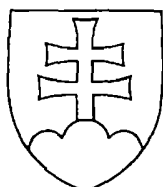


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA

- (22) Dátum podania prihlášky: **8. 5. 2001**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **60/208 241**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **31. 5. 2000**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **US**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **5. 8. 2003**
Vestník ÚPV SR č.: **8/2003**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky
v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: **PCT/US01/14763**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: **WO01/92239**

(11), (21) Číslo dokumentu:

1663-2002

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.7 :

**C07D263/58,
C07D277/68,
C07D235/26,
C07D413/12,
C07D417/12,
A61K 31/423,
A61K 31/428,
A61K 31/4184,
A61P 25/16**

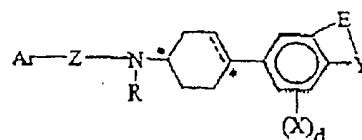
(71) Prihlasovateľ: **WARNER-LAMBERT COMPANY, Morris Plains, NJ, US;**

(72) Pôvodca: **Nikam Sham Shridhar, Ann Arbor, MI, US;
Scott Ian Leslie, Delanson, NY, US;
Sherer Brian Alan, Clifton Park, NY, US;
Wise Lawrence David, Ann Arbor, MI, US;**

(74) Zástupca: **Bušová Eva, JUDr., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Bicyklické cyklohexylamíny a ich použitie ako antagonistov NMDA receptorov**

(57) Anotácia:
Sú popísané bicyklické substituované cyklohexylamíny vzorca (I) a ich farmaceuticky prijateľné soli. Zlúčeniny vzorca (I) sú antagonisy kanálových komplexov receptora NMDA, užitočných pri liečbe mozgových cievnych porúch, takých, ako napríklad mozgová ischémia, srdcová zástava, mŕtvica a Parkinsonova choroba.



(I)

BICYCLICKÉ CYKLOHEXYLAMÍNY A ICH POUŽITIE AKO ANTAGONISTOV
NMDA RECEPTOROV

OBLASŤ TECHNIKY

Vynález sa týka bicyklických substituovaných derivátov cyklohexylamínu ako sú antagonisti N-metyl-D-aspartátu (NMDA).

DOTERAJŠÍ STAV TECHNIKY

Nadmerná excitácia komplexov kanála NMDA receptorov na postsynaptických neurónoch nasledovaná zvýšeným uvoľnením kyseliny glutámovej zo synaptozómov a uvoľnením glutámovej kyseliny zo synaptozómov a gliálnych buniek, vedie ku zvýšenému influxu vápenatého iónu do nervových buniek, čo vedie k ich smrti. Panuje názor, že k tomuto dochádza pri ischemických alebo hypoxických podmienkach, takých ako je mŕtvica, hypoglykémia, zástava srdca a fyzické poranenie. Antagonista NMDA receptora by mohol byť terapeuticky užitočný, lebo by mohol minimalizovať poškodenie centrálného nervového systému indukované ischemickými alebo hypoxickými podmienkami. Komplex kanála NMDA receptora zostáva aspoň z troch väzobných domén, zahrnujúcich rozpoznávacie miesto pre glutámovú kyselinu (alebo NMDA), väzobné miesto blokujúce kanál a väzobný typ pre glycín necitlivý ku strychnínu. Fyziologicky, ukončuje zablokovanie aspoň jedného z týchto miest otvorenie kanála NMDA receptora, aby bolo zabránené prítoku vápenatého iónu. (Nagata R., a kol., *J. Med. Chem.*, 1994;37:3956-3968).

Nadmerná excitácia komplexov kanála NMDA receptora neurotransmitérmi môže byť zodpovedná za stratu neurónov pri cerebrálnych vaskulárnych poruchách ako sú mozgová ischémia alebo mozgový infarkt, ktorých dôsledkom je rad stavov ako tromboembolická alebo hemorhagická mŕtvica, stiahnutie svalovej steny ciev mozgu, hypoglykémia, zástava srdca, epileptický stav, perinatálna asfyxia, anoxia, tiež ako pri tonutí, pľúcnej operácii a mozgovej traume, rovnako ako latyrizmus, Alzheimerova choroba a Huntingtonova choroba. Tiež stavy taktiež dávajú podnet k použitiu činidiel, ktoré môžu pôsobiť ako antagonisti receptorov označených vyššie môžu viesť k liečbe amyotrofickéj laterálnej sklerózy (ALS), schizofrénie, Parkinsonizmu, epilepsie, úzkosti, bolesti a závislosti od drog. (PCT/EPO 94/01492 majúca číslo publikácie WO 94/26797 publikované November 24, 1994, Watjen a kol.)

L-glutámová kyselina, L-asparágová kyselina a rad ďalších blízko príbuzných aminokyselín, ktoré sú schopné aktivovať neuróny v nervovom systéme a teda prevážnou väčšinu excitovateľných neurónov v cicavčej CNS. Nervový prenos sprostredkovaný interakciou s glutámovou kyselinou je považovaný za užitočný prístup pri liečbe neurologických a psychiatrických ochorení. (WO 94/26746, publikované November 24, 1994, Jacobsen a kol.)

Antagonisti excitačných aminokyselín receptorov, ktoré blokujú NMDA receptory sú známe pre ich užitočnosť pri liečbe rôznych porúch. NMDA receptory sa bezprostredneúčastnia na jave excitotoxicity, ktorý môže byť rozhodujúcim činiteľom vývoja niekoľkých neurologických porúch. Poruchy, o ktorých je známe, že sú spôsobené odozvou zablokovania NMDA receptora zahŕňujú akútnu cerebrálnu ischémiu (napríklad mŕtvicu alebo mozgovú traumu), svalovou krč, konvulzívne poruchy,

neuropatickú bolesť a úzkosť, a môže byť významným príčinným faktorom pri chronických neurodegeneratívnych poruchách takých ako je Parkinsonova choroba (Klockgether T., Turski L., *Ann. Neurol.*, 1993;34:585-59), vírus ľudskej imunitnej nedostatočnosti (HIV) príbuzné nervové poranenia, amyotrofná laterálna skleróza (ALS), Alzheimerova choroba (Francis P.T., Sims N.R, Procter A.W., Bowen D.M., *J. Neurochem.*, 1993; 60(5);1589-1604) a Huntingtonova choroba (viď Lipton S., *TINS*, 1993;16(12):527-532; Lipton S.A., Rosenberg P.A., *New Eng. J. Med.*, 1994;330(9):613-622; a Bigge C.F., *Biochem. Pharmacol.*, 1993;45:1547-1561 a odkazy citované v týchto prácach).

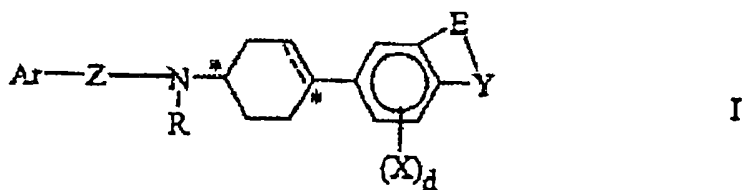
Antagonisti NMDA receptora môžu byť tiež používané pre prevenciu tolerancie k zníženej vnímavosti k opiátom pre uľahčenie kontroly symptómov spojených s abstinenčnými príznakmi u návykových drog (European Patent Application 488,959A). Veľa z vlastností natívnych NMDA receptorov je pozorované v rekombinantných homomérnych NR1 receptoroch. Tieto vlastnosti sú menené podjednotkami NR2. Rekombinantné NMDA receptory exprimované v oocytoch *Xenopus* boli študované záznamom napäťovej svorky a bolo zistené, že vykazujú vývojovú a regionálnu expresiu mRNA kódujúcu podjednotky NMDA receptora. Elektrofyziológické pokusy boli použité pre charakterizáciu pôsobenia látok na NMDA receptoroch exprimovaných v oocytoch *Xenopus*. Zlúčeniny boli testované v štyroch kombináciách podjednotiek klonovaných krysích NMDA receptorov, odpovedajúcich trom predpokladaným subtypom NMDA receptorov (Moriyoshi a kol., *Nature*, 1991;354:31-37; Monyer a kol., *Science*, 1992;256:1217-1221; Kutsuwada a kol., *Nature*, 1992;358:36-41; Sugihara a kol., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1992;185:826-832).

Expresné klonovanie prvej podjednotky NMDA receptora, NMDAR1 (NR1) v Nakanishiho laboratóriu v roku 1991 poskytlo

počiatočný pohľad na molekulárnu štruktúru NMDA receptora (Moriyoshi a kol., supra, 1991). Existuje niekoľko ďalších štruktúrne príbuzných podjednotiek (NMDAR2A až NMDAR2D), ktoré spojujú NR1 do heteroméryných zoskupení za vytvorenie funkčného komplexu iónového kanála receptora (Annu. Rev. Neurosci, 1994;17:31-108). Molekulárna heterogenita NMDA receptorov zahrnuje budúci potenciál pre činidlá so selektívnou farmakológiou pre subtypy.

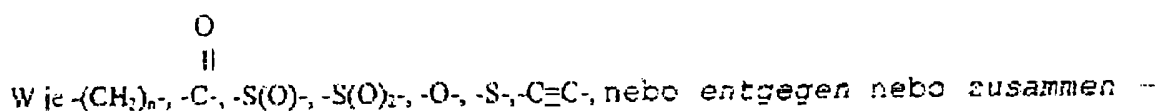
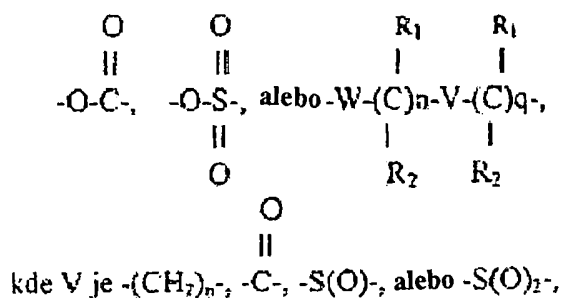
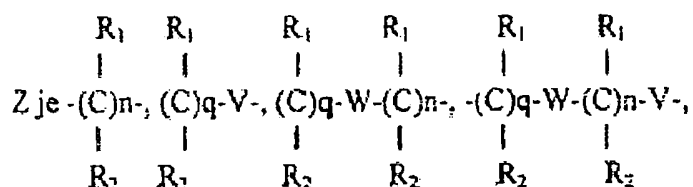
POPIS VYNÁLEZU

Sú popísané bicyklom substituované cyklohexylamíny vzorca I a ich farmaceuticky prijateľné soli



kde:

Ar je substituovaný 1 až 3 krát alebo nesubstituovaný aryl alebo substituovaný 1 až 3 krát alebo nesubstituovaný heteroaryl, ktorého heteroaryl zostáva z 5 až 14 atómov majúcich od 1 do 2 heteroatómov vybraných z N, O, a S, kde substituenty sú vybrané zo skupín F, Cl, Br, I, OH, NH₂, SH, CN, NO₂, OCH₃, OC(O)CH₃, CF₃, OCH₂CH₂OH, NHC(O)CH₃, NHCH₃ alebo N(CH₃)₂;



$CH(R_1) = CH(R_2) -$,

d je celé číslo od 0 až 2;

n je celé číslo od 1 až 6;

q je celé číslo od 0 až 6;

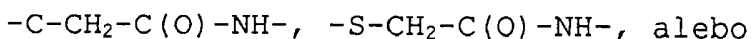
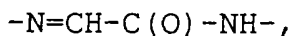
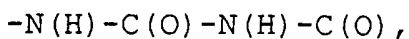
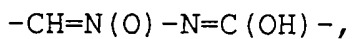
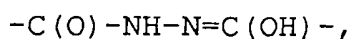
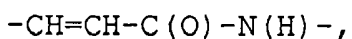
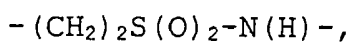
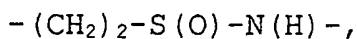
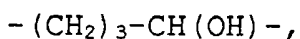
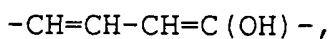
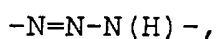
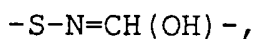
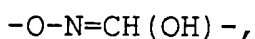
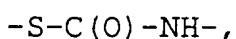
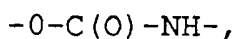
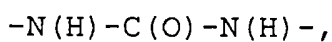
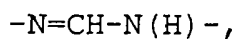
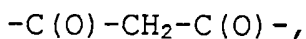
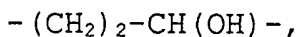
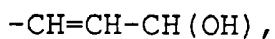
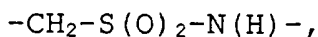
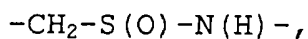
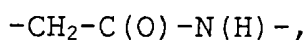
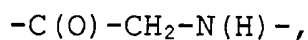
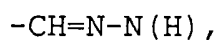
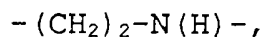
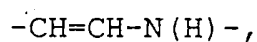
R_1 a R_2 sú nezávisle vybrané zo skupiny zostávajúcej z vodíka, alkylu, OH, hydroxyalkylu, aminoalkylu, aralkylu alebo $N(R_4)(R_5)$ kde R_4 a R_5 sú nezávisle vybrané z vodíka, alkylu, aralkylu, heteroarylu, heteroaralkylu, aminoalkylu, hydroxyalkylu a tioalkylu;

R je vodík, alkyl, $C(O)R_6$, $C(O)OR_6$, $C(O)NHR_6$, $-alkyl-C(O)NH_2$, aralkyl, $(C_3-C_7 \text{ cykloalkyl})-alkyl$, hydroxyalkyl, aminoalkyl, amino(hydroxy)alkyl, karboxyalkyl, heteroaralkyl, alkenylalkyl alebo OH kde R_6 je alkyl alebo aralkyl;

X je nezávisle vybraté z vodíka alebo skupiny viažucej elektrón;

a

E-Y- je

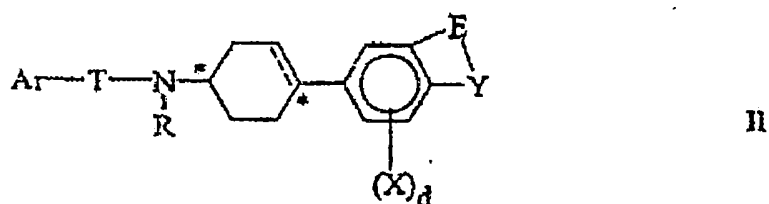


-N(H)-C(O)-C(O)-N(H)-;

- znázorňuje jednoduchú alebo dvojité väzbu;

a * znázorňuje cis alebo trans alebo ich zmes.

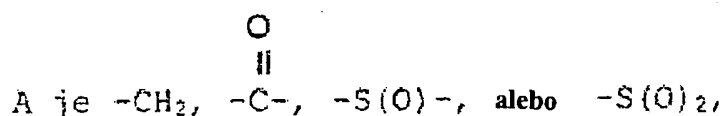
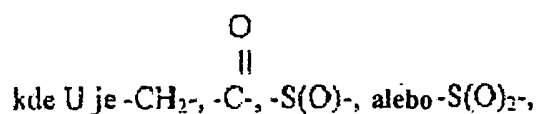
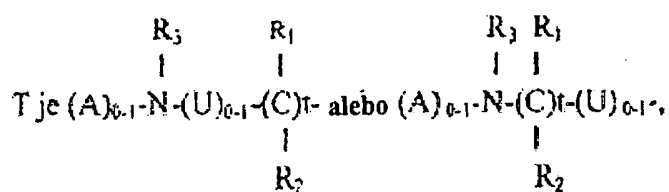
Vynález sa tiež vzťahuje k zlúčeninám vzorca II



alebo ich farmaceuticky prijateľné soli,

kde:

Ar, R, X, d, a -E-Y- sú, ako je definované vyššie;



t je celé číslo od 1 do 3,

R_1 a R_2 sú nezávisle vybraté z vodíka, alkylu, OH, hydroxyalkylu, aminoalkylu, tioalkylu, arylu, aralkylu, heteroarylu, heteroaralkylu, guanidinyly, (aminokarbonyl)alkylu-, karboxyalkylu-, (metyltio)-alkylu

alebo $N(R_4) (R_5)$, kde R_4 a R_5 sú nezávisle vybraté z vodíka, alkylu, aralkylu, heteroarylu, heteroaralkylu, ureidoalkylu, aminoalkylu, hydroxyalkylu, alebo tioalkylu;

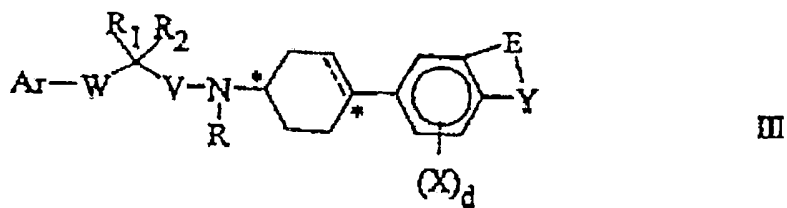
R_3 je vodík, alkyl, OH, alebo aralkyl;

R je vodík, alkyl, $C(O)R_6$, $C(O)OR_6$, $C(O)NHR_6$, alkyl- CO_2NH_2 , aralkyl, hydroxyalkyl, (C_3 - C_7 cykloalkyl) alkyl, aminoalkyl, amino(hydroxy)alkyl, karboxyalkyl, heteroaralkyl, alkenylalkyl, alebo OH kde R_6 je alkyl alebo aralkyl;

X je nezávisle vybraté z vodíka alebo zo skupiny viažucej elektrón; a

* označuje cis alebo trans alebo ich zmes.

Vynález sa tiež vzťahuje ku zlúčeninám Vzorca III:



kde substituenty sú definované vyššie.

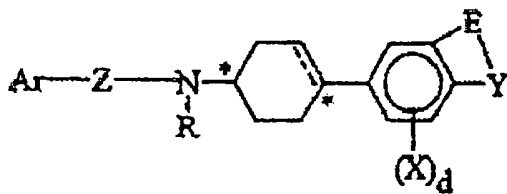
Vynález sa tiež týka farmaceutickej zmesi použiteľnej pre liečbu porúch reagujúcich na selektívne zablokovanie subtypov receptorov N-metyl-D-aspartátu využívajúcej zlúčeniny Vzorca I alebo Vzorca II alebo Vzorca III a ich farmaceuticky prijateľné soli, prípadne porúch ako mŕtvica, mozgová ischémia, trauma, hypoglykémia, neurodegeneratívne poruchy, úzkosť, depresie, migrénová bolesť hlavy, kŕče, strata sluchu vyvolaná aminoglykozidovými antibiotikami, psychózy, glaukómu,

CMV retinitídy, zníženej vnímavosti k opiátom alebo abstinenčných príznakov, chronické bolesti, alebo neudržanie moču.

Vynález sa tiež týka spôsobu liečby porúch vyvolaných selektívnym zablokovaním subtypov receptorov N-metyl-D-aspartátu u takto postihnutého cicavca, čo zahŕňa podávanie v jednotkovej dávkovacej forme, aspoň jednej zlúčeniny reprezentovanej vyššie uvedeným Vzorcom I alebo Vzorcom II alebo Vzorcom III alebo ich farmaceuticky prijateľnými soľami.

DETAILNÝ POPIS VYNÁLEZU

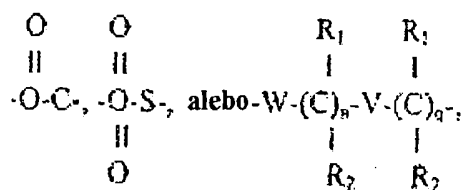
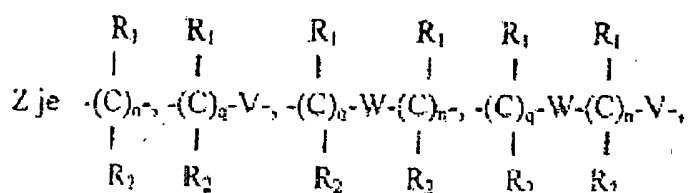
Vynález sa týka bicyklických substituovaných cyklohexylamínov Vzorca I a ich farmaceuticky prijateľných solí:



I

kde:

Ar je substituovaný 1 až 3 krát alebo nesubstituovaný aryl alebo substituovaný 1 až 3 krát alebo nesubstituovaný heteroaryl, ktorý ako taký heteroaryl je od 5 do 14 atómov majúcich od 1 do 2 heteroatómov, ktoré sú vybraté z N, O, a S, ktorých substituenty sú vybraté zo skupín F, Cl, Br, I, OH, NH₂, SH, CN, NO₂, OCH₃, OC(O)CH₃, CF₃, OCH₂CH₂OH, NHC(O)CH₃, NHCH₃, alebo N (CH₃)₂;



$\begin{array}{c} O \\ || \end{array}$
 kde V je $-(CH_2)_n-$, $-C-$, $-S(O)-$, alebo $-S(O)_2-$,

$\begin{array}{c} O \\ || \end{array}$
 W je $-(CH_2)_n-$, $-C-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-O-$, $-S-$, $-C\equiv C-$, alebo *entgegen* alebo *zusammen*

$-CH(R_1) = CH(R_2) -$,

d je celé číslo od 0 až 2;

n je celé číslo od 1 až 6;

q je celé číslo od 0 až 6;

R_1 a R_2 sú nezávisle vybraté zo skupiny skladajúcej sa z
 vodíka, alkylu, OH, hydroxyalkylu, aminoalkylu, aralkylu
 alebo $N(R_4)(R_5)$ kde R_4 a R_5 sú nezávisle vybrané z vodíka,
 alkylu, aralkylu, heteroarylu, heteroaralkylu,
 aminoalkylu, hydroxyalkylu a tioalkylu;

R je vodík, alkyl, $C(O)R_6$, $C(O)OR_6$, $C(O)NHR_6$, $-alkyl-C(O)NH_2$,
 aralkyl, $(C_3-C_7 \text{ cykloalkyl})-alkyl$, hydroxyalkyl, aminoalkyl,

amino(hydroxy)alkyl, karboxyalkyl, heteroaralkyl, alkenylalkyl alebo OH kde R_6 je alkyl alebo aralkyl;

X je nezávisle vybraté z vodíka alebo skupiny viažucej elektrón;

a

E-Y- je

$-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{H})-$,

$-(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{H})-$,

$-\text{CH}=\text{N}-\text{N}(\text{H})$,

$-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-$,

$-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{H})-$,

$-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{N}(\text{H})-$,

$-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{H})-$,

$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{OH})$,

$-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}(\text{OH})-$,

$-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-$,

$-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$,

$-\text{N}=\text{CH}-\text{N}(\text{H})-$,

$-\text{N}(\text{H})-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{H})-$,

$-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$,

$-\text{S}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$,

$-\text{O}-\text{N}=\text{CH}(\text{OH})-$,

$-\text{S}-\text{N}=\text{CH}(\text{OH})-$,

$-\text{N}=\text{N}-\text{N}(\text{H})-$,

$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{C}(\text{OH})-$,

$-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}(\text{OH})-$,

$-(\text{CH}_2)_2-\text{S}(\text{O})-\text{N}(\text{H})-$,

$-(\text{CH}_2)_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{H})-$,

$-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{H})-$,

$-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{N}=\text{C}(\text{OH})-$,

$-\text{CH}=\text{N}-\text{NH}-\text{C}(\text{O})$,

$-\text{CH}=\text{N}(\text{O})-\text{N}=\text{C}(\text{OH})-$,

$-N(H)-C(O)-N(H)-C(O),$
 $-N=CH-C(O)-NH-,$
 $-O-CH_2-C(O)-NH-,$
 $-S-CH_2-C(O)-NH-,$ alebo
 $-N(H)-C(O)-C(O)-N(H)-;$ a

a * označuje cis alebo trans alebo ich zmes.

V zlúčeninách predkladaného vynálezu sú prednostné zlúčeniny Vzorca I alebo ich farmaceuticky prijateľné soli, kde:

X je nezávisle vybrané z vodíka alebo skupiny viažucej elektrón vybranej zo skupiny skladajúcej sa z halogénu, nitro, kyano, aminoalkylu, CF_3 , $C(O)CH_3$, a haloalkylu.

Prednostnejšie sú zlúčeniny Vzorca I alebo ich farmaceuticky prijateľné soli, kde:

Ar je nesubstituovaný alebo substituovaný fenyl;

X je nezávisle vybrané z vodíka alebo skupiny viažucej elektrón vybranej zo skupiny skladajúcej sa z halogénu, nitro, kyano, aminoalkylu, CF_3 , $C(O)CH_3$ a haloalkylu; a

$-E-Y-$ je vybrané z $-O-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-NH-$, $-S-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-NH-$, $-CH=CH-NH-$, $-N=CH-NH-$;

$-NH-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-NH-$, $-N=N-NH-$, a $-NH-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-NH-$;

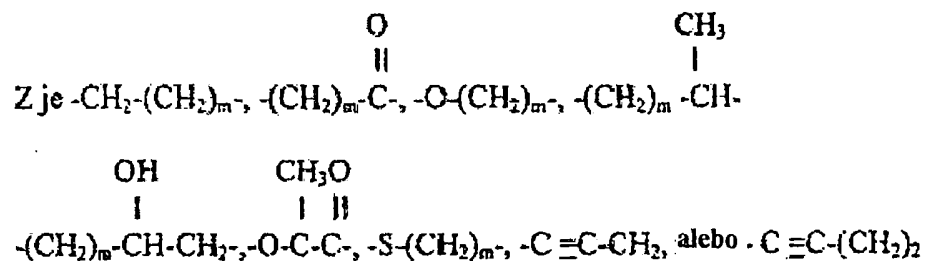
* označuje trans.

Ešte prednostnejšie sú zlúčeniny Vzorca I alebo ich farmaceuticky prijateľné soli, kde:

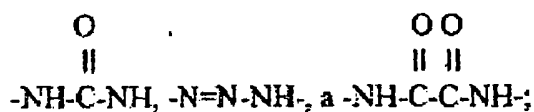
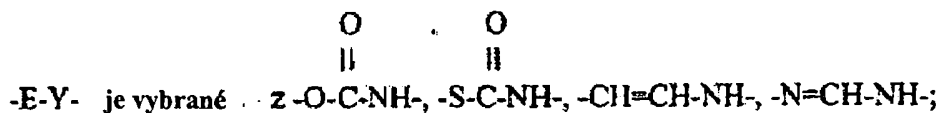
Ar je nesubstituovaný alebo substituovaný fenyl;

R je vodík, metyl, heteroaralkyl, (C₃-C₇ cykloalkyl)alkyl, alkenylalkyl,

H₂NC(O)alkyl, alebo C(O)CH₃;



kde m je celé číslo 2 alebo 3 ;



X je vodík; a

* označuje trans.

