



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:



HR P20020710 A2

HR P20020710 A2

(12) PRIJAVA PATENTA

(51) Int. Cl.⁷: C 07 D 205/04
C 07 D 403/12
C 07 D 401/12
C 07 D 409/12
A 61 K 31/397
A 61 P 25/00

(21) Broj prijave u HR: P20020710A
(22) Datum podnošenja prijave patenta u HR: 29.08.2002.
(43) Datum objave prijave patenta u HR: 30.06.2005.
(86) Broj međunarodne prijave: PCT/FR01/00601
Datum podnošenja međunarodne prijave 01.03.2001.
(87) Broj međunarodne objave: WO 01/64633
Datum međunarodne objave 07.09.2001.

(31) Broj prve prijave: 00/02777

(32) Datum podnošenja prve prijave: 03.03.2000.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: FR

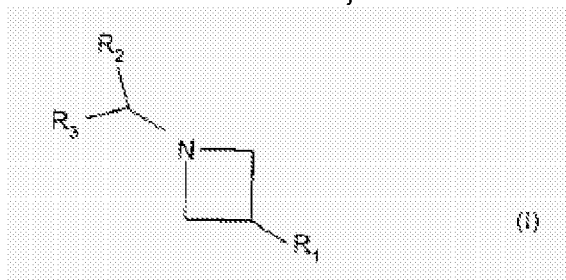
(71) Podnositelj prijave:

(72) Izumitelji:

Aventis Pharma S.A., 20, avenue Raymond Aron, 92160 Antony, FR
Daniel Archard, 26, rue Adrien Tessier, 94320 Thiais, FR
Herve Bouchard, 7, allée de la Prevote, 94320 Thiais, FR
Jean Bouquerel, 40, rue de l' Emancipation, 93700 Drancy, FR
Bruno Filoche, 9, avenue de Ceinture, 94000 Creteil, FR
Serge Grisoni, 2 Impasse du Paradis, 94000 Creteil, FR
Augustin Hittinger, 11, rue Gallieni, 91430 Igny, FR
Michael Myers, 3, allée du Prieure, 78860 Saint Nom la Breteche, FR
(74) Punomoćnik: Damir Mijatović, Zagreb, HR

(54) Naziv izuma: FARMACEUTSKE STRUKTURE KOJE SADRŽE DERIVATE 3-AMINO-AZETIDINA, NOVI
DERIVATI TE NJIHOVO PRIPREMANJE

(57) Sažetak: Ovaj izum se odnosi na farmaceutske strukture koje sadrže kao aktivni sastojak spoj formule:

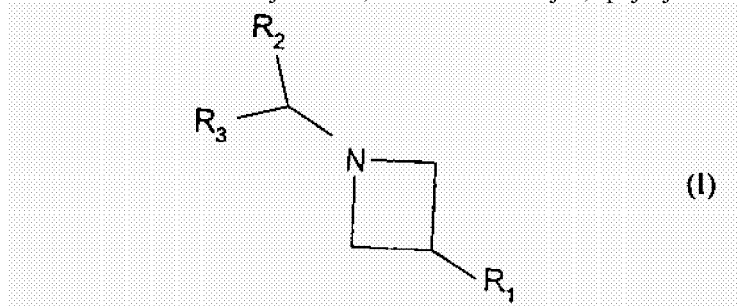


u kojoj R, predstavlja radikal -NHCOR₄ ili -N(R₅)-Y-R₆, Y je CO ili SO₂, R₄ predstavlja radikal -alk-SO₂-R₁ i, -alk-SO₂-CH=CH-R₁₁ i, Het supstituiran s -SO₂-R₁₁ ili fenil supstituiran sa -SO₂R₁₁ ili -alk-SO₂-R₁₁, R₅ predstavlja atom vodika ili radikal alki), R₆ predstavlja radikal fenilalkil, Het ili Ar, nove derivate formule (I) i njihovo pripremanje.

HR P20020710 A2

OPIS IZUMA

Ovaj se izum odnosi na farmaceutske strukture koje sadrže, kao aktivni sastojak, spoj sljedeće formule:



- 5 ili se odnosi na jednu od farmaceutski prihvatljivih soli tog spoja, kao i na nove derivate formule (I), njihove farmaceutski prihvatljive soli te na njihovo pripremanje.

Spoj prema formuli (I) za koji R_2 i R_3 predstavljaju radikale fenil, R_1 predstavlja radikal $-N(R_5)-Y-R_6$, Y je SO_2 , R_5 predstavlja radikal metil a R_6 predstavlja radikal fenil koji je opisan kao posrednik (intermedijar) sinteze u patentu WO99/01451. Ostali spojevi i njihove farmaceutski prihvatljive soli su novi i kao takvi predstavljaju dio izuma.

U formuli (I)

R_1 predstavlja radikal $-NHCOR_4$ ili $-N(R_5)-Y-R_6$,

Y je CO ili SO_2 ,

- 15 R_2 i R_3 , istovjetni ili različiti, predstavljaju bilo aromatski spoj izabran između fenila, naftila i indenila, s time da ti aromatski spojevi mogu biti nesupstituirani ili supstituirani jednim ili više halogena, alkila, alkoksija, formila, hidroksija, trifluorometila, trifluorometoksija, $-CO-alk$, cijana, $-COOH$, $-COOalk$, $-CONR_7R_8$, $-CO-NH-NR_9R_{10}$, alkilsulfanila, alkilsulfinila, alkilsulfonila, alkilsulfanilalkila, alkilsulfinilalkila, alkilsulfonilalkila, hidroksialkila, ili $-alk-NR_7R_8$; ili predstavljaju jedan heteroaromatski spoj izabran između cikličkih spojeva kao što su benzofuril, benzotiazolil, benzotienil, benzoksazolil, kromanil, 2,3-dihidrobenzofuril, 2,3-dihidrobenzotienil, pirimidinil, furil, imidazolil, izokromanil, izokinolil, pirolil, piridil, kinolil, 1,2,3,4-tetrahidroizokinolil, tiazolil i tienil, s time da ti heteroaromati mogu biti nesupstituirani ili supstituiranim, halogenom, alkilom, alkoksijem, hidroksijem, trifluorometilom, trifluorometoksijem, cijano, $-COOH$, $-COOalk$, $-CO-NH-NR_9R_{10}$, $-CONR_7R_8$, $-alk-NR_9R_{10}$, alkilsulfanilom, alkilsulfinilom, alkilsulfonilom, alkilsulfanilalkilom, alkilsulfinilalkilom, alkilsulfonilalkilom ili
- 20 hidroksialkilom,

R_4 predstavlja radikal $-alk-SO_2-R_{11}$, $-alk-SO_2-CH=CH-R_{11}$, Het supstituiran sa $-SO_2-R_{11}$ ili fenil supstituiran sa $-SO_2-R_{11}$ ili $-alk-SO_2-R_{11}$,

R_5 predstavlja atom vodika ili radikal alkil,

- 30 R_6 predstavlja radikal fenilaklil, Het ili Ar,

R_7 i R_8 istovjetni ili različiti, predstavljaju atom vodika ili radikal alkil ili pak R_7 i R_8 čine zajedno s atomom dušika na koji su vezani jedan zasićeni mono ili 25 biciklički heterocikl koji ima 3 do 10 karika i eventualno sadrži jedan drugi heteroatom izabran između kisika, sumpora ili dušika i eventualno je supstituiran jednim ili više alkila.

- 35 R_9 i R_{10} istovjetni ili različiti predstavljaju atom vodika ili radikal alkil, $-COOalk$, cikloalkil, alkilcikloalkil, $-alk-O-alk$ ili hidroksialkil ili pak R_9 i R_{10} čine zajedno s atomom dušika na koji su vezani jedan mono ili biciklički heterocikl zasićen ili nezasićen koji ima 3 do 10 karika i eventualno sadrži jedan drugi heteroatom izabran između kisika, sumpora i dušika i eventualno je supstituiran jednim ili 5 više alkila, $-COalk$, $-CO-NHalk$, $-CS-NHalk$, oksa, hidroksiaikila, $-alk-O-alk$ ili $-CO-NH_2$,

R_{11} predstavlja radikal alkil, Ar ili Het,

- 45 Ar predstavlja radikal fenil, naftil ili indenil, s time da su ti radikali eventualno supstituirani jednim ili više halogena, alkila, alkoksija, cijana, $-CO-alk$, $-COOH$, $-COOalk$, $-CONR_{12}R_{13}$, $-CO-NH-NR_{14}R_{15}$, alkilsulfanila, alkilsulfmila, alkilsulfonila, $-alk-NR_{14}R_{15}$, $-NR_{14}R_{15}$, alkiltioalkila, formila, hidroksija, hidroksiaikila, Heta, $-O-alk-NH-cikloalkila$, OCF_3 , CF_3 , $-NH-CO-alk$, $-SO_2NH_2$, $-NH-COOCH_3$, $-NH-COOalk$, HRT ili pak dioksimetilenom na 2 susjedna atoma ugljika.

- 50 Het predstavlja jedan zsićeni ili nezasićeni mono ili biciklički heterociklil, koji ima 3 do 10 karika i sadrži jedan ili više heteroatoma izabranih između kisika, sumpora i dušika eventualno supstituiran jednim ili više alkila, alkoksija, vinila,

20 halogena, alkoksikarbonila, oksa, hidroksija, OCF_3 ili CF_3 , s time da su dušični heterocikli eventualno u svojem N-oksidinom obliku,

5 R_{12} i R_{13} , istovjetni ili različiti, predstavljaju atom vodika ili radikal alkil ili pak R_{12} i R_{13} čine zajedno s atomom dušika na koji su vezani zasićeni mono ili 25 biciklički heterocikl koji ima 3 do 10 karika i eventualno sadrži jedan drugi heteroatom izabran između kisika, sumpora i dušika i eventualno je supstituiran jednim ili više radikala alkil, R_{14} i R_{15} istovjetni ili različiti, predstavljaju atom vodika ili radikal alkil, $-\text{COOalk}$, cikloalkil, alkilcikloalkil, $-\text{alk-O-alk}$, hidroksialkil ili pak R_{14} i R_{15} čine zajedno s atomom dušika na koji su vezani zasićeni ili nezasićeni mono ili biciklički heterocikl koji ima 3 do 10 karika i eventualno sadrži jedan drugi heteroatom izabran između kisika, sumpora i dušika i
10 eventualno je supstituiran 5 jednim ili više radikala alkil, $-\text{COalk}$, $-\text{COOalk}$, $-\text{CO-NHalk}$, $-\text{CS-NHalk}$, okso, hidroksialkil, $-\text{alk-O-alk}$, $-\text{CO-NH}_2$, alk predstavlja radikal alkil ili alkilen.

15 U prethodnim definicijama kao i u onima koje slijede, osim drugačije napomene, radikali i porcije alkil i alkilen i radikali i porcije alkoksi su u ravnom ili razgranatom lancu i sadrže 1 do 6 atoma ugljika a radikali cikloalkil sadrže 3 do 10 atoma ugljika.

20 Među radikalima alkil mogu se navesti radikali metil, etil, n-propil, izopropil, n-butil, sek-butil, izo-butil, ter-butil, pentil, heksil. Među radikalima alkoksi mogu se navesti radikali metoksi, etoksi, n-propoksi, izo-propoksi, n-butoksi, izobutoksi, sek-butoksi, tert-butoksi, pentiloksi.

Među radikalima cikloalkil, mogu se navesti radikali ciklopropil, ciklobutil, ciklopentil, cikloheksil.

Termin halogen podrazumijeva klor, fluor, brom i jod.

25 Među heterociklilima koje predstavlja Het, mogu se navesti sljedeći heterociklil: benzimidazol, benzoksazol, benzotiazol, benzotiofen, cinolin, tiofen, kinazolin, kinoksalin, kinolin, pirazol, pirol, piridin, imidazol, indol, izokinolin, pirimidin, tiazol, tiadiazol, piperidin, piperazin, pirolidin, triazol, furan, tetrahidroizokinolin, tetrahidrokinolin, s time da su ti heterocikli eventualno supstituirani jednim ili više alkila, alkoksja, vinila, halogena, 30 alkoksikarbonila, oksa, hidroksija, OCF_3 ili 5 CF_3 .

Spojevi formule (I) mogu se prikazati u obliku enantiomera i diastereoizomera. Ti optički izomeri i njihove smjese također čine dio izuma.

35 Prvenstveno, spojevi formule (I) su oni za koje R_1 predstavlja radikal- $\text{N}(\text{R}_5)\text{-Y-R}_6$, Y je SO_2 ,

40 R_2 predstavlja bilo fenil nesupstituiran ili supstituiran jednim ili više halogena, alkila, alkoksija, trifluorometila, trifluorometoksija, cijana, $-\text{CONR}_7\text{R}_8$, hidroksialkila ili $-\text{alk-NR}_7\text{R}_8$, ili heteroaromatski spoj izabran između cikličkih spojeva kao što su piridil, pirimidinil, tiazolil i tienil, ovi heteroaromatski spojevi mogu biti nesupstituirani ili supstituirani halogenom, alkilom, alkoksijem, hidroksijem, trifluorometilom, trifluorometkoksijem, $-\text{CONR}_7\text{R}_8$, $-\text{alk-NR}_9\text{R}_{10}$, alkilsulfanilom, alkilsulfiniom, alkilsulfonilom ili hidroksialkilom,

45 R_3 predstavlja bilo fenil nesupstituiran ili supstituiran jednim ili više halogena, alkila, alkoksija, trifluorometila, trifluorometoksija, cijana, $-\text{CONR}_7\text{R}_8$, hidroksialkila ili $-\text{alk-NR}_7\text{R}_8$; ili heteroaromatski spoj izabran između cikličkih spojeva piridil, pirimidinil, tiazolil i tienil, s time da ovi heteroaromatski spojevi mogu biti nesupstituirani ili supstituirani halogenom, alkilom, alkoksijem, hidroksijem, trifluorometilom, trifluorometkoksijem, $-\text{CONR}_7\text{R}_8$, $-\text{alk-NR}_9\text{R}_{10}$, alkilsulfanilom, alkilsulfinilom, alkilsulfonilom ili hidroksialkilom,

50 R_5 predstavlja atom vodika ili alkil

55 R_6 predstavlja radikal naftil, fenilalkil, Het ili fenil eventualno supstituiran jednim ili više halogena, alkila, alkoksija, cijana, $-\text{CO-alk}$, COOalk , $-\text{CONR}_{14}\text{R}_{15}$, $-\text{alk-NR}_{14}\text{R}_{15}$, $-\text{NR}_{14}\text{R}_{15}$, hidroksija, hidroksialkila, Heta, OCF_3 , $-\text{NH-CO-alk}$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{NH-COOalk}$, ili pak dioksimetilenom na 2 susjedna atoma ugljika,

R_7 i R_8 istovjetni ili različiti predstavljaju atom vodika ili radikal alkil ili pak R_7 i R_8 čine zajedno s atomom dušika na koji su vezani mono ili biciklički zasićeni heterocikl koji ima 3 do 10 karika i eventualno sadrži jedan drugi heteroatom izabran između kisika, sumpora i dušika i koji je eventualno supstituiran jednim ili više alkila,

60 R_9 i R_{10} , istovjetni ili različiti predstavljaju atom vodika ili radikal alkil, cikloalkil, alkilcikloalkil ili hidroksialkil ili pak R_9 i R_{10} čine zajedno s atomom dušika na koji su vezani jedan zasićeni ili nezasićeni mono ili biciklički heterocikl koji

ima 3 do 10 karika, i eventualno sadrži jedan drugi heteroatom izabran između kisika, sumpora i dušika i koji je eventualno supstituiran jednim ili više alkila, oksa ili $-\text{CO}-\text{NH}_2$,

5 R_{12} i R_{13} , istovjetni ili različiti, predstavljaju atom vodika ili radikal alkil ili pak R_{12} i R_{13} čine zajedno s atomom dušika na koji su vezani jedan mono ili biciklički zasićeni heterocikl koji ima 3 do 10 karika i eventualno sadrži jedan drugi heteroatom izabran između kisika, sumpora i dušika i koji je eventualno je 25 supstituiran jednim ili više radikala alkil,

10 R_{14} i R_{15} istovjetni ili različiti, predstavljaju atom vodika ili radikal alkil, cikloalkil, alkilcikloalkil ili hidroksialkil ili pak R_{14} i R_{15} čine zajedno s atomom dušika na koji su vezani jedan zasićeni ili nezasićeni mono ili biciklički heterocikl koji ima 3 do 10 karika i eventualno sadrži jedan drugi heteroatom izabran između kisika, sumpora i dušika i koji je eventualno je supstituiran jednim ili više radikala alkil, okso, hidroksialkil ili $-\text{CO}-\text{NH}_2$,

15 Het predstavlja mono ili biciklički nezasićeni ili zasićeni heterocikl, koji ima 3 do 10 karika i eventualno sadrži jedan ili više heteroatoma izabranih između kisika, sumpora i dušika eventualno supstituiranog jednim ili više alkila, alkoksija, vinila, halogena, alkoksikarbonila, oksa hidroksija, s time da su dušični heterocikli eventualno u svom N-oksidnom obliku i, prvenstveno, Het predstavlja heterocikl izabran između sljedećih heterocikla: benzimidazol, benzoksazol, benztiazol, benzotiofen, tiofen, kinazolin, kinoksalin, kinolin, pirol, piridin, imidazol, indol, izokinolin, pirimidin, tiazol, tiadiazol, furan, tetrahidroizokinolin i tetrahidrokinolin, s time da su ti heterocikli eventualno supstituirani jednim ili više alkila, alkoksija, vinila, halogena, oksa, hidroksija, OCF_3 ili CF_3 .

