



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(10) Identifikator
dokumenta:

HR P20030326 A2

HR P20030326 A2

(12) PRIJAVA PATENTA

(51) Int. Cl.⁷: C 07 C 309/65
C 07 C 311/08
C 07 C 311/09
A 61 K 31/18
A 61 K 31/255
A 61 P 25/28

(21) Broj prijave u HR: P20030326A
(22) Datum podnošenja prijave patenta u HR: 25.04.2003.
(43) Datum objave prijave patenta u HR: 28.02.2005.
(86) Broj međunarodne prijave: PCT/EP01/10564
Datum podnošenja međunarodne prijave 13.09.2001.
(87) Broj međunarodne objave: WO 02/26702
Datum međunarodne objave 04.04.2002.

(31) Broj prve prijave: 100 47 486.1 (32) Datum podnošenja prve prijave: 26.09.2000. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: DE

(71) Podnositelj prijave:

(72) Izumitelji:

Bayer Aktiengesellschaft, 51368 Leverkusen, DE
Markus Heil, Am Weissen Stein 43a, 42799 Leichlingen, DE
Heinrich Meier, Claudiusweg 3, 42115 Wuppertal, DE
Paul Naab, Amalienstrasse 9, 42287 Wuppertal, DE
Arnd Voerste, Salierring 33, 50677 Köln, DE
Jean-Marie-Viktor De Vry, Adelenhof 36, 51503 Rösrath, DE
Dirk Denzer, Sternstrasse 35, 42719 Solingen, DE
Frank Mauler, Stargarder Strasse 8, 51491 Overath, DE
Klemens Lustig, Falkenberg 159, 42115 Wuppertal, DE
Jan-Bernd Lenfers, Niederradenberg 22, 42327 Wuppertal, DE
CPZ - CENTAR ZA PATENTE d.d., ZAGREB, HR

(74) Punomoćnik:

(54) Naziv izuma: FENOKSIFENILNI ALKANSULFONATI

(57) Sažetak: Izum se odnosi na nove fenoksifenilne alkansulfonate, postupke njihove priprave, njihovu uporabu u svrhu proizvodnje lijeka za obradbu i/ili profilaksu bolesti, posebice za obradbu bolnih stanja i neurodegenerativnih poremećaja.

HR P20030326 A2

OPIS IZUMA

Izum se odnosi na nove fenoksifenilne alkansulfonate, postupke za njihovu pripremu, njihovu uporabu u proizvodnji medikamenata za obradu i/ili profilaksu bolesti, posebice za obradu bolnih stanja i neurodegenerativnih poremećaja.

Među sastojcima konoplje (*Canabis sativa*), onaj najveće farmakološke važnosti je Δ^9 -tetrahidrokanabinol (Δ^9 -THC) koji je uzročnik osnovnih učinaka kanabisa na središnji živčani sustav (CNS) čovjeka. Potencijalne povijesne i suvremene terapijske primjene proizvoda kanabisa uključuju, inter alia, analgeziju, emeziju, anoreksiju, glaukom i poremećaje kretanja.

Do danas su identificirane dvije podvrste kanabinoidnih receptora i jedna spojena inačica. Receptori CB1 i CB2 imaju sedam transmembranskih područja i pripadaju porodici G proteinski sparenih receptora. CB1 receptor i spojena inačica CB1a uglavnom su smješteni u središnjem živčanom sustavu. CB2 receptor pronađen je uglavnom u perifernom tkivu, posebice u leukocitima, slezeni i makrofagima.

Do danas je otkriveno nekoliko razreda struktura za agoniste kanabinoidnih receptora: klasični kanabinoidi kao što je, primjerice, Δ^9 -THC, neklasični kanabinoidi kao što su, primjerice, aminoalkilindoli, te eikozanoidi. Ovi posljednji uključuju endogeni CB1 receptorni agonist anandamid.

WO-A-98/37061, WO-A-00/10967 i WO-A-00/10968 opisuju neke ariloksifenilne alkansulfonate kao agoniste kanabinoidnih receptora za obradu neurodegenerativnih poremećaja.

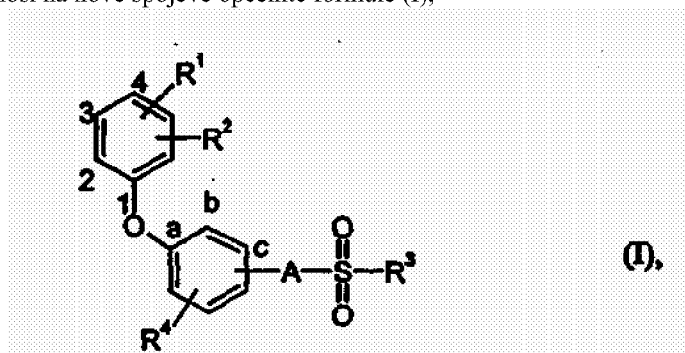
US-A-3,462,473, *Biochem. Pharmacol.* **1972**, 21, 1127-1134, *Fed. Proc. Fed. Amer. Soc. Exp. Biol.* 1971, 30, 841-847, te *J. Pharm. Sci.* **1973**, 62, 1780-1784 opisuju neke p-fenoksifenilne alkansulfonate i njihov hipokolesterolemički ili hipolipidemički učinak.

Osim toga, poznati su određeni fenoksifenilni alkansulfonati i njihova uporaba kao herbicida (1), antimikrobnih agenasa (2), lubrikanata (3), senzitivizatora za toplinski osjetljiv papir (4), te sintetičkih intermedijara (5): (1) EP-A-0 023 725; US-A-3,929,903; US-A-4,415,354; *Chem. Abstr.* **1979**, 91, 175034 (JP-A-54066631); *Chem. Abstr.* 1981, 94, 156552 (JP-A-55154953); *Chem. Abstr.* **1981**, 95, 168773 (JP-A-56046859); *Chem. Abstr.* **1981**, 95, 168789 (JP-A-56079665); *Chem. Abstr.* **1989**, 111, 2678 (JP-A-63104903); (2) DE-A-14 93 776; DE-A-21 31 754; US-A-3,629,477; US-A-3,772,445; US-A-3,850,972; CH-B-450 347; CH-B-459 656; *Chem. Abstr.* **1975**, 83, 72725 (JP-B-50003375); (3) US-A-3,346,612; (4) US-A-4,837,197; (5) *Chem. Abstr.* **1997**, 127, 26629 (JP-A-09087210; *Tetrahedr.* **1990**, 46, 4161-4164, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 39, 435-436.

Cilj sadašnjeg izuma bilo je pronalaženje agonista kanabinoidnih receptora s poboljšanim učinkom.

Taj cilj postiže se novim spojevima prema izumu.

Sadašnji se izum stoga odnosi na nove spojeve općenite formule (I),



gdje

R^1 predstavlja vodik, C_1 - C_4 alkil, halogen, trifluorometil, trifluorometoksi, cijano ili nitro,

R^2 predstavlja vodik, trifluorometil, trifluorometoksi, cijano ili nitro,

R^3 predstavlja C_4 - C_7 -alkil koji može biti supstituiran jednostruko ili višestruko fluorom ili klorom,

R^4 predstavlja vodik ili halogen, te A predstavlja kisik ili NH.

Spojevi prema izumu mogu postojati u stereoizomernim oblicima koji se ili međusobno odnose kao predmet i njegova slika u ogledalu (enantiomeri) ili se ne odnose kao predmet i njegova slika u ogledalu (diastereomeri). Izum se odnosi na enantiomere ili diastereomere ili smjese istih. Te smjese enantiomera ili diastereomera mogu se razdvojiti u stereoizomerno jednolike komponente na već poznati način.

Spojevi prema izumu mogu također biti i u obliku svojih soli. Ovo se općenito može odnositi na soli s organskim ili s anorganskim bazama ili kiselinama.

- 5 Za potrebe sadašnjeg izuma u prednosti su fiziološki prihvatljive soli. Fiziološki prihvatljive soli spojeva prema izumu mogu biti soli tvari prema izumu s mineralnim kiselinama, karboksilnim kiselinama ili sulfonskim kiselinama. Ponajbolji primjeri su soli klorovodične kiseline, bromovodične kiseline, sumporne kiseline, fosforne kiseline, metansulfonske kiseline, etansulfonske kiseline, toluensulfonske kiseline, benzensulfonske kiseline, naftalen-
- 10 disulfonske kiseline, octene kiseline, propionske kiseline, mliječne kiseline, vinske kiseline, limunske kiseline, fumarne kiseline, maleinske kiseline ili benzojeve kiseline.

Fiziološki prihvatljive mogu biti i metalne ili amonijeve soli spojeva prema izumu. Ponajbolji primjeri su natrijeve, kalijeve, magnezijeve ili kalcijeve soli te amonijeve soli dobivene iz amonijaka ili organskih amina kao što su, primjerice, etilamin, di- i trietilamin, di- i trietanolamin, dicikloheksilamin, dimetilamino-etanol, arginin, lizin,

15 etilendiamm ili 2-feniletilamin.

Sadašnji izum uključuje i spojeve amonijaka koji se mogu pripremiti alkilacijom slobodnih amina.

Za potrebe sadašnjeg izuma supstituenti uglavnom imaju sljedeće značenje:

20 C₁-C₄-alkil predstavlja za potrebe sadašnjeg izuma ravnolančani ili razgranati alkilni radikal sa 1 do 4 ugljikova atoma. Primjeri koji se mogu spomenuti su: metil, etil, n-propil, izopropil, n-butil, i-butil, s-butil i t-butil.

C₄-C₇-alkil predstavlja za potrebe sadašnjeg izuma ravnolančani ili razgranati alkilni radikal sa 4 do 7 ugljikovih atoma. Primjeri koji se mogu spomenuti su: n-butil, i-butil, s-butil, t-butil, i-pentil, n-pentil, heksil ili heptil. U prednosti su n-butil, n-pentil i n-heksil.

25

Halogen uključuje za potrebe sadašnjeg izuma fluor, klor, brom i jod. Najbolji su fluor ili klor.

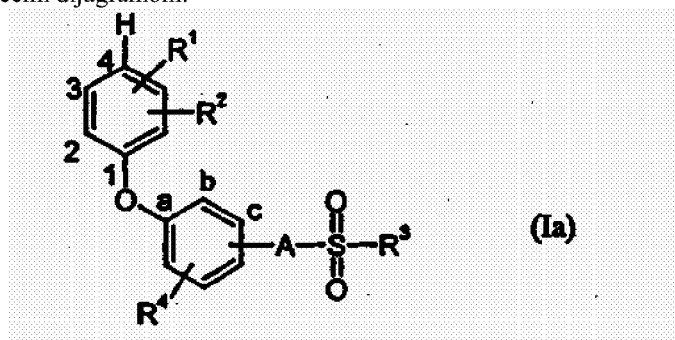
- 30 U prednosti su spojevi općenite formule (I) gdje
 R^1 predstavlja vodik, fluor, klor, metil, trifluorometil, trifluorometoksi, cijano ili nitro,
 R^2 predstavlja fluor, trifluorometil, trifluorometoksi, cijano ili nitro,
 R^3 predstavlja n-butil, n-pentil, 4,4,4-trifluorbut-1-il ili 5,5,5-trifluorpent-1-il,
 R^4 predstavlja vodik, a
 35 A predstavlja kisik.

