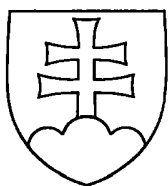


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD  
PRIEMYSELNÉHO  
VLASTNÍCTVA  
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

## ZVEREJNENÁ PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA

- (22) Dátum podania prihlášky: 1. 10. 1999  
(31) Číslo priority: 98203371.4  
(32) Dátum podania priority: 6. 10. 1998  
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: EP  
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: 3. 12. 2001  
Vestník ÚPV SR č.: 12/2001  
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:  
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: PCT/EP99/07420  
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: WO00/20423

(11), (21) Číslo dokumentu:

# 433-2001

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.7:

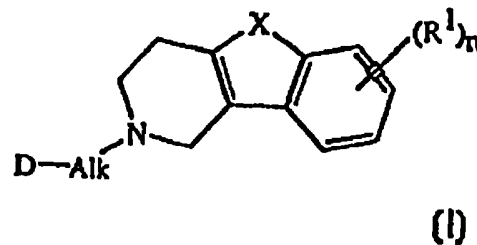
C07D495/04,  
C07D491/048,  
A61K 31/4355,  
A61K 31/4353  
/(C07D495/04,  
C07D333:00,  
C07D221:00)  
(C07D491/048,  
C07D307:00,  
C07D221:00)

- (71) Prihlasovateľ: Janssen Pharmaceutica N. V., Beerse, BE;  
(72) Pôvodca: Kennis Ludo Edmond Josephine, Beerse, BE;  
Mertens Josephus Carolus, Beerse, BE;  
Braeken Mirielle, Beerse, BE;  
(74) Zástupca: Bušová Eva, JUDr., Bratislava, SK;

(54) Názov Tricyklické delta3-piperidíny ako farmaceutiká, spôsob ich prípravy a farmaceutický prostriedok s ich obsahom

(57) Anotácia:

Sú opísané tricyklické delta3-piperidíny všeobecného vzorca (I), ich N-oxidové formy, farmaceuticky prijateľné adičné soli a stereochemicky izoméne formy, kde Alk znamená alkandylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka; n znamená 1 alebo 2; X je -O-, -S-, -S(=O)- alebo -S(=O)<sub>2</sub>-; každé R<sup>1</sup> nezávisle znamená atóm vodíka, atóm halogénu, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, nitroskupinu, hydroxyskupinu alebo alkoxykupinu s 1 až 4 atómami uhlíka; D je indol, benzizoxazol, benzizotiazol, 2H-ben-zopyranón, fenoxifyfenyl, benzamid, benzofenón alebo benzopyrimidinón. Ďalej je opísaný spôsob ich prípravy, farmaceutický prostriedok s ich obsahom a ich použitie ako liečiva na liečenie depresie alebo Parkinsonovej choroby.



# Tricyklické delta3-piperidíny ako farmaceutiká, spôsob ich prípravy a farmaceutický prostriedok s ich obsahom

## Oblasť techniky

Vynález sa týka tricyklických delta3-piperidínov, ktoré majú antagonistickú účinnosť na centrálny  $\alpha_2$ -adrenoceptor. Vynález sa ďalej týka spôsobu ich prípravy, prostriedkov, ktoré ich obsahujú a ich použitia ako liečiva.

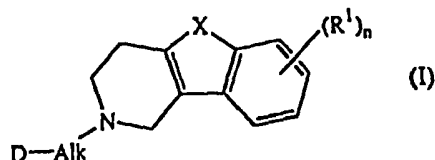
## Doterajší stav techniky

Je známe, že antagonity centrálného  $\alpha_2$ -adrenoceptoru zvyšujú uvoľňovanie noradrenalinu blokáciou presynaptických  $\alpha_2$ -receptorov, ktoré vykazujú inhibičnú kontrolu nad uvoľňovaním neurotransmiteru. Vzhľadom na to, že zvyšujú koncentrácie noradrenalinu, je možné  $\alpha_2$ -antagonisty klinicky použiť pri liečbe alebo prevencii depresie, kognitívnych porúch, Parkinsonovej choroby, diabetes, sexuálnych dysfunkcií a impotencie, zvýšeného vnútroočného tlaku a porúch souvisiacich s narušenou enterokinézou, pretože všetky tieto stavy majú spojitosť s nedostatkom noradrenalinu v centrálnej alebo periférnej nervovej sústave.

## Podstata vynálezu

Zlúčeniny podľa vynálezu sú nové a majú špecifickú a selektívnu väzbovú aktivitu na rôzne známe subtypy  $\alpha_2$ -adrenoceptorov, tzn.  $\alpha_{2A}$ ,  $\alpha_{2B}$  a  $\alpha_{2C}$ -adrenoceptor.

Vynález sa týka zlúčenín všeobecného vzorca



ich N-oxidových foriem, farmaceuticky prijateľných adičných solí a stereochemicky izomérnych foriem, v ktorých:

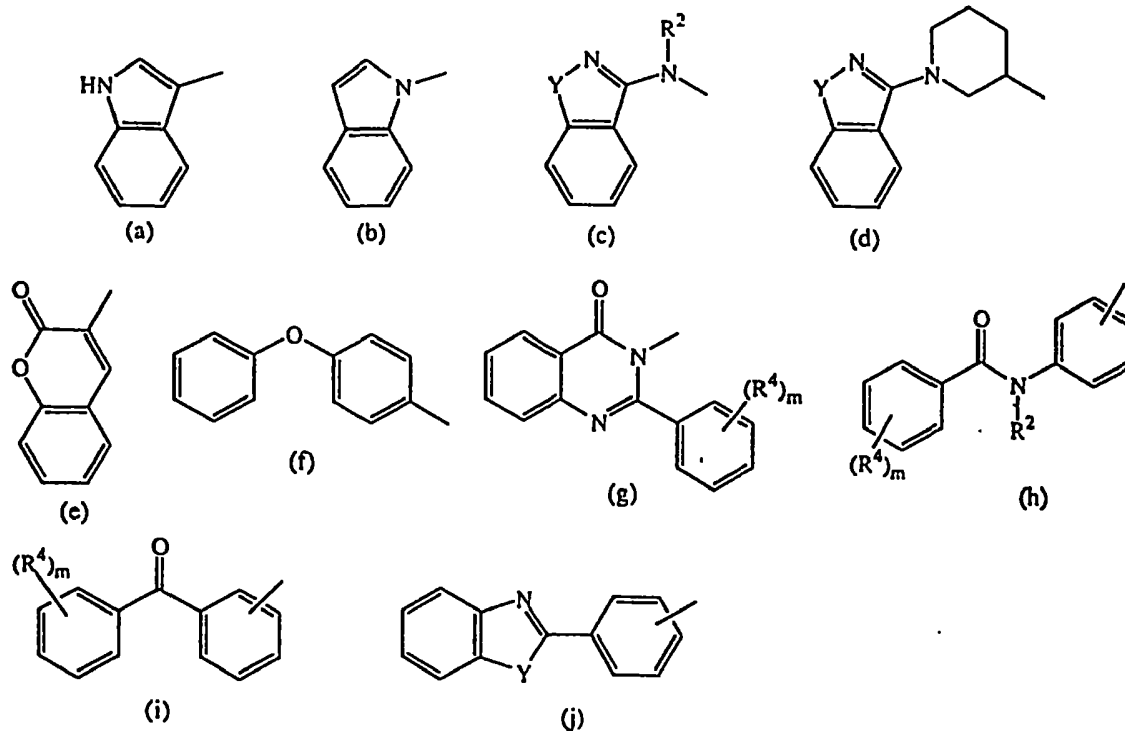
Alk znamená alkándiylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka;

n znamená 1 alebo 2;

X je -O-, -S-, -S(=O)- alebo -S(=O)<sub>2</sub>-;

každé R<sup>1</sup> nezávisle znamená atóm vodíka, atóm halogénu, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, nitroskupinu, hydroxyskupinu alebo alkoxyskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka;

D znamená skupinu všeobecného vzorca



v ktorých

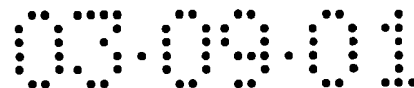
každé m znamená nezávisle 0, 1 alebo 2;

každé Y nezávisle znamená atóm -CH<sub>2</sub>-, -O-, -S- alebo -NR<sup>3</sup>-;

R<sup>2</sup> a R<sup>3</sup> nezávisle znamenajú atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka; a

každé R<sup>4</sup> nezávisle znamená atóm halogénu alebo alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka.

Výraz “halogén”, ako bol použitý v predchádzajúcich definíciách je generický pre fluoroskupinu, chloroskupinu, bromoskupinu a jodoskupinu. Výraz “alkylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka” definuje priame a rozvetvené nasýtené uhl'ovodíky, ktoré majú 1 až 4 atómy uhlíka, napríklad metylovú skupinu, etylovú skupinu, propylovú skupinu, butylovú skupinu, 1-metyletylovú skupinu, 1,1-dimetyletylovú skupinu, 2-metylpropylovú skupinu, a podobne. Výraz “alkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka” zahŕňa alkylové skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka a ich vyššie homológy s 5 až 6 atómami uhlíka, napríklad pentylovú skupinu, hexylovú skupinu a podobne. Výraz “alkándienylová skupina s 1 až 5 atómami uhlíka” definuje



dvojväzonné alkándiylové skupiny s priamym alebo rozvetveným reťazcom, ktoré obsahujú 1 až 5 atómov uhlíka, ako napríklad metylénovú skupinu, 1,2-etándiylovú skupinu, 1,3-propándiylovú skupinu, 1,4-butándiylovú skupinu, 1,5-pentándiylovú skupinu, a podobne; výraz "alkándiylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka" znamená alkándiylovú skupinu s 1 až 5 atómami uhlíka a jej vyššie homológy majúce 6 atómov uhlíka, ako je napríklad 1,6-hexándiylová skupina a podobne.

Adičné soli, ako sú tu uvedené, obsahujú terapeuticky účinné adičné soľné formy, ktoré sú zlúčeniny všeobecného vzorca I schopné tvoriť s vhodnými kyselinami, akými sú napríklad anorganické kyseliny, ako halogenovodíkové kyseliny, napríklad kyselina chlorovodíková alebo kyselina bromovodíková, kyselina sírová, kyselina dusičná, kyselina fosforečná a podobné kyseliny; alebo organické kyseliny, akými sú napríklad kyselina octová, kyselina propánová, kyselina hydroxyoctová, kyselina mliečna, kyselina pyrohroznová, kyselina oxalová, kyselina malónová, kyselina jantárová, kyselina maleínová, kyselina fumarová, kyselina jablčná, kyselina vínna, kyselina citrónová, kyselina metánsulfónová, kyselina etánsulfónová, kyselina benzénsulfónová, kyselina p-toluénsulfónová, kyselina cyklamová, kyselina salicylová, kyselina p-aminosalicylová, kyselina pamoová a podobné kyseliny.

Farmaceuticky prijateľné adičné soli, ktoré sú uvedené hore, zahŕňajú terapeuticky účinnú netoxickú bázu, a to predovšetkým kovové alebo amónne adičné soľné formy, ktoré sú zlúčeniny všeobecného vzorca I schopné tvoriť. Tieto soli je možné bežne získať tak, že sa pôsobí na zlúčeniny všeobecného vzorca I obsahujúce kyslý atóm vodíka vhodnými organickými a anorganickými bázami, napríklad amónnymi soľami, soľami alkalických kovov a kovov alkalických zemín, ako sú napríklad soli lítia, sodíka, draslíka, horčíka, vápnika a podobne; soli s organickými bázami, ako je napríklad benzatín, N-metyl-D-glukamín, hydrabamínové soli a soli s aminokyselinami, ako je napríklad arginín, lyzín a podobne. Tieto soľné formy je možné naopak premeniť pôsobením vhodnej bázy alebo kyseliny na voľnú kyselinovú alebo bázickú formu.