20 Prvenstveno, spojevi formule (I) su izabrani između sljedećih spojeva:

R_1 predstavlja radikal $-\text{N}(\text{R}_5)-\text{Y}-\text{R}_6$,

Y je SO_2 ,

25 R_2 predstavlja bilo fenil nesupstituiran ili supstituiran jednim ili više halogena, alkila, alkoksija, trifluorometila, trifluorometoksija ili hidroksialkila; ili jedan heteroaromatski spoj izabran između cikličkih spojeva kao što su piridil i pirimidil, s time da ti heteroaromatski spojevi mogu biti nesupstituirani ili supstituirani halogenom, alkilom, alkoksijem, hidroksijem, trifluorometilom ili trifluorometoksijem,

30 R_3 predstavlja bilo fenil, nesupstituiran ili supstituiran jednim ili više halogena, alkila, alkoksija, trifluorometila, trifluorometoksija, hidroksialkila; Slijeđan heteroaromatski spoj izabran između cikličkih spojeva kao što su piridil i 5 pirimidil, s time da ti heteroaromatski spojevi mogu biti nesupstituirani ili supstituirani halogenom, alkilom, alkoksijem, hidroksijem, trifluorometilom ili trifluorometoksijem,

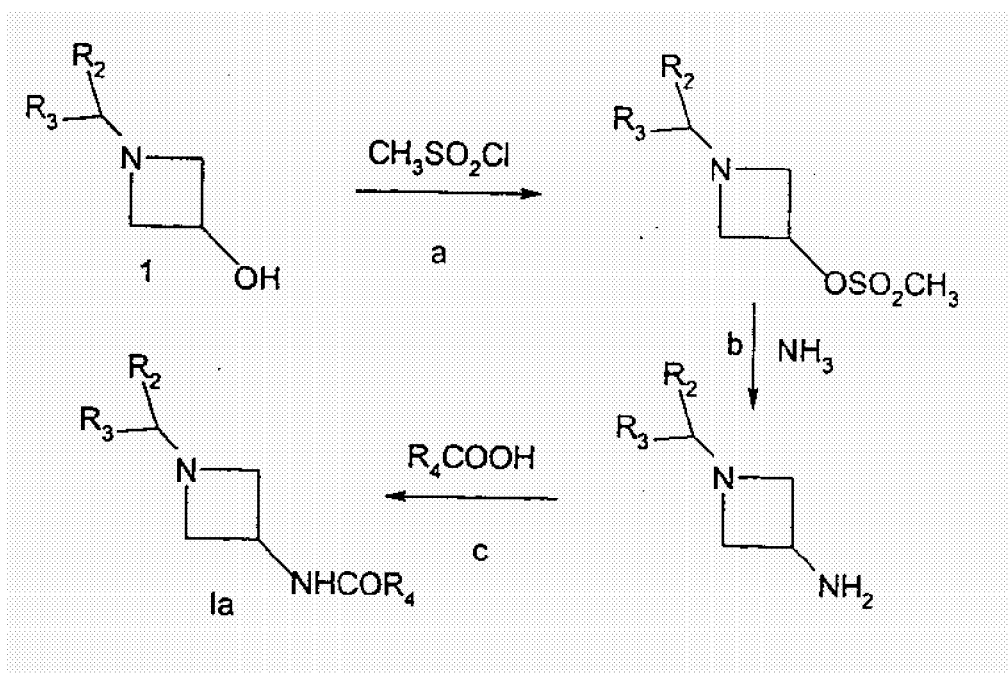
35 R_5 predstavlja atom vodika ili alkil,

R_6 predstavlja radikal naftil, fenilalkil, Het ili fenil eventualno supstituiran jednim ili više halogena, alkila, alkoksija, $-\text{NR}_{14}\text{R}_{15}$, hidroksija, hidroksialkila, OCF_3 , CF_3 ili $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, ili pak dioksimetilenom na 2 susjedna atoma ugljika.

40 R_{14} i R_{15} , istovjetni ili različiti predstavljaju atom vodika ili radikal alkil, 15 cikloalkil, alkilcikloalkil ili hidroksialkil ili pak R_{14} i R_{15} čine zajedno s atomom dušika na koji su vezani jedan mono ili biciklički zasićeni ili nezasićeni heterocikl koji ima 3 do 10 karika i eventualno sadrži jedan drugi hetero atom izabran između kisika, sumpora i dušika i koji je eventualno supstituiran jednim ili više radikala alkil, okso, hidroksialkil ili $-\text{CO}-\text{NH}_2$,

45 Het predstavlja jedan mono ili biciklički nezasićeni ili zasićeni heterocikl koji ima 3 do 10 karika i sadrži jedan ili više heteroatoma izabranih između kisika, sumpora i dušika eventualno supstituiranog jednim ili više alkila, alkoksija, vinila, halogena, alkoksikarbonila, oksa, hidroksija, s time da su dušični heterocikli eventualno u svojem N-oksidnom obliku i, prvenstveno, Het predstavlja jedan heterocikl izabran između sljedećih heterocikla: benzimidazol, benzoksazol, benztiazol, benzotiofen, tiofen, kinolin, pirol, piridin, pirimidin, tiazol, tiadiazol, furan, tetrahidroizokinolin, tetrahidrokinolin, s time da su ti heterocikli eventualno supstituirani jednim ili više alkila, alkoksija, vinila, halogena, okso, hidroksija, OCF_3 ili CF_3 .

Spojevi formule (I) za koje R_1 predstavlja radikal $-\text{NHCOR}_4$ mogu se pripremiti prema sljedećoj reakcijskoj shemi:



U ovim formulama R_2 , R_3 i R_4 imaju isto značenje kao u formuli (I).

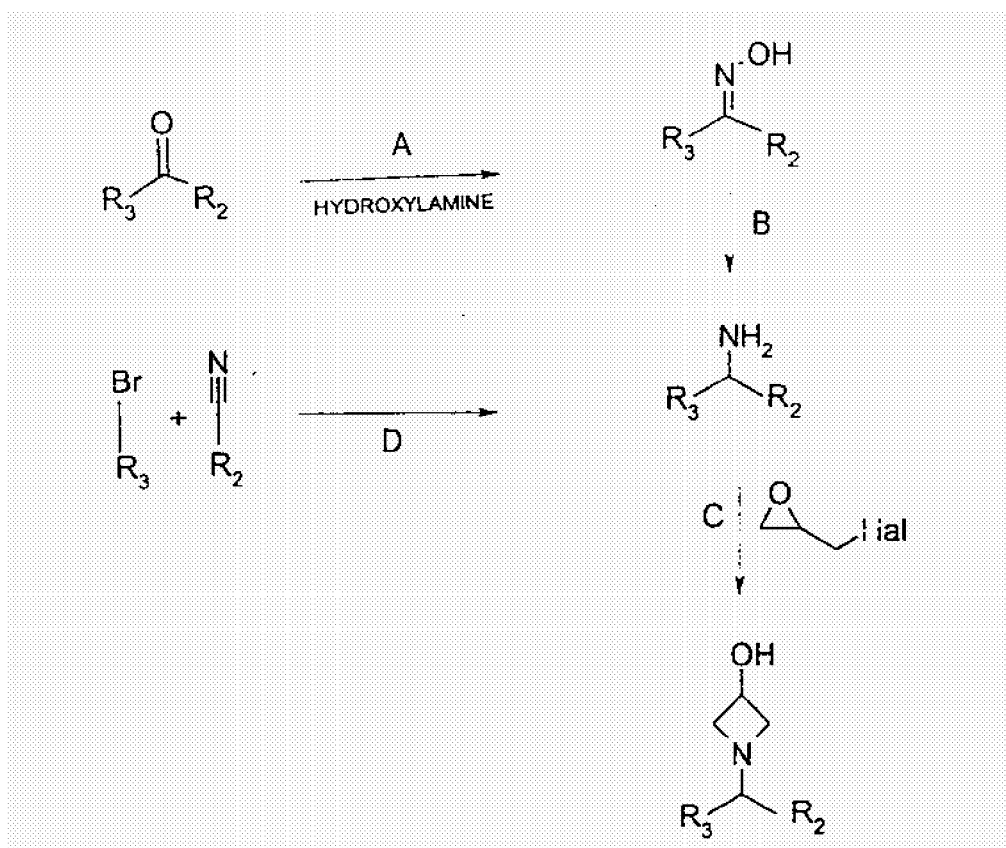
- 5 Etapa a se uglavnom izvodi u inernom otapalu kao stoje tetrahidrofuran, dioksan, klorno otapalo (na primjer diklorometan, kloroform), na temeparturi između 15°C i 30°C , u prisutnosti jedne baze kao stoje trialkiamin (na primjer trietilamin, dipropiletilamin) ili u piridinu, na temperaturi između 0°C i 30°C .

Etapa b se izvodi prvcnstveno, u metanolu, u autoklavu, na temperaturi između 50°C i 70°C .

- 10 Etapa c se uglavnom izvodi u prisutnosti jednog kondenzirajućeg agensa koji se 5 upotrebljava u peptidičkoj kemiji kao stoje karbodiimid (na primjer 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilkarbodiimid, $\text{N,N}'$ -dicikloheksilkarbodiimid) ili $\text{N,N}'$ -diimidazol karbonil, u inernom otapalu kao stoje eter (na primjer, tetrahidrofuran, dioksan), amid (dimetilformamid) ili klorno otapalo (na primjer, metilen klorid, dikloro-1,2 etan, kloroform) na temperaturi između 0°C i temperature vrenja reakcijske smjese. Mogu se također koristiti reaktivni derivat kiseline kao stoje klorna kiselina, eventualno u prisutnosti
- 15 jednog kiselog akceptora kao stoje dušična organska baza (na primjer, trialkilamin, piridin, diaza-1,8 biciklo[5.4.0]undeka-7 ili diaza-1,5 biciklo[4.3.0]nona-5), u otapalu kao stoje gore navedeno, ili u smjesi tih otapala, na temperaturi između 0°C i temperature vrenja reakcijske smjese.

- 20 Derivati R_4COOH su na tržištu ili se mogu dobiti prema metodama opisanim u R.C. LAROCK, Compreansive Organic Transformations, izdavač VCH.

Azetidinoli formule 1 mogu se dobiti primjenom ili prilagodbom metoda koje je opisao autor KATRITZKV i surad., J. Heterocycl. Chem., 271 (1994), ili DAVE P.R., J. Org. Chem., 61, 5453 (1996) i u primjerima. Općenito se postupa prema sljedećoj reakcijskoj shemi:



u ovim formulama R_2 i R_3 imaju isto značenje kao u formuli (I) a Hal predstavlja atom klora ili broma.

U etapi A, prvenstveno se postupa u inertnom otapalu kao stoje alifatski alkohol 1-4C (na primjer, etanol, metanol), eventualno u prisutnosti metal alkalnog hidroksida, na temperaturi vrenja reakcijskog miljea.

U etapi B, redukcija se općenito, izvodi pomoću litijevog ili aluminijevog hidrida, u tetrahidrofuranu na temperaturi vrenja reakcijskog miljea.

U etapi C, prvenstveno se postupa u inertnom otapalu kao stoje alifatski alkohol 1-4C (na primjer etanol, metanol), u prisutnosti natrijevog vodikovog karbonata, na temperaturi između 20°C i temperature vrenja reakcijskog miljea.

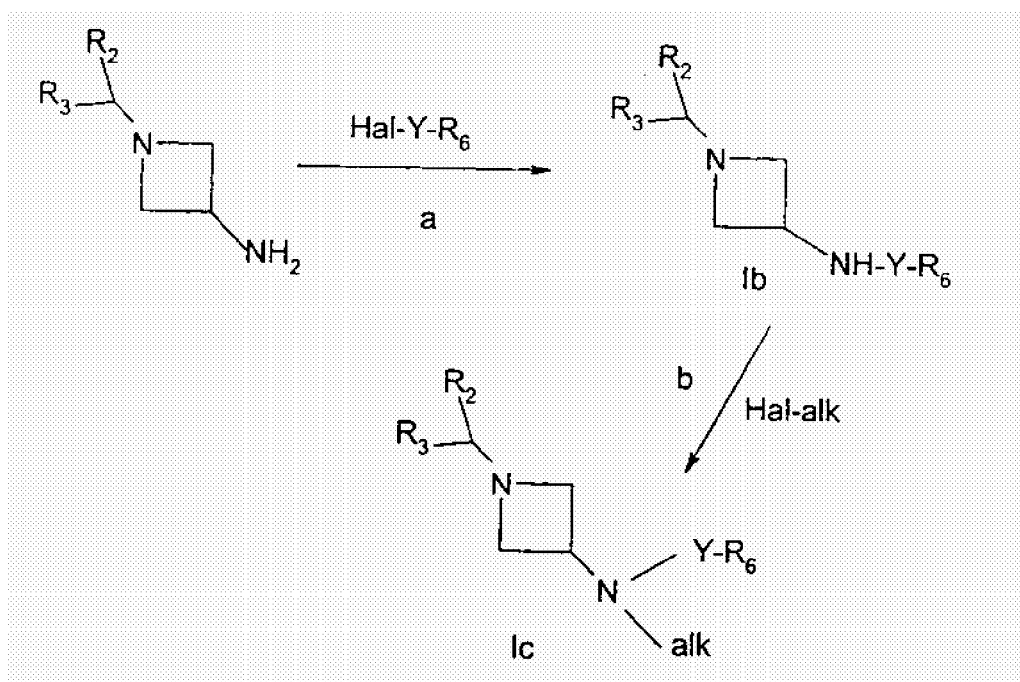
U etapi D, postupa se prema metodi koju je opisao GRISAR M. i surad. u J. Med. Chem., 885 (1973). Iz bromnog derivata formira se magnezij zatim se djeluje nitrilom, u eteru kao stoje etilni eter, na temperaturi između 0°C i temperature vrenja reakcijskog miljea. Nakon hidrolize s alkoholom, intermedijarni imin se reducira in situ natrijevim borohidridom na temperaturi između 0°C i temperature vrenja reakcijskog miljea.

Derivati R_2-CO-R_3 , se nalaze na tržištu ili se mogu dobiti primjenom ili prilagodbom metoda koje je opisao KUNDER N.G. i surad. J. Chem., Soc. Perkin 5 Trans 1, 2815 (1997); MORENO-MARRAS M., Eur. J. Med. Chem., 15 477 (1988); SKINNER i surad., J. Med. Chem., 14 (6) 546 (1971); HURN N.K., Tet. Lett., 36 (52) 9453 (1995); MEDICI A. i surad. Tet. Lett., 24 (28) 2901 (1983) RIECKE R.D. i surad., J. Chem., 62 (20) 6921 (1997); KNABE J. i surad., Arch. Pharm., 306 (9) 648 (1937); CONSONNI R. i surad., J. Chem. Soc. Perkin Trans 10 1, 1809 (1996); FR-96-2481 i JP-94-261393.

Derivati R_3Br se nalaze na tržištu ili se mogu dobiti primjenom ili prilagodbom metoda koje je opisao BRANDSMA L. i surad., Synth. Comm., 20 (1) 1697 i 3153 (1990); LEMAIRE M. i surad., Synth. Comm., 24(1) 95 (1994); GODA H. i 15 surad., Synthesis, 9 849 (1992); BAEUERLE P. i surad., J. Chem. Soc. Perkin Trans 2, 489 (1993).

Derivati R_2CN se nalaze na tržištu ili se mogu dobiti primjenom ili prilagodbom metoda koje je opisao BOUVSSOU P. i surad. J. Het. Chem., 29 (4) 895 (1992); 20 SUZUKI N. i surad., J. Chem. Comm., 1523 (1984); MARBURG S. i surad. J. Het. Chem., 17 1333 (1980); PERCEC V. i surad., J. Org. Chem., 60 (21) 6895 (1995).

Spojevi formule (I) za koje R_1 predstavlja radikal $-N(R_5)-Y-R_6$ mogu se pripremiti prema sljedećoj reakcijskoj shemi:



u ovim formulama Y, R_2 , R_3 i R_6 imaju ista značenja kao u formuli (1), Hal predstavlja atom halogena i, prvenstveno, atom joda, klora ili broma;

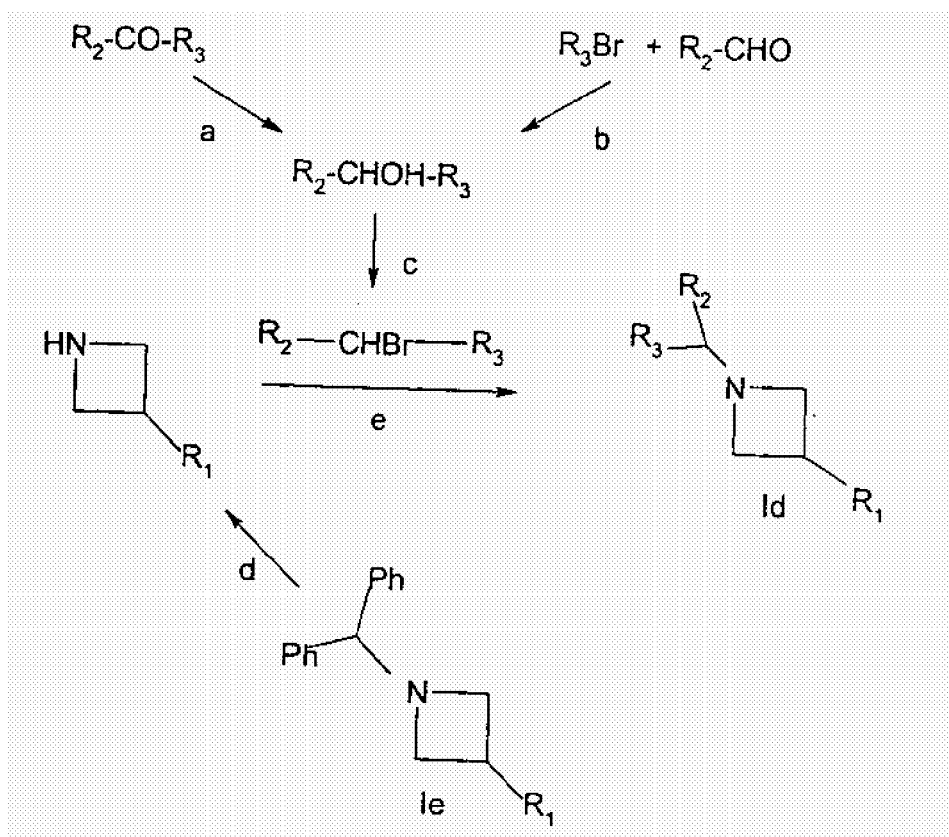
- 5 Etapa a se općenito izvodi u inertnom otapalu kao stoje tetrahidrofuran, dioksan, u klornom otapalu (na primjer diklorometan, kloroform), u prisutnosti jednog amina kao stoje trialkilamin (na primjer, trietilamin), na temperaturi između 5°C i 20°C .