Posebice su u prednosti spojevi općenite formule (I)

gdje

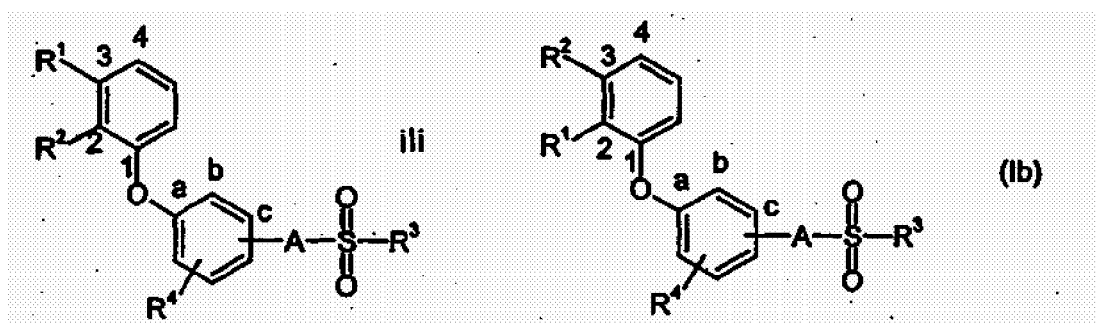
40 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 i A imaju gore navedeno značenje, a na položaju 4 fenilnog prstena supstituiranog s R^1 i R^2 nalazi se atom vodika.

To se može prikazati sljedećim dijagramom:



- 45 Sasvim posebice su u prednosti spojevi općenite formule (I) gdje
 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 i A imaju gore navedeno značenje, a
 R^1 i R^2 se nalaze na položajima 2 i 3 fenilnog prstena.

Položaji R^1 i R^2 u fenilnom prstenu mogu se prikazati sljedećim dijagramom:



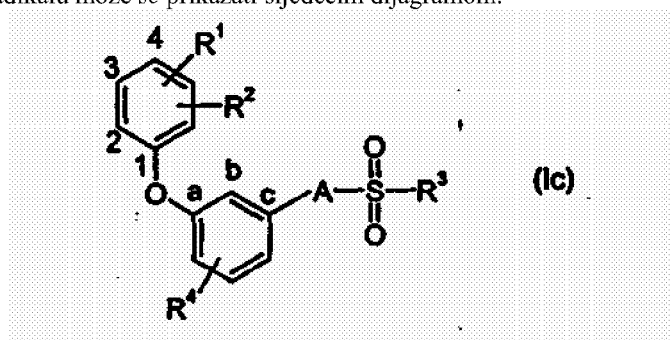
sasvim posebice su u prednosti i spojevi općenite formule (I)

gdje

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 i A imaju gore navedeno značenje, a

5 A se nalazi na položaju c benzenskog rad i kala.

Položaj A u benzenskom radikalu može se prikazati sljedećim dijagramom:



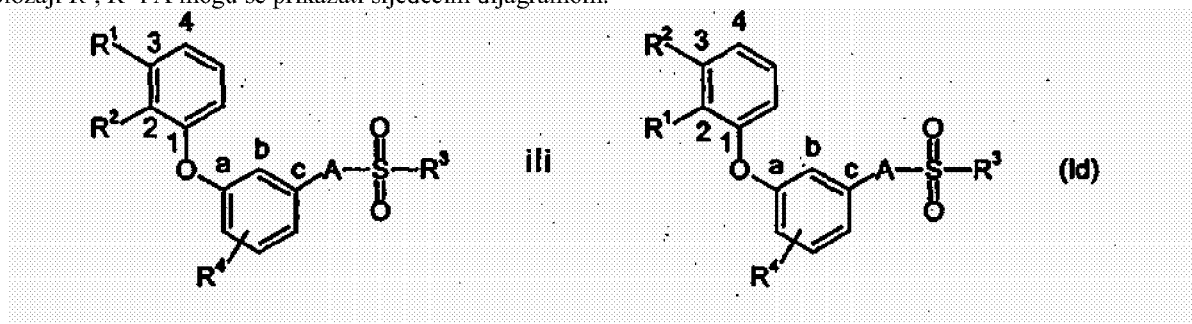
Posebice su u prednosti spojevi općenite formule (I) gdje

10 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 i A imaju gore navedeno značenje,

R^1 i R^2 nalaze se na položajima 2 i 3 u fenilnom prstenu, a

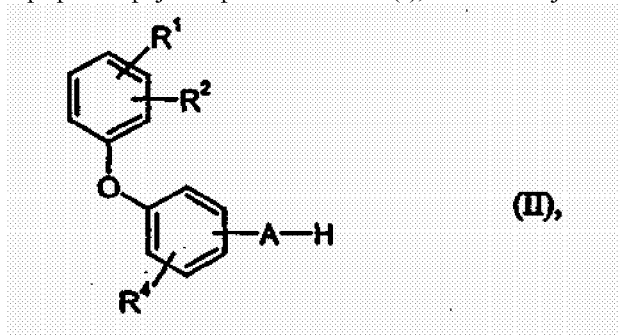
A se nalazi u položaju c benzenskog radikala.

Položaji R^1 , R^2 i A mogu se prikazati sljedećim dijagramom:



15

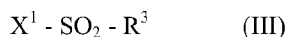
Nadalje, pronađen je i postupak pripreve spojeva općenite formule (I), a naznačen je time da spoj općenite formule (II)



gdje

R^1 , R^2 , R^4 i A imaju gore navedeno značenje,

20 reagira u nekom inernom otapalu u prisutnosti prikladne baze te, ako je prikladno, u prisutnosti katalizatora faznog prijenosa, sa spojem općenite formule (III)



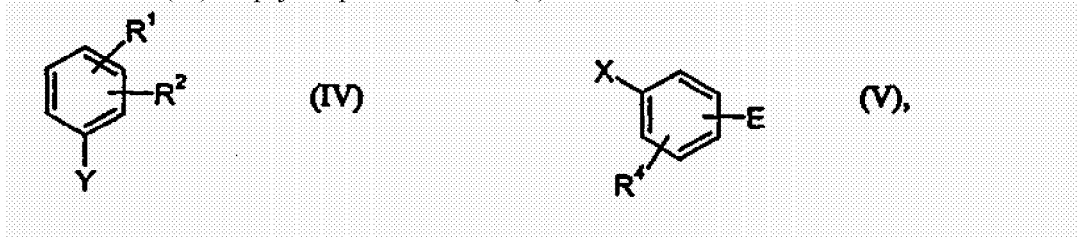
gdje

X^1 predstavlja prikladnu odpuštajuću skupinu, a

R^3 ima gore navedeno značenje.

5

Spojevi općenite formule (II) novi su i mogu se pripremiti analogno općenito poznatim postupcima, najprije reakcijom spoja općenite formule (IV) sa spojem općenite formule (V)



gdje

10 R^1 , R^2 i R^4 imaju gore navedeno značenje,

a) Y predstavlja hidroksilnu skupinu, a X prikladnu odpuštajuću skupinu ili nasuprot tome

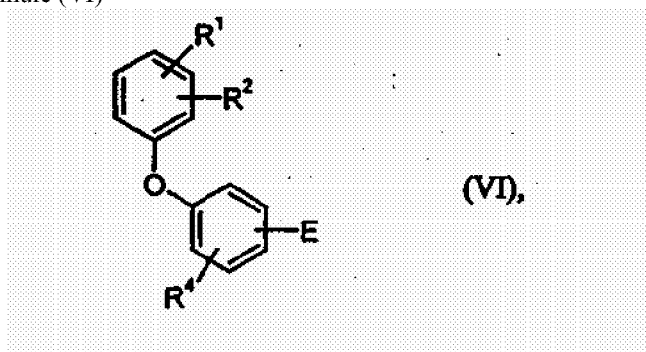
b) Y predstavlja prikladnu odpuštajuću skupinu, a X hidroksilnu skupinu, te

E predstavlja nitro skupinu ili skupinu formule $-O-R^5$,

gdje

15 R^5 predstavlja prikladnu hidroksi zaštitnu skupinu,

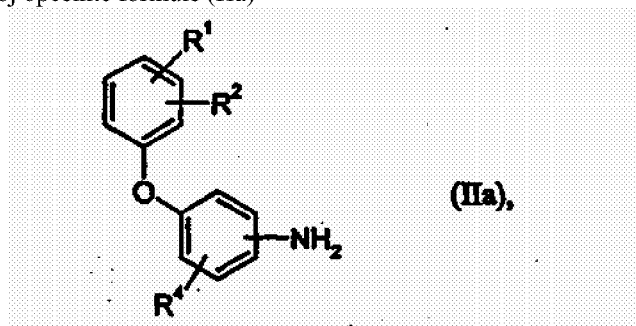
u inernom otapalu u nazočnosti prikladne baze te, ako je prikladno, u nazočnosti bakrovog(I) ili bakrovog(II) spoja, da bi se dobio spoj općenite formule (VI)



gdje R^1 , R^2 , R^4 i E imaju gore navedeno značenje, te

20

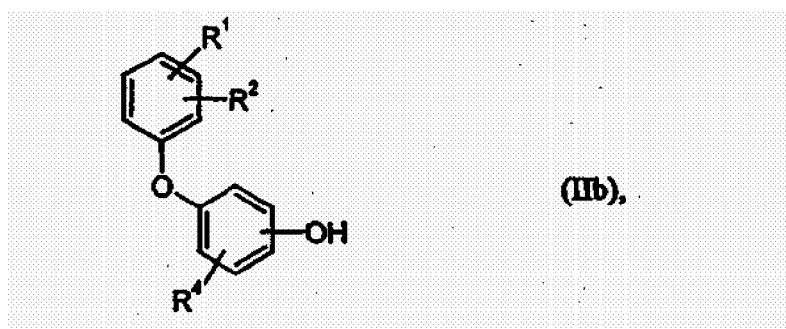
[A] potom, u slučaju kada E predstavlja nitro skupinu, redukcijom ove posljednje uobičajenim metodama u prikladnim uvjetima da bi se dobio spoj općenite formule (IIa)



gdje R^1 , R^2 i R^4 imaju gore navedeno značenje, ili

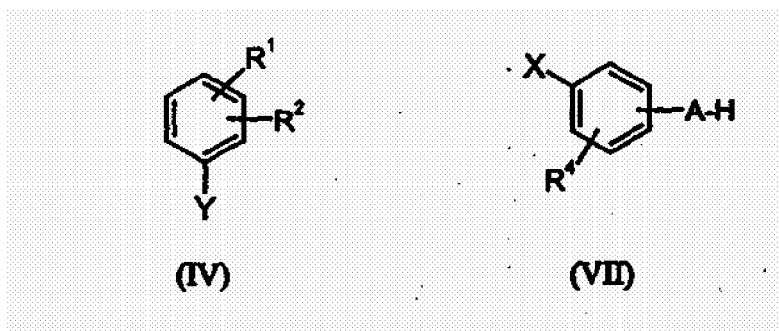
25

[B] u slučaju kada E predstavlja skupinu formule $-O-R^5$, uklanjanjem zaštitne skupine R^5 uobičajenim metodama u prikladnim uvjetima, da bi se oslobodio spoj općenite formule (IIb)



gdje R^1 , R^2 i R^4 imaju gore navedeno značenje.

