(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(21) Broj prijave: HR P20020917A A2

HR P20020917A A2

(12) PRIJAVA PATENTA

(51) Int. Cl.[7]: **C 07 C 311/05**
A 61 K 31/18

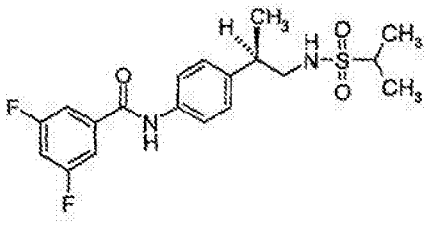
(22) Datum podnošenja prijave patenta u HR: 19.11.2002.
(43) Datum objave prijave patenta u HR: 29.02.2004.
(86) Broj međunarodne prijave: PCT/US01/11746
Datum podnošenja međunarodne prijave 04.05.2001.
(87) Broj međunarodne objave: WO 01/90056
Datum međunarodne objave 29.11.2001.

(31) Broj prve prijave: 60/205,822 (32) Datum podnošenja prve prijave: 19.05.2000. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US

(71) Podnositelj prijave: **Eli Lilly and Company, Lilly Corporate Center, Indianapolis, 46285 IN, US**
(72) Izumitelji: **James Abraham Aikins, 9230 West Fallcreek Drive, Pendleton, 46064 IN, US**
Andrew Hendley Fray, 4827 Quail Crescent Court, Indianapolis, 46254 IN, US
William David Miller, 7302 Trestle Way Court, Indianapolis, 46256 IN, US
Paul Leslie Ornstein, 10441 Bosahan Court, Carmel, 46032 IN, US
Hamideh Zarrinmayeh, 924 Sable Run, Carmel, 46032 IN, US
Dennis Michael Zimmerman, 10343 Oak Ridge Drive, Zionsville, 46077 IN, US
(74) Punomoćnik: Silvije HRASTE, Zagreb, HR

(54) Naziv izuma: **DERIVATI SULFONAMIDA**

(57) Sažetak:



(Ia)

Ovaj se izum odnosi na spoj formule (Ia) ili njegovu farmaceutski prihvatljivu sol koji su pogodni za liječenje stanja povezanih s hipofunkcijom glutamata, kao što su psihijatrijski i neurološki poremećaji.

HR P20020917A A2

OPIS IZUMA

U središnjem živčanom sustavu sisavaca (CNS), prijenos nervnog impulsa kontrolira se interakcijom između neurotransmitera, kojeg otpušta neuron pošiljatelj, te površinskog receptora na neuronu primatelju. L-Glutamat, koji je najrasprostranjeniji u CNS, služi kao medijator glavnih ekscitacijskih putova kod sisavaca, te se označava kao ekscitacijska aminokiselina (EAA). Receptori koji odgovaraju na glutamat nazivaju se receptori ekscitacijske aminokiseline (EAA receptori). Vidjeti Watkins & Evans, Ann. *Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 29, 365 (1989); Watkins, Krogsgaard-Larsen i Honore, *Trans. Pharm. Sci.*, 11, 25 (1990). Ekscitacijske aminokiseline imaju veliku fiziološku važnost, te imaju ulogu u različitim fiziološkim procesima, poput dugotrajne potenciranja (učenje i pamćenje), razvoja sinaptičke plastičnosti, kontrole motorike, disanja, kardiovaskularne regulacije te osjetilne percepcije.

Receptori ekscitacijske aminokiselina razvrstani su u dva opća tipa. Receptori koji su direktno spojeni na otvor kationskih kanala u staničnoj membrani neurona nazivaju se "ionotropski". Taj tip receptora podijeljen je u najmanje tri podvrste koje su definirane depolarizirajućim djelovanjima selektivnih agonista N-metil-D-aspartata (NMDA), alfa-amino-3-hidroksi-5-metilizoksazol-4-propionske kiseline (AMPA), te kainske kiseline (KA). Drugi opći tip receptora je G-protein ili drugi "metabotropski" receptor ekscitacijske aminokiseline povezan s glasnikom. Ovaj drugi tip povezan je s višestrukim sekundarnim glasničkim sustavima koji dovode do povećane hidrolize fosfoionozitida, aktivacije fosfolipaze D, povećanog ili smanjenog nastanka c-AMP, te promjene funkcije ionskih kanala. Schoepp i Conn, *Trend in Pharmacol. Sci.* 14, 13 (1993). Izgleda da oba tipa receptora ne samo da posreduju u normalnoj sinaptičkoj transmisiji uzduž ekscitacijskih putova, već također sudjeluju u modifikaciji sinaptičkih spojeva tijekom razvoja i života. Schocpp, Bockaert i Sladeczek, *Trend in Pharmacol. Sci.* 11, 508 (1990); McDonald i Johnson, *Brain Research Reviews,* 15, 41 (1990).

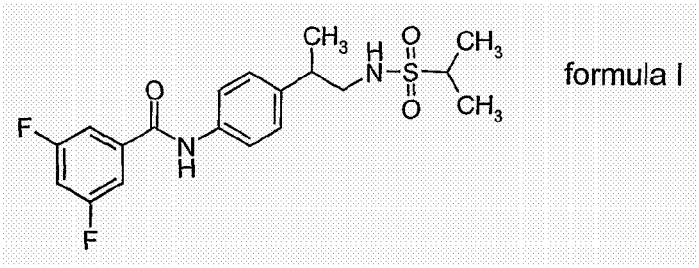
AMP receptori sastoje se od četiri proteinske podjedinice poznate kao GluR1 do GluR4, dok receptori kainske kiseline sastoje od podjedinica GluR5 do GluR7, te KA-1 i KA-2. Wong i Mayer, *Molecular Pharmacology* 44: 505-510, 1993. Do sad još nije razjašnjeno kako se te podjedinice kombiniraju u prirodnom stanju. No, rasvijetljene su strukture određenih ljudskih varijanti svake podjedinice, a stanične linije koje eksprimiraju pojedinačne podjedinične varijante klonirane su i inkorporirane u sustave za ispitivanje koji su napravljeni tako da identificiraju spojeve koji se vežu na njih ili pak stupaju u reakciju s njima, te stoga mogu modulirati njihovu funkciju. Stoga, Europska patentna prijava, broj publikacije EP-A2-0574257, opisuje humane podjedinične varijante GluR1B, BluR2B, GluR3A i GluR3B. Europska patentna prijava, broj publikacije EP-A1-0583917, opisuje humanu podjediničnu varijantu GluR4B.

Svojstvo po kojem se razlikuju receptori AMPA i kainske kiseline je njihova brza deaktivacija i desenzibilizacija za glutamat. Yamada i Tang, *The Journal of Neuroscience*, rujan 1993., 13(9): 3904-3915 i Kathryn M. Partin, *J. Neuroscience*, listopad 1, 1996, 16(21): 6634-6647.

Poznato je da se brza deaktivacija i desenzibilizacija receptora AMPA i/ili kainske kiseline za glutamat može inhibirati pomoću određenih spojeva. Takvo djelovanje tih spojeva često se alternativno odnosi na "potenciranje" receptora. Jedan takav spoj koji selektivno potencira funkciju AMPA receptora je ciklotiazid. Partin i suradnici, *Neuron.* Vol. 11, 1069-1082, 1993.

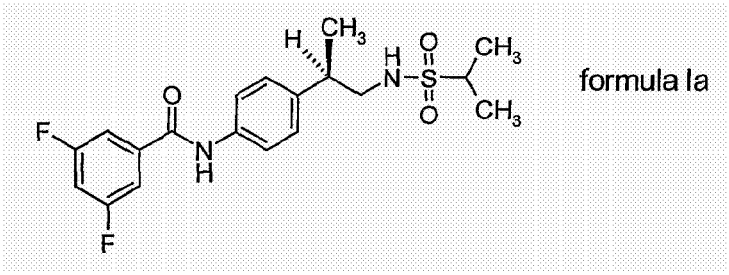
Međunarodna publikacija patentne prijave WO 98/33496 publicirana 6. kolovoza 1998. opisuje određene derivate sulfonamida koji su na primjer pogodni za liječenje psihijatrijskih i neuroloških poremećaja, na primjer kognitivnih poremećaja; neurodegenerativnih poremećaja kao što su Alzheimerova bolest; staračke demencije, poremećaj u pamćenju povezan sa starijom dobi; poremećaj kretanja kao što je tardivna diskinezija, Huntingtonova koreja, mioklonus, te Parkinsonova bolest; reverzije stanja uzrokovanih drogama (kao što su stanja uzrokovana kokainom, amfetaminima, alkoholom); depresija; poremećaj smanjene koncentracije; poremećaj smanjene koncentracije uslijed hiperaktivnosti; psihoza, kognitivna deficijencija povezana s psihozom, te psihoze koje su uzrokovali lijekovi.

Ovaj izum opisuje spojeve formule I:



ili njihove farmaceutski prihvatljive soli.

Nadalje, ovaj izum opisuje spoj formule Ia:



ili njegove farmaceutski prihvatljive soli.

Nadalje, ovaj izum opisuje postupak potenciranja funkcije receptora glutamata kod pacijenata što uključuje davanje učinkovite količine spoja formule Ia spomenutom pacijentu.

Nadalje, ovaj izum opisuje postupak liječenja depresije kod pacijenta što uključuje davanje učinkovite količine spoja formule Ia spomenutom pacijentu.

Nadalje, ovaj izum opisuje postupak liječenja shizofrenije kod pacijenta što uključuje davanje učinkovite količine spoja formule Ia spomenutom pacijentu.

Nadalje, ovaj izum opisuje postupak liječenja kognitivnih poremećaja kod pacijenta što uključuje davanje učinkovite količine spoja formule Ia spomenutom pacijentu.

Izum nadalje opisuje farmaceutske pripravke spojeva formule Ia, uključujući njihove hidrate, koji sadržavaju spoj formule Ia kao djelatnu tvar u kombinaciji s farmaceutski prihvatljivim nosačem, diluensom ili ekscipijensom.

Ovaj izum također obuhvaća nove međuprodukte, te postupke sinteze spojeva formule Ia.

Nadalje, ovaj izum opisuje uporabu spoja formule Ia ili njegove farmaceutski prihvatljive soli za potenciranje funkcije receptora glutamata.

Prema slijedećem aspektu, ovaj izum opisuje uporabu spoja formule Ia u proizvodnji lijekova za potenciranje funkcije receptora glutamata.

Nadalje, ovaj izum osigurava proizvodni artikl koji sadržava materijal za pakiranje, te spoj formule Ia ili njegovu farmaceutski prihvatljivu soli koji se nalaze unutar materijala za pakiranje, pri čemu spomenuti materijal za pakiranje sadržava etiketu koja ukazuje da se spomenuti spoj formule Ia može upotrijebiti za liječenje barem jedne od slijedećih bolesti: Alzheimerove bolesti, shizofrenije, kognitivnih deficijencija povezanih sa shizofrenijom, depresije, te kognitivnih poremećaja.

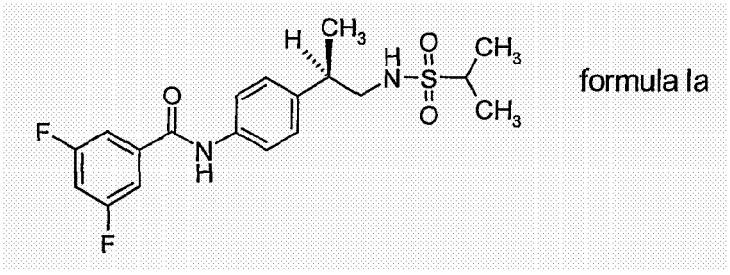
Iscrpan opis izuma

U ovoj specifikaciji pojam "potenciranje funkcije receptora glutamata" odnosi se na bilo kakvo povećanje reaktivnosti receptora glutamata, na primjer AMPA receptora, u odnosu na glutamat ili agonist, te uključuje inhibiciju brze desenzibilizacije ili deaktivacije AMPA receptora za glutamat, no nije ograničen samo na nju.

Mnoga različita stanja mogu se liječiti ili spriječiti spojevima formule I, te njihovim farmaceutski prihvatljivim solima pomoću njihovog djelovanja kao potencijatora funkcije receptora glutamata. Tu su uključena stanja povezana s hipofunkcijom glutamata, kao što su psihijatrijski i neurološki poremećaji, na primjer kognitivni poremećaji, neurodegenerativni poremećaji kao što je Alzheimerova bolest; staračke demencije, poremećaj u pamćenju povezan sa starijom dobi; poremećaji kretanja kao što je tardivna diskinezija, Huntingtonova koreja, mioklonus, distonija, te Parkinsonova bolest; reverzije stanja uzrokovanih drogama (kao što su stanja uzrokovana kokainom, amfetaminima, alkoholom); depresije; poremećaji smanjene koncentracije; poremećaji smanjene koncentracije uslijed hiperaktivnosti; psihoze, kognitivna deficijencija povezana s psihozom, te psihoze koje su uzrokovali lijekovi.

Nadalje, spojevi formule I pogodni su za liječenje seksualne disfunkcije. Spojevi formule I također mogu biti pogodni za poboljšanje pamćenja (kratkotrajnog kao i dugotrajnog), te sposobnosti učenja. Ovaj izum opisuje uporabu spojeva formule I za liječenje svih tih stanja.

Stručnoj osobi je razumljivo da je spoj formule Ia:



formula Ia

uključen unutar područja formule I definirane u gornjem dijelu. Još specifičnije, formula I predstavlja racemičnu smjesu, a formula Ia je odgovarajući (R)-enantiomer.

Ovaj izum uključuje farmaceutski prihvatljive soli spojeva definiranih formulom I i formulom Ia. Pojam "farmaceutski prihvatljiva sol", kao što se ovdje rabi, odnosi se na soli spojeva gornje formule koje nisu toksične za živa bića. Tipične farmaceutski prihvatljive soli uključuju takve soli pripravljene reakcijom spojeva ovog izuma s farmaceutski prihvatljivim organskim i anorganskim bazama. Takve su soli poznate kao bazične adicijske soli. Takve soli uključuju farmaceutski prihvatljive soli navedene u Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2-19 (1977), koje su poznate stručnim osobama.

Bazične adicijske soli uključuju one soli dobivene od anorganskih baza, kao što su amonijak ili hidroksidi alkalijskih ili zemnoalkalijskih metala, karbonati, dikarbonati i slično. Stoga baze koje su pogodne za pripravu soli ovoga izuma uključuju natrijev hidroksid, kalijev hidroksid, amonijev hidroksid, kalijev karbonat, natrijev karbonat, natrijev dikarbonat, kalijev dikarbonat, kalcijev hidroksid, kalcijev karbonat i slično. Posebno su pogodni oblici s natrijevim i kalijevim solima.

Potrebno je razumjeti da odgovarajući protu-ion koji tvori dio bilo koje soli ovog izuma obično nema kritične osobine, toliko dugo dok je sol kao cjelina farmaceutski prihvatljiva, te toliko dugo dok protu-ion ne pridonosi neželjenim svojstvima soli kao cjeline. Nadalje se podrazumijeva da gore navedene soli mogu tvoriti hidrate, ili pak mogu postojati u bezvodnom obliku.

