inhibíciou spätného vychytávania serotonínu, dopamínu alebo norepinefrínu u cicavca, výhodne človeka, ktorý obsahuje:

a) farmaceuticky prijateľný nosič;

b) zlúčeninu so všeobecným vzorcom I alebo jej farmaceuticky prijateľnú soľ;

c) antagonistu NK-1 receptora alebo antagonistu 5HT_{1D} receptora alebo jeho farmaceuticky prijateľnú soľ;

kde množstvo aktívnych zlúčenín (tj. zlúčeniny so všeobecným vzorcom I a antagonisty NK-1 receptora alebo antagonisty 5HT_{1D} receptora) sú také, že kombinácia je účinná pri liečbe takého ochorenia alebo poruchy.

Predkladaný vynález sa týka spôsobu liečby ochorení alebo poruchy, ktoré môžu byť liečené inhibíciou spätného vychytávania serotonínu, dopamínu alebo norepinefrínu u cicavca, výhodne človeka, ktorý spočíva v tom, že sa cicavcovi, ktorý potrebuje túto liečbu podá:

a) zlúčenina so všeobecným vzorcom I alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ;

c) antagonista NK-1 receptora alebo antagonista $5HT_{1D}$ receptora alebo jeho farmaceuticky prijateľná soľ;

kde množstvo aktívnych zlúčenín (tj. zlúčeniny so všeobecným vzorcom I a antagonisty NK-1 receptora alebo antagonisty $5HT_{1D}$ receptora) sú také, že kombinácia je účinná pri liečbe takého ochorenia alebo poruchy.

Predkladaný vynález sa ďalej týka farmaceuticky prijateľných adičných solí zlúčenín so všeobecným vzorcom I s kyselinami. Príklady farmaceuticky prijateľných adičných solí zlúčenín so všeobecným vzorcom I s kyselinami sú soli kyseliny chlorovodíkovej, kyseliny p-toluensulfonovej, kyseliny fumarovej, kyseliny citrónovej, kyseliny jantárovej, kyseliny salicylovej, kyseliny fosforečnej, kyseliny metánsulfónovej, kyseliny vínnej, kyseliny maleinovej, kyseliny di-p-toluoylvínnej, kyseliny octovej, kyseliny sírovej, kyseliny jodovodíkovej a kyseliny mandľovej.

Pokiaľ nie je uvedené inak, znamená termín „halo“ alebo „halogén“, ako je tu použitý, fluór, chlór, bróm a jód.

Pokiaľ nie je uvedené inak, znamená termín „alkyl“, ako je tu uvedený, priamy, rozvetvený alebo cyklický alkyl, a môže obsahovať priame a cyklické, rovnako ako rozvetvené a cyklické skupiny.

Pokiaľ nie je uvedené inak, termín „heteroaryl“, ako sa tu používa, znamená aromatické skupiny obsahujúce jeden alebo viac heteroatómov (O, S alebo N), výhodne 1 až 4 heteroatómy.

Viaccyklická skupina obsahujúca jeden alebo viac heteroatómov, kde aspoň jeden kruh tejto skupiny je aromatický, je taktiež pokladaná pre účely predkladaného vynálezu, pokiaľ nie je uvedené inak, za aromatickú. Heteroarylové skupiny zlúčenín podľa vynálezu môžu taktiež obsahovať kruhové systémy substituované jednou alebo viacerými oxoskupinami. Ako príklad heteroarylových skupín sa uvádza pyridinyl, pyridazinyl, imidazolyl, pyrimidinyl, pyrazolyl, triazolyl, pyrazinyl, chinolyl, izochinolyl, tetrazolyl, furyl, tiofenyl, izoxazolyl, tiazolyl, oxazolyl, izotiazolyl, pyrrolyl, indolyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, cinnolinyl, indazolyl, indoliziny, ftalazinyl, triazinyl, izoindolyl, purinyl, oxadiazolyl, tiadiazolyl, furazanyl, benzofurazanyl, benzotiofenyl, benzotriazolyl, benzotiazolyl, benzoizotiazolyl, benzoxazolyl, benzizoxazolyl, benzimidazolyl, chinazolinyl, chinoxaliny, naftyridinyl, dihydrochinolyl, tetrahydrochinolyl, dihydroizochinolyl, tetrahydroizochinolyl, benzofuryl, furopyridinyl, pyrolopyrimidinyl a azaindolyl.

Výraz „heterocyklus“, ako sa tu používa a pokiaľ nie je uvedené inak, sa týka nearomatických heterocyklických skupín obsahujúcich jeden alebo viac heteroatómov, výhodne jeden až štyri heteroatómy vybrané z O, S a N. „Heterocyklus“, pokiaľ nie je uvedené inak, zahŕňa heterobicyklické skupiny. Výraz „heterobicyklus“ sa týka nearomatických dvojkruhových cyklických skupín, kde uvedené kruhy zdieľajú jeden alebo dva atómy a kde aspoň jeden kruh obsahuje heteroatóm (O, S alebo N). Heterobicyklické skupiny pre účely predkladaného vynálezu, a pokiaľ nie je uvedené inak, zahŕňajú spiroskupiny a kondenzované kruhové skupiny. V jednom vyhotovení každý kruh v heterobicykle obsahuje až 4 heteroatómy (tj. od nuly do štyroch heteroatómov, s tým, že aspoň jeden kruh obsahuje

aspoň jeden heteroatóm). Heterocyklické skupiny podľa predkladaného vynálezu taktiež môžu zahŕňať kruhové systémy substituované jednou alebo viacerými oxoskupinami. Príklady heterocyklických skupín zahŕňajú, nie však s obmedzením, aziridiny, azetidiny, pyrrolidiny, piperidiny, azepiny, piperaziny, 1,2,3,6-tetrahydropyridiny, oxirany, oxetany, tetrahydrofurany, tetrahydrotieny, tetrahydropyrany, tetrahydrotiapyrany, oxazolidiny, morfolino, tiomorfolino, tiazolidiny, tioxany, pyrroliny, indoliny, 2H-pyrany, 4H-pyrany, dioxany, 1,2-dioxolany, pyrazoliny, dihydropyrany, dihydrotieny, dihydrofurany, pyrazolidiny, imidazoliny, imidazolidiny, 3-azabicyklo[3.1.0]hexany, 3-azabicyklo[4.1.0]heptany, chinoliziny, chinuklidiny, 1,4-dioxaspiro[4.5]decyl, 1,4-dioxaspiro[4.4]nonyl, 1,4-dioxaspiro[4.3]oktyl a 1,4-dioxaspiro[4.2]heptyl.

Vyššie uvedené skupiny, heteroaryl alebo heterocyklus, môžu byť viazané, ako je to možné, prostredníctvom C alebo N. Napríklad skupina odvodená od pyrrolu môže byť pyrrol-1-yl (viazaná cez N) alebo pyrrol-3-yl (viazaná cez C). Výrazy, ktoré sa týkajú skupín, zahŕňajú takisto možné tautoméry.

Pokiaľ je odkaz uskutočnený na $\text{SO}_p(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$ a p je 2, potom to znamená, že sa jedná o sulfón, inými slovami $\text{S}(=\text{O})_2(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$.

Termín „liečba“, ako sa tu používa, znamená zvrátenie, zmiernenie alebo inhibíciu priebehu choroby alebo stavu, v súvislosti s ktorým je použitý alebo jedného alebo viacerých príznakov takej choroby alebo stavu. Tento termín, ako sa tu používa, taktiež znamená, v závislosti od stavu pacienta, prevenciu choroby alebo stavu, vrátane prevencie nástupu

choroby alebo stavu alebo symptómov spojených s chorobou alebo stavom a zahŕňa zníženie vážnosti choroby alebo stavu alebo symptómov s nimi spojených, predchádzajúc postihnutiu uvedenou chorobou alebo stavom. Taká prevencia alebo predchádzanie postihnutiu spočíva v podaní zlúčeniny podľa vynálezu subjektu, ktorý nie je v čase podania ešte napadnutý chorobou alebo stavom. „Prevencia“ taktiež zahŕňa zabránenie recidívy choroby alebo stavu alebo symptómom s nimi spojenými.

Výraz „cicavec“, ako sa tu používa, zahŕňa akéhokoľvek člena triedy „cicavcov“, vrátane, nie však s obmedzením, ľudí psov a mačiek.

Pokiaľ sa v uvedenom dokumente odkazuje na chorobu alebo stav, ktoré môžu byť liečené inhibíciou spätného vychytávania serotonínu, dopamínu alebo norepinefrínu, potom to znamená, že choroba alebo stav má ako prispievajúci faktor aspoň jednu serotonínom, dopamínom alebo norepinefrínom sprostredkovanú neurotransmisiu. Choroba alebo stav môžu mať ako prispievajúci faktor jeden, dva alebo tri vyššie uvedené typy neurotransmisie. Ďalej, k chorobe alebo stavu môžu prispievať faktor alebo faktory, ktoré sú iné než serotonínom, dopamínom alebo norepinefrínom sprostredkovaná neurotransmisia. Choroby alebo stavy, ku ktorým prispieva serotonínom, dopamínom alebo norepinefrínom sprostredkovaná neurotransmisia môžu byť zistené odborníkom a zahŕňajú napríklad, nie však s obmedzením, závislosť na chemických látkach, depresiu a fóbiu.

Zlúčeniny so všeobecným vzorcom I môžu mať optické centrá a preto sa môžu vyskytovať v rôznych enantiomerných konfiguráciách. Vynález zahŕňa všetky enantioméry,

diastereoméry a ostatné stereoizoméry takých zlúčenín so všeobecným vzorcom I a rovnako ich racemické a iné zmesi. Vynález taktiež zahŕňa tautoméry zlúčenín so všeobecným vzorcom I.

Predkladaný vynález taktiež zahŕňa zlúčeniny značené izotopom, ktoré sú totožné so zlúčeninami so všeobecným vzorcom I, s výhradou, že jeden alebo viac atómov je nahradených atómom majúcim atómovú hmotnosť alebo hmotnostné číslo odlišné od atómovej hmotnosti alebo hmotnostného čísla obvyklého pre prirodzený výskyt. Príklady izotopu, ktoré je možné včleniť do zlúčenín podľa vynálezu zahŕňajú izotopy vodíka, uhlíka, dusíka, kyslíka, fosforu, fluóru, jódu a chlóru, ako je ^2H , ^{11}C , ^{14}C , ^{18}F , ^{123}I a ^{125}I . Vynález zahŕňa zlúčeniny podľa vynálezu, farmaceuticky prijateľné soli uvedených zlúčenín, ktoré obsahujú vyššie uvedené izotopy a/alebo ďalšie izotopy ďalších atómov. Zlúčeniny podľa vynálezu značené izotopom, napríklad zlúčeniny, do ktorých sú včlenené rádioaktívne izotopy, ako je ^3H a ^{14}C sú vhodné v skúškach distribúcie liečiva a/alebo substrátu v tkanivách. Predovšetkým výhodné z hľadiska ich prípravy a detegovateľnosti je použitie tritiovaných izotopov, tj. ^3H a uhlíku-14, tj. ^{14}C . Ďalej, substitúcia ťažšími izotopmi, ako je deutérium, tj. ^2H , môže umožňovať určité výhody pri terapii vyplývajúce z ich väčšej metabolickej stability, ako je napríklad zvýšený polčas alebo možnosť zníženej veľkosti dávok, čo môže byť za určitých okolností výhodné. Izotopicky značené zlúčeniny so všeobecným vzorcom I podľa vynálezu sa môžu vo všeobecnosti pripraviť spôsobmi uvedenými v schémach a/alebo príkladoch uvedených ďalej použitím ľahko dostupného izotopom značeného reakčného prostriedku namiesto prostriedku izotopom neznačeného.

„Závislosť na chemických návykových látkach“, ako sa tu používa znamená abnormálne užívanie alebo závislosť na lieku. Také lieky sú obvykle aplikované postihnutému jedincovi rôznymi spôsobmi podania, vrátane orálneho, parenterálneho, nasálneho alebo inhalačného spôsobu podania. Prikklady závislostí liečiteľných spôsobmi podľa predkladaného vynálezu sú závislosť na alkohole, nikotíne, kokáine, heroíne, fenolbarbitole a benzodiazepínoch (napríklad ValiumTM). Termín „liečba závislosti na chemických návykových látkach“, ako sa tu používa, označuje zníženie alebo zmiernenie takej závislosti.

Antagonista NK-1 receptora, ako sa tu používa, je látka, ktorá je schopná antagonizovať receptory NK-1, a tým inhibovať odozvy sprostredkované tachykinínom, ako sú odozvy sprostredkované substanciou P. V stave techniky sú známe rôzne antagonisty NK-1 receptora a v predkladanom vynáleze môže byť použitý akýkoľvek antagonista NK-1 receptora ako je opísané vyššie v kombinácii so zlúčeninou so všeobecným vzorcom I. Antagonisty NK-1 receptora sú opísané napríklad v U.S. patente 5 716 965 (vydaný 10. februára 1998); U.S. patente 5 852 038 (vydaný 22. decembra 1998); WO 90/05729 (dátum medzinárodnej publikácie 31. mája 1990); U.S. patente 5 807 867 (vydaný 15. septembra 1998); U.S. patente 5 886 009 (vydaný 23. marca 1999); U.S. patente 5 939 433 (vydaný 17. augusta 1999); U.S. patente 5 773 450 (vydaný 30. júna 1998); U.S. patente 5 744 480 (vydaný 28. apríla 1998); U.S. patente 5 232 929 (vydaný 3. augusta 1993); U.S. patente 5 332 817 (vydaný 26. júla 1994); U.S. patente 5 122 525 (vydaný 16. júna 1992); U.S. patente 5 843 966 (vydaný 1. decembra 1998); U.S. patente 5 703 240 (vydaný 30. decembra 1997); U.S. patente 5 719 147 (vydaný 17. februára 1998) a U.S. patente 5

637 699 (vydaný 10. júna 1997). Každý z vyššie uvedených U.S. patentov a prihlášok PCT je tu citovaný ako odkaz. Zlúčeniny opísané vo vyššie uvedených odkazoch majúce aktivitu antagonizujúcu NK-1 receptor môžu byť použité v predkladanom vynáleze. Avšak, v predkladanom vynáleze môžu byť taktiež použitý ďalší antagonisty NK-1 receptora.

Antagonista $5HT_{1D}$ receptora, ako je opísaný v predkladanom vynáleze je substancia, ktorá antagonizuje $5HT_{1D}$ subtyp receptora serotonínu. V predkladanom vynáleze sa môže požiť akákoľvek substancia, aká je opísaná vyššie, v kombinácii so zlúčeninou so všeobecným vzorcom I. Substancie majúce aktivitu antagonizujúcu $5HT_{10}$ receptor môžu byť určené odborníkom. Napríklad antagonisty $5HT_{10}$ receptora sú opísané vo WO 98/14433 (dátum medzinárodnej publikácie 9. apríla 1998); WO 97/36687 (dátum medzinárodnej publikácie 9. októbra 1997); WO 94/21619 (dátum medzinárodnej publikácie 29. septembra 1994); U.S. patent č. 5 510 350 (publikovaný 23. apríla 1996); U.S. patent č. 5 358 948 (publikovaný 25. októbra 1994); a GB 2 276 162 (publikovaný 21. septembra 1994). V predkladanom vynáleze sa môžu použiť tieto antagonisty $5HT_{10}$ receptora, rovnako tak ako ostatní. Vyššie uvedené publikované patentové prihlášky a patenty sú tu uvedené ako odkaz.

Výhodné vyhotovenie predkladaného vynálezu zahŕňa nasledujúce zlúčeniny so všeobecným vzorcom I a ich farmaceuticky prijateľné soli:

[4-(3,4-dichlórfenoxy)bifenyl-3-ylmetyl]metylamín,

[2-(3,4-dichlórfenoxy)-5-tiofen-3-ylbenzyl]metylamín,

[2-(3,4-dichlórfenoxy)-4-tiofen-3-ylbenzyl]metylamín,

[2-(3,4-dichlórfenoxy)-4-furan-2-ylbenzyl]metylamín,

[2-(3,4-dichlórfenoxy)-5-furan-2-ylbenzyl]metylamín,

N-[4'-(3,4-dichlórfenoxy)-3'-metylaminometylbifenyl-3-yl]acetamid,

[2-(3,4-dichlórfenoxy)-5-tiofen-2-ylbenzyl]metylamín,

[4-(3,4-dichlórfenoxy)-4'-fluórbifenyl-3-ylmetyl]-metylamín,

[2-(3,4-dichlórfenoxy)-5-[1,2,3]triazol-1-ylbenzyl]-metylamín,

[2-(3,4-dichlórfenoxy)-5-[1,2,3]triazol-2-ylbenzyl]-metylamín,

[2-(3,4-dichlórfenoxy)-5-pyridin-2-ylbenzyl]metylamín,

[2-(3,4-dichlórfenoxy)-5-pyridin-3-ylbenzyl]metylamín,

1-[4-(3,4-dichlórfenoxy)-3-metylaminometylfenyl]-1H-pyrazol-3-ylamín,

[2-(3,4-dichlórfenoxy)-5-pyridin-4-ylbenzyl]metylamín,

[3-(3,4-dichlórfenoxy)bifenyl-4-ylmetyl]metylamín,

[4-(3,4-dichlórfenoxy)-4'-metylbifenyl-3-ylmetyl]-metylamín a

[2-(3,4-dichlórfenoxy)-4-tiofen-2-ylbenzyl]metylamín.