Najprednostnejšie sú zlúčeniny Vzorca I vybrané z tých, ktoré sú uvedené nižšie:

6-[trans-4-(3-Fenylpropylamino)cyklohexyl]-3H-benzoxazol-2-ón;

6-{*trans*-4-[2-(4-Fluórfenoxy)etylamo]cyklohexyl}-3*H*-
benzoxazol-2-ón;

6-[*trans*-4-(2-Fenoxyetylamo)cyklohexyl]-3*H*-benzoxazol-2-
ón;

6-{*trans*-4-[3-(4-Fluórfenyl)propylamo]cyklohexyl}-3*H*-
benzoxazol-2-ón;

6-{*cis*-4-[3-(4-Fluórfenyl)propylamo]cyklohexyl}-3*H*-
benzoxazol-2-ón;

6-[*trans*-4-(2-Fenylsulfanyletylamo)cyklohexyl]-3*H*-
benzoxazol-2-ón;

6-[*cis*-4-(2-Fenylsulfanyletylamo)cyklohexyl]-3*H*-
benzoxazol-2-ón;

6-[4-(3-Fenylpropylamo)cyklohex-1-enyl]-3*H*-benzoxazol-2-
ón;

6-{*trans*-4-[2-(4-Fluórfenylsulfanyl)etylamo]cyklohexyl}
3*H*-benzoxazol-2-ón;

6-{*trans*-4-[(*R*)-1-Metyl-3-Fenylpropylamo]cyklohexyl}-3*H*-
benzoxazol-2-ón;

6-{*trans*-4-[(*S*)-1-Metyl-3-Fenylpropylamo]cyklohexyl}-3*H*-
benzoxazol-2-on;

6-{*trans*-4-[(1*S*,2*S*)-2-Hydroxy-2-(4-metoxifenyl)-1-
metyletylamo]cyklohexyl}-3*H*-benzoxazol-2-ón;

6-{*cis*-4-[(1*S*,2*S*)-2-Hydroxy-2-(4-metoxifenyl)-1-
metyletylamo]cyklohexyl}-3*H*-benzoxazol-2-ón;

6-{*trans*-4-[(1*S*,2*R*)-2-Hydroxy-1-metyl-2-
fenyletylamino]cyklohexyl}-3*H*-benzoxazol-2-ón;

6-[*cis*-4-(3-*p*-Tolylpropylamo)cyklohexyl]-3*H*-benzoxazol-
2-ón;

6-[*trans*-4-(3-*p*-Tolylpropylamo)cyklohexyl]-3*H*-
benzoxazol-2-ón;

6-[*trans*-4-(2-Benzénsulfonyletylamo)cyklohexyl]-3*H*-
benzoxazol-2-ón;

6-[*trans*-4-(2-Benzénsulfonyletylamo)cyklohexyl]-3*H*-
benzoxazol-2-ón;

6-[trans-4-[Metyl(3-fenylpropyl)amino]cyklohexyl]-3H-benzoxazol-2-ón;

6-{trans-4-[3-(4-Fluórfenyl)propyl]metylamino}cyklohexyl)-3H-benzoxazol-2-ón;

6-(cis-4-[3-(4-Fluórfenyl)propyl]metylamino}cyklohexyl)-3H-benzoxazol-2-ón;

6-{trans-[4-(2-Metyl-3-fenylpropylamino)cyklohexyl]}-3H-benzoxazol-2-ón;

6-{trans-4-[Metyl(2-metyl-3-fenylpropyl)amino]cyklohexyl)-3H-benzoxazol-2-ón;

6-{trans-[4-(3-Fenyl-prop-2-ynylamino)cyklohexyl]}-3H-benzoxazol-2-ón;

6-{trans-4-[Metyl(3-fenylprop-2-ynyl)amino]cyklohexyl)-3H-benzoxazol-2-ón;

6-{trans-4-[2-(4-Fluórfenylsulfanyletyl)metylamino]cyklohexyl)-3H-benzoxazol-2-ón;

6-{trans-4-[3-(4-Trifluórmetylfenyl)propylamino]cyklohexyl)-3H-benzoxazol-2-ón;

6-{trans-4-[Metyl-3-(p-tolylpropyl)amino]cyklohexyl)-3H-benzoxazol-2-ón;

6-{trans-4-[Metyl(2-fenoxyethyl)amino]cyklohexyl)-3H-benzoxazol-2-ón;

6-{trans-4-[Metyl-3-(4-trifluórmetylfenyl)propylamino]cyklohexyl)-3H-benzoxazol-2-ón;

6-{trans-4-[3-(2,4-Difluórfenyl)propylamino]cyklohexyl)-3H-benzoxazol-2-ón;

6-(trans-4-[[3-(2,9-Difluórfenyl)propyl]metylamino]cyklohexyl)-3H-benzoxazol-2-ón;

6-(trans-4-({3-(4-Izopropylfenyl)propyl]metylamino}cyklohexyl)-3H-benzoxazol-2-ón;

6-(trans-[[3-(4-Izobutylfenyl)propyl]metylamino]cyklohexyl)-3H-benzoxazol-2-ón;

6-(*trans*-4-{ [Etyl-[3-(4-fluórfenyl) propyl]metylamino] cyklohexyl}-3*H*-benzoxazol-2-ón);

6-{*trans*-4-{Etyl-[3-(4-trifluórmetylfenyl)propyl] amino]cyklohexyl}-3*H*-benzoxazol-2-ón);

6-{*trans*-4-(Etyl-[(*R*)-1-metyl-3-fenylpropyl]amino] cyklohexyl)-3*H*-benzoxazol-2-ón);

6-{*trans*-4-{Etyl-[(*S*)-1-metyl-3-fenylpropyl]amino] cyklohexyl)-3*H*-benzoxazol-2-ón);

6-{*trans*-4-[[3-(4-Fluórfenyl)propyl]-(2-hydroxyetyl) amino] cyklohexyl}-3*H*-benzoxazol-2-ón);

6-{*trans*-4-[Cyklopropylmetyl-(3-(4-fluórfenyl)propyl] amino] cyklohexyl)-3*H*-benzoxazol-2-ón);

6-{*trans*-4-[[3-(4-Fluórfenyl)propyl] furán-3-ylmetylamino] cyklohexyl)-3*H*-benzoxazol-2-ón);

6-(*trans*-4-{Allyl-[3-(4-Fluórfenyl)propyl] amino] cyklohexyl) 3*H*-benzoxazol-2-ón);

6-(*trans*-4-{ [3-(4-Fluórfenyl)propyl]izobutylamino] cyklohexyl)-3*H*-benzoxazol-2-ón);

6-(*trans*-4-{(2-Aminoetyl)-[3-(4-fluórfenyl)propyl] amino] cyklohexyl)-3*H*-benzoxazol-2-ón);

2- { [3-(4-Fluórfenyl)propyl]-[4-(2-oxo-2,3-dihydrobenzoxazol6-yl)-cyklohexylamino] acetamid;

(*S*)-6- {*trans*-4-[1 -(4-Fluórfenylsulfanyl)pentán-2ylamino] cyklohexyl} -3-*H*-benzoxazol-2-ón);

(*S*)-6-{*trans*-4-[Etyl(1-(4-fluórfenylsulfanyl)pentán-2yl) amino] cyklohexyl}-3*H*-benzoxazol-2-ón);

6-[*trans*-4-(3-Fenylbutylamino) cyklohexyl]-3*H*-benzoxazol-2-ón);

6-[*trans*-4-(Metyl-3-fenylbutylamino) cyklohexyl]-3*H*-benzoxazol-2-ón);

6-*trans*-4-[[3 -(4-Chlórfenyl)propylamino] cyklohexyl]-3*H*-benzoxazol-2-ón);

6-(*trans*-4-{[3-(4-Chlórfenyl)propyl]metylamino] cyklohexyl) 3*H*-benzoxazol-2-ón);

6-(trans-4-{{3-(2,4-Dichlórfenyl)propyl}metylamino}
cyklohexyl)-3H-benzoxazol-2-ón;

6-(trans-4-{{3-(3,5-Difluórfenyl)propylamino}cyklohexyl}-
3H-benzoxazol-2-ón;

6-(trans-4-{{3-(3,5-Difluórfenyl)propyl}metylamino}
cyklohexyl)-3H-benzoxazol-2-ón;

6-(trans-4-{{3-(3,4-Difluórfenyl)propylamino}cyklohexyl}-
3H-benzoxazol-2-ón;

6-(trans-4-{{3-(3,4-Difluórfenyl)propyl}metylamino}
cyklohexyl)-3 H-benzoxazol-2-ón;

6-(trans-4-{{3-(2,3,4-Trifluórfenyl)propyl}metylamino}
cyklohexyl)-3H-benzoxazol-2-ón;

6-(4-{{3-(trans-4-
Dimeylaminofenyl)propyl}metylamino}cyklohexyl)-3H-benzoxazol-
2-ón;

6-(trans-4-{{3-(2,4,6-Trifluórfenyl)propyl}metylamino}
cyklohexyl)-3H-benzoxazol-2-ón;

6-(trans-4-{{3-(2,4-Dimetylphenyl)propylamino}cyklohexyl}-
3H-benzoxazol-2-ón;

6-(trans-{{4-[Metyl(2,4-
dimethylphenylpropyl)amino]cyklohexyl}}3H-benzoxazol-2-on;

6-(trans-4-{{3-(2-Chlór-4-
fluórfenyl)propylamino}cyklohexyl}3H-benzoxazol-2-ón;

6-(trans-4-{{3-(2-Chlór-4-
fluórfenyl)propyl}metylamino}cyklohexyl)-3H-benzoxazol-2-ón;

6-(trans-4-{{3-(4-Chlór-2-fluórfenyl)propylamino}cyklohexyl}3H-
benzoxazol-2-ón;

6-(trans-4-{{3-(4-Chlór-2-
fluórfenyl)propyl}metylamino}cyklohexyl)-3H-benzoxazol-2-ón;

6-(trans-4-{{3-(4-Fluór-2-
metylphenyl)propylamino}cyklohexyl}3H-benzoxazol-2-ón;

6-(trans-{{4-[Metyl(4-fluór-2-metylphenylpropyl)amino]
cyklohexyl}}-3H-benzoxazol-2-ón;

6-{trans-4-(3-(3-Fluór-2-metylfenyl)propylamino)ciklohexyl}-3H-benzoxazol-2-ón;

6-(trans-4-([3-(3-Fluór-2-metylfenyl)propyl]metylamino)ciklohexyl)-3H-benzoxazol-2-ón;

6-(trans-4-[3-(2-Fluórfenyl)propylamino)ciklohexyl]-3H-benzoxazol-2-ón;

6-(trans-4-([3-(2-Fluórfenyl)propyl]metylamino)ciklohexyl)-3H-benzoxazol-2-ón;

6-(trans-4-[3-(3-Fluórfenyl)propylamino)ciklohexyl]-3H-benzoxazol-2-ón;

6-(trans-4-([3-(3-Fluórfenyl)propyl]metylamino)ciklohexyl)-3H-benzoxazol-2-ón;

6-{trans-4-[(3-Cyklohexylpropyl)amino)ciklohexyl}-3H-benzoxazol-2-ón;

6-{trans-4-[(3-Cyklohexylpropyl)metylamino)ciklohexyl}-3H-benzoxazol-2-ón;

6-{trans-4-[4-(3-Tiofén-3-yl)propylamino)ciklohexyl]-3H-benzoxazol-2-ón;

6-{trans-4-([3-(3-Tiofén-3-yl)propyl]metylamino)ciklohexyl}-3H-benzoxazol-2-ón;

6-{trans-4-[Metyl(3-tiazol-2-ylpropyl)amino)ciklohexyl]-3H-benzoxazol-2-ón;

6-{trans-4-{Metyl-[2-(metylfenylamino)etyl]amino)ciklohexyl}-3H-benzoxazol-2-ón;

N-(2-{Metyl-[4-(2-oxo-2,3-dihydrobenzoxazol-6yl)ciklohexyl]amino}-etyl)benzamid;

N-{2-[4-(2-Oxo-2,3-dihydrobenzoxazol-6-yl)ciklohexylamino]etyl}benzamid;

6-(trans-4-[3-(4-Fluórfenyl)propylamino)ciklohexyl]-3H-benzotiazol-2-ón;

3-(4-Fluórfenyl)-N-metyl-N-[trans-4-(2-oxo-2,3-dihydrobenzoxazol-6-yl)ciklohexyl]propionamid;

6-(trans-4-([3-(4-Fluórfenyl)propyl]metylamino)ciklohexyl)-3H-benzotiazol-2-ón;

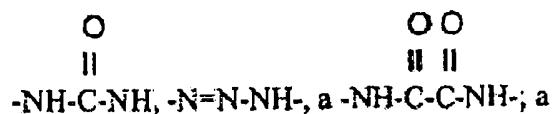
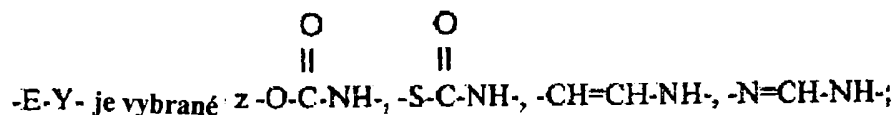
5-{*trans*-4-[3-(4-Fluórfenyl)propylamino]cyklohexyl}-1,3-dihydrobenzimidazol-2-ón;

5-(*trans*-4-{[3-(4-Fluórfenyl)propyl]metylamino}cyklohexyl)1,3-dihydrobenzimidazol-2-ón;

6-(4-{[3-(4-Fluórfenyl)propyl]metyl-amino}cyklohexyl)-5-metyl-3*H*-benzoxazol-2-ón; a

6-(*trans*-{[3-(4-Fluórfenyl)propyl]metylamino}cyklohexyl)-5-metoxý-3*H*-benzoxazol-2-ón.

Prednostné sú zlúčeniny Vzorca II alebo ich farmaceuticky prijateľné soli kde: X je nezávisle vybrané z vodíka alebo skupiny viažucej elektrón vybranej zo skupiny zostávajúcej z halogénu, nitro, kyano, aminoalkylu, CF₃, C(O)CH₃, a haloalkylu; a



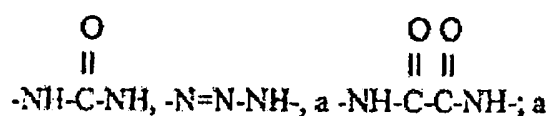
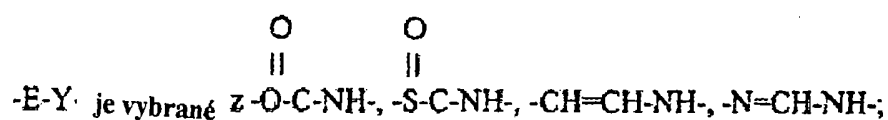
* označuje *trans*.

Ešte prednostnejšie sú zlúčeniny Vzorca II alebo ich farmaceuticky prijateľné soli kde:

Ar je nesubstituovaný alebo substituovaný fenyl;

Ar a atóm dusíka nesúci R sú oddelené 3 alebo 4 atómami;

X je nezávisle vybrané z vodíka alebo skupiny viažucej elektrón vybranej zo skupiny zostávajúcej z halogénu, nitro, kyano, CF_3 , $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ a haloalkylu:

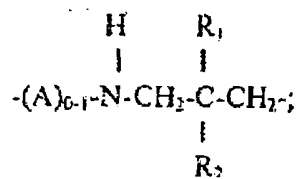
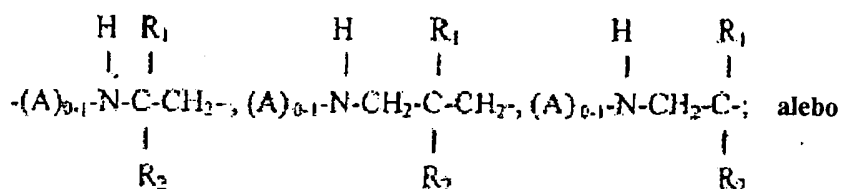
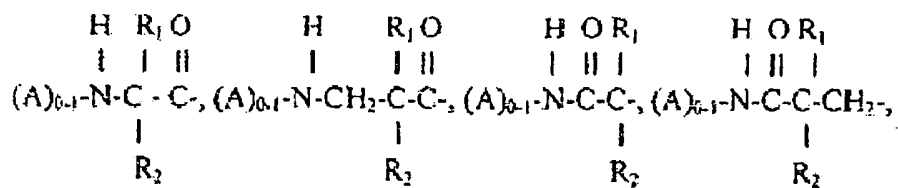


* označuje trans.

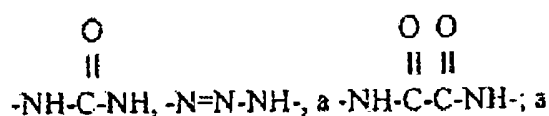
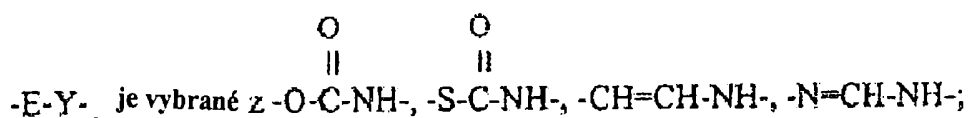
Ešte prednostnejšie sú zlúčeniny Vzorca II alebo ich farmaceuticky prijateľné soli kde:

Ar je nesubstituovaný alebo substituovaný fenyl;

T je



R je vodík alebo metyl alebo heteroaralkyl alebo (C_3-C_7 cykloalkyl) alkyl; $H_2NC(O)$ alkyl, alkenylalkyl, alebo $C(O)CH_3$;
X je vodík; a



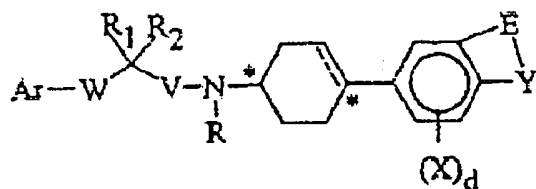
* označuje *trans*.

Prednostné zlúčeniny Vzorca II sú:

6-[*trans*-4-(2-Fenylaminoetylamo)cyklohexyl]-3*H*-benzoxazol-2-ón; a

N-(2-(Metyl[4-(2-oxo-2,3-dihydrobenzoxazol-6-yl)cyklohexyl] amino)-etyl)benzamid.

Ďalšia prednostná zlúčenina je zlúčenina Vzorca III

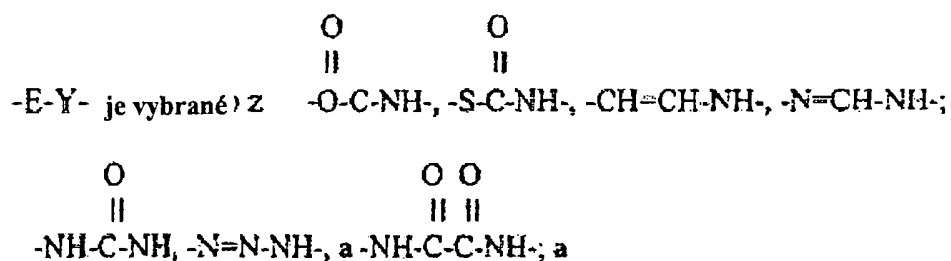


III

so substituentmi, ktoré sú popísané zhora pre Vzorec I. Ďalšie prednostné zlúčeniny Vzorca III sú:

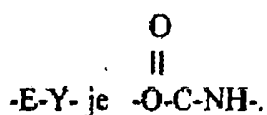
Ar je nesubstituovaný alebo substituovaný fenyl;

X je nezávisle vybraný z vodíka alebo skupiny viažucej elektrón vybranej zo skupiny zostávajúcej z halogénu, nitro, kyano, aminoalkylu, CF_3 , $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ a haloalkylu: a

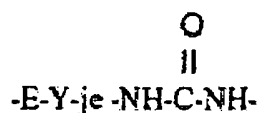


* označuje *cis* alebo *trans*.

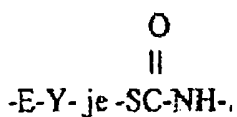
Ďalšie prednostné zlúčeniny sú zlúčeniny Vzorca I, Vzorcu II alebo Vzorcu III, kde:



Ďalšie prednostné zlúčeniny sú zlúčeniny Vzorca I, Vzorcu II alebo Vzorcu III, kde:



Ďalšie prednostné zlúčeniny sú zlúčeniny Vzorca I, Vzorcu II alebo Vzorcu III, kde:



Vhodnejšie sú farmaceutické zmesi užitočné pre liečbu neurodegeneratívnej poruchy Parkinsonovej choroby. Vhodnejšie, sú užitočné farmaceutické zmesi ako je dopamín alebo jeho prekursor v množstve účinnom pre liečbu Parkinsonovej choroby.

Ďalšími prednostnými zlúčeninami sú také, kde * označuje *cis*.

Dvojradikálová skupina E-Y musí obsahovať funkčnú skupinu donora vodíka.

Termín "alkyl" označuje nerozvetvený alebo rozvetvený uhľovodíkový radikál majúci od 1 do 12 atómov uhlíka, ak nie je inak špecifikované, tiež známy ako C₁-C₁₂ alkyl, a zahŕňa, napríklad, metyl, etyl, 1-propyl a 2-propyl, 1-butyl, 2-butyl, 2-metyl-1-propyl, 1,1-dimetyletyl, 1-pentyl, 2-pentyl, 3-pentyl, 2,2-dimetylpropyl, 1-hexyl, 2-hexyl, 3-hexyl, 4-metyl-1-pentyl, 1-heptyl, 2-heptyl, 3-heptyl, 4-heptyl, 5-metyl-1-hexyl, 1-oktyl, 2-oktyl, 3-oktyl, 4-oktyl, 6-metyl-1-heptyl, 5,5-dimetylhexyl, 1-nonyl, 2-nonyl, 1-decyl, 2-decyl, 1-undecyl, 2-undecyl, 1-dodecyl, a 5-dodecyl. Alkylové skupiny môžu byť nesubstituované alebo nezávisle substituované 1 až 3 substituentmi vybranými z F, Cl, Br, I, OH, NH₂, SH, CN, NO₂, OCH₃, OC(O)CH₃, CF₃, OCH₂CH₂OH, NHC(O)CH₃, NHCH₃ alebo N(CH₃)₂,

Alkylové skupiny, ktoré majú dva alebo viacej uhlíkov môžu podľa potreby obsahovať 1 alebo 2 nesaturovaná miesta, skupiny známe ako alkenylové skupiny alebo radikály. Ilustratívne príklady alkenylovej skupiny alebo radikálu majúceho od 2 do 12 atómov uhlíka sú tiež známe ako C₂-C₁₂ alkenyl, zahrnujúci

etenyl, 1-propenyl, 2-propenyl, 1-butén-1-yl, 2-butén-1-yl, 1-pentén-1-yl, 2-pentén-1-yl, 1-pentén-3-yl, 1-pentén-5-yl, 1-hexén-1-yl, 1-hexén-4-yl, 2-hexén-1-yl, 3-hexén-1-yl, 2-oktén-3-yl, 5-nonén-2-yl, 4-undecén-4-yl, a 5-dodecén-2-yl.

Termín "aryl" označuje aromatický uhlíkový kruh majúci 6 až 10 uhlíkových atómov. Ilustratívne príklady arylovej skupiny alebo radikálu zahŕňujú fenyl, 1-naftyl, a 2-naftyl. Arylové skupiny môžu byť nesubstituované alebo nezávisle substituované 1 až 3 substituentmi vybranými z F, Cl, Br, I, OH, NH₂, SH, CN, NO₂, OCH₃, OC(O)CH₃, CF₃, OCH₂CH₂OH, NHC(O)CH₃, NHCH₃, alebo N(CH₃)₂.

Termín "aralkyl" označuje aryl-alkyl- skupinu alebo radikál, kde aryl a alkyl majú význam ako je definované vyššie. Ilustratívne príklady arylalkylovej skupiny alebo radikálu zahŕňujú benzyl, 4-fluórfenylmetyl, 2-fenyletyl, 3-fenylpropyl, 4-fenylbutyl, 3-metyl-3-fenylpropyl, 1-naftylmetyl, 1-naftyletyl, 3-(1-naftyl)-propyl, 4-(1-naftyl)-butyl, 4-(2-naftyl)-butyl, 4-fenylheptyl, a 12-(2-hydroxyfenyl)-dodec-3-yl.

Termín "(C₃-C₇ cykloalkyl)-alkyl" označuje "alkylovú" skupinu (ako je popísané vyššie) substituovanú cykloalkylovou skupinou z 3 až 7 atómov uhlíka ako je cyklopentyl, cyklopropyl, cyklohexyl, alebo cykloheptyl.

Termín "heteroatóm" označuje dusík, kyslík, alebo síru.