Kao što se ovdje rabi, pojam "stereoizomer" odnosi se na spoj kojeg sačinjavaju isti atomi povezani istim vezama, ali koji imaju drukčiju trodimenzionalnu strukturu, te se međusobno ne mogu zamijeniti. Trodimenzionalne strukture nazivaju se konfiguracijama. Kao što se ovdje rabi, pojam "enantiomer" odnosi se na dva stereoizomera čije molekule se odnose kao predmet i njegova slika u ogledalu. Pojam "kiralni centar" odnosi se na atom ugljika na kojeg su vezane četiri različite skupine. Kao što se ovdje rabi, pojam "diastereomer" odnosi se na stereoizomere koji nisu enantiomeri. Nadalje, dva diastereomera koji imaju različitu konfiguraciju na samo jednom kiralnom centru ovdje su navedeni kao "epimeri". Pojmovi "racemati", "racemična smjesa" ili "racemična modifikacija" odnose se na smjese sa jednakim udjelom enantiomera.

Pojam "enantiomerno obogaćivanje", kao što se ovdje rabi, odnosi se na povećanje količine jednog enantiomera u usporedbi s drugim. Uobičajeni način izražavanja postignutog enantiomernog obogaćivanja predstavlja koncept enantiomernog viška, odnosno "e.v.", koji se može ustanoviti pomoću slijedeće jednadžbe:

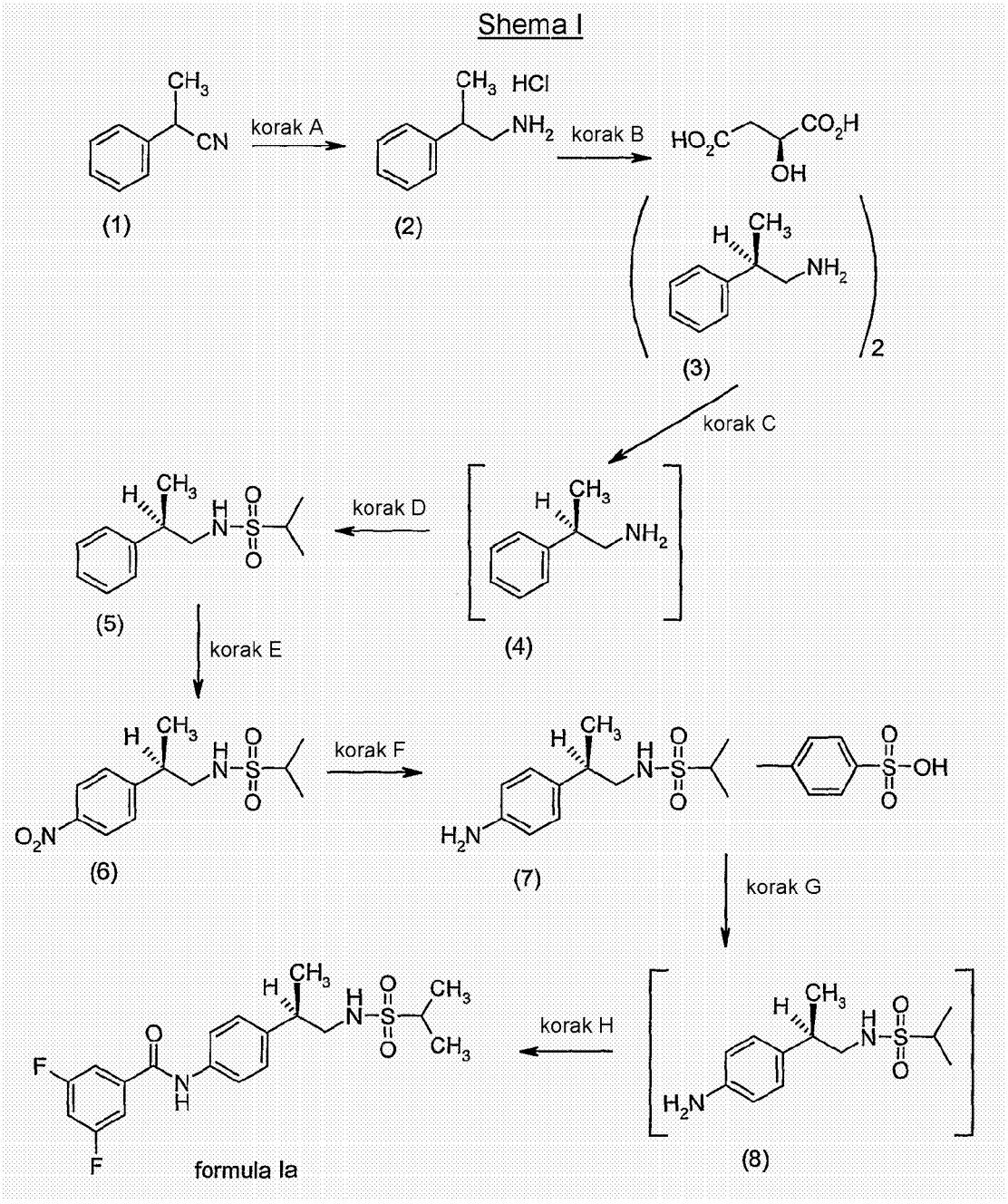
$$ee = \frac{E^1 - E^2}{E^1 + E^2} X\ 100$$

gdje E^1 predstavlja količinu prvog enantiomera, a E^2 predstavlja količinu drugog enantiomera. Stoga, ako je početni omjer dva enantiomera 50:50, kao što je slučaj kod racemičke smjese, a ako se postigne enantiomerno obogaćivanje kojim nastaje konačni omjer od 70:30, e.v. u odnosu na prvi enantiomer iznosi 40%. Prema tome, ako je konačni omjer 90:10, e.v. u odnosu na prvi enantiomer iznosi 80%. Pogodno je da e.v. bude veći od 90%, još pogodnije je da e.v. bude veći od 95%, a najpogodnije je da e.v. bude veći od 99%. Stručna osoba jednostavno određuje enantiomerno obogaćivanje pomoću standardnih tehnika i postupaka, kao što su plinska ili tekućinska kromatografija na kiralnoj koloni. Odabir odgovarajuće kiralne kolone, eluensa i uvjeta potrebnih da bi se postiglo razdvajanje enantiomernog para ovisi o znanju stručne osobe.

Pojmovi "R" i "S" koji se ovdje navode, rabe se za označavanje specifične konfiguracije kiralnog centra kao što je uobičajeno u organskoj kemiji. Pojam "R" (rectus) odnosi se na konfiguraciju kiralnog centra kod kojeg su skupine poredane u smjeru kazaljke na satu prema prioritetu (od najveće do pretposljednje najmanje) kada se gleda uzduž veze prema skupini s najmanjim prioritetom. Pojam "S" (sinister) odnosi se na konfiguraciju kiralnog centra kod kojeg su skupine poredane u smjeru suprotno od kazaljke na satu prema prioritetu (od najveće do pretposljednje najmanje) kada se gleda uzduž veze prema skupini s najmanjim prioritetom. Prioritet skupina temelji se na njihovom atomskom broju (u smjeru smanjivanja atomskog broja). Djelomična lista prioriteta i rasprava o stereokemiji nalazi se u "Nomenclature of Organic Compounds: Principles and Practice", (J. H. Fletcher i suradnici, izdano 1974.) na stranicama 103-120.

Kao što se ovdje rabi, pojam "Lg" odnosi se na odgovarajuću odlazeću skupinu. Primjeri odgovarajućih odlazećih skupina su Cl, Br i slično.

Spojevi formule I mogu se na primjer pripraviti pomoću slijedećih analognih postupaka koji su objavljeni u Međunarodnoj patentnoj prijavi WO 98/33496 izdanoj 6. kolovoza 1998. (vidjeti Primjer 196). Još specifičnije, spojevi formule I i formule Ia mogu se na primjer pripraviti kao što je prikazano na Shemi I. Reagensi i početni spojevi na jednostavan su način dostupni stručnim osobama. Svi supstituenti, osim ako nije drukčije naznačeno, takvi su kao što je ranije definirano.



Na Shemi I, u stupnju A, nitril (1) hidrira se kako bi nastao primarni amin (2) u obliku HCl soli. Na primjer, nitril (1) otopi se u odgovarajućem organskom otapalu, kao što je etanol, tretira odgovarajućim katalizatorom za hidriranje kao što je paladij na aktivnom ugljenu, tretira koncentriranom HCl, te se podvrgne vodiku pod takvim tlakom i temperaturom koji su dovoljni da dovedu do redukcije nitrila (1) do primarnog amina (2). Reakcijska se smjesa tada filtrira, a filtrat se ukoncentrira, te se dobiva sirovi primarni amin (2) u obliku HCl soli. Tada se taj sirovi spoj pročišćava pomoću tehnika koje su dobro poznate u struci, kao što je prekristalizacija iz pogodnog otapala.

Na Shemi I, u stupnju B, HCl sol primarnog amina (2) može se tretirati odgovarajućim agensom za razdvajanje enantiomera kako bi se dobila sol (3). Na primjer, HCl sol primarnog amina (2) otopi se u odgovarajućem otapalu kao što je etanol, te se tretira s po prilici ekvivalentnom količinom odgovarajuće baze, kao što je natrijev hidroksid. Reakcijska se smjesa filtrira, a filtrat se tretira odgovarajućim agensom za razdvajanje enantiomera, kao što je L-jabučna kiselina. Na primjer, u filtrat se doda oko 0,25 ekvivalenata L-jabučne kiseline u odgovarajućem organskom otapalu, kao što je etanol. Tada se otopina zagrije na oko 75°C i miješa oko 30 minuta. Tada se otopina polako ohladi uz miješanje. Filtriranjem se skupi talog koji se ispere etanolom i suši uz podtlak čime se dobiva sol (3). Tada se sol (3) suspendira u odgovarajućem organskom otapalu, kao što je etanol, te se doda voda. Smjesa se tada zagrijava uz povrat dok se krutina ne otopi. Tada se otopina polako ohladi uz miješanje tijekom oko 8 do 16sati. U nastavku se suspenzija ohladi od 0 do 5°C, a sol se skupi filtriranjem. Tada se sol (3) ispere etanolom i suši na oko 35°C.

Na Shemi I, u stupnju C, sol (3) prevodi se u slobodnu bazu (4), a u stupnju D slobodna se baza (4) sulfonira čime se dobiva sulfonamid (5). Na primjer, sol (3) se stavi u odgovarajuće organsko otapalo, kao što je metilen klorid te se tretira s oko 2 ekvivalenta odgovarajuće baze, kao što je vodena otopina natrijevog hidroksida. Smjesa se miješa oko jedan sat, te se odvoji organska faza. Tada se organska faza suši, na primjer azeotropnom destilacijom uz heptan čime se dobiva slobodna baza (4). Tada se osušena slobodna baza (4) u heptanu tretira na primjer s katalitičkom količinom 4-dimetilaminopiridina, te se u suvišku dodaju trietilamin i metilen klorid, čime se postiže potpuno otapanje. Otopina se ohladi na oko 5°C, te se tretira s oko jednim ekvivalentom spoja formule $Lg\text{-}SO_2CH(CH_3)_2$, kao što je izopropilsulfonil klorid. Tada se reakcija zagrije do sobne temperature tijekom oko 16 sati. Nakon toga reakcijska se smjesa ohladi na oko 8°C, te se tretira s 2N vodenom otopinom HCl. Tada se organska faza odvoji i ispere vodom, te natrijevim dikarbonatom, suši na bezvodnom natrijevom sulfatu, filtrira i ukoncentrira uz podtlak, čime se dobiva sulfonamid (5).

Na Shemi I, u stupnju E, sulfonamid (5) se nitrira čime se dobiva p-nitro derivat (6). Još specifičnije, sulfonamid (5) reagira s trifluoroctenom kiselinom u smjesi odgovarajućih organskih otapala, kao što su metilen klorid i heptan. Smjesa se ohladi na oko -5°C, te se u smjesu doda oko 1,2 ekvivalenta 98 %-tne dimeće nitratne kiseline. Tada se reakcijska smjesa miješa na oko -5°C do 5°C oko 3 do 5 sati, nakon čega se zagrije do sobne temperature. Tada se reakcijska smjesa razrijedi metilen kloridom i vodom, te se miješa oko 15 minuta. Tada se vodena faza odvoji i ekstrahira metilen kloridom. Organska se faza spoji s organskim ekstraktima, tretira vodom i vodenom otopinom baze, kao što je 10 %-tni natrijev hidroksid. pH se podesi na oko 6,5 do oko 7,5 zasićenom otopinom natrijevog karbonata. Smjesa se miješa oko 10 do 15 minuta, te se odvoji organski sloj. Tada se organski sloj ukoncentrira uz podtlak, čime se dobiva sirovi p-nitro derivat (6) koji se izravno uvodi u stupanj F.

Na Shemi I, u stupnju F, p-nitro derivat (6) se reducira do p-amino derivata (7), te izolira u obliku odgovarajuće soli, kao što je p-toluensulfonatna sol. Još specifičnije, sirovi p-nitro derivat (6) otopi se u etanolu, tretira odgovarajućim katalizatorom za hidriranje, kao što je paladij na aktivnom ugljenu, te se tretira vodikom pod takvim tlakom i temperaturom koji su dovoljni da dovedu do redukcije p-nitro derivata (6) do p-amino derivata (7). Reakcijska se smjesa tada filtrira, a filtrat se ukoncentrira uz podtlak, te se p-amino derivat (7) otopi u odgovarajućem otapalu, kao što je tetrahidrofuran. U ovu se otopinu uz miješanje doda ekvivalent odgovarajuće kiseline, kao što je monohidrat p-toluensulfonske kiseline. Tada se u ovu otopinu doda MTBE, te se smjesa miješa oko 1 do 2 sata. Tada se smjesa filtrira i ispere s MTBE/THF (3:1) čim se dobiva p-amino derivat (7).