Výraz "adičná soľ", ako je použitý hore, rovnako zahŕňa solváty, ktoré sú zlúčeniny všeobecného vzorca I schopné tvoriť a tieto solváty spadajú rovnako do rozsahu vynálezu. Príkladmi takých solvátov sú napríklad hydráty, alkoholáty a podobne.

N-oxidové formy zlúčenín všeobecného vzorca I obsahujú tie zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorých je jeden alebo niekoľko atómov dusíka zoxidovaných na takzvaný N-oxid.

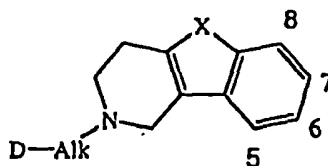
Výraz "stereochemicky izoméne formy", ako sa tu používa, definuje všetky možné izoméne formy, v ktorých môžu zlúčeniny všeobecného vzorca I existovať. Keď to nie je stanovené inak, potom chemické označenie zlúčenín označuje zmes všetkých možných stereochemicky izomérnych foriem a uvedené zmesi obsahujú všetky diastereoméry a enantioméry základnej molekulovej štruktúry.

Niektoré zlúčeniny všeobecného vzorca I môžu existovať rovnako v svojich tautomérnych formách. I keď nie sú tieto formy explicitne indikované v hore uvedenom vzorci, spadajú rovnako do rozsahu predkladaného vynálezu.

Výraz "zlúčeniny všeobecného vzorca I" zahŕňa v celom texte prihlášky vynálezu rovnako N-oxidové formy, farmaceuticky prijateľné adičné soli a všetky stereoizoméne formy.

Výhodne je D skupina vzorca (a), (b), (c), (d), (e), (f) alebo (g), kde m je 0; každé Y nezávisle znamená  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{O}-$ ,  $-\text{S}-$  alebo  $-\text{NR}^3-$ ; a  $\text{R}^2$  a  $\text{R}^3$  vždy nezávisle znamená vodík alebo alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka.

Pokiaľ sa ďalej udáva poloha substituentu  $\text{R}^1$ , používa sa nasledujúce číslovanie:



Zaujímavú skupinu zlúčenín tvoria zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorých n znamená 1 a  $\text{R}^1$  znamená atóm vodíka, chloroskupinu, fluoroskupinu, metylovú skupinu, metoxyskupinu alebo nitroskupinu, predovšetkým kde  $\text{R}^1$  je atóm vodíka alebo atóm chlóru, metylová skupina alebo metoxyskupina. Rovnako sú zaujímavé zlúčeniny, všeobecného vzorca I, kde n je 2 a obidva symboly  $\text{R}^1$  znamenajú metoxyskupinu.

V prípade, že  $R^1$  je iné ako vodík, potom sa  $R^1$  výhodne viaže k tricyklickému kruhovému systému v polohe 6 alebo 7.

Ďalšou zaujímavú skupinu zlúčenín tvoria tie zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorých Alk znamená metylénovú skupinu, 1,2-etándiylovú skupinu, 1,3-propándiylovú skupinu, 1,4-butándiylovú skupinu alebo 1,5-pentándiylovú skupinu, najmä 1,2-etándiylovú skupinu, 1,3-propándiylovú skupinu, 1,4-butándiylovú skupinu, výhodnejšie 1,2-etándiylovú skupinu.

Ešte ďalšou zaujímavou skupinou zlúčenín sú tie zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde D je skupina vzorca (a), (b), (c), (e), (f), (g), (h), (i) alebo (j), výhodnejšie najmä (a), (c), (j), (h), (i) alebo (j).

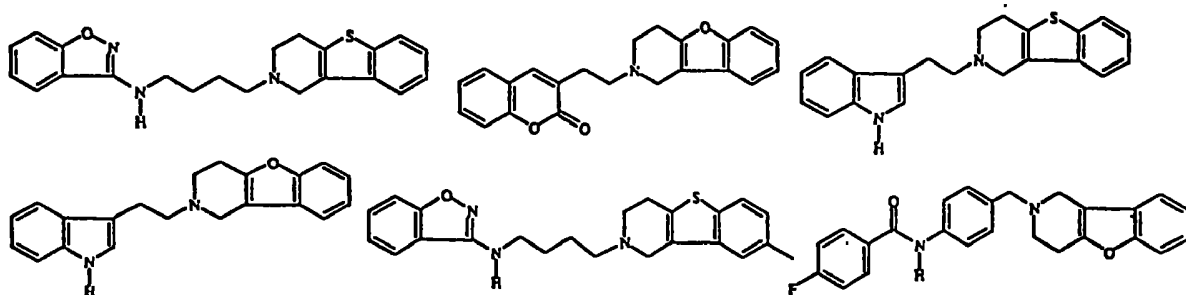
Zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde D je iné ako (a) a iné ako (b) sú rovnako osobitne zaujímavé.

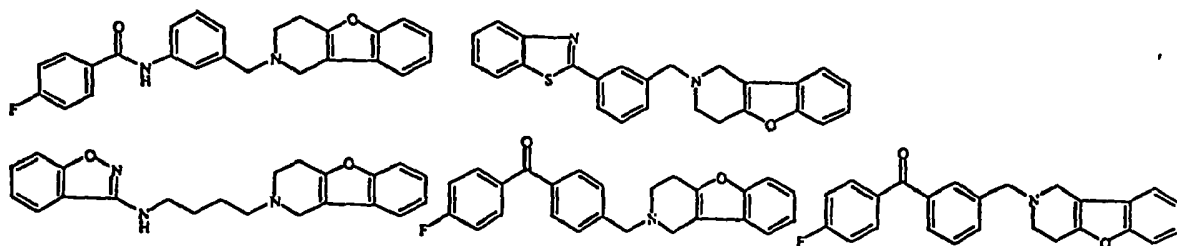
Zvláštne zlúčeniny sú zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde X je -O- alebo -S-, výhodnejšie -O-.

Ďalšie zvláštne zlúčeniny sú tie zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde Y je -O- alebo -S-.

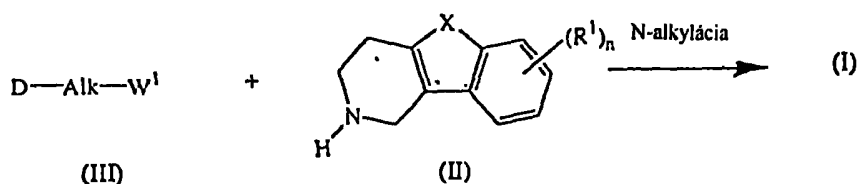
Výhodné zlúčeniny sú tie zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde n je 1,  $R^1$  je atóm vodíka, atóm chlóru, metylová skupina alebo metoxyskupina a X je -O- alebo -S-.

Najvýhodnejšie zlúčeniny sú zlúčeniny zobrazené ďalej a ich N-oxidové formy, ich farmaceuticky prijateľné adičné soli a ich stereochemicky izoméne formy:

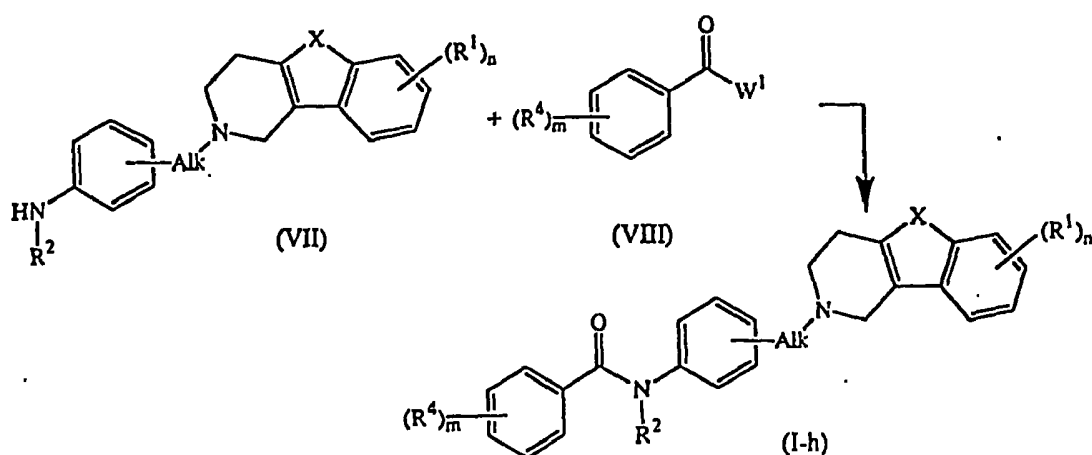




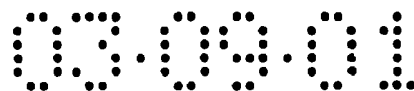
Zlúčeniny všeobecného vzorca I je možné všeobecne pripraviť N-alkyláciou medziproduktu všeobecného vzorca II s alkylačným činidlom všeobecného vzorca III realizovanou spôsobom opísaným v patentových prihláškach EP-A-0 037 265, EP-A-070 053, EP-A-0 196 132 a EP-A-0 378 255. Predovšetkým sa N-alkylácia môže realizovať vo vhodnom rozpúšťadle, ako je napríklad metylizobutylketón, N,N-dimetylformamid alebo N,N-dimetylacetamid, v prítomnosti bázy, napríklad trietylamínu, uhličitanu sodného alebo hydrogenuhličitanu sodného a prípadne v prítomnosti katalyzátoru, ako je jodid draselný.



Za rovnakých podmienok sa zlúčenina všeobecného vzorca I, kde D je skupina vzorca h, kde uvedená zlúčenina je predstavovaná všeobecným vzorcem I-h, môže pripraviť reakciou medziproduktu všeobecného vzorca VII s medziproduktom všeobecného vzorca VIII.



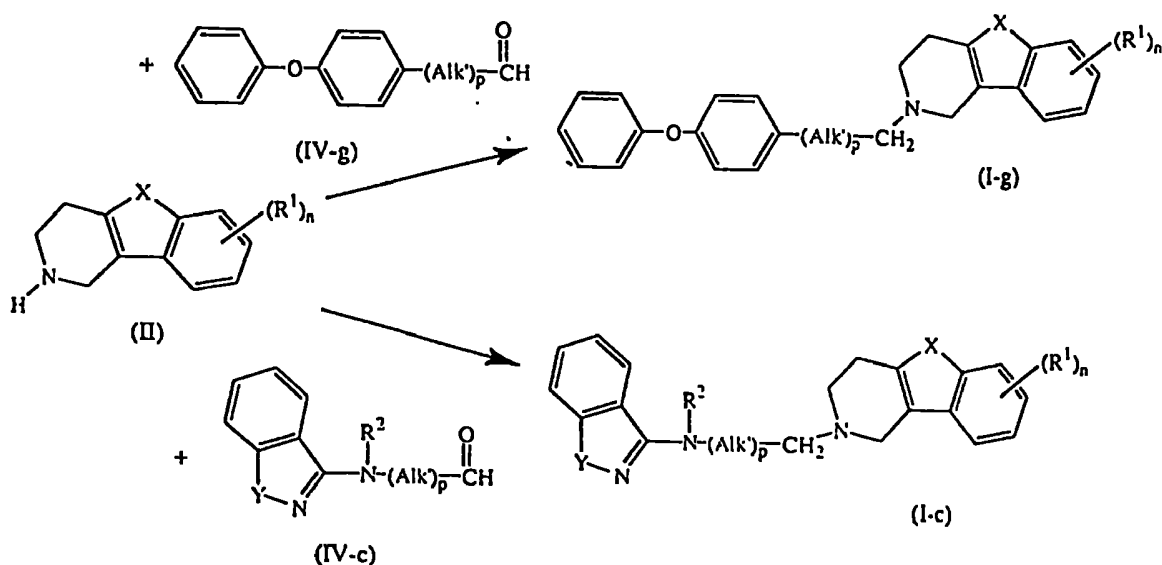
V medziprodukte všeobecného vzorca III a v medziprodukte všeobecného vzorca VIII,  $\text{W}^1$  predstavuje vhodnú reaktívnu odštepujúcu sa skupinu, ako je napríklad



halogénskupina, napríklad chloroskupina, bromoskupina alebo jodoskupina; sulfonyloxyskupinu, napríklad metánsulfonyloxyskupinu alebo 4-metylbenzénsulfonyloxyskupinu.