Ďalšie výhodné vyhotovenia predkladaného vynálezu zahŕňajú nasledujúce zlúčeniny a ich farmaceuticky prijateľné soli:

[2-(3,4-dichlórfenoxy)-5-tiazol-2-ylbenzyl]metylamín;

[2-(3,4-dichlórfenoxy)-5-(1H-tetrazol-5-yl)benzyl]-metylamín;

[2-(3,4-dichlórfenoxy)-5-furán-3-furan-3-ylbenzyl]-metylamín;

{1-[2-(3,4-dichlórfenoxy)-5-[1,2,3]triazol-1-ylfenyl]-etyl}metylamín;

{1-[2-(3,4-dichlórfenoxy)-5-[1,2,3]triazol-2-ylfenyl]-etyl}metylamín;

{1-[2-(3,4-dichlórfenoxy)-5-tiazol-2-ylfenyl]etyl}-metylamín;

{1-[2-(3,4-dichlórfenoxy)-4-[1,2,4]triazol-1-ylfenyl]-etyl}metylamín;

[2-(3,4-dichlórfenoxy)-5-(5-metyltiofen-2-yl)-benzyl]metylamín;

[2-(3,4-dichlórfenoxy)-4-[1,2,4]triazol-4-ylbenzyl]-metylamín;

1-[4-(3,4-dichlórfenoxy)-3-(metylaminometyl)fenyl]-pyrolidin-2-ón;

1-[4-(3,4-dichlórfenoxy)-3-(1-metylaminometyl)fenyl]-
pyrolidin-2-ón a

1-[4-(3,4-dichlórfenoxy)-3-(metylaminometyl)fenyl]-
piperidin-2-ón.

Ďalšie výhodné vyhotovenia predkladaného vynálezu
zahŕňajú nasledujúce zlúčeniny a ich farmaceuticky prijateľné
soli:

[2-(3,4-dichlórfenoxy)-5-pyrimidin-2-ylbenzyl]-
metylamin,

[2-(3,4-dichlórfenoxy)-5-pyrimidin-4-ylbenzyl]-
metylamin,

[2-(3,4-dichlórfenoxy)-5-(2-metylpyrimidin-4-yl)-
benzyl]metylamin,

{1-[2-(3,4-dichlórfenoxy)-5-(2-metylpyrimidin-4-
yl)fenyl]etyl}metylamin,

4-[4-(3,4-dichlórfenoxy)-3-(1-metylpyrolidin-2-yl)fenyl]-
2-metylpyrimidín,

[2-(4-chlórfenoxy)-5-(1-metyl-1H-pyrol-3-yl)-
benzyl]dimetylamin,

[5-(1-metyl-1H-pyrol-3-yl)-2-(naftalen-2-yloxy)-benzyl]-
dimetylamin,

[5-imidazol-1-yl-2-(naftalen-2-yloxy)benzyl]-
dimetylamin,

1,5,5-trimetyl-3-[3-metylaminometyl-4-(naftalen-2-yloxy)fenyl]imidazolidin-2,4-dión,

1-metyl-3-[3-metylaminometyl-4-(naftalen-2-yloxy)fenyl]imidazolidin-2,4-dión,

3-[3-metylaminometyl-4-(naftalen-2-yloxy)fenyl]-tiazolidin-2,4-dión,

3-[3-metylaminometyl-4-(naftalen-2-yloxy)fenyl]-oxazolidin-2,4-dión,

3-[3-metylaminometyl-4-(naftalen-2-yloxy)fenyl]-oxazolidin-2-ón,

3-[3-metylaminometyl-4-(naftalen-2-yloxy)fenyl]-tiazolidin-2-ón,

1-metyl-3-[3-metylaminometyl-4-(naftalen-2-yloxy)fenyl]imidazolidin-2-ón,

1-metyl-3-[3-metylaminometyl-4-(naftalen-2-yloxy)fenyl]tetrahydropyrimidin-2-ón,

1-[4-(3,4-dichlórfenoxy)-3-metylaminometylfenyl]-3-metyltetrahydropyrimidin-2-ón,

1-[4-(3,4-dichlórfenoxy)-3-metylaminometylfenyl]-3-metylimidazolidin-2-ón,

3-[4-(3,4-dichlórfenoxy)-3-metylaminometylfenyl]-tiazolidin-2-ón,

3-[4-(3,4-dichlórfenoxy)-3-metylaminometylfenyl]-
oxazolidin-2-ón,

[2-(3,4-dichlórfenoxy)-5-(2-metyltiazol-4-yl)-benzyl]-
metylamín,

[2-(3,4-dichlórfenoxy)-5-(2-metyloxazol-4-yl)-
benzyl]metylamín,

[2-(3,4-dichlórfenoxy)-5-(2,5-dimetyloxazol-4-yl)-
benzyl]metylamín,

[2-(3,4-dichlórfenoxy)-5-(2,5-dimetyltiazol-4-yl)-
benzyl]metylamín,

[2-(3,4-dichlórfenoxy)-5-(5-metyl[1,2,4]tiadiazol-3-yl)-
benzyl]metylamín,

[2-(3,4-dichlórfenoxy)-5-(5-metyl[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-
benzyl]metylamín,

[2-(3,4-dichlórfenoxy)-5-[1,2,3]oxadiazol-4-ylbenzyl]-
metylamín,

[2-(3,4-dichlórfenoxy)-5-(5-metyl[1,2,3]tiadiazol-4-yl)-
benzyl]metylamín,

[2-(3,4-dichlórfenoxy)-5-(2,4-dimetyloxazol-5-yl)-
benzyl]metylamín,

[2-(3,4-dichlórfenoxy)-5-(2,4-dimetyltiazol-5-yl)-
benzyl]metylamín,

[2-(3,4-dichlórfenoxy)-5-[1,2,4]triazol-1-ylbenzyl]-
metylamín,

[2-(3,4-dichlórfenoxy)-5-(3-metyl[1,2,4]triazol-1-yl)-
benzyl]metylamín,

[2-(4-chlórfenoxy)-5-(3,5-dimetyl[1,2,4]triazol-1-yl)-
benzyl]metylamín,

[2-(4-chlórfenoxy)-5-tetrazol-1-ylbenzyl]metylamín,

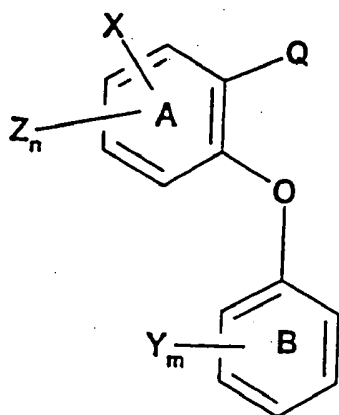
[2-(4-chlórfenoxy)-5-(5-metyltetrazol-1-yl)benzyl]-
dimetylamín,

[2-(4-chlórfenoxy)-5-[1,2,4]triazol-4-ylbenzyl]-
dimetylamín,

[2-(4-chlórfenoxy)-5-(1-metyl-1H-tetrazol-5-yl)-
benzyl]dimetylamín a

{1-[2-((3,4-dichlórfenoxy)-5-(1-metyl-1H-tetrazol-5-yl)-
fenyl)etyl]} dimetylamín.

Vynález sa taktiež týka zlúčenín so všeobecným vzorcom



XVIII

kde

X, Z, Y, n a m majú význam definovaný vyššie a Q je $-C(=O)R^3$ alebo kyano a R^3 je H, C_1-C_4 alkyl, OH, O- (C_1-C_6) alkyl alebo NR^1R^2 , kde R^1 a R^2 sa nezávisle vyberú z vodíka a (C_1-C_4) alkylu alebo R^1 a R^2 spoločne s atómom dusíka, ku ktorému sú viazané, tvorí štvor- až osemčlenný nasýtený kruh obsahujúci jeden alebo dva heteroatómy, vrátane dusíka, ku ktorému sú R^1 a R^2 viazané, kde druhý heteroatóm, pokiaľ je prítomný, sa vyberie z kyslíka, dusíka a síry. Zlúčeniny so všeobecným vzorcom XVII sú užitočné ako medziprodukty pre prípravu zlúčenín so všeobecným vzorcom I.

Zlúčeniny so všeobecným vzorcom XVIII môžu obsahovať optická centrá a preto sa môžu vyskytovať v rôznych enantiometrických konfiguráciách. Vynález taktiež zahŕňa všetky enantioméry, diastereoméry a iné stereoizoméry zlúčenín so vzorcom XVIII, rovnako ako racemické a iné zmesi. Vynález taktiež zahŕňa tautoméry zlúčenín so všeobecným vzorcom XVIII.

Podrobný opis vynálezu

Zlúčeniny so všeobecným vzorcom I sa môžu pripraviť podľa nasledujúcich reakčných schém a diskusií. Pokiaľ nie je uvedené inak, A, B, Q, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , X, Y, Z, m a n a štruktúrne vzorce I a XVIII majú v reakčných schémach a diskusiách, ktoré nasledujú, význam uvedený vyššie.