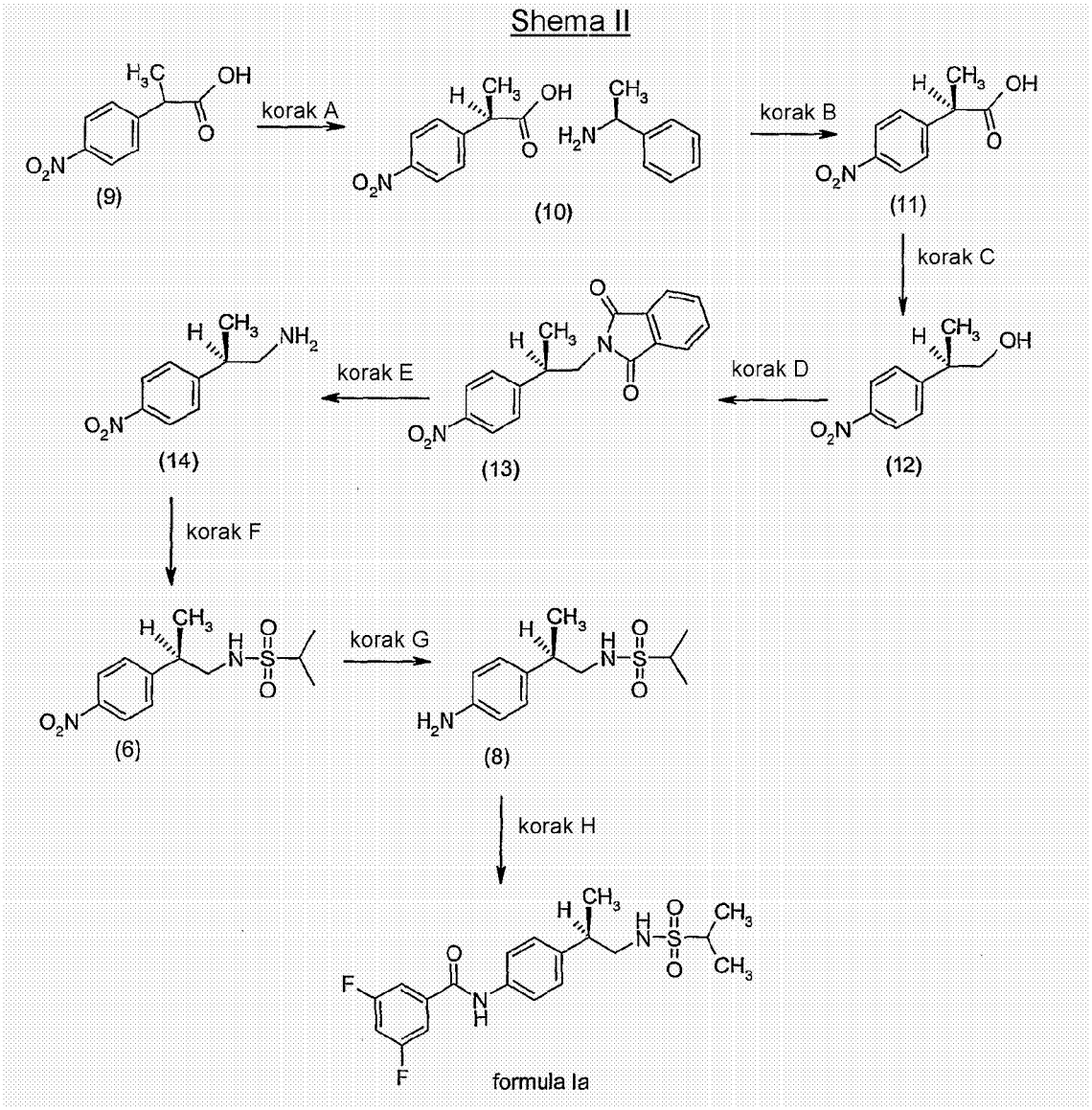
Na Shemi I, u stupnju G, p-amino derivat (7) prevodi se u odgovarajuću slobodnu bazu (8). Na primjer, p-amino derivat (7) suspendira se u odgovarajućem organskom otapalu, kao što je metilen klorid, te se tretira odgovarajućom bazom, kao što je zasićena otopina natrijevog dikarbonata, dok pH vodene faze ne bude 6,5. Faze se razdvoje, a organska se faza ispere s 5 %-tnim natrijevim dikarbonatom, vodom, te nakon toga ukoncentrira uz podtlak čime se dobiva slobodna baza (8). Tome se doda dietileter, odnosno pogodnije, metil-t-butil eter, čime dolazi do kristalizacije. Nastala se krutina skupi filtriranjem, čime se dobiva slobodna baza (8).

Na Shemi I, u stupnju H, slobodna se baza (8) tretira s 3,5-dibenzoil kloridom čime se dobiva spoj formule Ia. Na primjer, slobodna baza (8) pomiješa se s 1,15 ekvivalenata trietilamina u odgovarajućem otapalu, kao što je metilen klorid. Oko 1,1 ekvivalenta 3,5-difluorobenzoil klorida doda se u otopinu na sobnoj temperaturi, te miješa tijekom 1 sata. Reakcijska se smjesa nakon toga ispere vodom i razrijeđenom vodenom kiselinom. Organska se faza nakon toga razrijedi acetonom i ispere zasićenom otopinom kalijevog dikarbonata, razrjeđenom vodenom otopinom kiseline, suši na bezvodnom magnezijevom sulfatu, filtrira i ukoncentrira uz podtlak uz dodavanje etilacetata. Ostatak kristalizira dodavanjem odgovarajućeg organskog otapala, kao što je etilacetat. Dobivena se krutina skupi filtriranjem i suši uz podtlak, te se dobiva spoj formule Ia.

Nadalje, stupanj B može se preskočiti, a HCl sol primarnog amina (2) može reagirati direktno u stupnju D nakon što je provedena konverzija u slobodnu bazu. Na ovakav način proizvodi se spoj formule I.

Alternativno, spojevi formule I mogu se također pripraviti, na primjer kao što je u nastavku prikazano na Shemi II. Svi supstituenti, osim ako nije drukčije naznačeno, takvi su kao što je ranije definirano.

Shema II



Na Shemi II, u stupnju A, kiselina (9) može se tretirati odgovarajućim agensom za razdvajanje enantiomera kako bi se dobila sol (10). Na primjer, kiselina (9) otopi se u odgovarajućem organskom otapalu, kao što je etilacetat, otopina se zagrijava na oko 30°C i tretira s 0,5 ekvivalentnih dijelova odgovarajućeg agensa za razdvajanje enantiomera, kao što je S-(-)-α-metilbenzilamin. Tada se reakcijska smjesa zagrijava uz povrat tijekom 10 minuta i nakon toga ohladi na sobnu temperaturu, uz miješanje u trajanju preko 8 sati do oko 16 sati. Nastali se precipitat skupi filtriranjem čime se dobiva sirova sol (10). Sirova se sol (10) ponovno pomiješa s etilacetatom uz zagrijavanje uz povrat tijekom oko 10 minuta i nakon toga ohladi na sobnu temperaturu, uz miješanje u trajanju preko 8 sati do oko 16 sati. Sirova se sol (10) skupi filtriranjem, te se ponovi gore navedeni postupak miješanja. Tada se sakupljena sol (10) suši uz podtlak.

Na Shemi II, u stupnju B, sol (10) tretira se vodenom otopinom kiseline pod standardnim uvjetima koji su dobro poznati stručnoj osobi, kako bi se dobila slobodna kiselina (11). Na primjer, sol (10) pomiješa se s odgovarajućim organskim otapalom, kao što je metilen klorid, te tretira s 1N HCl. Nakon miješanja reakcijske smjese u trajanju od oko 1 do 3 sata, razdvoje se slojevi, organski se sloj suši na magnezijevom sulfatu, filtrira, te ukoncentrira uz podtlak, te je dobivena slobodna kiselina (11).

Na Shemi II, u stupnju C, kiselina (11) se reducira pomoću odgovarajućeg reducensa, čime se dobiva primarni alkohol (12). Na primjer, kiselina (11) otopi se u odgovarajućem organskom otapalu, kao što je tetrahidrofuran, te tretira s odgovarajućim reagensom, kao što je bor dimetilsulfid. Tada se reakcijska smjesa zagrijava uz povrat oko 5 sati, ohladi na sobnu temperaturu, te se reakcija prekine sa zasićenim kalijevim karbonatom. Nakon toga se reakcijska smjesa miješa oko 3 sata, te se odvoji organski sloj. Vodeni se sloj ekstrahira s odgovarajućim organskim otapalom, kao što je metilen klorid. Organski se sloj spoji s organskim ekstraktima, ispere sa otopinom soli, suši na bezvodnom magnezijevom sulfatu, filtrira, te ukoncentrira uz podtlak čime se dobiva primarni alkohol (12).

Na Shemi II, u stupnju D, primarni alkohol (12) se prevodi u derivat ftalimida (13). Na primjer, primarni alkohol (12) pomiješa se s jednim ekvivalentom ftalimida i oko 1,5 ekvivalenata trifenilfosfina u odgovarajućem organskom otapalu, kao što je tetrahidrofuran. U tu se otopinu doda oko 1,5 ekvivalenata dietil azodikarboksilata. Tada se reakcijska smjesa miješa od oko 8 do oko 16 sati, te se reakcija prekine dodatkom vode i ekstrahira s odgovarajućim organskim otapalom, kao što je metilen klorid. Spoje se organski ekstrakti suše na bezvodnom magnezijevom sulfatu, filtriraju i ukoncentriraju uz podtlak. Ostatak se pročišćava propuštanjem kroz stupac silikagela uz odgovarajući eluens, kao što je etilacetat/heksan (1:1), čime se dobiva derivat ftalimida (13).

Na Shemi II, u stupnju E, derivat ftalimida (13) prevodi se u primarni amin (14). Na primjer, derivat ftalimida (13) pomiješa se s odgovarajućim organskim otapalom, kao što je toluen, te tretira sa suviškom hidrazina ili odgovarajućim ekvivalentom hidrazina. Reakcijska se smjesa miješa oko 45 minuta, zagrijava na oko 90°C do 95°C dok ne nestane početni spoj, ohladi na oko 0°C, a primarni amin (14) sakupi se filtriranjem.

Na Shemi II, u stupnju F, primarni se amin (14) sulfonilira, čime se dobiva sulfonamid (6) na način analogan u odnosu na gornji postupak opisan u Shemi I, stupanj D.

Na Shemi II, u stupnju G sulfonamid (6) se reducira, čime se dobiva slobodna baza (8) na način analogan u odnosu na gornji postupak opisan u Shemi I, stupanj F.

Na Shemi II, u stupnju H slobodna se baza (8) tretira s 3,5-dibenzoil kloridom, čime se dobiva spoj formule Ia na način analogan u odnosu na gornji postupak opisan u Shemi I, stupanj H.

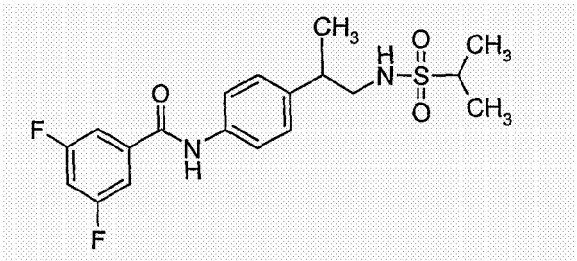
Nadalje, u Shemi II stupanj A može se preskočiti, a kiselina (9) može se direktno reducirati u stupnju C. Na ovakav način proizvodi se spoj formule I.

Slijedeći primjeri isključivo su ilustrativni i s njima se ne namjerava ograničiti izum ni na kakav način. Reagensi i polazni spojevi lako su dostupni stručnoj osobi. Osim ako nije drukčije naznačeno, supstituenti su isti kao što je gore definirano. Stručnim osobama je razumljivo da se (R) i (S) enantiomeri formule (I) mogu pripraviti počevši na primjer od (R)-2-fenil-1-propilamina ili (S)-2-fenil-1-propilamina, prije nego s racematom 2-fenil-1-propilamina, ili razdvajanjem enantiomera formule I uz uporabu standardnih tehnika dobro poznatih u struci, kao što su one opisane u J. Jacques i suradnici: "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley i sinovi, Inc. 1981. Primjeri takvih razlučivanja uključuju tehnike prekristalizacije ili kiralnu kromatografiju.

Kao što se ovdje rabi, slijedeći pojmovi imaju naznačeno značenje: "eq" se odnosi na ekvivalente; "g" se odnosi na grame; "mg" se odnosi na miligrame; "ng" se odnosi na nanograme; "l" se odnosi na litre; "ml" se odnosi na mililitre; "µl" se odnosi na mikrolitre; "mol" se odnosi na molove; "mmol" se odnosi na milimolove; «psi" se odnosi na funte po kvadratnom inču; "min" se odnosi na minute; «h» se odnosi na sate; "°C" na stupnjeve celzija, "TLC" se odnosi na tankoslojnu kromatografiju; "HPLC" na visokotlačnu tekućinsku kromatografiju; "GC" se odnosi na plinsku kromatografiju; "R_f" se odnosi na stupanj retencije; "δ"se odnosi na dio na milijun (ppm) u nižem polju u odnosu na tetrametilsilan; "THF" se odnosi na tetrahidrofuran; "DMF" se odnosi na dimetilsulfoksid; "LDA" se odnosi na litijev diizopropilamid; "aq" se odnosi na vodeni; "iPrOAc" izopropil acetat; "EtOAc" se odnosi na etilacetat; "EtOH" se odnosi na etanol; "MeOH" se odnosi na metanol; "MTBE" se odnosi na terc-butil metil eter: "DEAD" se odnosi na dietil azodikarboksilat; "TMEDA" se odnosi na N,N,N',N'-tetrametiletilendiamin, te "ST" se odnosi na sobnu temperaturu.

Primjer 1

Priprava N-2-(4-N-(3,5-difluorobenzamido)fenil)propil-2-propansulfonamida



Spoj se pripravlja na način analogan postupku opisanom u Primjeru 196 i Međunarodnoj patentnoj prijavi WO 98/33496 objavljenoj 6. kolovoza 1998., iz 3,5-difluorobenzoil klorida.

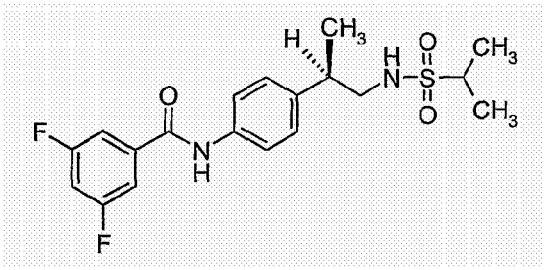
Alternativno, naslovni se spoj može pripraviti na način analogan postupcima općenito opisanim na Shemama I i II, te još specifičnije kao što je opisano u primjerima 2 i 3 u nastavku, pri čemu se ne primjenjuje stupanj razlučivanja, kao što bi stručna osoba podrazumijevala.

Još specifičnije u trogrlu tikvicu od 500 ml u kojoj se nalazi mješač i termometar, dokapa se uz miješanje 3,5-difluorobenzoil klorid (1,13 g) u otopinu [2-(4-aminofenil)propil][(metiletil)sulfonil]amina (1,50 g), te trietilamina (625 mg) u metilen kloridu (200 ml) na sobnoj temperaturi u atmosferi dušika. Nakon miješanja tijekom jednog sata na sobnoj temperaturi, TLC je pokazala da je potrošen početni anilin. Organski se sloj ispere jedanput vodom, suši na kalijevom karbonatu, te ukoncentrira uz podtlak, čime se dobiva sirovi produkt (2,61 g) u obliku krutine. Taj se sirovi produkt pročišćava prekristalizacijom iz heksan/etilacetata 1:1 čime se dobiva naslovni spoj (1,64 g, 71%) u obliku žutih kristala. t.t. 158°C - 160°C. Ion sprej M.S. 397,1 (M* + 1).

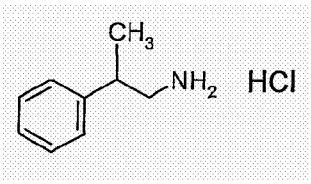
Izračunato za $C_{19}H_{22}N_2O_2SF_2$-H_2O
Teoretski: C 55,03, H 5,83, N 6,76
Dobiveno: C 54,63, H 5,84; N 6,61

Primjer 2

Priprava N-[4-((1R)-1-metil-2-{[(metiletil)sulfonil]amino}etil)fenil](3,5-difluorofenil)karboksamida



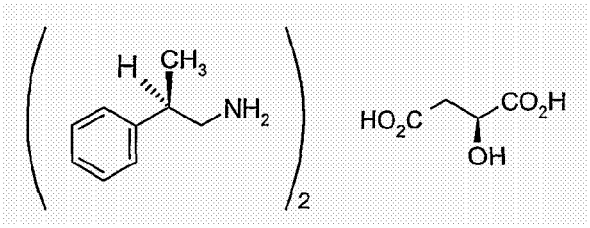
Priprava 2-fenil-1-propilamina HCl



Shema I, stupanj A: U autoklav aparaturu za hidriranje u atmosferi dušika stavi se ovlaženi 5 %-tni paladij na aktivnom ugljenu (453 g), etanol (6,36 l), 2-fenilpropionitril (636 g, 4,85 mol), te konačno koncentrirana (12M) kloridna kiselina (613 g; 5,6 mol). Smjesa se brzo miješa, te se stlači na 75-78 psi pomoću vodika. Tada se smjesa zagrijava na 50-64°C tijekom 3 sata. ^{1}H NMR analiza alikvota pokazuje manje od 5% početnog spoja. Reakcijska se smjesa izjednači s atmosferskim tlakom i filtrira kako bi se dobile dvije šarže filtrata koje se ukoncentriraju uz podtlak na oko 400 ml svaka. Svakoj se šarži doda metil terc-butil eter (MTBE) (2,2 l u svaku), a nastali se kruti talog miješa preko noći. Svaka se šarža filtrira, a sakupljene se krutine isperu sa svježim MTBE (100 ml), te suše preko noći. Šarže se spoje, čime se dobiva 2-fenil-1-propilamin HCl (634,4 g, 76,2%) u obliku bijelog praška.