Termín "heteroaryl" označuje nenasýtenú monocyklickú skupinu alebo radikál z 5 alebo 6 atómov, nenasýtenú fúzu bicyklickú skupinu alebo radikál z 8 až 10 atómov, alebo nenasýtenú fúzu tricyklickú skupinu alebo radikál z 11 až 14 atómov, cyklické skupiny majúce 1 alebo 2 heteroatómy

nezávisle vybrané z O, N, alebo S. Heteroaryl neobsahuje dvojradikálovú skupinu: donora vodíkovej väzby E-Y. Ilustratívne príklady monocyklického heteroarylu zahŕňujú 2- alebo 3-tienyl, 2- alebo 3-furanyl, 1-pyrrolyl, 1-imidazolyl, 1-pyrazolyl, 2-, 4-, alebo 5-oxazolyl, 2-, 4-, alebo 5-tiazolyl, 3-, 4-, alebo 5-izoxazolyl, 3-, 4-, alebo 5-izotiazolyl, 2-, 3-, alebo 4-pyridinyl, 3- alebo 4-pyridaziny, 2- alebo 3-pyraziny, a 2-, 4- alebo 5-pyrimidinyl. Ilustratívne príklady bicyklického heteroarylu zahŕňujú 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, alebo 8-chinoliny, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- alebo 8-izochinoliny, 1-indolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- alebo 7-benzo[b]tienyl, 2-, 4-, 5-, 6- alebo 7-benzofurán, 2-, 4-, 5-, 6-, alebo 7-benzoxazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- alebo 7-benzotiazolyl, a 1-benzimidazolyl. Ilustratívne príklady tricyklického heteroarylu zahŕňujú 1-, 2-, 3- alebo 4-dibenzofuranyl, 1-, 2-, 3- alebo 4-dibenzotienyl a 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- alebo 9(1,2,3,4-tetrahydroakridinyl). Všetko s podmienkou, že Z vo Vzorci I je pripojený cez heteroatóm, Z je pripojený k atómu uhlíka heteroarylovej skupiny alebo radikálu. Heteroarylové skupiny môžu byť nesubstituované alebo nezávisle substituované 1 až 3 substituentmi vybranými z F, Cl, Br, I, OH, NH₂, SH, CN, NO₂, OCH₃, OC(O)CH₃, CF₃, OCH₂CH₂OH, NHC(O)CH₃, NHCH₃ alebo N(CH₃)₂.

Ako je spomínané vyššie, fúzna bicyklická skupina alebo radikál je skupina, kde 2 kruhové systémy zdieľajú dva a iba 2 atómy. Ako je spomínané vyššie, je fúzna tricyklická skupina alebo radikál je skupina, kde 3 kruhové systémy zdieľajú štyri a iba 4 atómy.

"-" označuje jednoduchú alebo dvojitzú väzbu.

Termín "heteroaralkyl" označuje heteroarylovú-alkylovú skupinu alebo radikál, kde heteroaryl a alkyl majú význam ako

je definované vyššie. Ilustratívne príklady heteroaralkylovej skupiny alebo radikálu zahŕňujú 4-pyridyl-metyl, (4-fluórchinolín-2-yl)metyl, 2-(izoxazol-3-yl)etyl a 12-(5-chlórtiofén-2-yl)-dodec-3-yl.

Termín "halogén" znamená bróm, chlór, fluór, alebo jód. Termín "aminoalkyl" znamená H_2N -alkylovú- skupinu alebo radikál, kde alkyl má význam, ako je definované vyššie, ktorým je substituovaná alkylová skupina alebo radikál, obsahujúci 1 až 3 substituenty, kde aspoň jeden substituent je $-\text{NH}_2$,

Termín "hydroxyalkyl" označuje HO-alkylovú- skupinu alebo radikál, kde alkyl má význam ako je definované vyššie, ktorým je substituovaná alkylová skupina alebo radikál, obsahujúci 1 až 3 substituenty, kde aspoň 1 substituent je $-\text{OH}$.

Termín "amino(hydroxy)alkyl" označuje $\text{H}_2\text{N}(\text{HO})$ -alkylovú skupinu alebo radikál, kde alkyl má význam, ako je definované vyššie, čo je substituovaná alkylová skupina alebo radikál, obsahujúci 2 alebo 3 substituenty, kde aspoň 1 substituent je CH a 1 substituent je $-\text{NH}_2$.

Termín "(aminokarbonyl)alkyl" označuje $\text{H}_2\text{NC}(\text{O})$ -alkylovú- skupinu alebo radikál, kde alkyl má význam ako je definované vyššie, čo je substituovaná alkylová skupina alebo radikál, obsahujúci od 1 do 3 substituentov, kde aspoň 1 substituent je $-(\text{O})\text{C}-\text{NH}_2$.

Termín "tioalkyl" označuje HS-alkylovú- skupinu alebo radikál, kde alkyl má význam ako je definované vyššie, čo je substituovaná alkylová skupina alebo radikál obsahujúci od 1 do 3 substituentov, kde aspoň 1 substituent je $-\text{SH}$.

Termín "alkenylalkyl" označuje (C_2-C_{12} alkenyl)-(C_1-C_{12} alkylovú) skupinu alebo radikál, kde C_2-C_{12} alkenyl C_1-C_{12} alkyl sú ako je definované vyššie.

Termín "(metyltio)-alkyl-" označuje CH_3S -alkylovú skupinu alebo radikál, kde alkyl má význam, ako je definované vyššie, čo je substituovaná alkylová skupina alebo radikál obsahujúci od 1 do 3 substituentov, kde aspoň 1 substituent je $-SCH_3$.

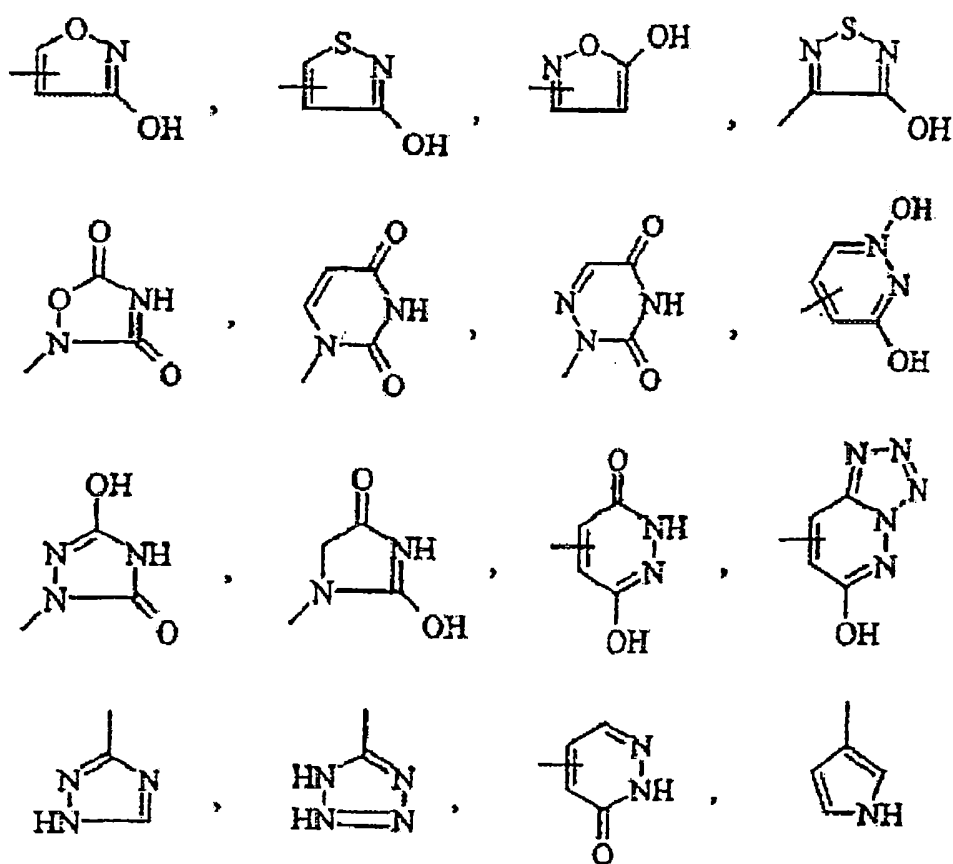
Termín "karboxyalkyl" označuje HO_2C -alkylovú skupinu alebo radikál, kde alkyl má význam ako je definované vyššie, čo je substituovaná alkylová skupina alebo radikál obsahujúci od 1 do 3 substituentov, kde aspoň jeden substituent je $-CO_2H$.

Termín "haloalkyl" označuje halogén-alkylovú skupinu alebo radikál, kde halogén a alkyl majú významy ako je definované vyššie, čo je substituovaná alkylová skupina alebo radikál obsahujúci od 1 do 3 substituentov, kde aspoň 1 substituent je vybraný z F, Cl, Br, alebo I.

Termín "ureidoalkyl" označuje $H_2N-(C=O)-NH$ -alkylovú skupinu alebo radikál, kde alkyl má význam, ako je definované vyššie, čo je substituovaná alkylová skupina alebo radikál obsahujúci od 1 do 3 substituentov, kde aspoň 1 substituent je $H_2N-(C=O)-NH-$.

Termín "skupina viažuca elektrón" označuje skupinu alebo radikál vybraný z halogénu, nitro, kyano, alkylu, CF_3 , $C(O)CH_3$, $P(O)(O-R_9)_2$, SO_2-R_9 , SO_2NHR_9 , $C(O)NR_9R_9$, kde R_9 je nezávisle vybrané z C_1-C_6 alkylu alebo nesubstituovaného alebo substituovaného fenylu, $-(C=NH)-NH_2$, $-(C=NH)-O$ -alkylu, metoxymetylu, alebo haloalkylu, kde substituentmi môžu byť F, Cl, Br, I, OH, NH_2 , SH, CN, NO_2 , OCH_3 , $OC(O)CH_3$, CF_3 , OCH_2CH_2OH , $NHC(O)CH_3$, $NHCH_3$, alebo $N(CH_3)_2$.

Výraz "heterocyklus, ktorého heterocyklom je karboxylová kyselina alebo amidový izoster" označuje 5- alebo 6-členný monocyklický kruh obsahujúce od 1 do 4 heteroatómov vybraných z N, O, a S a poskytujúcich vodíkovú väzbu donorovej časti vybranej z NH, OH, a SH. Ilustratívne príklady zahŕňujú nasledujúce štruktúry:



Vid' tiež Greenwood J.R., Vaccarella G., Cooper H.R., Allan R.D., Johnston G.A.R, *Internet Journal of Chemistry*, 1998; 1(38) (Schéma 4). Ďalšie príklady sú dobre známe takým, ktorí sú orientovaní v odbore. (Vid', napríklad, (i) Lipinski C.A., *Annual Reports in Medicinal Chemistry*, 1986;21: Kapitoly 21,27;

(ii) Thornber C.W., *Chem. Soc. Rev.*, 1979;8:563; (iii) Burger A., *Progress in Drug Research*, 1991;37:288-371.

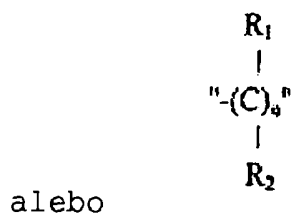
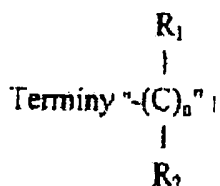
Termín "entgegen" označuje stereoizomérizmus týkajúci sa dvojité väzby uhlík-uhlík, kde najvyššie usporiadané substituenty na každom uhlíku sú na opačných stranách, usporiadanie substituentov je založené na sekvenčných pravidlách systému Cahn-Ingold-Prelog (March J., *Advanced Organic Chemistry*, 4. vyd., New York: John Wiley & Sons 1992:109,127 a odkazy tu citované).

Termín "zusammen" označuje stereoizomérizmus týkajúci sa dvojitej väzby uhlík-uhlík, kde najvyššie usporiadané substituenty na každom uhlíku sú na rovnakej strane, ktorej usporiadanie substituentov je založené na sekvenčných pravidlách systému Cahn-Ingold-Prelog (March J., *supra.*, 1992).

Termín "cis" označuje stereoizomérizmus týkajúci sa dvojitej väzby uhlík-uhlík, monocyklický kruh, fúzny bicyklický kruh, alebo premostený bicyklický kruh, kde najvyššie usporiadané substituenty na každom uhlíku sú na rovnakej strane, ktorej usporiadanie substituentov je založené na sekvenčných pravidlách systému Cahn-Ingold-Prelog (March J., *supra.*, 1992).

Termín "trans" označuje stereoizomérizmus týkajúci sa dvojitej väzby uhlík-uhlík, monocyklický kruh, fúzny bicyklický kruh, alebo premostený bicyklický kruh, kde najvyššie usporiadané substituenty na každom z dvoch podstatných uhlíkov sú na opačných stranách, ktorých usporiadanie substituentov je založené na sekvenčných pravidlách systému Cahn-Ingold-Prelog (March L, *supra.*, 1992).

Termíny "cis" alebo "trans" sa vzťahujú k relatívnej stereochemii skupín pripojených k cyklohexylovým kruhom Vzorcov I alebo II na uhlíkových atómoch označených pomocou "*". Termín "(X)a" znamená, že skupina X je prítomná 1 alebo 2 krát na fenyléne, ku ktorému je pripojený, ktorého skupina je nezávisle vybraná z vodíka alebo skupiny viažucej elektrón, kde skupina viažuca elektrón je ako je definované vyššie ak nie je konštatované inak. Skupiny X môžu byť rovnaké alebo rôzne.



kde n je celé číslo od 1 do 6 a znamená reťazec od 1 do 6 uhlíkov a q je celé číslo od 0 do 6 a znamená reťazec od 0 do 6 uhlíkov, kde každý uhlík je nezávisle substituovaný, ktorého substituentmi sú skupiny R_1 a R_2 , kde R_1 a R_2 sú nezávisle (R_1 a R_2 pri každom výskyte môže byť rovnaká alebo rôzna) vybrané zo skupín zostávajúcich z vodíka, alkylu, OH, hydroxyalkylu, aminoalkylu, aralkylu, alebo $N(R_4)(R_5)$ kde R_4 a R_5 sú nezávisle vybrané z vodíka, alkylu, aralkylu, heteroarylu, heteroaralkylu, aminoalkylu, hydroxyalkylu a tioalkylu, ak nie je konštatované inak. Skupiny R_1 môžu byť rovnaké alebo rôzne a skupiny R_2 môžu byť rovnaké alebo rôzne.

Skupina -E-Y-, spoločne s fenylom, ku ktorému je pripojený, je bicyklická, ktorá obsahuje funkčnú skupinu

donora vodíkovej väzby. Pre účely syntéz zlúčenín predkladaného vynálezu, reaktívne funkčné skupiny prítomné vo východzích materiáloch, reakčných intermediátoch alebo reakčných produktoch môžu byť chránené počas chemických reakcií použitím chrániacich skupín, ktoré poskytujú reaktívne funkčné skupiny podstatne inertné k reakčným podmienkam (viď, napríklad, Green T., Wuts P.G., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2. vydanie., New York: John Wiley & Sons, 1991). Takže môžu byť použité napríklad chrániace skupiny také ako nasledujú môžu byť použité k ochrane vhodných amino, hydroxylových a ďalších skupín podobnej reaktivity: karboxylové acylové skupiny, také ako formyl, acetyl, trifluóracetyl; alkoxykarbonylové skupiny, také ako etoxykarbonylová, t-butoxykarbonylová (BOC), β,β,β -trichlóretoxykarbonylová (TCEC), β -jódetoxykarbonylová; aryloxykarbonylové skupiny, také ako benzyloxykarbonylová, p-metoxybenzyloxykarbonylová, fenoxycarbonylová; trialkylsilylové skupiny, také ako trimetylsilylová a t-butyldimetylsilylová (TBDMS); a skupiny ako sú tritylová, tetrahydropyranylová, vinyloxykarbonylová, o-nitrofenylsulfenylová, difenylfosfínylová, p-toluénsulfonylová, a benzylová skupina. Chrániaca skupina môže byť odstránená po dokončení syntetickej reakcie, ktorá je predmetom záujmu postupmi známymi tomu, kto je orientovaný v odbore. Napríklad, BOC skupina môže byť odstránená pomocou kyslej hydrolýzy a tritylová skupina hydrogenolýzou, TBDMS pôsobením fluoridových iónov, TCEC pôsobením zinku.

Určité zlúčeniny predkladaného vynálezu majú jedno alebo viacej chirálnych centier a každé centrum môže existovať v R alebo v S konfigurácii. Predkladaný vynález zahrnuje všetky diastereomérne, enantiomérne a epimérne formy rovnaké ako ich vhodné zmesi. Navyše môžu zlúčeniny predkladaného vynálezu existovať ako geometrické izoméry. Predkladaný vynález

zahrnuje všetky *cis*, *trans*, *syn*, *anti*, *entgegen* (*E*), a *zusammen* (*Z*) izoméry rovnako ako ich vhodné zmesi.

Niektoré zo zlúčenín Vzorca I-III sú schopné tvorby ďalších farmaceuticky prijateľných kyslých alebo bázických solí. Všetky z týchto foriem spadajú do rámca predkladaného vynálezu.

Farmaceuticky prijateľné kyslé soli zlúčenín Vzorca I III zahrnujú soli odvodené od netoxických anorganických kyselín ako sú kyselina chlorovodíková, dusičná, fosforečná, sírová, bromovodíková, jodovodíková, fluorovodíková, fosforitá a podobné, rovnako ako soli odvodené od netoxických organických kyselín, ako sú alifatické mono- a dikarboxylové kyseliny, fenylom substituované alkánové kyseliny, hydroxyalkánové kyseliny, alkándiové kyseliny, aromatické kyseliny, alifatické a aromatické sulfónové kyseliny, atď. Také soli teda zahrnujú síran, pyrosíran, bisulfát, siričitan, hydrosiričitan, dusičnan, fosforečnan, hydrogenfosforečnan, dihydrogenfosforečnan, metafosforečnan, pyrofosforečnan, chlorid, bromid, jodid, acetát, trifluóracetát, propionát, kaprylát, izobutyrate, oxalát, malonát, sukcinát, suberát, sebacát, fumarát, maleát, mandelát, benzoát, chlórbenzoát, metylbenzoát, dinitrobenzoát, ftalát, benzénsulfonát, toluénsulfonát, fenylacetát, citrát, laktát, maleát, tartarát, metánsulfonát, a im podobné. Sú tiež uvažované soli aminokyselín ako arginát a jemu podobné glukonát, galakturonát (viď, napríklad, Berge S.M., a kol., *Journal of Pharmaceutical Science*, 1977;66:1-19).

Kyslé soli spomínaných bázických zlúčenín sú pripravené spojením voľnej bázy s dostatočným množstvom požadovanej kyseliny, aby vytvorila soľ bežným spôsobom.

Farmaceuticky prijateľné bázické soli sú tvorené s kovmi alebo amínmi, takými ako alkalické kovy alebo kovy alkalických zemín alebo organické amíny. Príklady kovov použitých ako katióny sú sodík, draslík, horčík, vápnik a im podobné. Príklady vhodných amínov sú N,N-dibenzyletyléndiamín, chlórprokaín, cholín, dietanolamín, dicyklohexylamín, etyléndiamín, N-metylglukamín a prokaín (viď, napríklad, Berge, supra., 1977).

Bázické soli spomínaných kyslých zlúčenín sú pripravené spojením kyseliny vo voľnej forme s dostatočným množstvom požadovanej bázy za produkcie soli bežným spôsobom.

Určité zlúčeniny predkladaného vynálezu môžu existovať v nesolvatovaných formách rovnako ako v solvatovaných formách, vrátane hydratovaných foriem. Obecne sú solvatované formy, vrátane hydratovaných foriem rovnocenné nesolvatovaným formám a sú zahrnuté v rámci predkladaného vynálezu.

Zlúčeniny predkladaného vynálezu môžu byť pripravené a podávané veľa rôznymi orálnymi a parenterálnymi formami dávkovania. Zlúčeniny predkladaného vynálezu môžu byť teda podávané injekciou, to značí, intravenózne, intramuskulárne, intrakutánne, subkutánne, intraduodenálne, alebo intraperitoneálne. Zlúčeniny predkladaného vynálezu môžu tiež byť podávané pomocou inhalácie, napríklad, intranazálne. Okrem toho, môžu byť zlúčeniny predkladaného vynálezu podávané transdermálne. Tým, ktorí sú skúsení v odbore bude zrejmé, že nasledujúce dávkovacie formy môžu zahŕňať ako aktívnu zložku, buď zlúčeninu Vzorca I-III alebo odpovedajúcu farmaceuticky prijateľnú soľ zlúčeniny Vzorca I-III.

Pre prípravu farmaceutických zmesí zo zlúčenín predkladaného vynálezu, môžu byť farmaceuticky prijateľné

nosiče pevné alebo kvapalné. Preparáty v pevnej forme zahŕňujú prášky, tablety, pilulky, kapsuly, tobolky, čapíky a dispergovateľné granuly. Pevný nosič môže byť jedna alebo viacej látok, ktoré môžu pôsobiť tiež ako riedidlá, ochuťovacie činidlá, pojidlá, konzervačné látky, činidlá rozkladajúce tabletu alebo enkapsulačný materiál.

V práškoch je nosič jemne rozdrvená pevná látka, ktorá je zmesou s jemne rozdrvenou aktívnou zložkou.

V tabletách je aktívna zložka zmiešaná s nosičom, ktorý má nezbytné väzobné vlastnosti vo vhodnom pomere stlačenom vo tvare požadovanej veľkosti.

Prášky a tablety vhodnejšie obsahujú od 5% alebo 10% do približne 70% aktívnej zlúčeniny. Vhodné nosiče sú uhličitan horečnatý, stearát horečnatý, mastenec, cukor, laktóza, pektín, dextrín, škrob, želatína, tragacant, metylcelulóza, karboxymetylcelulóza sodná, nízkotopiaci sa vosk, kakaové maslo, a podobné. Termín "preparát" má zahŕňať zmesi aktívnej zlúčeniny s enkapsulačným materiálom ako je nosič, poskytujúci kapsuly v ktorých sú aktívne zložky s alebo bez ďalších nosičov obklopené nosičom, ktorý je tak s nimi vo spojení. Podobne sú zahrnuté tobolky a pastilky. Tablety, prášky, kapsule, pilulky, tobolky a pastilky môžu byť použité ako pevné dávkovacie formy vhodné pre orálne podávanie.

Pre prípravu čapíkov, je najskôr roztopený nízkotopiaci vosk taký ako je zmes mastných kyselín glyceridov alebo kakaového masla a do nej je homogénne miešaním dispergovaná aktívna zložka. Roztopená homogénna zmes je potom naliata do vhodne veľkých foriem, ponechaná vychladnúť a tým stuhnúť.

Kvapalina tvoriaca preparáty zahrnuje suspenzie a emulzie, napríklad vodu alebo vodné roztoky propylénglykolu. Pre parenterálnu injekciu môžu byť kvapalné preparáty vytvorené v roztoku vo vodnom roztoku polyetylénglykolu.

Vodné roztoky vhodné pre orálne použitie môžu byť pripravené rozpustením aktívnej zložky vo vode pridaním vhodných farbív, ochuťovacích, stabilizačných, zahusťovacích činidiel podľa potreby.

Vodné suspenzie vhodné pre orálne použitie môžu byť pripravené dispergovaním jemne rozotrenej aktívnej zložky vo vode s viskóznym materiálom takým ako sú prírodné alebo syntetické gummy, živice, metylcelulóza, sodná soľ karboxymethylcelulózy a ďalšie veľmi dobre známe suspendujúce činidlá.

Sú tiež zahrnuté preparáty pevných foriem, ktoré sú uvažované, že budú premenené, krátko pred použitím do preparátov kvapalných foriem pre orálne podávanie. Také kvapalné formy zahrnujú roztoky, suspenzie a emulzie. Tieto prípravky môžu okrem aktívnej zložky obsahovať farbivá, príchute, stabilizátory, pufre, umelé a prírodné sladidlá, dispergačné, zahusťovacie, solubilizačné činidlá a im podobné.

Farmaceutická zmes je vhodnejšia vo forme jednotkovej dávky. V takej forme je prípravok rozdelený do jednotkových dávok obsahujúcich vhodné množstvá aktívnych zložiek. Jednotková dávka prípravku môže byť balený prípravok, balenie obsahujúce samostatné množstvá prípravku, také ako balené tablety, kapsuly a prášky v fľaštičkách alebo ampulách. Jednotková dávka prípravku môže byť tiež samotná kapsula, tableta, tobolka alebo pastilka alebo to môže byť vhodný počet akejkoľvek z nich v balené forme.

Množstvo aktívnej zložky v jednotkovej dávke prípravku sa môže meniť, alebo môže byť upravené od 0,1 do 100 mg, vhodnejšie 0,5 až 100 mg podľa konkrétneho použitia a účinku aktívnej zložky. Ak je to žiadúce, môže zmes tiež obsahovať ďalšie kompatibilné terapeutické činidlá.

Pri terapeutickom použití ako antagonisti alebo ako činidlá pre liečbu ochorení, sú zlúčeniny použité vo farmaceutickom spôsobe tohto vynálezu podávané v počiatočnej dávke približne od 0,01 do približne 100 mg/kg denne. Rozmedzie dennej dávky približne 0,01 do približne 10 mg/kg je prednostné. Dávky sa však môžu meniť v závislosti od požiadaviek pacienta, vážnosti liečeného stavu, zlúčeniny, ktorá je použitá. Stanovenie vhodného dávkovania pre konkrétnu situáciu je v rámci zručností v odbore. Obecne je liečba započatá menšími dávkami, ktoré sú nižšie ako je optimálna dávka zlúčeniny. Potom je dávkovanie zvýšené malými prídavkami, dokiaľ nie je dosiahnuté optimálneho účinku za daných podmienok. Pre praktické účely môže byť denná dávka rozložená a podávaná počas dňa v porciách.

Zloženie Tablety

Prísada	Množstvo (mg)
PRÍKLAD 1	25
Laktóza	50
Kukuričný škrob (pre zmes)	10
Kukuričný škrob (pre pastu)	10
Stearát horečnatý (1%)	5
Súhrnne	100

PRÍKLAD 1, laktóza a kukuričný škrob (pre zmes) sú zmiešané do homogenity. Kukuričný škrob (pre pastu) je resuspendovaný vo 200 ml vody a zohrievaný za miešania do vytvorenia pasty. Pasta je použitá pre granuláciu zmesových práškov. Vlhké granuly sú ručne pretlačované cez ručné sito č. 8 a sušené pri 80°C. Suché granuly sú potreté 1% stearátom horečnatým a stlačené do tablety. Takéto tablety môžu byť človeku podávané jeden až štyri razy denne pre liečbu ochorenia spôsobeného nadmernou excitáciou komplexov kanála NMDA receptorov.