- 10 Etapa b se općenito izvodi u jednom otapalu kao stoje tetrahidrofuran, u prisutnosti natrijevog hidrida, na temperaturi između 0°C i temperature vrenja reakcijskog miljea.

Derivati $\text{Hal-SO}_2\text{R}_6$ se nalaze na tržištu ili se mogu dobiti halogeniranjem odgovarajućih sulfonskih kiselina, naročito in situ u prisutnosti klorosulfonilsocianata i alkohola, u kalogeniranom otapalu (na primjer, diklorometan, kloroform).

- 15 Derivati Hal-CO-R_6 se nalaze na tržištu ili se mogu pripremiti prema metodama opisanim u R.C. LAROCK, Comprehensive Organic Transformations, izdavač VCH.

Spojevi formule (1) mogu se također pripremiti prema sljedećoj reakcijskoj shemi:



U ovim formulama R_1 , R_2 i R_3 imaju isto značenje kao u formuli (I) a Ph predstavlja fenil.

5 Etapa a se općenito izvodi u alkoholu kao što je metanol, u prisutnosti natrijevog borohidrida, na temperaturi od oko 20°C .

U etapi b, pripremi se magnezijski sastojak iz bromiranog derivata i stavi ga se da djeluje u jednom inertnom otapalu kao što je etilni eter ili tetrahidrofuran, na temperaturi između 0°C i temperature vrenja reakcijskog miljea.

10 Etapa c se izvodi pomoću halogenirajućeg agensa kao što je bromohidrička kiselina, tionil bromid, tionil klorid, smjesa trifenil fosfina i tetrabromida ili ugljičnog tetrabromida, u octenoj kiselini ili u inertnom otapalu kao što je diklorometan, kloroform, ugljični tetraklorid ili toluen, na temperaturi između 0° i 5°C i temperature vrenja reakcijskog miljea.

15 Etapa d se izvodi pomoću vodika, u prisutnosti paladiranog ugljika, u alkoholu kao što je metanol, na temperaturi od oko 20°C .

Etapa e se izvodi u inertnom otapalu kao što je acetonitril, u prisutnosti karbonata 10 alkalnog metala (na primjer kalijevog karbonata), i kalijevog jodida, na temperaturi između 20°C i temperature vrenja reakcijskog miljea.

20 Derivati $R_3\text{Br}$ i derivati $R_2\text{-CHO}$ se nalaze na tržištu ili se mogu dobiti prema metodama koje je na primjer, opisao R.C. LAROCK, Comprehensive Organic Transformations, izdavač VCH.

25 Spojevi formule (I) za koje R_1 predstavlja radikal $-\text{N(R}_5\text{)-Y-R}_6$ u kojoj R_6 je radikal fenil supstituiran hidroksijem, mogu se također pripremiti hidrolizom jednog odgovarajućeg spoja formule (I) za koji R_1 predstavlja radikal $-\text{N(R}_5\text{)-Y-R}_6$ u kojem R_6 je radikal fenil supstituiran alkoksijem.

Ova hidroliza se općenito izvodi u inertnom otapalu kao što je klorno otapalo (na primjer diklorometan, kloroform), pomoću bor tribromida, na temperaturi od oko 20°C .

30 Spojevi formule (I) za koje R_1 predstavlja radikal $-\text{N(R}_5\text{)-Y-R}_6$ u kojoj R_6 je radikal fenil supstituiran hidroksialkilom(IC), općenito se mogu pripremiti djelovanjem diisbutilaluminijevog hidrida na odgovarajući spoj formule (I) za koji R_1 predstavlja radikal $-\text{N(R}_5\text{)-Y-R}_6$ u kojem R_6 je radikal fenil supstituiran alkiloksikarbonilom.

35 Ova reakcija se općenito izvodi u inertnom otapalu kao što je toluen, pomoću 5 diispropilamonijevog hidrida, na temperaturi između -50°C i 25°C .

Spojevi formule (I) za koje R_1 predstavlja radikal $-N(R_5)-Y-R_6$ u kojem R_6 je radikal fenil supstituiran pirolidinilom-1 mogu se također pripremiti djelovanjem pirolidina i jednog odgovarajućeg spoja formule (I) za koji R_1 predstavlja radikal $10-N(R_5)-Y-R_6$ u kojem R_6 je radikal fenil supstituiran fluorom.

5 Ova reakcija se izvodi prvenstveno u inernom otapalu kao stoje dimetilsulfoksid, na temperaturi od 90°C.

Razumije se za stručnjaka da, za izvođenje prethodno opisanih postupaka prema 15 izumu, može biti potrebno uvesti zaštitne skupine amino funkcija, hidroksi i karboksi kako bi se izbjegle sekundarne reakcije. Ove skupine su one koje omogućuju njihovo uklanjanje bez diranja ostatka molekule. Kao primjeri zaštitnih skupina amino funkcije mogu se
10 navesti tertbutil ili metil karbamati koji se mogu regenerirati pomoću jodotrimetilsilana ili alila pomoću paladijevog katalizatora.

Kao primjere zaštitnih grupa funkcije hidroksi, mogu se navesti trietilsilil, tert-butildimetilsilil koji se mogu regenerirati pomoću tetrabutilamonijevog fluorida ili pak disimetrični acetali (na primjer metoksimetil, tetrahidropiranol) uz regeneriranje pomoću klorovodične kiseline. Kao zaštitne grupe funkcija karboksi, mogu se navesti esteri (na primjer alil, benzil), oksazoli i 2-alkil-1,3-25 oksazolini. Ostale zaštitne grupe koje se mogu koristiti, opisao je GREEN T.W: i surad., Protecting Groups in Organic Synthesis, drugo izdanje, 1991, Jonh Wiley & Sons.

20 Spojevi formule (I) mogu se pročititi uobičajenim poznatim metodama, na primjer kristalizacijom, kromatografijom ili ekstrakcijom.

Enantiomeri spojeva formule (I) mogu se dobiti razdvajanjem racemičnih smjesa na primjer kromatografijom na kiralnoj koloni prema PIRCKLE W.H. i surad., asymmetric synthesis, svezak 1, Academic Press (1983) ili formiranjem soli ili sintezom iz kiralnih prethodnika. Diastereoizomeri se mogu pripremiti prema poznatim klasičnim metodama (kristalizacija, kromatografija ili iz kiralnih prethodnika).
25

Spojevi formule (I) mogu se eventualno transformirati u adicijske soli s mineralnom ili organskom kiselinom djelovanjem jedne takve kiseline u 15 organskom otapalu kao stoje alkohol, keton, eter ili neko klorno otapalo. Ove soli također čine dio izuma.

30 Kao primjere farmaceutski prihvatljivih soli, mogu se navesti sljedeće soli: benzensulfonat, bromhidrat, klorhidrat, citrat, etansulfonat, fumarat, glukonat, iodat, izetionat, maleat, metansulfonat, metilen-bis-b-oksinaftoat, nitrat, oksalat, pamoat, fosfat, salcilat suksinat, sulfat, tartrat, teofilinacetat i p-toluensulfonat.

35 Spojevi formule (I) predstavljaju zanimljiva farmakološka svojstva. Ovi spojevi posjeduju jaki afinitet za kanabinoidne receptore a naročito za one tipa CB1. To su suprotnici receptora CB1 i korisni su dakle za liječenje i za prevenciju poremećaja centralnog nervnog sustava, imunološkog sustava, kardiovaskularnog 25 ili endokrinog sustava, respiratornog sustava, gastroenteralnog aparata kao i za liječenje poremećaja reprodukcije (Hollister, Pharm. Rev.; 38, 1986, 1-20, Reny i Sinha, Prog. Drug Res., 36, 71-114 (1991), Consroe i Sandyk, u Marijuana/Cannabinoids, Neurobiology and Neurophysiology, 459, Murph L. and Barth A. izd, CRC Press, 1992).
40

Tako se ti spojevi mogu koristiti za liječenje ili za prevenciju psihoza uključujući i 5 šizofreniju, anksioznih poremećaja, depresije, epilepsije, neurodegenerativnih pojava, poremećaja malog mozga, kognitivnih poremećaja, trauma lubanje, napada panike, perifernih neuropatija, glaukoma, migrena, Parkinsonove bolesti, Alzheimerove bolesti, Huntington koreje, Raynaud sindroma, tremora, kompulso-opsesivnih poremećaja, senilne demencije, poremećaja timusa, Tourette sindroma, tardivne diskinezije, bipolarnih poremećaja, raka, poremećaja kretanja nastalih uslijed lijekova, distonija, endotoksičnih šokova, hemoragičnih šokova, niskog tlaka, nesанице, imunoloških bolesti, pločaste skleroze, povraćanja, astme, poremećaja apetita (bulimija, anoreksija), prekomjerne debljine, poremećaja pamćenja, kod prestanka za kronična liječenja i prekomjerno uzimanje alkohola ili 15 lijekova (na primjer, opijati, barbiturati, kanabis, kokain , amfetamin, fenciklid, helucinogenici, benzodiazepini), kao analgetici ili pojačivači analgetičkog djelovanja narkotičkih ili ne narkotičkih lijekova. Oni se također mogu upotrebljavati za liječenje ili za prevenciju rada crijeva.
50

Afinitet spojeva formule (I) za receptore kanabisa određenje prema metodi koju 20 je opisao KUSTER J.E., STEVENSON J.L., WARD S.J., D'AMBRA T.E., HAVCOCK D. A. u J.Pharmacol. Exp. Ther., 264 1352-1362 (1993).
55

U tom testu, Cl_{50} spojeva formule (I) je niži ili jednak 1000 nM.

Njihova antagonistička aktivnost je bila pokazana pomoću modela hipotermije 25 uvedene aktivatorom receptora kanabisa (CP-55940) kod miša, prema metodi koju je opisao Pertwee R.G. u Marijuana, Harvey D.J. izd. 84 Oxford IRL Press, 263-277(1985).
60

U tom testu, DE_{50} spojeva formule (I) je niži ili jednak 50 mg/kg.

Spojevi formule (I) pokazuju malu toksičnost. Njihov DL_{50} je viši od 40 mg/kg primjenjen potkožno kod miša.

Sljedeći primjeri objašnjavaju izum.

PRIMJERI

Primjer 1

Otopini od 61,4 mg 1-[bis(4-klorofenil)metil]azetidin-3-il-amin u 3 cm³ diklorometana doda se, na sobnoj temperaturi i pod atmosferom argona, uzastopno 69,3 cm³ trietilamina i 110 mg tien-2-il-sulfonil klorida. Nakon 68 sati mućkanja na sobnoj temperaturi, reakcijska smjesa se uvede u patronu Bond Eitut[®] SCX (3 cm³/500 mg), uz uzastopno eluiranje s dva puta 2 cm³ diklorometana, zatim dva puta 2 cm³ otopine 1M amonijaka u metanolu. Amonijakove frakcije se spoje i koncentriraju na suho pod smanjenim tlakom (2,7 kPa). Dobiveni talog se otopi u 5 cm³ diklorometana, pere s tri puta 3 cm³ destilirane vode, suši na magnezijevom sulfatu, filtrira i koncentrira na suho pod smanjenim tlakom (2,7 kPa). Tako se dobije 60 mg N-{1-[bis(4-klorofenil) metil]azetidin-3-il}-tien-2-il-sulfonamida u obliku meringe žućkastobijele boje [Spektar R.M.N. ¹H (300 MHz, CDCl₃, 5 u ppm): 2,77 (t razdvojeni, J = 7 i 2 Hz : 2H); 3,40 (t razdvojeni, J = 7 i 2 Hz : 2H); 4,06 (mt: 1H); 4,21 (s : 1H); od 4,85 do 5,25 (mf rašireni: 1H) 7,06 (t, J = 4,5 Hz : 1H); od 7,15 do 7,35 (mt: 8H); 7,58 (mt: 2H)].

1-[bis(4-klorofenil)metil]azetidin-3-ilamin se može dobiti na sljedeći način: Količini od 27 g 1-[bis(4-klorofenil)metil]azetidin-3-il metilsulfonata sadržanih u autoklavu prethodno ohlađenom na -60°C doda se 400 cm³ smjese metanola i tekućeg amonijaka (50/50 u volumenima). Reakcijski milje se zatim mućka na 60°C tijekom 24 sata, zatim se ostavi na slobodnom zraku da se omogući isparavanje amonijaka i na kraju se koncentrira pod smanjenim tlakom (2,7 kPa).

Talog se povraća s 500 cm³ vodene otopine 0,37 N natrijevog hidroksida i ekstrahira se s 500 cm³ etilnog etera. Spojene organske faze se uzastopno peru s dva puta 100 cm³ destilirane vode i 100 cm³ zasićene otopine natrijevog klorida, suše se na magnezijevom sulfatu, filtriraju i koncentriraju pod smanjenim tlakom (2,7 kPa). Dobiveni talog se filtrira fleš-kromatografijom na silikagelu [eluant:10 diklorometan/metanol (95/5 u volumenima)]. Dobije se 14,2 g 1-[bis(4-klorofenil)metil]azetidin-3-il-amina u obliku ulja, koje se pretvori u krutu tvar žutobijele boje.

1-[bis(4-klorofenil)metil]azetidin-3-il metilsulfonat može se pripremiti na sljedeći način: Količini od 12 g 1-[bis(4-klorofenil)metil]azetidin-3-ol u 200 cm³ diklorometana, doda se pod argonom u tijeku 10 minuta 3,5 cm³ metilsulfonil klorida, zatim se ohladi na +5°C i ulije se tijekom 10 minuta 3,8 cm³ piridina. Nakon 30 minuta mućkanja na +5°C zatim 20 sati na 20°C, reakcijska smjesa se razblaži sa 100 cm³ vode i 100 cm³ diklorometana. Smjesa se najprije filtrira zatim dekantira. Organska faza se pere vodom, zatim se suši na magnezijevom sulfatu, filtrira, i koncentrira na suho pod smanjenim tlakom (2,7 kPa). Dobiveno ulje se kromatografira na koloni silikagela (granulometrije 0,063-0,200 mm, 20 visine 40 cm, promjera 3,0 cm), uz eluiranje pod tlakom od 0,5 bara argona sa smjesom cikloheksana i etil acetata (70/30 u volumenima) te uz prikupljanje frakcija od 100 cm³. Frakcije od 4 do 15 se spoje i koncentriraju na suho pod smanjenim tlakom (2,7 kPa). Dobije se 6,8 estera 1-[bis(4-klorofenil)metil]azetidin-3-il metilsulfonske kiseline, u obliku ulja žute boje.

1-[bis(4-klorofenil)metil]azetidin-3-ol se može pripremiti na način kojeg je opisao KATRITZKV A.R. i surad., J. Heterocycl. Chem., 271 (1994), s 35,5 g [bis(4-klorofenil)metil]amin klorhidrata i 11,0 cm³ epiklorhidrina. Izolira se 9,0 g 1-[bis(4-klorofenil)metil]azetidina-3-ol.

[bis(4-klorofenil)metil]amin klorhidrat može se pripremiti prema metodi koju je opisao GRISAR M. i surad., J. Med. Chem., 885 (1973).

Primjer 2

Postupajući prema operativnoj metodi iz primjera 1, ali s 124 mg 4-metoksifenilsulfonil klorida, dobije se 12 mg N-{1-[bis(4-klorofenil)metil]azetidin-3-il}-4-metoksisulfonilamida u obliku laka žutobijele boje [Spektar R.M.N. ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ u ppm): 2,70 (t razdvojeni, J = 7 i 2 Hz : 2H); 3,35 (t razdvojeni, J = 7 i 2 Hz : 2H); 3,85 (s : 3H); 3,94 (mt: 1H); 4,18 (s : 1H); 4,83 (d, J = 9 Hz : 1H); 6,94 (d široki, J = 9 Hz : 2H); 7,22 (s : 8H); 7,75 (d široki, J = 9 Hz : 2H)].