^{1}H NMR analiza slobodne baze: ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,32 (m, 2H), 7,21 (m, 3H), 2,86 (m, 2H), 2,75 (m, 1H), 1,25 (d, 3H J=6,9), 1,02 (br s, 2H).

Priprava (2R)-2-fenilpropilamin maleata



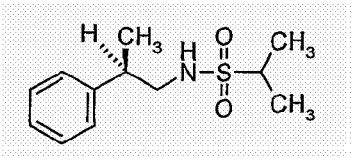
Shema I, stupanj B: U suhu trolitrenu okruglu tikvicu u atmosferi dušika stave se 2-fenil-1-propilamin HCl (317,2 g, 1,85 mol), suhi etanol (2,0 l) i NaOH kuglice (75,4 g, 1,89 mol) koje su isprane dodatnom količinom etanola (500 ml). Smjesa se miješa 1,6 sati, a nastala mliječno bijela NaCl sol se filtrira. Alikvot filtrata analizira se plinskom kromatografijom čime se dobiva količina slobodnog amina, 2-fenil-1-propilamina (1,85 mol). Dokapa se otopina L-jabučne kiseline (62,0 g; 0,462 mol, 0,25 ekvivalenata) u etanolu (320 ml) na žuti filtrat, te se otopina zagrijava na 75°C. Otopina se miješa na 75°C tijekom 30 minuta. Ukloni se izvor zagrijavanja, a otopina se polako ohladi. Nastali se gusti talog miješa preko noći. Talog se filtrira, te suši uz podtlak nakon ispiranja etanolom (325 ml), čime se dobiva (2R)-2-fenilpropilamin maleat (147,6 g, 39,5%) u obliku bijelih kristala. Kiralnom GC analizom slobodne baze, 2-fenil -1-propilamina, pokazalo se da je dobiven e.v. 83,2% obogaćenog R-izomera (konfiguracija je asignirana pomoću spektroskopske usporedbe, pomoću kiralne HPLC, uz komercijalno dostupni (R)-2-fenil-1-propilamin).

^{1}H NMR analiza slobodne baze: ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,32 (m, 2H), 7,21 (m, 3H), 2,86 (m, 2H), 2,75 (m, 1H), 1,25 (d, 3H J=6,9), 1,02 (br s, 2H).

Smjesa (2R)-2-fenilpropilamin maleata (147,1 g, 83,2% e.v.) u 1325 ml etanola i 150 ml deionizirane vode zagrijava se uz povrat (oko 79,2°C) dok se krutina ne otopi. Homogena se otopina polako ohladi preko noći. Istaložena se bijela krutina ohladi (0-5°C) i filtrira. Sakupljena se krutina ispere etanolom (150 ml) i suši na 35°C čime se dobiva (2R)-2 -fenilpropilamin maleata (125,3 g, 85,2% ponovno iskorištenje) u obliku bijelog praška. Kiralnom GC analizom slobodne baze pokazalo se da je dobiveno e.v. 97,6% obogaćenog R-izomera

^{1}H NMR analiza slobodne baze: ^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) δ 7,32 (m, 10H), 4,26 (dd, 1H, J=3,69, 99), 3,08 (m, 6H), 2,72 (dd, 1H, J−9,3, 15,3), 2,38 (dd 1H, J−9,3, 15,6), 1,33 (d, 6H J−6,6).

Priprava ((2R)-2-fenilpropil)[(metiletil)sulfonil]amina

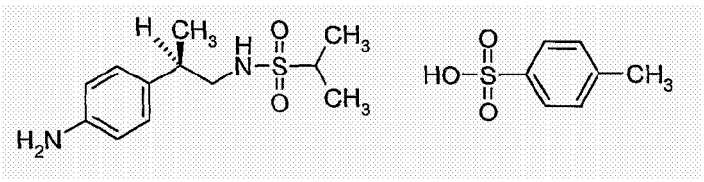


Shema I, stupnjevi C i D: U smjesu (2R)-2-fenilpropilamin maleata (200, g, 0,494 mol) u CH_2Cl_2 (1000 ml) koja se miješa, doda se 1,0 N NaOH (1050 ml, 1,05 mol). Smjesa se miješa na sobnoj temperaturi tijekom 1 sata, a organska se faza odvoji i filtrira u 3,0 l okruglu tikvicu, te se ispere s CH_2Cl_2 (200 ml). Nastala baza (2R)-2-fenilpropilamin suši se pomoću azeotropne destilacije. Prema tome, čisti se filtrat ukoncentrira na 600 ml na atmosferskom tlaku pomoću destilacije parom. Doda se heptan (1000 ml), te se otopina ponovno ukoncentrira na 600 ml na atmosferskom tlaku, a kako bi se povećao stupanj destilacije, primijeni se čišćenje dušikom. Konačna temperatura u tikvici iznosi 109°C.

Otopina se ohladi na sobnu temperaturu uz miješanje u atmosferi dušika, čime nastaje bistra bezbojna otopina (2R)-2 -fenilpropilamina (600 ml) u heptanu. U tu se otopinu doda 4-dimetilaminopiridin (6,04 g, 0,0494 mol), trietilamin (200 g, 1,98 mol), te CH_2Cl_2 (500 ml). Smjesa se miješa na sobnoj temperaturi, dok ne nastane bistra otopina. Ta se otopina ohladi na 5°C, te se dokapa otopina izopropilsulfonil klorida (148 g, 1,04 mol) u CH_2Cl_2 (250 ml) uz mijcšanjc tijckom 2 sata. Smjesa se postupno zagrijava do sobne temperature tijekom 16 sati. GC analiza ukazala je da je u cijelosti potrošen početni spoj (2R)-2-fenilpropilamin.

Otopina se ohladi na 8°C uz miješanje, te se dokapa 2N HCl (500 ml). Organska se faza odvoji i ekstrahira vodom (1 × 500 ml) i zasićenom otopinom $NaHCO_3$ (1 × 500 ml). Organska se faza izolira, suši (Na_2SO_4) i filtrira. Filtrat se ukoncentrira uz podtlak čime se dobiva ((2R)-2-fenilpropil)[(metiletil)sulfonil]amin (230 g, 96%) u obliku svjetložutog ulja. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,34 (m, 2H), 7,23 (m, 3H), 3,89 (br t, 1H, J=5,4), 3,36 (m, 1H), 3,32 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 1,30 (d, 3H, J=7,2), 1,29 (d, 3H, J=6,9), 1,25 (d, 3H, J=6,9).

Priprava [(2R)-2-(4-aminofenil)propil][(metiletil)sulfonil]amin p-toluensulfonata



Shema I, stupanj E: U okruglu tikvicu opskrbljenu štapićem za miješanje, termoparom i dovod čistog dušika, pri temperaturi od 25°C dodaju se ((2R)-2-fenilpropil)[(metiletil)sulfonil]amin (5,00 g, 0,0207 mol), trifluoroctena kiselina (15 ml), diklormetan (1,2 ml) i heptan (8 ml). Smjesa se ohladi na -5°C i dokapa se 98% dimeća nitratna kiselina (1,60 g, 0,0249 mol). Reakcijska se smjesa miješa na -5 do +5°C tijekom 3-5 sati, te se zatim zagrije na 20-25°C. Reakcijska se smjesa miješa sve dok se na GC ne pokaže da je prisutno manje od 1% (% površine) ((2R)-2 -fenilpropil)[(metiletil)sulfonil]amina.

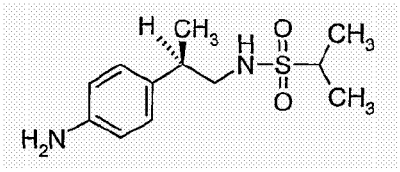
Tada se razrijedi reakcijska smjesa diklormetanom (20 ml) i deioniziranom vodom (20 ml), a smjesa se prebaci u trogrlu okruglu tikvicu odgovarajuće veličine. Smjesa se miješa 10-15 minuta. Odvoji se vodena faza, ekstrahira diklormetanom (1 × 20 ml), te se spoje organske faze. U organsku se fazu doda voda (15 ml), 10% otopina NaOH (10 ml), te se pH podesi na 6,5-7,5 sa zasićenom otopinom natrijeva karbonata. Nakon 10-15 minuta miješanja odvoji se organski sloj i ukoncentrira do ulja uz podtlak (25-35°C).

Shema I, stupanj F: Ulje koje sadržava smjesu [(2R)-2-(4-nitrofenil)propil][(metiletil)sulfonil]amina, [(2R)-2-(3 -nitrofenil)propil][(metiletil)sulfonil]amina i [(2R)-2-(2-nitrofenil)propil][(metiletil)sulfonil]amina razrijedi se etanolom i prenese u Parr-ovu bocu koja sadržava 1,25 g 5%-tnog Pd na C (koji je bio ispran s 5 ml THF u atmosferi dušika (ukupni etanol = 45 ml). Reakcijska se smjesa hidrira tijekom 16-20 sati na 20-25°C sve dok GC % površine [(2R)-2-(4 -aminofenil)propil][(metiletil)sulfonil]amina ne bude veći od 70%. Reakcijska se smjesa filtrira kroz Hyflo, te ispere etanolom (25 ml).

Ulje se razrijedi s THF (35 ml), te se uz miješanje doda kiselina (3,94 g, 0,207 mol) na 20-25°C. Kada se krutina u cijelosti otopi doda se MTBE (22 ml), a smjesa se miješa tijekom 1-2 sata. Smjesa se filtrira, a ostatak se ispere tri puta s 3:7 (v/v) otopinom MBTE i THF. Ovim je postupkom dobiveno 53,5% [(2R)-2-(4-aminofenil)propil] [(metiletil)sulfonil]amin p-toluensulfonata u obliku bijelog praška. Kiralnom analizom slobodne baze [(2R)-2-(4 -aminofenil)propil][(metiletil)sulfonil]amina, koja je dobivena ekstrakcijom [(2R)-2-(4-aminofenil)propil][(metiletil) sulfonil]amin p-toluensulfonata, dobiven je e.v od 99,5%.

^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) δ 7,70 (d, 2H, J=8,4), 7,43 (d, 2H, J=8,4), 7,33 (d, 2H, J=8,4), 7,23 (d, 2H, J=7,8), 3,22 (m, 2H), 3,08 (quint, 1H, J=6,9), 2,99 (q, 1H, J=6,9), 1,29 (d, 3H, J=6,6), 1,23 (d, 3H, J=6,6).

Priprava [(2R)-2-(4-aminofenil)propil][(metiletil)sulfonil]amina



Shema I, stupanj G: U suspenziju [(2R)-2-(4-aminofenil)propil][(metiletil)sulfonil]amin p-toluensulfonata (41,2 g, 0,0961 mol) u CH_2Cl_2 (300 ml) doda se zasićena vodena otopina $NaHCO_3$, dok pH otopine ne bude 6,5. Faze se odvoje, a organska se faza ispere s 5 %-tnom otopinom $NaHCO_3$ (2 × 100 ml), te ukoncentrira, čime se dobiva [(2R)-2-(4 -aminofenil)propil][(metiletil)sulfonil]amin u obliku ulja. Nakon što se ulje razrijedi dietileterom (50 ml), kristalizacija započinje nakon 10 minuta. Oprez: Zagrijavanje uslijed kristalizacije uzrokuje vrenje etera. Nakon što završi egzotermni proces (45 minuta), suspenzija se filtrira, a ostatak nakon filtriranja se ispere dietileterom (2 × 20 ml), te se suši uz podtlak, čime se dobiva [(2R)-2-(4-aminofenil)propil][(metiletil)sulfonil]amin (21,7 g, 88,1%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,00 (d, 2H, J=8,1), 6,66 (d, 2H, J=8,4), 3,83 (m, 1H), 3,65 (br s, 2H,), 3,31 (m, 1H), 3,09 (m, 2H,), 2,85 (m, 1H), 1,30 (d, 3H, J=7,2), 1,26 (d, 3H, J=6,9), 1,24 (d, 3H, J=6,9).

Priprava N-[4-((1R)-1-metil-2-{[(metiletil)sulfonil]amino}etil)fenil](3,5-difluorofenil)karboksamida
Postupak A

Shema I, stupanj H: [(2R)-2-(4-aminofenil)propil][(metiletil)sulfonil]amin p-toluensulfonat (60,0 g, 0,140 mol), suspendiran u diklormetanu (375 ml), tretira se sa zasićenom vodenom otopinom $NaHCO_3$ u takvoj količini koja je dovoljna da se sol otopi. HPLC analizom pokazalo se da je iz organske faze potpuno uklonjen p-toluensulfonat. Organska se faza suši ($MgSO_4$), filtrira, te ohladi na -10°C. 3,5-difluorobenzoil klorid (27,2 g, 0,154 mol) dokapa se tijekom 10 minuta, te se smjesa zagrijava do sobne temperature preko noći. Nakon završetka reakcije, smjesa se razrjeđuje vodom (100 ml) i acetonom (75 ml). Razdvoje se faze, a organska se faza ispere s 0,1N HCL (2 × 100 ml), 0,01N NaOH, te 0,1N HCl (1 × 100 ml).Organska se faza odvoji i ukoncentrira do krutine. Krutina se ponovo suspendira u etilacetatu, te dva puta upari uz etilacetat (2 × 60 ml) kako bi se uklonili tragovi diklormetana. Ostatak se prenese u tikvicu od 500 ml u kojoj se nalazi etilacetat (150 ml), te se smjesa zagrijava uz povrat kako bi se dobila bistra

otopina. Otopina se hladi do sobne temperature tijekom 5 sati, te se suspenzija polako miješa preko noći. Suspenzija se ohladi na 0°C i miješa tijekom 1 sata. Produkt se sakupi filtracijom, te se suši uz podtlak čime se dobiva N-[4-((1R)-1-metil-2-{[(metiletil)sulfonil]amino}etil)fenil](3,5-difluorofenil)karboksamid (43,9 g, 79,0%) u obliku bijele kristalinične krutine.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,80 (s, 1H), 7,59 (d, 2H, J=8,4), 7,40(m, 2H), 7,23 (d, 2H, J=8,7), 7,01 (tt, 1H, J=2,1, 8,7), 3,87 (dd, 1H, J=5,1; 7,5), 3,36 (m, 1H,), 3,21 (m, 1H), 3,09 (m, 1H,), 2,98 (m, 1H), 1,32 (d, 3H, J=6,6), 1,30 (d, 3H, J=7,2), 1,28 (d, 3H, J=6,6).