Zlúčeniny predkladaného vynálezu môžu byť pripravené podľa rôznych syntetických schém, ktoré nasledujú. Ak je to vhodné, môžu byť použité chrániace skupiny vo veľa schémach. Hoci sú v určitých schémach špeciálne spomínané, sú vhodné použitia a výber chrániacich skupín dobre známe tomu, kto je orientovaný v odbore a nie sú obmedzené na nižšie uvedené špecifické príklady. Je tiež zrejmé, že také skupiny slúžia nielen k ochrane chemicky reaktívnych miest, ale tiež ku zvýšeniu rozpustnosti alebo inak menia fyzikálne vlastnosti. Dobrým obecným odkazom pre prípravu a ochránenie chrániacej skupiny je "Protective Groups Organic Synthesis" (Green T., supra., 1991). Celý rad obecných reakcií takých oxidácií a redukcií nie je detailne ukázaná, ale môže byť uskutočnená spôsobmi známymi tým, ktorí sú orientovaní v odbore. Obecné transformácie sú dobre popísané v "Comprehensive Organic Transformation" od Richarda Larocka, a v sérii "Compendium of Organic Synthetic Methods" publikovaných Wiley-Interscience, 1989. Obecne boli východzie materiály získané z komerčných zdrojov, ak nie je uvedené inak.

PRÍPRAVA ZLÚČENÍN

Benzoxazolíny

Obečne, môžu byť tieto zlúčeniny pripravené redukčne aminačnou reakciou medzi aminosom a 6-(4-cyklohexanonyl)benzoxazolín-2-ónom 5 (Schéma 1). Syntetický postup pre syntézu 5 je znázornený na schéme 2.

Schéma 1

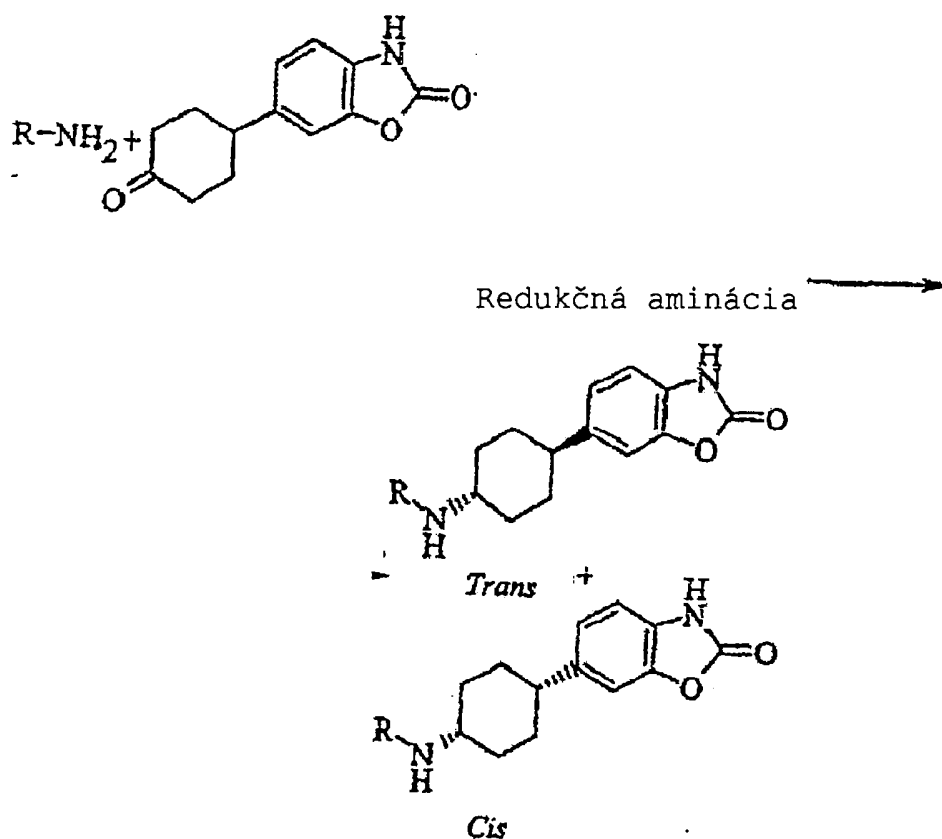
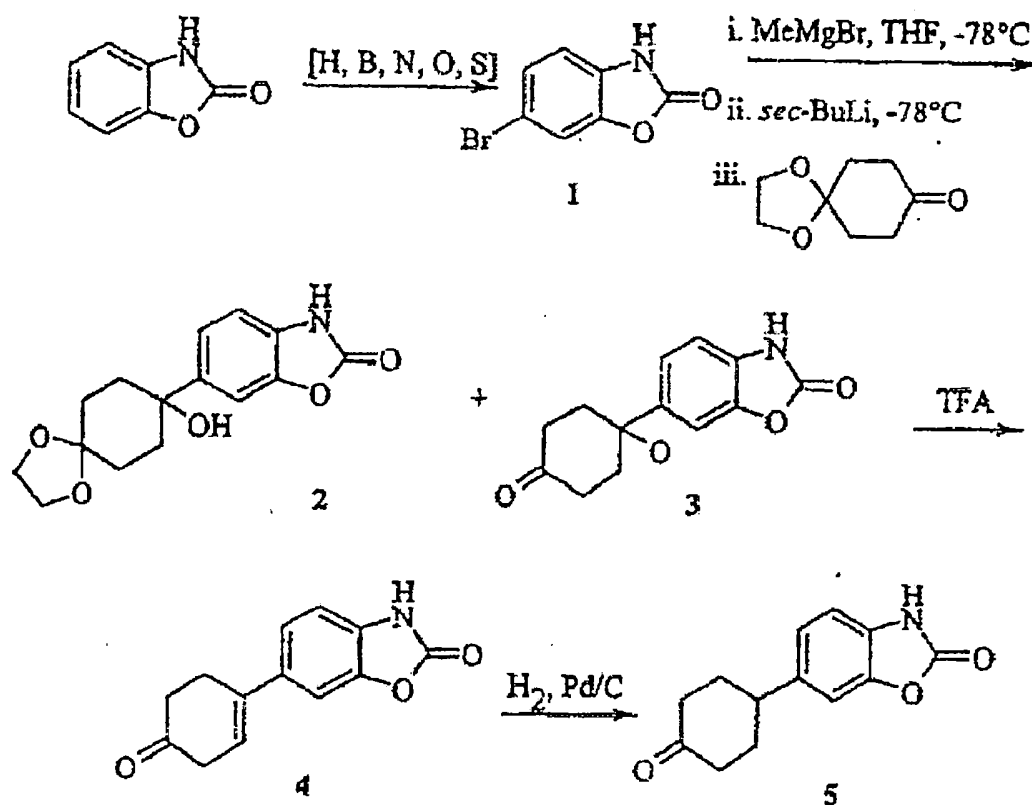


Schéma 2

Príprava 6-(4-cyklohexanonyl)benzoxazolín-2-ónu 5



Krok 1: N-Brómsukcinimid (26,6 g) bol pridaný pri miešaní k roztoku 2-benzoxazolinónu (20,0 g, 0,15 mol) v ľadovej kyseline octovej (220 ml) a zmes bola miešaná pri laboratórnej teplote 3 dni. Reakčná zmes sa naliala do H_2O (1,2 l) a vytvorená biela pevná látka sa odobrala. Rekryštalizácia z horúceho EtOH (300 ml) poskytla bromid 1 (22,1 g, 70%) ako sivkastú pevnú látku: bod topenia $190\text{--}195^\circ\text{C}$; IR (KBr): $3278, 1779, 1736, 1623\text{ cm}^{-1}$; ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7,41 (d, $J = 2\text{ Hz}$, 1H), 7,32 (dd, $J = 5, 2\text{ Hz}$, 1H), 6,99 (d, $J = 5\text{ Hz}$, 1H): CI MS (metán) (m/z): 215 $[\text{M} + \text{H}]^+$

Krok 2: Bromid 1 (12,8 g, 59,6 mmol) bol rozpustený v bezvodnom THF (220 ml) a roztok bol ochladený na -78°C . Roztoky MeMgBr (21,9 ml 3,0 M roztoku v Et_2O , 65,6 mmol), sec-BuLi (50,4 ml 1,3 M roztoku v cyklohexáne, 65,6 mmol) a 1,4-cyklohexadiónmonoetylénketalu (11,2 g, 71,5 mmol) v bezvodnom THF (10 ml) bolo postupne pridané v 30-minútových intervaloch.

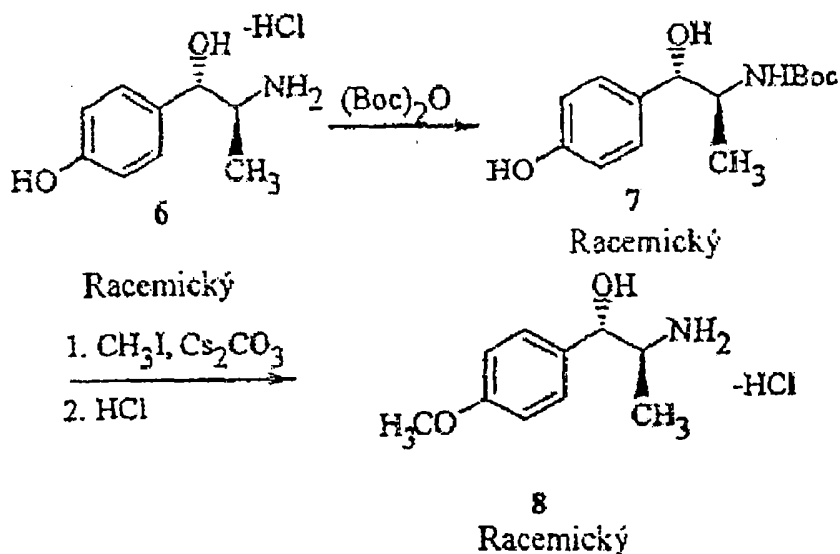
Po poslednom prídavku sa reakčná zmes zohriala na laboratórnu teplotu. Reakcia bola zastavená prídavkom 1 N HCl (25 ml). Reakčná zmes bola zriedená EtOAc (500 ml), premytá saturovaným NaCl (250 ml), vysušená (Na₂SO₄), sfiltrovaná, a koncentrovaná za zníženého tlaku za poskytnutia zmesi 2 a 3, ako hnedý olej.

Krok 3: hrubý produkt z Kroku 2 bol miešaný v TFA (20 ml) pri laboratórnej teplote po 20 minút. Červený roztok sa nalial do CHCl₃ (500 ml) a organická vrstva sa premyla H₂O (2 x 100 ml), nasýteným NaHCO₃ a nasýteným NaCl, vysušená (Na₂SO₄), sfiltrovaná a koncentrovaná za zníženého tlaku. Purifikácia filtráciou cez silikagél (eluent 9:1 CHCl₃/MeOH) poskytol žltý olej. Kryštalizácia z hexánov:EtOAc (3:1) poskytla **4** (8,1 g, 59%): ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7,40 (d, *J* = 1 Hz, 1H), 7,30 (dd, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 6,11 (t, *J* = 4 Hz, 1H), 3,01 (d, *J* = 2 Hz, 2H), 2,83 (t, *J* = 7 Hz, 2H), 2,53 (m, 2H); CI MS (metán) (*m/z*): 230 [M + H]⁺

Krok 4: Zmes **4** (3,5 g, 15,3 mmol) vo zmesi 3:2 EtOAc/EtOH (100 ml) a 10% Pd/C (0,5 g) sa trepala pod atmosférou H₂ pri 50 psi po dobu 4 hodín. Roztok bol filtrovaný cez Celite a koncentrovaný za zníženého tlaku. Kryštalizácia z hexánov:EtOAc (3:1) poskytla 6-(4-cyklohexanonyl)benzoxazolín-2-ón **5** (3,45 g, 98 %) ako bielu pevnú látku: Bod topenia 202-211°C; IR(KBr): 3339, 1777, 1713, 1618 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7,26 (s, 1H), 7,08 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,01 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 3,08 (tt, *J* = 14, 4 Hz, 1H), 2,63-2,51 (m, 2H), 2,24 (široký dublet, *J* = 14 Hz, 2H), 2,07-2,02 (m, 2H), 1,95-1,85 (dddd, *J* = 14, 14, 4 Hz, 2H).

Schéma 3

Príprava α-(1-Aminoetyl)-4-metoxybenzylalkoholhydrochloridu **8**



Krok 1: K miešanej suspenzii α -(1-aminoetyl)-4-hydroxybenzylalkoholhydrochloridu **6** (5,0 g, 25 mmol), pri 0°C, v CH_2Cl_2 (100 ml) bol pridaný Et_3N (10,6 ml, 76 mmol) a potom $(\text{Boc})_2\text{O}$ (5,9 g, 27 mmol). Reakčná zmes bola zohriatá na laboratórnu teplotu a miešaná po 2 hodiny. Reakčná zmes bola premytá 2N HCl (2 x 50 ml). Organická vrstva bola oddelená a vodná vrstva bola extrahovaná CH_2Cl_2 . Zmiešané organické roztoky boli premyté saturovaným NaCl, vysušené (Na_2SO_4) a sfiltrované. Koncentrovanie za zníženého tlaku poskytlo **7** (7,01 g, 93 %), ktoré bolo použité bez ďalšej purifikácie.

Krok 2: K roztoku **7** (7,0 g, 23 mmol) v acetóne (120 ml) bol pridaný K_2CO_3 (10,2 g, 73 mmol) a potom MeI (3,3 ml, 52 mmol). Reakčná zmes sa zohriala za refluxu pod N_2 atmosférou po dobu 15 hodín. Po ochladení na laboratórnu teplotu bola reakčná zmes odfiltrovaná, filtrát bol koncentrovaný za zníženého tlaku. Blesková chromatografická purifikácia (oxid kremičitý, 95:5 CH_2Cl_2 :MeOH) a (oxid kremičitý, 1:4 EtOAc:hexány) poskytla 3,0 g (41%) požadovaného materiálu, ktorý bol použitý bez ďalšej purifikácie: ^1H NMR (500 MHz,

CDCl_3): δ 7,25 (d, $J = 7$ Hz, 2H), 6,88 (d, $J = 7$ Hz, 2H), 4,80-4,75 (m, 1H), 4,60-4,54 (široký singlet, 1H), 4,00-3,93 (široký singlet, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,12-3,04 (široký singlet, 1H), 1,46 (s, 9H), 0,99 (d, $J = 7$ Hz, 3H).

Krok 3: karbamát 7 (3,0 g, 9,4 mmol) bol miešaný v HCl (25 ml 4 M roztoku v dioxáne, 100 mmol) po 3 hodiny. Reakčná zmes bola potom zriedená Et_2O , čím vznikol precipitát, ktorý bol získaný filtráciou, vysušený aby poskytol požadovaný amín 8 ako soľ HCl (1,3 g, 54%): ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 7,32 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 6,94 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 4,85 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,49-3,45 (m, 1H), 1,25 (d, $J = 7$ Hz, 3H).

Redukčná Aminácia

Obecné spôsoby

Soli HCl boli pripravené pôsobením prebytku HCl v Et_2O (1,0 M) na roztok amínu v MeOH. Soli boli izolované buď filtráciou, pokiaľ boli precipitované priamo z éterového roztoku alebo najskôr odstránením rozpúšťadla za zníženého tlaku a potom kryštalizáciou ($\text{Et}_2\text{O}/\text{MeOH}$).

Čistota bola stanovená HPLC na reverznú fázu nasledujúcimi spôsobmi:

Spôsob A: kolóna: YMC J'Sphere C18, ODS-M80, 150 x 4,6 mm, 4 μ ; rozpúšťadlo A: 0,1% H_3PO_4 v H_2O ; rozpúšťadlo B: 0,1% H_3PO_4 v CH_3CN ; gradient: 10% až 100 % B počas 15 minút; prietok: 1 ml min^{-1} ; detekcia : 210 nm.

Spôsob B: kolóna : YMC J'Sphere C18, ODS-M80, 150 x 4,6 mm, 4 μ ; rozpúšťadlo A: 0,1% H_3PO_4 v H_2O ; rozpúšťadlo B: 0,1% H_3PO_4 v MeOH;

gradient: 10% až 100% B počas 15 minút; prietok: 1 ml min⁻¹;
detekcia: 210 nm.

Spôsob C: kolóna: Dynamax 300Å C18, 250 x 4,6 mm + guard, 5
μ; rozpúšťadlo A: 0,1% H₃PO₄ v H₂O; rozpúšťadlo B: 0,1% H₃PO₄ v
CH₃CN;

gradient: 10% až 100% B počas 25 minút; prietok: 1 ml min⁻¹;
detekcia: 215 nm.

Spôsob D: kolóna: Dynamax 300 Å C18, 250 x 4,6 mm + guard,
5 μ, rozpúšťadlo A: 0,1 g H₃PO₄ v H₂O; rozpúšťadlo B: 0,1 %
H₃PO₄ v MeOH;

gradient: 10% až 100% B počas 30 minút; prietok: 1 ml min⁻¹;
detekcia: 215 nm.

Spôsob E: kolóna: YMC J'Sphere C18, ODS-M80, 150 x 4,6 mm,
4 μ; rozpúšťadlo A: 0,1% kyselina mravčia v H₂O; rozpúšťadlo B:
0,1% kyselina mravčia v MeOH;

gradient: 10% až 100% B počas 20 minút; prietok: 1 ml min⁻¹;
detekcia: 225 nm.

Jestvujúca Literatúra:

2-(4-Fluórfenoxy)etylamin: Beilstein Registračné Číslo:
1941572; CAS #: 6096-89-5; Shtacher G., Taub W., *J. Med Chem.*,
1966;9:197-203.

3-(4-Fluórfenyl)propylamin: Beilstein Registračné Číslo:
7757402; Fujimura K., Matsumoto J., Niwa M., Kobayashi T.,
Kawashima Y., a kol., *Bioorg. Med Chem.*, 1997;5:1675-1684.

3-Fenylsulfanylpropylamin: Beilstein Registračné Číslo:
3695289; CAS #: 34946-13-9; Použiteľné odkazy z: Uher M.,

Jendrichovsky J., *Collect. Czech Chem. Commun.*, 1973;38:620-624, Tucker H., Coope J.F., *J. Med. Chem.*, 1978;21:769-773.

3-p-Tolylpropylamin: Beilstein Odkaz Číslo: 3235743; CAS #: 54930-39-1; v.Braun, Wirz, *Chem. Ber.*, 1927;60:107,

2-Metyl-3-fenylpropylamin: Beilstein Odkaz Číslo: 3237614; CAS #: 77916-78-0; Belletire J.L., Fry D.F., *Synth. Commun.*, 1988; 18:29-36.

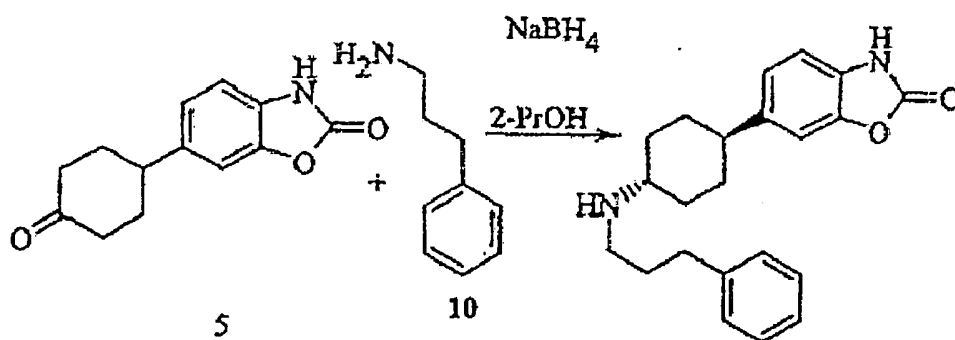
3-Fenyl-prop-2-ynylamin: Beilstein Odkaz Číslo: 2802264; CAS #: 78168-74-8; Tomassy B., Zwierzak A., *Synth. Commun.*, 1988;28:1201-1214,

3-(4-Fluórfenyl)-propiónová kyselina 2,5-dioxopyrrolidinyl ester: Beilstein Odkaz Číslo: 6657966; Shiosaki K., Lin C. W.t Kopeka H.K., Craig R.A., Bruce, a kol., *J. Med. Chem.*, 1992;35:2007-2014.

6-Bróm-5-metyl-3H-benzoxazol-2-ón: Kalcheva V.B., Deligeorgiev T.G., Zaneva D.A., *Dyes a Pigments*, 1991;15:275278, (4-Iodfenyl)dimetylamin: CAS #: 698-70-4; Yang S.G., Kim Y.H., *Tetrahedron Lett.*, 1999;40:6051-6054.

PRÍKLAD 1

6-[trans-4-(3-Fenylpropylamino)cyklohexyl]-3H-benzoxazol-2-ón



K roztoku ketónu 5 (0,50 g, 2,0 mmol) v 2-propanole (30 ml) bolo pridané 3Å molekulárne sito a 3-fenyl-1-propylamín 10 (0,39 g, 2,0 mmol). Reakčná zmes bola miešaná 4 hodiny. Bol pridaný bórhydrid sodný (0,11 g, 2,83 mmol) a reakčná zmes bola miešaná cez noc, reakcia bola zastavená MeOH a koncentrovaná za zníženého tlaku. Purifikácia bleskovou chromatografiou (oxid kremičitý, 9,5:5:1 CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH) poskytla 6-[trans-4-(3-fenylpropylamino)-cyklohexyl]-3H-benzoxazol-2-ón (0,30 g, 42%): bod topenia 166-170°C; IR(KBr): 2933, 1761, 1653, 1582 cm⁻¹;

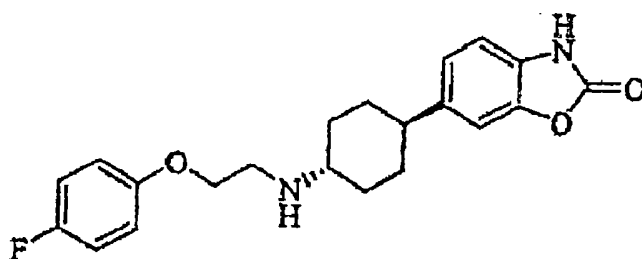
¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,09 (s, 1H), 7,30-7,19 (m, 6H), 7,03 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6,68 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 2,66 (m, 1H), 2,55 (t, *J* = 8 Hz, 2H), 2,37 (tt, *J* = 10,2 Hz, 1H), 1,98 (d, *J* = 10 Hz, 1H), 1,96 (d, *J* = 10 Hz, 1H), 1,76 (d, *J* = 3 Hz, 1H), 1,56 (m, 1H), 1,45 (m, 1H), 1,39 (m, 1H), 1,18-1,05 (m, 6H); CI-MS (metán) (*m/z*): 351 [M + H]⁺; HRMS-API (*m/z*): [M + H]⁺ počítané pre C₂₂H₂₆N₂O₂, 351,2072; nájdené, 351,2178; HPLC: Spôsob A, 7,66 minút (96,9%); Spôsob B, 14,14 minút (97,7%); Anal. Počítané pre C₂₂H₂₆N₂O₂.H₂O: C, 71,71; H, 7,66; N, 7,60, Nájdené: C, 71,70; H, 7,62; N, 7,20.

Nasledujúce zlúčeniny boli pripravené z vhodných aminorov za nasledujúcich štandardných podmienok. V niektorých prípadoch bolo použité THF ako pridané rozpúšťadlo, aby bola zvýšená rozpustnosť východzích materiálov. Trans-izomér bol zvyčajne

tvorený ako hlavný produkt. Cis-izomér bol charakterizovaný, keď bol izolovaný dostatočný materiál.

PRÍKLAD 2

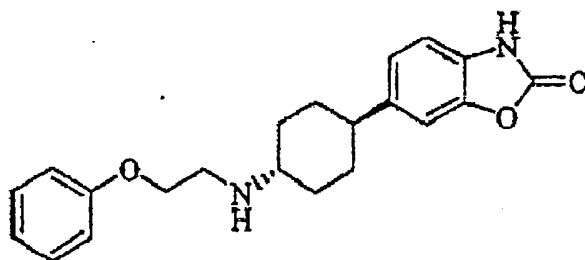
6-(*trans*-4-[2-(4-Fluórfenoxy)etylaminocyklohexyl]-3H-benzoxazol-2-ón



Spojenie ketónu 5 a 2-(4-fluórfenoxy)etylaminu poskytlo 6-(*trans*-4-[2-(4-fluórfenoxy)etylaminocyklohexyl]-3H-benzoxazol-2-ón (0,14g, 20%): bod topenia 172-176°C; IR (KBr): 2931,1759,1654 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 7,10-6,90 (m, 7H), 4,08 (t, $J = 5$ Hz, 2H), 3,04 (t, $J = 5$ Hz, 2H), 2,62 (tt, $J = 14,2$ Hz, 1H), 2,56 (tt, $J = 14,2$ Hz, 1H), 2,11 (široký dublet, $J = 12$ Hz, 2H), 1,92 (široký dublet, $J = 12$ Hz, 2H), 1,57 (dddd, $J = 12, 12, 12, 2$ Hz, 2H), 1,33 (dddd, $J = 12, 12, 12, 2$ Hz, 2H); FAB-MS (m/z): 371 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HRMS-API (m/z): $[\text{M} + \text{H}]^+$ počítané pre $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{O}_3$, 371,1771; nájdené, 371,1784; HPLC: Spôsob A, 7,51 minút (96,4%); Spôsob B, 13,82 minút (96,0%); Anal. Počítané pre $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{O}_3 \cdot 0,25 \text{ H}_2\text{O}$: C, 67,27; H, 6,32; N, 7,47, Nájdené: C, 67,09; H, 6,40; N, 7,33.