Schéma 1

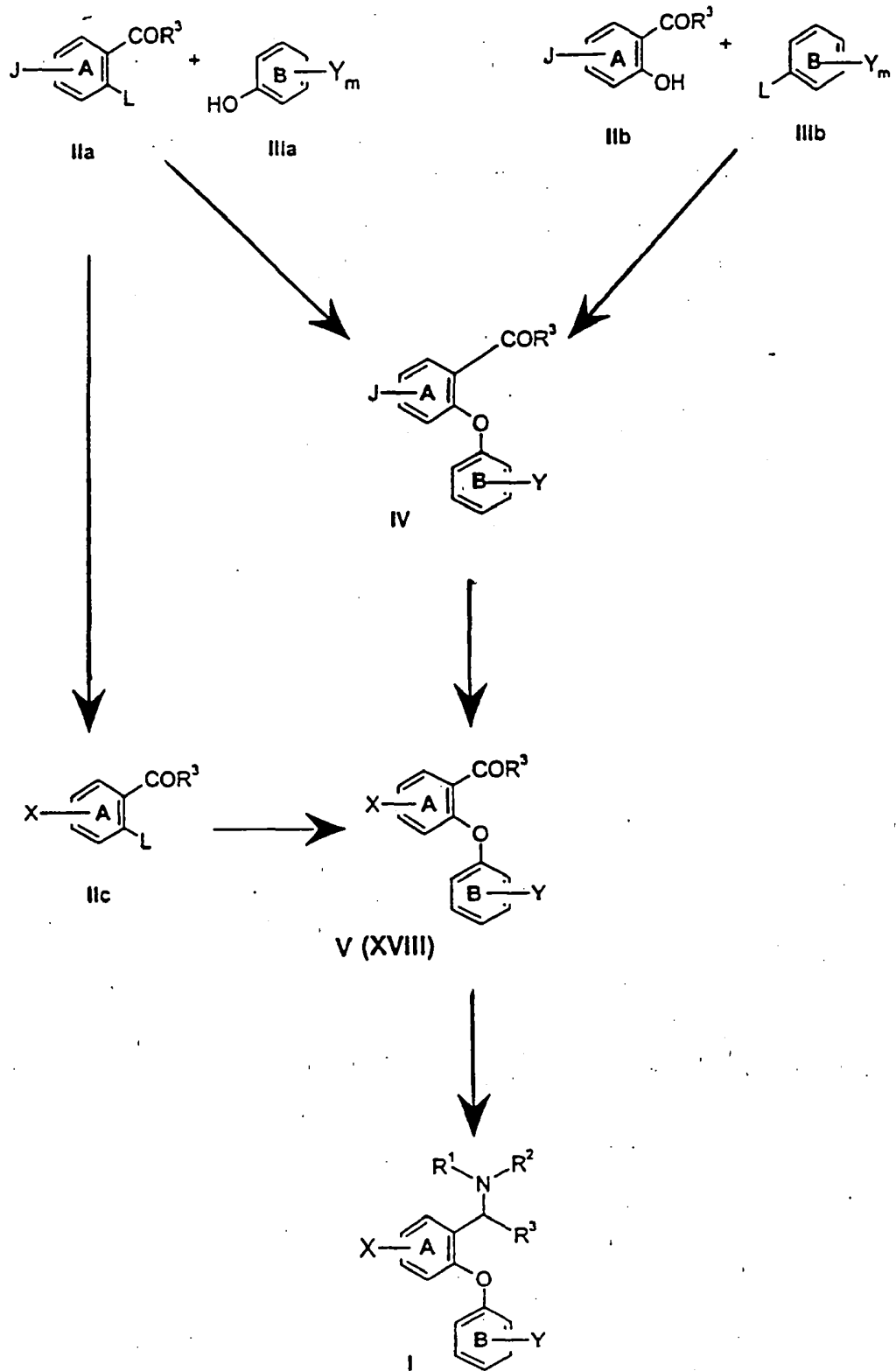


Schéma 2

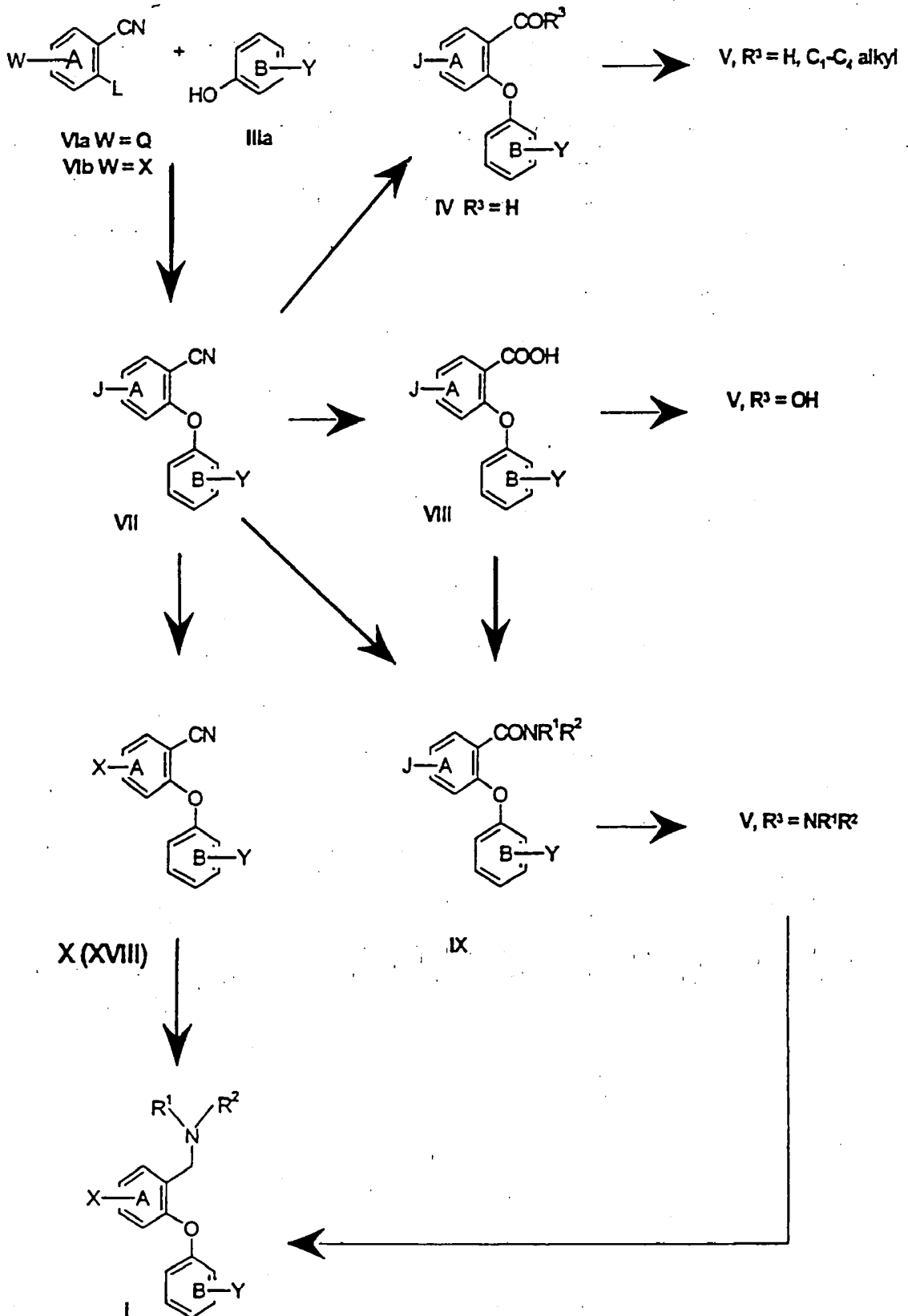


Schéma 3

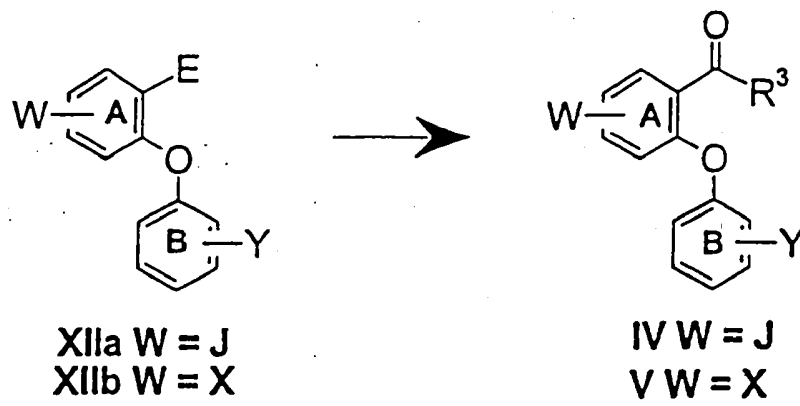


Schéma 4

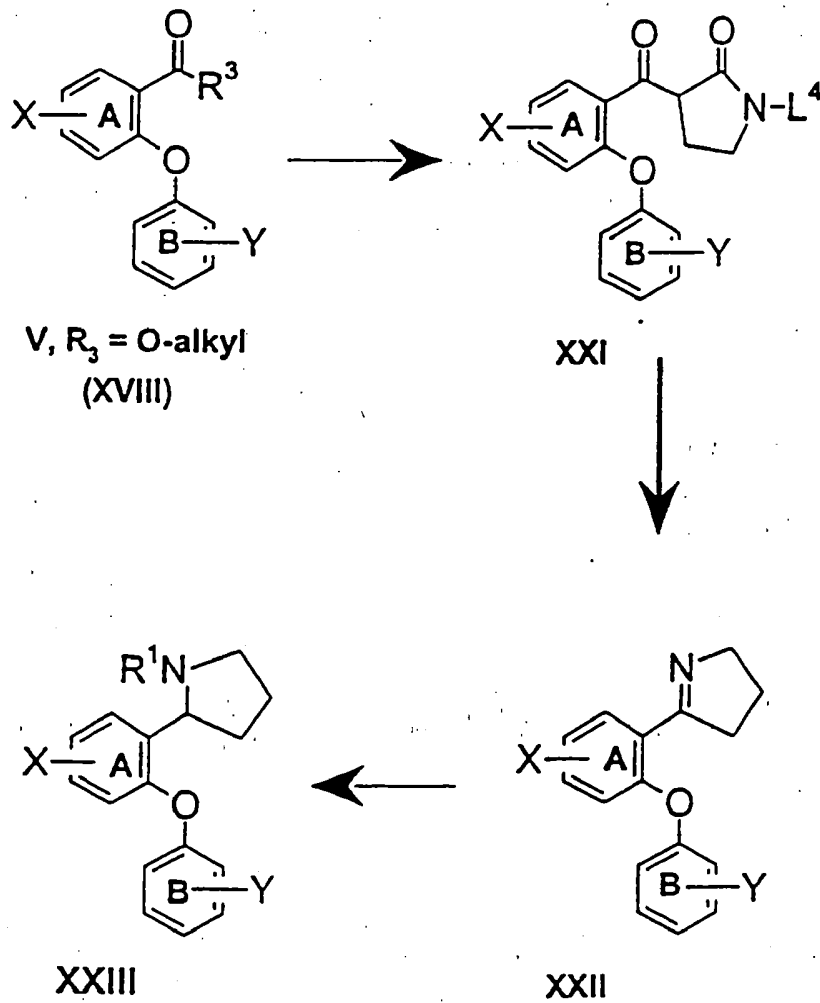


Schéma 5

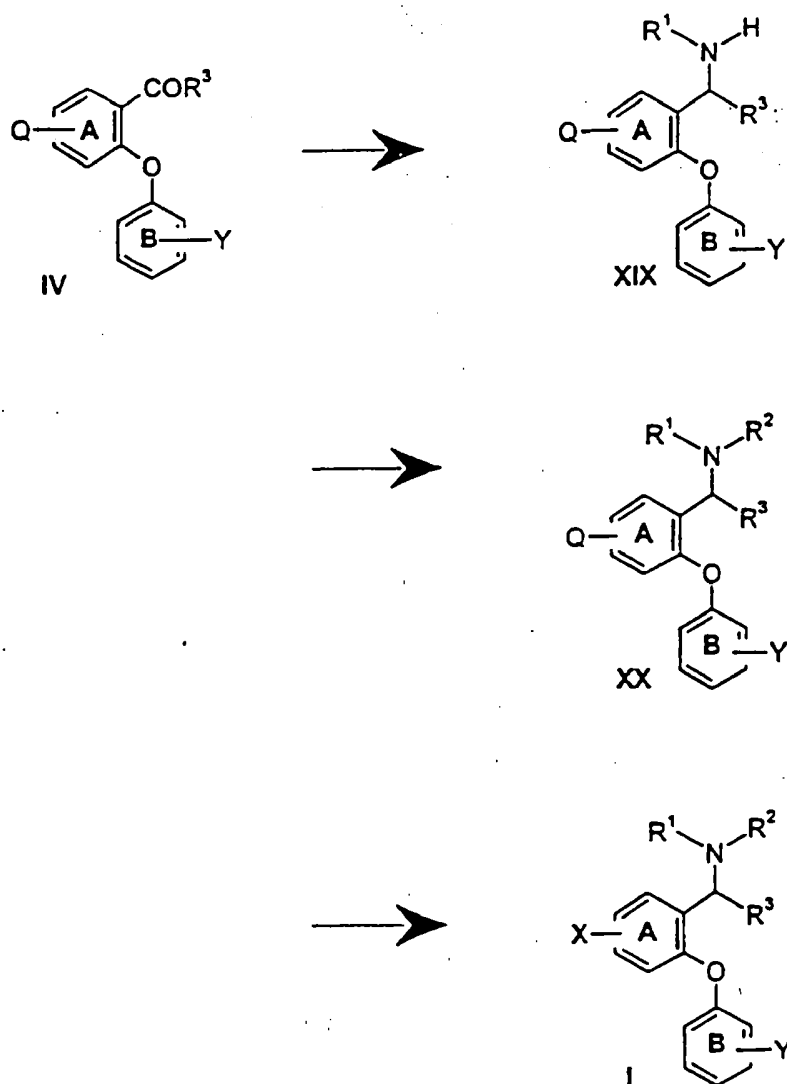
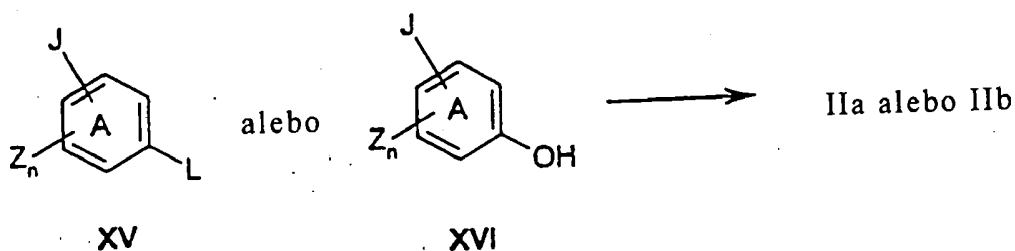


Schéma 1 opisuje prípravu zlúčenín so všeobecným vzorcom I zo zlúčenín so všeobecnými vzorcami II a III. L znamená vhodnú odštiepujúcu sa skupinu, ako je fluór, chlór, nitro alebo triflát. V schéme 1, Z je vodík. Avšak s použitím vhodnej východiskovej zlúčeniny so všeobecným vzorcom II sa môžu pripraviť podľa rovnakej schémy zlúčeniny so všeobecným vzorcom I, kde Z nie je vodík. Zlúčeniny so všeobecnými vzorcami IIa, IIb, IIIa a IIIb sú komerčne dostupné alebo sa

môžu pripraviť spôsobmi, ktoré sú odborníkovi známe zo stavu techniky. Napríklad zlúčeniny so všeobecnými vzorcami IIa a IIb, kde R^3 je vodík sa môžu pripraviť zavedením aldehydovej funkčnej skupiny (CHO) do zlúčeniny so všeobecnými vzorcami XV alebo XVI s použitím metód, ktoré sú veľmi dobre odborníkom známe.



Keď $L = F$, tak je postup podľa A. J. Bridgese a kol., *Tetrahedron Letters*, 1992, 33(49), 7499-7502, predovšetkým vhodný pre syntézu substituovaných orto-fluórbenzaldehydov. Iné také transformácie opísali C. F. H. Allen a kol., *Organic Synthesis*, 1951, 31, 92; T. DePaulis a kol., *Journal of Medicinal Chemistry*, 1986, 29, 61; I. M. Godfrey a kol., *J. Chemical Society, Perkin Transactions 1*, 1974, 1353; K. M. Tramposil a kol., *Journal of Medicinal Chemistry*, 1983, 26(2), 121; a M. E. Cracknell a kol., *Chemistry and Industry (London)*, 1985, (9), 309.

V schéme 1 reaguje zlúčenina (tj. aldehyd alebo ketón) so všeobecným vzorcom IIa so zlúčeninou (tj. fenol) so všeobecným vzorcom IIIa v prítomnosti bázy za vzniku zodpovedajúcej zlúčeniny so všeobecným vzorcom IV. Táto reakcia sa vo všeobecnosti uskutoční pri teplote od okolo 0 °C do okolo 150 °C po dobu od okolo 1 hodiny do okolo 3 dní, výhodne pri teplote okolo 90 až 95 °C po dobu 18 hodín v polárnom rozpúšťadle, ako je dimetylsulfoxid (DMSO), N,N-dimetylformamid (DMF), N,N-dimetylacetamid (DMA) alebo N-metyl-2-pyrrolidinón (NMP), výhodne DMF. Vhodné bázy

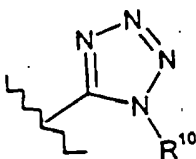
zahŕňajú bezvodý uhličitan sodný (Na_2CO_3), uhličitan draselný (K_2CO_3), hydroxid sodný (NaOH), hydroxid draselný (KOH) a amíny, ako je pyrrolidín, trietylamín a pyridín, pričom výhodná báza je K_2CO_3 . Podrobnosti pre túto reakciu sú uvedené v G. W. Yeager a kol., *Synthesis*, 1995, 28-30; J. R. Dimmock a kol., *Journal of Medicinal Chemistry*, 1996, 39(20), 3984-3997. Alternatívne sa môžu fenoly so všeobecným vzorcom IIb a zlúčeniny so všeobecným vzorcom IIIb premeniť na aldehydy alebo ketóny so všeobecným vzorcom IV spôsobmi, ktoré opísal K. Tomisawa a kol., *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 1984, 32(8), 3066-3074.

Ďalej, zlúčenina so všeobecným vzorcom IV, kde J je odštiepujúca skupina, napríklad bróm, jód, triflát, fluórsulfonát alebo metánsulfonát sa môže premeniť na zlúčeninu so všeobecným vzorcom V reakciou so zlúčeninou so všeobecným vzorcom X-G, kde G je definované ako reaktívna odštiepujúca sa skupina, ako je $\text{B}(\text{OH})_2$, $\text{Sn}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}]$, $\text{Zn}(\text{Hal})$ a podobne, obvykle v prítomnosti katalytického množstva katalyzátora, napríklad medzi iným ako je tetrakis(trifenylfosfin)paládium(0), tetrakis(trifenylfosfin)-nikel(0) alebo dichlór-bis(trifenylfosfin)paládium(II) a v prítomnosti bázy, ako je uhličitan sodný, uhličitan draselný a trietylamín. Reakcia sa môžu uskutočniť v rade organických rozpúšťadiel (napríklad benzénu, dimetoxyetánu) alebo v zmesiach, ako je vodný N,N-dimetylformamid alebo vodný etanol pri teplotách v rozsahu od okolo 0 °C do okolo 100 °C. Vhodný všeobecný odkaz pre tento postup je možné nájsť v prehľade, ktorý spracoval Stephen Stanforth, *Tetrahedron*, 1998, 54, 263-303. Ďalšie špecifické odkazy zahŕňajú M. J. Sharp a kol., *Synthetic Communications*, 1981, 11(7), 513; R. B. Miller a kol., *Tetrahedron Letters*, 1989, 30(3), 297; W. J.

Thompson a kol., *Journal of Organic Chemistry*, 1984, 49(26), 5237. Zlúčeniny so všeobecným vzorcom X-G sú v mnohých prípadoch komerčne dostupné alebo sa môžu pripraviť odborníkom v organických syntézach (napríklad vid' postup, ktorý opísal M. J. Sharp a V. Snieckus, *Tetrahedron Letters*, 1985, 26(49), 5997-6000; G. W. Kabalka a kol., *Journal of Organometallic Chemistry*, 1983, 259, 269-274).

Alternatívne, medziprodukt so všeobecným vzorcom IIa sa môže zmeniť na zlúčeninu so všeobecným vzorcom IIc, kde X má význam uvedený vyššie s použitím metód opísaných vyššie pre konverziu zlúčeniny so všeobecným vzorcom IV na V. Tieto medziprodukty so všeobecným vzorcom IIc môžu reagovať so zlúčeninou so všeobecným vzorcom IIIa za vzniku éteru so všeobecným vzorcom V s použitím metód opísaných vyššie pre konverziu zlúčenín so všeobecným vzorcom IIa na IV.

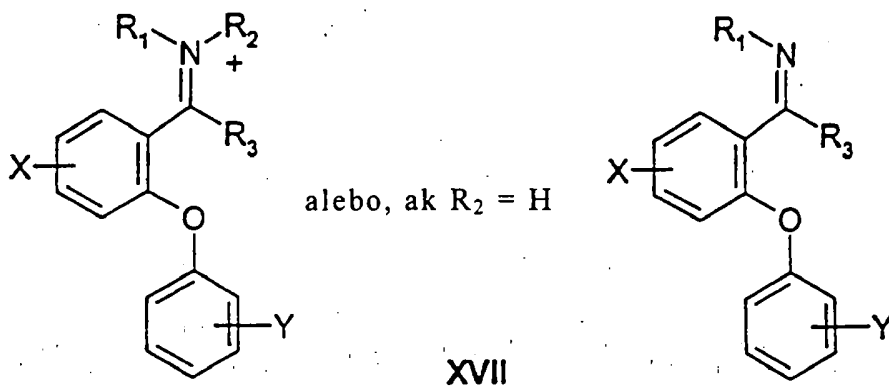
Ďalej, zlúčeniny so všeobecným vzorcom IIa alebo IV, kde J je funkčná skupina, ako CN, môžu byť zmenené na zlúčeniny so všeobecným vzorcom IIc alebo V, kde X je časť ako



a kde R^{10} sa nezávisle vyberie zo súboru, ktorý tvorí vodík, (C_1-C_6) alkyl, aryl (C_1-C_6) alkyl alebo aryl, prípadne substituovaný substituentom vybraným zo súboru, ktorý tvorí vodík, halogén, (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxyl alebo $(C_1-C_6)SO_r$, kde r je nula, jedna alebo dva. Spôsoby konverzie sú veľmi dobre dokumentované v chemickej literatúre; napríklad použitím azidu sodného a chloridu lítneho v 2-metoxyetanele podľa postupu,

ktorý opísal J. Sauer a kol., Tetrahedron, 1960, 11, 241. Za týchto podmienok môže byť nevyhnutné zo začiatku chrániť skupinu COR^3 zlúčeniny IIa alebo IV, aby sa zefektívnila premena skupiny J na zodpovedajúcu skupinu X zlúčeniny IIc alebo V (medziprodukty so vzorcom XVIII). Existuje mnoho chrániacich skupín, ktoré môžu byť použité v tomto postupe, vrátane acetalu a ketalu, ktoré sú uvedené v P. G. M. Wuts a T. W. Green v Protective Groups in Organic Synthesis, 2. vydanie, John Wiley and Sons, New York, 1991, str. 175-223. Výber vhodnej chrániacej skupiny sa môže uskutočniť s ohľadom na prítomnosť ďalších reaktívnych skupín v molekule.