5 Spojevi općenite formule (II) mogu se pripraviti i reakcijom spoja općenite formule (IV) sa spojem općenite formule (VII)

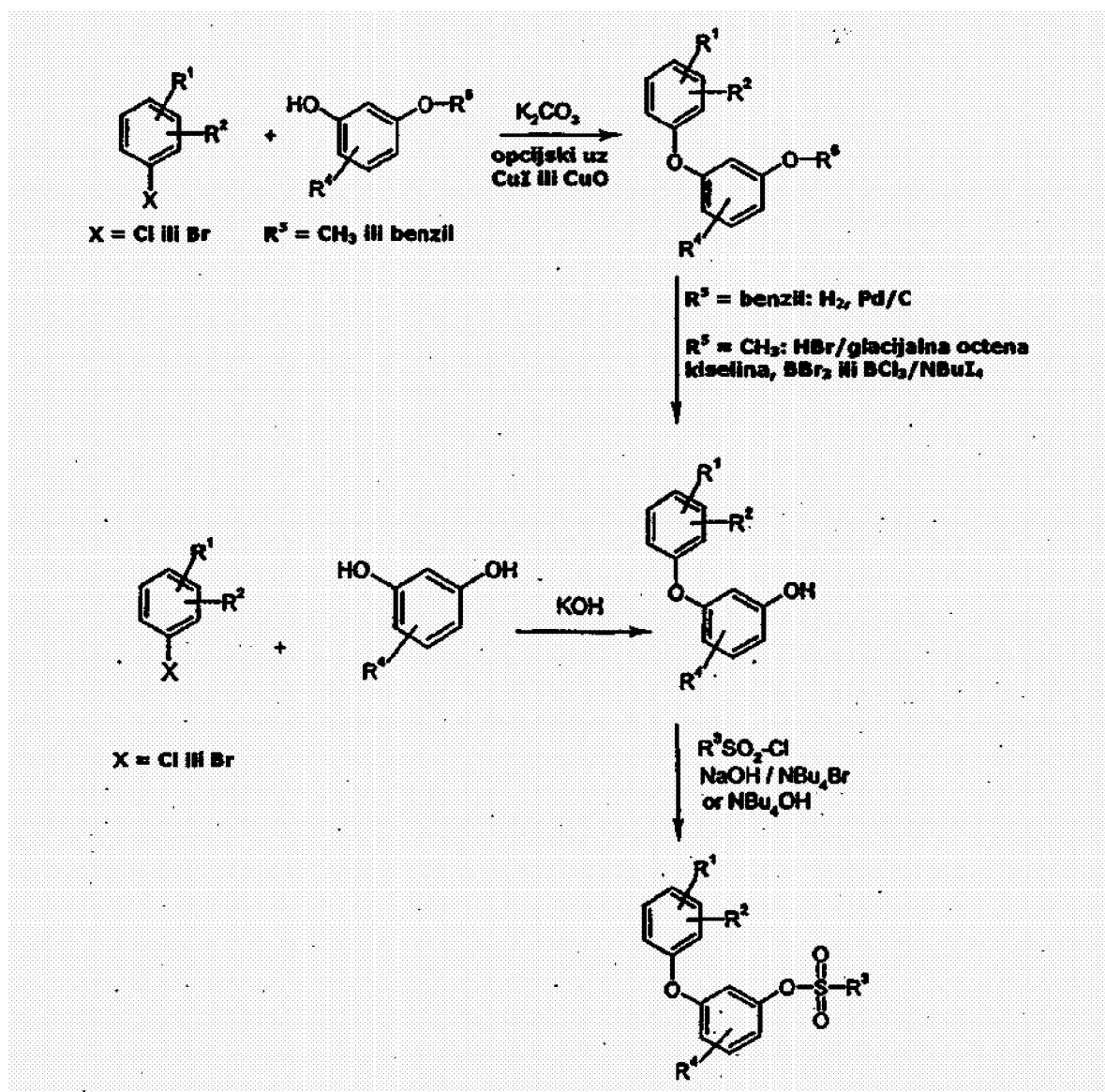


gdje

R^1 , R^2 , R^4 , A, X i Y imaju gore navedeno značenje,

10 u nekom inernom otapalu u prisutnosti prikladne baze te, ako je prikladno, u prisutnosti bakrovog(I) ili bakrovog(II) spoja.

Postupci prema izumu mogu se za primjer prikazati sljedećim dijagramom:



Inertna otapala su za potrebe izuma ona otapala koja u odabranim reakcijskim uvjetima ostaju nepromijenjena ili se samo neznatno mijenjaju.

- 5 Primjeri inertnih otapala za proces (II) + (III) $\rightarrow$ (I) su eteri kao primjerice dietileter, glikolni monometilni ili dimetilni eter, dioksan ili tetrahidrofuran, ili ugljikovodici kao što su benzen, toluen, ksilen, cikloheksan, ili frakcije petroleja ili halogenirani ugljikohidrati kao što su metilenklorid, kloroform, tetraklorugljik, ili dimetilsulfoksid, dimetilformamid, heksametilfosforamid, etilacetat, piridin, trietilamin ili pikolin. Također je moguće uporabiti smjese spomenutih otapala, ako je prikladno i s vodom. Ponajbolji su metilenklorid, metilenklorid/voda, tetrahidrofuran, dioksan i dioksan/voda.

10

Baze prikladne za reakciju (II) + (III) $\rightarrow$ (I) su organski amini, posebice tri-(C₁-C₆)-alkilamini kao što su primjerice trietilamin ili diizopropiletilamin, ili heterocikli kao što su piridin, metilpiperidin, piperidin, N-metilmorfolin, hidroksidi ili karbonati alkalijskih i zemnoalkalijskih metala kao što su primjerice natrijev hidroksid, kalijev hidroksid, natrijev karbonat, kalijev karbonat, ili alkoholati kao što su primjerice natrijev metanolat ili natrijev etanolat. Najbolji su trietilamin, piridin i natrijev hidroksid.

15

Baze se općenito upotrebljavaju u količini od 0.1 mol do 5 mol, ponajprije od 1 mol do 3 mol, u svakom slučaju temeljeno na 1 molu spojeva općenite formule (II).

20

Proces (II) + (III) $\rightarrow$ (I) može se, ukoliko je prikladno, provesti i u prisutnosti katalizatora faznog prijenosa. Kao katalizatori faznog prijenosa prikladne su primjerice kvarterne amonijeve soli, ponajprije tetrabutilamonijev bromid.

Prikladan kao odpuštajuća skupina X¹ je primjerice halogen ponajprije klor.

Reakcije se mogu provoditi pod atmosferskim tlakom, ali i pod povišenim ili sniženim tlakom (primjerice 0.5 do 3 bar). Uglavnom se provode pod atmosferskim tlakom.

Proces (II) + (III) $\rightarrow$ (I) provodi se pri temperaturama u rasponu od 0 °C do 100 °C, ponajprije pri 0 °C do 30 °C.

Primjeri inertnih otapala koja su se pokazala prikladnima za procese (IV) + (V) $\rightarrow$ (VI) i (IV) + (VII) $\rightarrow$ (II) su slijedeći: organska otapala kao što su eteri, kao što su primjerice dietileter, glikolni monometilni ili dimetilni eter, dioksan ili tetrahidrofuran, ili ugljikohidrati kao što su benzen, toluen, ksilen, cikloheksan ili frakcije petroleja ili halogenirani ugljikohidrati kao što su metilenklorid, kloroform, tetraklorugljik, ili dimetilsulfoksid, dimetilformamid, N-metilpirolidon, heksametilfosforamid, etilacetat, piridin, trietilamin ili pikolin. Također je moguće upotrebljavati smjese navedenih otapala, ako je prikladno i s vodom. Ponajbolji su piridin, N-metilpirolidon, dimetilformamid i dimetilsulfoksid.

Procesi (IV) + (V) $\rightarrow$ (VI) i (IV) + (VII) $\rightarrow$ (II) mogu se, ako je prikladno, provoditi i u prisutnosti bakrovog(I) ili bakrovog(II) spoja. Najbolji su bakrov(I) jodid i bakrov(II) oksid.

Baze prikladne za procese (IV) + (V) $\rightarrow$ (VI) i (IV) + (VII) $\rightarrow$ (II) su karbonati i bikarbonati alkalijskih metala, posebice natrijevi i kalijeve karbonati, hidroksidi alkalijskih metala, posebice natrijev hidroksid, ili organski amini, posebice tri-(C₁-C₆)-alkilamini kao što je primjerice trietilamin. Ponajbolji su kalijev hidroksid, natrijev hidroksid i kalijev karbonat.

Baze se uglavnom upotrebljavaju u količini od 0.1 mol do 5 mola, po mogućnosti od 1 mola do 3 mola, u svakom slučaju na temelju 1 mola spojeva općenite formule (IV) ili (V).

Prikladna odpuštajuća skupina X u procesu (IV) + (V) $\rightarrow$ (VI) inačice a) ili Y u procesu (IV) + (V) $\rightarrow$ (VI) inačice b) je primjerice halogen ili sulfonato skupina kao što je primjerice triflat. Ponajbolji su fluor, klor ili brom.

Reakcije se mogu provoditi pod atmosferskim tlakom, kao i pod povišenim ili sniženim tlakom (0.5 do 5 bar). U pravilu se provode pod atmosferskim tlakom.

Reakcije se provode pri temperaturama u rasponu od 20 °C do 200 °C, ponajprije od 100 °C do 160 °C.

Metode redukcije aromatske nitro skupine u koraku procesa (VI) $\rightarrow$ (Ha) su poznate (primjerice R. C. Larock, "Comprehensive Organic Transformations", New York, 1989., str. 411-415, te tamo navedena literatura).

Uvođenje hidroksilne zaštitne skupine i metode njezinog uklanjanja su poznati (primjerice T. W. Greene, P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 2nd Ed., New York, 1991., te tamo navedena literatura; J. Org. Chem. 1999., 64. 9719-9721).

Primjeri prikladne zaštitne skupine R⁵ za reakcijski slijed (IV) + (V) $\rightarrow$ (VI) $\rightarrow$ (IIb) su metil, benzil, alil, metoksimetil, 2-trimetilsililetoksimetil ili trimetilsilil. U prednosti su metil i benzil.

Spojevi općenite formule (III) tržišno su dostupni, poznati iz literature ili se mogu sintetizirati analogno postupcima poznatim iz literature (usporediti s primjerice, J. Chem. Soc. C 1968. 1265; Chem. Ber. 1967., 100. 1696; fluorirani alkansulfonilni kloridi mogu se dobiti primjerice načinom opisanim u WO-A-98/37061 ili DE-A-19 422 64).

Spojevi općenitih formula (IV), (V) i (VII) poznati su ili se mogu pripremiti poznatim postupcima.

Spojevi općenitih formula (IV) i (V) tržišno su dostupni, poznati iz literature, ili se mogu pripremiti analogno postupcima poznatim iz literature (usporediti s, primjerice, J. March, "Advanced Organic Chemistry", 4th Ed., Wiley, 1992., str. 531-534 i 1295, te s tamo navedenom literaturom; Synthesis, 1990, 1145-1147).

Iznenadujuće, spojevi prema izumu pokazuju vrijedan raspon farmaceutskih djelovanja koja se nije moglo predvidjeti.

Ističu se kao vrlo djelotvorni agonisti kanabinoidnih receptora visoke metaboličke stabilnosti i oralne biodostupnosti. Stoga su vrlo prikladni za oralnu terapiju.

Mogu se upotrebljavati sami ili u kombinaciji s drugim medikamentima za profilaksu i obradbu akutne i/ili kronične boli (za klasifikaciju, vidjeti "Classification of Chronic Pain, Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms", 2nd edition, Meslev and Begduk, editors; IASP-Press, Seattle, 1994.) te neurodegenerativnih poremećaja, posebice za obradbu boli prouzročene rakom i kronične neuropatske boli kao što je primjerice ona povezana s dijabetičkom neuropatijom, postherpesna neuralgija, oštećenje perifernih živaca, središnja bol (primjerice

kao posljedica cerebralne ishemije) i trigeminalna neuralgija, te drugih kroničnih boli kao što su lumbago, bol u leđima (bol u donjem dijelu leđa) ili reumatička bol. Ove su tvari, osim toga, prikladne za terapiju primarne akutne boli bilo kojeg podrijetla i sekundarnih bolnih stanja koja iz njih nastaju, te za terapiju bolnih stanja koja su bila akutna i postala kronična.

Prikladni za kombiniranje sa spojevima prema izumu u svrhu obradbe akutne i/ili kronične boli su primjerice opijati, primjerice tramadol, morfij, dihidrokodein, dekstropoksifen, triciklički antidepressivi, primjerice amitriptilin, antikonvulzanti, primjerice karbamazepin, gabapentin, nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID - non-steroid antiinflammatory drug), primjerice aspirin, ibuprofen, naproksen, uključujući COX-2 inhibitore, primjerice rofekoksib, celekoksib.