Priprava N-[4-((1R)-1-metil-2-{[(metiletil)sulfonil]amino}etil)fenil](3,5-difluorofenil)karboksamida

Postupak B

Shema I, stupanj H: U otopinu [(2R)-2-(4-aminofenil)propil][(metiletil)sulfonil]amina (21,5 g, 0,0838 mol) i trietilamina (9,75 g, 13,4 ml, 0,0964 ml) u CH_2Cl_2 (86 ml) ohlađenu na 0°C dokapa se 3,5-difluorobenzoil klorid (16,3 g, 0,0922 mol) tijekom 30 minuta. Nakon završetka dodavanja reakcijska se smjesa miješa na 20°C tijekom 1 sata. Reakcijska se smjesa miješa s deioniziranom vodom i 0,1N HCl (2 × 100 ml). Organska se faza razrijedi acetonom (50 ml) čime se osigurava potpuno otapanje produkta, a organska se faza ispere sa zasićenom otopinom K_2CO_3 (100 ml), 0,1N HCl (100 ml), suši ($MgSO_4$, 3g), filtrira i upari s EtOAc čime se dobiva ulje. Ulje se razrijedi dietileterom (125 ml), čime se inducira kristalizacija. Krutina se skupi filtracijom, ispere dietileterom (2 × 20 ml), suši uz podtlak na sobnoj temperaturi preko noći, te je dobiven N-[4-((1R)-1-metil-2-{[(metiletil)sulfonil]amino}etil)fenil](3,5-difluorofenil)karboksamid (31,8 g, 95,7%) u obliku bijelog kristaliničnog praška.

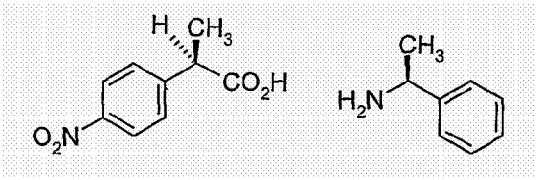
Analitički uzorak pripravlja se prekristalizacijom iz EtOAc. Bistra otopina N-[4-((1R)-1-metil-2-{[(metiletil)sulfonil]amino}etil)fenil](3,5-difluorofenil)karboksamida (28 g) dobivena je u refluksirajućem EtOAc (90 ml, minimalna količina). Ta se otopina hladi tijekom 2 sata do sobne temperature bez miješanja. Nastala gusta masa se usitni do praha pomoću staklenog štapića, te se filtrira. Sakupljena se krutina ponovno pomiješa s etilacetatom, filtrira i suši uz podtlak čime se dobiva N-[4-((1R)-1-metil-2-{[(metiletil)sulfonil]amino}etil)fenil](3,5-difluorofenil)karboksamida (22,2 g, 79% ponovnog iskorištenja) u obliku bijelog kristaliničnog praška.

Nadalje, konačni spoj, N-[4-((1R)-1-metil-2-{[(metiletil)sulfonil]amino}etil)fenil](3,5-difluorofenil)karboksamid može se tada samljeti pod stručnim nadzorom, na primjer pomoću modela 4 SDM Sturtevant Inc. aparata za mikroniziranje čime se dobiva spoj sa srednjom veličinom čestica u iznosu od oko 5,5 mikrona.

Primjer 3

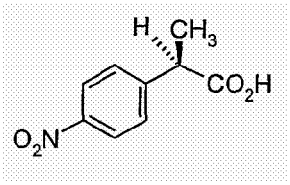
Alternativna priprava N-[4-((1R)-1-metil-2-{[(metiletil)sulfonil]amino}etil)fenil](3,5-difluorofenil) karboksamida

Priprava (2R)-2-(4-nitrofenil)propanske kiseline, S(-)-α-metilbenzilamina



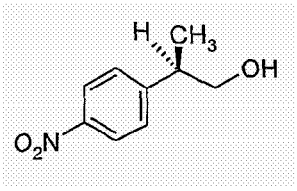
Shema II, stupanj A: U dvolitrenu trogrlu tikvicu snabdjevenu s mehaničkim mješačem stavi se racemična 2-(4-nitrofenil)propanska kiselina (40,55 g, 0,208 mol) i etilacetat (1600,0 ml). U tu se otopinu pri 30°C odjednom doda S(-)-α-metilbenzilamin (13,49 ml, 0,104 mol). Reakcija je egzotermna, 38°C, te u velikoj količini nastaje talog u vremenskom periodu kraćem od 15,0 minuta. Tada se reakcijska smjesa zagrijava uz povrat etilacetata tijekom 10,0 minuta, te se ostavi da se izjednači sa sobnom temperaturom uz miješanje preko noći. Tada se talog filtrira čime se dobiva polusuhi bijeli produkt, (2R)-2-(4-nitrofenil)propanska kiselina, S(-)-α-metilbenzilamin (vlažni ostatak = 25,43 g). Vlažni ostatak ponovo je suspendiran u etilacetatu (1600,0 ml) uz povrat tijekom 10,0 minuta, miješan na sobnoj temperaturi tijekom noći, te je odfiltriran bijeli talog (2R)-2-(4-nitrofenil)propanske kiseline, S(-)-α-metilbenzilamina (vlažni ostatak 21,02 g, e.v. = 91,4%). Ponavljanjem prije navedenog, te zagrijavanjem taloga na 40°C u vakuum sušioniku tijekom 24,0 sata dobiva se (2R)-2-(4-nitrofenil)propanska kiselina, S(-)-α-metilbenzilamin (18,02 g, 55%, e.v. = 95%). ^{1}H NMR (DMSO, 300 MHz) δ 1,31-1,32 (d, 3H), 1,37-1,38 (d, 3H), 3,56-3,60 (m, 1H), 4,18-4,20 (m, 1H), 7,27-7,53 (aromat, 7H), 8,09-8,12 (aromat, 2H);
^{13}C NMR (DMSO, 300 MHz) δ 19,91, 22,93, 48,45, 50,55, 123,71, 124,15, 127,15, 128,27, 129,06, 129,41, 129,76, 146,31, 153,36, 176,24.

Priprava (2R)-2-(4-nitrofenil)propanske kiseline



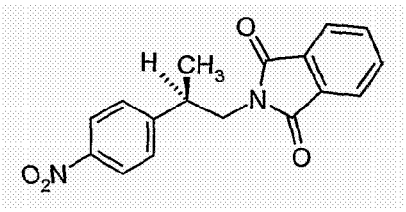
Shema II, stupanj B: U reakcijsku smjesu (2R)-2-(4-nitrofenil)propanske kiseline, S(-)-α-metilbenzilamina (56,04 g, 0,177 mol) u metilen kloridu (400,0 ml) na sobnoj temperaturi doda se odjednom 1N HCl (300,0 ml) uz miješanje u trajanju od 45 minuta. Odvoji se donji organski sloj, suši s bezvodnim magnezijevim sulfatom, filtrira, te ukoncentrira uz podtlak čime se dobiva naslovni spoj (2R)-2-(4-nitrofenil)propanske kiseline, (34,58 g, 100%) u obliku ulja.

Priprava (2R)-2-(4-nitrofenil)propan-1-ola



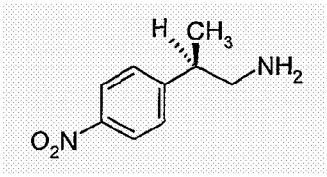
Shema II, stupanj C: U trogrlu okruglu tikvicu od 500 ml snabdjevenu s mehaničkim mješačem, termometrom, dodatnim lijevkom, hladilom, te kontinuiranim dovodom čistog dušika, stavi se (2R)-2-(4-nitrofenil)propanska kiselina (8,12 g, 41,6 mmol) i THF (120,0 ml). U tu se otopinu dodaje se 10,0M bor dimetilsulfida (10,56 g, 105,66 mmol) tijekom 30,0 minuta na sobnoj temperaturi. Reakcija je izrazito egzotermna, te se razvija plin (egzotermnost se može nadzirati brzinom dodavanja bor dimetilsulfida u otopinu). Tada se reakcija zagrijava uz povrat tijekom 5,0 sati, ohladi na sobnu temperaturu, te tada vrlo oprezno prekine dodatkom zasićene otopine kalijeva karbonata (100,0 ml). Pjenjenje koje se primjećuje prilikom prekidanja reakcije može se nadzirati brzinom dodavanja otopine karbonata. Nakon 3,0 sata miješanja, odvoji se gornji organski sloj, a vodeni se sloj ponovno ekstrahira metilen kloridom (130,0 ml). Spojeni se organski slojevi isperu zasićenom otopinom soli (100,0 ml), suše na bezvodnom magnezijevom sulfatu, filtriraju, te ukoncentriraju uz podtlak pri 50°C, čime se dobiva (2R)-2-(4-nitrofenil)propan-1-ol (7,24 g, 96%), ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1,29 (d, 3H, J=7,02 Hz), 1,69 (b. triplet, OH), 3,05 (m, 1H), 3,72 (m, 2H), 7,39 (d, 2H), 8,15 (d, 2H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 17,61, 25,82, 42,61, 68,17, 132,92, 128,61, 146,90, 152,24.

Priprava 2-[(2R)-2-(4-nitrofenil)propil]izoindolin-1,3-diona



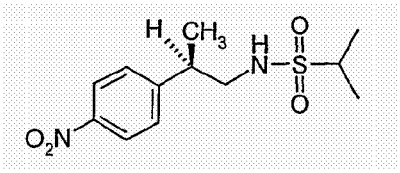
Shema II, stupanj D: U trogrlu okruglu tikvicu od 250 ml snabdjevenu s mehaničkim mješačem, termometrom, dodatnim lijevkom i hladilom, stavi se (2R)-2-(4-nitrofenil)propan-1-ol (2,0 g, 16,59 mmol), ftalimid (1,62 g, 1,04 mmol), trifenilfosfin (4,3 g, 16,59 mmol) i THF (50,0 ml) na sobnoj temperaturi. U tu se otopinu doda DEAD (2,6 ml, 16,59 mmol) tijekom od 5 minuta (reakcija je egzotermna, te refluksira do kraja dodavanja). Tada se reakcija miješa na sobnoj temperaturi preko noći, prekine dodatkom vode (50,0 ml), te se organski sloj ekstrahira metilen kloridom (50,0 ml). Tada se organski sloj suši na bezvodnom magnezijevom sulfatu, filtrira, te ukoncentrira uz podtlak na 50°C do ulja (11,62 g). Filtriranjem preko silikagela pomoću 1:1 smjese etilacetat/heksan (470,0 ml), nakon čega slijedi ukoncentriravanje frakcija koje sadržavaju produkt, dobiva se svjetložuti talog. Tada se talog suši na kućnom vakuumu pri 40°C čime se dobiva 2-[(2R)-2-(4-nitrofenil)propil]izoindolin-1,3-diona (3,32 g, 96,9%); ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1,50 (d, 3H, J=6,74 Hz), 3,45 (m, 1H), 3,89-3,95 (m, 2H), 7,5 (d, 2H), 7,67 (m, 2H), 7,68 (m, 2H), 8,10 (d, 2H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 19,21, 38,90, 44,45, 123,59, 123,99, 128,50, 131,86, 134,35, 151,13, 168,34.

Priprava (2R)-2-(4-nitrofenil)propilamina



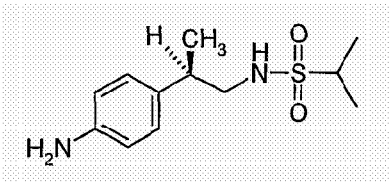
Shema II, stupanj E: U trogrlu okruglu tikvicu od 250 ml snabdjevenu s mehaničkim mješačem, termometrom, dodatnim lijevkom i hladilom, stavi se 2-[(2R)-2-(4-nitrofenil)propil]izoindolin-1,3-dion (25,02 g, 80,6 mmol) i toluen (200,0 ml). U tu se otopinu na sobnoj temperaturi doda bezvodni hidrazin (7,08 ml, 226,0 mmol). Reakcija je blago egzotermna i miješa se tijekom 45 minuta uz zagrijavanje na 90°C-95°C dok ne nestane početni spoj. Dolazi do nastajanja velike količine taloga pri kraju reakcije. Zatim se smjesa hladi na sobnu temperaturu i ohladi na 0°C prije filtriranja. Ukoncentriravanjem filtrata dobiva se (2R)-2-(4-nitrofenil)propilamin (14,1 g, 97%) u obliku ulja; ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1,01 (b, 1H), 1,27 (d, 3H, J=6,4 Hz), 2,87 (m, 2H), 7,36 (d, 2H), 8,14 (d, 2H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 19,03, 43,51, 49,21, 123,67, 128,09, 153,04.

Priprava [(2R)-2-(4-nitrofenil)propil][(metiletil)sulfonol]amina



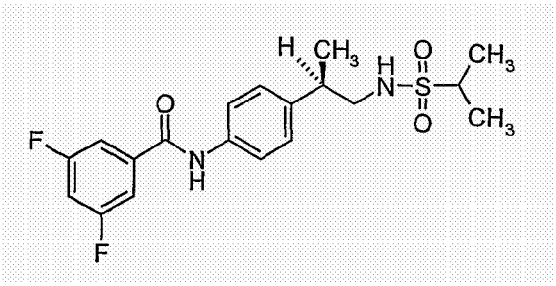
Shema II, stupanj F: U trogrlu okruglu tikvicu od 500 ml snabdjevenu s mehaničkim mješačem, termometrom i dodatnim lijevkom, stavi se (2R)-2-(4-nitrofenil)propilamin (11,75 g, 65,21 mmol), metilen klorid (150,0 ml) i trietilamin (18,2 ml, 130,4 mmol). U tu se otopinu na 0°C dodaje izopropilsulfonil klorid (8,92 ml, 63,9 mmol) tijekom 20 minuta. Tada se reakcija miješa na sobnoj temperaturi preko noći, nakon čega se prekida s 1N HCl (150,0 ml). Odvoji se donji organski sloj i suši na bezvodnom magnezijevom sulfatu, filtrira, te ukoncentrira, čime se dobiva [(2R)-2-(4-nitrofenil)propil][(metiletil)sulfonol]amin (14,11 g, 97%) u obliku ulja. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1,26 (d, 3H, J=6,4 Hz), 1,31 (d, 6H), 3,06 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 4,25 (široki triplet, 1H), 7,38 (d, 2H), 8,10 (2H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 16,75, 18,95, 41,29, 50,15, 53,85, 124,22, 128,52, 151,26.

Priprava [(2R)-2-(4-nitrofenil)propil][(metiletil)sulfonil]amina



Shema II, stupanj G: U Parr-ovu bocu od 500 ml stavi se [(2R)-2-(4-nitrofenil)propil][(metiletil)sulfonil]amin (14,45 g, 50,60 mmol), 3A EtOH (80,0 ml) i 10%-tni Pd/C (4,0 g). Reakcijska se smjesa hidrira na sobnoj temperaturi i kod 55 psi tijekom 6 sati. Reakcijska se smjesa filtrira kroz Hyflo, te ispere s 3A EtOH (100,0 ml). Tada se filtrat ukoncentrira uz podtlak, čime se dobiva [(2R)-2-(4-nitrofenil)propil][(metiletil)sulfonol]amin (12,97, 10%) u obliku ulja; ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1,26 (d, 3H, J=6,7 Hz), 1,31 (d, 6H), 2,4 (m, 1H), 3,0-3,2 (m, 2H), 3,2-3,24 (m, 1H), 4,0 (b, 1H), 4,6 (b, 2H), 7,0 (d, 2H).