Následne sa zlúčeniny so všeobecným vzorcom V ($\text{R}^3 = \text{H}$ alebo $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$) môžu zmeniť na zlúčeniny so všeobecným vzorcom I za podmienok reductívnej aminácie. Napríklad zlúčenina so všeobecným vzorcom V môže reagovať so zlúčeninou so všeobecným vzorcom HNR^1R^2 za vzniku medziproduktu so všeobecným vzorcom XVII



ktorý sa môže izolovať alebo zmeniť priamo v rovnakom reakčnom stupni na zlúčeninu so všeobecným vzorcom I. Táto konverzia, či už in situ alebo vychádzajúc zo zlúčeniny so všeobecným vzorcom XVII sa môže zmeniť s použitím jedného alebo viac spôsobov známych odborníkovi zo stavu techniky.

Napríklad, zlúčenina so všeobecným vzorcom V a vhodná zlúčenina so všeobecným vzorcom HNR^1R^2 sa môžu spojiť

v prítomnosti dehydratačného činidla, ako je chlorid titaničitý alebo izopropoxid titaničitý reakciou v inertnom rozpúšťadle, ako je benzén, toluén, etanol alebo podobné rozpúšťadlo, až kým reakcia nie je kompletná, podľa postupu, ktorý opísal S. Battarcharyya (*Journal of Organic Chemistry*, 1995, 60(15), 4928-4929). Alternatívne sa zlúčeniny so všeobecným vzorcom V a so všeobecným vzorcom HNR^1R^2 môžu spojiť v inertnom rozpúšťadle, ako je benzén alebo toluén, v prítomnosti alebo neprítomnosti zachycovača vody, ako sú molekulové sitá a zahriatím sa eliminuje voda, ktorá sa generovala počas tvorby medziproduktu so všeobecným vzorcom XVII. Stupeň úplnosti konverzie zlúčenín so všeobecným vzorcom IV na vyššie uvedené medziprodukty so všeobecným vzorcom XVII sa môže zistiť s použitím jednej alebo viacerých známych analytických techník, vrátane $^1\text{H-NMR}$ spektroskopie.

V niektorých prípadoch je možné alebo žiadúce izolovať medziprodukty so všeobecným vzorcom XVII alebo tieto medziprodukty môžu ďalej reagovať s redukčným činidlom selektívnym pre redukciu medziproduktu na žiadané zlúčeniny so všeobecným vzorcom I. Také redukčné činidlá sú odborníkovi známe a zahŕňajú napríklad borohydrid sodný (NaBH_4), kyánborohydrid sodný (NaBH_3CN) a triacetoxyborohydrid sodný ($\text{NaBH}(\text{OAc})_3$), ako opísal A. F. Abdel-Magid a kol., v *Tetrahedron Letters*, 1990, 31, 5595. Táto redukcia sa obvykle uskutočňuje v polárnom rozpúšťadle, ako je metanol, etanol, izopropanol alebo podobné rozpúšťadlo pri teplote od okolo 0 °C do okolo 100 °C, vhodne pri izbovej teplote. Pri postupe, ktorý opísal Bhattarcharyya sa tvorí medziprodukt so všeobecným vzorcom XVII v etanolovom rozpúšťadle, a bez izolácie sa redukuje za vzniku produktu so všeobecným vzorcom I, s použitím NaBH_4 .

Ako alternatíva k aldehydovým alebo ketónovým medziproduktom so všeobecným vzorcom IV a V odborník môže pripraviť zlúčeniny so všeobecným vzorcom VII (tj. nitrily) vychádzajúc zo zlúčenín so všeobecným vzorcom IIIa a VI, ako je ilustrované na schéme 2 s použitím difenyléterového postupu opísanom v schéme 1. Tieto zlúčeniny môžu potom slúžiť ako medziprodukty pre prípravu žiadaných zlúčenín so všeobecným vzorcom I. Postupy pre prípravu zlúčenín so všeobecným vzorcom VI použité v tomto postupe môžu byť adaptované z postupov nájdených v literatúre (vid' napríklad D. C. Remy a kol., *Journal of Medicinal Chemistry*, 1975, 18(2), 142-148; E. A. Schmittling a kol., *Journal of Organic Chemistry*, 1993, 58(12), 3229-3230).

Konverzia nitrilu so všeobecným vzorcom VII takto získaných na žiadané produkty so všeobecným vzorcom I sa môže uskutočniť niekoľkými cestami, ako je opísané v schéme 2. Napríklad, nitrilová skupina VII sa môže hydrolyzovať pri kyslých podmienkach s použitím metód, ktoré sú odborníkovi veľmi dobre známe, za vzniku derivátu kyseliny karboxylovej so všeobecným vzorcom VIII (vid' napríklad A. I. Meyers a kol., *Tetrahedron Letters*, 1984, 25(28), 2941; a R. W. Higgins a kol., *Journal of Organic Chemistry*, 1951, 16, 1275). Tento derivát kyseliny karboxylovej môže byť potom zmenený na zlúčeninu so všeobecným vzorcom V ($R^3 = OH$) s použitím postupov už opísaných v schéme 1 pre konverziu IV na V; následne, zlúčenina V ($R^3 = OH$) sa môže zmeniť na zlúčeninu V ($R^3 = NR^1R^2$) a potom na zlúčeninu so všeobecným vzorcom I, ako je opísané ďalej.

Alternatívne sa zlúčenina VIII môže zmeniť na karboxamidový derivát so všeobecným vzorcom IX s použitím

jedného alebo viacerých štandardných postupov, ktoré sú opísané v chemickej literatúre, napríklad reakciou halogenidu kyseliny pripravenom zo zlúčeniny so všeobecným vzorcom VIII s amínom so všeobecným vzorcom HNR^1R^2 (vid' R. E. Kent a kol., *Organic Synthesis, Coll, Vol. III, 1955, 490*; a R. M. Herbst a kol., *Organic Synthesis, Coll. Vol. II, 1943, 11* k diskusii Schotten-Baumanovej reakcie). Tieto karboxamidy so všeobecným vzorcom IX môžu byť potom konvertované na zodpovedajúce karboxamidy so všeobecným vzorcom V ($\text{R}^3 = \text{NR}^1\text{R}^2$), náhradou substituentu J vhodnou skupinou X s použitím podmienok, ktoré sú podobné podmienkam opísaným pre konverziu IV na V v schéme 1.

Takto pripravené karboxamidy so všeobecným vzorcom V môžu byť redukované na finálne zlúčeniny so všeobecným vzorcom I s použitím vhodných redukčných postupov. V závislosti na prítomnosti substituentov X, Y a Z na karboxamidoch V, sa táto redukcia môže uskutočniť s použitím jedného alebo viacerých reakčných činidiel zahŕňajúcich lítiumalumíniumchlorid (napríklad J. Lehmann a kol., *Archiv Pharm. (Weinheim, Ger.), 1982, 315 (11), 967*; N. S. Narasinhani a P. A. Patil, *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications, 1987 (3), 191*), diborán (H. C. Brown a kol., *Journal of the American Chemical Society, 1970, 92, 1637* a *1973, 38, 912*; N. M. Moon a kol., *Journal of Organic Chemistry, 1973, 38, 2786*; H. C. Brown a V. Verma, *Journal of Organic Chemistry, 1974, 39, 1631*), zmesi hexylboránu a dietylanilínu (A. Pelter a kol., *Tetrahedron Letters, 1978, 4715*), zmesi chloridu fosforitého a toluénu a následne etanolického borohydridu sodného (H. C. Brown a kol., *Journal of the American Chemical Society, 1966, 88, 1464*; A. F. Burchart a kol., *Journal of Organic Chemistry, 1996, 61(21), 7627-7630*).

Vzniknuté karboxamidy so všeobecným vzorcom IX, kde R^1 a R^2 sú vodík sa môžu taktiež pripraviť priamo zo zodpovedajúcich nitrilov so všeobecným vzorcom VII špecifickými hydrolyzami, napríklad peroxidom vodíka alebo silnými vodnými soľami alkalických kovov (vid' Chemistry & Industry, 1961, 1987; C. R. Noller, Organic Synthesis, Coll., Vol. II, 1943, 586; a J. H. Hall a M. Gisler, Journal of Organic Chemistry, 1976, 41, 3769). Následne môžu byť karboxamidové deriváty so všeobecným vzorcom IX konvertované na karboxamidové zlúčeniny so všeobecným vzorcom V ($R^3 = NR^1R^2$) spôsobom opísaným pre konverziu VIII na V.

Konečne, nitrily so všeobecným vzorcom X získané z nitrilu so všeobecným vzorcom VII analogicky ku konverzii zlúčenín so všeobecným vzorcom IV na V, môžu byť redukované na žiadané zlúčeniny so všeobecným vzorcom I, kde R^1 a R^2 sú obidva vodík s použitím jedného z rady redukčných činidiel opísaných v chemickej literatúre, ktoré sú selektívne pre túto premenu (vrátane katalytickej hydrogenácie s použitím plynného vodíku a oxidu platnatého, ako opísal J. A. Secrist, III a M. W. Logue v Journal of Organic Chemistry, 1972, 37, 335; hydrazínhydrátu a Raney niklu v etanole, ako opísal W. W. Zajac a kol. v Journal of Organic Chemistry, 1971, 36, 3539; a trifluóracetoxyborohydridu sodného v THF, ako opísal N. Umino a kol., v Tetrahedron Letters, 1976, 2875). Také redukčné činidlá môžu taktiež zahŕňať lítiumalumíniumhydrid v nereaktívnom rozpúšťadle, ako je dietyléter alebo tetrahydrofurán (vid' napríklad A. C. Cope a kol., Organic Synthesis, Coll. Vol. IV, 1963, 339, používajúci lítiumalumíniumhydrid v rozpúšťadlách dietyléteri alebo THF).

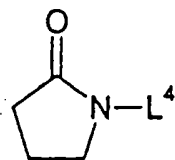
Nitrily so všeobecným vzorcom VII môžu taktiež byť premenené na zodpovedajúce aldehydy so všeobecným vzorcom IV, kde R^3 je vodík s použitím reakčných činidiel a podmienok, ktoré sú špecifické pre túto premenu, ako je lítiumtrietyoxyalumíniumhydrid v rozpúšťadle, ako je THF alebo dietyléter, ako to opísal H. C. Brown a C. P. Garg v *Journal of the American Chemical Society*, 1964, 86, 1085 a J. Malek a M. Cerny v *Synthesis*, 1972, 217.

Popri metódach opísaných vyššie v schémach 1 a 2 na prípravu meziproduktových aldehydov a ketónov so všeobecným vzorcom I existujú ďalšie metódy, ktoré môžu poskytovať zlúčeniny so všeobecným vzorcom I. Napríklad v postupe znázornenom v schéme 3, zlúčenina so všeobecným vzorcom XIIa, b, kde E je atóm vodíka, môže reagovať pri podmienkach Friedel-Craftsovej acylácie (napríklad $AlCl_3/CH_2Cl_2/R^3COCl$) za vzniku ketónu so všeobecným vzorcom IV alebo V, kde R^3 je C_1 - C_4 alkyl (C. F. H. Allen, *Organic Synthesis, Coll. Vol II, 3*, 1943). Alternatívne môže reagovať anhydrid kyseliny, tj. $(R^3CO)_2O$ za podobných podmienok (O. Crummitt a kol., *Organic Synthesis, Coll. Vol. III, 109*, 1955) za vzniku meziproduktových zlúčenín so všeobecným vzorcom IV alebo V. Ak sa požaduje príprava zlúčenín so všeobecným vzorcom IV alebo V, kde R^3 je vodík, uvedená zlúčenina sa môže pripraviť zo zlúčenín so všeobecným vzorcom XIIa,b pomocou Vilsmeier-Haackovej acylácie s použitím metód opísaných E. Campaignom a W. L. Archerom, *Organic Synthesis, Coll. Vol. IV, 331*, 1963 a J. H. Woodom a R. W. Bostom, *Organic Synthesis, Coll. Vol. IV, 98*, 1995.

Umiestnenie acylovej skupiny (COR^3) zavedenej týmto spôsobom môže byť určené povahou a umiestnením prítomných substituentov J, X a/alebo Y a rovnako podmienkami použitými

pre reakciu. V prípadoch, kedy je žiadúce pripraviť zlúčeniny so všeobecným vzorcom IV ($R^3 = H$) z XIIa ($E = H$), zavedenie aldehydovej funkčnej skupiny (CHO) sa môže uskutočniť s použitím podmienok opísaných vyššie pre prípravu medziproduktu IIa a IIb v schéme 1. Napríklad, príprava zlúčenín so všeobecným vzorcom IV, kde $R^3 = H$ (tj. aldehydov) sa môže uskutočniť s použitím jedného alebo viacerých známych spôsobov pre formyláciu aromatických kruhov, vrátane reakcie dichlórmetylmetyléteru a chloridu titáničitého v metylénchloride podľa postupu, ktorý opísal M. L. Mancini a kol., *Synthetic Communications*, 1989, 2001-2007 alebo H. Chikashita a kol., *Journal of Organic Chemistry*, 1991, 56, 1692.

Pre prípravu zlúčenín so všeobecným vzorcom I, kde R^2 a R^3 spoločne s atómom uhlíka, ku ktorému je R^2 viazaný a s atómom uhlíka, ku ktorému je R^3 viazaný, tvoria kruh obsahujúci atóm dusíka, sa môže použiť adaptácia postupu, ktorý opísal L. S. Bleicher a kol. (*Journal of Organic Chemistry*, 1998, 63, 1109), ako je uvedené v schéme 4. Tak ester so všeobecným vzorcom V ($R^3 = O\text{-alkyl}$) (medziprodukt so všeobecným vzorcom XVIII) pripravený esterifikáciou zodpovedajúcej karboxylovej kyseliny so všeobecným vzorcom V ($R^3 = OH$) (taktiež so všeobecným vzorcom XVIII), reaguje s cyklickým laktámom so všeobecným vzorcom XXV



XXV

kde L^4 je reakčná labilná skupina, ako je $-\text{CH}=\text{CH}_2$, v prítomnosti silnej bázy, ako je metoxid sodný, za vzniku diketónového medziproduktu so všeobecným vzorcom XXI. Tento medziprodukt sa môže premeniť na zodpovedajúci

cyklický imid so všeobecným vzorcom XII v prítomnosti silnej kyseliny, ako je kyselina chlorovodíková, obvykle pri spätnom toku. Následne sa zlúčeniny so všeobecným vzorcom XXII môžu redukovať za vzniku cyklických amínov so všeobecným vzorcom XXIII (kde $R^1 = H$) s použitím napríklad borohydridu sodného v metanole, ako bolo opísané vyššie. Také zlúčeniny so všeobecným vzorcom XXIII môžu byť ďalej premenené na zlúčeniny so všeobecným vzorcom XXII (kde R^1 má význam ako je definované pre zlúčeniny so všeobecným vzorcom I), ako je opísané vyššie.