V tejto a v nasledujúcich reakciách je možné reakčné produkty z reakčného média izolovať a pokiaľ je to nezbytné, ďalej čistiť podľa v odbore všeobecne známych metodológií, akými sú napríklad extrakcia, kryštalizácia, tritúrácia a chromatografia.

Špecifický spôsob prípravy zlúčenín všeobecného vzorca I, kde D je skupina vzorca (c) alebo (g) a Alk je  $-(Alk')_p-CH_2-$ , kde Alk' je alkándiyl s 1 až 5 atómami uhlíka a p je 0 alebo 1, kde uvedené zlúčeniny sú predstavované všeobecným vzorcom I-g zahŕňa redukčnú N-alkyláciu medziproduktu všeobecného vzorca II s aldehydovým derivátom všeobecného vzorca IV-c, respektíve IV-g.



Uvedená redukčná alkylácia sa môže konvenčne vykonať redukciou zmesi reakčných zložiek vo vhodnom rozpúšťadle, ktoré je inertné voči reakcii, postupmi, ktoré sú známe pre N-alkylačné postupy. Predovšetkým sa reakčná zmes môže miešať a/alebo zahrievať, aby sa zvýšila reakčná rýchlosť. Vhodné rozpúšťadla sú napríklad voda; metanol, etanol, 2-propanol a podobne. Reakcia sa konvenčne uskutočňuje buď kyanborohydridom sodným, borohydridom sodným, kyselinou mravčou alebo jej soľami a podobnými redukčnými činidlami alebo pod atmosférou vodíka, prípadne za zvýšenej teploty alebo tlaku v prítomnosti vhodného katalyzátoru, ako je napríklad paládium na uhlí, platina na uhlí a podobne. Aby sa zabránilo nežiadúcim ďalším hydrogenáciám určitých funkčných skupín v reakčných zložkách a v reakčných produktoch, môže byť výhodné pridať k reakčnej zmesi



vhodné katalyzátorové jedy, napríklad tiofén, chinolín-síra a podobne. V niektorých prípadoch môže byť výhodné pridať k reakčnej zmesi soľ alkalického kovu, ako je napríklad fluorid draselný, acetát draselný a podobné soli.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I je možné premeniť na inú zlúčeninu všeobecného vzorca I pri použití v danom odbore známych reakcií.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I je možné rovnako premeniť na zodpovedajúce N-oxidové formy pomocou v danom odbore známych postupov používaných na premenu trojmocného dusíka na jeho N-oxidovú formu. Túto N-oxidačnú reakciu je možné spravidla vykonať uvedením východiskového materiálu všeobecného vzorca I do reakcie s vhodným organickým alebo anorganickým peroxidom. Tieto vhodné anorganické peroxidy zahŕňajú napríklad peroxid vodíka, peroxid alkalického kovu alebo kovu alkalických zemín, napríklad peroxidu sodného a peroxidu draselného; vhodné organické peroxidy môžu zahŕňať peroxykyseliny, napríklad kyselinu benzénkarboperoxovú alebo halogénsubstituovanú kyselinu benzénkarboperoxovú, napríklad kyselinu 3-chlórbenzénkarboperoxovú, kyseliny peroalkánové, napríklad kyselinu peroctovú, alkylhydroperoxy, napríklad terc-butylhydroperoxid. Vhodnými rozpúšťadlami sú napríklad voda, nižšie alkanoly, napríklad etanol a podobne, uhľovodíky, napríklad toluén, ketóny, napríklad 2-butanón, halogénované uhľovodíky, napríklad dichlórmetán s zmesi rozpúšťadiel.

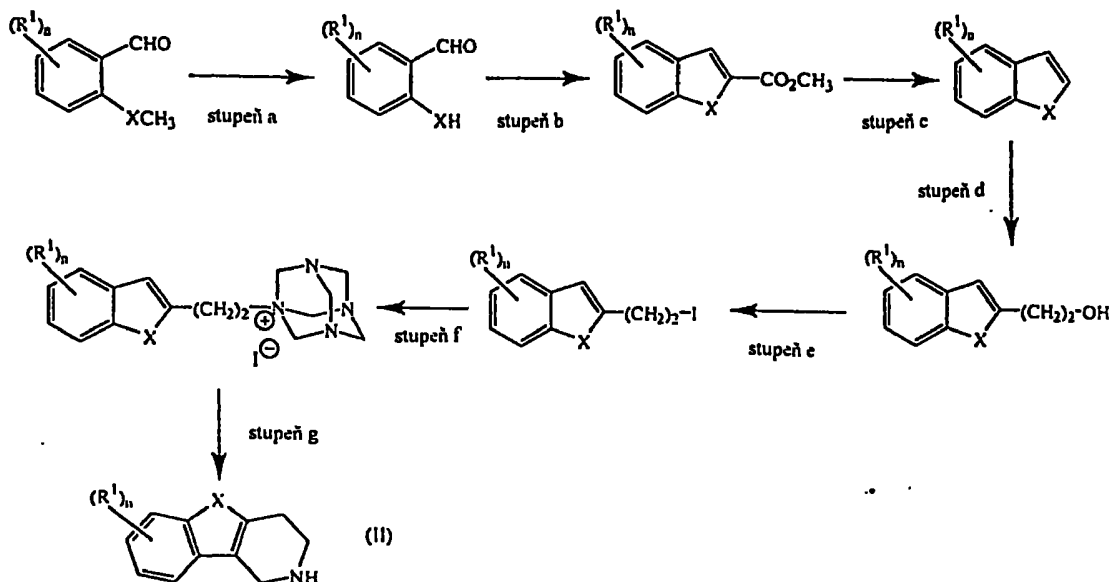
Celý rad medziproduktov a východiskových materiálov je komerčne dostupných alebo predstavuje známe zlúčeniny, ktoré je možné pripraviť známymi postupmi.

Niektoré medziprodukty všeobecného vzorca III a ich spôsoby sú opísané v patentových dokumentoch EP-A-0 037 265, EP-A-0 070 053, EP-A-0 196 132 a EP-A-0 378 255.

Medziprodukty všeobecného vzorca II, kde X je O sa môžu pripraviť analogickými postupmi opísanými v Cattanach C. a kol. (J. Chem. Soc (C), 1971, str. 53-60); Kartashova T. (Khim. Geterotsikl. Soedin., 1979 (9), str. 1178-1180) a Zakusov. V. Et a kol. (Izobreteniyja, 1992 (15), str. 247). Medziprodukty všeobecného vzorca II, kde X je S sa môžu pripraviť analogickým postupom opísaným v Capps a kol. (J. Am. Chem. Soc., 1953, str. 697) alebo v US patente 3 752 820.

Konkrétny syntetický postup na prípravu medziproduktov všeobecného vzorca II je uvedený v reakčnej schéme 1.

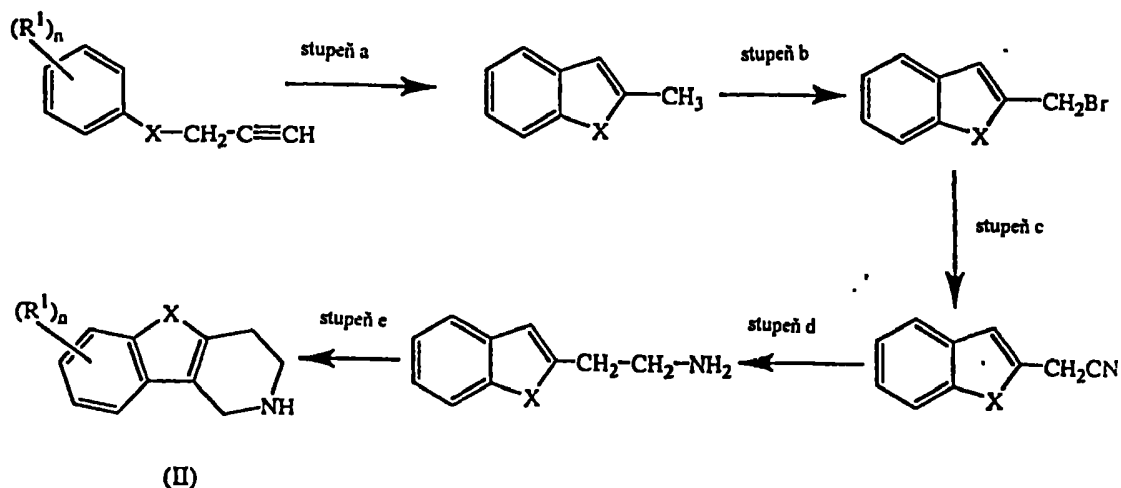
Schéma 1



Krok je možné vykonávať analogicky s postupom opísaným v Tetrahedron (1981), 37, str. 979-982. Benzofurány pripravené v kroku c sa použili ako medziprodukty v patente US 4 210 655. Ďalšie reakčné kroky sú analogické s reakčnými produktmi opísanými v patente US 3 752 820.

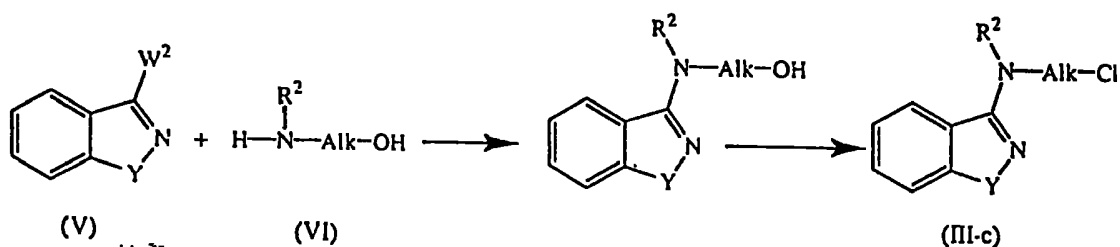
Alternatívne je možné medziprodukty všeobecného vzorca II pripraviť pri použití reakčných krokov uvedených v reakčnej schéme 2.

Schéma 2

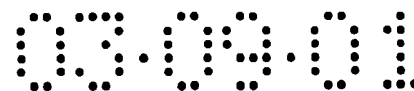


Krok a je možné vykonať analogicky so spôsobom opísaným v *Heterocycles* (1994), 39 (1), str. 371-380. Krok b je možné vykonať analogicky so spôsobom opísaným v *J. Med. Chem.* (1986), 29 (9), str. 1643-1650. Ďalšie reakčné kroky je možné vykonávať analogicky s reakčnými krokmi opísanými v *J. Heterocycl. Chem.* (1979), 16, str. 1321.