PRÍKLAD 3

6-[*trans*-4-(2-Fenoxyetylaminocyklohexyl)-3H-benzoxazol-2-ón

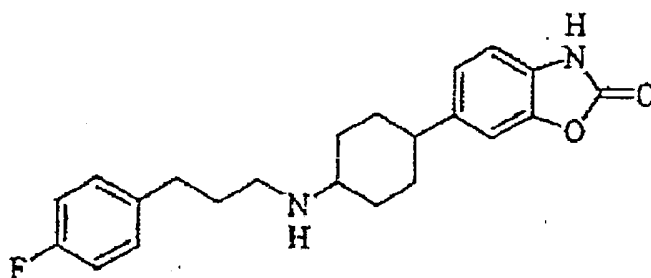


Spojenie ketónu 5 a 2-Fenoxyetylaminu poskytlo 6-[trans-4-(2-fenoxyetylamo)cyklohexyl]-3H-benzoxazol-2-ón (0,18 g, 24%): bod topenia 159-162°C; IR (KBr): 3262,2926,1759,1654,1600 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 7,34 (t, $J = 2$ Hz, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,05-6,96 (m, 5H), 4,06 (t, $J = 5$ Hz, 2H), 2,98 (t, $J = 5$ Hz, 2H), 2,51 (tt, $J = 11,2$ Hz, 1H), 2,49 (tt, $J = 11,2$ Hz, 1H), 2,04 (široký dublet, $J = 11$ Hz, 2H), 1,83 (široký dublet, $J = 11$ Hz, 2H), 1,52 (dddd, $J = 11, 11, 11, 2$ Hz, 2H), 1,19 (dddd, $J = 11, 11, 11, 2$ Hz, 2H); API-MS (m/z): 353 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$; HRMS-API (m/z): [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ počítané pre $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$, 353,1865) nájdené, 353,1868; HPLC: Spôsob A, 7,39 minút (99,5%); Spôsob B, 13,49 minút (100%); Anal. Počítané pre $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 0,25 \text{ H}_2\text{O}$: C, 70,67; H, 6,92; N, 7,85, Nájdené: C, 70,43; H, 6,89; N, 7,49.

PRÍKLAD 4

(a) 6-{trans-4-[3-(4-Fluórfenyl)propylamino]cyklohexyl}-3H-benzoxazol-2-ón

(b) 6-{cis-4-[3-(4-Fluórfenyl)propylamino]cyklohexyl}-3H-benzoxazol-2-ón



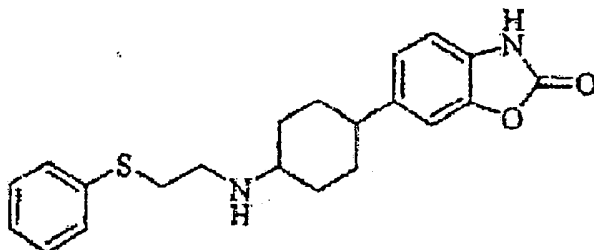
Spojenie ketónu 5 a 3-(4-fluórfenyl)-1-propylamínu poskytlo (a) transizomér 6-{trans-4-[3-(4-fluórfenyl)propylamino]cyklohexyl}-3H-benzoxazol-2-ón (soľ HCl) (0,15 g, 21%): bod topenia 293-307°C; IR(KBr): 2941, 1759 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8,83 (široký singlet, 1H), 7,28 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,15 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 7,00 (m, 4H), 3,07 (m, 1H), 2,91 (m, 2H), 2,66 (t, J = 2 Hz, 2H), 2,50 (m, 1H), 2,13 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 1,85 (m, 3H), 1,49 (m, 4H); API-MS (m/z): 369 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HRMS-API (m/z): $[\text{M} + \text{H}]^+$ počítané pre $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{FN}_2\text{O}_2$, 369,1978; nájdené, 369,1980; HPLC: Spôsob A, 7,78 minút (99,8%); Spôsob B, 14,29 minút (100%); Anal. Počítané pre $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 0,5 \text{ H}_2\text{O}$: C, 63,84; H, 6,57; N, 6,77, Nájdené: C, 63,64; H, 6,50; N, 6,57 a

(b) cis izomér 6-{cis-4-[3-(4-fluórfenyl)propylamino]cyklohexyl}-3H-benzoxazol-2-ón (750 mg, 35%): ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 7,27-7,22 (m, 3H), 7,13 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,05-7,10 (m, 3H), 3,43-3,39 (m, 1H), 3,08-3,04 (m, 2H), 2,85-2,80 (m, 1H), 2,76-2,72 (m, 2H), 2,08-1,81 (m, 10H).

PRÍKLAD 5

(a) 6-[trans-4-(2-Fenylsulfanyletylamino)cyklohexyl]-3H-benzoxazol-2-ón

(b) 6-(cis-4-(2-Fenylsulfanyletylamino)cyklohexyl)-3H-benzoxazol-2-ón

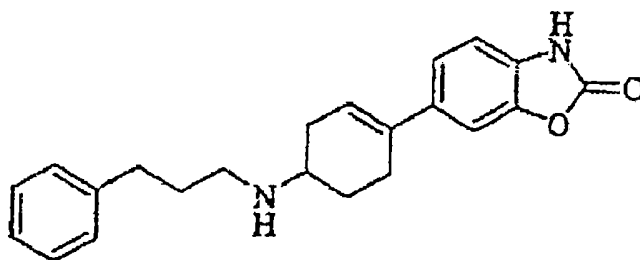


Spojenie ketónu 5 a 2-fenylsulfanyletylamínu poskytlo (a) transizomér 6-[trans-4-(2-fenylsulfanyletylamino)cyklohexyl]-3H-benzoxazol-2-ón izolovaný ako soľ HCl (0,13 g, 14%): bod topenia 241-243°C; IR (KBr): 2940,2858,1762 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 7,50-7,30 (m, 5H), 7,11 (s, 1H), 7,03-6,98 (m, 2H) 3,30 (s, 4H), 3,24 (tt, $J = 14,2$ Hz, 1H), 2,60 (tt, $J = 14,2$ Hz, 1H), 2,18 (široký dublet, $J = 12$ Hz, 2H), 1,99 (široký dublet, $J = 12$ Hz, 2H), 1,57 (dddd, $J = 12, 12, 12, 2$ Hz, 4H); API-MS (m/z): 369 $[\text{M} + \text{H}]^+$ HRMS-API (m/z): $[\text{M} + \text{H}]^+$ počítané pre $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$, 369,1636; nájdené, 369,1638; HPLC: Spôsob A, 7,86 minút (98,0%); Spôsob B, 14,46 minút (99,1%); Anal. Počítané pre $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2\text{S} \cdot \text{HCl} \cdot 0,25 \text{ H}_2\text{O}$: C, 61,60; H, 6,28; N, 6,84, Nájdené: C, 61,60; H, 6,16; N, 6,68; a

(b) *cis*-izomér 6-{cis-4-(2-fenylsulfanyletylamino)cyklohexyl}-3H-benzoxazol-2-ón bol izolovaný ako soľ HCl (0,14 g, 9%): bod topenia 182-190°C; IR (KBr): 2939,1762 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8,80 (široký singlet, 2H), 7,44-6,98 (m, 8H), 3,37-3,28 (m, 4H), 3,15-3,13 (m, 1H), 2,80-2,75 (m, 1H), 1,95-1,63 (m, 8H); API-MS (m/z): 369 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC: Spôsob A, 7,92 minút (98,4%); Spôsob B, 14,47 minút (98,2%); Anal. Počítané pre $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2\text{S} \cdot \text{HCl} \cdot 0,50 \text{ H}_2\text{O}$: C, 60,93; H, 6,33; N, 6,77, Nájdené: C, 60,91; H, 6,37; N, 6,69.

PRÍKLAD 6

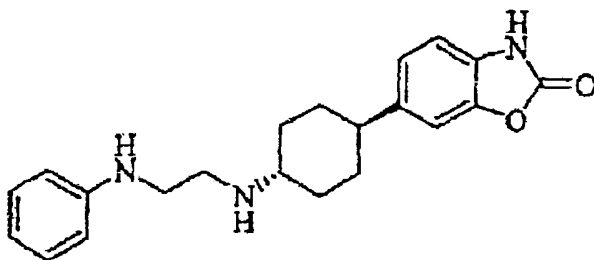
6-[4-(3-Fenylpropylamino)cyklohex-1-enyl]-3H-benzoxazol-2-ón



K roztoku ketónu **3** (0,50 g, 2,0 mmol) v 2-propanole (30 ml) bolo pridané 3 Å molekulárne sito a 3-fenyl-1-propylamín (**10**) (0,39 g, 2,0 mmol). Reakčná zmes bola miešaná po 4 hodiny. Bol pridaný bórhydrid sodný (0,11 g, 2,83 mmol), a reakčná zmes bola miešaná cez noc, reakcia bola zastavená MeOH a koncentrovaná za zníženého tlaku. Purifikácia bleskovou chromatografiou (oxid kremičitý, 9,5:5:1 CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH) poskytla 6-[4-(3-fenylpropylamino)cyklohex-1-enyl]-3H-benzoxazol-2-ón (0,12 g, 21%): bod topenia 293-295°C; IR (KBr): 2950, 1779, 1496 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 7,32 (s, 1H), 7,30-7,17 (m, 6H), 7,00 (d, J = 1 Hz, 1H), 5,03 (m, 1H), 2,79 (m, 1H), 2,65 (m, 4H), 2,50 (m, 4H), 1,94 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,47 (m, 2H); API-MS (m/z): 349 [M + H]⁺; HRMS-API (m/z): [M + H]⁺ počítané pre C₂₂H₂₄N₂O₂, 349,1916; nájdené, 349,1917; HPLC: Spôsob A, 7,67 minút (97,9%); Spôsob B, 14,06 minút (99,8%); Anal. Počítané pre C₂₂H₂₄N₂O₂·0,8 H₂O: C, 72,82; H, 7,11; N, 7,72, Nájdené: C, 72,55; H, 7,13; N, 7,34.

PRÍKLAD 7

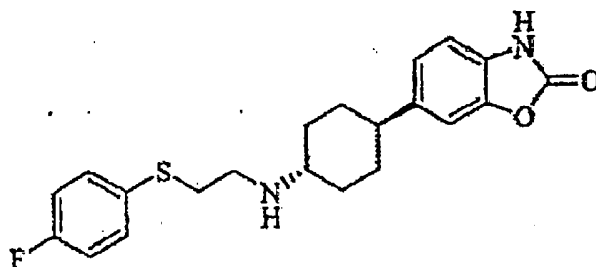
6-[trans-4-(2-Fenylaminoethylamino)cyklohexyl]-3H-benzoxazol-2-ón.



Spojenie ketónu 5 a 2-(4-aminofenyl)etylaminu poskytlo 6[trans-4-(2-fenylaminoethylamino)cyklohexyl]-3H-benzoxazol-2-ón (0,18 g, 26%): bod topenia 293-295°C; IR (KBr): 2950,1779, 1496 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 7,16 (s, 1H), 7,09 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 7,01 (dd, $J = 6, 1$ Hz, 2H), 6,98-6,53 (m, 3H), 5,51 (široký singlet, 1H), 3,18 (m, 2H), 2,86 (m, 2H), 2,64 (m, 1H), 2,49 (m, 1H), 2,01 (široký dublet, $J = 9$ Hz, 2H), 1,81 (široký dublet, $J = 9$ Hz, 2H), 1,47 (dddd, $J = 9, 9, 9, 1$ Hz, 2H), 1,24 (dddd, $J = 9, 9, 9, 1$ Hz, 2H); API-MS (m/z): 352 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC: Spôsob A, 7,36 minút (98,2%); Spôsob B, 13,46 minút (98,5%); Anal. Počítané pre $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2$: C, 71,77; H, 7,17; N, 11,96, Nájdené: C, 65,64; H, 7,09; N, 10,08.

PRÍKLAD 8

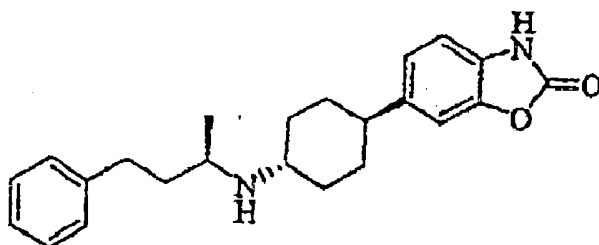
6-{trans-4-[2-(4-Fluórfenylsulfanyl)etylamino]cyklohexyl}-3H-benzoxazol-2-ón



Spojenie ketónu 5 a 2-(4-fluórfenylsulfanyl)etylamínu poskytlo 6-{*trans*-4-[2-(4-fluórfenylsulfanyl)etylamino]cyklohexyl}-3H-benzoxazol-2-ón izolovaný ako soľ HCl (0,10 g, 5%): bod topenia 254-256°C; IR (KBr): 2933, 2809, 1775 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8,91 (široký singlet, 2H), 7,53-7,50 (m, 2H), 7,25-7,20 (m, 3H), 7,18-7,14 (m, 2H) 3,30-3,23 (m, 2H), 3,10-3,07 (m, 3H), 2,52-2,50 (m, 1H), 2,11-2,05 (m, 2H), 1,85-1,84 (m, 2H), 1,51-1,42 (m, 4H); API-MS (m/z): 387 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC: Spôsob A, 14,65 minút (>99%); Anal. Počítané pre $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{O}_2\text{S} \cdot \text{HCl}$: C, 59,64; H, 5,72; N, 6,62, Nájdené: C, 59,49; H, 5,73; N, 6,47.

PRÍKLAD 9

6-{*trans*-4-[(*R*)-1-Metyl-3-fenylpropylamino]cyklohexyl}-3H-benzoxazol-2-ón

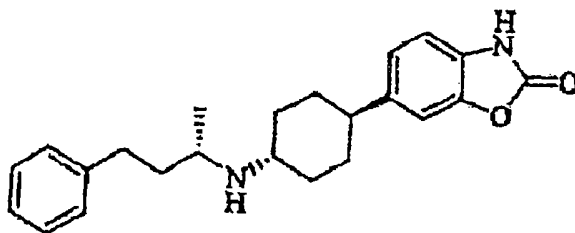


Spojenie ketónu 5 a (*R*)-4-fenyl-2-butylamínu poskytlo 6-{*trans*-4-[(*R*)-1-metyl-3-fenylpropylamino]cyklohexyl}-3H-benzoxazol-2-ón izolovaný ako soľ HCl (0,12 g, 21%): bod topenia 291-304°C; IR (KBr): 2945, 1752, 1623 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,67 (s, 1H), 7,35-7,30 (m, 5H), 7,22 (s,

1H), 6,98 (m, 2H), 3,26 (m, 4H), 2,74-2,61 (m, 2H), 2,14 (m, 2H), 1,93-1,74 (m, 3H), 1,53 (m, 4H), 1,33 (d, $J = 6$ Hz, 3H); API-MS (m/z): 365 $[M + H]^+$; HPLC: Spôsob A, 8,11 minút (97,7%); Spôsob B, 14,96 minút (99,7%); $[\alpha]^{25}_D +17,5^\circ$ (c 0,08, MeOH); Anal. Počítané pre $C_{23}H_{28}N_2O_2 \cdot HCl \cdot 0,5 H_2O$: C, 67,39; H, 7,38; N, 6,83, Nájdené: C, 67,38; H, 7,17; N, 6,71.

PRÍKLAD 10

6-{trans-4-[(S)-1-Metyl-3-fenylpropylamino]cyklohexyl}-3H-benzoxazol-2-ón



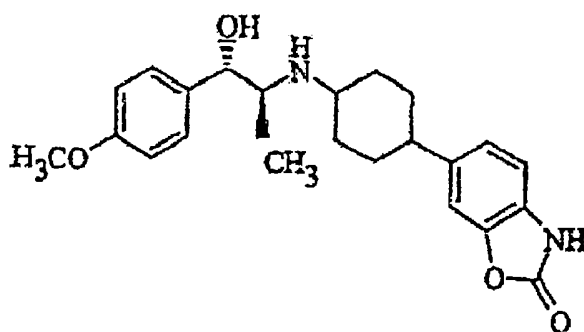
Spojenie ketónu 5 a (S)--fenyl-2-butylamínu poskytlo 6{trans-4-[(S)-1-metyl-3-fenylpropylamino]cyklohexyl}-3H-benzoxazol-2-ón (0,12 g, 21%): bod topenia $174-176^\circ\text{C}$; IR (KBr): 2925, 1761, 1654, 1583 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7,23 - 7,12 (m, 5H), 7,11 (s, 1H), 7,09 (m, 2H), 2,71 (tt, $J = 10,2$ Hz, 1H), 2,56 (t, $J = 5$ Hz, 2H), 2,48 (tt, $J = 10,2$ Hz, 1H), 1,87-1,70 (m, 2H), 1,63 (d, $J = 7$ Hz, 2H), 1,58 (m, 1H), 1,57-1,36 (m, 4H), 1,11-1,04 (m, 4H), 1,01 (d, $J = 9$ Hz, 3H); API-MS (m/z) : 365 $[M + H]^+$; HPLC:

Spôsob B, 14,91 minút (98,6%); $[\alpha]^{25}_D -8,0^\circ$ (c 0,125, MeOH); Anal. Počítané pre $C_{23}H_{28}N_2O_2$: C, 75,79; H, 7,74; N 7,69, Nájdené: C, 75,48; H, 8,02; N, 7,30.

PRÍKLAD 11

(a) 6-{trans -4-[(1*S*,2*S*)-2-Hydroxy-2-(4-metoxifyfenyl)-1-metyletylamino]-cyklohexyl}-3H-benzoxazol-2-ón

(b) 6-(cis -4-[(1*S*,2*S*)-2-Hydroxy-2-(4-metoxifyfenyl)-1-metyletylamino]-cyklohexyl)-3H-benzoxazol-2-ón



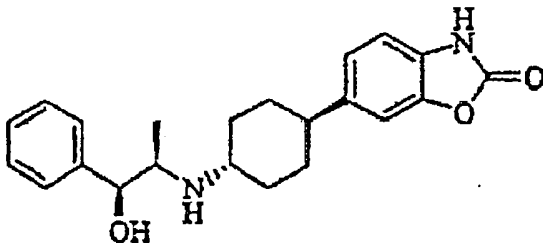
Spojenie ketónu 5 a α -(1-aminoetyl)-4-metoxybenzylalkoholhydrochloridu 8 poskytlo (a) trans-izomér 6-{trans-4-[(1*S*,2*S*)-2-hydroxy-2-(4-metoxifyfenyl)-1-metyletylamino] cyklohexyl}-3H-benzoxazol-2-ón izolovanú soľ HCl (0,18 g, 12%): bod topenia 241-249°C; IR (KBr): 3300, 2943, 1758 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8,52 (široký singlet, 2H), 7,33 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,14-7,00 (m, 2H), 6,95 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 6,05 (široký singlet, 1H), 5,09 (široký singlet, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,47 (široký singlet, 1H), 3,23-3,20 (m, 1H), 2,60-2,46 (m, 1H), 2,31-2,08 (m, 2H), 1,91-1,87 (m, 2H), 1,65-1,50 (m, 4H), 0,97 (d, $J = 7$ Hz, 3H); CI-MS (metán) (m/z): 397 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HRMS-API (m/z): $[\text{M} + \text{H}]^+$ počítané pre $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$, 397,2127; nájdené, 397,2126; HPLC: Spôsob A, 6,69 minút (97,8%); Spôsob B, 11,90 minút (99,3%); Anal. Počítané pre $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot \text{HCl} \cdot 0,50 \text{ H}_2\text{O}$: C, 62,51; H, 6,84; N, 6,34, Nájdené: C, 62,63; H, 6,78; N, 6,25; a

(b) cis-izomér 6-{cis-4-[(1*S*,2*S*)-2-hydroxy-2-(4-metoxifyfenyl)-1-metyletylamino]cyklohexyl}-3H-benzoxazol-2-ón bol izolovaný

ako soľ HCl (0,068 g, 4%): bod topenia 195-197°C; IR (KBr): 2940, 1758 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8,40-8,25 (m, 2H), 7,37-7,32 (m, 3H), 7,13 (široký dublet, $J = 8$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6,94 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 6,05-6,03 (m, 1H), 5,16-5,15 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,56-3,41 (m, 2H), 2,73-2,79 (m, 1H), 2,12-1,78 (m, 6H), 1,73-1,65 (m, 2H), 0,99 (d, $J = 7$ Hz, 3H); CI-MS (metán) (m/z): 397 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HRMS-API (m/z): $[\text{M} + \text{H}]^+$ počítané pre $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$, 397,2127; nájdené, 397,2125; HPLC: Spôsob A, 7,04 minút (96,4%); Spôsob B, 12,44 minút (96,8%); Anal. Počítané pre $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot \text{HCl} \cdot 0,25 \text{ H}_2\text{O}$: C, 63,15; H, 6,80; N, 6,40, Nájdené: C, 63,02; H, 6,69; N, 6,29.

PRÍKLAD 12

6-{trans -4-[(1S,2R)-2-Hydroxy-1-metyl-2-fenyletylamino]cyklohexyl}-3H-benzoxazol-2-ón



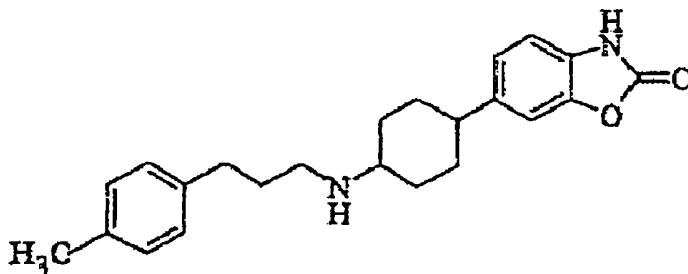
Spojenie ketónu 5 a (1S,2R)-(+)-hydrochlorid norefedrínu poskytlo trans-izomér 6-{trans-4-[(1S,2R)-2-hydroxy-1-metyl-2-fenyletylamino]-cyklohexyl}-3H-benzoxazol-2-ón izolovaný ako soľ HCl (0,12 g, 21%): bod topenia 251-256°C; IR (KBr): 2942, 1754, 1629 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,59 (s, 2H), 7,44-7,30 (m, 5H), 7,20 (s, 1H), 7,02-6,98 (m, 2H), 6,17 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 5,15 (m, 1H), 3,52 (m, 1H), 2,58 (m, 1H), 2,47 (m, 1H), 2,37 (m, 1H), 1,88 (m, 2H), 1,62 (m, 4H), 0,97 (d, $J = 6$ Hz, 3H); API-MS (m/z): 367 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC: Spôsob A, 7,59 minút (97,9%); Spôsob B, 14,18 minút (98,5%); Anal. Počítané

pre $C_{22}H_{26}N_2O_3 \cdot HCl$: C, 62,77; H, 6,94; N, 6,66, Nájdené: C, 62,59; H, 6,64; N, 6,39.

PRÍKLAD 13

(a) 6-[*cis*-4-(3-*p*-Tolylpropylamino)cyklohexyl]-3H-benzoxazol-2-ón

(b) 6-[*trans*-4-(3-*p*-Tolylpropylamino)cyklohexyl]-3H-benzoxazol-2-ón



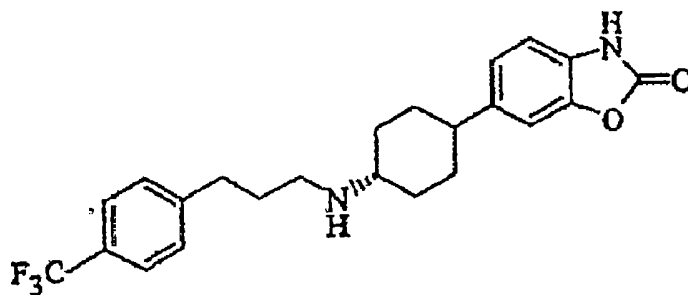
Spojenie ketónu 5 a 3-*p*-tolylpropylamínu poskytlo (a) *cis*-izomér 6-[*cis*-4-(3-*p*-tolylpropylamino)cyklohexyl]-3H-benzoxazol-2-ón izolovaný ako soľ HCl (0,12 g, 7%): bod topenia 263-265°C; IR (KBr): 2941,1765 cm^{-1} ; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8,64 (široký singlet, 2H), 7,36-7,35 (m, 1H), 7,12-6,99 (m, 6H), 3,33-3,29 (m, 1H), 2,90-2,96 (m, 2H), 2,66-2,60 (m, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,01-1,89 (m, 6H), 1,77-1,69 (m, 2H), 1,65-1,59 (m, 2H); CI MS (metán) (m/z): 365 [$M + H$] $^+$; HRMS-API (m/z): [$M + H$] $^+$ počítané pre $C_{23}H_{28}N_2O_2$, 365,2229 nájdené, 365,2228; HPLC: Spôsob A, 7,14 minút (95,2%); Spôsob B, 13,08 minút (96,6%); Anal. Počítané pre $C_{23}H_{28}N_2O_2 \cdot HCl \cdot 0,50 H_2O$: C, 68,13; H, 7,33; N, 6,91, Nájdené: C, 68,33; H, 7,27; N, 6,92; a

(b) *trans*-izomér 6-(*trans*-4-(3-*p*-tolylpropylamino)cyklohexyl)-3H-benzoxazol-2-ón bol izolovaný ako soľ HCl (0,27 g, 16%): KBr): 2942, 1763 cm^{-1} ; 1H NMR (500 bod topenia 295-301°C; IR (MHz, DMSO- d_6): δ 8,79 (m, 2H), 7,17 (široký singlet, 1H), 7,13-

7,11 (m, 4H), 7,02-6,97 (m, 2H) 3,05 (široký singlet, 1H), 2,92- 2,89 (m, 2H), 2,63 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 2,53-2,50 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,16-2,10 (m, 2H), 1,95-1,85 (m, 4H), 1,55-1,46 (m, 4H); CI-MS (metán) (m/z): 365 $[M + H]^+$; HPLC: Spôsob A, 7,02 minút (96,5%); Spôsob B, 13,11 minút (98,8%); Anal. Počítané pre $C_{23}H_{25}N_2O_2 \cdot HCl$: C, 68,90; H, 7,29; N, 6,99, Nájdené: C, 68,78; H, 7,21; N 6,87.