Pre prípravu zlúčenín so všeobecným vzorcom I, kde skupina X je laktám viazaný k fenylovému alebo naftylovému kruhu A cez atóm dusíka je výhodná metóda znázornená na schéme 5. V tomto postupe sa aldehyd alebo ketón so všeobecným vzorcom IV ($R^3 = H$ alebo C_1-C_4 alkyl), kde Q je NO_2 premení na amín so všeobecným vzorcom XIX, kde R^1 má význam uvedený vyššie, podľa metódy opísanej v schéme 1. Tento medziprodukt XIX sa potom premení na zlúčeninu so všeobecným vzorcom XX, kde R^2 je chrániaca skupina, výhodne terc-butoxykarbonylová skupina (terc-BOC), ktorá je stabilná k hydrogenačným podmienkam, ale ktorá môže byť ľahko odstránená v neskoršom kroku syntetickej sekvencie; návrhy pre také skupiny je možné nájsť v publikácii Wuts a Green vyššie, na str. 309. Neskôr uvedený medziprodukt XX, kde Q je NO_2 sa môže potom spracovať pri redukčných podmienkach za vzniku analogického medziproduktu so všeobecným vzorcom XX, kde Q je NH_2 , pričom odštiepujúca terc-BOC skupina je neporušená. Také redukčné podmienky pre túto konverziu sú odborníkovi známe a zahŕňajú použitie plynného vodíka a katalyzátora, výhodne paládium na uhlí v rozpúšťadle, ktoré je inertné voči reakcii, ako je nižší alkohol (napríklad metanol, etanol), ester

(napríklad etylacetát) alebo éter (napríklad tetrahydrofurán, 1,4-dioxán) a prítomnosť alebo neprítomnosť malého množstva kyseliny, výhodne kyseliny octovej. Skupina NH_2 vzniknutých zlúčenín so všeobecným vzorcom XX sa potom môže premeniť na cyklické amidy (laktámy), kde R^2 zostáva terc-Boc, ich reakciou s omega-chlóralkanoylchloridom alebo bromidom alebo omega-brómalkanoylchloridom alebo bromidom v neutrálnom rozpúšťadle, ako je THF a v prítomnosti zachycovača kyseliny, ako je Na_2CO_3 , K_2CO_3 , CS_2CO_3 alebo podobne a zahrievaním zmesi na teplotu varu rozpúšťadla. Toto vedie k uzavretiu kruhu a tvorbe cyklického amidu (tj. laktámu). Nakoniec sa môže odstrániť chrániaca skupina a získajú sa zlúčeniny so všeobecným vzorcom I, kde X je laktám a R^2 je H; v prípade chrániacej skupiny terc-BOC sa s výhodou na také odstránenie použije zmes etylacetátu nasýteného plynným HCl.

Farmaceuticky prijateľné soli zlúčeniny so všeobecným vzorcom I sa môžu pripraviť konvenčným spôsobom, spracovaním roztoku alebo suspenzie zodpovedajúcej voľnej bázy alebo kyseliny s chemickým ekvivalentom farmaceuticky prijateľnej kyseliny alebo bázy. Na izoláciu solí sa môžu použiť konvenčné koncentračné alebo kryštalizačné techniky. Ako príklady vhodných kyselín sa uvádza kyselina octová, mliečna, jantárová, maleínová, vínna, citrónová, glukónová, askorbová, benzoová, škoricová, fumarová, sírová, fosforečná, chlorovodíková, bromovodíková, jodovodíková, sulfámová, sulfónové kyseliny, ako je kyselina metánsulfónová, benzénsulfónová, p-toluénsulfónová a príbuzné kyseliny. Ako príklady báz sa uvádza sodík, draslík alebo vápnik.

Zlúčenina podľa predkladaného vynálezu môže byť podávaná sama alebo v kombinácii s farmaceuticky prijateľnými

nosičmi, buď ako jednotlivá dávka alebo násobné dávky. Vhodné farmaceuticky prijateľné nosiče zahŕňajú inertné pevné riedidlá alebo plnivá, sterilné vodné roztoky a rôzne organické rozpúšťadlá. Farmaceutické kompozície pripravené kombináciou zlúčeniny so všeobecným vzorcom I, alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli sa môžu ľahko podávať v rôznych dávkových formách, ako sú tablety, prášky, pastilky, sirupy, injektovateľné roztoky a podobne. Farmaceutické prostriedky môžu obsahovať, ak je to žiadúce, ďalšie zložky, ako sú arómaty, spojivá, pomocné látky a podobne. Tak, na účely orálneho podania, tablety obsahujú rôzne pomocné látky, ako sú citrát sodný, uhličitan vápenatý a fosforečnan vápenatý a môžu byť použité s rôznymi dezintegračnými činidlami, ako je škrob, metylcelulóza, kyselina algínová a niektoré komplexné silikáty, spolu s väzbovými činidlami, ako je polyvinylpyrrolidón, sacharóza, želatína a akácie. Ďalej sa môžu pre účely tabletovania často použiť lubrikačné činidlá, ako je stearát horečnatý, laurylsíran sodný a mastenec. Pevné kompozície podobného typu sa taktiež môžu použiť ako plnivá v mäkkých a tvrdých želatínových kapsliach. Výhodné materiály pre tieto účely sú laktóza alebo mliečny cukor a polyetylénglykoly s veľkou hmotnosťou. Pokiaľ sa vyžadujú vodné suspenzie alebo elixíry na orálne podanie, potom môže byť základná zložka kombinovaná s rôznymi sladidlami alebo arómami, farbivami, a ak je to žiadúce, s emulgačnými alebo suspenzačnými činidlami, spolu s riedidlami, ako je voda, etanol, propylénglykol, glycerín a ich kombinácie.

Na parenterálne podanie sa môžu použiť roztoky obsahujúce zlúčeninu podľa predkladaného vynálezu alebo jej farmaceuticky prijateľnú soľ, v sezamovom alebo podzemnicovom oleji, vodnom propylénglykole alebo sterilnom

vodnom roztoku. Také vodné roztoky bude vhodné pufrovať, ak je to nevyhnutné, a kvapalnú riedidlo najprv spraviť izotonickým s použitím podstatného množstva fyziologického roztoku alebo glukózy. Tieto zvláštne vodné roztoky sú predovšetkým vhodné pre intravenózne, intramuskulárne, subkutánne alebo intraperitoneálne podanie. Použité sterilné vodné prostredia sú ľahko dostupné štandardnými technikami, ktoré sú odborníkovi známe.

Zlúčenina so všeobecným vzorcom I alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ môže byť podávaná orálne, transdermálne (napríklad s použitím náplasti), parenterálne (napríklad intravenózne alebo rektálne) alebo topicky. Vo všeobecnosti, denná dávka pre liečbu choroby alebo stavu podľa metód opísaných vyššie bude v rozsahu od okolo 0,01 do okolo 10 mg/kg telesnej hmotnosti pacienta, ktorý sa má liečiť. Ako príklad, pri použití zlúčeniny so všeobecným vzorcom I alebo jej farmaceutickej soli, napríklad pre liečbu depresie u dospelého človeka (okolo 70 kg), môže byť denná dávka v rozsahu od okolo 0,7 mg do okolo 700 mg, výhodne od okolo 1 mg do okolo 500 mg v jednej alebo niekoľkých (napríklad ako násobná) dávkach. Lekár môže vykonať zmeny vzhľadom k vyššie uvedeným rozsahom, pričom berie do úvahy skutočnosti, ako je hmotnosť, vek a stav pacienta, ktorý sa má liečiť, vážnosť postihnutia a konkrétnu cestu podania.

Aktivita zlúčenín podľa predkladaného vynálezu in vitro na jednotlivých miestach spätného vychytávania monoamínu môže byť určená s použitím krysích synaptozómov alebo HEK-293 buniek transfektovaných ľudským serotonínovým, dopamínovým alebo norépinefrínovým transportérom s použitím nasledujúceho spôsobu upraveného zo spôsobu opísaného S. Synderom a kol., (Molecular Pharmacology, 1971, 7, 66-80), D.

T. Wongom a kol., (Biochemical Pharmacology, 19073, 22, 311-322), H. F. Bradfordom (Journal of Neurochemistry, 1969, 16, 675-684) a D. J. K. Balfourom (Europan Journal of Pharmacology, 1973, 23, 19-26).

Synaptozómy: Samce Sprague Dawley krýs sa dekapitujú a ich mozgy sa rýchle odoberú. Kortex, hypocampus a corpus striatum sa vyrežú a umiestnia sa do ľadovochladného sacharózového pufru, 1 g v 20 ml pufru (pufer sa pripraví s použitím 320 mM sacharózy obsahujúcej 1 mg/ml glukózy, 0,1 mM kyseliny etyléndiamíntetraoctovej (EDTA) s pH upraveným na 7,4 pomocou tris(hydroxymetyl)aminometánovej (TRIS) bázy). Tkanivá sa homogenizujú v sklenenej homogenizačnej skúmavke s TeflonTM tyčinkou pri 350 ot./min: s použitím Pottersovho homogenizéra. Homogenát sa odstreďuje pri 1000 x g po dobu 10 minút pri teplote 4 °C. Získaný supernatant sa odstreďuje pri 17000 x g po dobu 20 minút pri 4 °C. Konečná peleta sa resuspenduje vo vhodnom objeme sacharózového pufru, ktorý vedie k menej než 10% vychytávaniu.

Bunkový prípravok: HEK-293 bunky transfektované ľudským serotonínovým (5HT), norepinefrínovým (NE) alebo dopamínovým (DA) transportérom sa kultivujú v DMEM (Dulbecovom modifikovanom Eaglovom médiu, Life Technologies Inc., 9800 Medical Center Dr., Gaithersburg, MD, katal. č. 11995-065) doplnenom 10% dialyzovaným FBS (fetálnym hovädzím sérom, Life Technologies Inc., katal. č. 26300-053), 2 mM L-glutamínom a 250 µg/ml G418 pre 5-HT a NE transportér alebo 2 µg/ml puromycínu pre DA transportér, za účelom selekčného tlaku. Bunky sa kultivujú v Gibco trojitých skúmavkách, zberajú sa pufrovaným fyziologickým roztokom

(Life Technologies Inc., katal. č. 14190-136) a nariadenia sa na vhodné množstvo vedúce k menej než 10% vychytávaniu.

Test spätného vychytávania neurotransmitéru: Testy spätného vychytávania sa uskutočnia v sklenených skúmavkách obsahujúcich 50 μ l rozpúšťadla, inhibítor alebo 10 μ M sertralínu, desipramínu alebo nomifensínu pre 5-HT, NE alebo DA test nešpecifického vychytávania. Každá skúmavka obsahuje 400 μ l [3 H]-5-HT (konečná koncentrácia je 5 nM), [3 H] NE (konečná koncentrácia 10 nM) alebo [3 H]DA (konečná koncentrácia 5 nM), v modifikovanom Krebsovom roztoku obsahujúcom 100 μ M pargylínu a glukózu (1 mg/ml). Skúmavky sa umiestnia na ľad a do každej skúmavky sa pridá 50 μ l synaptozómu alebo buniek. Skúmavky sa potom inkubujú pri 37 °C po dobu 7 minút (5-HT, DA) alebo 10 minút (NE). Inkubácia sa ukončí filtráciou (GF/B filtre) s použitím 96-jamkového Brandel CelHarvester, filtre sa premyjú modifikovaným Krebsovým pufrom a odčítajú sa s použitím Wallac model 1214 alebo Wallac Beta Plate model 1205 scintilačného počítacza.

Stanovenie aktivity inhibície spätného vychytávania serotonínu in vivo a sila pôsobenia zlúčenín podle predkladaného vynálezu sa môže uskutočniť meraním schopnosti zlúčeniny blokovat' vyčerpanie serotonínu v prednom kortexe indukované (+/-) para-chlóramfetamínom (PCA) u krýs podľa adaptovaného postupu, ktorý opísali R. W. Fuller, H. D. Snoddy a M. L. Cohen v *Neuropharmacology* 23: 539-544 (1984).

Vo všeobecnosti, samce krýs Sprague-Dawley s hmotnosťou 160-230 g sa zaradia buď do kontrolnej (dostávajú vehikulum) alebo testovanej skupiny. Pokiaľ sa testovaná

zlúčenina podáva subkutánne (sc) v danej dávke, potom sa podáva spoločne s 5 mg/kg parachlóramfetamínu (PCA). Tri hodiny po dávke sa zvieratá usmrčia dekapitáciou a predné kortex sa odstráni, zabalí sa v parafínovom filme a zmrazia sa v suchom ľade (-78 °C). Pokiaľ sa podáva orálne (po) krysám sa nepodá v noci pred experimentom potrava a potom sa ošetrí testovanou zlúčeninou v stanovenej dávke 30 minút pred podaním PCA (5 mg/kg, sc). Po 3 hodinách sa krysy usmrčia a tkanivá sa odstránia tak, ako to bolo opísané vyššie.

Na stanovenie úrovni serotonínu (5-HT) sa mrazené tkanivá homogenizujú pomocou Bransonovho sonifikátora v 0,5 ml mobilnej fáze v Eppendorfovej centrifugačnej skúmavke. Vzorky sa potom odstredia pri 11000 ot./min po dobu 20 minút v rotore Sorval SH-MT v odstredivke Sorval RC5C. Takto získaný supernatant sa pipetuje do HPLC vialky a úroveň 5-HT sa merajú na HPLC-EC.

Interpretácia výsledkov je nasledujúca: Každý experiment sa uskutoční so skupinou zvierat ošetrovaných vehikulom a so skupinou zvierat ošetrovaných len PCA. Stredné hodnoty 5-HT u zvierat ošetrovaných PCA sa odčítajú od stredných hodnôt 5-HT zvierat ošetrovaných vehikulom. Toto je signál alebo rozmedzie odozvy. Určí sa stredná hodnota 5-HT každej testovanej zlúčeniny, od nej sa odčíta stredná hodnota PCA skupiny a toto množstvo delené rozmedzím je percento ochrany proti účinku PCA pre danú dávku. Na zaznamenanie ID_{50} sa preložia hodnoty ochrany vyjadrené v percentách a vypočíta sa 50% úroveň.

Všetky zlúčeniny so všeobecným vzorcom I v nasledujúcich príkladoch sa skúmali na inhibíciu spätného vychytávania serotonínu, dopamínu a norepinefrínu a všetky mali

hodnoty IC_{50} okolo menej než alebo rovné 250 nm pre inhibíciu spätného vychytávania serotonínu, okolo menej než alebo rovné 1000 nM pre inhibíciu spätného vychytávania dopamínu a okolo menej alebo rovné 1000 nM pre inhibíciu spätného vychytávania norepinefrínu.

uskutočnenia
Príklady vyhotovení vynálezu

Príprava 1

5-bróm-2-(3,4-dichlórfenoxy)benzaldehyd

Do 1 l banky vybavenej refluxným chladičom a magnetickým miešadlom sa pod N_2 vloží 51,1 g (370 mmol) K_2CO_3 a 20,1 g (123 mmol) 3,4-dichlórfenolu (Aldrich Chem. Co., Milwaukee, WI) v 500 ml bezvodého N,N-dimetylformamidu (DMF). Po miešaní zmesi po dobu 30 minút sa pridá 25 g (123 mmol) 5-bróm-2-fluóorbenzaldehydu (Aldrich) v 150 ml DMF a zmes sa cez noc zahrieva na 90 až 100 °C. Potom čo sa zmes ochladí na izbovú teplotu, sa zmes koncentruje pri zníženom tlaku na rotačnom odparovači a výsledný olejnatý zvyšok sa potom zriedi vodou a EtOAc. Vodná vrstva sa potom extrahuje ďalším EtOAc a organické vrstvy sa spoja, premyjú sa H_2O a nasýteným NaCl a sušia sa nad Na_2SO_4 . Odstránením rozpúšťadla vo vákuu vzniká svetložltý olej, ktorý sa ďalej suší vo vákuu cez noc a tak sa získa produkt uvedený v názve vo forme bledožltej pevnj látky, 40,2 g; t.t. = 129 až 132 °C.

1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz); d 10,4 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,64 (dd, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,15 (d, 1H), 6,91 (dd, 1H), 6,89 (dd, 1H).

Hmotnostné spektrum (GCMS, m/z): 344 (m^+), 346.

Rovnakým spôsobom sa reakciou 12,06 g 4-bróm-2-fluórbenzaldehydu a 9,68 g 3,4-dichlórfenolu získa 9,64 g 4-bróm-2-(3,4-dichlórfenoxy)benzaldehydu vo forme bledožltých kryštálikov.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz); δ 10,37 (s, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 6,94 (m, 1H).

Hmotnostné spektrum (GCMS, m/z): 346 (m^{+2}), 344 (m^+).