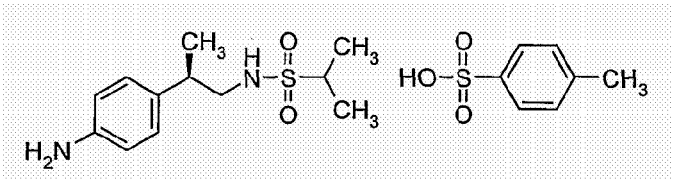
Priprava N-[4-((1R)-1-metil-2-{[(metiletil)sulfonil]amino}etil)fenil](3,5-difluorofenil) karboksamida



Shema II, stupanj H: U trogrlu okruglu tikvicu od 500 ml snabdjevenu s mehaničkim mješačem, termometrom, dodatnim lijevkom, te apsolutnim dušikom stavi se[(2R)-2-(4-nitrofenil)propil][(metiletil)sulfonol]amin (12,02 g, 46,85 mmol) i metilen klorid (200,0 ml). U tu se otopinu odjednom doda trietilamin (6,53 ml, 46,85 mmol). Otopina se miješa 10 minuta, nakon čega se dokapa čisti 3,5-difluorobenzoil klorid (5,9 ml, 46,85 mmol) tijekom 20 minuta. Reakcija je egzotermna i refluksira na kraju dodavanja. Miješanje se nastavi preko vikenda. Reakcija se prekida s 1N HCl (100,0 ml), te se odvoji organski sloj. Organski se sloj ispere s 25%-tnom otopinom soli (70,0 ml) i suši na bezvodnom magnezijevom sulfatu. Filtrira se talog, a filtrat se ukoncentrira čime se dobiva ulje boje puti (20,0 g). U to se ulje doda 1:1 etilacetat/heksan (50,0 ml). Tada se talog suši u vakuum sušioniku pri 40°C, čime se dobiva N-[4-((1R)-1-metil-2-{[(metiletil)sulfonil]amino}etil)fenil](3,5-difluorofenil) karboksamid (15,02 g, 8039%); ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1,26-1,27 (d, 6H), 1,29-1,30 (d, 2H), 2,92 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 3,20 (1H), 3,3-3,4 (m, 1H), 7,0 (triplet, 1H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 17,19, 17,3, 19,75, 41,03, 50,99, 54,15, 107,68, 107,86, 108,08, 111,12, 111,33, 121,81, 128,59, 136,97, 138,77, 140,51, 162,62, 162,71, 164,12, 164,61, 164,71.

Primjer 4

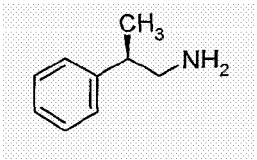
Alternativna priprava [(2R)-2-(4-aminofenil)propil][(metiletil)sulfonil]amin p-toluensulfonata



U mehanički miješanu otopinu 2-fenil-1-propilamin amina (50,0 g, 0,370 mol), koji se može pripraviti na analogni način kao što je opisano u postupku A. W. Weston i suradnici, *J. Am. Chem. Soc.*, 65, 674 (1943)) u 90%-tnom etanolu/H_2O (denaturiranom s 0,5 %-tnim toluenom) (450 ml) doda se L-jabučna kiselina (24,8 g, 0,185 mol) u obrocima na sobnoj temperaturi uz ispiranje s 90%-tnom etanolom/H_2O (50 ml) čime nakon blago egzotermne reakcije nastaje bistra otopina. Ta se otopina ohladi i pojavi se bijeli talog nakon 30 minuta. Talog se lagano miješa preko noći. Nastala se smjesa filtrira (Büchnerov lijevak) i ispere sa 100%-tnim etanolom (denaturiranim s 0,5%-tnim toluenom) (2 × 100 ml) čime se nakon sušenja na zraku dobiva 30 g (2R)-2-fenilpropilamin maleata u obliku bijele krutine. Analiza derivata slobodne baze od izopropilsulfonamida pomoću kiralne kromatografije pokazala je e.v. od 84%.

Taj (2R)-2-fenilpropilamin maleat (30 g) suspendira se u 90%-tnom etanolu/H_2O (300 ml) i zagrije na 78°C iz sporo miješanje čime nastaje bezbojna otopina. Otopina se polako ohladi na sobnu temperaturu preko noći. Taloženje započinje kod 60-65°C. Krutina se filtrira i ispere na sobnoj temperaturi sa 100%-tnim etanolom (2 × 50 ml) čime se dobiva (2R)-2-fenilpropilamin maleat (24,3 g, 32%) u obliku bijele kristalinične krutine. Analiza pomoću kiralne kromatografije derivata slobodne baze od izopropilsulfonamida pokazala je e.v. od 96,5%.

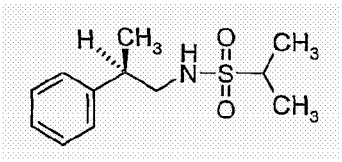
Priprava (2R)-2-fenilpropilamina



U suspenziju (2R)-2-fenilpropilamin maleata (24,3 g, 0,0601 mol, koji je gore izravno pripravljen) u CH_2Cl_2 (200 ml) koja se miješa, doda se 1,0 N NaOH na sobnoj temperaturi. Organska se faza izolira, te ekstrahira s otopinom soli (1 ×

125 ml), suši (Na_2SO_4) i filtrira, te ukoncentrira uz podtlak, čime se dobiva (2R)-2-fenilpropilamin (19 g) u obliku bistrog, bezbojnog ulja.

Priprava ((2R)-2-fenilpropil)[(metiletil)sulfonil]amina



Shema I, stupanj A: U otopinu (2R)-2-fenilpropilamina (0,12 mol) i trietilamina (24,3 g, 0,240 mol) u CH_2Cl_2 (140 ml) koja se miješa na 2°C u atmosferi dušika, dokapa se otopina izopropilsulfonil klorida (97%) (16,3 g, 0,118 mol) u CH_2Cl_2 (20 ml), pri čemu se reakcijska temperatura održava ispod 15°C. Preostali se izopropilsulfonil klorid ispere s CH_2Cl_2 (10 ml). Otopina se miješa na 0°C tijekom 1 sata, nakon čega se ostavi da se zagrije do sobne temperature preko noći.

Reakcijska se smjesa ponovno ohladi na 0°C prije dokapavanja 1N HCl (125 ml) uz miješanje. Organska se faza tada izolira, te ispere zasićenom vodenom otopinom $NaHCO_3$ (1 × 125 ml), nakon čega se organska faza odvoji, suši ($MgSO_4$), te filtrira. Filtrat se ukoncentrira uz podtlak, čime se dobiva ((2R)-2-fenilpropil)[(metiletil)sulfonil]amin (25,76 g, 90%) u obliku žutog ulja.

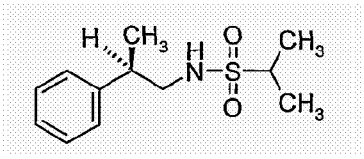
Priprava [(2R)-2-(4-aminofenil)propil][(metiletil)sulfonil]amin p-toluensulfonata

U otopinu ((2R)-2-fenilpropil)[(metiletil)sulfonil]amina (43,3 g, 0,179 mol) u trifluoroctenoj kiselini (344 ml) na sobnoj temperaturi doda se $NaNO_3$ (45,7 g, 0,538 mol), a nastala se reakcijska smjesa miješa tijekom 5 sati. Reakcijska se smjesa razrijedi s CH_2Cl_2 (1 l), te ispere s H_2O (2 × 300 ml) i odvoji. Organska se faza razrijedi s H_2O (150 ml), te se heterogena smjesa neutralizira s krutim $NaHCO_3$, dok se ne postigne pH 5,7. Organska se faza ukoncentrira do ulja (43 g) koje se otopi u 3A etanolu (250 ml). Tada se otopina hidrira preko noći na 50-60 psi uz 7 g 5 %-tnog paladija na aktivnom ugljenu.

^1H NMR analiza reakcijskog alikvota ukazuje na potpunu redukciju, te 70 %-tnu prisutnost para izomera u regioizomernoj smjesi. Smjesa se filtrira preko Celita®, a filtrat se ukoncentrira do ulja (41, g, 0,160 mol) koje se nakon toga razrijedi s THF (125 ml). Ta se THF otopina doda u otopinu p-toluensulfonske kiseline monohidrata (37 g, 0,195 mol) u 1:1 (v/v) THF/dietileter otopini. Dietileter se dodaje u tu bistru otopinu, dok ne dođe do zamućenja. Nakon oko 10 minuta istaloži se krutina u obliku guste mase koja se ne može miješati. Smjesa se ponovno razrijedi s dietileterom (300 ml) i THF (350 ml), a nastala se suspenzija filtrira. Ostatak nakon filtriranja ispere se s 2:5 (v/v) THF/dietil eter (3 × 80 ml) i ostatak se suši uz podtlak, čime se dobiva [(2R)-2-(4-aminofenil)propil][(metiletil)sulfonil]amin p-toluensulfonat (41,7 g, 54%) u obliku bijelog praška.

Primjer 5

Alternativna priprava [(2R)-2-(4-aminofenil)propil][(metiletil)sulfonil]amina



Priprava (2R)-2-fenilpropan-1-ola

U trogrlu okruglu tikvicu od 500 ml, prethodno osušenu u sušioniku, snabdjevenu mehaničkom mješačem, termometrom, dodatnim lijevkom s kontinuiranim dotokom dušika, stavi se 2,0M otopina trimetilaluminija (65,6 ml, 131,2 mmol) i toluen (75,0 ml). Reakcijska se smjesa ohladi na -60°C pomoću kupelji suhog leda/acetona. U tu se otopinu dodaje R-stiren oksid otopljen u 100,0 ml toluena tijekom 50,0 minuta (reakcija je izrazito egzotermna, a može se nadzirati brzinom dodavanja supstrata). Nakon miješanja na toj temperaturi tijekom 60,0 minuta, reakcijska se smjesa zagrije na sobnu temperaturu i miješa tijekom 4,0 sata. Reakcija se prekine na sobnoj temperaturi, te se prenese vrlo oprezno u smjesu THF (100,0 ml) i natrijevog sulfat dekahidrata (46,0 g) tijekom 90,0 minuta (prekidanje je izrazito egzotermno i razvija se plin). Talog se filtrira preko Hyflo, te se nakon toga ukoncentrira, čime se dobiva naslovni spoj kao intermedijar, (2R)-2-fenilpropan-1-ol, (11,03 g, 92,6%) u obliku ulja; ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1,28-1,29 (d,

3H, J=6,9 Hz), 1,5 (b, 1H), 2,9-3,0 (m, 1H), 3,69-3,70 (d, 2H, J=6,64 Hz), 7,24-7,35 (aromat); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 18,31, 43,15, 69,40, 127,38, 128,20, 129,26, 144,39.

Priprava 2-((2R)-2-fenilpropil)izoindolin-1,3-dion

U trogrlu okruglu tikvicu od 250 ml, prethodno sušenu u sušioniku, snabdjevenu mehaničkom mješačem, termometrom, dodatnim lijevkom s kontinuiranim dotokom dušika stavi se (2R)-2-fenilpropan-1-ol, (2,0 ml. 14,32 mmol), ftalimid (2,1 g, 14,32 mmol), trifenilfosfin (5,63 g, 21,48 mmol) i THF (70,0 ml). U tu se otopinu na sobnoj temperaturo dodaje otopina dietilazodikarboksilata (3,38 ml. 21,48 mmol) otopljenog u THF (10,0 ml) tijekom 15-20 minuta (reakcija je blago egzotermna i doseže do 50°C, te na kraju dodavanja prelazi iz bistre u crvenkastu boju). Reakcija se miješa na sobnoj temperaturi preko noći. U crvenu se otopinu doda voda (50,0 ml), te se organska faza ekstrahira kloroformom (140,0 ml). Organska se otopina suši na bezvodnom magnezijevom sulfatu, filtrira i ukoncentrira uz podtlak do ulja. U ulje se uz miješanje doda heptan (150,0 ml). Talog se filtrira, nakon čega se filtrat ukoncentrira do ulja. Filtrira se preko silikagela uz 1:1 etilacetat/heksan, te se ukoncentriraju frakcije koje sadržavaju produkt, čime se dobiva naslovni spoj kao intermedijar, 2-((2R)-2-fenilpropil)izoindolin-1,3-dion, (4,27 g, 96%) u obliku ulja koje prelazi u krutinu pri izjednačavanju sa sobnom temperaturom; ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1,3 (d, 3H), 3,3-4,0 (m, 1H), 3,7-3,9 (m, 2H), 7,1-7,3 (aromat, m, 2H), 7,63-7,7 (aromat, m, 2H), 7,8-7,85 (aromat, m, 4H).

Priprava (2R)-2-fenilpropilamina

U trogrlu okruglu tikvicu od 500 ml snabdjevenu mehaničkom mješačem, termometrom, te dodatnim lijevkom stavi se 2-((2R)-2-fenilpropil)izoindolin-1,3-dion, (11,54 g, 43,49 mmol), toluen (200,0 ml) i bezvodni hidrazin (2,73 ml, 86,99 mmol). Tada se reakcijska smjesa miješa na sobnoj temperaturi tijekom 3,0 sata, nakon čega se zagrijava na 90°C-95°C tijekom 2 sata. Smjesa se ohladi na sobnu temperaturu, talog se odfiltrira, te se tada ukoncentrira filtrat čime se dobiva naslovni spoj kao intermedijar, (2R)-2-fenilpropilamin, (5,58 g, 94,9%) u obliku ulja; ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1,21 (d, 3H), 1,40-1,60 (b, 2H), 2,68-2,80 (m, 1H), 2,81-2,87 (m, 2H), 7,20 (m, 2H), 7,32 (m, 2H).

Priprava konačnog naslovnog spoja

U otopinu (2R)-2-fenilpropilamina (1,2 g, 8,87 mmol) u heksanu (16,0 ml) doda se trietilamin (2,47 ml, 17,74 mmol) i dimetilaminopiridin (0,30 g, 2,47 mmol). Reakcija se ohladi na 5°C, te se tada dodaje otopina izopropilsulfonil klorida (0,97 ml, 8,69 mmol) otopljenog u metilen kloridu (6,0 ml) tijekom 15,0 minuta. Miješa se tijekom 45,0 minuta, nakon čega se miješa na sobnoj temperaturi tijekom 120,0 minuta. Reakcija se prekida s 1N HCl (20,0 ml), te se organski sloj ekstrahira metilen kloridom (25,0 ml). Organski se sloj suši na bezvodnom magnezijevom sulfatu, filtrira i ukoncentrira čime se dobiva konačni produkt, [(2R)-2-(4-aminofenil)propil][(metiletil)sulfonil]amin, (1,93 g, 90,1%); ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1,25 (d, 3H, J=6,9 Hz), 1,30 (d, 3H, J=6,9 Hz), 2,98 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 3,36 (m, 1H), 3,89 (b, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,34 (m, 2H).

Sposobnost spojeva formule I da potenciraju odgovor posredovan receptorima glutamata može se odrediti pomoću fluorescentne boje indikatora kalcija (Molecular Probes, Eugene, Oregon, Fluo-3) te mjerenjem prijelaza kalcija pobuđenog glutamatom u GluR4 transficirane HEK293 stanice, kao što je puno iscrpnije opisano u nastavku.