PRÍKLAD 14

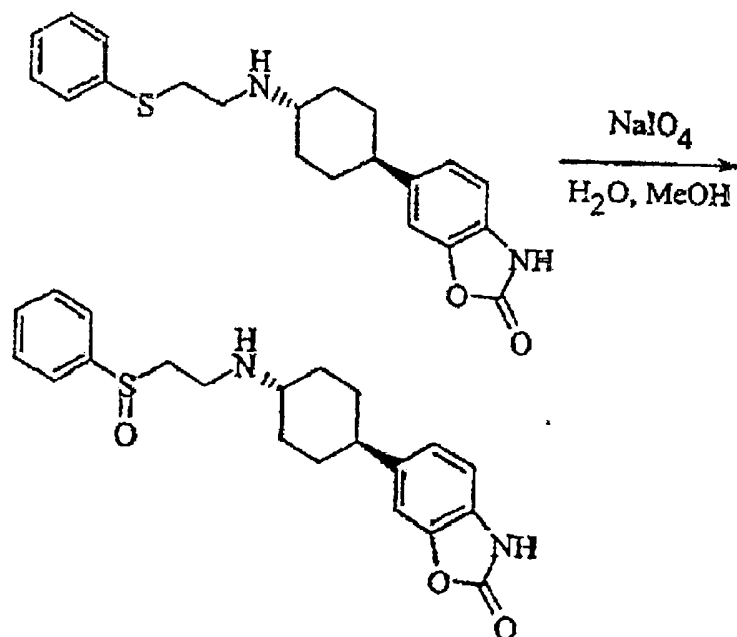
6-{trans-4-[3-(4-Trifluórmetylfenyl)propylamino]cyklohexyl}3H-benzoxazol-2-ón.



Spojenie ketónu 5 a 3-(4-trifluórmetylfenyl)-1-propylamínu poskytlo 6-{trans-4-[3-(4-trifluórmetylfenyl) propylamino] cyklohexyl}-3H-benzoxazol-2-ón izolovaný ako soľ HCl (0,78 g, bod topenia 285-295°C; IR (KBr): 2945, 1766 cm^{-1} ; 1H NMR 33%): (500 MHz, DMSO- d_6): δ 11,47 (s, 1H), 8,81 (s, 2H), 7,68 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7,49 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7,17 (s, 1H), 7,20-6,97 (m, 2H), 3,10-3,02 (m, 1H), 2,98-2,91 (m, 2H), 2,80 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 2,57-2,50 (m, 1H), 2,18-2,11 (m, 2H), 2,01-1,95 (m, 2H), 1,90-1,84 (m, 2H), 1,51 (m, 4H); CI-MS (m/z): 419 $[M + H]^+$; HPLC: Spôsob A, 6,87 minút (97,7%); Anal. Počítané pre $C_{23}H_{25}F_3N_2O_2 \cdot HCl$: C, 60, 73; H, 5, 76; N, 6, 16, Nájdené: C, 60, 63; H, 5,97; N, 6,04.

PRÍKLAD 15

6-[*trans*-4-(2-Benzénsulfinyletylamino)cyklohexyl]-3H-benzoxazol-2-ón

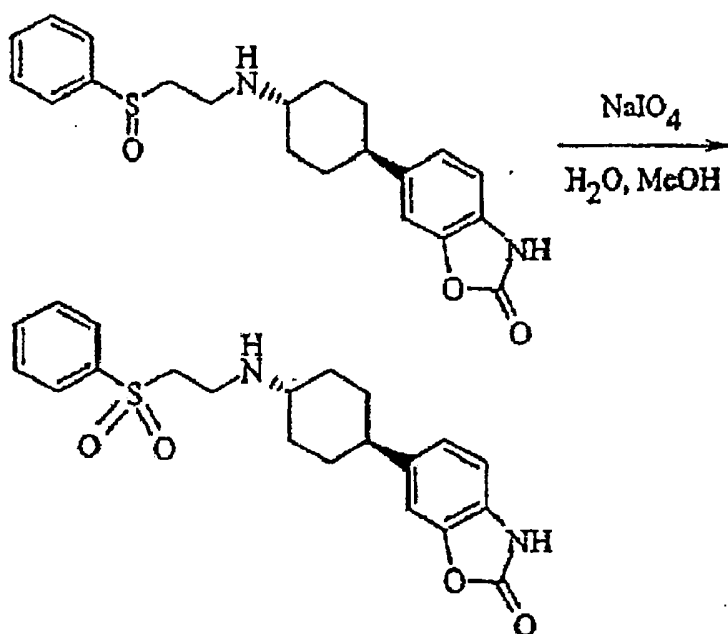


K miešanej, ľadovo chladnej suspenzii NaIO_4 (0,13 g, 0,62 mmol) v H_2O (1,2 ml) bol pridaný 6-[*trans*-4-(2-fenylsulfanyletylamino)cyklohexyl]-3H-benzoxazol-2-ón (0,25 g, 0,62 mmol). Viskózna reakčná zmes bola zriedená H_2O (1,5 ml), zohriatá na laboratórnu teplotu a potom ďalej zriedená MeOH (15 ml). Po 21 hodinách bola reakčná zmes koncentrovaná za zníženého tlaku. Purifikácia bleskovou chromatografiou (oxid kremičitý, 89:10:1 CH_2Cl_2 :MeOH: NH_4OH) poskytla voľnú bázu 6-[*trans*-4-(2-Benzénsulfinyletylamino)cyklohexyl]-3H-benzoxazol-2-ónu, ktorá bola prevedená na soľ HCl (0,13 g, 49%): bod topenia 107–110°C; IR (KBr): 2936, 2783, 1768, cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 9,03 (široký singlet, 2H), 7,74–7,60 (m, 5H), 7,16 (s, 1H), 6,99–6,97 (m, 2H), 3,48–3,43 (m, 1H), 3,33–3,29 (m, 1H), 3,18–3,04 (m, 4H), 2,54–2,52 (m, 2H), 1,86–1,84 (m, 2H), 1,51–1,44 (m, 4H); API-MS (m/z): 385 [$\text{M} +$

HJ⁺; HPLC: Spôsob A, 7,01 minút (98,1%); Spôsob B, 12,83 minút (99,2%.); Anal. Počítané pre C₂₁H₂₄N₂C₃S.HCl.25 H₂O: C, 56,88; H, 6,25; N, 6,32, Nájdené: C, 56,86; H, 6,18; N, 6,22.

PRÍKLAD 16

6-[*trans*-4-(2-Benzénsulfonyletylamino)cyklohexyl]-3H-benzoxazol-2-ón

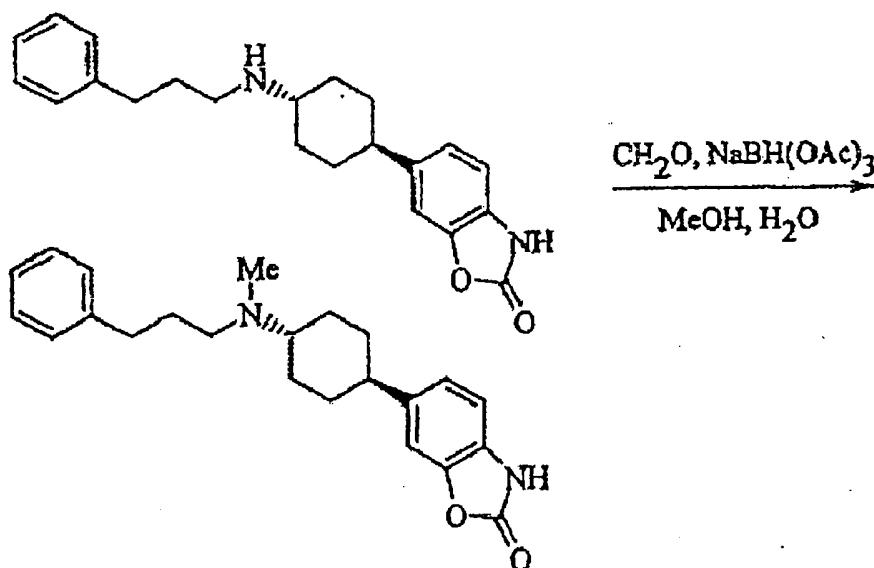


K miešanej suspenzii NaIO₄ (0,30 g, 1,9 mmol) vo zmesi (5 ml) a MeOH (5 ml) bol pridaný 6-[*trans*-4-(2-fenylsulfonyletylamino)-cyklohexyl]-3H-benzoxazol-2-ón (0,19 g, 0,47 mmol). Po 48 hodinách bola pridaná druhá časť NaIO₄ (0,20 g, 0,93 mmol) a miešanie pokračovalo cez noc. Reakčná zmes bola zohrievaná na 60°C po 6 hodín, potom ochladená na laboratórnu teplotu a koncentrovaná za zníženého tlaku. Pevné látky boli rozpustené vo zmesi MeOH a CH₂Cl₂ 2:1 a roztok bol sfiltrovaný. Filtrát bol koncentrovaný za zníženého tlaku. Purifikácia bleskovou chromatografiou (oxid kremičitý, 50:99:1 acetón:CH₂Cl₂:MeOH) poskytla voľnú bázu 6-[*trans*-4-(2-Benzénsulfonyletylamino)cyklohexyl]-3H-benzoxazol-2-ón, ktorá bola prevedená na soľ HCl (0,050 g, 29~): bod topenia 202-

208°C; IR (KBr): 3448, 2939, 1763 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8,97 (široký singlet, 2H), 7,98–7,71 (m, 5H), 7,16 (s, 1H), 6,99–6,98 (m, 2H), 3,77–3,74 (m, 1H), 3,25–3,23 (m, 1H), 3,21–3,20 (m, 4H), 2,09–2,04 (m, 2H), 1,90–1,40 (m, 2H), 1,52–1,40 (m, 4H); CI-MS (metán) (m/z): 401 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HRMS-API (m/z): $[\text{M} + \text{H}]^+$ počítané pre $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$, 401,1535; nájdené, 401,1535; HPLC: Spôsob A, 6,34 minút (97,3%); Spôsob B, 11,06 minút (99,1%); Anal. počítané pre $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{S} \cdot \text{HCl} \cdot 0,50 \text{ H}_2\text{O}$: C, 56,56; H, 5,88; N, 6,28; Nájdené: C, 56,29; H, 5,65; N, 6,13.

PRÍKLAD 17

6-{*trans*-4-[Metyl(3-fenylpropyl)amino]cyklohexyl}-3H-benzoxazol-2-ón

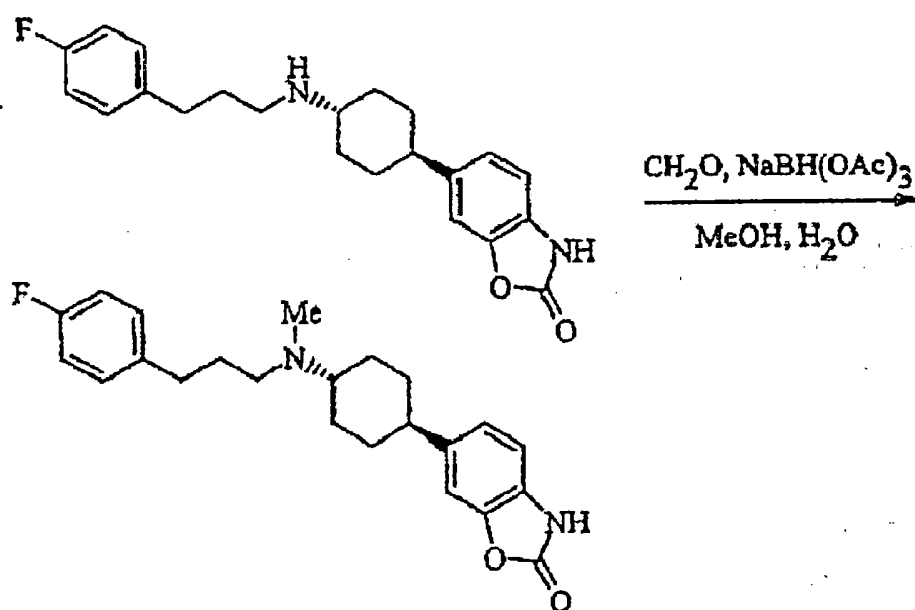


K miešanému roztoku 6-[*trans*-4-(3-fenylpropylamino)cyklohexyl]-3H-benzoxazol-2-ónu (263 mg, 0,750 mmol) v MeOH (10 ml) bola pridaná H_2O (0,5 ml) a p-formaldehyd (113 mg, 3,75 mmol). Po miešaní reakčnej zmesi po 3 hodiny, bol pridaný NaBH(OAc)_3 a miešanie pokračovalo po 12 hodín. Pevný NaOH bol pridaný, aby poskytol číry roztok, ktorý bol potom koncentrovaný za zníženého tlaku. Purifikácia bleskovou

chromatografiou (oxid kremičitý, 95:4:1 CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH) poskytla 6-{trans-4-[metyl(3-fenylpropylamino)cyklohexyl]-3H-benzoxazol-2-ón (160 mg, 59%), ako pevnú bielu látku: bod topenia 58-62°C; IR (KBr): 2929,1774 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,97 (široký singlet, 1H), 7,26-7,12 (m, 6H), 6,99-6,98 (m, 2H), 2,63 (m, 2H), 2,57 (t, J = 7 Hz, 2H), 2,56 (m, 1H), 2,38 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,78 (m, 2H), 1,68 (m, 2H), 1,37 (m, 2H), 1,27 (m, 2H); CI-MS (metán) (m/z): 365 [M + H]⁺; HRMS-API (m/z):. [M + H]⁺ počítané pre C₂₃H₂₈N₂O₂, 365,2229; nájdené, 365,2231; HPLC: Spôsob A, 5,95 minút (95,3%); Spôsob B, 10,12 minút (97,6%); Anal. Počítané pre C₂₃H₂₈N₂O₂.0,25 H₂O: C, 74,87; H, 7,79; N, 7,59, Nájdené: C, 74,77; H, 7,71; N, 7,81.

PRÍKLAD 18

6-(trans-4-[[3-(4-Fluórfenyl)propyl]metylamo]cyklohexyl)3H-benzoxazol-2-ón

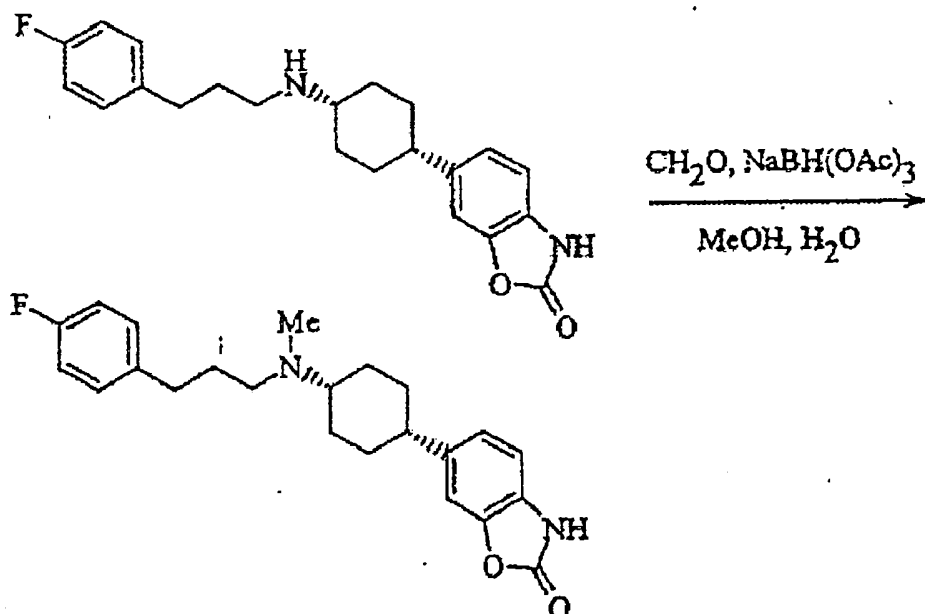


Spojení 6-{trans-4-[3-(4-fluórfenyl)propylamino] cyklohexyl}-3H-benzoxazol-2-ónu (519 mg, 1,40 mmol) a p-formaldehydu (210

mg, 1,00 mmol), podľa postupu popísaného v PRÍKLADE 17, poskytla 6-(*trans*-4-{{3-(4-fluórfenyl)propyl}metylaminocyklohexyl}-3H-benzoxazol-2-ón (135 mg, 26%), ako pevnú bielu látku: bod topenia 62-65°C; IR (KBr): 2930, 1774, 1654, 1509 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 7,24-6,94 (m, 8H), 2,57 (m, 3H), 2,39 (m, 1H), 2,36 (m, 4H), 2,18 (s, 3H), 1,82 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,44 (m, 2H), 1,35 (m, 2H); CI-MS (metán) (m/z): 383 $[\text{M} + \text{H}]^+$ HRMS-API (m/z): $[\text{M} + \text{H}]^+$; počítané pre $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{FN}_2\text{O}_2$, 383,2135; nájdené, 383,2133; HPLC: Spôsob A, 6,04 minút (95,7%); Spôsob B, 10,73 minút (96,8%); Anal. Počítané pre $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{FN}_2\text{O}_2 \cdot 0,75 \text{ H}_2\text{O}$: C, 69,76; H, 7,25; N, 7,07, Nájdené: C, 69,53; H, 6,97; N, 7,23.

PRÍKLAD 19

6-{*cis*-4-{{3-(4-Fluórfenyl)propyl}metylaminocyklohexyl}-3H-benzoxazol-2-ón

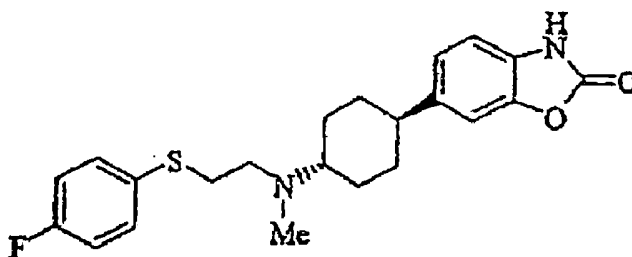


Spojenie 6-{*cis*-4-[3-(4-fluórfenyl)propylamino]cyklohexyl}-3H-benzoxazol-2-ónu (519 mg, 1,40 mmol) a p-formaldehydu (210 mg, 1,00 mmol), podľa postupu popísaného v PRÍKLADE 17, poskytlo 6-(*cis*-4-{{3-(4-

fluórfenyl) propyl]metylamino]cyklohexyl}-3H-benzoxazol-2-ón (600 mg, 78%), ako sivkastú sklovinu: IR (KBr): 2944, 1770 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 11,50 (s, 1H), 10,05 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,31-7,26 (m, 2H), 7,16-7,09 (m, 3H), 6,99 (d, J = 8 Hz, 1H), 3,38-3,30 (m, 1H), 3,15-3,07 (m, 1H), 3,07-2,98 (m, 1H), 2,81-2,77 (m, 1H), 2,70 (d, J = 5 Hz, 3H), 2,65-2,49 (m, 2H), 2,13-1,66 (m, 10 H); ESI-MS (m/z): 383 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HRMS-API (m/z): $(\text{M} + \text{H})^+$ počítané pre $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{FN}_2\text{O}_2$, 383,2135; nájdené, 383,2132; HPLC: Spôsob A, 5,88 minút (98,7%); Spôsob B, 10,97 minút (98,6%); Anal. Počítané pre $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{FN}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 0,25 \text{ H}_2\text{O}$: C, 65,24; H, 6,78; N, 6,62, Nájdené: C, 65,41; H, 6,97; N, 6,72.

PRÍKLAD 20

6-{trans-4-[2-(4-Fluórfenylsulfanyletyl) metylamino]cyklohexyl}-3H-benzoxazol-2-ón

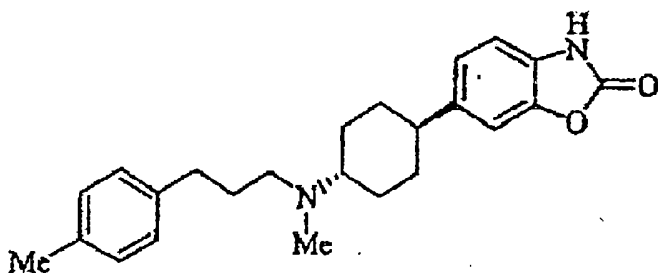


6-{trans-4-[2-(4-Fluórfenylsulfanyletyl) etylamino]cyklohexyl}-3H-benzoxazol-2-ón (197 mg, 0,51 mmol) bol konjugovaný s p-formaldehydom (76 mg, 2,5 mmol), podľa postupu popísaného v PRÍKLADE 17, s tým rozdielom, že bol pridaný CH_2Cl_2 (5 ml). Tvorba soli HCl poskytla 6-{trans-4-[2-(4-fluórfenylsulfanyletyl) metylamino]cyklohexyl}-3H-benzoxazol-2-ón (159 mg, 69%), ako pevnú bielu látku: bod topenia 213-217°C; IR (KBr): 2942, 1770, 1992 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, DMSO

d_6): δ 11,49 (s, 1H), 10,64 (široký singlet, 1H), 7,56-7,51 (m, 2H), 7,25-7,21 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 7,00 (široký singlet, 2H), 3,50-3,31 (m, 3H), 3,31-3,15 (m, 2H), 2,72 (d, $J = 5$ Hz, 3H), 2,54-2,50 (m, 1H), 2,14-2,02 (m, 2H), 1,90-1,85 (m, 2H), 1,68-1,49 (m, 4H); CI-MS (metán) (m/z): 401 $[M + H]^+$; HPLC: Spôsob A, 5,95 minút (98,1%); Anal. Počítané pre $C_{22}H_{25}FN_2O_2S \cdot HCl$: C, 60,47; H, 6,00; N, 6,41, Nájdené: C, 60,17; H, 6,00; N, 7,34.

PRÍKLAD 21

6-{*trans*-4-[Metyl-3-(*p*-Tolylpropyl)amino]cyklohexyl}-3H-benzoxazol-2-ón

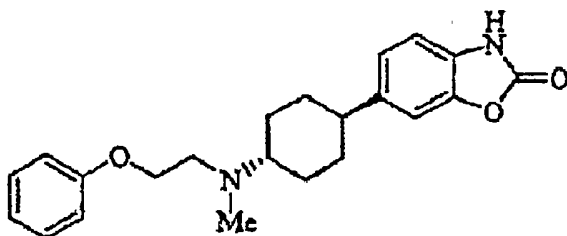


6-[*trans*-4-(3-*p*-Tolylpropylamino)cyklohexyl]-3H-benzoxazol-2-ón (300 mg, 0,82 mmol) bol spojený s *p*-formaldehydom (120 mg, 4,1 mmol) podľa postupu popísaného v PRÍKLADE 17 s tým rozdielom, že bol pridaný CH_2Cl_2 (8 ml). Tiež boli pridané ďalšie $NaBH(OAc)_3$ a *p*-formaldehyd v takých intervaloch, aby bola reakcia dokončená. Tvorbou HCl soli poskytl 6-{*trans*-4-[metyl-3-(*p*-tolylpropyl)amino]cyklohexyl}-3H-benzoxazol-2-ón (224 mg, 66%), ako pevnú bielu látku: bod topenia 213-225°C; IR (KBr): 2944, 1771, 1498, 1451 cm^{-1} ; 1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$): δ 11,48 (s, 1H), 9,85 (široký singlet, 1H), 7,16-7,10 (m, 5H), 7,00 (široký singlet, 2H), 3,32-3,26 (m, 1H), 3,19-3,11 (m, 1H), 3,04-2,97 (m, 1H), 2,70 (d, $J = 4$ Hz, 3H), 2,65-2,50 (m, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,12-2,02 (m, 2H), 2,02-1,94 (m, 2H), 1,94-1,88 (m, 2H), 1,68-1,50 (m, 4H); CI-MS (metán) (m/z): 379

$[M + H]^+$; počítané pre $C_{24}H_{30}N_2O_2$, 379,2385; nájdené, 379,2397; HPLC: Spôsob A, 6,45 minút (99,4%); Spôsob B, 15,17 minút (>99%); Anal. počítané pre $C_{24}H_{30}N_2O_2 \cdot HCl \cdot 0,5 H_2O$: C, 67,99; H, 7,61; N, 6,61, Nájdené: C, 67,96; H, 7,57; N, 6,84.

PRÍKLAD 22

6- {trans-4-[Metyl(2-Fenoxyetyl)amino]cyklohexyl}-3H-benzoxazol-2-ón

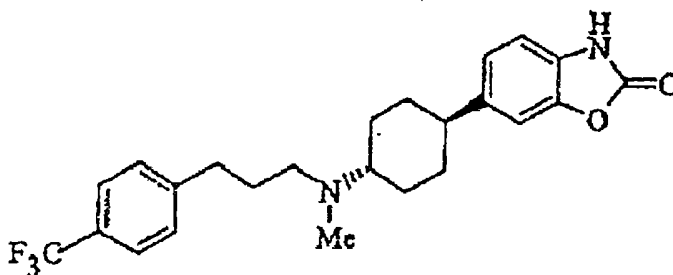


6-trans-[4-(2-Fenoxyetyl)amino]cyklohexyl]-3H-benzoxazol-2-ón (250 mg, 0,71 mmol) bol spojený s p-formaldehydom (100 mg, 3,5 mmol) podľa postupu popísaného v PRÍKLADU 17, s tým rozdielom, že bol pridaný CH_2Cl_2 (10 ml). Bol tiež ďalej pridaný $NaBH(OAc)_3$ a $NaBH_4$ v takých intervaloch, aby bola reakcia dokončená. Tvorba HCl soli poskytla 6-{trans-4-[metyl(2 fenoxyetyl)amino] cyklohexyl}-3H-benzoxazol-2-ón (219 mg, 77%j, ako bielu pevnú látku: bod topenia 277-285°C; IR (KBr): 2939,1769,1496 cm^{-1} ;

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 11,48 (s, 1H), 10,00 (široký singlet, 1H), 7,37-7,32 (m, 2H), 7,17 (s, 1H), 7,03-6,99 (m, 5H), 4,43-4,38 (m, 2H), 3,69-3,61 (m, 1H), 3,50-3,37 (m, 2H), 2,84 (d, $J = 4$ Hz, 3H), 2,61-2,52 (m, 1H), 2,22-2,12 (m, 2H), 1,99-1,91 (m, 2H), 1,72-1,50 (m, 4H); CI-MS (metán) (m/z): 367 $[M + H]^+$; počítané pre $C_{22}H_{26}N_2O_3$, 367,2021; nájdené, 367,2018; HPLC: Spôsob A, 5,48 minút (97,2%); Spôsob B, 12,81 minút (98,0%); Anal. Počítané pre $C_{22}H_{26}N_2O_3 \cdot HCl \cdot 0,1 NH_4Cl$: 64,72; H, 6,76; N, 7,20, Nalezené: C, 64,52; H, 6,86; N, 7,34.