Primjer 3

Postupajući prema operativnoj metodi iz primjera 1, sa 140 mg 4-acetamidofenilsulfonil klorida, dobije se 13 mg N-[4-(N-{1-[bis(4-klorofenil)metil]azetidin-3-il}sulfamil)fenil]acetamida u obliku laka žutobijele boje [Spektar R.M.N. ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ u ppm): 2,26 (s : 3H); 2,74 (t razdvojeni, J = 7 i 2 Hz : 2H); 3,39 (t razdvojeni, J = 7 i 2 Hz : 2H);

4,01 (mt: 1H); 4,22 (s : 1H); 4,92 (d, J = 9 Hz : 1H); 7,32 (mt: 8 H); 7,49 (s široki: 1H); 7,68 (d široki, J = 9 Hz : 2H); 7,81 (d široki, J = 9 Hz : 2H)].

Primjer 4

Postupajući prema operativnom načinu iz primjera 1, sa 114 mg 4-metilfenilsulfonil klorida, dobije se 19 mg N-{1-[bis(4-klorofenil)metil]azetidin-3-il}-4-metilfenilsulfonamida u obliku bezbojnog laka [Spektar R.M.N. ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ u ppm): 2,42 (s : 3H); 2,71 (t razdvojeni, J = 7 i 2 Hz : 2H); 3,36 5 (t razdvojeni, J = 7 i 2 Hz : 2H); 3,97 (mt: 1H); 4,19 (s : 1H); 4,81 (d, J = 9,5 Hz : 1H); od 7,15 do 7,40 (mt: 10 H); 7,71 (d široki, J = 8,5 Hz : 2H)].

Primjer 5

Postupajući prema operativnom načinu iz primjera 1, sa 142 mg 3,4-dimetoksifenilsulfonil klorida, dobije se 10 mg N-{1-[bis(4-klorofenil)metil]azetidin-3-il}-3,4-dimetoksifenilsulfonamida u obliku žutobijelog laka [Spektar R.M.N. ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ u ppm): 2,72 (t široki, J = 7,5 Hz : 2H); 3,37 (t široki, J = 7,5 Hz : 2H); od 3,85 do 4,00 (mt: 1H); 3,91 (s : 3H); 3,93 (s : 3H); 4,19 (s : 1H); 4,84 (d, J = 9 Hz : 1H); 6,90 (d, J = 8,5 Hz : 1H); 7,23 (mt : 8H); 7,29 (d, J = 2 Hz : 1H); 7,43 (dd, J = 8,5 i 2 Hz : 1H)].

Primjer 6

Postupajući prema operativnom načinu iz primjera 1, sa 117 mg 3-fluorofenilsulfonil klorida, dobije se 13,5 mg N-{1-[bis(4-klorofenil)metil]azetidin-3-il}-3-fluorofenilsulfonamida u obliku laka žutobijele boje [Spektar R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ u ppm): 2,79 (t razdvojeni, J = 7 i 2 Hz : 2H); 3,43 (t razdvojeni, J = 7 i 2 Hz : 2H); 4,05 (mf: 1H); 4,24 (s : 1H); 4,91 (mf: 1H); od 7,20 do 7,40 (mt: 9H); od 7,50 do 7,65 (mt: 2H); 7,67 (d široki, J = 8 Hz : 1H)].

Primjer 7

Postupajući prema operativnom načinu iz primjera 1, sa 147 mg 3,4-diklorofenilsulfonil klorida, dobije se 20 mg N-{1-[bis(4-klorofenil)metil]azetidin-3-il}-3,4-diklorofenilsulfonamida u obliku laka žutobijele boje [Spektar R.M.N. ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ u ppm): 2,77 (t razdvojeni, J = 7 i 2 Hz : 2H); 3,40 (t razdvojeni, J = 7 i 2 Hz : 2H); 3,98 (mt: 1H); 4,21 (s : 1H); od 4,85 do 5,15 (mf: 1H); od 7,20 do 7,35 (mt: 8H); 7,57 (d, J = 8,5 Hz : 1H); 7,65 (dd, J = 8,5 i 2 Hz : 1H); 7,93 (d, J = 2 Hz : 1H)].

Primjer 8

Postupajući prema operativnom načinu iz primjera 1, sa 121 mg 3-cijanofenilsulfonil klorida, dobije se 21 mg N-{1-[bis(4-klorofenil)metil]azetidin-3-il}-3-cijanofenilsulfonamida u obliku laka žutobijele boje [Spektar R.M.N. ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ u ppm) : 2,76 (t razdvojeni, J = 7 i 2 Hz : 2H); 3,39 (t razdvojeni, J = 7 i 2 Hz : 2H); 3,99 (mt: 1H); 4,21 (s : 1H); od 4,80 do 5,60 (mf vrlo rašireni: 1H); od 7,15 do 7,35 (mt: 8H); 7,65 (t, J = 8 Hz: 1H); 7,86 (d široki, J = 8 Hz : 1H); 8,05 (d široki, J = 8 Hz : 1H); 8,13 (s široki: 1H)]

Primjer 9

Postupajući prema operativnom načinu iz primjera 1, sa 142 mg 2,5-dimetoksifenilsulfonil klorida, dobije se 31 mg N-{1-[bis(4-klorofenil)metil]azetidin-3-il}-2,5-dimetoksifenilsulfonamida u obliku laka žutobijele boje [Spektar R.M.N. ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ uppm): 2,73 (t razdvojeni, J = 7 i 2 Hz : 2H); 3,27 (t razdvojeni, J = 7 i 2 Hz : 2H); 3,80 (s : 3H); od 3,85 do 4,00 (mt: 1H); 3,94 (s : 3H); 4,19 (s : 1H); 5,32 (d, J = 8 Hz : 1H); 6,94 (d, J = 9 Hz : 1H); 7,05 (dd, J = 9 i 3 Hz : 1H); 7,23 (mt: 8H); 7,40 (d, J = 3 Hz : 1H)].

Primjer 10

Postupajući prema operativnom načinu iz primjera 1, sa 147 mg 3-trifluorometilfenilsulfonil klorida, dobije se 8 mg N-{1-[bis(4-klorofenil)metil]azetidin-3-il}-3-trifluorometilsulfonamida u obliku laka žutobijele boje [Spektar R.M.N. ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ u ppm): 2,79 (t razdvojeni, J = 7 i 2 Hz : 2H); 3,41 (t razdvojeni, J = 7 i 2 Hz : 2H); 4,03 (mt: 1H); 4,23 (s : 1H); od 4,80 do 5,10 (mf rašireni: 1H); od 7,20 do 7,35 (mt: 8H); 7,68 (t, J = 8 Hz : 1H); 7,87 (d široki, J = 8 Hz : 1H); 8,05 (d široki, J = 8 Hz : 1H); 8,15 (s široki: 1H)].

Primjer 11

Postupajući prema operativnom načinu iz primjera 1, sa 136 mg naft-2-il-sulfonil klorida, dobije se 20 mg N-{1-[bis(4-klorofenil)metil]azetidin-3-il}-naft-2-ilsulfonamida u obliku laka žutobijele boje [Spektar R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃,

8 u ppm): 2,74 (mt: 2H); 3,35 (mt: 2H); 4,02 (mt: 1H); 4,17 (s : 1H); 4,96 (mf: 1H); od 7,10 do 7,30 (mt: 8H); 7,64 (mt: 2H); 7,78 (dd, J = 7 i 1,5 Hz : 1H); od 7,90 do 8,05 (mt: 3H); 8,41 (s široki: 1H)].

Primjer 12

5

Postupajući prema operativnom načinu iz primjera 1 ali, sa 136 mg naft-1-il-sulfonil klorida, dobije se 52 mg N-{1-[bis(4-klorofenil)metil]azetidin-3-il}naft-1-il-sulfonamida u obliku meringe žutobijele boje [Spektar R.M.N. ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ u ppm): 2,63 (t razdvojen, J = 7 i 2 Hz : 2H); 3,20 (t razdvojeni, J = 7 i 2 Hz : 2H); 3,90 (mt: 1H); 4,12 (s: 1H); 5,26 (mf: 1H); 7,16 (mt: 8H); 7,52 (t, J = 8 Hz : 1H); od 7,55 do 7,75 (mt: 2H); 7,95 (d, J = 8,5 Hz : 1H); 8,06 (d, J = 8,5 Hz : 1H); 8,23 (dd, J = 7,5 i 1 Hz : 1H); 8,64 (d, J = 8,5 Hz : 1H)].

10

Primjer 13

15

Postupajući prema operativnom načinu iz primjera 1, sa 128 mg 3,4-difluorofenilsulfonil klorida, dobije se 7 mg N-{1-[bis(4-klorofenil)metil]azetidin-3-il}-3,4-difluorofenilsulfonamida u obliku laka žutobijele boje [Spektar R.M.N. ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ uppm): 2,76 (t široki, J = 7,5 Hz : 2H); 3,39 (t široki, J = 7,5 Hz : 2H); 3,98 (mt: 1H); 4,20 (s široki: 1H); od 4,85 do 5,25 (mf rašireni: 1H); od 7,15 do 7,35 (mt: 9H); od 7,55 do 7,75 (mt: 2H)].

Primjer 14

20

Postupajući prema operativnom načinu iz primjera 1, sa 108 mg 1-metilimidazol-4-il-sulfonil klorida, dobije se 22 mg N-{1-[bis(4-klorofenil)metil]azetidin-3-il}-1-metil-1-H-imidazol-4-il-sulfonamida u obliku meringe žutobijele boje [Spektar R.M.N. ¹H (300 MHz, CDCl₃ uz dodatak nekoliko kapljica CD₃COOD d₄, δ u ppm): 3,22 (mt: 2H); 3,67 (mt: 2H); 3,74 (s : 3H); 4,10 (mt: 1H); 4,65 (s široki: 1H); 7,27 (mt: 8H); 7,47 (d široki, J = 1 Hz : 1H); 7,53 (d široki, J = 1 Hz : 1H)].

25

Primjer 15

30

Postupajući prema operativnom načinu iz primjera 1, sa 152 mg 4-acetamido-3-klorofenilsulfonil klorida, dobije se 69 mg N-[4-(N-{1-[bis(4-klorofenil) metil]azetidin-3-il}sulfamil)-2-klorofenil]acetamida u obliku meringe žutobijele boje [Spektar R.M.N. ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ uppm): 2,30 (s : 3H); 2,73 (mt : 2H); 3,38 (mt: 2H); 3,97 (mt: 1H); 4,19 (s : 1H); 7,24 (s : 8H); 7,70 (dd, J = 7 i 1,5 Hz : 1H); 7,78 (s široki : 1H); 7,86 (d, J = 1,5 Hz : 1H); 8,61 (d, J = 7 Hz : 1H)].

Primjer 16

35

Otopini od 0,7 g 1-[bis(4-klorofenil)metil]azetidin-3-ilamina u 25 cm³ diklorometana doda se, na sobnoj temperaturi pod atmosferom argona, 0,79 cm³ trietilamina. Smjesa se ohladi na oko 0°C, prije nego što joj se doda otopina od 1,2 g pirid-3-il-sulfonil klorida u 25 cm³ diklorometana, zatim se mučka na sobnoj temperaturi tijekom 16 sati. Reakcijska smjesa se razblaži s 50 cm³ diklorometana, zatim se pere s dva puta 25 cm³ destilirane vode. Organska faza se suši na magnezijevom sulfatu, filtrira i koncentrira na suho pod smanjenim tlakom (2,7 kPa). Dobiveni talog se pročisti fleš-kromatografijom na silikagelu [eluant: diklorometan/metanol (97,5/2,5 u volumenima)]. Dobije se 0,7 g N-{1-[bis(4-klorofenil)metil]azetidin-3-il}pirid-3-il-sulfonamida, u obliku meringe žutobijele boje, koja se pretvori u prisutnosti izopropanola u prašak žutobijele boje koji se otapana 164°C.

40

pirid-3-il-sulfonil klorid može se pripremiti prema metodi koju je opisao Breant, P. i surad., Synthesis, 10, 822-4 (1983).

45

Primjer 17

50

Otopini od 0,307 g 1-[bis(4-klorofenil)metil]azetidin-3-ilamina u 10 cm³ diklorometana doda se, na sobnoj temperaturi pod atmosferom argona, 0,214 g 4-fluorofenilsulfonil klorida i 0,28 cm³ trietilamina. Nakon 16 sati mućkanja na 25, sobnoj temperaturi reakcijska smjesa se pere s 10 cm destilirane vode, suši se na magnezijevom sulfatu, filtrira i koncentrira na suho pod smanjenim tlakom (2,7 kPa). Dobiveni talog se pročisti fleš-kromatografijom na silikagelu [eluant : gradijent diklorometan/etil acetat (100/0 do 95/5 u volumenima)]. Dobije se 0,18 g N-{1-[bis(4-klorofenil)metil]azetidin-3-il}-4-fluorofenilsulfonamid u obliku meringe bijele boje [Spektar R.M.N. ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ u ppm): 2,74 (t 5 široki, J = 7,5 Hz : 2H); 2,39 (t široki, J = 7,5 Hz : 2H); 3,98 (mt: 1H); 4,20 (s : 1 H); 4,79 (d, J = 9 Hz : 1H); od 7,10 do 7,35 (mt: 10H); 7,86 (mt: 2H)].

55

Primjer 18

60

Postupajući prema operativnoj metodi iz primjera 17 ali s 0,25 g kinol-8-ilsulfonil klorida, dobije se 0,36 g N-{1-[bis(4-klorofenil)metil]azetidin-3-il}kinol-8-ilsulfonamid u obliku praha bijele boje [Spektar R.M.N. ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ u ppm) : 2,63 (t razdvojeni, J = 7 i 2 Hz : 2H); 3,16 (t razdvojeni, J = 7 i 2 Hz : 2H); 3,98 (mt: 1H); 4,11 (s : 1H); 6,77 (d, J

= 8 Hz : 1H); 7,15 (mt: 8H); 7,61 (dd, J = 8 i 4 Hz : 1H); 7,64 (dd, J = 8 i 7,5 Hz : 1H); 8,06 (dd, J = 8 i 1,5 Hz : 1H); 8,30 (dd, J = 8 i 1,5 Hz : 1H); 8,40 (dd, J = 7,5 i 1,5 Hz : 1H); 9,09 (dd, J = 4 i 1,5 Hz : 1H)].

Primjer 19

Postupajući prema operativnom načinu iz primjera 17 ali s 0,14 cm³ fenilsulfonil klorida, dobije se 0,35 g N-{1-[bis(4-klorofenil)metil]azetidin-3-il}-fenilsulfonamida u obliku praha bijele boje [Spektar R.M.N. ¹H (300 MHz, CDCl₃ δ u ppm): 2,75 (t široki, J = 7,5 Hz : 2H); 3,40 (t široki, J = 7,5 Hz : 2H); 4,03 (mt: 1H); 4,22 (s : 1H); 4,79 (d, J = 10 Hz : 1H); 7,31 (s : 8H); od 7,45 do 7,65 (mt: 3H); 7,87 (d široki, J = 7,5 Hz : 2H)].

Primjer 20

Postupajući prema operativnom načinu iz primjera 17 ali s 0,21 g (fenilmetil)sulfonil klorida, dobije se 0,27 g N-{1-[bis(4-klorofenil)metil]azetidin-3-il}-(fenilmetil)sulfonamida u obliku praha bijele boje [Spektar R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ uppm) : 2,76 (t razdvojeni, J = 7 i 2 Hz : 2H); 3,41 (t razdvojeni, J = 7 i 2 Hz : 2H); 3,85 (mt : 1H); 4,20 (s : 1H); 4,23 (s : 2H); 4,46 (d, J = 9 Hz : 1 H); od 7,25 do 7,45 (mt: 13H)].

Primjer 21

Postupajući prema operativnoj metodi iz primjera 17 ali s 0,42 g 3,5-difluorofenilsulfonil klorida u 30 cm³ diklorometana uz pranje organske faze s dva puta 20 cm³ destilirane vode. Nakon pročišćavanja fleš-kromatografijom na silikagelu [eluant : gradijent diklorometan/metanol 100/0 do 95/5 u volumenima] dobije se 0,1 g N-{1-[bis(4-klorofenil)metil]azetidin-3-il}-3,5-difluorofenilsulfonamida u obliku praha žute boje [Spektar R.M.N. ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ uppm) : 2,77 (t razdvojeni, J = 7 i 2 Hz : 2H); 3,41 (t razdvojeni, J = 7 i 2 Hz : 2H); 4,01 (mt : 1H); 4,21 (s : 1H); 4,90 (d, J = 9 Hz : 1H); 7,02 (tt, J = 8,5 i 2,5 Hz : 1H); od 7,20 do 7,35 (mt : 8H); 7,38 (mt : 2H)].

3,5-difluorofenilsulfoni klorid može se pripremiti prema metodi opisanoj u patentu FR 96 1 5887. 20

Primjer 22

Postupajući prema operativnoj metodi iz primjera 21, s 0,21 g pirid-2-ilsulfonil klorida i 0,17 cm³ trietilamina uz pranje organske faze s dva puta 30 cm³ destilirane vode. Nakon pročišćavanja fleš-kromatografijom na silikagelu [eluant : gradijent diklorometan/metanol (100/0 do 98/2 u volumenima)] dobije se 0,3 g N-(1-[bis(4-klorofenil)metil]azetidin-3-il}pirid-2-ilsulfonamida u obliku praha bijele boje [Spektar R.M.N. ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ u ppm) : 2,78 (t razdvojeni, J = 7 i 2 Hz : 2H); 3,35 (t razdvojeni, J = 7 i 2 Hz : 2H); 4,12 (mt : 1H); 4,20 (s : 1H); 5,30 (d, J = 9 Hz : 1H); od 7,15 do 7,35 (mt: 8H); 7,47 (ddd, J = 7,5 i 5 i 1 Hz : 5 1 H); 7,90 (razdvojeni, J = 7,5 i 2 Hz : 1H); 7,98 (d široki, J = 7,5 Hz : 1H); 8,65 (d široki, J = 5 Hz : 1H)].

pirid-2-ilsulfonil klorid može se pripremiti prema metodi koju je opisao Corey, E. J. i surad., J. Org. Chem. (1989), 54(2), 389-93.