Spojevi prema izumu također su prikladni za terapiju primarnih i/ili sekundarnih patoloških stanja mozga, primjerice tijekom ili nakon cerebralnih vazospazama, migrene, spastičnosti, hipoksije i/ili anoksije čije podrijetlo nije bilo prije spomenuto, perinatalne asfiksije, autoimunoloških bolesti, metaboličkih i organskih poremećaja koji mogu biti povezani s oštećenjima mozga, te oštećenja mozga kao posljedice primarnih poremećaja na mozgu, primjerice epilepsije i ateroskleroznih i/ili arterioskleroznih promjena. Spojevi prema izumu također su prikladni za obradbu kroničnih ili psihijatrijskih poremećaja kao što su primjerice depresija, čirevi na želucu, neurodegenerativnih poremećaja kao što su primjerice Alzheimerova, Parkinsonova ili Huntingtonova bolest, multipla skleroza, amiotrofska lateralna skleroza (ALS), neurodegeneracija prouzročena akutnim i/ili kroničnim virusnim ili bakterijskim infekcijama i multiinfarktna demencija.

Nadalje se mogu upotrebljavati u medikamentima za obradbu emezije, mučnine, glaukoma, astme, anoreksije, grčeva, reume, sedacije i poremećaja kretanja.

Tvari prema izumu također su prikladne za tretman poremećaja prouzročenih bakterijskim i/ili virusnim infekcijama, baziranim na direktnim i/ili indirektnim promjenama u imunološkom sustavu ili na disregulaciji u koju je uključen imunološki sustav, kao što su primjerice lokalne ili sistemske autoimunološke bolesti (primjerice lupus erythematosus u svim svojim varijacijama), upalni i/ili autoimunološki povezani poremećaji zglobova (primjerice reumatoidni artritis, upale povezane s traumom), upalni i/ili autoimunološki poremećaji skeletalnih ili mišićnih sustava, upalni ili autoimunološki patološki procesi unutrašnjih organa (primjerice Crohnova bolest, ulcerozni kolitis, glomerulonefritis) i vanjskih organa (primjerice alergijske reakcije prouzročene unosom zračnih antigena) i središnjeg živčanog sustava (primjerice multipla skleroza, Alzheimerova bolest, psihijatrijski poremećaji) i o sjeti i ni h organa, primarni i/ili sekundarni i/ili autoimunološki poremećaji sustava za tvorbu krvi i samog imunološkog sustava (primjerice reakcije kod odbacivanja, AIDS), te kožni poremećaji upalnog i/ili imunološkog podrijetla u ljudi i životinja. Ove tvari također djeluju na indirektno simptome ovih poremećaja, kao što je primjerice bol.

Ponajprije se primjenjuju za obradbu boli, spastičnosti, cerebralnih ishemija i kranio-cerebralne traume.

In vitro djelovanje spojeva prema izumu na kanabinoidne receptore može se pokazati sljedećim bioanalizama:

1. Test CB1 luciferaze reporterskog gena u štakora

Osnovne kulture štakorske reporterske stanične linije CHO-CB1 pripravljene su metodom opisanom u WO-A-98/37061, stranica 55 et seq.

Sljedeći testni protokol primijenjen je za snimanje supstancije: osnovne kulture uzgojene su u 50 % po Dulbecco-u modificiranom Eagle-ovom mediju/50 % F-12 (DMEM/F12) sa 10 % FCS pri 37 °C pod 10 % CO₂ i podjeljene u svakom slučaju u omjeru 1:10 nakon 2 do 3 dana. Testovne kulture nasadene su uz 5000 stanica po šupljini u pločama sa 96 šupljina i uzgajane pri 37 °C kroz 70 sati. Kulture su potom oprezno isprane s fosfatno puferiranom solnom otopinom i rekonstituirane s Ultra-CHO medijem bez seruma (Bio-Whittaker). Tvari otopljene u DMSO razrijeđene su 1 x u mediju i pipetirane u testovne kulture (maksimalna konačna koncentracija DMSO u testovnoj smjesi: 0.5 %). Forskolin je dodan 20 minuta kasnije, te su kulture potom inkubirane u inkubatoru pri 37 °C kroz 3 sata. Supernatanti su potom uklonjeni, a stanice lizirane dodatkom 25 µl reagensa za liziju (25 mM tris fosfata, pH 7.8 s 2 mM DTT, 10 % glicerol, 3 % Triton X100). Odmah nakon toga dodana je otopina substrata luciferaze (2.5 mM ATP, 0.5 mM luciferina, 0.1 mM koenzima A, 10 mM tricina, 1.35 mM MgSO₄, 15 mM DTT, pH 7.8) i kratko je protresena, te je luciferazna aktivnost izmjerena uporabom Himamatsu kamernog sustava.

Za inaktivaciju G_i proteina, testovne kulture obrađene su sa 5 ng/ml (konačna koncentracija) pertussis toksina kroz 16 sati prije ispitivanja.

Vrijednosti IC₅₀ izračunate su primjenom programa GraphPadPrism (Hillova jednadžba, točnije: jednopoložajna kompeticija).

Primjer 17 pokazuje IC₅₀ u iznosu od 0.81 nM u ovom testu.

2. Test hCB2 luciferaze reporterskog gena

- 5 CHOLuc9 stanice stabilno su transficirane ljudskim CB2 receptorima. Transfekcija, odabir klonova i razvoj ispitivanja provedeni su analogno radu na CB1 receptorima u štakora. Sljedeći testovni protokol primijenjen je za farmakološku karakterizaciju stanica i za testiranje supstancija:

10 Osnovne kulture uzgojene su u 50 % po Dulbecco-u modificiranog Eagle-ovog medija/50 % F-12 (DMEM/F12) s 10 % FCS pri 37 °C pod 10 % CCK i podijeljene u svakom slučaju 1:10 nakon 2 do 3 dana. Testovne kulture nasadene su sa 5000 stanica po šupljini u pločama od po 96 šupljina u DMEM/F12 mediju s 5 % FCS i uzgajane pri 37 °C kroz 70 sati. Medij je potom uklonjen iz kultura i zamijenjen s Ultra-CHO medijem bez seruma (Bio-Whittaker). Tvari otopljene u DMSO (200 x konačna koncentracija) pipetirane su u testovne kulture (maksimalna konačna koncentracija DMSO u testovnoj smjesi: 0.5 %). Nakon 20 minuta dodan je forskolin te su kulture inkubirane u inkubatoru pri 37 °C kroz 3.5

15 sati. Supernatanti su potom uklonjeni, a stanice su lizirane dodatkom 25 µl reagensa za lizu (25 mM tris fosfat, pH 7.8 s 2 mM DTT, 10 % glicerol, 3 % Triton X100). Odmah nakon toga dodano je 50 µl otopine substrata luciferaze, dvostruko koncentrirane (5 mM ATP, 1 mM luciferin, 0.2 mM koenzim A, 10 mM tricin, 1.35 mM MgSO₄, 15 mM DTT, pH 7.8) i kratko je protreseno, te je aktivnost luciferaze utvrđena uporabom fotomultiplikatorskog kamernog mjernog sustava (Hamamatsu).

20 Vrijednosti IC₅₀ izračunate su primjenom GraphPad Prism™ programa (Hillova jednačica; točnije jednopoložajna kompeticija).

3. Vežanje na štakorske membrane korteksa

25 Membranski protein je standardnim metodama pripremljen iz različitih tkiva i iz stanica. Pufer, označen kao ligand, DMSO i testovna supstancija zajedno su pipetirani, potom je dodano 100 µg proteina, te je smjesa temeljito izmiješana i inkubirana u vodenoj kupelji pri 30 °C kroz 60 min. Nakon završetka inkubacijskog vremena, reakcija je zaustavljena dodatkom ledeno hladnog inkubacijskog pufera u svaku epruvetu. Nakon filtracije uslijedilo je ispiranje sa

30 3/4 ml inkubacijskog pufera. Filtrati su prebačeni u mini-posudice, a radioaktivnost je određena tekućinskim scintilacijskim brojačem.

Metabolička stabilnost spojeva prema izumu može se pronaći u sljedećoj analizi *in vitro*:

4. Istraživanja mikrosomske stabilnosti

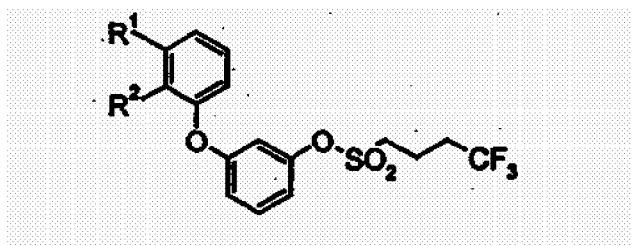
Metabolička stabilnost spojeva prema izumu može se izmjeriti u mikrosomima jetre štakora (analogno s *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1997, 283. 46-58).

40 Da bi se utvrdila mikrosomska stabilnost i ekstrapolirala do maksimalne moguće biodostupnosti (F_{max}) zbog učinka prvog prolaza u jetri (reakcije faze 1), tvar je inkubirana u niskoj koncentraciji s mikrosomskim proteinom, uz dodatak kofaktora, pri 37 °C kroz 15 minuta.

Inkubacija i uzorkovanje provedeni su u modificiranom automatskom pipetoru tvrtke Canberra Packard.

45 Kako pokazuje usporedba s primjenom iz WO-A-98/37061, spojevi prema izumu u ovom su ispitivanju metabolički stabilniji:

Tablica 1



	R ¹	R ²	F _{max} [%]
Primjer 304 iz WO-A-98/37061	CH ₃	CH ₃	2
Primjer 15	Cl	CH ₃	4
Primjer 17	H	OCF ₃	40

Biodostupnost spojeva prema izumu, te drugi farmakokinetički parametri mogu se *in vivo* odrediti na sljedeći način:

5. Farmakokinetika u štakora

a) Intravenska infuzija

Tvar je infuzijom unijeta kroz Braunule u lateralnu repnu venu izravno u krvotok kroz 15 minuta. Kalibrirana štrcaljka od 20 ml uporabljena je za točno davanje odabrane doze i volumena. Za infuziju je uporabljena pumpa Braun Melsungen broj 152440/1.

b) Oralno davanje

Tvar je davana u obliku velike pilule kroz gubicu.

c) Uzorkovanje i obradba Krv i plazma

Uzorci krvi prikupljeni su od kateteriziranih životinja (vratna vena) u hepariniziranim cijevima. Krv je centrifugirana te je plazma pripravljena na način prikladan za analizu (LC-MS-MS). Plazma je do analize pohranjena pri $<-15^{\circ}\text{C}$.

d) Farmakokinetički rezultati

Mikrosomski podaci (mikrosomi jetre štakora) predviđaju maksimalnu moguću biodostupnost do 100 %.

Farmakokinetički parametri za Primjer 22 dobiveni iz pokusa *in vivo* (štakori) su:

Oralni podaci: (doza: 3 mg/kg): $\text{AUC}_{\text{stand}}$: 0.102 kg*h/l, $C_{\text{max,stand}}$: 0.0198 kg/l, t_{max} : 2.29 h, $t_{1/2}$: 2.36 h, F: 33 %.

i.v. podaci: (doza: 0.3 mg/kg): $\text{AUC}_{\text{stand}}$: 0.307 kg*h/l, $C_{\text{max,stand}}$: 0.5978 kg/l, V_{ss} : 4.12 l/kg, $t_{1/2}$: 1.6 h.