PRÍKLAD 23

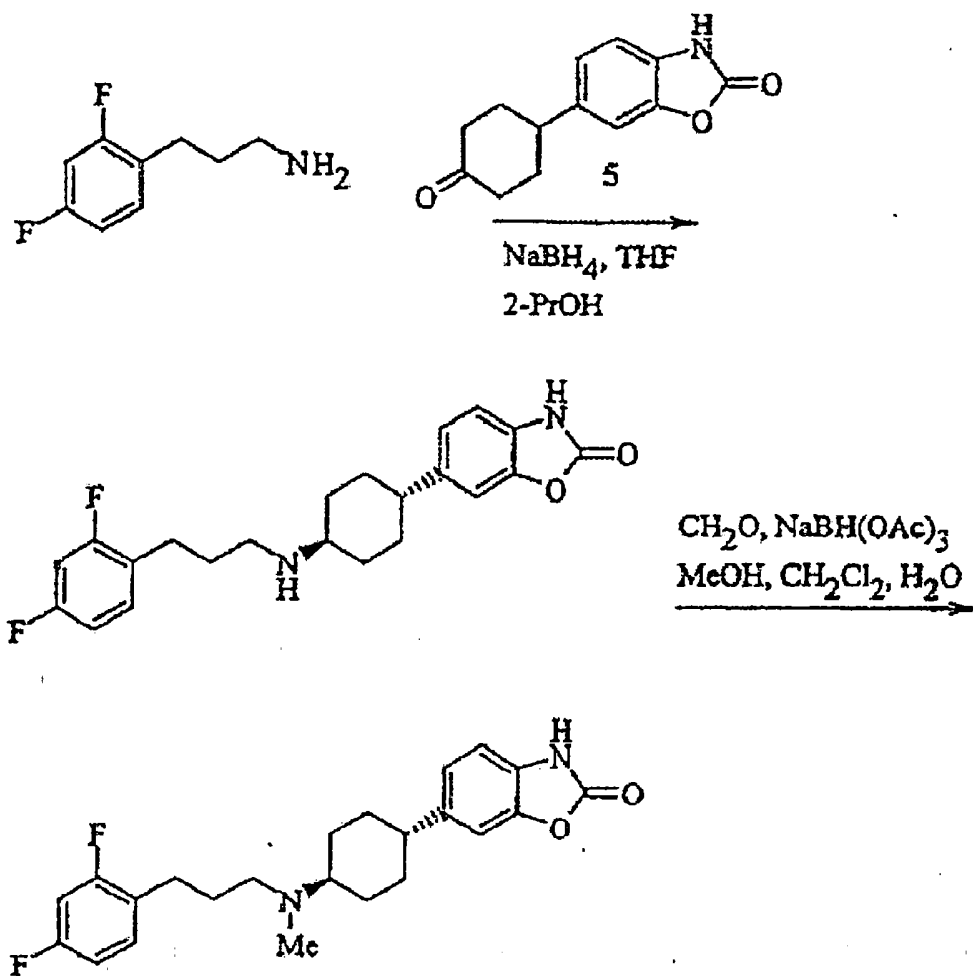
6-{*trans* -4-[Metyl-3-(4-Trifluórmetylfenyl) propylamino] cyklohexyl}-3H-benzoxazol-2-ón



6-{*trans* -4-[3-(4-Trifluórmetylfenyl)propylamino] cyklohexyl}-3H-benzoxazol-2-ón (200 mg, 0,48 mmol) bol spojený s p-formaldehydom (72 mg, 2,4 mmol) podľa postupu popísaného v PRÍKLADE 17, s tým rozdielom, že bol pridaný CH_2Cl_2 (5 ml). Tiež bol pridaný ďalší $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ v takých intervaloch, aby bolo dosiahnuté dokončenie reakcie. Tvorba soli HCl poskytla 6-{*trans* -4-(metyl-3-(4-trifluórmetylfenyl)propylamino]cyklohexyl}-3H-benzoxazol-2-ón (175 mg, 77%), ako pevnú bielu látku: bod topenia $227\text{--}234^\circ\text{C}$; IR (KBr): $2945, 1771, 1497\text{ cm}^{-1}$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 11,48 (s, 1H), 10,00 (široký singlet, 1H), 7,68 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 2H), 7,50 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 2H), 7,16 (s, 1H), 6,99 (s, 2H), 3,33–3,29 (m, 1H), 3,22–3,14 (m, 1H), 3,08–3,00 (m, 1H), 2,81–2,72 (m, 2H), 2,71 (d, $J = 5\text{ Hz}$, 3H), 2,59–2,51 (m, 1H), 2,15–2,05 (m, 4H), 1,94–1,88 (m, 2H), 1,68–1,51 (m, 4H); CI-MS (metán) (m/z): 433 $[\text{M} + \text{H}]^+$; počítané pre $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$, 433,2103; nalezené, 433,2105; HPLC: Spôsob C, 14,09 minút (95,8%); Spôsob D, 15,99 minút (97,3%); Anal. Počítané pre $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 59,20; H, 6,21; N, 5,75, Nalezené: C, 59,22; H, 6,22; N, 5,55.

PRÍKLAD 24

- (a) 6-{*trans* 4-[3-(2,4-Difluórfenyl)propylamino]cyklohexyl} 3H-benzoxazol-2-ón
- (b) 6-{*trans* 4-([3-(2,4-Difluórfenyl)propyl]metylamino)cyklohexyl}-3H-benzoxazol-2-ón



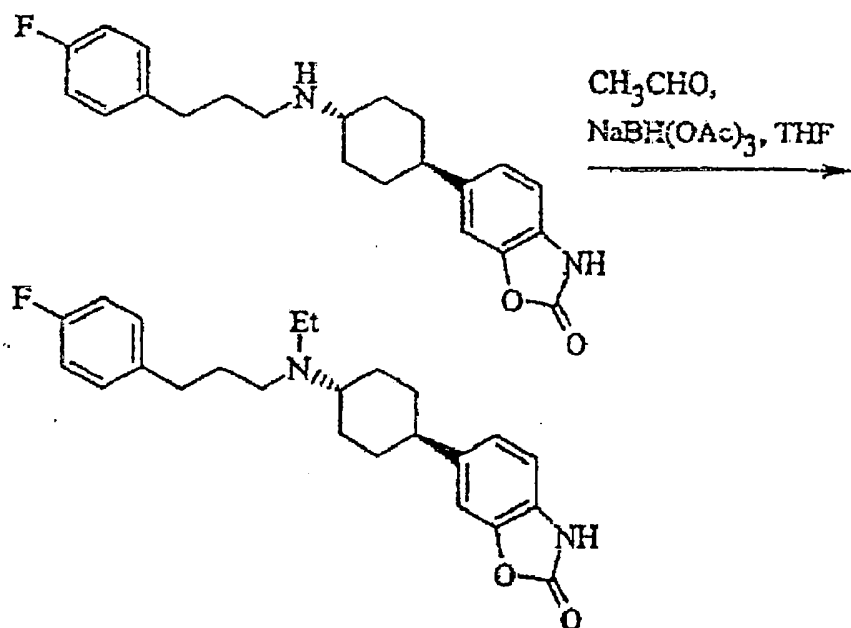
Spojenie ketónu 5 a 3-(2,4-difluórfenyl)-1-propylamínu, používajúci spôsob daný v PRÍKLADE 1, poskytlo (a) 6-{*trans* 4-[3-(2,4-difluórfenyl)-propylamino]-cyklohexyl}-3H-benzoxazol-2-ón a (0,75 g, 37%), izolovaný ako soľ HCl: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 11,49 (s, 1H), 8,84 (široký singlet, 2H), 7,40 (ddd, $J = 9,9, 7$ Hz, 1H), 7,22-7,18 (m, 2H), 7,05 (ddd, $J = 8, 8,2$ Hz, 1H), 7,01 (dd, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,99 (d, $J = 8$ Hz,

1H), 3,11-3,02 (m, 1H), 2,98-2,92 (m, 2H), 2,70 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 2,56-2,49 (m, 1H), 2,18-2,11 (m, 2H), 1,96-1,86 (m, 4H), 1,51 (m, 4H), a

(b) 6-{trans -4-[3-(2,4-Difluórfenyl)propylamino]cyklohexyl}3H-benzoxazol-2-ón a (435 mg, 1,0 mmol) bol spojený s p-formaldehydrom (150 mg, 5,1 mmol) podľa postupu popísaného v PRÍKLAD 17, okrem toho, že bol pridaný CH_2Cl_2 (15 ml). Bol pridaný tiež ďalší $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ v intervaloch nutných pre dokončenie reakcie. Tvorba soli HCl poskytla (b) 6-(trans-4{[3-(2,4-difluórfenyl)propyl]metylamo}cyklohexyl)-3H-benzoxazol-2-ón (314 mg, 72%), ako pevnú bielu látku: bod topenia 269-272°C; IR (KBr): 2947, 1768 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 11,50 (s, 1H), 10,37 (široký singlet, 1H), 7,41 (ddd, $J = 8, 8,7$ Hz, 1H), 7,22-7,16 (m, 2H), 7,07-7,04 (m, 1H), 7,00 (s, 2H), 3,32-3,28 (m, 1H), 3,20-3,12 (m, 1H), 3,08-2,99 (m, 1H), 2,72-2,61 (m, 5H), 2,59-2,50 (m, 1H), 2,15-2,07 (m, 2H), 2,04-1,96 (m, 2H), 1,90-1,89 (m, 2H), 1,67-1,51 (m, 4H); ESI-MS (m/z): 401 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC: Spôsob A, 5,96 minút (>99%); Anal. počítané pre $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$: C, 63,23; H, 6,23; N, 6,41, Nalezené: C, 63,03; H, 6,16; N, 6,25.

PRÍKLAD 25

6-(trans-4-(Etyl-[3-(4-fluórfenyl)propyl]amino)cyklohexyl)3H-benzoxazol-2-ón

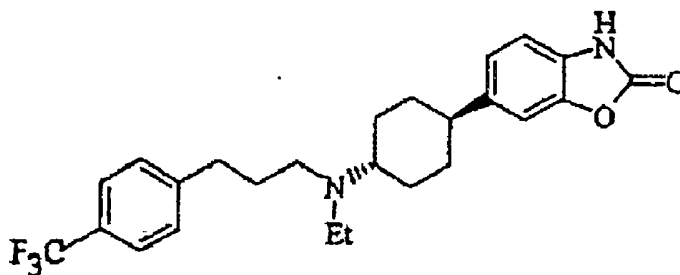


K miešanému roztoku 6-{trans-4-[3-(4-fluórfenyl)propylamino]-cyklohexyl}-3H-benzoxazol-2-ónu (1,0 g, 2,7 mmol) v THF (60 ml) bol pridaný acetaldehyd (240 mg, 5,4 mmol) a 3Å molekulárne sito. Po miešaní reakčnej zmesi po dobu 5 až 10 minút, bol pridaný $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0,81 mg, 3,8 mmol) a miešanie pokračovalo 0,5 hodiny. Reakčná zmes bola koncentrovaná za zníženého tlaku a zvyšok bol rozpustený v MeOH. Roztok bol upravený na pH = 10 pomocou 2N NaOH, sfiltrovaný cez Celite a koncentrovaný za zníženého tlaku. Purifikácia bleskovou chromatografiou (oxid kremičitý, 89:10:1 CH_2Cl_2 :MeOH: NH_4OH), nasledovaná vytvorením soli HCl poskytla 6-(trans-4-{[etyl[3-(4-fluórfenyl)propyl]amino}-cyklohexyl]-3H-benzoxazol-2-ón (395 mg, 33%), ako pevnú bielu látku: bod topenia 228-231°C; IR (KBr): 2946, 1769, 1509 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 11,47 (s, 1H), 9,65 (široký singlet, 1H), 7,33-7,29 (m, 2H), 7,17-7,12 (m, 3H), 7,00 (s, 2H), 3,39-3,32 (m, 1H), 3,24-3,08 (m, 3H), 3,05-2,98 (m, 1H), 2,68 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 2,60-2,50 (m, 1H), 2,14-2,09 (m, 2H), 2,04-1,98 (m, 2H), 1,93-1,87 (m, 2H), 1,69-1,55 (m, 4H), 1,26 (t, J = 7 Hz, 3H); CI-MS (metán)-(m/z): 397 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC: Spôsob A,

6,37 minút (97,7%); Anal. Počítané pre $C_{24}H_{29}FN_2O_2 \cdot HCl$: C, 66,58; H, 6,98; N, 6,47, Nalezené: C, 66,37; H, 7,08; N, 6,25.

PRÍKLAD 26

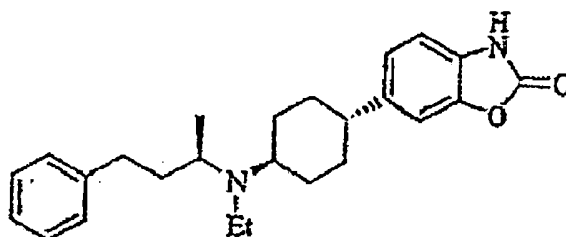
6-(*trans*-4-{[Etyl-(3-(4-fluórfenyl)propyl)amino]cyklohexyl}3H-benzoxazol-2-ón



Spojenie 6-{*trans*-4-[3-(4-trifluórmetylfenyl)propylamino]-cyklohexyl}-3H-benzoxazol-2-ónu (200 mg, 0,48 mmol) a acetaldehydu (42 mg, 0,96 mmol) podľa postupu popísaného v PRÍKLADE 24, nasledovaného tvorbou soli HCl, čo poskytlo 6(*trans*-4-{[etyl-[3-(4-fluórfenyl)-propyl]amino}cyklohexyl}3H-benzoxazol-2-ón (80 mg, 35%), ako sivkastú pevnú látku: bod topenia 248-252°C; IR (KBr): 2946, 1771, 1497, 1951 cm^{-1} ; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 11,49 (s, 1H), 9,81 (široký singlet, 1H), 7,68 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 3,40-3,31 (m, 1H), 3,27-3,09 (m, 3H), 3,09-2,99 (m, 1H), 2,77 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 2,59-2,50 (m, 1H), 2,15-2,00 (m, 4H), 1,92-1,88 (m, 2H), 1,69-1,54 (m, 4H), 1,27 (t, J = 7 Hz, 3H); CI-MS (metán) (m/z): 447 $[M + H]^+$; počítané pre $C_{25}H_{29}F_3N_2O_2$, 447, 2259; nalezené, 447, 2267; HPLC: spôsob, C, 14,40 minút (98,3%); Spôsob D, 16,11 minút (98,5%); Anal. počítané pre $C_{25}H_{29}F_3N_2O_2 \cdot HCl \cdot 0,25 H_2O$: C, 61,60; H, 6,31; N, 5,75, Nalezené: C, 61,59; H, 6,22; N, 5,58.

PRÍKLAD 27

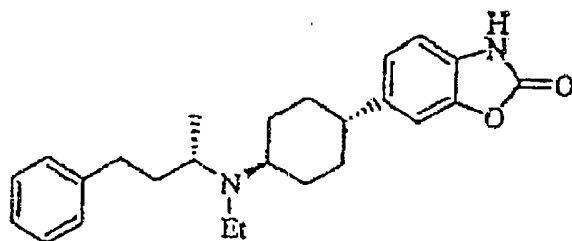
5-(*trans*-4-(Etyl-[(*R*)-1-metyl-3-fenylpropyl]amino)cyklohexyl)-3H-benzoxazol-2-on



Spojenie 6-(*trans*-4-[(*R*)-1-metyl-3-fenylpropylamino]cyklohexyl)-3H-benzoxazol-2-ónu (370 mg, 1,01 mmol) a acetaldehydu (44 mg, 1,01 mmol) podľa postupu popísaného v PRÍKLADE 24, nasledovaného tvorbou soli HCl, poskytlo 6(*trans*-4-{etyl-[(*R*)-1-metyl-3-fenylpropyl]amino}cyklohexyl)-3H-benzoxazol-2-ón (70 mg, 25%), ako svetlo žltú pevnú látku (zmes diastereomérov): bod topenia 139-158°C; IR(KBr): 2941, 1772, 1497, 1451 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 11,52 (s, 2H), 9,11 (s, 2H), 7,35-7,21 (m, 10 H), 7,18 (m, 4H), 7,00 (s, 2H), 3,20 (m, 2H), 2,81 (m, 2H), 2,54 (m, 2H), 2,20-1,51 (m, 28H), 1,44 (d, *J* = 7 Hz, 3H), 1,32 (d, *J* = 7 Hz, 3H), 1,26 (m, 6H); API-MS (metán) (*m/z*): 393 (M + H)⁺; počítané pre C₂₅H₃₂N₂O₂, 393, 2542; nalezené, 393, 2540; HPLC: Spôsob C, 5,77 minút (97,4%), Spôsob D, 11,47 minút a 11,57 minút (98,1 %); Anal. počítané pre C₂₅H₃₂N₂O₂.HCl.0,5 H₂O: C, 68,55; H, 7,82; N, 6,40, Nalezené: C, 68,67; H, 8,03; N, 6,27.

PRÍKLAD 28

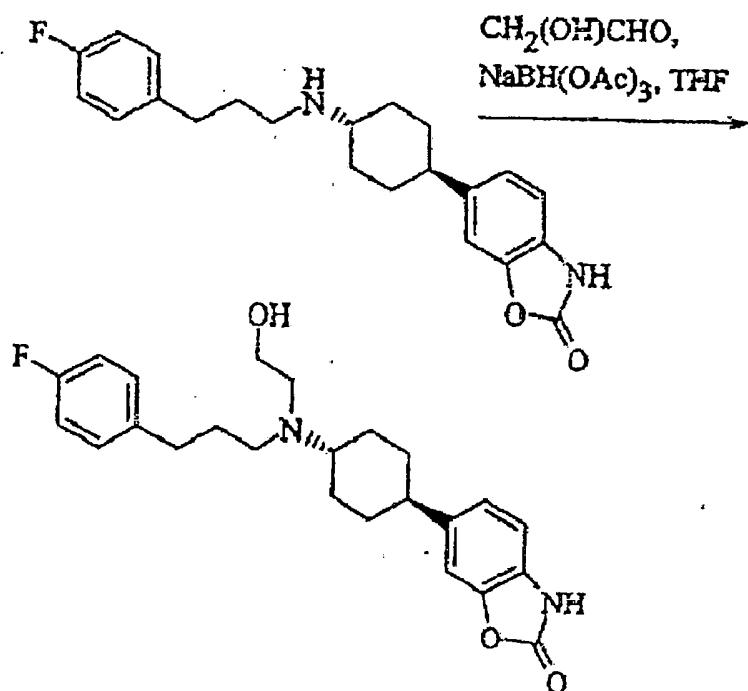
6-(*trans*-4-{Etyl-[(*S*)-1-metyl-3-fenylpropyl]amino}cyklohexyl)-3H-benzoxazol-2-ón



Spojenie 6-{trans-4-[(S)-1-ethyl-3-phenylpropylamino]cyclohexyl}-3H-benzoxazol-2-ónu (196 mg, 0,538 mmol) a acetaldehydu (24 mg, 0,538 mmol) podľa postupu popísaného v PRÍKLADE 24, nasledované tvorbou soli HCl poskytlo 6-(trans-4-{etyl-[(S)-1-metyl-3-fenylpropyl-amino]cyclohexyl}-3H-benzoxazol-2-ón (110 mg, 50%), ako svetlo žltú látku (Zmes diastereomérov): bod topenia 221-246°C; IR (KBr): 3424, 2929, 1771, 1495 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 11,52 (s, 2H), 9,11 (s, 2H), 7,35-7,21 (m, 10H), 7,18 (m, 4H), 7,00 (s, 2H), 3,20 (m, 2H), 2,81 (m, 2H), 2,54 (m, 2H), 2,20-1,51 (m, 28H), 1,44 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 1,32 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 1,26 (m, 6H); API-MS (metán) (m/z): 393 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC: Spôsob C, 5,88 minút (97,4%), Spôsob D, 11,32 minút (>99%); Anal. počítané pre $\text{C}_{25} \text{H}_{32} \text{N}_2 \text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 67,17; H, 7,89; N, 6,27, Nalezené: C, 67,18; H, 7,69; N, 5,98.

PRÍKLAD 29

6-{trans-4-[[3-(4-Fluórfenyl)propyl]-(2-hydroxyetyl) amino]cyclohexyl}-3H-benzoxazol-2-ón

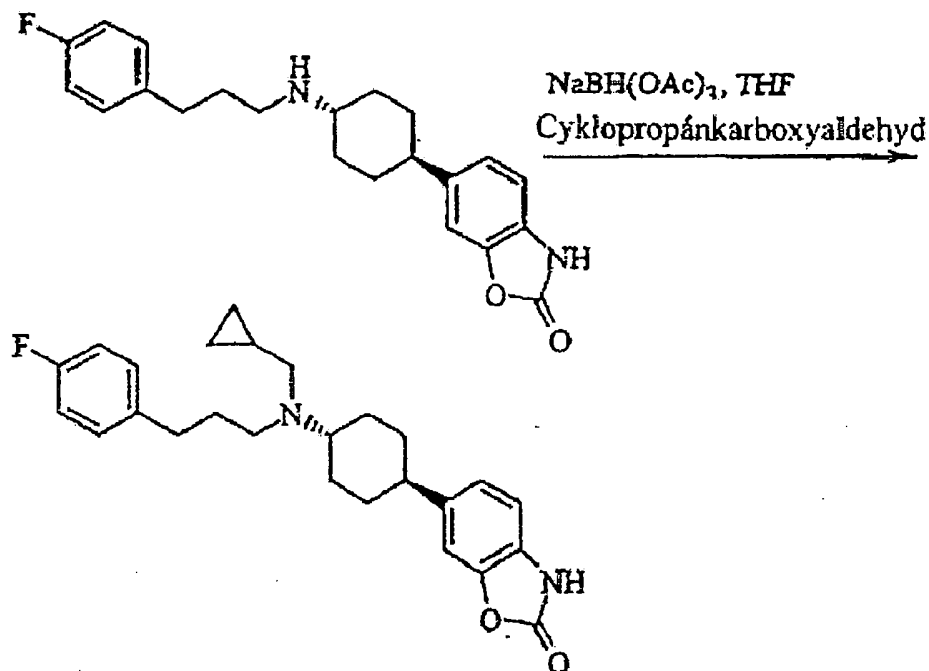


K miešanému roztoku 6-{*trans*-4-[3-(4-fluórfenyl)propylamino]-cyklohexyl}-3H-benzoxazol-2-ónu (0,5 g, 1,2 mmol) v THF (25 ml) a CH_2Cl_2 (5 ml) bol pridaný Et_3N (0,17 ml, 1,2 mmol), glykoaldehyd (110 mg, 1,8 mmol) a 3Å molekulárne sito. Po miešaní reakčnej zmesi po dobu 5 až 10 minút, bol pridaný $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ miešania pokračovalo 0,5 hodiny. Reakčná zmes bola koncentrovaná za zníženého tlaku, zvyšok bol rozpustený v MeOH. Roztok bol upravený na pH = 11 pomocou 2N NaOH, sfiltrovaný cez Celite a koncentrovaný za zníženého tlaku. Purifikácia bleskovou chromatografiou (oxid kremičitý, 90:9,5:0,5 CH_2Cl_2 :MeOH: NH_4OH) a (oxid kremičitý, 90:10 CH_2Cl_2 :MeOH) poskytla izolovanú voľnú bázu (120 mg, 24%). Tvorba soli HCl poskytla látku 6-{*trans*-4-[(3-(4-fluórfenyl)propyl)-(2-hydroxyetyl)amino]cyklohexyl}-3H-benzoxazol-2-ón ako pevnú bielu látku: bod topenia 259-262°C; IR (KBr): 3314, 2949, 1765, 1509 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11,50 (s, 1H), 9,40 (široký singlet, 1H), 7,32-7,28 (m, 2H), 7,18-7,12 (m, 3H), 7,00 (s, 2H), 5,34-5,31 (m, 1H), 3,76-3,74 (m, 2H), 3,49-3,39 (m, 1H), 3,21-3,08 (m, 3H), 2,65 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 2,60-2,49 (m, 2H), 2,18-1,99 (m, 4H), 1,98-1,86 (m, 2H), 1,71-

1,52 (m, 4H); API-MS (metán) (m/z): 413 $[M + H]^+$; počítané pre $C_{24}H_{29}FN_2O_3$, 413, 2240; nalezene, 413, 2239; HPLC: Spôsob A, 5,47 minút (98,9%); Spôsob B, 11,11 minút (98,5%); Anal. počítané pre $C_{24}H_{29}FN_2O_3 \cdot HCl \cdot 0,5 H_2O$: C, 62,94; H, 6,82; N, 6,12, Nalezene: C, 63,10; H, 6,67; N, 6,06.