Príprava 2

2-(3,4-dichlórfenoxy)-5-fenylbenzaldehyd

Do 50 ml banky vybavenej refluxným chladičom a magnetickým miešadlom sa pod N_2 vložia nasledujúce reakčné zložky v tomto poradí: 15 ml toluénu, 500 mg (1,4 mmol) 5-bróm-2-(3,4-dichlórfenoxy)benzaldehydu (z prípravy 1), 341 mg (2,8 mmol) kyseliny fenylboritej (Aldrich Chem. Co.), 1,5 ml etanolu a 774 mg (5,6 mmol) Na_2CO_3 v 3 ml vody. K tomu sa pridá 45 mg (0,04 mmol) tetrakis(trifenylfosfín)-paládia (0) (Aldrich Chem. Co.) a zmes sa odplyní N_2 . Reakcia sa potom zahrieva 4 hodiny pri spätnom toku, pritom sa používa tenká vrstva chromatografie (TLC) s použitím zmesi CH_2Cl_2 /hexán v pomere 1:1 na platniach potiahnutých silikagélom, ktorá vykazuje neprítomnosť východiskového aldehydu. Po ochladení sa zmes zriedi 100 ml EtOAc, premyje sa dvakrát vodou, dvakrát 2N NaOH, dvakrát vodou a nakoniec nasýteným vodným NaCl. Po sušení nad MgSO_4 sa rozpúšťadlo odstráni vo vákuu a tak sa získa olejnatý zvyšok, 690 mg. Ten sa chromatografuje na

silikagéle, eluovaním zmesou CH_2Cl_2 /hexán v pomere 1:1 sa získa produkt uvedený v názve vo forme oleja, 462 mg.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz); δ 10,45 (s, 1H), 8,16 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,45 (m, 3H), 7,37 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,00 (dd, 1H), 6,96 (m, 1H).

Hmotnostné spektrum (GCMS, m/z): 344 (m^{+2}), 342 (m^+).

Rovnakým spôsobom sa pripraví nasledujúce 4- alebo 5-substituované 2-(3,4-dichlórfenoxy)benzaldehydy:

Priprava č.	X _(n)	Y _(m)	R ³	výťažok (%)	t.t. (°C)	m/z (m ⁺)	¹ H-NMR (CDCl ₃ , δ)
3	4-(fenyl)	3,4- Cl ₂	H	99	olej	342	10,41 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,45 (m, 7H), 7,20 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,95 (m, 1H).
4	5-(4-metylfenyl)	3,4- Cl ₂	H	99	139 až 141	356	10,44 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,46 (m, 3H), 7,22 (m, 2H), 6,96 (m, 2H), 2,39 (s, 3H).
5	4-(4-metylfenyl)	3,4- Cl ₂	H	99	biela pevná látka	356	10,39 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,44 (m, 4H), 7,24 (m, 2H), 7,19 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,94 (dd, 1H), 2,78 (s, 3H).
6	5-(4-fluórfenyl)	3,4- Cl ₂	H	85	olej	360	10,44 (s, 1H), 8,10 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,46 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,13 (m, 2H), 6,97 (m, 2H).
7	4-(4-fluórfenyl)	3,4- Cl ₂	H	72	102 až 106	360	10,40 (s, 1H), 8,00 (dd, 1H), 7,46 (m, 4H), 7,19 (dd, 1H), 7,12 (m, 2H), 7,06 (s, 1H), 6,94 (dd, 1H).
8	5-(4-chlórfenyl)	3,4- Cl ₂	H	73	134 až 138	376	10,45 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,46 (m, 5H), 7,19 (d, 1H), 6,99 (m, 2H).
9	4-(4-chlórfenyl)	3,4- Cl ₂	H	98	157 až 160	376	10,40 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,42 (m, 6H), 7,19 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 6,94 (dd, 1H).
10	5-(4-metoxifenyl)	3,4- Cl ₂	H	65	104 až 106	372	10,43 (s, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,44 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 6,96 (m, 4H).
11	4-(4-metoxifenyl)	3,4- Cl ₂	H	74	<100	372	10,38 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,46 (m, 4H), 7,19 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,96 (m, 3H), 3,84 (s, 3H).

12	5-(3-acetylamino)-fenyl	3,4-Cl ₂	H	89	olej	400	neurčené
13	5-(3-tienyl)	3,4-Cl ₂	H	65	<100	348	10,43 (s, 1H), 8,15 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,44 (m, 4H), 7,18 (m, 1H), 6,96 (m, 2H).
14	5-(2-tienyl)	3,4-Cl ₂	H	88	<100	348	10,46 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,18 (d, 1H), 7,09 (g, 1H), 6,96 (m, 2H).
15	4-(3-tienyl)	3,4-Cl ₂	H	98	<100	348	10,40 (s, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,32 (dd, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,94 (dd, 1H).
16	4-(2-tienyl)	3,4-Cl ₂	H	98	olej	348	10,34 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,18 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,09 (dd, 1H), 6,94 (dd, 1H).
17	5-(2-furanyl)	3,4-Cl ₂	H	89	olej	332	10,41 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,16 (d, 1H), 6,94 (m, 2H), 6,68 (d, 1H), 6,48 (m, 1H).
18	5-(3-pyridyl)	3,4-Cl ₂	H	71	olej	344	10,42 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,62 (dd, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,97 (dd, 1H).
19	5-(4-pyridyl)	3,4-Cl ₂	H	80	olej	344	10,37 (s, 1H), 8,54 (m, 2H), 8,10 (d, 1H), 7,72 (q, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,12 (d, 1H), 6,90 (m, 2H).

Príprava 20

5-(2-pyridyl)benzaldehyd

Do 25 ml plameňom vysušenej banky vybavenej magnetickým miešadlom sa pod N₂ vloží 200 mg (0,58 mmol) 5-bróm-2-(3,4-dichlórfenoxy)benzaldehydu, 162 mg (0,64 mmol) bis(pinakolato)diborónu (Frontier Scientific Co.), 170 mg (1,7 mmol) octanu draselného a 13 mg (0,018 mmol) dichlór[1,1'-bis(difenylfosfino)ferocen]paládium (II) dichlórmetánového aduktu (PdCl₂(dppf), Strem Chemicals) v 5 ml bezvodého DMF. Zmes sa 5 minút odplyňuje s N₂ a potom sa 2,5 hodiny zahrieva pri 80 °C. Ku zmesi sa pridá 110 µl (1,2 mmol) 2-brómpyridínu, a potom 13 mg PdCl₂(dppf) a 0,7 ml 2N vodného Na₂CO₃. Zmes sa opäť zahrieva na 80 °C v N₂ po dobu celkom 10,5 hodiny, potom sa cez noc ochladí na izbovú teplotu. Zmes sa rozdelí na EtOAc a H₂O, organická vrstva sa premyje vodou, soľankou a suší sa nad Na₂CO₃, potom sa koncentruje vo vákuu na olej, 359 mg. Chromatografiou na silikagéle, eluovaním s gradientovým systémom CHCl₃ (100 až 97% a CH₃OH (0 až 3 %) sa získa produkt uvedený v názve vo forme svetlohnedého oleja, 44 mg.

Hmotnostné spektrum (GCMS, m/z): 346 (m⁺²), 344 (m⁺).

Príprava 21

5-kyano-2-(3,4-dichlórfenoxy)benzaldehyd

Do plameňom vysušenej trojhrdlovej banky vybavenej refluxným chladičom a magnetickým miešadlom sa pod N₂ vloží zmes 5-bróm-2-(3,4-dichlórfenoxy)benzaldehydu (3,0 g, 8,7 mmol), kyanidu zinočnatého (1,5 g, 13 mmol) a tetrakis(trifenylfosfín)paládium (0) (1,5 g, 1,3 mmol)

v bezvodom DMF (145 ml) a zmes sa mieša pri izbovej teplote pri odplynovaní s N₂ 5 minút. Po zahrievaní pri približne 80 °C po dobu 90 minút sa stanoví kompletnosť priebehu reakcie chromatografiou na tenkej vrstve (zmes CH₂Cl₂/hexán v pomere 1:1) a zmes sa ochladí na izbovú teplotu. Reakčná zmes sa potom zriedi vodou a etylacetátom a mieša sa ďalších 10 minút. Vrstva vody sa oddelí, dvakrát sa extrahuje EtOAc a spojí sa s pôvodnou organickou vrstvou a premyje sa vodným roztokom Rochelleho soli (tartrát tetrahydrát sodno draselný) a potom vodným NaCl. Organická vrstva sa suší Na₂SO₄, filtruje sa a koncentruje sa vo vákuu na olej. Olej sa okamihovo chromatografuje na 5 x 15 cm stĺpci silikagélu (230 až 400 mesh), eluovaním zmesou CH₂Cl₂/hexán v pomere 1:1 sa získa produkt uvedený v názve vo forme bielej pevnej látky, 1,5 g (60 %), t.t. = 122 až 126 °C.

Hmotnostné spektrum (GC/MS, m/z): 291 (m⁺), 262.

¹H-NMR (CDCl₃); δ 10,47 (s, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,25 (m, 1H), 6,98 (dd, 1H), 6,92 (d, 1H).

Rovnakým spôsobom sa pripraví 4-kyano-2-(3,4-dichlór-fenoxy)benzaldehyd zo zodpovedajúceho 4-bróm-2-(3,4-dichlór-fenoxy)benzaldehydu vo forme jasného oleja, 16 %.

Hmotnostné spektrum (GC/MS, m/z): 291 (m⁺).

¹H-NMR (CDCl₃); δ 10,45 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,23 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 6,96 (dd, 1H).

Príklad 1

2-(3,4-dichlór-fenoxy)-5-fenyl-N-metylbenzylamín

Do banky vybavenej magnetickým miešadlom a prívodom N_2 sa vloží 1,34 ml (2,68 mmol) metylamínu (2,0 M roztok v metanole, Aldrich Chemical Co.) v 8,0 ml etanolu počas miešania, až kým nie je roztok číry. Pri izbovej teplote sa injekčnou striekačkou pridá 0,8 ml (2,68 mmol) izopropoxidu titáničitého a potom 0,460 g (1,34 mmol) 2-(3,4-dichlórfenoxy)-5-fenylbenzaldehydu v 15 ml EtOH a zmes sa cez noc mieša. K výslednému roztoku sa pridá 0,076 g (2,01 mmol) hydroboritánu sodného a miešanie pokračuje ďalších 24 hodín. Reakcia sa potom uhasí približne 3 ml 6N HCl a 10 ml vody, pH sa upraví na 10,0 nasýteným vodným Na_2CO_3 a mieša sa ďalšie 2 hodiny, kým sa extrahuje EtOAc. Vrstva EtOAc sa spojí s ďalšími extraktami vodnej vrstvy a spojené organické podiely sa premyjú nasýteným vodným NaCl, sušia sa Na_2SO_4 a koncentrujú sa vo vákuu na olej, 0,47 g.

Hmotnostné spektrum: (APCI, m/z): 357 (m^+).

1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz); δ 9,94 (široký s, 2H), 7,97 (d, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,51 (m, 1H), 7,31 (m, 5H), 7,05 (m, 1H), 6,82 (d, 1H), 4,37 (m, 2H), 2,30 (m, 3H).

Na olej rozpustený v bezvodom EtOAc sa pôsobí 1,3 ml 1N HCl v Et_2O a potom sa mieša pri izbovej teplote, výsledné pevné látky (0,276 mg) sa filtrujú a premyjú sa Et_2O a sušia sa vo vákuu, t.t. = 170 až 173 °C.

Elementárna analýza pre $C_{16}H_{14}Cl_2F_3NO \cdot HCl \cdot 1/4 H_2O$ vypočítané: C, 60,17, H, 4,67, N, 3,51. Nájdené: C, 60,17, H, 4,36, N, 3,42.

Rovnakým spôsobom sa pripravujú nasledujúce zlúčeniny

so vzorcom I:

Priklad č.	X _(n)	Y _(m)	R ³	NR ¹ R ²	t.t., °C	m/z, (m ⁺)	Vzorec elementárnej analýzy: CHN vypočteno: CHN nalezeno
2	4-(fenyl)	3,4- Cl ₂	H	NHCH ₃	186 až 194	357	C ₂₂ H ₁₇ Cl ₂ NO.HCl: C, 60,86, H, 4,44, N, 3,53. C, 60,36, H, 4,50, N, 3,52.
3	5-(4-metyl)-fenyl	3,4- Cl ₂	H	NHCH ₃	208 až 210	372, 374	C ₂₁ H ₁₉ Cl ₂ NO.HCl.0,5H ₂ O: C, 60,37, H, 5,07, N, 3,35. C, 60,63, H, 4,82, N, 3,33.
4	5-(4-fluór)-fenyl	3,4- Cl ₂	H	NHCH ₃	195 až 197	376, 378	C ₂₀ H ₁₆ Cl ₂ FNO.HCl: C, 58,20, H, 4,15, N, 3,39. C, 57,92, H, 3,76, N, 3,38.
5	5-(3-acetylamino)-fenyl	3,4- Cl ₂	H	NHCH ₃	156 až 160	415, 417	C ₂₂ H ₂₀ Cl ₂ N ₂ O ₂ .HCl: C, 58,49, H, 4,69, N, 6,20. C, 58,51, H, 4,84, N, 6,03.
6	5-(2-furanyl)	3,4- Cl ₂	H	NHCH ₃	188 až 191	347, 349	C ₁₈ H ₁₅ Cl ₂ NO ₂ .HCl.1/3 H ₂ O: C, 55,34, H, 4,30, N, 3,59. C, 55,72, H, 4,04, N, 3,58.
7	4-(2-furanyl)	3,4- Cl ₂	H	NHCH ₃	129 až 134	347, 349	C ₁₈ H ₁₅ Cl ₂ NO ₂ .C ₄ H ₄ O ₄ .H ₂ O: C, 54,79, H, 4,39, N, 2,90. C, 54,47, H, 4,75, N, 3,13.
8	5-(3-tienyl)	3,4- Cl ₂	H	NHCH ₃	169 až 172		C ₁₈ H ₁₅ Cl ₂ NOS.HCl: C, 53,95, H, 4,02, N, 3,58. C, 53,83, H, 3,60, N, 3,96.
9	4-(3-tienyl)	3,4- Cl ₂	H	NHCH ₃	181 až 184		C ₁₈ H ₁₅ Cl ₂ NOS.HCl.0,25 H ₂ O: C, 53,35, H, 4,10, N, 3,46. C, 53,40, H, 4,12, N, 3,27.
10	5-(2-tienyl)	3,4- Cl ₂	H	NHCH ₃	207 až 209		C ₁₈ H ₁₅ Cl ₂ NOS.HCl: C, 53,95, H, 4,02, N, 3,58. C, 53,91, H, 3,59, N, 3,16.
11	4-(2-tienyl)	3,4- Cl ₂	H	NHCH ₃	180 až 183		C ₁₈ H ₁₅ Cl ₂ NOS.HCl: C, 53,95, H, 4,02, N, 3,58. C, 53,77, H, 3,69, N, 3,27.
12	5-(2-pyridyl)	3,4- Cl ₂	H	NHCH ₃		359, 361	C ₁₉ H ₁₆ Cl ₂ N ₂ O.2HCl.H ₂ O: C, 50,69, H, 4,48, N, 6,22. C, 50,33, H, 4,49, N, 6,51.
13	5-(3-pyridyl)	3,4- Cl ₂	H	NHCH ₃	168 až	359, 361	C ₁₆ H ₁₆ Cl ₂ N ₂ O.HCl: C, 57,67, H, 4,33, N, 7,08. C, 57,26, H, H,

					171		4,46, N, 6,79
14	5-(4-pyridyl)	3,4- Cl ₂	H	NHCH ₃	179 až 181	359, 361	C ₁₉ H ₁₆ Cl ₂ N ₂ O.2HCl.H ₂ O: C, 50,69, H, 4,48, N, 6,22, C, 50,82, H, H, 4,48, N, 6,11.

Príklad 15

5-bróm-2-(3,4-dichlórfenoxy)-N-metylbenzylamín

Na roztok metylamínu (2,9 ml, 5,8 mmol, 2,0 M roztok v CH₃OH) v 20 ml etanolu sa v N₂ pôsobí pri izbovej teplote izopropoxidom titaničitým (1,7 ml, 5,8 mmol). Po 5 minútach sa pridá suspenzia 5-bróm-2-(3,4-dichlórfenoxy)benzaldehydu (1,0 g, 2,9 mmol, zlúčenina uvedená v názve z prípravy 1) v 20 ml etanolu a zmes sa mieša 16 hodín pri izbovej teplote. Potom sa pridá hydroboritán sodný (0,165 g, 4,4 mmol) a miešanie pokračuje ďalších 24 hodín, a potom sa reakcia uhasí pridaním 5 ml 6N HCl a 5 ml vody, mieša sa 30 minút a alkalizuje sa pridaním nasýteného vodného Na₂CO₃. Výsledná zmes sa extrahuje EtOAc a organické extrakty sa čistia filtráciou cez infuzorióvu hlinku (d. e.), premyjú sa nasýteným NaCl, sušia sa nad Na₂CO₃ a koncentrujú sa vo vákuu na čistý olej, 0,987 mg.