Medziprodukty všeobecného vzorca III, kde D je skupina vzorca c, kde uvedené medziprodukty sú predstavované všeobecným vzorcom III-c sa môžu pripraviť reakciou medziproduktu všeobecného vzorca V, kde  $W^2$  je vhodná odštepujúca sa skupina, ako je napríklad atóm halogénu, s aminoalkoholovým derivátom všeobecného vzorca VI v prítomnosti katalyzátora, ako je napríklad jodid draselný. Konvenčne, reakčná zmes sa mieša pri zvýšenej teplote. Následne sa môže zaviesť vhodná odštepujúca sa skupina, ako je napríklad atóm halogénu, napríklad atóm chlóru do takto vzniknutého alkoholového derivátu pri použití techník známych v stave techniky, ako je napríklad reakcia alkoholu s tionylchloridom v rozpúšťadle, ako je chloroform.



Niektoré zlúčeniny všeobecného vzorca I a niektoré medziprodukty podľa vynálezu obsahujú aspoň jeden asymetrický atóm uhlíka. Čisté, stereochemicky izoméne formy uvedených zlúčenín a medziproduktov je možné získať aplikáciou známych postupov. Diastereoméry je možné napríklad separovať fyzikálnymi metódami, akými sú napríklad selektívna kryštalizácia alebo chromatografické techniky, najmä trepanie, kvapalinová chromatografia a podobné metódy. Enantioméry je možné získať z racemických zmesí premenou týchto racemických zmesí pomocou vhodných štiepiacich činidiel, napríklad chirálnych kyselín na zmesi diastereomérnych solí alebo zlúčenín, následnou fyzikálnou separáciou diastereomérnych solí alebo zlúčenín vykonávanou napríklad pomocou selektívnej kryštalizácie alebo pomocou chromatografických techník, najmä kvapalinovej chromatografie a podobných metód a konečnou premenou separovaných diastereomérnych zlúčenín na zodpovedajúce enantioméry.



Čisté, stereochemicky izoméne formy zlúčenín všeobecného vzorca I je možné takisto získať z čistých stereochemicky izomérnych foriem vhodných medziproduktov a východiskových materiálov za predpokladu, že použité reakcie probiehajú spektrospecificky. Do rozsahu vynálezu spadajú ako čisté, tak zmiešané stereochemicky izoméne formy zlúčenín všeobecného vzorca I.

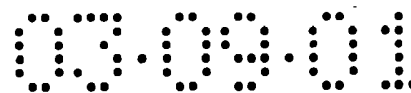
Zlúčeniny všeobecného vzorca I, ich N-oxidy, farmaceuticky prijateľné adičné soli a stereochemicky izoméne formy blokujú presynaptické  $\alpha_2$ -receptory na centrálnych noradrenergických neurónoch a tým podporujú uvoľňovanie noradrenalinu. Blokácia uvedených receptorov potlačí alebo zmierni rôzne symptómy súvisiace s nedostatkom noradrenalinu v centrálnej alebo periférnej obehovej sústave. Terapeutickými indikáciami pre použitie zlúčenín podľa vynálezu sú depresie, kognitívne poruchy, Parkinsonova choroba, diabetes, sexuálne dysfunkcie a impotencia a zvýšený vnútroočný tlak.

Rovnako sa ukázalo, že blokácia  $\alpha_2$ -receptorov v centrálnej nervovej sústave zvyšuje uvoľňovanie serotonínu, ktorý môže podporovať terapeutické účinky pri liečení depresie (Maura a kol., 1992, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 345: 414-416).

Rovnako sa zistilo, že blokácia  $\alpha_2$ -receptorov pomocou zlúčenín podľa vynálezu spôsobuje zvýšenie extracelulárnej DOPAC (kyselina 3,4-dihydrofenyloctová), ktorá je metabolitom dopamínu a noradrenalinu.

Z pohľadu použiteľnosti zlúčenín podľa vynálezu pri liečení chorôb spojených s nedostatkom noradrenalinu v centrálnej nervovej sústave, najmä pri liečení depresie a Parkinsonovej choroby, poskytuje vynález spôsob liečby teplokrevných živočíchov trpiacich týmito chorobami, najmä depresiou a Parkinsonovou chorobou, ktorý zahŕňa systemické podávanie terapeuticky účinného množstva zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli.

Zlúčeniny podľa vynálezu sú rovnako potenciálne použiteľné pri liečbe Alzheimerovej choroby a demencie, pretože je známe, že  $\alpha_2$ -antagonisty podporujú uvoľňovanie acetylcholínu (Tellez a kol., 1997, J. Neurochem. 68: 778-785).



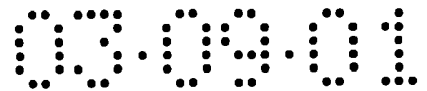
Všeobecne sa za účinné terapeutické denné množstvo zlúčeniny podľa vynálezu považuje približne 0,01 mg/kg až 4 mg/kg telesnej hmotnosti.

Vynález sa teda rovnako týka zlúčenín všeobecného vzorca I, ktoré boli definované hore, použiteľných ako liečivo. Vynález sa ďalej týka použitia zlúčeniny všeobecného vzorca I pri výrobe liečiva na liečbu depresie alebo Parkinsonovej choroby.

Na hodnotenie  $\alpha_2$ -adrenoceptorového antagonizmu zlúčenín podľa vynálezu je možné použiť *ex vivo* a rovnako *in vitro* štúdie prevodu receptorového signálu. Ako dôkaz blokácie centrálného  $\alpha_2$ -adrenoceptoru *in vivo* je možné použiť zistenie reverzie straty vzpriamovacieho reflexu pozorovaného po aplikácii pri potkanoch intravenózne injekcie xylazínu a inhibície chvenia, ktoré je vyvolané reserpinom.

Zlúčeniny podľa vynálezu sú rovnako schopné rýchlo prenikať do centrálnej nervovej sústavy.

Na účely podania môžu byť zlúčeniny podľa vynálezu formulované do rôznych farmaceutických kompozícií, ktoré obsahujú farmaceuticky prijateľný nosič a ako účinnú zložku terapeuticky účinné množstvo zlúčeniny všeobecného vzorca I. Pri príprave farmaceutických kompozícií podľa vynálezu sa účinné množstvo príslušnej zlúčeniny vo forme adičnej soli, voľnej kyseliny alebo bázy ako aktívna zložka skombinuje v dokonalej zmesi s farmaceuticky prijateľným nosičom, ktorý môže mať rozličné formy závisiace od spôsobu podania farmaceutickej kompozície. Je žiadúce, aby mali tieto farmaceutické kompozície jednotkovú dávkovú formu, výhodne vhodnú na orálne, perkutánne alebo parenterálne podanie. Pri príprave kompozícií na orálnu dávkovú formu je možné v prípade orálnych kvapalinových prostriedkov, napríklad suspenzií, sirupov, elixírov a roztokov, použiť hocijaké bežné farmaceutické médium, napríklad vodu, glykoly, oleje, alkoholy a podobne alebo v prípade práškov, piluliek, kapsúl a tableť je možné použiť pevné nosiče, napríklad škroby, cukry, kaolín, mazivá, spojivá, dezintegračné činidlá a podobne. Vzhľadom na svoje ľahké podanie reprezentujú tablety a kapsuly najvýhodnejšiu orálnu dávkovú jednotkovú formu, v ktorej sa bežne používajú pevné farmaceutické nosiče. Nosič, použitý pri príprave parenterálnych kompozícií bude spravidla obsahovať sterilnú vodu, ktorá bude tvoriť aspoň väčšiu časť tohto nosiča a prípadne ďalšie zložky, ktoré budú napríklad zlepšovať rozpustnosť. Nosičom v injektovateľných roztokoch môže byť fyziologický roztok alebo



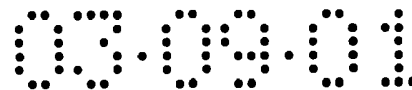
roztok glukózy alebo zmes fyziologického roztoku a roztoku glukózy. Injektovateľné roztoky obsahujúce zlúčeniny všeobecného vzorca I môžu byť formulované v oleji, čím sa dosiahne dlhotrvajúci účinok účinnej zložky. Vhodnými olejmi na tieto účely sú napríklad podzemnicový olej, sezamový olej, olej zo semien bavlníka, kukuričný olej, sójový olej, syntetické glycerolestery mastných kyselín s dlhými reťazcami a ich zmesi s ďalšími olejmi. Rovnako je možné pripraviť injektovateľné suspenzie, v ktorých je možné použiť vhodné kvapalné nosiče, suspenzačné činidlá a podobne. V prostriedkoch vhodných na perkutánne podanie nosič spravidla zahŕňa činidlo zlepšujúce prenikanie a/alebo vhodné namáčacie činidlo, prípadne kombinované s vhodnými aditívami ľubovoľnej povahy, ktoré sa pridávajú v hocíjakých množstvách a ktoré nemajú významnejšie škodlivé účinky na pokožku. Tieto aditíva môžu uľahčiť aplikáciu na pokožku a/alebo môžu byť nápomocné pri príprave požadovaných kompozícií. Tieto kompozície je možné podávať rôznymi spôsobmi, napríklad pomocou transdermálnych náplastí alebo mastí. Adičné soli zlúčenín všeobecného vzorca I sú vďaka svojej zvýšenej rozpustnosti oproti zodpovedajúcej voľnej báze alebo voľnej kyselinovej forme zrejme vhodnejšie pri príprave vodných kompozícií.

Na ľahké podanie a zaistenie rovnomernosti dávkovanie je výhodné formulovať hore opísané farmaceutické kompozície v dávkovej jednotkovej forme. Výraz "dávková jednotková forma" ako je použitý v opisnej časti a v nárokoch, označuje fyzikálne diskkrétne jednotky vhodné ako dávky, pričom každá jednotka obsahuje vopred stanovené množstvá účinnej zložky, vyrátané na poskytnutie požadovaného terapeutického účinku a požadovaný farmaceutický nosič. Príkladom takých dávkových jednotkových foriem sú tablety (vrátane tabliet opatrených drážkou alebo potiahnutých tabliet, kapsuly, pilulky, puzdra obsahujúce prášok, obličky, injektovateľné roztoky alebo suspenzie, obsah čajovej lyžičky, obsah polievkovej lyžice a podobne a násobky týchto jednotkových dávkových foriem.

Nasledujúce príklady majú len ilustratívny charakter a v žiadnom prípade neobmedzujú rozsah vynálezu.

### Príklady uskutočnenia vynálezu

#### A. Príprava medziprodukov



#### Príklad A1

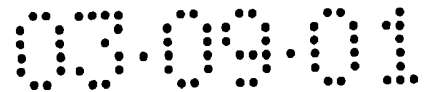
Zmes O-fenylhydroxyamínhydrochloridu (1:1) (0,625 mol) a 4,4-piperidíndiolhydrochloridu (1:1) (0,682 mol) v 2-propanole (615 ml) sa mieša pri teplote 20 °C. Po kvapkách sa pridá HCl (353 ml) pri teplote 20 °C. Reakčná zmes sa opatrne zahrieva na teplotu spätného toku. Reakčná zmes sa mieša a zahrieva pri spätnom toku 3 hodiny a potom sa ochladí na teplotu miestnosti. Zrazenina sa odfiltruje, premyje diizopropyléterom a suší. Táto frakčná zložka sa kryštalizuje z vody (1600 ml). Žiadaná zlúčenina sa nechá kryštalizovať za miešania. Zrazenina sa odfiltruje, premyje 2-propanolom a diizopropyléterom, potom sa suší a získa sa 84 g (64 %) 1,2,3,4-tetrahydrobenzo-furo[3,2-c]pyridínhydrochloridu (1:1) (medziprodukt 1).