Primjer 23

Količini od 0,24 g N-{1-[bis(4-klorofenil)metil]azetidin-3-il}-3,5-difluorofenilsulfonamida otopljenog u 6 cm³ dimetilsulfoksida doda se, na sobnoj temperaturi, 0,104 cm³ piridina, zatim se smjesa zagrijava tijekom 18 sati na 90°C. Reakcijska smjesa se razblaži s 30 cm³ diklorometana i pere se s tri puta 30 cm³ destilirane vode. Organska faza se suši na magnezijevom sulfatu, filtrira i koncentrira na suho pod smanjenim tlakom (2,7 kPa). Talog se pročisti fleš-kromatografijom na silikagelu uz eluiranje diklorometanom. Dobije se 50 mg N-{1-[bis(4-klorofenil)metil]azetidin-3-il}-3-fluoro-5-pirolidin-1-il-fenil)sulfonamida u obliku praha bijele boje [Spektar R.M.N. ¹H (600 MHz, CDCl₃ uz dodavanje nekoliko kapi CD₃COOD d₄, δ u ppm): 2,04 (mt: 4H); od 3,20 do 3,45 (mt: 6H); 3,60 (t, J = 8,5 Hz : 2H); 4,14 (mt: 1H); 4,57 (s : 1H); 6,31 (d široki, J = 11,5 Hz : 1H); 6,70 (d široki, J = 8,5 Hz : 1H); 6,72 (s široki : 1H); od 7,20 do 7,35 (mt: 8H)].

Primjer 24

Suspenziji od 20,5 mg natrijevog hidrida (80 %) u 10 cm³ tetrahidrofurana doda se, na sobnoj temperaturi pod atmosferom argona, otopina od 0,26 g N-{1-[bis(4-klorofenil)metil]azetidin-3-il}-4-fluorofenilsulfonamida u 5 cm³ tetrahidrofurana. Nakon 1 sata mućkanja na oko 20°C doda se 60 mm³ jodometana, zatim nakon dodatnih 16 sati mućkanja suspenziji se doda 30 cm³ etil acetata i 20 cm³ 5 destilirane vode. Organska faza se suši na magnezijevom sulfatu, filtrira na suho pod smanjenim tlakom (2,7 kPa). Talog se pročisti fleš-kromatografijom na silikagelu [eluant: cikloheksan/etil acetat (90/10 u volumenima)]. Tako se dobije 19 mg N-{1-[bis(4-klorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-metil-4-fluorofenilsulfonamida u obliku praha bijele boje [Spektar R.M.N. ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ u ppm): 2,69 (s :

3H); 3,02 (t razdvojeni, J = 7 i 2 Hz : 2H); 3,35 (t razdvojeni, J = 7 i 2 Hz : 2H); 3,91 (mt: 1H); 4,27 (s : 1H); od 7,15 do 7,35 (mt: 1=H); 7,75 (dd, J = 9 i 5 Hz : 2H)].

Primjer 25

Postupajući prema operativnom načinu iz primjera 24, ali s 0,25 g N-{1-[bis(4-klorofenil)metil]azetidin-3-il}kinol-8-ilsulfonamida i 18 mg 80 % natrijevog hidrida. Nakon pročišćavanja fleš-kromatografijom na silikagelu [eluant: cikloheksan/ etilacetat (80/20 u volumenima)], dobije se 70 mg N-{1-[bis(4-klorofenil)metil]azetidin-3-il}N-metil-kinol-8-ilsulfonamida [Spektar R.M.N ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ uppm): od 3,00 do 3,10 (mt: 2H); 3,05 (s : 3H); 3,35 (mt: 2H); 4,27 (s : 1H); 4,93 (mt: 1H); od 7,15 do 7,35 (mt: 8H); 7,50 (dd, J = 8,5 i 4 Hz : 1H); 7,62 (dd, J = 8 i 8,5 Hz : 1H); 8,03 (dd, J = 8,5 i 1,5 Hz : 1H); 8,22 (dd, J = 8,5 i 1,5 Hz : 1H); 8,48 (dd, J = 8 i 1,5 Hz : 1H); 8,98 (dd, J = 4 i 1,5 Hz : 1H)].

Primjer 26

Postupajući prema operativnom načinu iz primjera 24, s 0,21 g N-{1-[bis(4-klorofenil)metil]azetidin-3-il}fenilsulfonamida, 17 mg 80 % natrijevog hidrida i uz uvođenje jodometana u dva navrata u intervalu od 3 sata. Tako se dobije 80 mg N-{1-[bis(4-klorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-metil-fenilsulfonamida u obliku 5 laka bijele boje [Spektar R.M.N ¹H (300 MHz, CDCl₃ δ u pp) : 2,70 (s : 3H); 3,03 (t široki, J = 7,5 Hz : 2H); 3,37 (t široki, J = 7,5 Hz : 2H); 3,94 (mt : 1H); 4,28 (s : 1H); od 7,20 do 7,35 (mt : 8H); od 7,45 do 7,65 (mt : 3H); 7,74 (d široki, J = 8 Hz

Primjer 27

Postupajući prema operativnom načinu iz primjera 26 ali s 0,17 g N-{1-[bis(4-klorofenil)metil]azetidin-3-il}-(fenilmetil)sulfonamida, 14 mg 80 % natrijevog hidrida i uz mućkanje tijekom 48 sati na 20°C.

Nakon pročišćavanja fleš-kromatografijom na silikagelu [eluant : diklorometan/etil acetat (95/5 u volumenima)], dobije se 120 mg N-{1-[bis(4-klorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-metil-(fenilmetil)sulfonamida u obliku meringe bijele boje [Spektar R.M.N ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ uppm) : 2,81 (s : 3H); 2,88 (t razdvojeni, J = 7 i 2 Hz : 2H); 3,16 (t razdvojeni, J = 7 i 2 Hz : 2H); od 4,10 do 4,25 (mt : 4H); od 7,20 do 7,40 (mt : 13H)].

Primjer 28

Otopini od 0,412 g diklorida benzen-1,3-disulfonske kiseline i 0,165 cm³ trietilamina u 20 cm³ acetonitrila, doda se kap po kap, na sobnoj temperaturi 25 otopina od 0,307 g 1-[bis(4-klorofenil)metil]azetidin-3-ilamina u 10 cm³ acetonitrila. Nakon 3 sata mućkanja na sobnoj temperaturi, doda se 0,28 cm³ 20 % amonijakove otopine i reakciona smjesa se ostavi na sobnoj temperaturi. Nakon 18 sati, smjesa se filtrira i koncentrira na suho pod smanjenim tlakom (2,7 kPa). Nakon kromatografije na koloni silikagela (granulometrije 0,06-0,200 mm, visine 35 cm, promjera 2 cm), uz eluiranje pod tlakom od 0,9 bara argona s diklorometanom zatim smjesa diklorometana + 1% metanola zatim smjesa 5 diklorometana + 2% metanola u volumenu, uz prikupljanje frakcija od 30 cm³, frakcije od 23 do 34 se spoje i koncentriraju na suho pod smanjenim tlakom (2,7 kPa) čime se dobije 90 mg N-{1-[bis(4-klorofenil)metil]azetidin-3-il}-3-sulfamilfenilsulfonamida u obliku krute tvari bijele boje [Spektar R.M.N ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ uppm): 2,78 (t široki, J = 7 Hz : 2H); 3,35 (t široki, J = 7 Hz : 2H); 4,01 (mt: 1H); 4,24 (s : 1H); 5,27 (mf: 2H); 5,61 (mf: 1H); od 7,15 do 7,35 (mt: 8H); 7,67 (t, J = 8 Hz : 1H); 8,04 (d široki, J = 8 Hz : 1H); 8,12 (d široki, J = 8 Hz : 1H); 8,49 (s široki: 1H)].

Primjer 29

Otopini od 80,1 mg benzensulfonil octene kiseline, 27 mg hidroksibenzotriazola otopljenog u 0,5 cm³ dimetilformamida pod atmosferom argona, na temperaturi od oko 23°C, doda se 0,031 cm³ diispropilkarbodiimida, otopina od 30 mg 1-[bis(4-klorofenil)metil]azetidin-3-il-amina u 0,5 cm³ bezvodnog diklorometana, i 3 cm³ bezvodnog diklorometana. Nakon 17 sati na temperaturi od oko 23°C, reakcijska smjesa se puni u patronu SPE od 3 cm³ koja sadrži 1 g faze SCX prethodno kondicionirane metanolom. Nakon pranja s 2 puta 5 cm³ metanola, zatim 4 cm³ amonijakova metanola 0,1 N, očekivani proizvod se eluira s 4 cm³ amonijakova metanola 1 N. Frakcija koja sadrži očekivani proizvod se isparava pod strujom zraka na temperaturi od oko 45°C, zatim se suši pod smanjenim tlakom (1 mbar) na temperaturi od oko 40°C. Tako se dobije 2-benzensulfonil-N-{1-[bis(4-klorofenil)-metil]-azetidin-3-il}acetamida u obliku krute tvari bijele boje [Spektar R.M.N ¹H (500 MHz, CDCl₃, δ u ppm): 2,96 (mt: 2H); 3,51 (mt: 2H); 4,00 (s : 2H); 4,34 (mf: 1H); 4,48 (mt: 1H); 7,10 (mf: 1H); od 7,20 do 7,45 (mt: 8H); 7,57 (t, J = 8 Hz : 2H); 7,70 (t, J = 8 Hz : 1H); 7,90 (d, J = 8 Hz : 2H)].

Primjer 30

Otopini od 85,7 mg toluensulfonil octene kiseline, 27 mg hidroksibenzotriazola otopljenog u 0,5 cm³ dimetilformamida pod inertnom atmosferom argona, na temperaturi od oko 23°C, dodaju se 0,031 cm³ diispropilkarbodiimida, otopina od 30 mg 1-[bis(4-klorofenil)metil]azetidin-3-ilamina u 0,5 cm³ bezvodnog diklorometana, i 3 cm³ bezvodnog

diklorometana. Nakon 17 sati na temperaturi 10 od oko 23° C, reakciona smjesa se puni u patronu SPE od 3 cm³ koja sadrži 1 g faze SCX prethodno kondicionirane metanolom. Nakon pranja s 2 puta 5 cm³ metanola, zatim 4 cm³ amonijakova metanola 0,1N, očekivani proizvod se eluira s 4 cm³ amonijakova metanola 1 N. Frakcija koja sadrži očekivani proizvod se isparava pod strujom zraka na temperaturi od oko 45°C, zatim se suši pod smanjenim tlakom (1 mbar) na temperaturi od oko 40°C. Dobije se N-{1-[bis-(4-klorofenil)-metil]-azetidin-3-il}-2-(toluen-4-sulfonyl) acetamida u obliku laka žute boje [Spektar R.M.N ¹H (500 MHz, CDCl₃, δ uppm): 2,85 (t, J = 7 Hz : 2H); 3,07 (s : 3H); 3,48 (t, J = 7 Hz : 2H); 4,24 (s : 1H); 4,49 (mt: 1H); 7,19 (d široki J = 6 Hz : 1H); od 7,20 do 7,40 (mt: 8H); 8,40 (s : 1H)].

Primjer 31

Postupajući prema operativnom načinu iz primjera 30, s 85,7 mg 3-kloro-4-metilsulfonyl-tiofen-2-karboksilne kiseline, 27 mg hidroksi benzotriazola otopljenog u 0,5 cm³ dimetilformamida, 0,031 cm³ diispropilkarbodiimida, s otopinom od 30 mg 1-[bis(4-klorofenil)metil]azetidin-3-il-amina u 0,5 cm³ bezvodnog diklorometana, dobije se (3-kloro-4-metilsulfonyl-tiofen-2-karboksi)-{1-[bis-(4-klorofenil)-metil]-azetidin-3-il}-amida u obliku laka žute boje [Spektar R.M.N ¹H (500 MHz, CDCl₃, δ uppm): 2,44 (s : 3H); 2,96 (mf: 2H); 3,52 (mf: 2H); 3,98 (s : 2H); 4,35 (mf: 1H); 4,49 (mt: 1H); od 7,00 do 7,30 (mf rašireni : 1H); od 7,20 do 7,45 (mt: 10H); 7,76 (d, J = 8 Hz : 2H)].

Primjer 32

Postupajući prema operativnom načinu iz primjera 30, s 96,1 mg 3-(2-fenil-etylensulfonyl)-propionske kiseline, 27 mg hidroksibenzotriazola otopljenog u 0,5 cm³ dimetilformamida, 0,031 cm³ diispropilkarbodiimida, s otopinom od 30 mg 1-[bis(4-klorofenil)metil]azetidin-3-il-amina u 0,5 cm³ bezvodnog diklorometana, i 3 cm³ bezvodnog diklorometana, dobije se N-{1-[bis-(4-klorofenil)-metil]-azetidin-3-il}-3-(2-fenil-etylensulfonyl)-propionamida u obliku meringe bijele boje [Spektar R.M.N ¹H (500 MHz, CDCl₃, δ u ppm): 2,64 (t, J = 7 Hz): 2H); 2,88 (mf: 2H); 3,33 (t, J = 7 Hz : 2H); 3,49 (mf: 2H); 4,29 (mf: 1H); 4,48 (mt: 1H); od 5,90 do 6,15 (mf rašireni: 1H); 6,41 (d, J = 12 Hz : 1H); 7,17 (d, J = 12 Hz : 1H); od 7,20 do 7,35 (mt: 8H); 7,41 (mt: 3H); 7,64 (mt: 2H)].

Primjer 33

Postupajući prema operativnom načinu iz primjera 31, s 58,5 mg 4-metilsulfonyl-benzoične kiseline, 26,4 mg hidroksibenzotriazola otopljenog u 0,5 cm³ dimetilformamida, 0,0302 cm³ diispropilkarbodiimida, s otopinom od 30 mg 1-[bis(4-klorofenil)metil]azetidin-3-il-amina u 0,5 cm³ bezvodnog diklorometana, i 3 cm³ bezvodnog diklorometana, dobije se N-{1-[bis-(4-klorofenil)-metil]-azetidin-3-il}-4-metilsulfonyl-benzamida u obliku kristala bijele boje [Spektar R.M.N ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ uppm) : 3,03 (mt: 2H); 3,09 (s : 3H); 3,621 (t₂₅ široki, J = 7,5 Hz : 2H); 4,35 (s : 1H); 4,73 (mt: 1H); 6,55 (d široki, J = 7,5 Hz : 1H); od 7,20 do 7,35 (mt: 8H); 7,96 (d, J = 8 Hz : 2H); 8,03 (d, J = 8 Hz : 1H)].

Primjer 34

Postupajući prema operativnom načinu iz primjera 31, s 58,5 mg 3-fenilsulfonyl-propionske kiseline, 26,4 mg hidroksibenzotriazola otopljenog u 0,5 cm³ dimetilformamida, 0,0302 cm³ diispropilkarbodiimida, s otopinom 30 mg 1-[bis(4-klorofenil)metil]azetidin-3-il-amina u 0,5 cm³ bezvodnog diklorometana, i 3 cm³ bezvodnog diklorometana, dobije se N-{1-[bis(4-klorofenil)metil]-azetidin-3-il}-4-metansulfonyl-benzamida u obliku laka [Spektar R.M.N ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ uppm): 2,71 (t, J = 7,5 Hz : 2H); 2,86 (mt: 2H); od 3,40 do 3,55 (mt: 4H); 4,26 (s : 1H); 4,45 (mt: 1H); 6,22 (d široki, J = 7,5 Hz : 1H); od 7,20 do 7,35 (mt: 8H); 7,59 (t široki, J = 7,5 Hz : 2H); 7,69 (tt, J = 7,5 i 1,5 Hz : 1H); 7,93 (d široki, J = 7,5 Hz : 2H)].

Primjer 35

Postupajući prema operativnom načinu iz primjer 31, sa 60,2 mg 5-metilsulfonyl-tiofen-2-karboksilne kiseline, 26,4 mg hidroksibenzotriazola otopljenog u 0,5 cm³ dimetilformamida, 0,0302 cm³ diispropilkarbodiimida, s otopinom od 30 mg 1-[bis(4-klorofenil)metil]azetidin-3-il-amina u 0,5 cm³ bezvodnog diklorometana, i 3 cm³ bezvodnog diklorometana, dobije se (5-metilsulfonyl-tiofen-2-karboksi)-{1-[bis-(4-klorofenil)-metil]-azetidin-3-il}-amida u obliku kristala bijele boje [Spektar R.M.N ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ uppm): 3,03 (mt: 2H); 3,21 (s : 3H); 3,57 (dd, J = 8 i 7,5 Hz : 2H); 4,34 (s : 1H); 4,67 (mt: 1H); 6,40 (d široki, J = 7,5 Hz : 1H);₂₅ od 7,20 do 7,35 (mt: 8H); 7,48 (d, J = 4 Hz : 1H); 7,67 (d, J = 4 Hz : 1H)].