Ovdje *su* značenja sljedeća:

$\text{AUC}_{\text{stand}}$: područje, standardizirano na dozu od 1 mg/kg, ispod krivulje ovisnosti koncentracija plazme/vrijeme;

$C_{\text{max,stand}}$: maksimalna koncentracija plazme nakon jednog davanja, standardizirana na dozu 1 mg/kg;

t_{max} : vrijeme pri kojem se nakon jedne doze postiže maksimalna koncentracija u plazmi;

$t_{1/2}$: terminalno poluvrijeme života;

F: biodostupnost; u ovom slučaju postotak, uspoređen s i.v. davanjem, doze koja je sistemski dostupna;

V_{ss} : očiti volumen razdiobe u ravnotežnom stanju.

In vivo učinak spojeva prema izumu može se pokazati primjerice na sljedećim životinjskim modelima:

6. Hipotermija (štakor)

In vivo agonistični učinak na CB1 receptor ispitan je u pokusu hipotermije štakora.

Pet minuta nakon određivanja bazalne temperature tijela pomoću ezofagne temperaturne sonde, dana je tvar koja se ispituje (oralno). Kontrolna skupina dobila je, također oralno, samo otapalo za testovne tvari (Cremophors EL 1-10 % + destilirana voda). Tjelesna temperatura izmjerena je 120 i 240 minuta nakon oralne administracije. Veličina skupine za svaku dozu bila je 5-7 životinja (štakora).

Ispitivanje agonizma kod hipotermije štakora

Primjer	$\text{ED}_{1^{\circ}\text{C}}^{\text{a)}} \text{ [mg/kg]}$
22	10

^{a)} efektivna doza za smanjenje tjelesne temperature za 1°C

Prikladnost spojeva prema izumu za tretman bolnih stanja može se pokazati na sljedećim životinjskim modelima:

7. Aksotomija bedrenih grana u štakora (model kronične boli)

Pod pentobarbitalnom anestezijom izložena je trifurkacija ishijatičnog živca, te su peronealne i tibijalne grane aksotomirane nakon što su živci povezani u blizini mjesta aksotomije. Na kontrolnim životinjama izvedena je lažna operacija. Nakon operacije, kod aksotomiziranih se životinja razvije kronična mehanička hiperalgezija. Ta se

hiperalgezija ispituje, uz usporedbu s lažno operiranim životinjama, pomoću tlačnog transduktora (elektronički von Frey anesteziometar, IITC Inc.-Life Science Instruments, Woodland Hills, CA, USA).

5 Tvar se administrira na različite načine (i.v., i.p. oralno, i.t., i.c.v., transdermalno) u različita vremena prije ispitivanja boli.

Primjer 22 smanjuje hiperalgezijsku kod modela pri minimalnoj djelotvornoj dozi od 1 mg/kg oralno (akutno davanje, 60 minuta prije testa).

10 Prikladnost spojeva prema izumu za primjer obradbe neurodegenerativnih poremećaja može se pokazati na modelu trajne fokalne cerebralne ishemije u štakora (MCA-O) ili na modelu subduralnog hematoma u štakora (SDH) (WO-A-98/37061, strana 60 et seq.).

15 Nove aktivne tvari mogu se na poznati način, uporabom inertnih, neotrovnih, farmaceutski prihvatljivih nosača ili otapala, pretvoriti u uobičajene formulacije kao što su tablete, obložene tablete, pilule, granule, aerosoli, sirupi, emulzije, suspenzije i otopine. U njima terapijski aktivan spoj treba postojati u svakom slučaju u koncentraciji od oko 0.5 do 90 % težine cijele smjese, odnosno u količinama dovoljnim za postizanje rečenog raspona doza.

20 Formulacije se proizvode primjerice širenjem aktivnih tvari s otapalima i/ili nosačima, gdje je prikladno uz uporabu emulzifikatora i/ili disperzanata, pri čemu je primjerice u slučaju kada se kao razrjeđivač upotrebljava voda, ukoliko je prikladno uporaba organskih otapala kao pomoćnih otapala.

25 Davanje se provodi na uobičajen način, ponajprije oralno, transdermalno ili parenteralno, posebice perlingvalno ili intravenski. No može se provoditi i inhalacijom kroz usta ili nos, primjerice pomoću spreja, ili topički kroz kožu.

Općenito se pokazalo boljim davanje količine od oko 0.001 do 10 mg/kg oralnom primjenom, ponajprije oko 0.005 do 1 mg/kg tjelesne težine, za postizanje djelotvornih rezultata.

30 Može ipak biti nužno, ukoliko je prikladno, odstupiti od rečenih količina, posebice ovisno o tjelesnoj težini i načinu davanja, o individualnim reakcijama na lijek, obliku njegove formulacije i vremena ili razdoblja tijekom kojega se lijek uzima. Stoga u nekim slučajevima može biti dovoljno zadovoljiti se s manje od minimalne prije spomenute količine, dok u drugim slučajevima treba premašiti spomenutu gornju granicu. U slučaju davanja većih doza, savjetuje se iste raspodijeliti na nekoliko doza tijekom dana.

35 Određivanje retencijskog vremena ishodnih spojeva i primjera priprave pomoću HPLC odvijalo se se u sljedećim uvjetima:

Kolona: Kromasil C18 60*2; ubrizgani volumen 1.00 µl; brzina protoka: 0.75 ml/min; eluens: A = 0.01 M aq H₃PO₄, B = CH₃CN; gradijent [t(min): A/B]: 0: 90/10; 0.5: 90/10; 4.5: 90/10; 6.5: 90/10; 7.5: 90/10.

40 **Kratice**

aq.	vodeno
CH	cikloheksan
TLC	tankoslojna kromatografija
45 DCI	izravna kemijska ionizacija (kod MS)
DCM	diklormetan
EA	etilacetat
EI	ionizacija udarom elektrona (kod MS)
ESI	ionizacija elektrospreja (kod MS)
50 HPLC	visokotlačna, visokodjelotvorna tekućinska kromatografija
Me	metil
MW	molekulska masa
MS	masena spektroskopija
NMR	spektroskopija nuklearne magnetske rezonancije
55 R _f	retencijski indeks (kod TLC)
R _t	retencijsko vrijeme (kod HPLC)

Ishodni spojevi**Primjer I****3-metoksi-1-(3-metil-2-nitrofenoksi)benzen**

(sinteza difenilnog etera - metoda A)

14.7 g (96.0 mmola) 3-metil-2-nitrofenola, 53.9 g (288 mmola) 3-bromanisa i 18.3 g (96.0 mmola) kalijevog karbonata uvedeno je u oko 600 ml piridina i zagrijano do oko 140 °C. Smjesa je ostavljena da se malo ohladi, te je dodano 18.3 g (96 mmola) bakrovog(I) jodida. Smjesa je miješana pri oko 140 °C kroz oko 60 h. Nakon uklanjanja otapala in vacuo talog je preuzet u toluen i ponovno uparen. Talog je preuzet u diklormetan i filtriran kroz kieselguhr. Nakon ispiranja s još diklormetana slijedilo je ispiranje s 5N HCl, potom 2N NaOH, 5N HCl, vodom te solnom otopinom. Kruti produkt dobiven sušenjem iznad magnezijevog sulfata i koncentriranjem in vacuo pročišćen je Kugelrohr destilacijom.

Iskorištenje: 3.50 g (13 %; HPLC čistoća 94 %)

R_f: 0.28 (cikloheksan/etilacetat 5:1)MS (EI): 259 (100 %, [M]⁺)

HPLC: retencijsko vrijeme = 4.94 min

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 2.37 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 6.1-6.65 (m, 2H), 6.67-6.74 (m, 1H), 6.83 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.14-7.32 (m, 2H).**Primjer II****3-metoksi-1-[2-(trifluorometil)fenoksi]benzen**

(sinteza difenilnog etera - metoda B)

50.0 g (222 mmola) 2-bromobenzotrifluorida, 27.6 g (222 mmola) 3-metoksifenola i 30.7 g (222 mmola) kalijevog karbonata uvedeno je u oko 450 ml piridina i kratko zagrijavano do oko 100 °C. Smjesa je potom ostavljena da se malo ohladi, te je dodano 17.7 g (222 mmola) bakrovog(II) oksida. Smjesa je miješana uz refluks (temperatura kupelji oko 140 °C) kroz otprilike 48 h. Nakon uklanjanja otapala in vacuo, ostatak je preuzet u diklormetan i ekstra h i ran sa 2N klorovodičnom kiselinom. Organska faza je potom isprana sa 1N otopinom natrijevog hidroksida i vodom. Kruti produkt dobiven nakon sušenja iznad magnezijevog sulfata i koncentriranjem in vacuo pročišćen je Kugelrohr destilacijom.

Iskorištenje: 37.2 g (62 %; HPLC čistoća 98 %)

R_f: 0.47 (cikloheksan/etilacetat 5:1)MS (EI): 268 (100 % [M]⁺)

HPLC: retencijsko vrijeme = 5.14 min

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 3.79 (s, 3H), 6.56-6.65 (m, 2H), 6.71 (ddd, J = 8 Hz, 2 Hz, 1 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.46 (td, J = 8 Hz, 1 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8 Hz, 1H).**Primjer III****1-[2-cijano-3-(trifluorometil)fenoksi]-3-metoksibenzen**

(sinteza difenilnog etera - metoda C)

Pod argonom je uvedeno 10.7 g (52.1 mmol) 2-kloro-6-(trifluorometil)benzonitrila [Primjer 5 iz DE-A-38 36 159; 2-kloro-6-(triklorometil)benzonitril se može pripremiti iz 2,6-dimetilbenzonitrila kao u Primjeru 3 u DE-A-2 214 058] u bezvodni DMF, te je nakon dodatka 7.19 g (52.1 mmol) kalijevog karbonata i 6.64 g (52.1 mmol) 3-metoksifenola, sve miješano pri 100 °C kroz 5 h. Potom je dodano 500 ml 2N NaOH i 200 ml zasićene solne otopine. Nakon ekstrakcije dva puta s oko 300 ml etera, kombinirane organske faze osušene su iznad magnezijevog sulfata, uparene in vacuo i obrađene vakuumskom kromatografijom na 450 g silikagela s toluenom kao pokretnom fazom. Frakcije produkta uparene su do suhog, te je preostalom ulju dodano malo etera. Kristali koji su nastali odfiltrirani su odsisavanjem i isprani pentanom.

Iskorištenje: 9.36 g (57 %; HPLC čistoća 96 %)

R_f: 0.39 (toluen)

Talište: 68 °C

HPLC: retencijsko vrijeme = 4.89 min

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 3.72 (s, 3H), 6.62-6.87 (m, 3H), 7.08 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 8 Hz, 1H).**Primjer IV****1-[2-kloro-3-(trifluorometil)fenoksi]-3-nitrobenzen**

(sinteza difenilnog etera - metoda D)

Pod argonom je 1.00 g (5.09 mmola) 2-kloro-3-trifluorometil-fenola uveden u 10 ml DMF te je dodano 0.72 g (5.09 mmola) 3-fluoronitrobenzena i 0.70 g (5.09 mmola) kalijevog karbonata. Smjesa je zagrijavana do refluksa kroz oko 16

h. Nakon hlađenja smjesa je dodana u 50 ml otopine 2N natrijevog hidroksida, a nakon miješanja kroz jedan sat dodano je 20 ml otopine natrijevog klorida, te je miješanje nastavljeno još 30 minuta. Smjesa je potom ekstrahirana diklormetanom te je organska faza osušena iznad magnezijevog sulfata i koncentrirana in vacuo. Čišćenjem kromatografijom na silikagelu u cikloheksan/etilacetatu 20:1 kao pokretnoj fazi dobiveno je 0.69 g (42 %; HPLC čistoća 100 %) željenog spoja.