#### Príklad A2

a) Butyllítium (0,27 mol 2,5 M roztoku) sa pridá po kvapkách k 6-metoxybenzo[b]tiofénu [pripravenému analogickým postupom k tomu, ktorý je opísaný v J. Med. Chem. 1989, 32(12), 2548 - 2554] (0,25 mol) v tetrahydrofuráne (1000 ml), miešanému pri teplote -30 °C. Zmes sa mieša 10 minút pri teplote -30 °C. Po kvapkách sa pri teplote -30 °C pridá etylénoxid (0,38 mol v 100 ml tetrahydrofuráne). Zmes sa nechá ohriať na teplotu miestnosti a mieša sa 3 hodiny. Zmes sa okyslí zriedeným roztokom HCl. Rozpúšťadlo sa odparí. Zvyšok sa zriedi vodou a táto zmes sa extrahuje CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Oddelená organická vrstva sa suší, filtruje a rozpúšťadlo sa odparí. Zvyšok sa mieša v hexáne, odfiltruje a suší a získa sa 41,3 g 6-metoxybenzo[b]tiofén-2-etanolu (medziprodukt 2).

b) Metánsulfonylchlorid (0,21 mol) sa pridá k zmesi medziproduktu (2) (0,19 mol) a trietylamínu (0,21 mol) v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1000 ml), miešanému pri teplote 0 °C. Reakčná zmes sa mieša 4 hodiny pri teplote miestnosti a potom sa vleje do vody. Oddelená organická vrstva sa suší, filtruje a rozpúšťadlo sa odparí. Zvyšok sa trituruje s diizopropyléterom, odfiltruje a suší a získa sa 50,5 g (94 %) 6-metoxybenzo[b]tiofén-2-etanolmeténsulfonátu (ester) (medziprodukt 3).

c) Zmes medziproduktu (3) (0,18 mol) a NaI (0,45 mol) v 2-propanóne (1000 ml) sa mieša a zahrieva pri spätnom toku 9 hodín, potom sa nechá ochladiť na teplotu miestnosti a



rozpúšťadlo sa odparí. Zvyšok sa premyje vodou a extrahuje  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Oddelená organická vrstva sa suší, filtruje a rozpúšťadlo sa odparí a získa sa 57 g 2-(2-jódetyl)-6-metoxybenzo[b]tiofénu (medziprodukt 4).

d) Medziprodukt 4 (0,18 mol) sa po častiach pridá k zmesi 1,3,5,7-tetraazatricyklo[5.1.1.1.3,5]dekánu (0,45 mol) v  $\text{CHCl}_3$  (600 ml). Reakčná zmes sa mieša a zahrieva pri spätnom toku cez noc a potom sa ochladí na teplotu miestnosti. Zrazenina sa odfiltruje a suší a získa sa 54,2 g 1-[2-(6-metoxybenzo[b]tiofen-2-yl)etyl]-1,3,5,7-tetraazatricyklo[5.1.1.1.5,7]-dekániumjodidu (medziprodukt 5).

e) Zmes medziproduktu (5) (0,12 mol) a  $\text{HCl}$  (0,50 mol) v etanole (171 ml) sa mieša 2 dni pri teplote miestnosti. Pridá sa viac etanolu (40 ml) a  $\text{HCl}$  (10 ml) a reakčná zmes sa mieša a zahrieva pri spätnom toku 1 hodinu a potom sa ochladí na teplotu miestnosti. Rozpúšťadlo sa odparí. Zvyšok sa mieša v 2-propanole a potom sa odfiltruje. Pevná látka sa suší a zvyšok sa opäť zmení na voľnú bázu 20%  $\text{NaOH}$ . Oddelená organická vrstva sa suší, filtruje a rozpúšťadlo sa odparí. Zvyšok sa rozpustí v 2-propanole a zmení na soľ kyseliny chlorovodíkovej (1:1) pomocou  $\text{HCl}$ /2-propanolu. Zrazenina sa odfiltruje a suší a získa sa 13,1 g (50 %) 1,2,3,4-tetrahydro-7-metoxy-[1]benzotieno[3,2-c]pyridínu (medziprodukt 6).

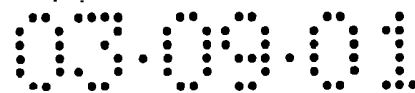
Analogickým postupom sa rovnako pripraví:

1,2,3,4-tetrahydro-8-metyl-[1]benzotieno[3,2-c]pyridínhydrochlorid (medziprodukt 18).

### Príklad A3

a) Zmes 3-chlór-1,2-benzizoxazolu (0,08 mol), 4-amino-1-butanolu (0,24 mol) a jodidu draselného (1 g) sa mieša 4 dni pri teplote 80 °C. Reakčná zmes sa ochladí, rozpustí v  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a čistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli (eluent:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  95/5). Čisté frakčné zložky sa zoberú a rozpúšťadlo sa odparí a získa sa 15,4 g (93%) 4-(1,2-benzizoxazol-3-ylamino)-1-butanolu (medziprodukt 7).

b)  $\text{SOCl}_2$  (0,048 mol) sa ochladí na teplotu 0 °C. Po kvapkách sa pridá roztok medziproduktu 7 (0,048 mol) v  $\text{CHCl}_3$  (20 ml) a reakčná zmes sa mieša cez noc pri teplote miestnosti. Rozpúšťadlo sa odparí. Zvyšok sa premyje vodou. Reakčná zmes sa extrahuje



CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Oddelená organická vrstva sa suší, filtruje a rozpúšťadlo sa odparí a získa sa 10,4 g N-(4-chlórbutyl)-1,2-benzizoxazol-3-amínu (medziprodukt 8).

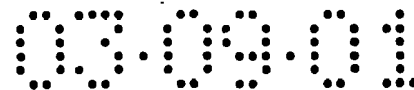
c) Reakcia v atmosfére N<sub>2</sub>. Roztok etándioyldichloridu (0,026 mol) v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (60 ml) sa mieša pri teplote –60 °C. Po kvapkách sa pridá dimetylsulfoxid (3,8 ml) pri teplote –60 °C a zmes sa mieša 10 minút. Po kvapkách sa pri teplote –60 °C pridá roztok 4-(1,2-benzizoxazol-3-ylamino)-1-butanolu (0,024 mol) v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (120 ml) a zmes sa mieša pri teplote –60°C 1 hodinu. Po kvapkách sa pridá N,N-dietyletánamín (13,7 ml) a reakčná zmes sa mieša 10 minút pri teplote –60 °C a potom sa nechá ohriať na teplotu miestnosti. Zmes sa vleje do vody (250 ml). Zmes sa mieša 10 minút. Oddelená organická vrstva sa suší, filtruje a rozpúšťadlo sa odparí. Zvyšok sa triture s hexánom, odfiltruje a suší a získa sa 3,9 g 4-(1,2-benzizoxazol-3-ylamino)butanolu (80%) (medziprodukt 9).

#### Príklad A4

K miešanej zmesi 58,5 g 1H-indolu, 107,5 ml 1-bróm-3-chlórpropánu, 15 mg chloridu N,N,N-trietylbenzénmetánamínia a 450 ml benzénu sa počas 30 minút po kvapkách pridá 250 ml disperzie 60% hydridu sodného pri teplote 40 °C. Po skončení pokračuje miešanie 1 hodinu pri teplote 40 °C. Pridá sa ďalšie množstvo, 15 ml, 1-bróm-3-chlórpropánu a miešanie pokračuje 1 hodinu pri teplote 50 °C. Po ochladení sa reakčná zmes vleje do vody. Produkt sa extrahuje benzénom. Extrakt sa oddelí, suší, filtruje a odparí. Zvyšok sa destiluje a získa sa 80 ml (83%) 1-(chlórpropyl)-1H-indolu (medziprodukt 10); 120 až 125 °C.

#### Príklad A5

a) Zmes 1,2,3,4-tetrahydrobenzofuro[3,2-c]pyridínhydrochloridu (1:1) (0,05 mol), 1-(chlórmetyl)-4-nitrobenzénu (0,05 mol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7 g) a jodidu draselného (0,1 g) v 4-metyl-2-pentanóne (250 ml) sa mieša a zahrieva pri spätnom toku 8 hodín. Zmes sa nechá ochladiť na teplotu miestnosti. Reakčná zmes sa filtruje a filtrát sa odparí. Olejový zvyšok sa rozpustí v CH<sub>3</sub>CN/diizopropylétere a mieša. Zrazenina sa odfiltruje a suší a získa sa 8 g 1,2,3,4-tetrahydro-2-[(4-nitrofenyl)metyl]benzofuro[3,2-c]pyridínu (medziprodukt 11). Filtrát sa mieša s HCl/2-propanolom. Zrazenina sa odfiltruje a suší a získa sa 9 g 1,2,3,4-tetrahydro-2-[(4-nitrofenyl)metyl]benzofuro[3,2-c]pyridínhydrochloridu (.HCl) (medziprodukt 12).



b) Zmes medziproduktu (11) (0,027 mol) v 2-metoxyetanole (300 ml) sa hydrogenuje pri teplote miestnosti v prítomnosti 5% platiny (2 g) na aktívnom uhlíku ako katalyzátoru v prítomnosti roztoku tiofenu (2 ml). Po adsorpcii H<sub>2</sub> (3 ekv.) sa katalyzátor odfiltruje a filtrát sa odparí. Zvyšok sa mieša v diizopropylétere a malom množstve CH<sub>3</sub>CN a spracuje HCl/2-propanolom. Soľ kyseliny chlorovodíkovej (1:2) sa odfiltruje a suší a získa 8,5 g 4-[(3,4-dihydrobenzofuro[3,2-c]pyridín-2(1H)-yl)metyl]benzénamínmonohydrochloridu (medziprodukt 13).

#### Príklad A6

a) Reakcia v atmosfére N<sub>2</sub>.BF<sub>3</sub>.Et<sub>2</sub>O (215 ml) sa ochladí na teplotu 0 °C. Pridá sa 3-fluórfenol (0,25 mol). Pridá sa 6-chlórhexanoylchlorid (0,51 mol) a výsledná reakčná zmes sa mieša 15 minút pri teplote 0 °C a potom sa nechá ohriať na teplotu miestnosti. Reakčná zmes sa potom mieša cez noc pri teplote 130°C. Zmes sa ochladí na teplotu miestnosti. Za ochladzovania sa pridá voda. Zmes sa dvakrát extrahuje 2,2'-oxybispropánom. Oddelená organická vrstva sa suší, filtruje a rozpúšťadlo sa odparí. Zvyšok sa čistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli (eluent: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/hexán 50/50) potom HPLC (eluent: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/hexán 50/50). Čisté frakčné zložky sa zoberú a rozpúšťadlo sa odparí a získa sa 52,2 g 6-chlór-1-(4-fluór-2-hydroxyfenyl)-1-hexanónu (medziprodukt 14).

b) Zmes medziproduktu (14) (0,21 mol) a hydroxylamínu (0,25 mol) v pyridíne (100 ml) sa mieša pri teplote miestnosti 2 dni a potom sa vleje do 1N HCl (450 ml). Táto zmes sa mieša 10 minút a potom sa extrahuje etylacetátom. Oddelená organická vrstva sa suší, filtruje a rozpúšťadlo sa odparí. Zvyšok sa čistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli (eluent: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 99/1). Žiadané frakčné zložky sa zoberú a rozpúšťadlo sa odparí a získa sa 22 g oxímu 6-chlór-1-(4-fluór-2-hydroxyfenyl)-1-hexanónu (medziprodukt 15).

c) Medziprodukt (15) (0,077 mol) v tetrahydrofuráne (200 ml) sa ohreje na teplotu 60 °C. Po kvapkách sa pridá 1,1'-karbonylbis[1H-imidazol] (0,16 mol) v tetrahydrofuráne (600 ml) a výsledná reakčná zmes sa mieša a zahrieva pri spätnom toku 2 hodiny. Reakčná zmes sa ochladí na teplotu miestnosti a rozpúšťadlo sa odparí. Zvyšok sa premyje vodou a potom okyslí HCl. Táto zmes sa extrahuje CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Oddelená organická vrstva sa suší, filtruje



a rozpúšťadlo sa odparí. Zvyšok sa čistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli (eluent:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  100%). Dve žiadané frakčné skupiny sa zoberú a ich rozpúšťadlo sa odparí a získa sa 6,4 g 3-(5-chlórpentyl)-6-fluór-1,2-benzizoxazolu (medziprodukt 16) a 11,1 g 2-(5-chlórpentyl)-6-fluórbenzoxazolu (medziprodukt 17).