U jednom ispitivanju, pripravljene su ploče s 96 jažica koje sadržavaju konfluentne monoslojeve HEK 293 stanica koje stabilno eksprimiraju humane GluR4B (dobivene kao što je opisano u Europskoj patentnoj prijavi br. EP-A1-583917). Tada se odbaci medij kulture stanica, te se svaka pojedina jažica ispere jedanput s 200 µl pufera (glukoza, 10 mM, natrijev klorid, 138 mM, magnezijev klorid, 1 mM, kalijev klorid, 5 mM, kalcijev klorid, 5 mM, N-[2-hidroksietil] -piperazin-N-[2-etansulfonska kiselina], 10 mM, pH od 7,1 do 7,3). Tada se ploče inkubiraju u tami s 20 µl Fluo3-AM boje (dobivene od Molecular Probes, Eugene, Oregon) u puferu u svakoj jažici tijekom 60 minuta. Nakon inkubacije, svaka se jažica ispere jedanput s 100 µl pufera, doda se 200 µl pufera, te se ploče inkubiraju tijekom 30 minuta.

Otopine koje se rabe u ispitivanju također se pripravljaju na slijedeći način: priprave se razrjeđenja ispitivanog spoja od 30 µM, 10 µM, 3 µM i 1 µM uporabom pufera 10 mM otopine ispitivanog spoja u DMSO. Pripravi se 100 µM otopina ciklotiazida dodavanjem 3 µl 100 mM otopine ciklotiazida u 3 ml pufera. Poredbena otopina pufera pripravi se dodavanjem 1,5 µl DMSO u 498,5 µl pufera.

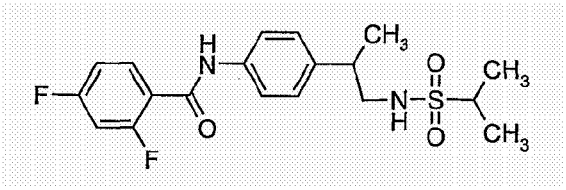
Nakon toga se svako ispitivanje provodi kao što slijedi. Odbaci se 200 µl poredbenog pufera u svakoj jažici, te zamijeni s 45 µl otopine poredbenog pufera. Bazna linija mjerenja fluorescencije odredi se pomoću FLUOROSKAN II fluorimetra (dobivenog od Labsystems, Ne.v.dham Heights, MA, USA, a Division of Life Sciences International Plc). Tada se uklanja pufer i zamjenjuje u odgovarajućim jažicama s 45 µl pufera, te s 45 µl ispitivanog spoja u puferu. Drugo očitavanje fluorescencije napravi se nakon 5 minuta inkubacije. Tada se doda 15 µl 400 µM otopine glutamata u svaku jažicu (konačna koncentracija glutamata 100 µM), te se napravi treće očitavanje. Određuju se aktivnosti

ispitivanih spojeva i otopina ciklotiazida oduzimanjem drugog od trećeg očitavanja (fluorescencija uslijed dodavanja glutamata u prisustvu ili odsustvu ispitivanog spoja ili ciklotiazida) te se izražava relativno kako bi se povećala fluorescencija koju proizvodi 100 μM ciklotiazida.

U drugom ispitivanju, KEK293 stanice koje stabilno eksprimiraju humane GluR4 (dobivene kao što je opisano u Europskoj patentnoj prijavi br. EP-A1-583917), rabe se u elektrofiziološkoj karakterizaciji potencijatora AMPA receptora. Snimana ekstracelularna otopina sadržava (u mM): 140 NaCl, 5 KCl, 10 HEPES, 1 $MgCl_2$, 2 $CaCl_2$, 10 glukoze, pH = 7,4 pomoću NaOH, 295 $MOsmkg^{-1}$. Snimana intracelularna otopina sadržava (u mM): 140 CsCl, 1 $MgCl_2$, 10 HEPES, N-[2-hidroksietil]-piperazin-N-1-[2-etansulfonsku kiselinu] 10 EGTA (etilen-bis(oksietilen -nitrilo)tetraoctenu kiselinu), pH = 7,2 pomoću CsOH, 295 $MOsmkg^{-1}$. Kod ovih otopina otpor pipeta za snimanje je od 2-3 MΩ. Pomoću tehnike priključivanja cijele stanice na voltažu (eng. whole-cell voltage clamped technique) (Hamill i suradnici (1981) Pfügers Arch., 391: 85-100), stanice su priključene na voltažu od -60 mV i evociraju se odgovori ispitivane struje na 1 mM glutamat. Tada se određuju odgovori na 1 mM glutamat u prisustvu ispitivanog spoja. Smatra se da su spojevi aktivni u ovom ispitivanju ako kod ispitivane koncentracije od 10 μM ili manje proizvedu 10 %-tno povećanje vrijednosti struje evocirane pomoću 1 mM glutamata.

Kako bi se odredila jačina ispitivanih spojeva, koncentracija ispitivanog spoja i u otopini u kupki te zajedno primijenjenog s glutamatom povećava se za pola log jedinica dok se ne uoči maksimalni učinak. Podaci koji se dobivaju na ovakav način rabe se u Hillovoj jednadžbi čime se dobiva vrijednost $EC_{50,}$ koja je indikativna za jačinu ispitivanog spoja. Reverzibilnost aktivnosti ispitivanog spoja određuje se ispitivanjem odgovora kontrolnog 1 mM glutamata. Kada se ponovno odrede ispitivani odgovori na glutamat, određuje se potenciranje tih odgovora uslijed djelovanja 100 μM ciklotiazida koji se stavi i u otopinu u kupki i u otopinu koja sadržava glutamat. Na taj se način može odrediti učinkovitost ispitivanog spoja u odnosu na cillotiazid.

Otkriveno je da spojevi formule I imaju bolja ekspozicijska svojstva. Takva svojstva omogućavaju povećanje ekspozicije kada se usporede s na primjer:



koja se ovdje odnosi na N-[4-(1-metil-2-{[(metiletil)sulfonil]amino}etil)fenil](2,4-difluorofenil)karboksamid koji je opisan u publikaciji Primjeru 196 Međunarodne patentne prijave WO 98/33496 objavljenoj 6. kolovoza 1998. To rezultira puno uspješnijim liječenjem bolesti. Na primjer, učinkovitije liječenje bolesti može se postići davanjem spoja formule Ia, s obzirom da se učestalost doziranja može smanjiti. Smanjivanjem učestalosti doziranja, na primjer može se utjecati na noćno liječenje dok pacijent spava. Nadalje, smanjena učestalost doziranja olakšava pacijentu podnošenje režima liječenja.

Još specifičnije, Tablica I prikazuje usporedbu koncentracija u plazmi štakora za:
N-[4-(1-metil-2-{[(metiletil)sulfonil]amino}etil)fenil](2,4-difluorofenil)karboksamid; te
N-[4-((1R)-1-metil-2-{[(metiletil)sulfonil]amino}etil)fenil](3,5-difluorofenil)karboksamid.

Općeniti postupak za određivanje ekspozicije plazme ispitivanih spojeva kod štakora

Svaki se spoj primjenjuje u obliku suspenzije u vehiklu koji se sastoji od 5% etanola, te 95% smjese 0,5 %-tnog polisorbata 80/natrij karboksimetilceluloze u vodi. Tri mužjaka štakora F-344 dobili su oralnu dozu od 30 mg/kg sondom, a krvim im je vađena iz vene u spremnike s natrijevim heparinom, dok su bili pod anestezijom uzrokovanom izofluranom, u vremenskim razmacima od 0,5, 1 i 2 sata nakon doziranja. Zadnji uzorak uzet je nakon 6 sati iz srca te je prenesen u spremnike s natrijevim heparinom. Plazma se skuplja nakon kratkog centrifugiranja i smrzne na -70°C do određivanja. Uzorci plazme određuju se pomoću LC/MS uporabom standarda pripravljenih pomoću navedene plazme i odgovarajućeg željenog spoja.

Tablica I. Koncentracije u plazmi štakora nakon doze od 30 mg/kg[1]

Vrijeme (h)	Koncentracija A[2] ng/ml	Koncentracija B[3] ng/ml
0,5	473±100	1491±12
1	333±53	1171±134
2	329±62	1035±62
6	67±17	693±136

[1]n = 3
[2]A = N-[4-(1-metil-2-{[(metiletil)sulfonil]amino}etil)fenil](2,4-difluorofenil)karboksamid
[3]B = N-[4-((1R)-1-metil-2-{[(metiletil)sulfonil]amino}etil)fenil](3,5-difluorofenil)karboksamid

Tablica dva prikazuje površinu ispod krivulje (AUC), maksimalnu koncentraciju ispitivanog spoja (C_{max}), te vrijeme kada se javlja maksimalna koncentracija (t_{max}) za:
N-[4-(1-metil-2-{[(metiletil)sulfonil]amino}etil)fenil](2,4-difluorofenil)karboksamid; te
N-[4-((1R)-1-metil-2-{[(metiletil)sulfonil]amino}etil)fenil](3,5-difluorofenil)karboksamid.

Tablica 2. Farmakokinetički parametri dobiveni kod štakora nakon oralne primjene 30 mg/kg[1]

	Spoj A[2]	Spoj K B[3]
AUC (ng hr/ml)	1442±227	5596±14
C_{max}(ng/ml)	473	1491
t_{max}	0,5	0,5

[1]n = 3
[2]A = N-[4-(1-metil-2-{[(metiletil)sulfonil]amino}etil)fenil](2,4-difluorofenil)karboksamid
[3]B = N-[4-((1R)-1-metil-2-{[(metiletil)sulfonil]amino}etil)fenil](3,5-difluorofenil)karboksamid

Prema slijedećem aspektu, ovaj izum opisuje farmaceutski pripravak koji sadržava spoj formule Ia ili njegovu farmaceutski prihvatljivu sol, te farmaceutski prihvatljivi diluens ili nosač.

Farmaceutski se pripravci pripravljaju pomoću poznatih postupaka uporabom dobro poznatih i lako dostupnih sastojaka. Kod priprave pripravaka ovog izuma djelatna se tvar uobičajeno pomiješa s nosačem, odnosno razrijedi nosačem, ili bude uključena u nosač, a može biti u obliku kapsula, vrećica, u papiru ili nekom drugom spremniku. Kada nosač služi kao diluens, on može biti krutina, polukrutina ili tekućina koja djeluje kao vehikl, ekscipijens ili medij za djelatnu tvar. Pripravci mogu biti u obliku tableta, pilula, prašaka, dražeja, vrećica, vafla, eliksira, suspenzija, emulzija, otopina, sirupa, aerosola, masti koje na primjer sadržavaju do 10% djelatne tvari u ukupnoj masi, mekih i tvrdih kapsula, supozitorija, sterilnih injekcijskih otopina, sterilno pakiranih prašaka.

Neki primjeri odgovarajućih nosača, ekscipijensa, te diluensa uključuju laktozu, dekstrozu, saharozu, sorbitol, manitol, škrobove, gumu, akaciju, kalcijev fosfat, alginate, tragkant, želatinu, kalcijev silikat, mikrokristaliničnu celulozu, polivinilpirolidin, celulozu, vodeni sirup, metil celulozu, metil i propil hidroksibenzoate, talk, magnezijev stearat, te mineralno ulje. Formulacije mogu dodatno uključivati lubrikante, ovlaživače, emulgatore i sredstva za suspendiranje, prezervanse, sladila ili arome. Pripravci izuma mogu biti tako formulirani da osiguravaju brzo, postupno ili odgođeno otpuštanje djelatne tvari nakon primjene kod pacijenta primjenom postupaka koji su dobro poznati u struci.

Pogodno je da su pripravci formulirani u jediničnim dozama, pri čemu svaka doza sadržava od oko 150 mikrograma do oko 150 mg djelatne tvari, pogodnije od 150 mikrograma do oko 30 mg djelatne tvari, te najpogodnije od 150 mikrograma do oko 1 mg djelatne tvari. Kao što se ovdje rabi, «pojam djelatna tvar» odnosi se na spoj koji je uključen unutar područja formule I, kao što je N-[4-((1R)-1-metil-2-{[(metiletil)sulfonil]amino}etil)fenil](3,5-difluorofenil)karboksamid. Pojam «jedinična doza» odnosi se na fizikalno diskretnu jedinicu koja je pogodna za jednokratno doziranje pacijentu, pri čemu svaka jedinica sadržava predodređenu količinu djelatne tvari koja je izračunata tako da proizvede željeni terapeutski učinak, zajedno s odgovarajućim nosačem, diluensom ili ekscipijensom. Komponente formulacije spajaju se u skladu sa standardnom praksom te postupcima koji su dobro poznati stručnim osobama, uporabom konvencionalnih formulacija i tehnika proizvodnje. Slijedeći primjeri formulacija samo su ilustrativne prirode te se njima ne namjerava ograničiti područje izuma ni na kakav način. Reagensi i početni spojevi lako su dostupni stručnoj osobi.

Formulacija

Tvrde želatinske kapsule pripravljaju se uporabom slijedećih sastojaka čime se dobivaju kapsule koje sadržavaju 0,15 mg, 1 mg, 5 mg, te 30 mg N-[4-((1R)-1-metil-2-{[(metiletil)sulfonil]amino}etil)fenil](3,5-difluorofenil)karboksamida:

Komponenta	mg/kapsuli	mg/kapsuli	mg/kapsuli	mg/kapsuli
N-[4-((1R)-1-metil-2-{[(metiletil)sulfonil]amino}etil)fenil](3,5-difluorofenil)karboksamid	0,15	1	5	30
laktozu	242,975	242,125	238,125	213,125
Povidon	2,5	2,5	2,5	2,5
Polisorbat 80	2,5	2,5	2,5	2,5
Magnezijev stearat	1,875	1,875	1,875	1,875
Ukupno:	250	250	250	250

N-[4-((1R)-1-metil-2-{[(metiletil)sulfonil]amino}etil)fenil](3,5-difluorofenil)karboksamid miješa se s laktozom koja je vlažna granulirana uz uporabu povidona i polisorbata 80. Vlažni se granulat nakon toga prosijava na određenu veličinu i suši. Suhi se granulat melje i nakon toga miješa s magnezijevim stearatom, Tada se ta konačna formulacija puni u tvrde želatinske kapsule.

Kao što se ovdje rabi, pojam "pacijent" odnosi se na sisavca, kao što je miš, zamorac, štakor, pas ili čovjek. Podrazumijeva se da je najpogodniji pacijent čovjek.

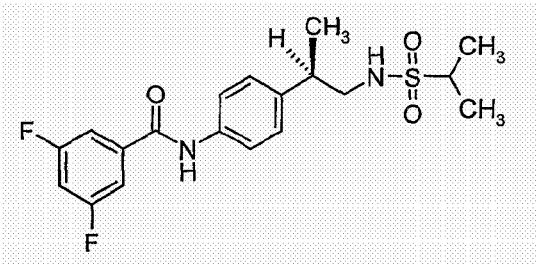
Pojam "liječenje", kao što se ovdje rabi, uključuje općenito prihvaćeno značenje koje obuhvaća prohibiciju, prevenciju, supresiju, te usporavanje, zaustavljanje, ili obrtanje progresije rezultirajućih simptoma. Kao takvi, postupci ovog izuma obuhvaćaju i terapijsku i profilaktičnu primjenu.

Kao što se ovdje rabi, pojam "učinkovita količina" odnosi se na količinu ili dozu spoja, s obzirom na pojedinačnu ili višestruku primjenu kod pacijenta, koja osigurava željeni učinak kod pacijenta s postavljenom dijagnozom ili koji je na liječenju.