Rf: 0.39 (cikloheksan/etilacetat 2:1)

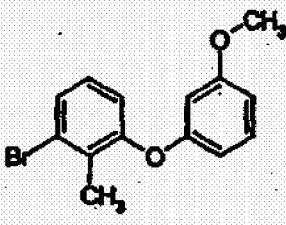
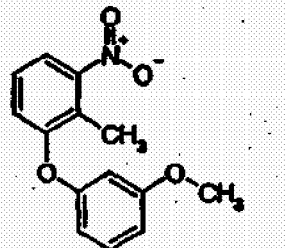
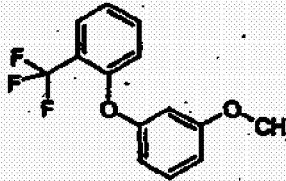
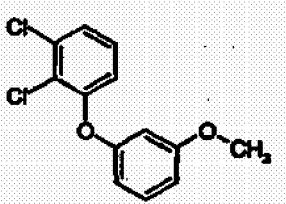
MS (EI): 317 (100 % [M]⁺)

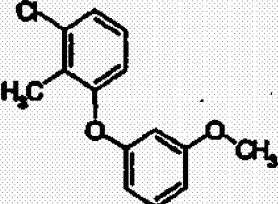
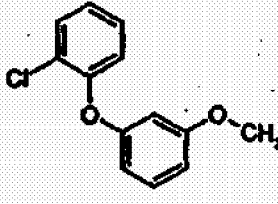
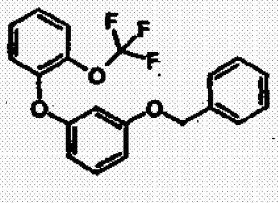
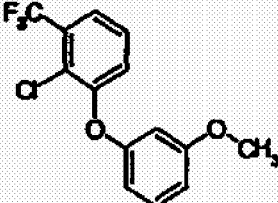
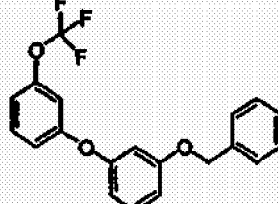
HPLC: retencijsko vrijeme – 5.22 min

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ/ppm = 7.51 (dd, J = 8 Hz, 2 Hz, 1H), 7.56-7.83 (m, 5H), 8.05 (dd, J = 8 Hz, 2 Hz, 1H).

Sljedeći primjeri V - XIII pripremljeni su iz odgovarajućih početnih spojeva na analogan način sukladno postupcima metoda A ili B za ishodne spojeve:

Tablica 1

prim. br.	ciljana struktura	mol. masa	metoda/ isk. u %	HPLC Elut. %/ R _t min	R _t (mob. faza)	MS
V		293.2	B / 15	94 / 5.55	0.53 (CH/EA 20:1)	DCI/NH ₃ : 293 (100%, [M+H] ⁺)
VI		259.3	A / 59	96 / 5.05	0.31 (CH/EA 2:1)	El: 259 (100%, [M] ⁺)
VII		268.2	B / 62	98 / 5.14	0.47 (CH/EA 5:1)	El: 268 (100%, [M] ⁺)
VIII		269.1	A / 45	78 / 5.36	0.51 (CH/EA 2:1)	El: 268 (90%, [M] ⁺)

prim. br.	ciljana struktura	mol. masa	metoda/isk. u %	HPLC čist. %/ R _t min	R _t (mob. faza)	MS
IX		248.7	A / 70	96 / 5.54	0.55 (CH/EA 5:1)	EI: 248 (100%, [M] ⁺)
X		234.7	A / 61	73 / 5.09	0.46 (CH/EA 2:1)	DCI/NH ₃ : 235 (100%, [M+H] ⁺)
XI		360.3	B / 45	96 / 5.67	0.53 (CH/EA 5:1)	ESI: 361 (100%, [M+H] ⁺)
XII		302.7	A / 77	89 / 5.36	0.55 (CH/EA 2:1)	EI: 302 (100%, [M] ⁺)
XIII		360.3	B / 57	96 / 5.83	0.14 (CH/EA 2:1)	EI: 360 (26%, [M] ⁺)

Primjer XIV

3-(3-metil-2-nitrofenoksi)fenol

(cijepanje metilnog etera - metoda A)

5

10

Pod argonom je uvedeno 500 mg (1.93 mmol) 1-metoksi-3-(3-metil-2-nitrofenoksi)benzena u 2 ml bezvodnog diklormetana, te je otopina ohlađena na -20 °C. Na toj je temperaturi dodano 5.8 ml IM otopine borovog tribromida u diklormetanu. Smjesa je dopušteno da postigne 0 °C te je miješana kroz 1 h. Nakon dodatka vode slijedila je ekstrakcija diklormetanom tri puta. Kombinirane organske faze isprane su otopinom natrijevog bikarbonata, osušene iznad magnezijevog sulfata i koncentrirane in vacuo. Kromatografskim čišćenjem na silikagelu, u cikloheksan/etilacetatu 30:1 kao pokretnoj fazi, dobiveno je 424 mg (89 %) željenog spoja.

R_f: 0.18 (cikloheksan/etilacetat 2:1)

MS (EI): 245 (100 % [M]⁺)

HPLC: retencijsko vrijeme = 4.40 min

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 2.37 (s, 3H), 4.88 (široki s, 1H), 6.54 (t, J = 2 Hz, 1H), 6.57-6.66 (m, 2H), 6.85 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 8 Hz, 1H).

Primjer XV

3-[2-cijano-3-(trifluorometil)fenoksi]fenol

(cijepanje metilnog etera - metoda B)

Pod argonom je uvedeno 10.0 g (34.1 mmol) 1-(2-cijano-3-trifluorometil-fenoksi)-3-metoksibenzena u bezvodni diklormetan te je dodano 13.9 g (37.5 mmola) tetra-n-butilamonijevog jodida. Nakon hlađenja do -78 °C polako je kap po kap dodano 120 ml 1N otopine borovog triklorida u diklormetanu, a temperaturi nije dozvoljeno da naraste na više od -70 °C. Smjesa je ostavljena da se ugrije do sobne temperature unutar 2 h. Reakcijska smjesa izlivena je na 300 ml ledene vode, smjesa je ekstrahirana tri puta diklormetanom te je organska faza oprana 2 x zasićenom otopinom natrijevog bikarbonata i 1 x solnom otopinom. Nakon sušenja nad magnezijevim sulfatom provedena je vakuumska kromatografija na približno 400 g silikagela s diklormetanom. U rezultatni uljasti produkt dodan je pentan te je sve ostavljeno da kristalizira.

Iskorištenje: 7.75 g (96 %; HPLC čistoća 96 %)

R_f: 0.16 (CH₂Cl₂)

Talište: 108 °C

HPLC: retencijsko vrijeme = 4.41 min

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 5.13 (s, 1H), 6.59-6.78 (m, 3H), 7.11 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 8 Hz, 1H).

Primjer XVI

3-[2-kloro-3-(trifluorometil)fenoksi]fenol

(cijepanje metilnog etera - metoda C)

U 6 ml octene kiseline uvedeno je 600 mg (1.98 mmol) 3-metoksi-1-[2-kloro-3-(trifluorometil)fenoksi]benzena, te je nakon dodatka 3.60 ml 48 %-tne vodene otopine bromovodične kiseline, sve zagrijavano do refluksa kroz 4 h. Nakon hlađenja uslijedilo je razrjeđivanje vodom i ekstrakcija etilacetatom. Organske faze isprane su vodom tri puta te potom osušene nad magnezijevim sulfatom i koncentrirane in vacuo. Kromatografijom na silikagelu u diklormetan/cikloheksanu 2:1 kao pokretnoj fazi dobiveno je 484 mg (81 %, HPLC čistoća 96 %) željenog spoja.

R_f: 0.39 (cikloheksan/etilacetat 2:1)

MS (EI): 288 (100 % [M]⁺)

HPLC: retencijsko vrijeme = 4.80 min

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ/ppm = 6.37 (t, J = 2 Hz), 6.44 (ddd, J = 8 Hz, 2 Hz, 1 Hz, 1H), 6.59 (ddd, J = 8 Hz, 2 Hz, 1 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 8 Hz, 1 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 8 Hz, 1 Hz, 1H), 9.69 (s, 1H).

Primjer XVII

3-[3-(trifluorometil)fenoksi]fenol

(cijepanje benzilnog etera - metoda D)

Suspendirano je 1.70 g (4.72 mmola) 3-benziloksi-1-[3-(trifluoro-metil)fenoksi]benzena u 135 ml tetrahidrofurana i 15 ml etanola u posudi za hidriranje, te je nakon dodatka 170 mg Pd 10 % na ugljiku, sve preko noći hidrirano pod 1 atm vodika pri temperaturi okoline. Za obradbu je katalizator uklonjen filtriranjem kroz kieselguhr, a filtrat koncentriran i obrađen vakuumskom kromatografijom na 130 g silikagela u cikloheksan/etilacetatu stupnja od 10:1 do 1:1.

Uklanjanjem otapala dobiveno je 1.27 g (99 %, HPLC čistoća 95 %) ciljanog spoja.

R_f: 0.28 (cikloheksan/etilacetat 5:1)

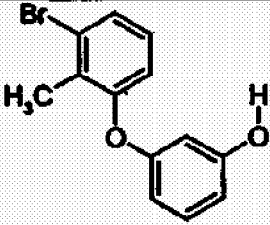
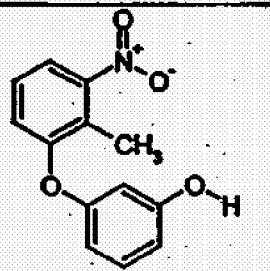
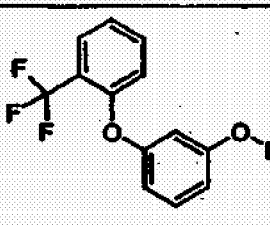
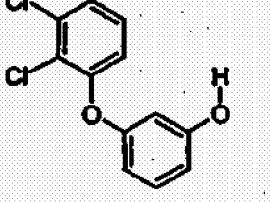
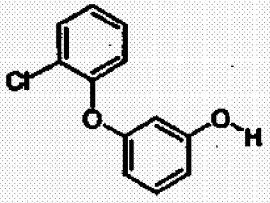
MS (EI): 270 ([M]⁺)

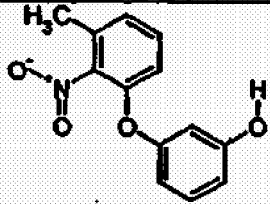
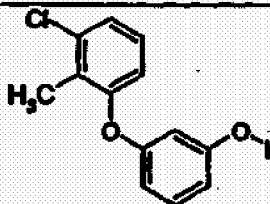
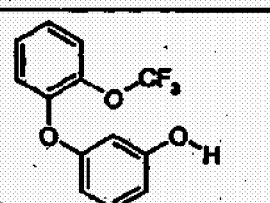
HPLC: retencijsko vrijeme = 4.78 min

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 4.97 (s, 1H), 6.53 (t, J = 2 Hz, 1H), 6.56-6.67 (m, 2H), 6.85-7.01 (m, 3H), 7.22 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 8 Hz, 1H).

Sljedeći Primjeri XVIII - XXV pripremljeni su na analogan način sukladno postupcima metoda A, C ili D.