#### Príklad A7

Zmes 2-(4-chlórfenyl)-3-(2-hydroxyetyl)-4(3H)-chinazolinónu (0,068 mol) a HBr vo vode 46% (200 ml) sa mieša a zahrieva pri spätnom toku 90 minút. Pridá sa 300 ml vody. Kryštalický produkt sa odfiltruje a suší (frakčná zložka 1). Filtrát (olej) stuhne (frakčná zložka 2). Obidve frakčné zložky sa spoja a získa sa 23,5 g (78 %) 3-(2-brómetyl)-2-(4-chlórfenyl)-4(3H)-chinazolinónmonohydrobromidu; t.t. = 214,0 °C (medziprodukt 19).

### B. Príprava finálnych zlúčenín

#### Príklad B1

a) Zmes 1,2,3,4-tetrahydrobenzotieno[3,2-c]pyridínu (pripravený analogickým postupom k tomu, ktorý je opísaný v J. Am. Chem. Soc., 1953, str. 697] (0,012 mol) a 4-fenoxybenzaldehydu (0,012 mol) v metanole (100 ml) sa hydrogenuje v prítomnosti paládia na aktívnom uhlí (1 g) ako katalyzátoru v prítomnosti tiofénu (1 ml 4% roztoku). Po adsorpcii  $\text{H}_2$  (1 ekv.) sa katalyzátor odfiltruje a filtrát sa odparí. Zvyšok sa zmení na soľ (E)-2-butíndiovej kyseliny (1:1), odfiltruje a suší a získa sa 4,1 g (84 %) 1,2,3,4-tetrahydro-1-[(4-fenoxyfenyl)metyl][1]benzotieno[3,2-c]pyridínu (E)-2-buténdioátu (1:1) (zlúčenina 1).

b) Zmes medziproduktu (6) (0,0059 mol) a 4-fenoxybenzaldehydu (0,0076 mol) s acetátom draselným (1 g) v metanole sa hydrogenuje pri teplote 50 °C v prítomnosti platiny na aktívnom uhlí (1 g) ako katalyzátoru v prítomnosti tiofénu (1 ml 5% roztoku). Po adsorpcii  $\text{H}_2$  (1 ekv.) sa katalyzátor odfiltruje a rozpúšťadlo sa odparí. Zvyšok sa premyje vodou a extrahuje  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Oddelená organická vrstva sa suší, filtruje a rozpúšťadlo sa odparí. Zvyšok sa kryštalizuje z 2-propanolu, odfiltruje a suší a získa sa 1,2 g (50%) 1,2,3,4-tetrahydro-7-metoxy-2-[(4-fenoxyfenyl)metyl][1]-benzotieno[3,2-c]pyridínu (zlúčenina 2).

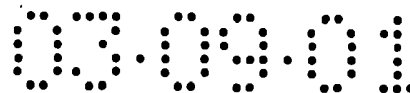
c) Zmes 8-chlór-1,2,3,4-tetrahydrobenzotieno[3,2-c]pyridínhydrochloridu (1:1) (0,01 mmol), 4-fenoxybenzaldehydu (0,01 mol) a acetátu draselného (1 g) v metanole (150 ml) sa hydrogenuje pri teplote 50 °C. Po adsorpcii H<sub>2</sub> (1 ekv.) sa katalyzátor odfiltruje a filtrát sa odparí. Zvyšok sa premyje vodou a zmes sa extrahuje CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Oddelená organická vrstva sa suší, filtruje a rozpúšťadlo sa odparí. Zvyšok sa zmení na soľ kyseliny chlorovodíkovej (1:1), odfiltruje a suší a získa sa 2,9 g 1,2,3,4-tetrahydro-8-metyl-2-[(4-fenoxyfenyl)metyl]-[1]-benzotieno[3,2-c]pyridínhydrochloridu (69 %) (zlúčenina 10).

#### Príklad B2

a) Medziprodukt (10) (0,100 g) sa pridá k roztoku medziproduktu (1) (0,00048 mol) a Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,100 g) v N,N-dimetylacetamide (1 ml) a výsledná reakčná zmes sa mieša cez noc pri teplote 80 °C. Žiadaná zlúčenina sa izoluje a čistí HPLC na nederivátovanom silikagéli Kromasil Spherical (eluent: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 90/10)/CH<sub>3</sub>OH (0 minút) 100/0/0, (10,50 minút) 0/100/0, (12,50 minút) 50/0/50, (14,00 minút) 0/0/100, (15,01 - 20,00 minút) 100/0/0). Čisté frakčné zložky sa zoberú a rozpúšťadlo sa odparí a získa sa 0,045 g 1,2,3,4-tetrahydro-2-[3-(1H-indol-1-yl)propyl]benzofuro[3,2-c]pyridínu (zlúčenina 4).

b) Zmes 1,2,3,4-tetrahydrobenzotieno[3,2-c]pyridínu [pripraveného analogickým postupom k tomu, ktorý je opísaný v J. Am. Chem. Soc., 1953, str. 697] (0,01 mol), medziproduktu (8) (0,02 mol) a trietylamínu (0,03 mol) v N,N-dimetylacetamide (50 ml) sa mieša cez noc pri teplote 70 °C, potom sa ochladí na teplotu miestnosti a rozpúšťadlo sa odparí. Zvyšok sa premyje vodou a extrahuje CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Oddelená organická vrstva sa suší, filtruje a rozpúšťadlo sa odparí. Zvyšok sa čistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli (eluent: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 90/10). Žiadané frakčné zložky sa zoberú a rozpúšťadlo sa odparí. Zvyšok sa zmení na soľ (E)-2-buténdiovej kyseliny (2:1). Zrazenina sa odfiltruje a suší a získa sa 0,38 g (9 %) (E)-2-butendioátu (9 %) N-(1,2-benzizoxazol-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-[1]benzotieno[3,2-c]pyridín-2-butánamínu (2:1) (zlúčenina 7).

c) Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,100 g) sa pridá k roztoku 1,2,3,4-tetrahydro-benzotieno[3,2-c]-pyridínu (pripraveného analogickým postupom k tomu, ktorý je opísaný v J. Am. Chem. Soc., 1953, str. 697) (0,00044 mol) a 3-(2-brometyl)-1H-indolu (0,100 g) v metylizobutylketóne (2 ml) a výsledná reakčná zmes sa mieša cez noc pri teplote 100 °C. Žiadaná zlúčenina sa izoluje a



čistí HPLC na nederivátovanom silikagéli Kromasil Spherical (eluent: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 90/10)/CH<sub>3</sub>OH (0 minút) 100/0/0, (10,50 minút) 0/100/0, (12,50 minút) 50/0/50, (14 minút) 0/0/100 (15,01 - 20,00 minút) 100/0/0). Čisté frakčné zložky sa zoberú a rozpúšťadlo sa odparí a získa sa 0,045 g 1,2,3,4-tetrahydro-2-[2-(1H-indol-3-yl)etyl][1]-benzotieno[3,2-c]pyridínu (zlúčenina 8).

d) Zmes medziproduktu (1) (0,01 mol), medziproduktu (17) (0,012 mol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3 g) a KI v 4-metyl-2-pentanóne (200 ml) sa mieša a zahrieva pri spätnom toku cez noc a potom sa ochladí na teplotu miestnosti. Rozpúšťadlo sa odparí. Zvyšok sa premyje H<sub>2</sub>O a zmes sa extrahuje CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Organická vrstva sa oddelí, suší, filtruje a rozpúšťadlo sa odparí. Zvyšok sa čistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli (eluent: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 90/10). Čisté frakčné zložky sa zoberú a rozpúšťadlo sa odparí. Zvyšok sa zmení na soľ (E)-2-buténdiovej kyseliny (1:1). Zrazenina sa odfiltruje a rekryštalizuje z CH<sub>3</sub>CN/2-propanolu. Zrazenina sa odfiltruje a suší a získa sa 2,0 g (E)-2-buténdioátu 2-[5-(6-fluor-2-benzoxazolyl)pentyl]-1,2,3,4-tetrahydrobenzo-furo[3,2-c]pyridínu (1:1) (40 %) (zlúčenina 16).

### Príklad B3

Kyselina octová (0,0049 mol) sa pridá k medziproduktu (18) (0,0049 mol) v 1,2-dichlóretáne (50 ml). Pridá sa medziprodukt (9) (0,0049 mol) a zmes sa mieša, kým sa úplne nerozpustí. Pridá sa NaHB(OAc)<sub>3</sub> (0,0049 mol) a reakčná zmes sa mieša cez noc pri teplote miestnosti. Reakčná zmes sa premyje 10% vodným roztokom NaOH (50 ml). Vrstvy sa oddelia. Vodná fáza sa opäť extrahuje CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Oddelená organická vrstva sa suší, filtruje a rozpúšťadlo sa odparí. Zvyšok sa čistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli (eluent: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 95/5). Čisté frakčné zložky sa zoberú a rozpúšťadlo sa odparí. Zvyšok sa zmení na soľ kyseliny chlorovodíkovej (1:1), odfiltruje a suší a získa sa 1,3 g N-(1,2-benzizosoxazol-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-8-metyl-[1]benzotieno[3,2-c]pyridín-2-butánamínhydrochloridu (1:1) (57%) (zlúčenina 11).

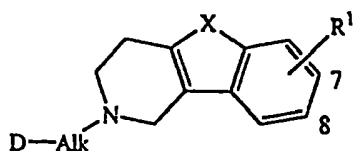
### Príklad B4

Zmes 4-fluórbenzoylchloridu (0,01 mol), medziproduktu (13) (0,01 mol) a Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4 g) v CHCl<sub>3</sub> (100 ml) sa mieša a zahrieva pri spätnom toku 30 minút. Zmes sa nechá

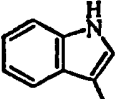
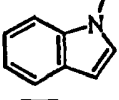
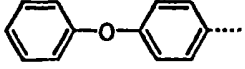
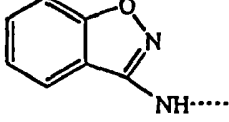
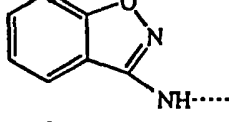
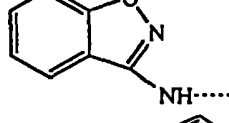
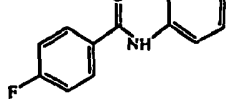
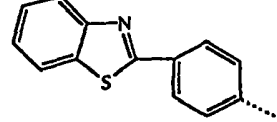
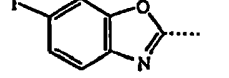
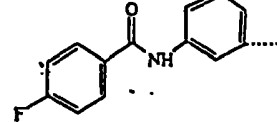
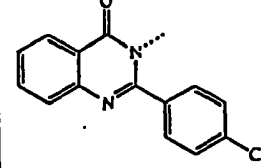
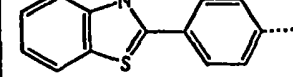
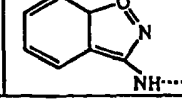
ochladiť na teplotu miestnosti. Zrazenina sa odfiltruje odsatím a filtračný koláč sa mieša vo vode, potom sa odfiltruje, mieša v CH<sub>3</sub>CN, odfiltruje, premyje diizopropyléterom a suší a získa sa 2,4 g N-[4-[(3,4-dihydrobenzofuro[3,2-c]-pyridín-2(1H)-yl)metyl]fenyl]-4-fluórbenzamidu (zlučenina 14).