Primjer 36

Postupajući prema operativnom načinu iz primjera 31, sa 71,9 mg 5-metilsulfonyl-3-metil-4-vinil-tiofen-2-karboksilne kiseline, 26,4 mg hidroksibenzotriazola 5 otopljenog u 0,5 cm³ dimetilformamida, 0,0302 cm³ diispropilkarbodiimida, s

otopinom od 30 mg 1-[bis(4-klorofenil)metil]azetidin-3-ilamina u 0,5 cm³ bezvodnog diklorometana, i 3 cm³ bezvodnog diklorometana, dobije se (5-metilsulfonyl-3-metil-4-vinil-tiofen-2-karboksi)-{1-[bis(4-klorofenil)-metil]-azetidin-3-il}-amida u obliku praha bijele boje [Spektar R.M.N ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ u ppm): 2,47 (s : 3H); 2,97 (mt: 2H); 3,14 (s : 3H); 3,57 (dd, J = 8 i 7,5 Hz : 2H); 4,32 (s : 1H); 4,65 (mt: 1H); 5,69 (dd, J = 18 i 1 Hz : 1H); 5,77 (dd, J = 12 i 1 Hz : 1H); 6,30 (d široki, J = 7,5 Hz : 1H); 6,96 (dd, J = 18 i 12 Hz : 1H); od 7,20 do 7,35 (mt: 8H)].

Primjer 37

Postupajući prema operativnom načinu iz primjera 31, sa 62,6 mg 3-metilsulfonylmetil-benzoične ktseline, 26,4 mg hidroksibenzotriazola otopljenog u 0,5 cm³ dimetilformamida, 0,0302 cm³ diispropilkarbodiimida, s otopinom od 30 mg 1-[bis(4-klorofenil)metil]azetidin-3-il-amina u 0,5 cm³ bezvodnog diklorometana, i 3 cm³ bezvodnog diklorometana, dobije se (5-metilsulfonyl-3-metil-4-vinil-tiofen-2-karboksi)-{1-[bis(4-klorofenil)-metil]-azetidin-3-il}-amida u obliku iglica bijele boje [Spektar R.M.N ¹H (300 MHz, CD₃)₂SO d₆ uz dodatak CDCl₃, δ uppm): 2,84 (s : 3H); 3,02 (t široki, J = 7 Hz : 2H); 3,48 (t, J = 7 Hz : 2H); 4,38 (s : 3); 4,53 (mt: 1H); 7,21 (d, J = 8 Hz : 4H); 7,34 (d, J = 8 Hz : 4H); 7,40 (t, J = 7,5 Hz : 1H); 7,53 (d široki, J = 7,5 Hz : 1H); 7,84 (d široki, J = 7,5 Hz : 1H); 7,89 (s široki: 1H); 8,54 (d, J = 7 Hz : 1H)].

Primjer 38

(RS)-N-{1-[(4-kloro-fenil)-piridin-3-il-metil]-azetidin-3-il}-3,5-difluorobenzensulfonamid se može dobiti na sljedeći način: Smjesi od 0,3 g (RS)-3-[bromo-(4-klorofenil)-metil]-piridin bromhidrata i 0,28 g N-azetidin-3-il-3,5-5 difluorobenzensulfonamid klorhidrata u 20 cm³ acetonitrila doda se 0,46 g kalijevog karbonata i 41 mg kalijevog jodida zatim se zagrijava na refluksu tijekom 4 sata. Nakon hlađenja na temperaturi od oko 20°C, filtriranjem se ukloni neotopljeni dio zatim se koncentrira na suho pod smanjenim tlakom. Dobiveni talog se povrti sa 100 cm³ etil acetata. Organska faza se pere s 2 puta 50 cm³ vode, suši na magnezijevom sulfatu u prisutnosti životinjskog ugljena, filtrira se preko Celita, zatim koncentrira pod smanjenim tlakom. Dobije se 230 mg krute tvari narančaste boje koja se otopi u smjesi cikloheksan-etil acetat (smjesa 50 - 50 u volumenima) i pročisti fleš kromatografijom pod tlakom u patroni od 10 g silicijevog oksida s istom eluirajućom smjesom, protoka 6 cm³/minuta. Frakcije 22 do 56 se skupe, koncentriraju na suho pod smanjenim tlakom. Tako se dobije 15 100 mg (RS)-N-{1-[(4-kloro-fenil)-piridin-3-il-metil]-azetidin-3-il}-3,5-difluorobenzensulfonamida u obliku meringe blijedožute boje koja se otapa na 70°C [Spektar R.M.N ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ u ppm) : 2,81 (mt : 2H); 3,42 (mt :2H); 4,03 (mt : 1H); 4,29 (s : 1H); 5,43 (d, J = 9 Hz : 1H); 7,01 (tt, J = 9 i 2,5 Hz : 1H); 7,22 (dd, J = 8 i 5 Hz : 1H); 7,28 (mt : 4H); 7,36 (mt : 2H); 7,62 (d široki, J = 1H); 8,48 (dd, J = 5 i 1 Hz : 1H); 8,59 (d, J = 1Hz : 1H)].

(RS)-3-[bromo-(4-klorofenil)-metil]-piridin se dobije na sljedeći način: Količini od 1,5 g (4-klorofenil)-piridin-3-il-metanola doda se 3,5 cm³ 48 % otopine bromovodične kiseline i 1 cm³ acetyl bromida. Tako dobivena smjesa jantaraste boje se zagrijava na refluksu tijekom 4 sata, zatim se ohladi na 20°C, koncentrira na suho na 40°C pod 2,7 kPa čime se dobije 1,53 g (RS)-3-[bromo-(4-klorofenil)-metil]-piridina (R_f=75/90, 254 nm, Ploče silicijevog oksida, reference 1.05719, Merck KGaA, 64271 Darmstadt, Njemačka).

N-azetidin-3-il-3,5-difluorobenzensulfonamid klorhidrat može se pripremiti na sljedeći način: U hidrogeneratoru od 2000 cm³, miješa se s vodikom, otopina od 5 7,5 g N-(1-benzidril-azetidin-3-il)-3,5-difluorobenzensulfonamid u smjesi od 10 cm³ koncentrirane klorovodične kiseline (36 % u težini), 1,7 cm³ octene kiseline i 500 cm³ metanola, u prisutnosti 4,21 g paladijevog hidroksida na ugljenu (20 % težine katalizatora) pod 1,7 bara vodika tijekom oko 20 sati. Katalizator se ukloni filtriranjem na sloju celita zatim se filtrat koncentrira na suho pod smanjenim tlakom. Dobiveni talog se mučka sa 100 cm³ diispropilnog etera tijekom oko 16 sati na temperaturi od oko 20°C. Suspenzija se filtrira, a kruti talog se ponovo mučka sa 100 cm³ dietilnog etera na temperaturi od oko 20°C. Nakon filtriranja, dobivena tjestatsta masa se suši pod smanjenim tlakom na temperaturi od oko 40°C. Tako se dobije 5,52N-azetidin-3-il-3,5-difluorobenzensulfonamid klorhidrata u obliku praha bijele boje.

N-(1-benzidril-azetidin-3-il)-3,5-difluorobenzensulfonamid se može pripremiti na sljedeći način: Suspenziji od 5 g 1-benzidril-azetidin-3-ilamina u 80 cm³ diklorometana, na temperaturi od oko 20°C, dodaju se uzastopno 5,1 g 3,5-difluorobenzensulfonyl klorida zatim 4,2 cm³ trietilamina. Nakon 20 sati mućkanja na temperaturi od oko 20°C, doda se 50 cm³ vode. Dekantirana organska faza se pere s 2 puta 50 cm³ vode, suši na magnezijevom sulfatu, i koncentrira pod smanjenim tlakom. Tako se dobije 8,99 g ulja žute boje koje se malo po malo kristalizira. 4,5 g tog proizvoda se pročisti kromatografijom pod tlakom na 500 g silicijevog oksida Amicon (promjera čestica od 0,020 do 0,045 mm) uz eluiranje sa smjesom metanol-diklorometan (1 - 99 u volumenima). Frakcije koje sadrže traženi proizvod se skupe i koncentriraju na suho pod smanjenim tlakom čime se dobije 3,58 gN-(1-benzidril-azetidin-3-il)-3,5-difluorobenzensulfonamida u obliku praha žućkastosmede boje (bež). Preostala količina od prethodno dobivenog ulja se pročisti u istim uvjetima čime se dobije 3,92 g N-(1-benzidril-azetidin-3-il)-3,5-difluorobenzensulfonamida u obliku praha žućkastosmede boje.

1-benzidril-azetidin-3-ilamin može se pripremiti kako je opisano u J. Antibiot., 39(9), 1243-1256, 1986.

3,5-difluoro-benzensulfonil klorid može se pripremiti kako je opisano u patentu : 10 FR₂757509.

Primjer 39

- (RS)-N-{1-[(4-kloro-fenil)-pirimidin-5-il-metil]-azetidin-3-il}-3,5-difluoro-15 benzensulfonamid može se dobiti postupajući kao za pripremanje (RS)-N-{1-[(4-kloro-fenil)-piridin-3-il-metil]-azetidin-3-il}-3,5-difluoro-benzensulfonamida: s 0,64 g (RS)-5-[bromo-(4-kloro-fenil)-metil]-pirimidin bromhidrata, 0,5 g N-azetidin-3-yl-3,5-difluoro-benzensulfonamid klorhidrata u 20 cm³ acetonitrila, 1,213 g kalijevog karbonata i 379 mg kalijevog jodida, tako se dobije 71 mg (RS)-N-{1-[(4-kloro-fenil)-pirimidin-5-il-metil]-azetidin-3-il}-3,5-difluoro benzensulfonamida u obliku meringe žute boje [Spektar R.M.N. ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ u ppm) : 2,83 (mt: 2H); 3,46 (mt: 2H); 4,03 (mt: 1H); 4,30 (s : 1H); 5,00 (d, J = 9 Hz : 1H); 7,04 (tt, J - 9 i 2,5 Hz : 1H); od 7,20 do 7,35 (mt: 4H); 7,37 (mt: 2H); 8,69 (s : 2H); 9,09 (s : 1H)].
- (RS)-5-[bromo-(4-kloro-fenil)-metil]-pirimidin može se dobiti postupajući kao za pripremanje (RS)-3-[bromo-(4-klorofenil)-metil]-piridina koristeći kao sirovinu (4-kloro-fenil)-pirimidin-5-il-metanol. (4-kloro-fenil)-pirimidin-5-il-metanol može se pripremiti postupajući kao za (4-klorofenil)-piridin-3-il-metanol, s pirimidin-5-karboksaldehidom i 4-klorofenil magnezijevimbromidom.
- Lijekovi prema izumu sastoje se od spoja prema formuli (I) ili izomera ili soli 5 takvog spoja, u čistom stanju ili u obliku strukture u kojoj je on pridružen jednom sasvim drugom farmaceutski kompatibilnom proizvodu, koji može biti inertan ili fiziološki aktivan. Lijekovi prema izumu mogu se uzimati oralnim putem, parenteralno, rektalno ili lokalno.
- Kao krute strukture za oralnu primjenu, mogu se upotrebljavati pilule, pilule, prašci (kapsule od želatine, pastile) ili granule. U strukturama, aktivna tvar prema izumu se miješa s jednim ili više inertnih razblaživača kao stoje škrob, celuloza, saharoza, laktoza ili silicijev oksid, pod strujom argona. Ove strukture mogu također sadržavati tvari koje nisu razblaživači, na primjer jedno ili više maziva kao što su magnezijev stearat ili talk, bojauća tvar, neki omotač (dražeje) ili lak.
- Kao tekuće strukture za oralno davanje, mogu se upotrebljavati farmaceutski prihvatljive otopine, suspenzije, emulzije, sirupi i eliksiri koji sadrže inertne razblaživače kao stoje voda, etanol, glikol, biljna ulja ili parafinsko ulje. Ove strukture mogu sadržavati tvari koje nisu razblaživači, na primjer kvasila, zaslađivače, zgušnjivače, aromatizirajuće tvari i stabilizatore.
- Sterilne strukture za parenteralno davanje, mogu biti prvenstveno vodene ili ne vodene otopine, suspenzije ili emulzije. Kao otapalo nosač, može se upotrijebiti voda, propilenglikol, polietilenglikol, biljna ulja, naročito maslinovo ulje, organski esteri za ubrizgavanje, na primjer etil oleat ili neka druga odgovarajuća organska otapala. Ove strukture mogu također sadržavati adjuvanse, naročito su to vlažeći agensi, izotonizanti, emulzifikanti, disperzanti i stabilizatori.
- Sterilizacija se može izvoditi na više načina, na primjer aseptičkim filtriranjem, inkorporiranjem u strukturu sterilizirajućih agensa, zračenjem ili grijanjem. Ono se također mogu pripremiti u obliku krutih sterilnih struktura koje se mogu otopiti u momentu primjene u sterilnoj vodi ili svakom drugom sterilnom miljeu pogodnom za ubrizgavanje.
- Strukture za rektalnu primjenu su supozitoriji ili rektalne kapsule koje sadrže, osim aktivne tvari, ekscipijente kao što su kakao maslac, polusintetički gliceridi ili polietilenglikoli.
- Strukture za lokalno davanje mogu biti na primjer kreme, losioni, kapi za oči (koliri), antiseptici za grlo koji se primjenjuju raspršivanjem ili premazivanjem, kapi za nos ili aerosoli.
- U humanoj terapiji, spojevi prema izumu su naročito korisni za liječenje i/ili prevenciju psihoza uključujući shizofreniju, anksiozne poremećaje, depresiju, epilepsiju, neurodegenerativne poremećaje, poremećaje malog mozga, spinocerebralne poremećaje, kognitivne poremećaje, traume lubanje, napade panike, periferne neuropatije, glaukome, migrene, Parkinsonovu bolest, Alzheimerovu bolest, Huntington koreju, Raynaudov sindrom, drhtanja, prinudno-opsesivne poremećaje, senilnu demenciju, poremećaje timusa, Tourettov 20 sindrom, tardivnu diskineziju, bipolarnu poremećaje, bolesti raka, poremećaje i uznemirenost inducirane lijekovima, distonije, endotoksemičke šokove, hemoragijske šokove, niski tlak, nesanicu, imunološke bolesti, multiplu sklerozu, povraćanje, astmu, poremećaj teka, (bulimija, anoreksija), pretilost, poremećaje pamćenja, poremećaje rada crijeva, tijekom prekida kroničnog liječenja i pretjeranog uzimanja alkohola ili lijekova (na primjer opijata, barbiturata, kanabisa, kokaina, amfetamina, fenciklida, halucinogena, benzodiazepina), kao analgetika ili pojačivača analgetskog djelovanja narkotičkih i ne narkotičkih lijekova.

Doze ovise o traženom učinku, o trajanju liječenja i o načinu primjene; one su uglavnom obuhvaćene između 5 mg i 1000 mg na dan oralnim putem za odraslu osobu uz jedinstvene doze koje se kreću od 1 do 250 mg aktivne tvari.

- Općenito, liječnik će odrediti odgovarajuću pozologiju ovisno o dobi, težini i svim ostalim faktorima svojstvenima subjektu koji se podvrgava liječenju.