Tablica II

prim. br.	ciljana struktura	mol. masa	metoda/ isk. u %	HPLC čist. %/ R _t min	R _t (mob. faza)	MS
XVIII		279.1	C/ 79	92 / 4.93	0.21 (CH/EA 10:1)	El: 278 (100%, [M] ⁺)
XIX		245.2	C/ 75	100 / 4.46	0.24 (CH/EA 5:1)	DCI/NH ₃ : 263 (100%, [M+NH ₄] ⁺)
XX		254.2	C/ 99	98 / 4.56	0.56 (CH/EA 2:1)	El: 254 (100%, [M] ⁺)
XXI		255.1	C/ 49	91 / 4.72	0.20 (CH/EA 5:1)	El: 254 (43%, [M] ⁺)
XXII		220.7	C/ 80	94 / 4.44	0.21 (CH/EA 5:1)	El: 220 (61%, [M] ⁺)

prim. br.	ciljana struktura	mol. masa	metoda/ isk. u %	HPLC čist. %/ R _t min	R _f (mob. faza)	MS
XXIII		245.2	A / 89	99 / 4.4	0.18 (CH/EA 2:1)	DCI/NH ₃ : 263 (100%, [M+NH ₄] ⁺)
XXIV		234.7	C / 64	96 / 4.83	0.39 (CH/EA 2:1)	EI: 234 (100%, [M] ⁺)
XXV		270.2	D / 98	95 / 4.65	0.29 (CH/EA 2:1)	EI: 270 (100%, [M] ⁺)

Primjer XXVI**3-[2-kloro-3-(trifluorometil)fenoksi]anilin**

Pod argonom je uvedeno 630 mg (1.98 mmola) 1-[2-kloro-3-(trifluorometil)fenoksi]-3-nitrobenzena u 7 ml metanola zajedno sa 625 mg (9.09 mmola) amonijevog formata i 31.5 mg 10 četnog paladij/ugljik katalizatora. Smjesa je grijana do refluksa kroz dva sata. Nakon hlađenja slijedila je filtracija kroz kieselguhr, ispiranje metanolom, te je filtrat koncentriran. Talog je ponovno preuzet u diklormetan i ekstrahiran tri puta vodom, te su organske faze osušene nad magnezijevom sulfatom i ponovno koncentrirane. Kromatografskim čišćenjem na silikagelu u cikloheksan/etilacetatu 6:1 kao pokretnoj fazi dobiveno je 458 mg (72 %, HPLC čistoća 90 %) ciljanog spoja,

R_f: 0.48 (cikloheksan/etilacetat 1:1)

MS (ESI): 288 (22 % [M+H]⁺)

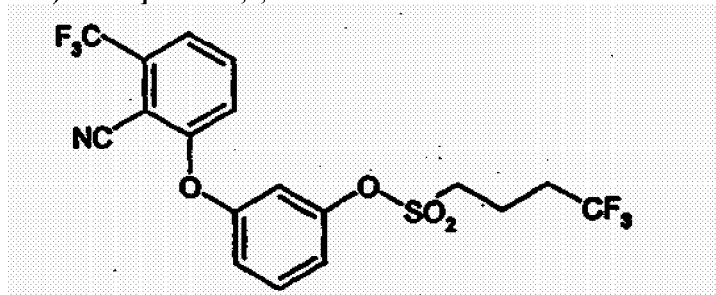
HPLC: retencijsko vrijeme = 4.41 min

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ/ppm – 5.28 (s, 2H), 6.11-6.19 (m, 2H), 6.38 (ddd, J = 8 Hz, 2 Hz, 1 Hz, 1H), 7.03 (t, 3 = 8 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8 Hz, 1 Hz, 1H) 7.54 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.63 (dd, 3 = 8 Hz, 1 Hz).

Primjer XXVII**1-[2-cijano-3-(trifluorometil)fenoksi]-3-hidoksibenzen**

(sinteza difenilnog etera - metoda E)

Rezorcinol [44.0 g (0.4 mola)] je djelomično otopljen u 170 ml N-metilpirolidona, nakon čega su dodani najprije kalijev hidroksid [min. 85 % čist; 34.5 g (0.52 mola)], a potom 2-kloro-6-(trifluorometil)benzonitril [20.5 g (0.1 mol)]. Smjesa je miješana pri 60-65 °C kroz 2.5 h. Nakon dodatka 300 ml toluena i 400 ml vode, vodena faza je odvojena i ekstrahirana još jednom sa 300 ml toluena. Kombinirane organske faze osušene su iznad MgSO₄, te su koncentrirane nakon filtracije. Digeriranjem uljastog ostatka sa 150 ml vode, filtracijom i sušenjem dobiveni su blijedosmeđi kristali. Iskorištenje: 22 g (79 % od teorijskog; usporediti Primjer XV)

Primjeri priprave**Primjer 1****3-[2-cijano-3-(trifluorometil)fenoksi]fenilni 4,4,4-trifluor-1-butansulfonat**

(sulfonski ester - metoda A)

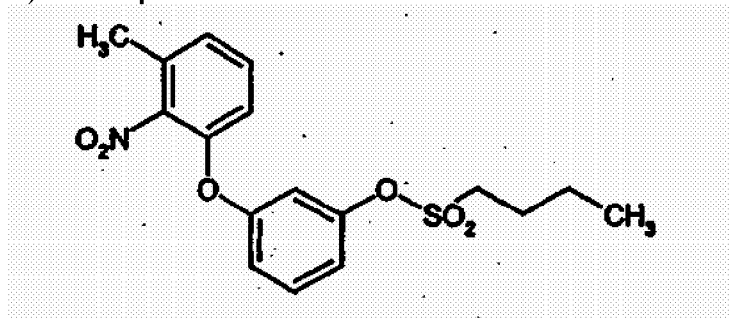
Pod argonom je otopljeno 7.70 g (27.6 mmola) 3-[2-cijano-3-(trifluorometil)fenoksi]fenola u 60 ml diklormetana, nakon čega je otopini dodano 4.32 g (13.1 mmol) tetrabutilamonijevog bromida i 3.95 ml 45 %-tnog NaOH. Pri 0°C u jednom obroku je dodano 6.64 g (31.5 mmola) 4,4,4-trifluorobutan-1-sulfonilnog klorida otopljenog u 20 ml diklormetana. Otopina je postala žuta do narančasta, te je miješana kroz 1 h. Nakon razrjeđivanja vodom ekstrahirana je tri puta diklormetanom. Kombinirane organske faze isprane su solnom otopinom i osušene nad magnezijevim sulfatom. Čišćenje je provedeno vakuumskom kromatografijom na 360 g silikagela u stupnjevitom gradijentu 1:1 do 1:4 cikloheksan/diklormetana kao pokretnoj fazi. Uparavanjem na rotavaporu nastaje uljasti ostatak, koji je potaknut na kristaliziranje dodatkom pentana.

Iskorištenje: 1. frakcija 9.21 g (74 %, HPLC čistoća 100 %)

2. frakcija 2.29 g (18 %, HPLC čistoća 97 %)

R_f: 0.56 (CH₂Cl₂) Talište: 60-61 °CMS (ESI): 454 ([M+H]⁺)

HPLC: retencijsko vrijeme = 5.08 min v

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 2.2-2.5 (m, 4H), 3.39 (t, J = 7 Hz, 2H), 7.0-7.3 (m, 4H), 7.50 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8 Hz).**Primjer 2****3-(3-metil-2-nitro-fenoksi)fenilni n-pentansulfonat**

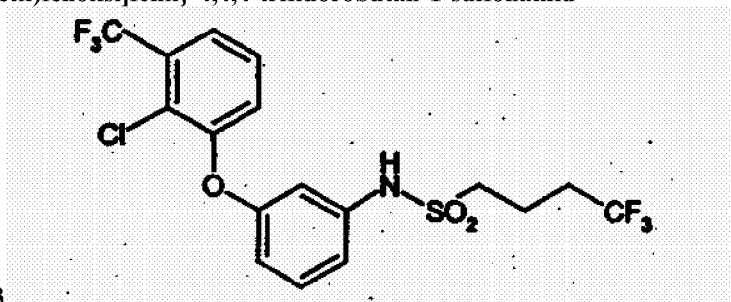
(sulfonski ester - metoda B)

U 200 mg (0.82 mmola) 3-(3-metil-2-nitrofenoksi)fenola u 5 ml diklormetana pri sobnoj temperaturi je dodan najprije 1 ml 40 %-tne otopine tetrabutilamonijevog hidroksida, a potom nakon 5 min miješanja 153 mg (0.90 mmola) n-pentansulfonilnog klorida. Nakon miješanja kroz 1.5 h, dodano je 0.5 ml 10 %-tne otopine NaHCO₃, smjesa je filtrirana kroz extrelut patronu od 3 g (Merck Darmstadt, broj za narudžbu 115095), te je patrona isprana nekoliko puta diklormetanom. Kromatografskim čišćenjem na silikagelu u cikloheksan/etilacetatu 30:1 kao pokretnoj fazi dobiveno je 255 mg (82 %, HPLC čistoća 99 %) željenog spoja.

R_f=: 0.35 (cikloheksan/etilacetat 2:1)MS (ESI): 380 (100 % [M+H]⁺)

HPLC: retencijsko vrijeme = 5.29 min

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 0.93 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.30-1.51 (m, 4H), 1.89-2.02 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 3.18-3.28 (m, 2H), 6.85-7.42 (m, 7H).

N-{3-[2-kloro-3-(trifluorometil)fenoksi]fenil}-4,4,4-trifluorobutan-1-sulfonamid**Primjer 3**

(sulfonamid - metoda C)

5

Pod argonom je uvedeno 100 mg (0.35 mmola) 3-[2-kloro-3-(trifluorometil)fenoksi]anilina u 1 ml diklormetana. Dodano je 106 mg (1.04 mmola) trietilamina i 77 mg (0.37 mmola) 4,4,4-trifluorobutan-1-sulfonilnog klorida, otopljenih u 1 ml diklormetana, te je smjesa miješana pri sobnoj temperaturi. Nakon četiri dana dodana su još tri ekvivalenta 4,4,4-trifluorobutansulfonilnog klorida te je miješanje nastavljeno kroz tri dana. Smjesa je potom tri puta ekstrahirana s 2N klorovodičnom kiselinom i jedanput zasičenom solnom otopinom. Organska faza je osušena nad magnezijevim sulfatom i koncentrirana in vacuo. Kromatografskim čišćenjem na silikagelu u diklormetan/cikloheksanu 7:2 kao pokretnoj fazi dobiveno je 96 mg (54 %; HPLC čistoća 90 %) ciljanog spoja.

10

R_f: 0.33 (cikloheksan/etilacetat 2:1)MS (DCI/NH₃): 479 (100 % [M+NH₄]⁺)

15

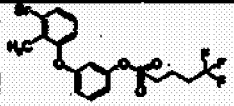
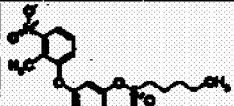
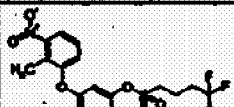
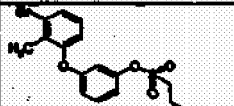
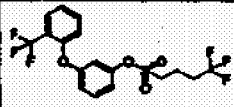
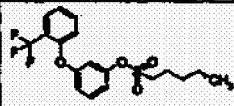
HPLC: retencijsko vrijeme = 8.34 min

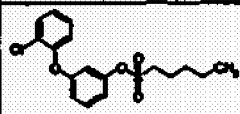
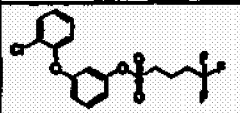
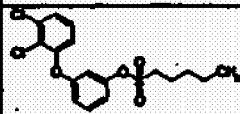
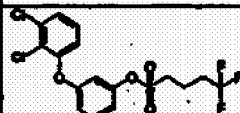
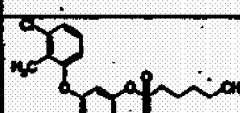
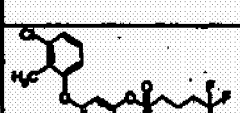
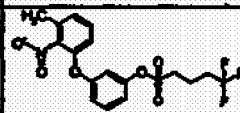
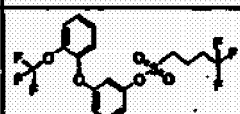
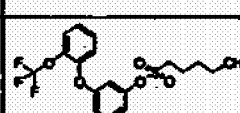
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ/ppm = 1.80-1.93 (m, 2H), 2.31-2.50 (m, 2H), 3.25 (t, J = 8 Hz, 2H), 6.75 (dd, J = 8 Hz, 2 Hz, 1H), 6.85 (t, 3 = 2 Hz, 1H), 7.03 (dd, 3 = 8 Hz, 1 Hz), 7.38 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 8 Hz, 1 Hz, 1H), 7.58 (t, 3 = 8 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 8 Hz, 1 Hz, 1H), 10.04 (s, 1H).