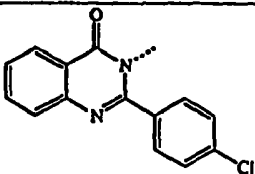
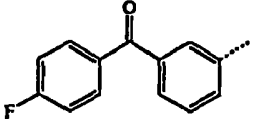
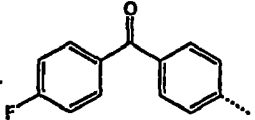
Tabuľka 1 uvádza zlučeniny, ktoré sa pripravia postupom zodpovedajúcim postupu opísanému v hore uvedených príkladoch.

Tabuľka 1



Zl. č.	Pr. č.	R <sup>1</sup>	X	Alk	D	Forma soli
1	B1a	H	S	CH <sub>2</sub>		(E)-2-buténdioát (1:1)
2	B1b	8-OCH <sub>3</sub>	S	CH <sub>2</sub>		HCl (1:1)
3	B1b	7-Cl	S	CH <sub>2</sub>		
4	B2a	H	O	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>		
5	B2a	H	O	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		
6	B2a	H	O	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		
7	B2b	H	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>		(E)-2-buténdioát (2:1)

Zl. č.	Pr. č.	R <sup>1</sup> .	X	Alk	D	Forma soli
8	B2c	H	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		
9	B2c	H	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>		
10	B1c	CH <sub>3</sub>	S	CH <sub>2</sub>		HCl (1:1)
11	B3	CH <sub>3</sub>	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>		HCl (1:1)
12	B3	7-OCH <sub>3</sub>	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>		HCl (1:1)
13	B3	8-Cl	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>		HCl (1:1)
14	B4	H	O	CH <sub>2</sub>		
15	B2c	H	O	CH <sub>2</sub>		
16	B2a	H	O	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>		(E)-2-buténdioát (1:1)
17	B4	H	O	CH <sub>2</sub>		HCl (1:1)
18	B2c	H	O	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		(E)-2-buténdioát (2:1)
19	B2c	H	O	CH <sub>2</sub>		
20	B3	H	O	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>		(E)-2-buténdioát (2:1)

Zl. č.	Pr. č.	R <sup>1</sup>	X	Alk	D	Forma soli
21	B2c	H	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		(E)-2-buténdioát (1:1)
22	B2c	H	O	CH <sub>2</sub>		HCl (1:1)
23	B2c	H	O	CH <sub>2</sub>		HCl (1:1)

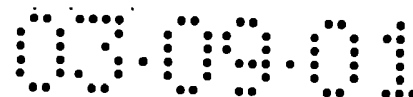
### C. Farmakologické príklady

#### Príklad C1 *In vitro* väzbová afinita na $\alpha_2$ -receptory

Reakcia medzi zlúčeninami všeobecného vzorca I a  $\alpha_2$ -receptormi sa testovala v *in vitro* realizovaných experimentoch rádioligandovej väzbovosti.

Spravidla sa nízka koncentrácia rádioligandov s vysokou väzbovou afinitou na príslušný receptor inkubuje vzorkou tkanivového preparátu obohateného príslušným receptorem alebo preparátom buniek exprimujúcich klonované humánne receptory v pufrovanom médiu. Počas inkubácie sa rádioligand naviaže na receptor. Po dosiahnutí väzbovej rovnováhy sa rádioligandy naviazané na receptor oddelia od nenaviazaných rádioligandov a sčíta sa väzbová aktivita receptoru. Reakcia medzi testovanými zlúčeninami a receptorom sa testuje v experimentoch väzbovej súperivosti. Do inkubačnej zmesi obsahujúcej preparát receptoru a rádioligand sa pridajú rôzne koncentrácie testovanej zlúčeniny. Naviazanie rádioligandu bude inhibované testovanou zlúčeninou a to mierou, ktorá je úmerná väzbovej afinite a koncentrácii.

Rádioligandom použitým na naviazanie  $\alpha_{2A}$ ,  $\alpha_{2B}$  a  $\alpha_{2C}$  receptoru je <sup>3</sup>H-rauwolscin a použitým receptorom je bunka vaječníka čínskeho chrčka (CHO) exprimujúca klonované humánne  $\alpha_{2A}$ ,  $\alpha_{2B}$  a  $\alpha_{2C}$  receptory.



Zlúčeniny s číslom 1 a 5 až 23 vykazovali hodnoty  $IC_{50}$  (koncentrácia, pri ktorej je inhibovaných 50 % receptorov) pre každý z hore uvedených troch receptorov aspoň  $10^{-6}$  M.

#### D. Príklady kompozícií

Výraz “účinná zložka” ako sa používa vo všetkých týchto príkladoch označuje zlúčeninu všeobecného vzorca I, farmaceuticky prijateľnú adičnú soľ alebo jej stereochemicky izomérnu formu.

##### Príklad D1: Kapsuly

20 g účinnej zložky, 6 g laurylsíranu sodného, 56 g škrobu, 56 g laktózy, 0,8 g koloidného oxidu kremičitého a 1,2 g stearátu horečnatého sa dôkladne premiešalo. Získaná zmes sa potom naplnila do 1000 tvrdých želatínových kapsúl, z ktorých každá obsahovala 20 mg účinnej zložky.

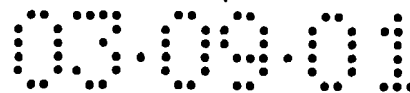
##### Príklad D2: Fóliou potiahnuté tablety

##### Príprava tabletového jadra

Zmes 100 g účinnej zložky, 570 g laktózy a 200 g škrobu sa dobre premiešala a následne sa zvlhčila roztokom 5 g dodecylsulfátu sodného a 10 g polyvinylpyrolidónu v približne 200 ml vody. Vlhká prášková zmes sa preosiala, vysušila a opäť preosiala. Potom sa pridalo 100 g mikrokryštalickej celulózy a 15 g hydrogenovaného rastlinného oleja. Všetko sa dobre premiesilo a zlisovalo do tabliet. Z použitého množstva sa získalo 10 000 tabliet, z ktorých každá obsahovala 10 mg účinnej zložky.

##### Povlak

Do roztoku 10 g metylcelulózy v 75 ml denaturovaného etanolu sa pridala roztok 5 g etylcelulózy v 150 ml dichlórmetánu. Potom sa pridalo 75 ml dichlórmetánu a 2,5 ml 1,2,3-propántriolu. 10 g polyetylén glykolu sa roztopilo a rozpustilo sa v 75 ml dichlórmetánu. Tento roztok sa pridala do už pripraveného roztoku metylcelulózy, do ktorého sa pridalo 2,5 g



oktadekonátu horečnatého, 5 g polyvinylpyrolidónu a 30 ml koncentrovanej suspenzie farbiva. Všetko sa dobre homogenizovalo a získaná zmes sa použila na potiahnutie tabletových jadier v poťahovacom zariadení.

#### Príklad D3: Orálny roztok

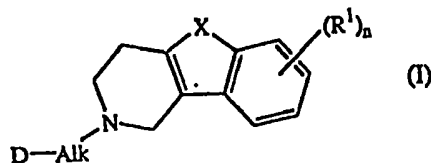
9 g metyl-4-hydroxybenzoátu a 1 g propyl-4-hydroxybenzoátu sa rozpustilo v 4 l vriacej purifikovanej vody. V 3 ml tohto roztoku sa rozpustilo najskôr 10 g kyseliny 2,3-dihydroxybutándiovej a následne 20 g účinnej zložky. Tento roztok sa zlúčil so zostávajúcou časťou skôr pripraveného roztoku a do získaného roztoku sa pridalo 12 l 1,2,3-propántriolu a 3 l 70% roztoku sorbitolu. 40 g sacharínu sodného sa rozpustilo v 0,5 l vody a pridali sa 2 ml malinovej a 2 ml egrešovej esencie. Tento roztok sa skombinoval so skôr pripraveným roztokom a doplnil sa vodou do objemu 20 l, čím poskytol orálny roztok obsahujúci 5 mg účinnej zložky na obsah čajovej lyžičky (5 ml). Výsledný roztok sa naplnil do vhodných nádob.

#### Príklad D4: Injektovateľný roztok

1,8 g metyl-4-hydroxybenzoátu a 0,2 g propyl-4-hydroxybenzoátu sa rozpustilo v približne 0,5 l vriacej vody na injektovanie. Po ochladení na približne 50 °C sa za stáleho miešania pridali 4 g kyseliny mliečnej, 0,05 g propylénglykolu a 4 g účinnej zložky. Roztok sa ochladil na izbovú teplotu a doplnil sa vodou na injektovanie do 1 l a získal sa roztok obsahujúci 4 mg/ml účinnej zložky. Roztok sa sterilizoval filtráciou a plnil do sterilných nádob.

## PATENTOVÉ NÁROKY

## 1. Zlúčenina všeobecného vzorca



jej N-oxidová forma, farmaceuticky prijateľné adiční soli a stereochemicky izoména forma, kde:

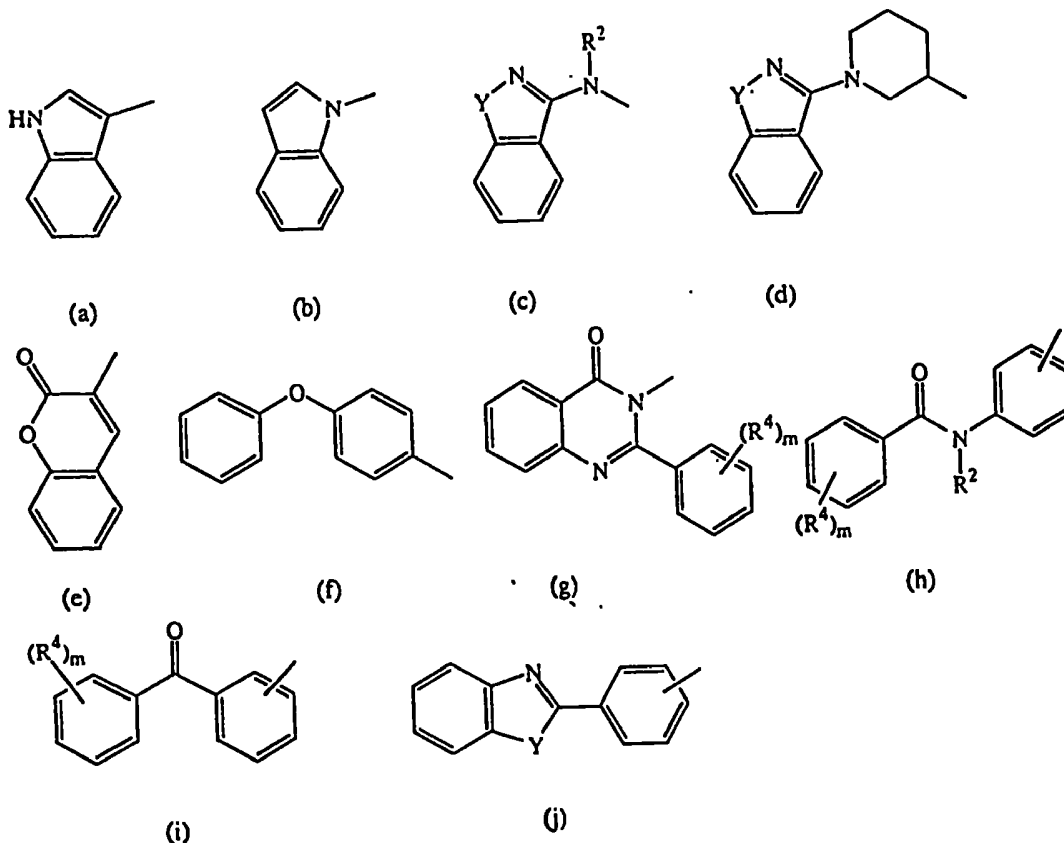
Alk znamená alkándylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka;

n znamená 1 alebo 2;

X je -O-, -S-, -S(=O)- alebo -S(=O)<sub>2</sub>-;

každé R<sup>1</sup> nezávisle znamená atóm vodíka, atóm halogénu, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, nitroskupinu, hydroxyskupinu alebo alkoxyskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka;

D znamená skupinu všeobecného vzorca



kde

každé m znamená nezávisle 0, 1 alebo 2;

každé Y nezávisle znamená atóm  $-CH_2-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$  alebo  $-NR^3-$ ;

$R^2$  a  $R^3$  nezávisle znamenajú atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka; a

každé  $R^4$  nezávisle znamená atóm halogénu alebo alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka.