Sljedeći primjeri ilustriraju strukture prema izumu :

PRIMJER A

- Prema uobičajenoj tehnici, pripremaju se kapsule dozirane s 50 mg aktivnog proizvoda sljedećeg sastava:
- Spoj prema formuli (I)..... 50 mg
 - Celuloza..... 18 mg
 - Laktoza..... 55 mg
 - Koloidni silicijev oksid 1 mg
 - Sodni karboksimetilamidon 10 mg
 - Talk..... 10 mg
 - Magnezijev stearat..... 1 mg

PRIMJER B

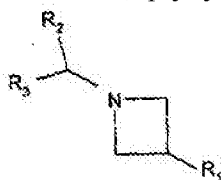
- Prema uobičajenoj tehnici, pripremaju se pastile dozirane s 50 mg aktivnog proizvoda sljedećeg sastava:
- Spoj prema formuli (I)..... 50 mg
 - Laktoza..... 104 mg
 - Celuloza..... 40 mg
 - Polividon 10 mg
 - Karboksimetilamido 22 mg
 - Talk 2 mg
 - Koloidni silicijev oksid 2 mg
 - Smjesa hidroksimetilceluloze, glicerina, titanovog oksida (72-3,5-24,5) q.s.p. 1 gotova pastila s opnom 245 mg

PRIMJER C

- Priprema se otopina za ubrizgavanje koja sadrži 10 mg aktivnog proizvoda sljedećeg sastava:
- Spoj prema formuli (1)..... 10 mg
 - Benzoična kiselina 80 mg
 - Benzilni alkohol..... 0.06 mg
 - Natrijev benzoat..... 80 mg
 - Etanol 90 % 0.4 mg
 - Natrijev hidroksid 24 mg
 - Propilen glikol..... 1.6 mg
 - Vodaq.s.p.4 ml

PATENTNI ZAHTEVI

1. Farmaceutska struktura koja sadrži kao aktivnu tvar, spoj sljedeće formule :



(I)

- 50 karakterizirana time, što
 R_1 predstavlja radikal $-NHCOR_4$ ili $-N(R_5)-Y-R_6$,
 Y je CO ili SO_2
 R_2 i R_3 istovjetni ili različiti, predstavljaju bilo aromatski spoj izabran između fenila, naftila i indenila, s time da ti aromatski spojevi mogu biti ne supstituirani ili supstituirani jednim ili više halogena, alkila, alkoksija, formila,

hidroksija, trifluorometila, trifluorometoksija, -CO-alk, cijana, -COOH₂, -COOalk, -CONR₇R₈, -CO-NH-NR₉R₁₀, alkilsulfanila, alkilsulfinila, alkilsulfonila, alkilsulfanilalkila, alkilsulfinilalkila, alkilsulfonilalkila, hidroksialkila, ili -alk-NR₇R₈; ili heteroaromatski spoj izabran između cikličkih spojeva kao što su benzofuril, benzotiazol, benzotienil, benzoksazolil, kromanil, 2,3-dihidrobenzofuril, 2,3-dihidrobenzotienil, pirimidinil, furilimidazolil, izokromanil, izokinolil, pirolil, piridil, kinolil, 1,2,3,4-tetrahidroizokinolil, tiazolil i tienil, s tim da ovi heteroaromatski spojevi mogu biti ne supstituirani ili supstituirani halogenom, alkilom, alkoksijem, hidroksijem, trifluorometilom, trifluorometoksijem, cijanom, -COOH, -COOalk, -CO-NH-NR₉R₁₀, -CONR₇R₈, alk-NR₉R₁₀, alkilsulfanilom, alkilsulfinilom, alkilsulfonilom, alkilsulfanilalkilom, alkilsulfinilalkilom, alkilsulfonilalkilom ili hidroksialkilom,

R₄ predstavlja radikal -alk-SO₂-R₁₁, -alk-SO₂-CH=CH-R₁₁, Het supstituiran sa SO₂R₁₁ ili fenil supstituiran sa -SO₂-R₁₁, ili -alk-SO₂-R₁₁,

R₅ predstavlja atom vodika ili radikal alkil,

R₆ predstavlja radikal fenilalkil, Het ili Ar,

R₇ i R₈ istovjetni ili različiti, predstavljaju atom vodika ili radikal alkil ili pak R₇ i R₈ čine zajedno s atomom dušika na koji su vezani zasićeni mono ili biciklički heterocikl koji ima 3 do 10 karika i eventualno sadrži drugi heteroatom izabran između kisika, sumpora i dušika i eventualno je supstituiran jednim ili više alkila, R₉ i R₁₀, istovjetni ili različiti predstavljaju atom vodika ili radikal alkil, -COOalk, cikloalkil, alkilcikloalkil, -alk-O-alk ili hidroksialkil ili pak R₉ i R₁₀ čine zajedno s atomom dušika na koji su vezani zasićeni ili nezasićeni mono ili biciklički heterocikl koji ima 3 do 10 karika i eventualno sadrži drugi heteroatom izabran između kisika, sumpora i dušika i koji je eventualno supstituiran jednim ili više alkila, -COalk, -COOalk, -CO-NHalk, -CS-NHalk, oksa, hidroksialkila, -alk-O-alk ili -O-NH₂,

R₁₁ predstavlja radikal alkil, Ar ili Het,

Ar predstavlja radikal fenil, naftil ili indenil, s tim da su ti radikali eventualno supstituirani jednim ili više halogena, alkila, alkoksija, cijana, -CO-alk, -COOH, COOalk, -CONR₁₂R₁₃, -CO-NH-NR₁₄R₁₅, alkilsulfanila, alkilsulfinila, alkilsulfonila, -alk-NR₁₄R₁₅, -NR₁₄R₁₅, alkiltioalkila, formila, hidroksija, hidroksialkila, Heta, -O-alk-NH-cikloalkila, OCF₃, -NH-CO-alk, -SO₂NH₂, -NH-COCH₃, NH-COO-alk, Het ili pak dioksimetilenom na 2 susjedna atoma ugljika,

Het predstavlja heterocikl mono ili biciklički nezasićen ili zasićen, koji ima 3 do 10 karika i sadrži jedan ili više heteroatoma izabranih između kisika, sumpora i dušika eventualno supstituiranog jednim ili više alkila, alkoksija, vinila, halogena, alkoksikarbonila, oksa, hidroksija, OCF₃ ili CF₃ s time da su dušični heterocikli eventualno u svom N-oksidnom obliku,

R₁₂ i R₁₃ istovjetni ili različiti, predstavljaju atom vodika ili radikal alkil ili pak R₁₂ i R₁₃ čine zajedno s atomom dušika na koji su vezani zasićeni mono ili biciklički heterocikl koji ima 3 do 10 karika i eventualno sadrži jedan heteroatom izabran između kisika, sumpora i dušika i koji je eventualno supstituiran jednim ili više radikala alkil,

R₁₄ i R₁₅ istovjetni ili različiti, predstavljaju atom vodika ili radikal alkil, COOalk, cikloalkil, alkilcikloalkil, -alk-O-alk, hidroksialkil ili pak R₁₄ i R₁₅ čine zajedno s atomom dušika na koji su vezani zasićeni ili nezasićeni mono ili biciklički heterocikl koji ima 3 do 10 karika i eventualno sadrži jedan drugi heteroatom izabran između kisika, sumpora i dušika i koji je eventualno supstituiran jednim ili više radikala alkil, -COalk, COOalk, -CO-NHalk, -CS-NHalk, okso, hidroksialkil, -alk-O-alk, -CO-NH₂, alk predstavlja radikal alkil ili alkilen,

radikali i porcije alkil i alkilen i radikali i porcije alkoksi su u ravnom ili razgranatom lancu i sadrže 1 do 6 atoma ugljika a radikali cikloalkil sadrže 3 do 10 atoma ugljika, optički izomer takvog spoja ili jednu od njegovih farmaceutski prihvatljivih soli.

2. Struktura prema zahtjevu 1, karakterizirana time, što je u spoju prema formuli (I) Het izabran između benzimidazola, benzoksazola, benzotiazola, benzotiofena, cinolina, tiofena, kinazolina, kinoksalina, kinolina, pirazola, pirola, piridina, imidazola, indola, izokinolina, pirimidina, tiazola, tiadiazola, piperidina, piperazina, pirolidina, triazola, furana, tetrahidroizokinolina, tetrahidrokinolina, s time da su ti heterocikli eventualno supstituirani jednim ili više alkila, alkoksija, vinila, halogena, alkoksikarbonila, oksa, hidroksija, OCF₃ ili CF₃.

3. Farmaceutska struktura koja sadrži kao aktivnu tvar najmanje jedan spoj formule (I) prema zahtjevu 1, karakterizirana time, što

R₁ predstavlja radikal -N(R₅)-Y-R₆,

Y je SO₂

R₂ predstavlja bilo fenil nesupstituiran ili supstituiran jednim ili više halogena, alkila, alkoksija, trifluorometila, trifluorometoksija, cijana, -CONR₇R₈, hidroksialkila ili -alk-NR₇R₈; ili heteroaromatski spoj izabran između cikličkih spojeva piridil, pirimidinil, tiazolil i tienil, s time da ti heteroaromatski spojevi mogu biti ne supstituirani ili supstituirani jednim ili više halogena, alkila, alkoksija, hidroksija, trifluorometila, trifluorometoksija, -CONR₇R₈, -alk-NR₉R₁₀, alkilsulfanila, alkilsulfinila, alkilsulfonil ili hidroksialkila,

R₃ predstavlja bilo fenil ne supstituiran ili supstituiran jednim ili više halogena, alkila, alkoksija, trifluorometila, trifluorometoksia, cijana, -CONR₇R₈, hidroksialkila ili -alk-NR₇-R₈; ili heteroaromatski spoj izabran između cikličkih spojeva kao što su piridil, pirimidinil, tiazalil i tienil, s time da ti heteroaromatski spojevi mogu biti ne supstituirani ili supstituirani halogenom, alkilom, alkoksijem, hidroksijem, trifluorometilom,

trifluorometoksijem, $-\text{CONR}_7\text{R}_8$, $-\text{alk-NR}_9\text{R}_{10}$, alkilsulfanilom, alkilsulfilom, alkilsulfonilom ili hidroksialkilom,

R_5 predstavlja atom vodika ili alkil,

R_6 predstavlja radikal naftil, fenilalkil, Het ili fenil eventualno supstituiran jednim ili više halogena, alkila, alkoksija, cijana, $-\text{CO-alk}$, COOalk , $-\text{CONR}_{12}\text{R}_{13}$, $-\text{alk-NR}_{14}\text{R}_{15}$, $-\text{NR}_{14}\text{R}_{15}$, hidroksija, hidroksialkila, Het, OCF_3 , CF_3 , $-\text{NH-CO-alk}$, SO_2NH_2 , $-\text{NH-COOalk}$, ili pak dioksimetilenom na 2 susjedna atoma ugljika,

R_7 i R_8 istovjetni ili različiti, predstavljaju atom vodika ili radikal alkil ili pak R_7 i R_8 čine zajedno s atomom dušika na koji su vezani zasićeni mono ili biciklički heterocikl koji ima 3 do 10 karika i eventualno sadrži jedan drugi heteroatom izabran između kisika, sumpora i dušika i koji je eventualno supstituiran jednim ili više alkila,

R_9 i R_{10} istovjetni ili različiti predstavljaju atom vodika ili radikal alkil, cikloalkil, alkilcikloalkil ili hidroksialkil ili pak R_9 i R_{10} čine zajedno s atomom dušika na koji su vezani zasićeni ili ne zasićeni mono ili biciklički heterocikl koji ima 3 do 10 karika i eventualno sadrži jedan drugi heteroatom izabran između kisika, sumpora i dušika i koji je eventualno supstituiran jednim ili više alkila, oksa, ili $-\text{CO-NH}_2$,

R_{12} i R_{13} istovjetni ili različiti, predstavljaju atom vodika ili radikal alkil ili pak R_{12} i R_{13} čine zajedno s atomom dušika na koji su vezani jedan zasićeni mono ili biciklički heterocikl koji ima 3 do 10 karika i eventualno sadrži jedan drugi heteroatom izabran između kisika, sumpora i dušika i koji je eventualno supstituiran jednim ili više radikala alkil,

R_{14} i R_{15} istovjetni ili različiti, predstavljaju atom vodika ili radikal alkil, cikloalkil, alkilcikloalkil ili hidroksialkil ili pak R_{14} i R_{15} čine zajedno s atomom dušika na koji su vezani jedan zasićeni ili nezasićeni mono ili biciklički heterocikl koji ima 3 do 10 karika i eventualno sadrži jedan drugi heteroatom izabran između kisika, sumpora i dušika i koji je eventualno supstituiran jednim ili više alkila, oksa, hidroksialkila ili $-\text{CO-NH}_2$,

Het predstavlja jedan nezasićeni ili zasićeni mono ili biciklički heterocikl, koji ima 3 do 10 karika i sadrži jedan ili više heteroatoma izabranih između kisika, sumpora i dušika eventualno supstituiranog jednim ili više alkila, alkoksija, vinila, halogena, alkoksikarbonila, oksa, hidroksija, s time da su ti dušični heterocikli eventualno u svom N-oksidnom obliku i, prvenstveno, Het predstavlja heterocikl izabran između slijedećih heterocikla kao što su: benzimidazol, benzoksazol, benzotiazol, benzotiofen, tiofen, kinazolin, kinoksalin, kinolin, pirol, pitidin, imidazol, indol, izokinolin, pirimidin, tiazol, tiadiazol, furan, tetrahidroizokinolin i tetrahidrokinolin, s time da su ti heterocikli eventualno supstituirani jednim ili više alkila, alkoksija, vinila, halogena, oksa, hidroksija, OCF_3 ; ili CF_3 ,

optički izomer jednog takvog spoja ili njegove farmaceutske prihvatljive soli.

4. Farmaceutska struktura koja sadrži kao aktivnu tvar najmanje jedan spoj formule (I) prema zahtjevu 1, karakterizirana time, što

R_2 predstavlja radikal $\text{N}(\text{R}_5)\text{-Y-R}_6$,

Y je SO_2 ,

R_2 predstavlja bilo fenil ne supstituiran ili supstituiran jednim ili više halogena, alkila, alkoksija, trifluorometila, trifluorometoksija ili hidroksialkila; ili heteroaromatski spoj izabran između cikličkih spojeva kao što su piridil i pirimidil, s time da ti heteroaromatski spojevi mogu biti ne supstituirani ili supstituirani jednim ili više halogena, alkila, alkoksija, hidroksija, trifluorometila ili trifluorometoksija,

R_3 predstavlja bilo fenil ne supstituiran ili supstituiran jednim ili više halogena alkila, alkoksija, trifluorometila, trifluorometoksija, hidroksialkila; ili heteroaromatski spoj izabran između cikličkih spojeva kao što su piridil ili pirimidil, s time da ti heteroatomi mogu biti ne supstituirani ili supstituirani halogenom, alkilom, alkoksijem, hidroksijem, trifluorometilom ili trifluorometoksijem,

R_5 predstavlja atom vodika ili alkil,

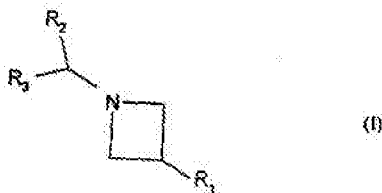
R_6 predstavlja radikal naftil, fenilalkil, Het ili fenil eventualno supstituiran jednim ili više halogena, alkila, alkoksija, $-\text{NR}_{14}\text{R}_{15}$, hidroksija, hidroksialkila, OCF_3 , CF_3 ili $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, ili pak dioksimetilenom na 2 susjedna atoma ugljika,

R_{14} i R_{15} istovjetni ili različiti predstavljaju atom vodika ili radikal alkil, cikloalkil, alkilcikloalkil ili hidroksialkil ili pak R_{14} i R_{15} čine zajedno s atomom dušika na koji su vezani jedan mono ili biciklički zasićeni ili nezasićeni heterocikl koji ima 3 do 10 karika i eventualno sadrži jedan drugi heteroatom izabran između kisika, sumpora i dušika i koji je eventualno supstituiran jednim ili više radikala alkil, okso, hidroksialkil ili $-\text{CO-NH}_2$,

Het predstavlja jedan mono ili biciklički nezasićeni ili zasićeni heterocikl koji ima 3 do 10 karika i sadrži jedan ili više heteroatoma izabranih između kisika, sumpora i dušika eventualno supstituiranog jednim ili više alkila, alkoksija, vinila, halogena, alkoksikarbonila, okso hidroksija, s time da su dušični heterocikli eventualno u svojem N-oksidnom obliku i, prvenstveno, Het predstavlja jedan heterocikl izabran između slijedećih heterocikla, kao što su: benzimidazol, benzoksazol, benzotiazol, benzotiofen, tiofen, kinolin, pirol, piridin, pirimidin, tiazol, tiadiazol, furan, tetrahidroizokinolin, tetrahidrokinolin, s time da su ti heterocikli eventualno supstituirani jednim ili više alkila, alkoksija, vinila, halogena, okso, hidroksija, OCF_3 ili CF_3 ,

optički izomer jedne takve skupine ili njegove farmaceutske prihvatljive soli.

5. Spojevi formule :



karakterizirani time, što

R₁ predstavlja radikal -NHCOR₄ ili -N(R₅)-Y-R₆;

Y je CO ili SO₂,

R₂ i R₃ istovjetni ili različiti, predstavljaju bito jedan aromatski spoj izabran između fenila, naftila, i indenila, s time da su ti aromatski spojevi ne supstituirani ili supstituirani jednim ili više halogena, alkila, alkoksija, formila, hidroksija, trifluorometila, trifluorometoksija, -CO-alk, cijano, -COOH, -COOalk, CONR₇R₈, -CO-NH-NR₉R₁₀, alkilsulfanila, alkilsulfonila, alkilsulfonila, alkilsulfanilalkila, alkilsulfenilalkila, alkilasulfonilalkila, hidroksialkila ili -alk-NR₇R₈; ili jedan heteroatom izabran između cikličkih spojeva kao što su benzofuril, benzotiazol, benzotienil, benzoksazolil, kromanil, 2,3-dihidrobenzofuril, 2,3-dihidrobenzotienil, pirimidinil, furil, imidazolil, izokromanil, izokinolil, pirolil, piridil, kinolil, 1,2,3,4-tetrahidroizokinolil, tiazolil i tienil, s time da ti heteroaromatski spojevi mogu biti nesupstituirani ili supstituirani halogenom, alkilom, alkoksijem, hidroksijem, trifluorometilom, trifluorometoksijem, cijanom, -COOH, -COOalk, -CO-NH-NR₉R₁₀, -CONR₇R₈, alk-NR₉R₁₀, alkilsulfanilom, alkilsulfinilom, alkilsulfonilom, alkilsulfanilalkilom, alkilsulfinilalkilom, alkilsulfonilalkilom ili hidroksialkilom,

R₄ predstavlja radikal -alk-SO₂-R₁₁, -alk-SO₂-CH=CH-R₁₁, Het supstituiran sa-SO₂-R₁₁ ili fenil supstituiran sa-SO₂-R₁₁ ili alk-SO₂-R₁₁,

R₅ predstavlja atom vodika ili radikal alkil,

R₆ predstavlja radikal fenilalkil, Het ili Ar,

R₇ i R₈ istovjetni ili različiti, predstavljaju atom vodika ili radikal alkil ili pak R₇ i R₈ čine zajedno s atomom dušika na koji su vezani mono ili biciklički zasićeni heterocikl koji ima 3 do 10 karika i eventualno sadrži jedan drugi heteroatom izabran između kisika, sumpora i dušika i koji je eventualno supstituiran jednim ili više alkila,