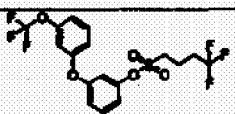
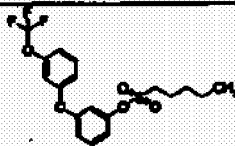
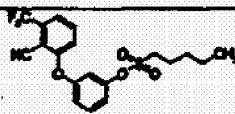
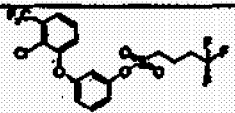
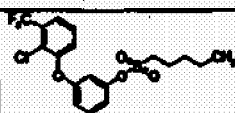
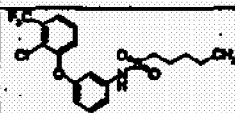
20

Sljedeći primjeri 4 do 24 pripremljeni su iz podobnih ishodnih spojeva analognim načinom koji odgovara procesnim metodama A, B ili C Primjera priprave.

Tablica III

prim. br.	ciljana struktura	mol. masa	metoda/ isk. u %	HPLC čist. %/ R _t min	R _t (mob. faza)	MS
4		453.3	A / 61	97 / 5.15	0.33 (CH/EA 5:1)	ESI: 453 (79%, [M+H] ⁺)
5		379.4	A / 76	94 / 5.36	0.63 (CH/EA 1:1)	DCI/NH ₃ : 397 (100%, [M+NH ₄] ⁺)
6		419.4	B / 78	100 / 5.12	0.69 (toluene/EA 5:1)	ESI: 420 (100%, [M+H] ⁺)
7		413.3	A / 103	89 / 5.83	0.52 (CH/EA 2:1)	DCI/NH ₃ : 430 (100%, [M+H] ⁺)
8		428.4	A / 67	97 / 5.24	0.32 (CH/EA 2:1)	ESI: 451 (100%, [M+Na] ⁺), ESI: 429 (89%, [M+H] ⁺)
9		388.4	A / 79	94 / 5.47	0.53 (CH/EA 2:1)	ESI: 349 (35%, [M+H] ⁺)

prim. br.	ciljana struktura	mol. masa	metoda/ isk. u %	HPLC čist. %/ R _t min	R _t (mob. faza)	MS
10		354.9	B / 63	81 / 5.44	0.45 (CH/EA 2:1)	DCI/NH ₃ : 372 (100%, [M+NH ₄] ⁺)
11		349.8	B / 67	81 / 5.2	0.37 (CH/EA 2:1)	DCI/NH ₃ : 412 (100%, [M+NH ₄] ⁺)
12		389.3	B / 76	100 / 5.64	0.48 (CH/EA 2:1)	DCI/NH ₃ : 406 (100%, [M+NH ₄] ⁺)
13		429.2	B / 72	97 / 5.38	0.31 (CH/EA 2:1)	DCI/NH ₃ : 446 (100%, [M+NH ₄] ⁺)
14		368.9	B / 84	93 / 5.77	0.49 (CH/EA 2:1)	DCI/NH ₃ : 386 (100%, [M+NH ₄] ⁺)
15		408.9	B / 69	92 / 5.5	0.38 (CH/EA 2:1)	DCI/NH ₃ : 426 (100%, [M+NH ₄] ⁺)
16		419.4	B / 81	98 / 5.07	0.23 (CH/EA 2:1)	ESI: 420 (100%, [M+H] ⁺)
17		444.4	A / 91	93 / 5.33	0.25 (CH/EA 5:1)	ESI: 445 (100%, [M+H] ⁺)
18		404.4	A / 17	98 / 5.65		DCI/NH ₃ : 422 (100%, [M+NH ₄] ⁺)

prim. br.	ciljana struktura	mol. masa	metoda/ isk. u %	HPLC čist. %/ R, min	R _f (mob. faza)	MS
19		444.4	A / 29	96 / 5.4	0.26 (CH/EA 5:1)	ESI: 445 (57%, [M+H] ⁺)
20		404.4	A / 24	70 / 5.7		DCI/NH ₃ : 422 (100%, [M+NH ₄] ⁺)
21		413.4	A / 95	100 / 5.1	0.33 (DCM/MeOH 100:3)	ESI: 414 (100%, [M+H] ⁺)
22		462.8	A / 86	97 / 5.4	0.36 (CH/DCM 2:1)	ESI: 463 (80%, [M+H] ⁺)
23		422.9	A / 97	100 / 5.62	0.49 (CH/EA 2:1)	DCI/NH ₃ : 440 (100%, [M+NH ₄] ⁺)
24		421.9	C / 48	91 / 7.94	0.42 (CH/EA 2:1)	DCI/NH ₃ : 439 (100%, [M+NH ₄] ⁺)

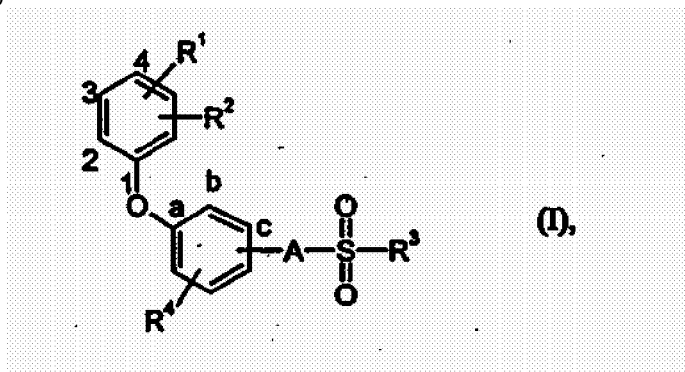
Gore spomenuti primjeri pokazuju sljedeće ¹H-NMR spektroskopske podatke:

Tablica IV

Primjer	¹ H-NMR (300 MHz): δ/ppm
17	CDCl ₃ : 2.17-2.42 (m, 4H); 3.33 (t, J = 7 Hz, 2H); 6.88 (t, J = 2 Hz, 1H); 6.92-6.95 (m, 1H); 7.01-7.05 (ddd, J = 8 Hz, 2 Hz, 0.5 Hz, 1H); 7.09 (dd, J = 8 Hz, 2 Hz, 1H); 7.18-7.39 (m, 4H).
21	DMSO-d ₆ : 0.86 (t, J = 7 Hz, 3H); 1.24-1.43 (m, 4H); 1.80 (quin, 2H); 3.56 (t, J = 7.5 Hz, 2H); 7.29-7.38 (m, 4H); 7.61 (t, J = 8 Hz, 1H); 7.77 (d, H = 7.5 Hz, 1H); 7.88 (t, J = 8 Hz, 1H).
22	DMSO-d ₆ : 2.02 (quin, 2H); 2.46 (m, 2H); 3.69 (t, J = 7.5 Hz, 2H); 7.02-7.08 (m, 3H); 7.17-7.20 (dd, J = 8 Hz, 2 Hz, 1H); 7.48-7.63 (m, 3 Hz); 7.72-7.75 (dd, J = 8 Hz, 1 Hz, 1H).
23	DMSO-d ₆ : 0.86 (t, J = 7 Hz, 3H); 1.33 (m, 4H); 1.78 (quin, 2H); 3.52 (t, J = 7.5 Hz, 2H); 7.02-7.06 (m, 2H); 7.15-7.18 (m, 1H); 7.48-7.64 (m, 3H); 7.72-7.75 (dd, J = 8*Hz, 1 Hz, 1H).

PATENTNI ZAHTJEVI

1. Spojevi opće formule (I)



naznačeni time, da u njima

R^1 predstavlja vodik, C_1 - C_4 -alkil, halogen, trifluorometil, trifluorometoksi, cijano ili nitro,

R^2 predstavlja halogen, trifluorometil, trifluorometoksi, cijano ili nitro,

R^3 predstavlja C_1 - C_4 -alkil koji može biti supstituiran jednom ili više puta klorom ili fluorom

R^4 predstavlja vodik ili halogen, a A predstavlja kisik ili NH.

2. Spojevi prema zahtjevu 1, **naznačeni time**, da u njima

R^1 predstavlja vodik, fluor, klor, metil trifluorometil, trifluorometoksi, cijano ili nitro,

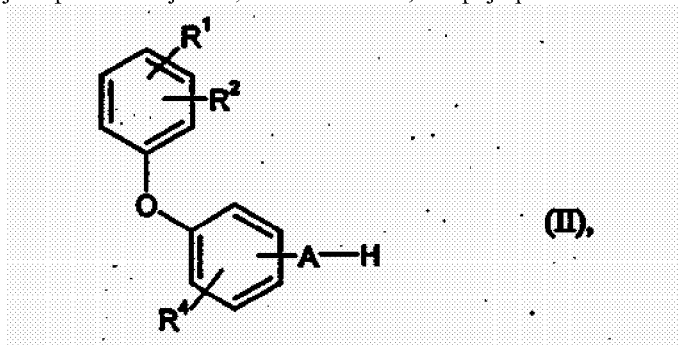
R^2 predstavlja fluor, trifluorometil, trifluorometoksi, cijano ili n i tro,

R^3 predstavlja n-butil, n-pentil, 4,4,4-trifluorbut-1-il ili 5,5,5-trifluorpent-1-il,

R^4 predstavlja vodik, a A predstavlja kisik.

3. Spojevi prema zahtjevu 1 ili 2, **naznačeni time**, da u njima

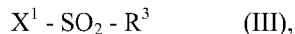
R^1 , R^2 , R^3 , R^4 i A imaju značenje navedeno u zahtjevu 1 ili 2, te u položaju 4 fenilnog prstena supstituiranog s R^1 i R^2 nalazi se vod i kov atom.

4. Spojevi prema zahtjevu 1 ili 2, **naznačeni time**, da u njima R^1 , R^2 , R^3 , R^4 i A imaju značenje navedeno u zahtjevu 1 ili 2, te R^1 i R^2 nalaze se u položajima 2 i 3 fenilnog prstena.5. Spojevi prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 3, **naznačeni time**, da u njima R^1 , R^2 , R^3 , R^4 i A imaju značenje navedeno u bilo kojem od Zahtjeva 1 do 4, te A se nalazi u položaju c radikala benzena.6. Postupak za pripremu spojeva prema zahtjevu 1, **naznačen time**, da spoj općenite formule (II)

gdje

R^1 , R^2 , R^4 i A imaju značenje navedeno u zahtjevu 1,

reagira u inernom otapalu u prisutnosti prikladne baze, te ukoliko je prikladno i u prisutnosti katalizatora faznog prijenosa, sa spojem općenite formule (III)



u kojoj

X^1 predstavlja prikladnu odlaznu skupinu, a

R^3 ima gore navedeno značenje.

7. Spojevi općenite formule (II) prema zahtjevu 6.

8. Spojevi prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 5, **naznačeni time**, da se upotrebljavaju za obradbu i/ili profilaksu bolesti.9. Lijekovi koji sadrže barem jedan od spojeva prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 5, **naznačeni time**, da su pomiješani s barem jednim farmaceutski prikladnim, suštinski neotrovnim nosačem ili ekscipijentom.10. Uporaba spojeva prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 5, **naznačena time**, da je to uporaba u svrhu proizvodnje lijeka za obradbu i/ili profilaksu bolnih stanja i/ili neurodegenerativnih poremećaja.11. Uporaba spojeva prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 5, **naznačena time**, da je to uporaba u svrhu proizvodnje lijeka za obradbu i/ili profilaksu Parkinsonove bolesti.

SAŽETAK

Izum se odnosi na nove fenoksifenilne alkansulfonate, postupke njihove priprave, njihovu uporabu u svrhu proizvodnje lijeka za obradbu i/ili profilaksu bolesti, posebice za obradbu bolnih stanja i neurodegenerativnih poremećaja.