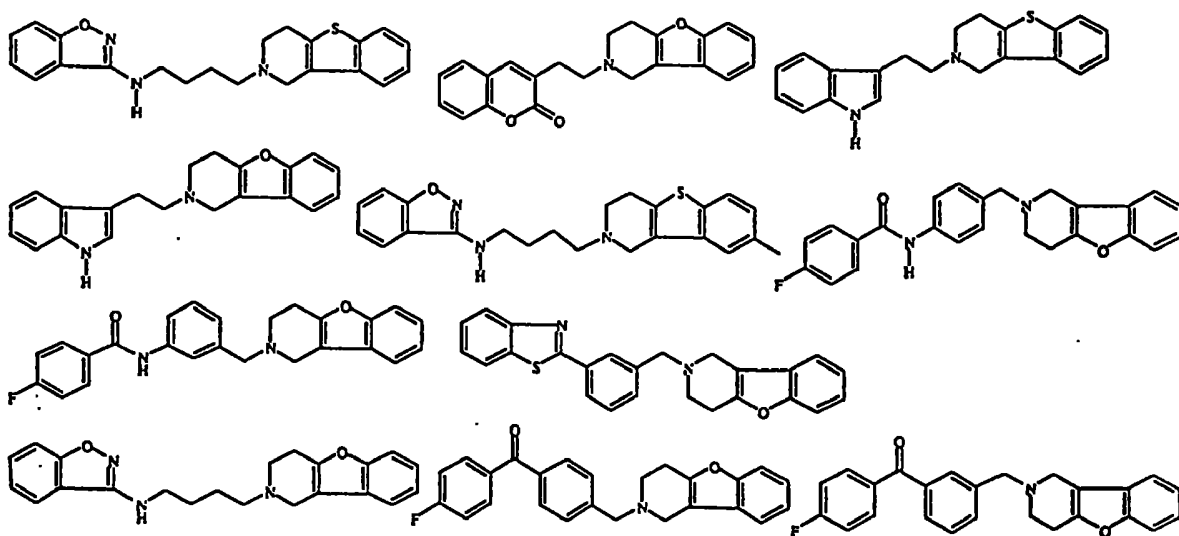
2. Zlúčenina podľa nároku 1, kde D je skupina vzorca (a), (b), (c), (d), (e), (f) alebo (g), kde m je 0; každé Y nezávisle znamená  $-CH_2-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$  alebo  $-NR^3-$ ; a  $R^2$  a  $R^3$  každý nezávisle znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka.

3. Zlúčenina podľa nároku 1 alebo 2, kde n je 1 a  $R^1$  je atóm vodíka, chlóru, fluóru, metylová skupina, metoxyskupina alebo nitroskupina.

4. Zlúčenina podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 3, kde X je  $-O-$  alebo  $-S-$ .

5. Zlúčenina podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 4, kde Alk je metylénová skupina, 1,2-etándiylová skupina, 1,2-propándiylová skupina, 1,4-butándiylová skupina alebo 1,5-pentándiylová skupina.

6. Zlúčenina podľa nároku 1, kde zlúčenina je



7. Zlúčenina podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 6 na použitie ako liečivo.

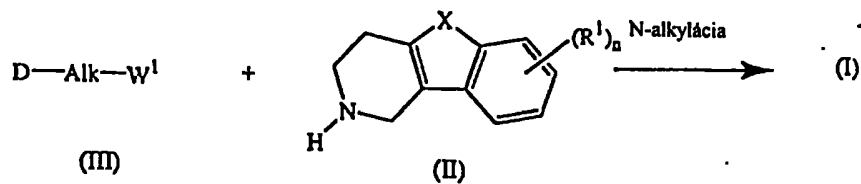
8. Použitie zlúčeniny podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 7 na prípravu liečiva na liečbu depresie alebo Parkinsonovej choroby.

9. Prostriedok, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje farmaceuticky prijateľný nosič a ako aktívnu zložku terapeuticky účinné množstvo zlúčeniny podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 6.

10. Spôsob prípravy prostriedku podľa nároku 9, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa spojí zlúčenina podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 6 ako aktívnou zložkou v dokonalú zmes s farmaceuticky prijateľným nosičom.

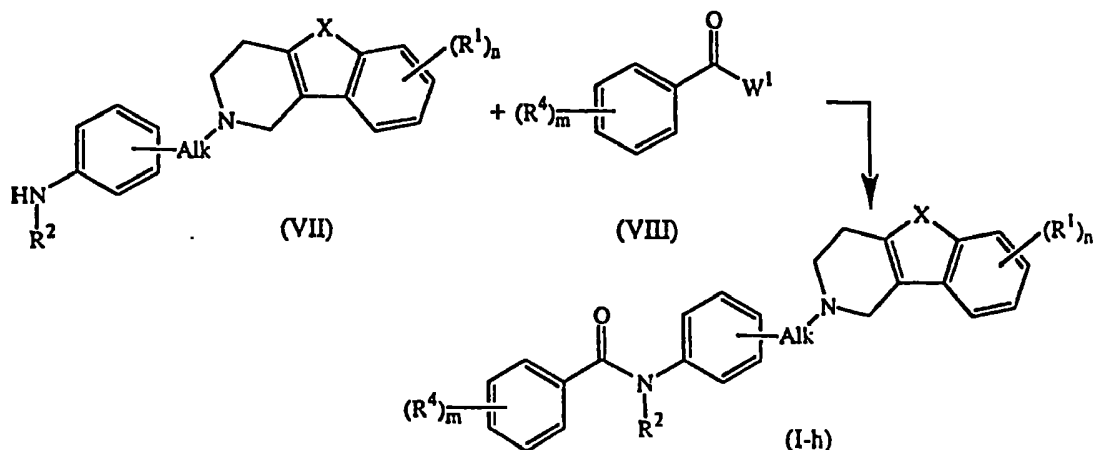
11. Spôsob prípravy zlúčeniny podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zahŕňa

a) N-alkyláciu medziproduktu všeobecného vzorca II s alkylačným činidlom všeobecného vzorca III



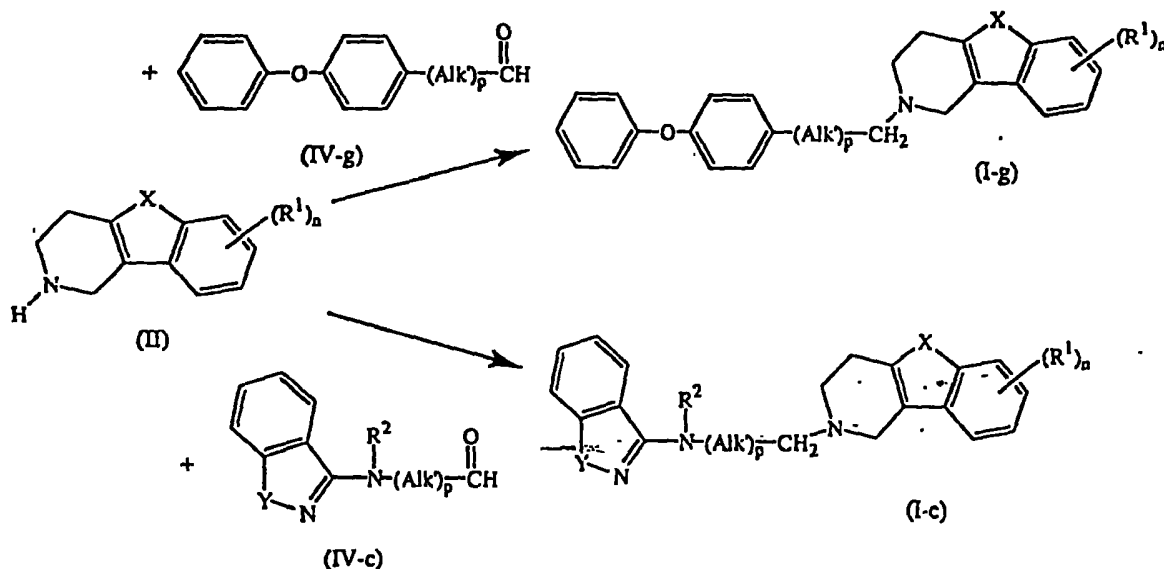
kde  $\text{W}^1$  predstavuje vhodnú reaktívnu odštepujúcu sa skupinu, D, Alk, X, n a  $\text{R}^1$  majú význam uvedený v nároku 1, v rozpúšťadle inertnom pre reakciu, v prítomnosti bázy a prípadne v prítomnosti katalyzátoru;

b) reakciu medziproduktu všeobecného vzorca VII s medziproduktom všeobecného vzorca VIII



kde  $W^1$  predstavuje vhodnú reaktívnu skupinu a Alk, X, n, m a  $R^1$ ,  $R^2$  a  $R^4$  majú význam uvedený v nároku 1, v rozpúšťadle inertnom pre reakciu, v prítomnosti bázy a prípadne v prítomnosti katalyzátoru; za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca I-h;

c) reduktívnu N-alkyláciu medziproduktu všeobecného vzorca II s aldehydovým derivátom všeobecného vzorca IV-c alebo IV-g



kde Alk' je alkándiyllová skupina s 1 až 5 atómami uhlíka, p je 0 alebo 1, X, Y, n a  $R^1$  majú význam definovaný v nároku 1, redukciu zmesi reakčných zložiek vo vhodnom rozpúšťadle, ktoré je inertné k reakcii a nasledujúcu reduktívnu N-alkyláciu za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca I-c alebo I-g;

d) a keď je to žiadúce, konverziu zlúčenín všeobecného vzorca I navzájom transformáciami známymi v stave techniky, a ďalej, keď je to žiadúce, premenu zlúčenín všeobecného vzorca I na terapeuticky aktívnu netoxickú kyslú adičnú soľ spracovaním s kyselinou alebo na terapeuticky aktívnu netoxickú bázičnú adičnú soľ spracovaním s bázou alebo opačne, premenu kyslej adičnej soli na voľnú bázu spracovaním s alkáliou alebo konverziu bázičnej adičnej soli na voľnú kyselinu spracovaním s kyselinou; a keď je to žiadúce, prípravu ich stereochemicky izomérnych foriem alebo N-oxidov.