Učinkovita se količina može jednostavno odrediti odlaskom dijagnostičaru, koji je stručan, uporabom poznatih tehnika, te promatranjem rezultata dobivenih kod analognih okolnosti. Kod određivanja učinkovite količine ili doze spoja koji se primjenjuje, razmatra se niz faktora prilikom odlaska dijagnostičaru, uključujući no ne i ograničeno samo na to: vrstu sisavca, njegovu veličinu, dob, općenito zdravstveno stanje; specifične bolesti koje su involvirane; stupanj involviranosti i ozbiljnosti bolesti; reakciju pojedinog pacijenta; posebni spoj koji se primjenjuje, način primjere, karakteristike bioraspoloživosti spoja koji se primjenjuje; odabrani režim doziranja; uporaba popratnih lijekova, te ostale relevantne okolnosti. Na primjer, uobičajena dnevna doza može sadržavati od oko 150 mikrograma do oko 150 mg djelatne tvari. Spojevi se mogu primijeniti različitim putovima uključujući, oralni, rektalni, transdermalni, supkutani, intravenski, intramuskularni, bukalni ili intranazalni put. Alternativno, spoj se može primijeniti kontinuiranom infuzijom.

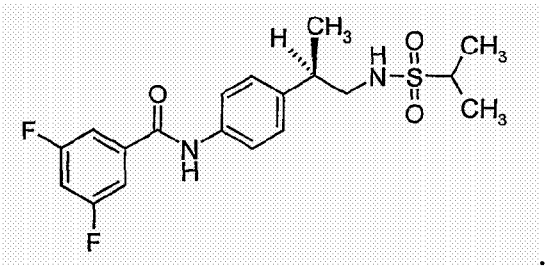
PATENTNI ZAHTJEVI

1. Spoj, **naznačen time** da ima formulu:

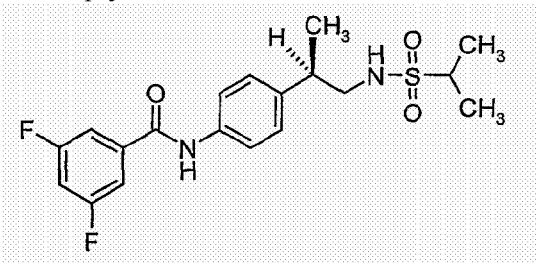


ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol.

2. Spoj, **naznačen time** da ima formulu:

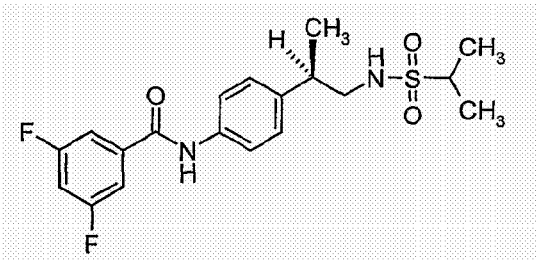


3. Pripravak, **naznačen time** da sadržava spoj formule:



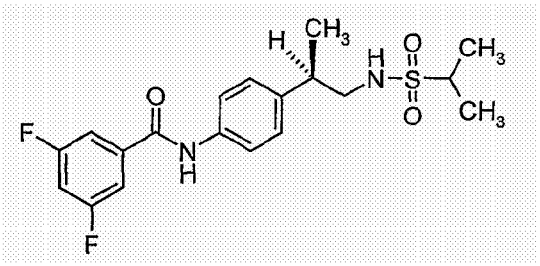
ili njegovu farmaceutski prihvatljivu sol u kombinaciji s farmaceutski prihvatljivim nosačem, diluensom ili ekscipijensom.

4. Upotreba spoja formule:



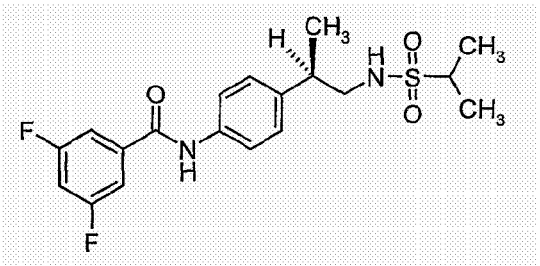
ili njegove farmaceutski prihvatljive soli, **naznačena time**, da se koristi u proizvodnji medikamenta za potenciranje funkcije receptora glutamata.

5. Upotreba spoja formule:



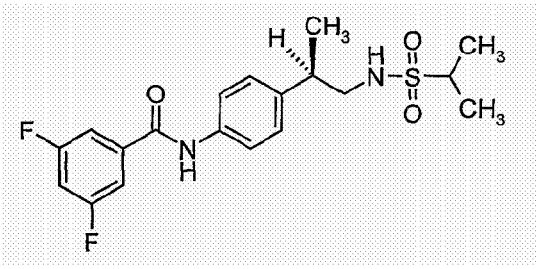
ili njegove farmaceutski prihvatljive soli, **naznačena time**, da se koristi u proizvodnji medikamenta za liječenje depresije.

6. Upotreba spoja formule:



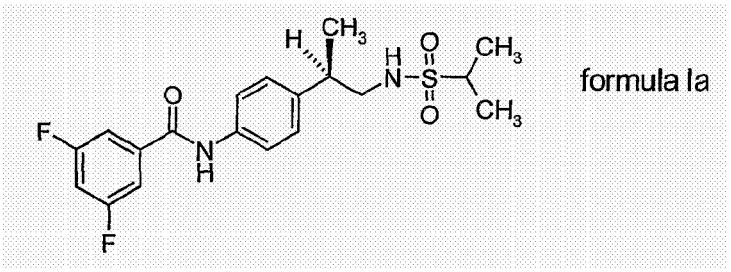
ili njegove farmaceutski prihvatljive soli, **naznačena time**, da se koristi u proizvodnji medikamenta za liječenja shizofrenije.

7. Upotreba spoja formule:



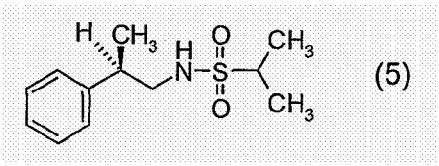
ili njegove farmaceutski prihvatljive soli, **naznačena time**, da se koristi u proizvodnji medikamenta za liječenja kognitivnih poremećaja.

8. Postupak priprave spoja formule Ia:



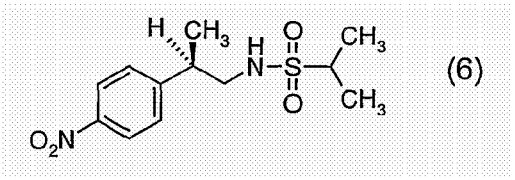
formula Ia

naznačen time da uključuje nitriranje sulfonamida (5):



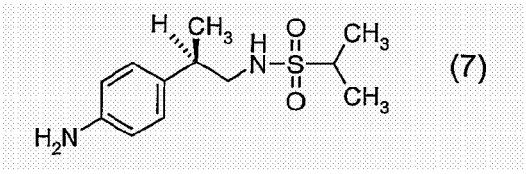
(5)

čime se dobiva p-nitro derivat (6):



(6)

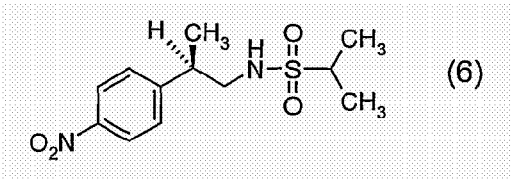
hidriranje p-nitro derivata (6) čime se dobiva p-amino derivat (7):



(7)

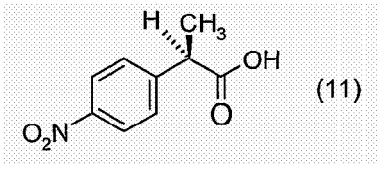
tretiranje p-amino derivata (7) odgovarajućom kiselinom, te nakon toga tretiranje odgovarajućom bazom, te nakon toga tretiranje s 3,5-difluorobenzoil kloridom.

9. Postupak pripravc sulfonamida (6):

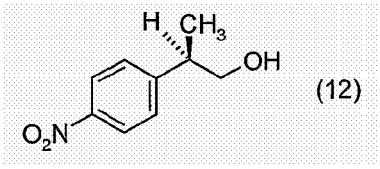


(6)

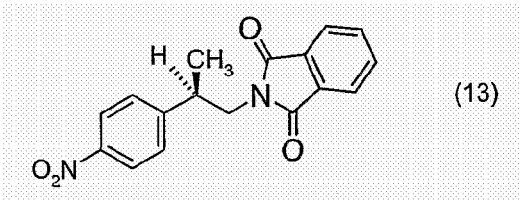
naznačen time da uključuje redukciju kiseline (11):


(11)

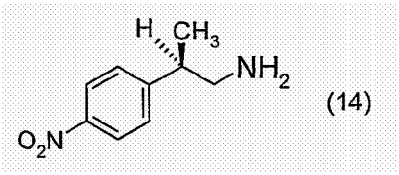
čime se dobiva primarni alkohol (12):


(12)

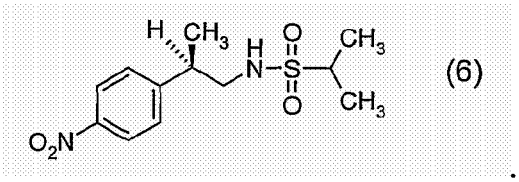
tretiranje primarnog alkohola (12) s ftalimidom, trifenilfosfinom i DEAD čime se dobiva derivat ftalimida (13):


(13)

tretiranje derivata ftalimida (13) s hidrazinom čime se dobiva primarni amin (14):

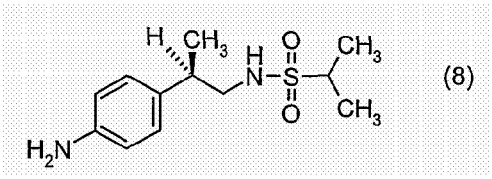

(14)

tretiranje primarnog amina (14): s Lg-$SO_2CH(CH_3)_2$, gdje Lg predstavlja odgovarajuću odlazeću skupinu čime se dobiva sulfonamid (6):


(6)

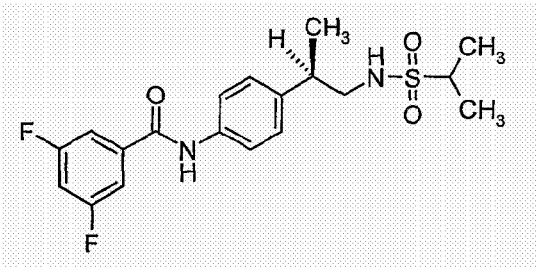
.

10. Postupak prema zahtjevu 9, **naznačen time** da nadalje sadržava hidriranje sulfonamida (6) čime se dobiva slobodna baza (8).


(8)

tretiranje slobodne baze (8) s 3,5-difluorobenzoil kloridom.

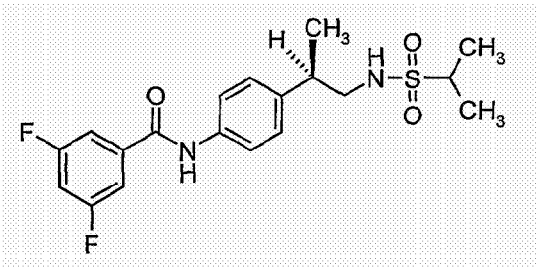
11. Proizvodni artikl, **naznačen time** da sadržava materijal za pakiranje te spoj formule:



ili njegovu farmaceutski prihvatljivu sol, a koji se nalaze unutar materijala za pakiranje, pri čemu spomenuti materijal za pakiranje sadržava etiketu koja ukazuje da se spomenuti spoj može upotrijebiti za liječenje barem jedne

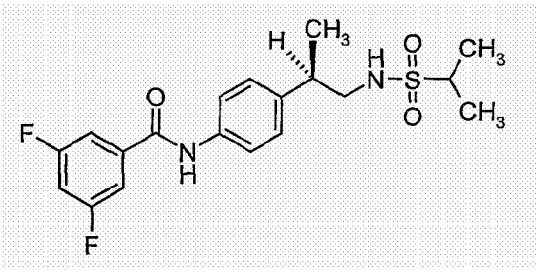
od slijedećih bolesti: Alzheimerove bolesti, shizofrenije, kognitivnih deficita povezanih sa shizofrenijom, depresije, te kognitivnih poremećaja.

12. Proizvodni artikl prema zahtjevu 11, **naznačen time** da navedena etiketa ukazuje da se navedeni spoj može rabiti za liječenje Alzheimerove bolesti.
13. Proizvodni artikl prema zahtjevu 11, **naznačen time** da navedena etiketa ukazuje da se navedeni spoj može rabiti za liječenje shizofrenije.
14. Proizvodni artikl prema zahtjevu 11, **naznačen time** da navedena etiketa ukazuje da se navedeni spoj može rabiti za liječenje depresije.
15. Proizvodni artikl prema zahtjevu 11, **naznačen time** da navedena etiketa ukazuje da se navedeni spoj može rabiti za liječenje kognitivnih deficita povezanih sa shizofrenijom.
16. Uporaba spoja formule:



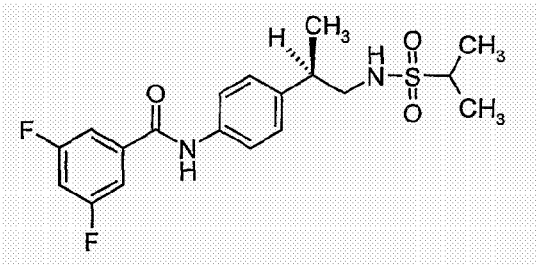
naznačena time da se primjenjuje za proizvodnju lijeka za liječenje Alzheimerove bolesti.

17. Uporaba spoja formule:



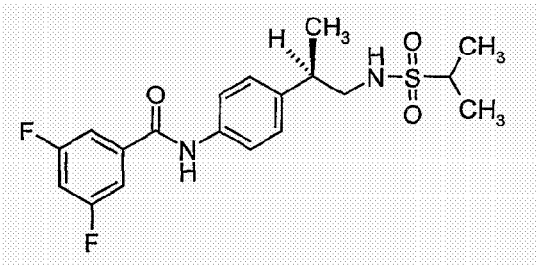
naznačena time da se primjenjuje za proizvodnju lijeka za liječenje kognitivnih deficita povezanih sa shizofrenijom.

18. Spoj formule



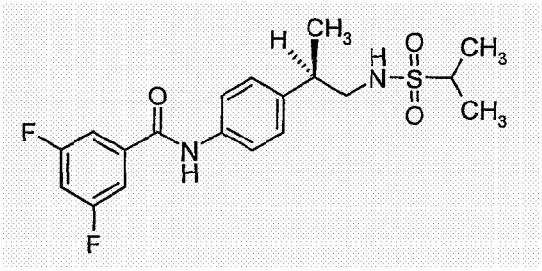
ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, **naznačena time** da se rabi kao lijek.

19. Spoj formule



ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, **naznačena time** da se rabi za proizvodnju lijeka za potenciranje funkcije receptora glutamata.

SAŽETAK



(Ia)

Ovaj se izum odnosi na spoj formule (Ia) ili njegovu farmaceutski prihvatljivu sol koji su pogodni za liječenje stanja povezanih s hipofunkcijom glutamata, kao što su psihijatrijski i neurološki poremećaji.