Príklad 16

1-[4-(3,4-dichlórfenoxy)-3-metylaminometylfenyl]-1H-pyrazol-3-ylamín-dihydrochlorid

Do 15 ml plameňmi vysušenej banky vybavenej magnetickým miešadlom sa pod N₂ vloží 318 mg (0,88 mmol) 5-bróm-2-(3,4-dichlórfenoxy)-N-metylbenzylamínu (zlúčenina uvedená v názve príkladu 15), 1,50 g (18 mmol) 3-aminopyrazolu, 56 mg (0,88 mmol) medeného prášku a 122 mg (0,88 mmol) uhličitanu draselného. Zmes sa zahrieva na 130 °C

po dobu celkom jednej hodiny, ochladí sa a mieša sa cez noc pri izbovej teplote. Dechtový zvyšok sa rozdelí na EtOAc a zriedenú vodnú EDTA (kyselina etyléndiamíntetraoctová), organická vrstva sa premyje vodou a nasýteným vodným NaCl, potom sa suší nad Na₂SO₄. Po filtrácii sa rozpúšťadlo odstráni vo vákuu a tak sa získa olej, 287 mg, ktorý sa eluuje na silikagéle s gradientovým systémom zmesi NH₄OH/CH₃OH/CHCl₃ (z 2:2:96 na 2:10:88). Frakcie produktu sa koncentrujú na olej (110 mg), ktorý sa rozpustí v 25 ml EtOAc a na roztok sa pôsobí 0,6 ml 1N HCl v Et₂O. Pevné látky, ktoré sa vyzrážajú, sa filtrujú, premyjú sa malým množstvom Et₂O a sušia sa vo vákuu, a tak sa získa 60 mg produktu uvedeného v názve, t.t. = 225 až 233 °C.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz); δ 9,49 (široký s, 2H), 8,44 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,10 (dd, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,17 (s, 2H), 2,56 (s, 3H).

Hmotnostné spektrum (APCl, m/z): 363 (m⁺), 365.

Elementárna	analýza	vypočítaná	pre
C ₁₇ H ₁₆ Cl ₂ N ₄ O.2HCl.1/3 H ₂ O:	C, 46,18,	H, 4,26,	N, 12,67.
Nájdene:	C, 46,37,	H, 4,30,	N, 12,30.

Príklad 17

[2-(3,4-dichlórfenoxy)-5-[1,2,3]triazol-1-ylbenzyl]-metylamín-hydrochlorid a [2-(3,4-dichlórfenoxy)-5-[1,2,3]-triazol-2-ylbenzyl]metylamín-hydrochlorid

Zmes 390 mg (1,08 mmol) 5-bróm-2-(3,4-dichlórfenoxy)-N-metylbenzylamínu, 1,8 g (26 mmol) 1,2,3-triazolu, 69 mg (1,08 mmol) medeného prášku a 149 mg (1,08 mmol)

uhličitanu draselného sa zahrieva pod N_2 cez noc pri $160\text{ }^\circ\text{C}$ a potom sa ochladí na izbovú teplotu. Zmes sa rozdelí na EtOAc a zriedený vodný EDTA, organická vrstva sa oddelí, premyje sa vodou, nasýteným vodným NaCl a suší sa nad Na_2SO_4 . Koncentráciou vo vákuu sa získa 1,25 g oleja, ktorý sa chromatografuje na silikagéle, eluovaním s gradientovým systémom počnúc $CHCl_3$ a končiac zmesou trietylamin/ $CH_3OH/CDCl_3$ v pomere 2:10:88. Izolujú sa dva hlavné nové produkty.

Prvý s $R_f = 0,54$ (zmes $NH_4OH/CH_3OH/CHCl_3$ v pomere 2:10:98), sa konvertuje na hydrochloridovú soľ [2-(3,4-dichlórfenoxy)-5-[1,2,3]triazol-2-ylbenzyl]metylamínu, 52 mg, t.t. = 235 až $238\text{ }^\circ\text{C}$.

$^1\text{H-NMR}$ ($DMSO-d_6$, 400 MHz, hydrochloridová soľ); d 9,14 (široký s, 2H), 8,32 (d, 1H), 8,13 (s, 2H), 8,01 (dd, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,17 (dd, 1H), 7,10 (d, 1H), 4,25 (t, 2H), 2,59 (t, 3H).

Hmotnostné spektrum (APCI, m/z): 349 (m^+), 351.

Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{16}H_{14}Cl_2N_4O.HCl$: C, 49,83, H, 3,92, N, 14,53. Nájdene: C, 49,81, H, 3,69, N, 14,41.

Druhý s $R_f = 0,25$ sa konvertuje na hydrochlorid [2-(3,4-dichlórfenoxy)-5-[1,2,3]triazol-1-ylbenzyl]metylamínu, t.t. = 180 až $185\text{ }^\circ\text{C}$.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz, hydrochloridová soľ); δ 9,26 (široký s, 2H), 8,78 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,89 (dd, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,18 (dd, 1H), 7,14 (d, 1H), 4,24 (s, 2H), 2,60 (s, 3H).

Hmotnostné spektrum (APCI, m/z): 349 (m^+), 351.

Elementárna analýza vypočítana pre $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}\cdot\text{HCl}$
 $0,75\cdot\text{H}_2\text{O}$: C, 47,86, H, 4,17, N, 15,03. Nájdene: C, 47,90, H,
 3,72, N, 15,26.

Príklad 18

Hydrochlorid 1-[4-(3,4-dichlórfenoxy)-3-(1-metyl-
 aminoetyl)fenyl]pyrolidin-2-ónu

A. 5-Nitro-2-(3,4-dichlórfenoxy)acetofenón

V N_2 sa zmes 2-fluór-5-nitroacetofenónu (1,24 g, 6,77 mmol) pripraveného podľa metódy nájdenej v J. Med. Chem., 1991, 28(3), 673 – 683), 3,4-dichlórfenolu (1,15 g, 7,1 mmol), K_2CO_3 (2,8 g, 20,3 mmol) a 15 ml DMF spojí a mieša 1 hodinu pri izbovej teplote. V tomto okamihu indikuje TLC (40% EtOAc / 60% hexán), že priebeh reakcie je kompletný. Reakcia sa uhasí 50 ml vody a extrahuje sa EtOAc. Organické extrakty sa niekoľkokrát premyjú vodou a vodným NaCl a sušia sa nad Na_2SO_4 . Po filtrácii sa rozpúšťadlo odstráni vo vákuu a tak sa získa 2,14 g žltej pevnej látky, ktorá sa čistí okamihovou chromatografiou, eluovaním 10% EtOAc v hexánoch. Produkt, 2,02 g (92 %), je žltá pevná látka, t.t. = 118 až 126 °C. Hmotnostné spektrum (M^+): 325, 327.

B. {1-[2-(3,4-dichlórfenoxy)-5-nitrofenyl]etyl}-
metylamín

Zmes predchádzajúceho acetofenónu pochádzajúca z kroku A (2,0 g, 6,1 mmol) a 2,0 M metylamínu v metanole (6,1 ml, 12,2 mmol) v 25 ml etanole sa cez noc mieša pri 25 °C. Pridá sa izopropoxid titaničitý (3,6 ml, 12,2 mmol) a zmes sa mieša ďalších 24 hodín. Potom sa pridá hydroboritan sodný (0,346 g, 9,4 mmol) a miešanie pokračuje ďalších 24 hodín, a potom TLC (10% zmes metanol/chloroform) indikuje kompletný priebeh reakcie. Reakcia sa uhasí pridaním 5 ml 6N HCl, mieša sa 20 minút a potom sa pridá vodný NaHCO₃ až kým nie je pH zásadité. Zmes sa extrahuje EtOAc a spojené extrakty sa premyjú H₂O, sušia sa nad NaSO₄, filtrujú sa a koncentrujú sa na 1,7 g bezbarvého oleja. Olej sa podrobí okamihovej chromatografii s použitím 2% MeOH v CHCl₃, a vyčistený produkt sa izoluje ako olej, 1,37 g.

C. terc-butylester kyseliny {1-[2-(3,4-dichlórfenoxy)-5-nitrofenyl]etyl}metylkarbamovej

Roztok predchádzajúceho amínu pochádzajúci z kroku B (1,36 g, 4 mmol) v 20 ml CH₂Cl₂ sa mieša ditterc-butylidikarbonátom (BOC anhydrid, 0,96 g, 4,4 mmol) a trietylamínom (1,2 ml, 8,6 mmol) cez noc pri izbovej teplote. Odstránením rozpúšťadla vo vákuu sa získa žltý olej, 2,04 g, ktorý sa čistí s použitím okamihovej chromatografie (15% EtOAc/hexán), a tak sa získa 1,6 g (94 %) žiadaného nitromedziproduktu vo forme bledožltého oleja.

D. terc-butylester kyseliny {1-[5-amino-2-(3,4-dichlórfenoxy)fenyl]etyl}metylkarbamovej

Na predchádzajúcu nitrozlučeninu pochádzajúcu z kroku C (0,839 g) v 20 ml etanolu sa pôsobí 120 mg 10% Pd na uhlí pod N₂ a potom sa hydrogenuje na Parrovom zariadení pri 0,3515 MPa po dobu 25 minút. Reakčná zmes sa potom filtruje a filtračný koláč sa premyje CH₂Cl₂. Spojené filtráty sa koncentrujú vo vákuu, a tak sa získa 1,3 g bezfarebného oleja, ktorý sa podrobí okamihovej chromatografii, eluovaním 40% zmesou EtOAc/hexány. Koncentraciou elučných frakcií sa získa 0,62 g amínového medziproduktu uvedeného v názve tohto kroku vo forme peny.

E. terc-butylester kyseliny {1-[2-(3,4-dichlórfenoxy)-5-(2-oxopyrolidin-1-yl)fenyl]etyl}metylkarbamovej

Zlúčenina uvedená v názve kroku D (0,615 g, 1,5 mmol) v 20 ml bezvodého THF sa spojí s uhličitanom céznym (1,0 g, 3,1 mmol) a mieša sa pod N₂ pri izbovej teplote počas pridávania injekčnou ihlou 4-chlórbutyrylchloridu (0,17 ml, 1,5 mmol). Reakčná zmes sa zahrieva 24 hodín pri spätnom toku, ochladí sa na izbovú teplotu a rozdelí sa medzi EtOAc a vodu. Organická vrstva sa suší Na₂SO₄, koncentruje sa vo vákuu a tak sa získa 740 mg pevnej látky. Táto pevná látka sa podrobí okamihovej chromatografii, eluovaním 40% EtOAc v hexánoch sa získajú dve hlavné frakcie. Menej polárna frakcia, 250 mg bezfarebného oleja, sa identifikuje ako necyklizovaný medziprodukt, s ohľadom na jeho H¹-NMR spektrum. t.t. frakcie, vo výťažku 558 mg pevnej bielej látky, identifikuje tento produkt ako BOC-chránený laktám.

F. hydrochlorid 1-[4-(3,4-dichlórfenoxy)-3-(1-metyl-aminoetyl)fenyl]pyrolidin-2-ónu

Frakcia zlúčeniny uvedenej v názve z predchádzajúceho kroku E sa rozpustí v 20 ml EtOAc, ochladí sa v ľadovom a acetónovom kúpeli a sýti sa plynným HCl po dobu približne 5 minút a potom sa zahrieva cez noc na izbovú teplotu. Rozpúšťadlo sa potom odstráni vo vákuu a zvyšok sa tritureje Et₂O a tak sa utvoria biele pevné látky, ktoré sa filtrujú a sušia vo vákuu, výťažok čini 429 mg hydrochloridovej soli uvedenej v názve vo forme bielej pevnej látky, t.t. = 195 až 200 °C. Elementárna analýza vypočítaná pre C₁₉H₂₀Cl₂N₂O₂.HCl: C, 54,89; H, 5,09; N 6,74. Nájdené: C, 54,86; H, 5,40; N, 6,94.

Príprava 22

[2-(3,4-dichlórfenoxy)-5-nitrobenzyl]metylamín

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví ako olej rovnakým spôsobom ako sa pripravila zlúčenina uvedená v názve v príklade 18, krok B.

Hmotnostné spektrum (M⁺): 326, 328.

¹H-NMR (CDCl₃, d) 8,36 (d, 1H), 8,08 (dd, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 6,90 (dd, 1H), 6,85 (d, 1H), 3,87 (s, 2H), 2,48 (s, 3H).

Príprava 23

terc-butylester kyseliny [2-(3,4-dichlórfenoxy)-5-nitrobenzyl]metylkarbamovej

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví ako biela pevná látka rovnakým spôsobom ako sa pripravila zlúčenina uvedená v názve v príklade 18, krok C. T.t. = 102 až 108 °C.

Príprava 24

terc-butylester kyseliny [5-amino-2-(3,4-dichlór-fenoxy)-benzyl]metylkarbamovej

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví ako bezfarebný olej rovnakým spôsobom ako sa pripravila zlúčenina uvedená v názve v príklade 18, krok D.

Prípravy 25 a 26

Nasledujúce medziprodukty sa pripravujú rovnakým spôsobom ako sa pripraví zlúčenina uvedená v názve v príklade 18, krok E:

terc-butylester kyseliny [2-(3,4-dichlór-fenoxy)-5-(2-oxo-piperidin-1-yl)benzyl]metylkarbamovej

bezfarebný olej, 1,82 g (76 %).

terc-butylester kyseliny [2-(3,4-dichlór-fenoxy)-5-(2-oxo-pyrolidin-1-yl)benzyl]metylkarbamovej

bezfarebný olej, 0,867 g (98 %).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , d) 7,65 (dd, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 4,39 (široký s, 2H), 3,83 (t, 2H), 2,82 (d, 3H), 2,60 (t, 2H), 2,16 (m, 2H), 1,43 (s, 9H).

Nasledujúca zlúčenina sa pripraví rovnakým spôsobom ako v kroku F v príklade 18:

Príklad 19

1-[4-(3,4-dichlórfenoxy)-3-(metylaminometyl)fenyl]-
pyrolidin-2-ón

T.t. = 166 až 170 °C.

Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{18}H_{18}Cl_2N_2O_2 \cdot HCl$:
C, 53,82; H, 4,77; N, 6,97. Nájdené: C, 54,03; H, 4,80; N, 6,88.

Príklad 20

Hydrochlorid 1-[4-(3,4-dichlórfenoxy)-3-(metylamino-
metyl)fenyl]piperidin-2-ónu

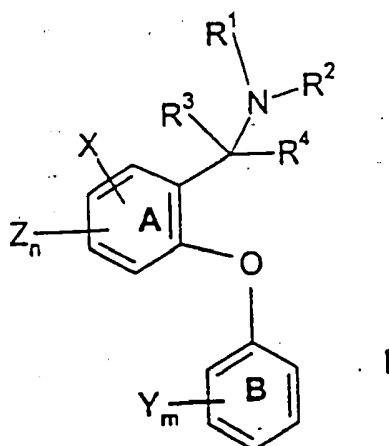
T.t. = 191 až 196 °C.

1H -NMR (voľná báza, $CDCl_3$, δ) 9,75 (s, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,04 (dd, 1H), 6,77 (d, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,65 (t, 2H), 2,58 (t, 3H), 2,59 (t, 2H), 1,95 (m, 4H).