R₉ i R₁₀ istovjetni ili različiti predstavljaju atom vodika ili radikal alkil, -COOalk, cikloalkil, alkilcikloalkil, -alk-O-alk ili hidroksialkil ili pak R₉ i R₁₀ čine zajedno s atomom dušika na koji su vezani jedan mono ili biciklički zasićeni ili nezasićeni heterocikl koji ima 3 do 10 karika i eventualno sadrži jedan drugi heteroatom izabran između kisika, sumpora i dušika i koji je eventualno supstituiran s jednim ili više alkila, -COalk, -COOalk, -CO-NHalk, -CS-NHalk, okso, hidroksialkil, alk-O-alk ili -CO-NH₂,

R₁₁ predstavlja radikal alkil, Ar ili Het,

Ar predstavlja radikal fenil, naftil ili indenil, s time da su ti radikali eventualno supstituirani jednim ili više halogena, alkila, alkoksija, cijana, -CO-alk, COOH, COOalk, -CONR₁₂R₁₃, -CO-NH-NR₁₂R₁₃, alkilsulfanil, alkilsulfonil, alkilsulfonil, -alk-NR₁₄R₁₅, -NR₁₄R₁₅, alkiltioalkil, formil, hidroksi, hidroksialkil, Het, -O-alk-NH-cikloalkil, OCF₃, CF₃, -NH-COalk, -SO₂NH₂, -NH-COCH₃, -NH-COOalk, Het ili pak dioksimetilenom na 2 susjedna atoma ugljika,

Het predstavlja jedan mono ili biciklički nezasićeni ili zasićeni heterocikl, koji ima 3 do 10 karika i sadrži jedan ili više heteroatoma izabranih između kisika, sumpora i dušika eventualno supstituiranog jednim ili više alkila, alkoksija, vinila, halogena, alkoksikarbonila, okso, hidroksija, OCF₃ ili CF₂, s time da su dušični heterocikli eventualno u svom N-oksidnom obliku,

R₁₂ i R₁₃ istovjetni ili različiti, predstavljaju atom vodika ili radikal alkil ili pak R₁₂ i R₁₃ čine zajedno s atomom dušika na koji su vezani jedan mono ili biciklički zasićeni heterocikl koji ima 3 do 10 karika i eventualno sadrži jedan drugi heteroatom izabran između kisika, sumpora i dušika i koji je eventualno supstituiran jednim ili više radikala alkil,

R₁₄ i R₁₅ istovjetni ili različiti, predstavljaju atom vodika ili radikal alkil, -COOalk, cikloalkil, alkilcikloalkil, -alk-O-alk, hidroksialkil ili pak R₁₄ i R₁₅ čine zajedno s atomom dušika na koji su vezani jedan mono ili biciklički zasićeni ili nezasićeni heterocikl koji ima 3 do 10 karika i eventualno sadrži jedan drugi heteroatom izabran između kisika, sumpora i dušika i koji je eventualno supstituiran jednim ili više radikala alkil, -COalk, -COOalk, -CO-NHalk, -CS-NHalk, okso, hidroksialkil, -alk-O-alk, -CO-NH₂, alk predstavlja radikal alkil ili alkilen,

radikali i porcije alkil i alkilen i radikali i porcije alkoksi su u ravnom ili razgranatom lancu i sadrže 1 da 6 atoma ugljika, a radikali cikloalkil sadrže 3 do 10 atoma ugljika,

njihove optičke izomere i njihove farmaceutske prihvatljive soli,

osim spoja za koji R₂ i R₃ predstavljaju radikale fenil, R₁ predstavlja radikal -N(R₅)-Y-R₆, Y je SO₂, R₅ predstavlja radikal metil a R₆ predstavlja radikal fenil.

6. Spojevi formule (I) prema zahtjevu 5, karakterizirani time, što je Het izabran između benzimidazola, benzoksazola, benzotiazola, benzotiofena, cinolina, tiofena, kinazolina, kinoksalina, kinolina, pirazola, pirola, piridina, imidazola, indola, izokinolina, pirimidina, tiazola, tiadiazola, piperidina, piperazina, pirolidina, triazola, turana, tetrahidroizokinolina, tetrahidrokinolina, s time da su ti heterocikli eventualno supstituirani jednim ili više

alkila, alkoksija, vinila, halogena, alkoksikarbonila, oksa, hidroksija, OCF₃ ili CF₃ za koji R₂ i R₃ predstavljaju radikale fenil, R₁ predstavlja radikal –N(R₅)-Y-R₆, Y je SO₂, R₅ predstavlja radikal metil a R₆ predstavlja radikal fenil.

7. Spojevi formule (I) prema zahtjevu 5, karakterizirani time, što

R₁ predstavlja radikal -N(R₅)-Y-R₆, Y je SO₂,

R₂ predstavlja bilo fenil ne supstituiran ili supstituiran jednim ili više halogena, alkila, alkoksija, trifluorometila, trifluorometoksija, cijana, -CONR₇R₈, hidroksialkila ili -alk-NR₇R₈; ili jedan heteroaromatski spoj izabran između cikličkih spojeva kao što su piridil, pirimidinil, tiazolil i tienil, s time da ti heteroaromatski spojevi mogu biti ne supstituirani ili supstituirani halogenom, alkilom, alkoksijem, hidroksijem, trifluorometilom, trifluorometoksijem, -CONR₇R₈, -alk-NR₉R₁₀, alkilsulfanilom, alkilsulfinilom, alkilsulfonilom ili hidroksialkilom,

R₃ predstavlja bilo fenil ne supstituiran ili supstituiran jednim ili više halogena, alkila, alkoksija, trifluorometila, trifluorometoksija, cijana, -CONR₇R₈, hidroksi alkila ili -alk-NR₇R₈; ili jedan heteroaromatski spoj izabran između cikličkih spojeva kao što su piridil, pirimidinil, tiazolil i tienil, s time da ti heteroaromatski spojevi mogu biti ne supstituirani ili supstituirani halogenom, alkilom, alkoksijem, hidroksijem, trifluorometilom, trifluorometoksijem, CONR₇R₈, -alk-NR₉R₁₀, alkilsulfanilom, alkilsulfinilom, alkilsulfonilom ili hidroksialkilom,

R₅ predstavlja atom vodika ili alkila,

R₆ predstavlja radikal naftil, fenilalkil, Het ili fenil eventualno supstituiran jednim ili više halogena, alkila, alkoksija, cijana, -CO-alk, COOalk, -CONR₁₂R₁₃, -alk-NR₁₄R₁₅, -NR₁₄R₁₅, -NR₁₄R₁₅, hidroksija, hidroksialkila, Hcta, OCF₃, CF₃, -NH-CO-alk, -SO₂NH₂, -SO₂NH₂, -NH-COOalk, ili pak dioksimetilnom na 2 susjedna atoma ugljika,

R₇ i R₈ istovjetni ili različiti, predstavljaju atom vodika ili radikal alkil ili pak R₇ i R₈ čine zajedno s atomom dušika na koji su vezani jedan mono ili biciklički zasićeni heterocikl koji ima 3 do 10 karika i eventualno sadrži jedan drugi heteroatom izabran između kisika, sumpora i dušika i koji je eventualno supstituiran jednim ili više alkila,

R₉ i R₁₀ istovjetni ili različiti, predstavljaju atom vodika ili radikal alkil, cikloalkil, alkilcikloalkil ili hidroksialkil ili pak R₉ i R₁₀ čine zajedno s atomom dušika na koji su vezani jedan mono ili biciklički zasićeni ili nezasićeni heterocikl koji ima 3 do 10 karika i eventualno sadrži jedan drugi heteroatom izabran između kisika, sumpora i dušika i koji je eventualno supstituiran jednim ili više alkila, okso ili -CO-NH₂,

R₁₂ i R₁₃ istovjetni ili različiti, predstavljaju atom vodika ili radikal alkil ili pak R₁₂ i R₁₃ čine zajedno s atomom dušika na koji su vezani jedan mono ili biciklički zasićeni heterocikl koji ima 3 do 10 karika i eventualno sadrži jedan drugi heteroatom izabran između kisika, sumpora i dušika koji je eventualno supstituiran jednim ili više radikala alkil,

R₁₄ i R₁₅ istovjetni ili različiti, predstavljaju atom vodika ili radikal alkil, cikloalkil, alkilcikloalkil ili hidroksialkil ili pak R₁₄ i R₁₅ čine zajedno s atomom dušika na koji su vezani jedan mono ili biciklički, zasićeni ili nezasićeni heterocikl koji ima 3 do 10 karika i eventualno sadrži jedan drugi heteroatom izabran između kisika, sumpora i dušika i koji je eventualno supstituiran jednim ili više alkila, okso, hidroksialkila ili -CO-NH₂,

Het predstavlja jedan mono ili biciklički nezasićeni ili zasićeni heterocikl koji ima 3 do 10 karika i sadrži jedan ili više heteroatoma izabranih između kisika, sumpora i dušika eventualno supstituiranog jednim ili više alkila, alkoksija, vinila, halogena, alkoksikarbonila, okso, hidroksija, s time da su dušični heterocikli eventualno u svojem N-oksidnom obliku i, prvenstveno, Het predstavlja jedan heterocikl izabran između sljedećih heterocikla, a to su: benzimidazol, benzoksazol, benzotiazol, benzotiofen, tiofen, kinazolin, kinoksalin, kinolin, pirol, piridin, imidazol, indol, izokinolin, pirimidin, tiazol, tiadiazol, furan, tetrahydroizokinolin i tetrahydrokinolin, s time da su ti heterocikli eventualno supstituirani jednim ili više alkila, alkoksija, vinila, halogena, okso, hidroksija, OCF₃, ili CF₃,

njihove optičke izomere i njihove farmaceutske prihvatljive soli,

osim spoja za koji R₂ i R₃ predstavljaju radikale fenil, R₁ predstavlja radikal -N(R₅)-Y-R₆, Y je SO₂, R₅ predstavlja radikal metil a R₆ predstavlja radikal fenil.

8. Spojevi formule (I) prema zahtjevu 5, karakterizirani time, što

R₁ predstavlja radikal -N(R₅)-Y-R₆,

Y je SO₂,

R₂ predstavlja bilo fenil nesupstituiran ili supstituiran jednim ili više halogena, alkila, alkoksija, trifluorometila, trifluorometoksija ili hidroksialkila; ili jedan heteroaromatski spoj izabran između cikličkih spojeva kao što su piridil i pirimidil, s time da ovi heteroaromatski spojevi mogu biti ne supstituirani ili supstituirani halogenom alkilom, alkoksijem, hidroksijem, trifluorometilom ili trifluorometoksijem,

R₃ predstavlja bilo fenil ne supstituiran ili supstituiran jednim ili više halogena, alkila, alkoksija, trifluorometila, trifluorometoksija, hidroksialkila; ili jedan heteroaromatski spoj izabran između cikličkih spojeva kao što su piridil i pirimidil, s time da ovi heteroaromatski spojevi mogu biti ne supstituirani ili supstituirani halogenom, alkilom, alkoksijem, hidroksijem, trifluorometilom ili trifluorometoksijem,

R₅ predstavlja atom vodika ili alkil,

R₄ predstavlja radikal naftil, fenilalkil, Het ili fenil eventualno supstituiran, jednim ili više halogena, alkila, alkoksija, -NR₁₄R₁₅, hidroksija, hidroksialkila, OCF₃, CF₂ ili -SO₂NH₂, ili pak dioksimetilenom na 2 susjedna atoma ugljika.

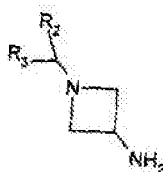
R₁₄ i R₁₅ istovjetni ili različiti predstavljaju atom vodika ili radikal alkil, cikloalkil, alkilecikloalkil ili hidroksialkil ili pak R₁₄ i R₁₅ čine zajedno s atomom dušika na koji su vezani jedan mono ili biciklički zasićeni ili nezasićeni heterocikl koji ima 3 do 10 karika i eventualno sadrži jedan drugi heteroatom izabran između kisika, sumpora i dušika i koji je eventualno supstituiran jednim ili više radikala alkil, okso, hidroksialkil ili -CO-NH₂

Het predstavlja jedan mono ili biciklički, nezasićeni ili zasićeni heterocikl, koji ima 3 do 10 karika i sadrži jedan ili više heteroatoma izabranih između kisika, sumpora i dušika eventualno supstituiranog jednim ili više alkila, alkoksija, vinila, halogena, alkoksikarbonila, oksa, hidroksija, s time da su dušični heterocikli eventualno u svom N-oksidnom obliku i, prvenstveno, Het predstavlja jedan heterocikl izabran između sljedećih heterocikla, to jest: benzimidazol, benzoksazol, benzotiazol, benzotiofen, tiofen, kinolin, pirol, piridin, pirimidin, tiazol, tiadiazol, furan, tetrahidroizokinolin, tetrahidrokinolin, s time da su ti heterocikli eventualno supstituirani jednim ili više alkila, alkoksija, vinila, halogena, oksa, hidroksija, OCF₃ ili CF₃,

njihove optičke izomere i njihove farmaceutski prihvatljive soli.

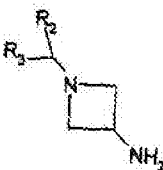
osim spoja za koji R₂ i R₃ predstavljaju radikale fenil, R₁ predstavlja radikal N(R₅)-Y-R₆, Y je SO₂, R₅ predstavlja radikal metil a R₆ predstavlja radikal fenil.

9. Postupak pripremanja spojeva formule (I) prema zahtjevu 5, za koje R₁ predstavlja radikal -NHCOR₄, karakteriziran time, što se aktivira kiselina R₄COOH za koju R₄ ima isto značenje kao u zahtjevu 5, s derivatom formule:



u kojoj R₂ i R₃ imaju isto značenje kao u zahtjevu 5, izolira se spoj i eventualno transformira u farmaceutski prihvatljivu sol.

10. Postupak pripremanja spojeva formule (I) prema zahtjevu 5, za koje R₁ predstavlja radikal -N(R₅)-Y-R₆ karakteriziran time, što se aktivira derivat formule:



u kojoj R₂ i R₃ imaju ista značenja kao u zahtjevu 5, s derivatom Hal-Y-R₆ za koji Y i R₆ imaju ista značenja kao u zahtjevu 5 a Hal predstavlja atom halogena, popraćen eventualno derivatom Hal-alk, Hal predstavlja atom halogena a alk predstavlja radikal alkil (1-6 C u ravnom ili razgranatom lancu) za dobivanje spojeva za koje R₅ je alkil, izolira se spoj i eventualno transformira u farmaceutski prihvatljivu sol.

11. Postupak pripremanja spojeva formule (I) prema zahtjevu 5, karakteriziran time, što se aktivira derivatom R₂-CHBr-R₃ za koji R₂ i R₃ imaju isto značenje kao u zahtjevu 5, s derivatom formule:

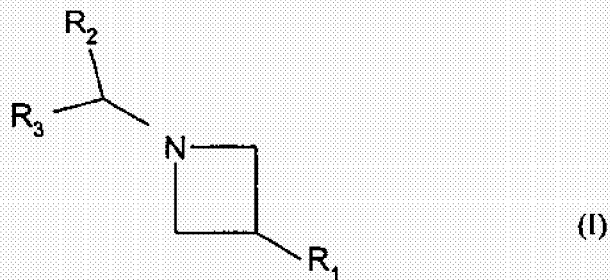


u kojoj R₁ ima ista značenja kao u zahtjevu 5, izolira se spoj i transformira u farmaceutski prihvatljivu sol.

12. Postupak pripremanja spojeva formule (I) prema zahtjevu 5 za koje R₁ predstavlja radikal -N(R₅)-Y-R₆ u kojoj R₅ predstavlja radikal fenil supstituiran hidroksijem karakteriziran time, što se hidrolizira odgovarajući spoj formule (I) za koji R₁ predstavlja radikal -N(R₅)-Y-R₆ u kojem R₅ je radikal fenil supstituiran alkoksijem, izolira se spoj i eventualno transformira u farmaceutski prihvatljivu sol.
13. Postupak pripremanja spojeva formule (I) prema zahtjevu 5 za koje R₁ predstavlja radikal -N(R₅)-Y-R₆ u kojem R₅ je radikal fenil supstituiran hidroksialkilom (IC), karakteriziran time, što se djeluje diisbutilaluminijevim hidridom na odgovarajući spoj formule (I) za koji R₁ predstavlja radikal -N(R₅)-Y-R₆, u kojem R₆ je radikal fenil supstituiran alkoksikarbonilom, izolira spoj i transformira eventualno u farmaceutski prihvatljivu sol.
14. Postupak pripremanja spojeva formule (I) prema zahtjevu 5, za koje R₁ predstavlja radikal -N(R₅)-Y-R₆ u kojem R₆ je radikal fenil supstituiran pirolidinilom-I, karakteriziran time, što se djeluje pirolidinilom s odgovarajućim spojem formule (I) za koji R₁ predstavlja radikal N(R₅)-Y-R₆ u kojem R₆ je radikal fenil supstituiran fluorom, izolira spoj i transformira eventualno u farmaceutski prihvatljivu sol.

SAŽETAK

Ovaj izum se odnosi na farmaceutske strukture koje sadrže kao aktivni sastojak spoj formule:



- 5 u kojoj R, predstavlja radikal -NHCOR₄ ili -N(R₅)-Y-R₆, Y je CO ili SO₂, R₄ predstavlja radikal -alk-SO₂-R₁ i, -alk-SO₂-CH=CH-R₁₁ i, Het supstituiran s -SO₂-R₁₁ ili fenil supstituiran sa -SO₂R₁₁ ili -alk-SO₂-R₁₁, R₅ predstavlja atom vodika ili radikal alki), R₆ predstavlja radikal fenilalkil, Het ili Ar, nove derivate formule (I) i njihovo pripremanje.