Elementárna analýza vypočítaná pre $C_{19}H_{20}Cl_2N_2O \cdot HCl \cdot 3/4 H_2O$:
C, 53,16; H, 5,28; N, 6,53. Nájdené: C, 52,91; H, 5,28; N, 6,85.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Zlúčenina so všeobecným vzorcom



kde

fenylový kruh A a fenylový kruh B môžu byť každý nezávisle nahradené naftylovou skupinou a kde v prípade, že fenylový kruh A je nahradený naftylovou skupinou, éterový kyslík vo všeobecnom vzorci I a atóm uhlíka, ku ktorému sú R^3 , R^4 a NR^1R^2 viazané, sú naviazané na susedné kruhové atómy uhlíka naftylovej skupiny a žiadny z uvedených susedných kruhových atómov uhlíka nesusedí s kondenzovaným kruhovým atómom uhlíka uvedenej naftylovej skupiny;

n a m sú nezávisle 1, 2 alebo 3;

R^1 a R^2 sú nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej vodík, (C_1-C_4) alkyl, (C_2-C_4) alkenyl a (C_2-C_4) alkynyl alebo R^1 a R^2 tvoria spoločne s atómom dusíka, na ktorý sú naviazané, štvor- až osemčlenný nasýtený kruh obsahujúci jeden alebo dva heteroatómy, vrátane dusíka, na ktorý sú R^1 a R^2 naviazané, kde druhý heteroatóm, ak je prítomný, je vybraný zo skupiny, zahŕňajúcej kyslík, dusík a síru a kde uvedený kruh môže byť prípadne substituovaný vo vhodných väzbových miestach

jedným až tromi substituentami nezávisle vybranými zo skupiny zahŕňajúcej hydroxyskupinu a (C₁-C₆)alkylovú skupinu;

R³ a R⁴ sú nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej vodík a (C₁-C₄)alkyl, prípadne substituovaný jedným až tromi atómami fluóru alebo R³ a R⁴ tvoria spoločne s atómom uhlíka, na ktorý sú naviazané, 4-8 členný nasýtený karbocyklický kruh, ktorý môže byť prípadne substituovaný vo vhodných väzbových miestach jedným až tromi substituentami nezávisle vybranými zo skupiny zahŕňajúcej hydroxyskupinu a (C₁-C₆)alkylovú skupinu; alebo

R² a R³ spoločne s atómom dusíka, na ktorý je R² naviazané a atómom uhlíka, na ktorý je naviazané R³, tvoria 4-8 členný nasýtený kruh obsahujúci jeden alebo dva heteroatómy zahŕňajúce dusík, ku ktorému je R² viazané, kde druhý heteroatóm, ak je prítomný, je vybraný zo skupiny zahŕňajúcej kyslík, dusík a síru, a kde uvedený kruh môže byť prípadne substituovaný vo vhodných väzbových miestach jedným až tromi substituentami nezávisle vybranými zo skupiny zahŕňajúcej hydroxyskupinu a (C₁-C₆)alkylovú skupinu;

každé X sa nezávisle zvolí zo skupiny, ktorú tvorí fenyl, heteroarylové alebo heterocyklické zvyšky a kde každá skupina X môže byť ďalej substituovaná substituentom vybraným zo skupiny, ktorú tvorí vodík, halogén, (C₁-C₄)alkyl, prípadne substituovaný jedným až tromi atómami fluóru, (C₁-C₄)alkoxy, prípadne substituovaný jedným až tromi atómami fluóru, kyano, nitro, amino, hydroxy, karbonylom, (C₁-C₄)alkylamino, di-[(C₁-C₄)alkyl]amino, NR⁵(C=O)(C₁-C₄)alkylom, SO₂NR⁵R⁶ a SO_p(C₁-C₆)alkylom, kde R⁵ a R⁶ sa nezávisle zvolia z vodíka a (C₁-C₆)alkylu a p je 0, 1 alebo 2;

každé Y sa nezávisle zvolí z vodíka, halogénu, (C₁-C₄)alkylu, prípadne substituovaným jedným až tromi atómami fluóru, (C₁-C₄)alkoxy, prípadne substituovaným jedným až tromi atómami fluóru, kyano, nitro, amino, (C₁-C₄)alkylamino, di-[(C₁-C₄)alkyl]amino, NR⁵(C=O)(C₁-C₄)alkylu, SO₂NR⁵R⁶ a SO_p(C₁-C₆)alkylu, kde R⁵ a R⁶ sa nezávisle zvolia z vodíka a (C₁-C₆)alkylu a p je 0, 1 alebo 2;

každé Z sa nezávisle zvolí z vodíka, halogénu, (C₁-C₄)alkylu, prípadne substituovaný jedným až tromi atómami fluóru, (C₁-C₄)alkoxy;

alebo ich farmaceuticky prijateľná soľ.

2. Zlúčenina alebo soľ podľa nároku 1 so všeobecným vzorcom I, kde kruh B je fenyl, ktorý nie je nahradený naftylovou skupinou.

3. Zlúčenina alebo soľ podľa nároku 1 so všeobecným vzorcom I, kde X sa zvolí z furánu, tiofénu, pyridínu, 1,2,3-triazolu, 1-pyrrolidin-2-ónu, 1-piperidin-2-ónu a tetrazolu viazaného k A cez tetrazolový atóm uhlíka, a kde X môže byť ďalej substituované.

4. Zlúčenina podľa nároku 1 so všeobecným vzorcom I, kde R³ a R⁴ sú nezávisle vybrané z vodíka a nesubstituovaného (C₁-C₄)alkylu.

5. Zlúčenina podľa nároku 1 so všeobecným vzorcom I, kde R¹ a R² sú nezávisle vybrané z vodíka a nesubstituovaného (C₁-C₄)alkylu.

6. Zlúčenina podľa nároku 4 so všeobecným vzorcom I, kde jedno alebo oba z R^3 a R^4 sú vybrané z vodíka.

7. Zlúčenina podľa nároku 1 so všeobecným vzorcom I, ktorá je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí:

[4-(3,4-dichlórfenoxy)bifenyl-3-ylmetyl]metylamín,

[2-(3,4-dichlórfenoxy)-5-tiofen-3-ylbenzyl]metylamín,

[2-(3,4-dichlórfenoxy)-4-tiofen-3-ylbenzyl]metylamín,

[2-(3,4-dichlórfenoxy)-4-furan-2-ylbenzyl]metylamín,

[2-(3,4-dichlórfenoxy)-5-furan-2-ylbenzyl]metylamín,

N-[4'-(3,4-dichlórfenoxy)-3'-metylaminometylbifenyl-3-yl]acetamid,

[2-(3,4-dichlórfenoxy)-5-tiofen-2-ylbenzyl]metylamín,

[4-(3,4-dichlórfenoxy)-4'-fluórbifenyl-3-ylmetyl]-metylamín,

[2-(3,4-dichlórfenoxy)-5-[1,2,3]triazol-1-ylbenzyl]-metylamín,

[2-(3,4-dichlórfenoxy)-5-[1,2,3]triazol-2-ylbenzyl]-metylamín,

[2-(3,4-dichlórfenoxy)-5-pyridin-2-ylbenzyl]metylamín,

[2-(3,4-dichlórfenoxy)-5-pyridin-3-ylbenzyl]metylamín,

1-[4-(3,4-dichlórfenoxy)-3-metylaminometylfenyl]-1H-pyrazol-3-ylamín,

[2-(3,4-dichlórfenoxy)-5-pyridin-4-ylbenzyl]metylamín,

[3-(3,4-dichlórfenoxy)bifenyl-4-ylmetyl]metylamín,

[4-(3,4-dichlórfenoxy)-4'-metylbifenyl-3-ylmetyl]-metylamín a

[2-(3,4-dichlórfenoxy)-4-tiofen-2-ylbenzyl]metylamín,

[2-(3,4-dichlórfenoxy)-5-tiazol-2-ylbenzyl]metylamín;

[2-(3,4-dichlórfenoxy)-5-(1H-tetrazol-5-yl)benzyl]-metylamín;

[2-(3,4-dichlórfenoxy)-5-furán-3-furan-3-ylbenzyl]-metylamín;

{1-[2-(3,4-dichlórfenoxy)-5-[1,2,3]triazol-1-ylfenyl]-etyl}metylamín;

{1-[2-(3,4-dichlórfenoxy)-5-[1,2,3]triazol-2-ylfenyl]-etyl}metylamín;

{1-[2-(3,4-dichlórfenoxy)-5-tiazol-2-ylfenyl]etyl}-metylamín;

{1-[2-(3,4-dichlórfenoxy)-4-[1,2,4]triazol-1-ylfenyl]-etyl}metylamín;

[2-(3,4-dichlórfenoxy)-5-(5-metyltiofen-2-yl)-benzyl]metylamín;

[2-(3,4-dichlórfenoxy)-4-[1,2,4]triazol-4-ylbenzyl]-
metylamín;

1-[4-(3,4-dichlórfenoxy)-3-(metylaminometyl)fenyl]-
pyrolidin-2-ón;

1-[4-(3,4-dichlórfenoxy)-3-(1-metylaminometyl)fenyl]-
pyrolidin-2-ón a

1-[4-(3,4-dichlórfenoxy)-3-(metylaminometyl)fenyl]-
piperidin-2-ón.

8. Farmaceutický prostriedok na liečbu choroby alebo stavov vybraných zo skupiny zahŕňajúcej hypertenziu, depresiu, generalizovanú úzkosť, fóbiu, posttraumatický stresový syndróm, stratu osobnosti, predčasnú ejakuláciu, poruchy príjmu potravy, obezitu, závislosti na návykových látkach, histamínovú cefalagiu, migrénu, bolesť, Alzheimerovu chorobu, obscesívne kompulzívnu chorobu, paniku, poruchy pamäti, Parkinsonovu chorobu, endokrinné choroby, vasospazmy, cerebelárnu ataxiu, poruchy gastrointestinálneho traktu, negatívne príznaky schizofrénie, premenštruačný syndróm, fibromyalgický syndróm, stresovú inkontinenciu, Tourettov syndróm, trichotillomániu, kleptomániu, mužskú impotenciu, hyperaktivitu spojenú s poruchou pozornosti (AHD), chronickú paroxysmálnu hemikraniu a bolesti hlavy u cicavca vyznačujúci sa tým, že obsahuje množstvo zlúčeniny so všeobecným vzorcom I alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli, ktoré je účinné pri liečbe takej choroby alebo stavu a farmaceuticky prijateľný nosič.

9. Farmaceutický prostriedok na liečbu choroby alebo stavu, ktoré môžu byť liečené inhibíciou spätného vychytávania

serotonínu, dopamínu alebo norepinefrínu u cicavca, výhodne človeka v y z n a č u j ú c i s a t ý m , ž e obsahuje množstvo zlúčeniny so všeobecným vzorcom I alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli účinné pri liečbe takého ochorenia alebo stavu a farmaceuticky prijateľný nosič.

10. Spôsob liečby choroby alebo stavov vybraných zo skupiny zahŕňajúcej hypertenziu, depresiu, generalizovanú úzkosť, fóbiu, posttraumatický stresový syndróm, stratu osobnosti, predčasnú ejakuláciu, poruchy príjmu potravy, obezitu, závislosti na návykových látkach, histamínovú cefalagiu, migrénu, bolesť, Alzheimerovu chorobu, obsesívne kompulzívnu chorobu, paniku, poruchy pamäti, Parkinsonovu chorobu, endokrinné choroby, vasospazmy, cerebelárnu ataxiu, poruchy gastrointestinálneho traktu, negatívne príznaky schizofrénie, premenštruačný syndróm, fibromyalgický syndróm, stresovú inkontinenciu, Tourettov syndróm, trichotillomániu, kleptomániu, mužskú impotenciu, hyperaktivitu spojenú s poruchou pozornosti (AHD), chronickú paroxysmálnu hemikraniu a bolesti hlavy u cicavca v y z n a č u j ú c i s a t ý m , ž e sa podá cicavcovi v prípade potreby takejto liečby množstv zlúčeniny alebo soli podľa nároku I so všeobecným vzorcom I, ktoré je účinné pri liečbe takejto choroby alebo stavu.

11. Spôsob liečby choroby alebo stavu, ktoré môžu byť liečené inhibíciou spätného vychytávania serotonínu, dopamínu alebo norepinefrínu u cicavca, výhodne človeka v y z n a č u j ú c i s a t ý m , ž e sa podá cicavcovi v prípade potreby takej liečby množstvo zlúčeniny alebo soli podľa nároku I so všeobecným vzorcom I, ktoré je účinné pri liečbe takej choroby alebo stavu.

12. Farmaceutický prostriedok na liečbu choroby alebo stavu, ktoré môžu byť liečené inhibíciou spätného vychytávania serotonínu, dopamínu alebo norepinefrínu u cicavca vyznačujúci sa tým, že obsahuje

- a) farmaceuticky prijateľný nosič;
- b) zlúčeninu podľa nároku 1 so všeobecným vzorcom I;
- c) antagonistu NK-1 receptora alebo antagonistu $5HT_{1D}$ receptora alebo jeho farmaceuticky prijateľnú soľ;

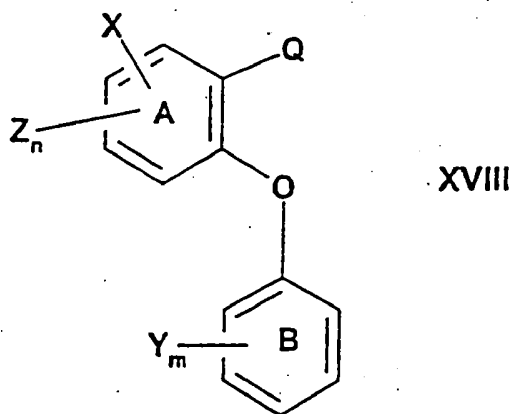
kde množstvá zlúčeniny alebo soli podľa nároku 1 a antagonistu NK-1 receptora alebo antagonistu $5HT_{1D}$ receptora sú také, že kombinácia je účinná pri liečbe takého ochorenia alebo poruchy.

13. Spôsob liečby ochorenia alebo poruchy, ktorá môže byť liečená inhibíciou spätného vychytávania serotonínu, dopamínu alebo norepinefrínu u cicavca vyznačujúci sa tým, že sa cicavcovi, ktorý potrebuje takú liečbu podá:

- a) zlúčenina podľa nároku 1 so všeobecným vzorcom I; a
- c) antagonistu NK-1 receptora alebo antagonistu $5HT_{1D}$ receptora alebo jeho farmaceuticky prijateľná soľ;

kde množstvá zlúčeniny alebo soli podľa nároku 1 a antagonistu NK-1 receptora alebo antagonistu $5HT_{1D}$ receptora sú také, že kombinácia je účinná pri liečbe takého ochorenia alebo poruchy.

14. Zlúčenina so všeobecným vzorcom



kde

fenylový kruh A a fenylový kruh B môžu byť každý, nezávisle nahradené naftylovou skupinou;

n a m sú nezávisle 1, 2 alebo 3;

X sa nezávisle zvolí zo skupiny, ktorú tvoria fenylové, heteroarylové alebo heterocyklické zvyšky a kde každá skupina X môže byť ďalej substituovaná substituentom vybraným zo skupiny, ktorú tvorí vodík, halogén, (C₁-C₄)alkyl, prípadne substituovaným jedným až tromi atómami fluóru, (C₁-C₄)alkoxy, prípadne substituovaným jedným až tromi atómami fluóru, kyano, nitro, amino, hydroxy, karbonylom, (C₁-C₄)alkylamino, di-[(C₁-C₄)alkyl]amino, NR⁵(C=O)(C₁-C₄)alkylom, SO₂NR⁵R⁶ a SO_p(C₁-C₆)alkylom, kde R⁵ a R⁶ sa nezávisle zvolia z vodíka a (C₁-C₆)alkylu a p je 0, 1 alebo 2;

každé Y sa nezávisle zvolí z vodíka, halogénu, (C₁-C₄)alkylu, prípadne substituovaným jedným až tromi atómami fluóru, (C₁-C₄)alkoxy, prípadne substituovaným jedným až tromi atómami fluóru, kyano, nitro, amino, (C₁-C₄)alkylamino, di-[(C₁-C₄)alkyl]amino, NR⁵(C=O)(C₁-C₄)alkylu, SO₂NR⁵R⁶ a

$\text{SO}_p(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkylu}$, kde R^5 a R^6 sa nezávisle zvolí z vodíka a $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkylu}$ a p je 0, 1 alebo 2;

každé Z sa nezávisle zvolí z vodíka, halogénu, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alkylu}$, prípadne substituovaného jedným až tromi atómami fluóru, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alkoxy}$;

Q je $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^3$ alebo kyano a R^3 je H, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl, OH, $\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$ alebo NR^1R^2 , kde R^1 a R^2 sa zvolí nezávisle z vodíka a $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alkylu}$ alebo R^1 a R^2 spoločne s atómom dusíka, ku ktorému sú viazané, tvoria päť-i až šesťčlenný nasýtený kruh obsahujúci jeden alebo dva heteroatómy zahŕňajúce dusík, ku ktorému sú R^1 a R^2 viazané, kde druhý heteroatóm, pokiaľ je prítomný, sa zvolí z kyslíka, dusíka a síry;

a kde

keď je fenylový kruh A nahradený naftylovou skupinou, éterový kyslík so všeobecným vzorcom XVIII a Q sú viazané k susedným atómom uhlíka kruhu naftylovej skupiny a žiadny z uvedených susedných atómov uhlíka v kruhu nie je susedný s kondenzovaným atómom uhlíka uvedenej naftylovej skupiny.