PRÍKLAD 30

6-(trans-4-{Cyklopropylmetyl-[3-(4-fluórfenyl)propyl]amino} cyklohexyl)-3H-benzoxazol-2-ón

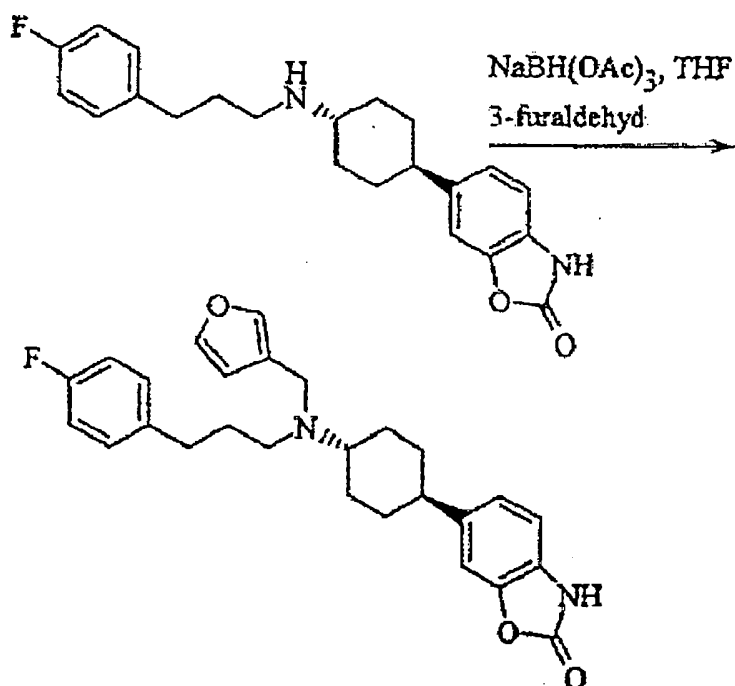


Voľná báza 6-{trans-4-[3-(4-fluórfenyl)propylamino] cyklohexyl}-3H-benzoxazol-2-ónu (400 mg, 0,99 mmol) bola pripravená pridaním 1N NaOH (0,99 ml, 0,99 mmol) k 6-{trans-4[3-(4-fluórfenyl)propylamino]-cyklohexyl}-3H-benzoxazol-2-ón hydrochloridu v THF (25 ml) a MeOH (10 ml), bol pridaný cyklopropánkarboxyaldehyd (70 mg, 0,99 mmol) a následne $NaBH(OAc)_3$ (300 mg, 1,4 mmol). Ďalší $NaBH(OAc)_3$ a cyklopropánkarboxyaldehyd boli pridané v intervaloch, počas 28

hodín, tak aby bolo dosiahnuté dokončenie reakcie. Roztok bol upravený na pH = 11 pevným NaOH a potom koncentrovaný za zníženého tlaku. Purifikácia bleskovou chromatografiou (oxid kremičitý, 90:9,5:0,5 CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH) nasledovaná vytvorením HCl soli poskytla 6-(trans-{cyklopropylmetyl-[3-(4-fluórfenyl)propyl]amino}-cyklohexyl)-3H-benzoxazol-2-ón (347 mg, 76%), ako pevnú bielu látku: bod topenia 221-225°C; IR (KBr): 2937, 1764, 1510 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 11,50 (s, 1H), 9,78 (široký singlet, 1H), 7,33-7,29 (m, 2H), 7,18-7,12 (m, 3H), 7,02 (s, 2H), 3,50-3,42 (m, 1H), 3,24-2,97 (m, 9H), 2,72-2,61 (m, 2H), 2,59-2,55 (m, 1H), 2,18-2,01 (m, 4H), 1,94-1,88 (m, 2H), 1,69-1,53 (m, 4H), 1,18-1,09 (m, 1H), 0,68-0,59 (m, 2H), 0,46-0,36 (m, 2H); ESI-MS (M/z): 423 (M + H)⁺; HPLC: Spôsob A, 6,22 minút (98,5%); Anal. počítané pre C₂₆H₃₁N₂O₂.HCl: C, 68,04; H, 7,03; N, 6,10, Nalezené: C, 67,65; H, 7,07; N, 5,95.

PRÍKLAD 31

6-(trans-4-{[3-(4-Fluórfenyl)propyl]furán-3-ylmetylamino}cyklohexyl)-3H-benzoxazol-2-ón

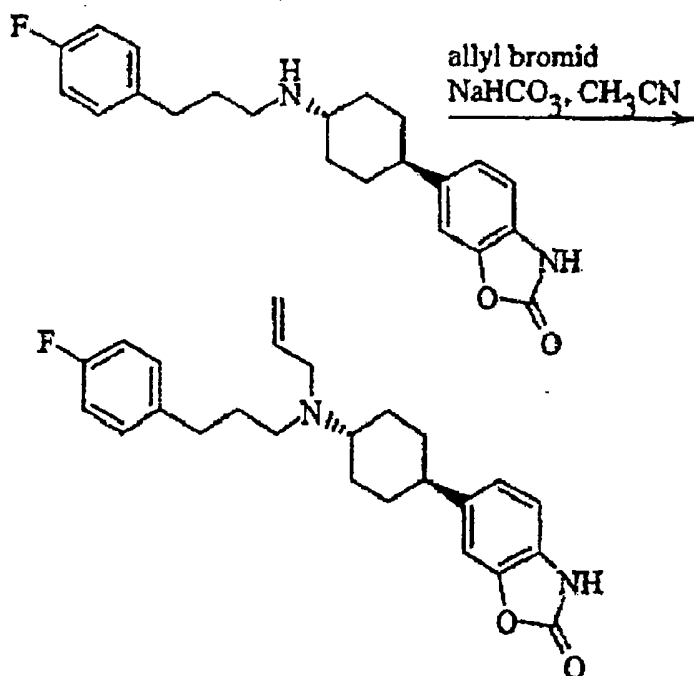


Voľná báza 6-{*trans*-4-[3-(4-fluórfenyl)propylamino]cyklohexyl}-3H-benzoxazol-2-ónu bola pripravená pridaním K_2CO_3 (170 mg, 1,2 mmol) k hydrochloridu 6-{*trans*-4-[3-(4-fluórfenyl)propylamino]cyklohexyl}-3H-benzoxazol-2-ónu (500 mg, 1,2 mmol) v THF (50 ml). K tejto suspenzii bol pridaný 3-furaldehyd (470 mg, 4,9 mmol) a po 10 minútach bol pridaný $NaBH(OAc)_3$ (520 mg, 2,4 mmol). Po miešaní reakčnej zmesi 3 hodiny, bol pridaný $NaBH(OAc)_3$ (520 mg, 2,4 mmol) a miešanie pokračovalo po ďalšie 14,5 hodiny. Roztok bol zriedený pomocou MeOH a upravený na pH = 13 pomocou pevného NaOH. Roztok bol potom koncentrovaný za zníženého tlaku. Purifikácia bleskovou chromatografiou (oxid kremičitý, 90:9,5:0,5 CH_2Cl_2 :MeOH: NH_4OH), nasledovaná vytvorením soli HCl, poskytla 6-(*trans*-4-{[3-(4-fluórfenyl)-propylfuran-3-ylmetylamo]cyklohexyl}-3H-benzoxazol-2-ón (272 mg, 46%) ako sivkastú pevnú látku: bod topenia 225-227°C; IR (KBr): 2929, 1773, 1510 cm^{-1} ; 1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$): δ 1 1,49 (s, 1H), 9,99 (široký singlet, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,27-7,24 (m, 2H), 7,18 (s, 1H), 7,14-7,10 (m, 2H), 7,02-6,98 (m, 2H), 6,75 (s, 1H), 4,30-4,18 (m, 2H), 3,33-3,29 (m, 1H), 3,20-3,12 (m, 1H), 3,01-2,93 (m, 1H), 2,67-2,53 (m, 3H), 2,22-2,15 (m, 2H), 2,07-1,88 (m, 4H),

1,78-1,66 (m, 2H), 1,62-1,49 (m, 2H); ESI-MS (m/z): 449 $[M + H]^+$; HPLC: Spôsob A, 6,27 minút (99,8%); Anal. Počítané pre $C_{27}H_{29}FN_2O_3 \cdot HCl$: C, 66,87; H, 6,23; N, 5,78, Nalezené: C, 66,54; H, 6,27; N, 5,48.

PRÍKLAD 32

6-(trans-4-{Allyl-[3-(4-fluórfenyl)propyl]amino}cyklohexyl)3H-benzoxazol-2-ón

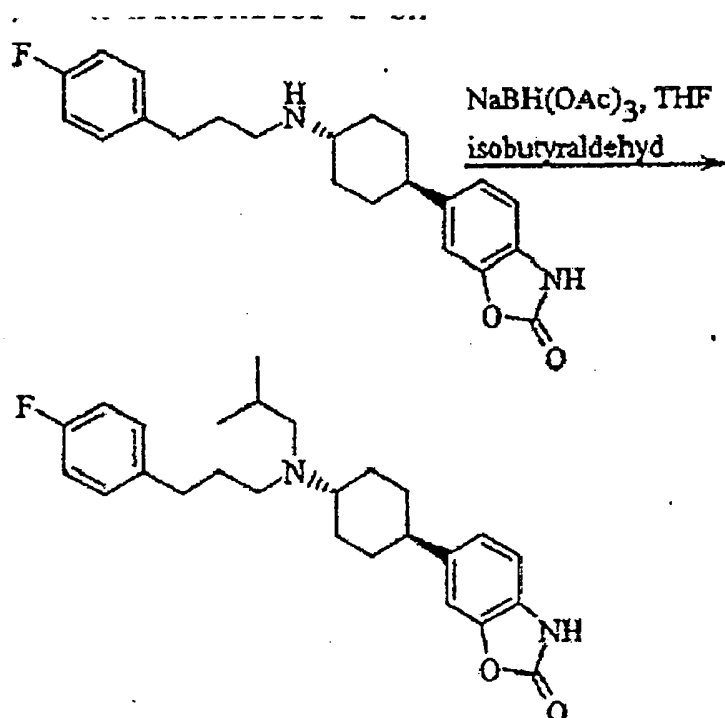


K miešanej suspenzii 6-{trans-4-[3-(4-fluórfenyl)propylamino]-cyklohexyl)-3H-benzoxazol-2-onu (400 mg, 0,99 mmol) v THF (40 ml) a DMF (3 ml) bol pridaný NaHCO₃ (180 mg, 2,2 mmol) a allylbromid (130 mg, 1,1 mmol). Po ponechaní pod refluxom cez noc, bol pridaný ďalší DMF (1,5 ml), allylbromid (30 mg, 29 mmol) a NaHCO₃ (21 mg, 0,25 mmol). Reakčná zmes bola refluxovaná 12 hodín potom ochladená na laboratórnu teplotu. Materiál bol zriedený vodou a extrahovaný pomocou EtOAc (3X). Zmiešané organické látky boli premyté vodou, nasýteným roztokom NaCl (3X), vysušené (Na₂SO₄), sfiltrované a koncentrované za zníženého tlaku. Purifikácia bleskovou chromatografiou (oxid kremičitý, 90:10 CH₂Cl₂:MeOH),

nasledovaná vytvorením HCl soli, poskytla 6-(trans-{allyl-[3-(4-fluórfenyl)propyl]-amino}cyklohexyl)-3H-benzoxazol-2-ón (138 mg, 31%), ako pevnú bielu látku: bod topenia 224-230°C; IR (KBr): 2943, 1770, 1510 cm^{-1} ; ^1H NMR(500 MHz, DMSO- d_6): δ 11,51 (s, 1H), 10,38 (široký singlet, 1H), 7,31-7,28 (m, 2H), 7,17-7,11 (m, 3H), 7,00 (s, 2H), 6,11-6,04 (m, 1H), 5,55 (d, J = 17 Hz, 1H), 5,45 (d, J = 10 Hz, 1H), 3,87-3,71 (m, 2H), 3,38-3,31 (m, 1H), 3,19-3,13 (m, 1H), 3,05-2,92 (m, 1H), 2,70-2,51 (m, 3H), 2,18-2,12 (m, 2H), 2,07-1,99 (m, 2H), 1,92-1,87 (m, 2H), 1,72-1,50 (m, 4H); (ESI-MS (m/z): 409 ($M + H$) $^+$; HPLC: Spôsob B, 11,34 minút (98,1%); Anal. vypočítané pre $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{FN}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$: C, 67,48; H, 6,80; N, 6,30, Nalezené: C, 67,29; H, 6,93; N, 6,07.

PRÍKLAD 33

6-(trans-4-{[3-(4-Fluórfenyl)propyl]izobutylamino}cyklohexyl)-3 H-benzoxazol-2-ón

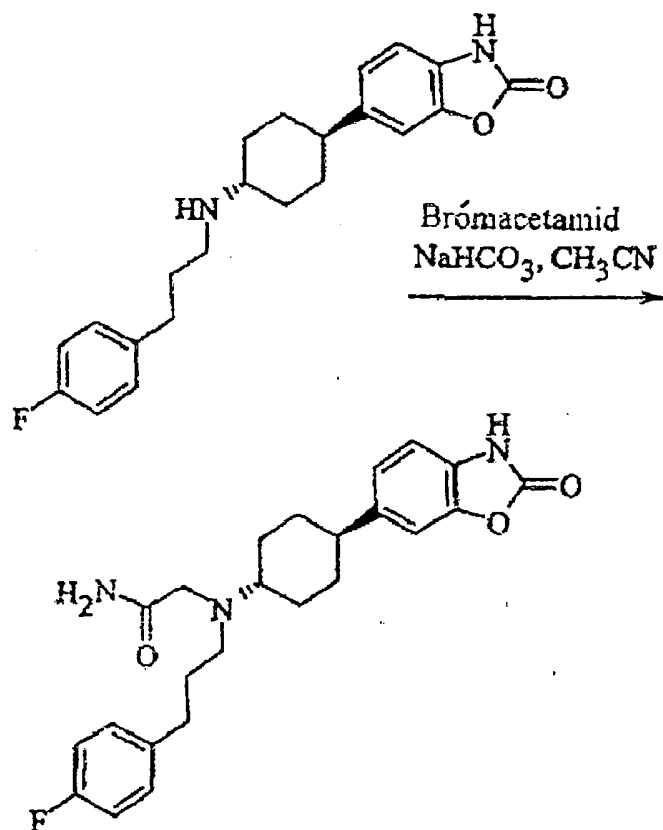


Voľná báza 6-{trans-4-[3-(4-fluórfenyl)-propylamino]cyklohexyl}-3H-benzoxazol-2-ón bola pripravená pridaním K_2CO_3

(140 mg, 1,0 mmol) k hydrochloridu 6-{trans-4-[3-(4-fluórfenyl)propylamino]-cyklohexyl}-3H-benzoxazol-2-ónu (400 mg, 1,0 mmol) v THF (40 ml). Roztok bol zohriatý, aby bola voľná báza rozpustená a potom bol ochladený na laboratórnu teplotu. Bol pridaný izobutyraldehyd (280 mg, 9,0 mmol) a nasledovne NaBH(OAc)₃ (420 mg, 2,0 mmol) po 10 minút. Reakčná zmes bola miešaná po dobu 2,5 dňa a potom koncentrovaná za zníženého tlaku. Roztok bol zriedený pomocou MeOH a upravený na pH = 10 pevným NaOH. Roztok bol potom koncentrovaný za zníženého tlaku. Purifikácia bleskovou chromatografiou (oxid kremičitý, 95:4,75:0,25 CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH), nasledovaná vytvorením soli HCl, poskytla 6-(trans-4-([3-(4-fluórfenyl)propyl]izobutylamino)cyklohexyl)-3H-benzoxazol-2-ón (327 mg, 96%), ako pevnú bielu látku: bod topenia 199-201°C; IR (KBr): 2941, 1769,, 1510 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 11,51 (s, 1H), 9,16 (široký singlet, 1H), 7,32-7,29 (m, 2H), 7,17-7,12 (m, 3H), 6,99 (s, 2H), 3,38-3,33 (m, 1H), 3,13-3,03 (m, 3H), 2,86-2,80 (m, 1H), 2,66-2,62 (m, 2H), 2,58-2,51 (m, 1H), 2,13-1,97 (m, 5H), 1,92-1,87 (m, 2H), 1,74-1,56 (m, 4H), 1,02-0,98 (m, 6H); ESI-MS (m/z): 425 [M + H]⁺; HPLC: Spôsob A, 6,38 minút (98,7%); Anal. počítané pre C₂₆H₃₃N₂O₂.HCl: C, 67,74; H, 7,43; N, 6,08, Nalezené: C, 67,65; H, 7,29; N, 5,93.

PRÍKLAD 34

2-([3-(4-Fluórfenyl)propyl]-[4-(2-oxo-2,3-dihydrobenzoxazol-6-yl)-cyklohexyl]amino}acetamid

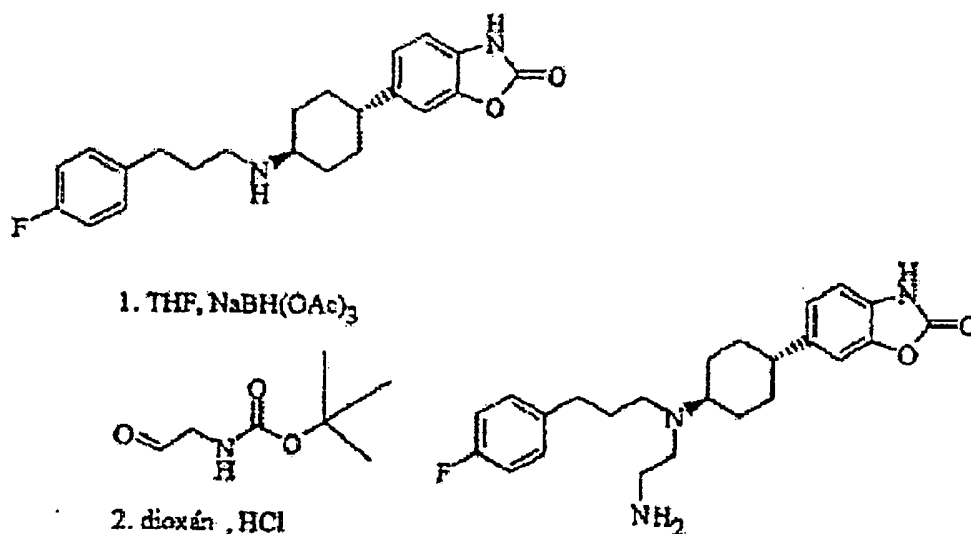


K miešanej suspenzii 6-{*trans*-4-[3-(4-fluórfenyl)propylaminocyklohexyl]}-3H-benzoxazol-2-ónu (110 mg, 0,81 mmol) v DMF (15 ml) bol pridaný NaHCO₃ (140 mg, 1,6 mmol) a brómacetamid (300 mg, 0,74 mmol). Po 16 hodinách bola reakčná zmes zohrievaná na 50°C. Po 4 hodinách, bol pridaný ďalší bromid (150 mg, 0,37 mmol) a NaHCO₃ (31 mg, 0,37 mmol) a teplota bola zvýšená na 75°C. Po 4 hodinách bola reakčná zmes ochladená na laboratórnu teplotu, zriedená vodou a extrahovaná pomocou EtOAc. Zmiešané organické látky boli premyté vodou, saturované NaCl, vysušené (Na₂SO₄), filtrované a koncentrované za zníženého tlaku. Purifikácia bleskovou chromatografiou (oxid kremičitý, 95:4,75:0,25 CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH) nasledovaná premenou na soľ HCl poskytla zlúčeninu 2-[[3-(4-fluórfenyl)propyl]-[4-(2-oxo-2,3-dihydrobenzoxazol-6-yl)cyclohexyl]amino]acetamid (60 mg, 17 %), ako pevnú bielu látku: bod topenia 266-270°C; IR (KBr): 3331, 3149, 2943, 1762, 1691 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 11,47 (s, 1H),

9,08 (široký singlet, 1H), 7,96 (široký singlet, 1H), 7,73 (široký singlet, 1H), 7,29-7,25 (m, 2H), 7,17-7,01 (m, 3H), 6,99 (s, 2H), 4,05-4,02 (m, 1H), 3,81-3,78 (m, 1H), 3,47-3,38 (m, 1H), 3,22-3,12 (m, 3H), 2,63 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 2,57-2,52 (m, 1H), 2,14-1,87 (m, 6H), 1,71-1,49 (m, 4H); ESI-MS (m/z): 426 $[M + H]^+$; HPLC: Spôsob A, 5,44 minút (98,0%); HPLC: Spôsob E, 6,50 minút (>99%); Anal. počítané pre $C_{24}H_{28}FN_3O_3 \cdot HCl$: C, 61,80; H, 6,37; N, 9,01, Nalezené: C, 61,78; H, 6,27; N, 8,80.

PRÍKLAD 35

6-(*trans*-4-((2-Aminoethyl)-[3-(4-fluórfenyl)propyl]amino)cyklohexyl)-3H-benzoxazol-2-ón

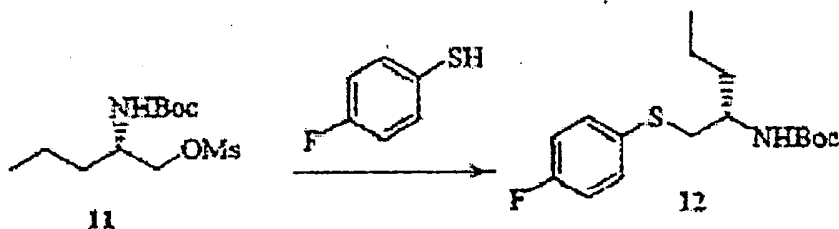


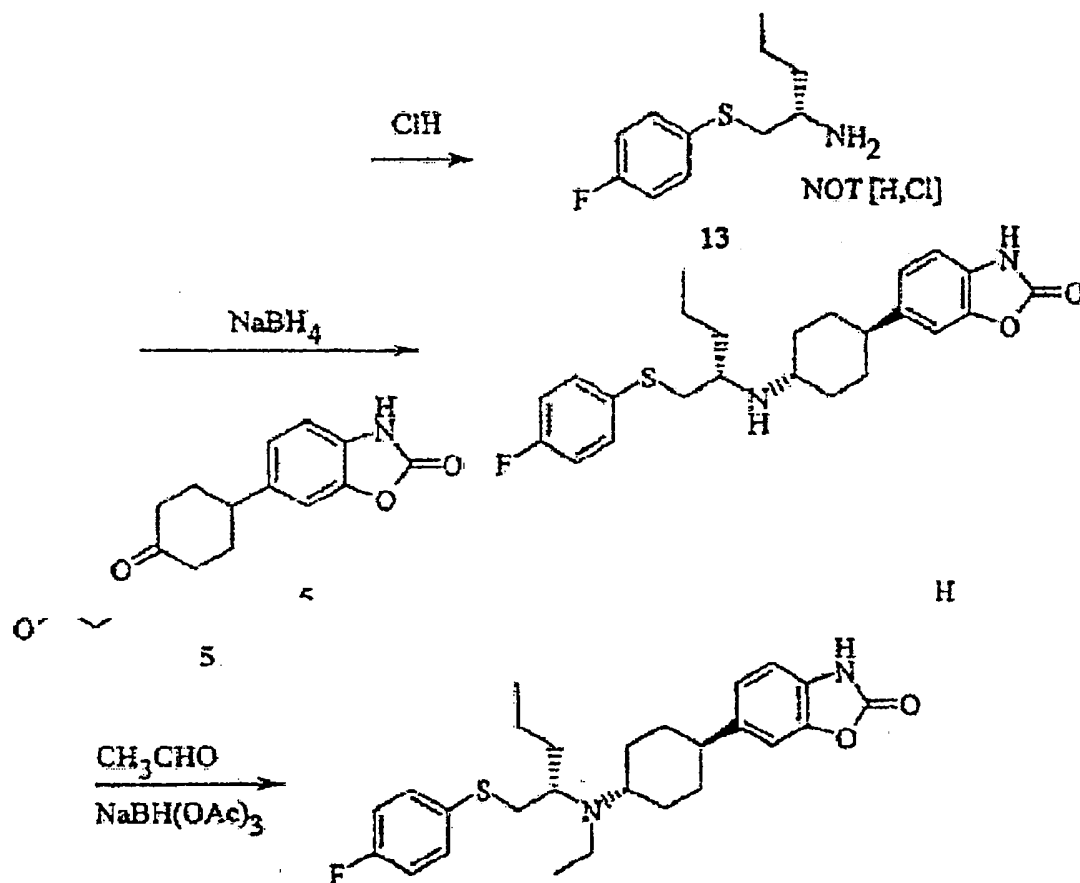
K miešanému roztoku 6-{*trans*-4-[3-(4-fluórfenyl)propylamino]-cyklohexyl}-3H-benzoxazol-2-ónu (soľ HCl) (0,5 g, 1,2 mmol) v THF (25 ml) bol pridaný Et_3N (0,19 ml, 1,4 mmol), *tert*-butyl N-(2-oxoetyl)karbamát (220 mg, 1,9 mmol) a 3Å molekulárne sito. Po miešaní reakčnej zmesi po 10 minút, bol pridaný $NaBH(OAc)_3$ (0,43 g, 0,39 mmol) a miešanie pokračovalo po 5,75 hodiny. Reakčná zmes bola zriedená MeOH, upravená na pH = 8 pomocou 1N NaOH, sfiltrovaná a koncentrovaná za

zniženeho tlaku. Purifikácia bleskovou chromatografiou (oxid kremičitý, 95:5 CH₂Cl₂:MeOH) poskytla 220 mg amínu chráneného Boc. Zvyšok bol rozpustený v dioxáne (12 ml) a bol pridaný roztok 4 M HCl v dioxáne (2 ml). Zmes bola miešaná po 2 hodiny, koncentrovaná za zníženeho tlaku a purifikovaná bleskovou chromatografiou (oxid kremičitý, 89:10:1 CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH). Tvorba HCl soli poskytla 6-(trans-4-((2-aminoetyl)-[3-(4-fluórfenyl)propyl] amino)cyklohexyl-3H-benzoxazol-2-ón (133 mg, 27%), ako pevnú bielu látku: bod topenia 161-169°C; IR (KBr): 2929, 1764, 1656 cm⁻¹; ¹NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 7,24-7,22 (m, 2H), 7,10-7,06 (m, 3H), 6,95-6,90 (m, 2H), 3,50-3,10 (široký singlet, 3H), 2,60-2,41 (m, 10H), 1,83-1,76 (m, 4H), 1,79-1,63 (m, 2H), 1,49-1,31 (m, 4H); ESI-MS (m/z): 412 [M + H]⁺; Anal. vypočítané pre C₂₇H₃₀FN₃O₃: C, 70,05; H, 7,35; N, 10,21. Nalezeno: C, 69,86; H, 7,45; N, 10,07.

PRÍKLAD 36

- (a) (S)-6-[trans-4-[1-(4-Fluórfenylsulfanyl)pentán-2-ylamino]cyklohexyl]benzoxazol-2-ón
- (b) (S)-6-{trans-4-[Etyl(1-(4-fluórfenylsulfanyl)pentán-2yl)amino]-cyklohexyl}-3H-benzoxazol-2-ón





Krok 1: K miešanému roztoku mesylátu 11 (2,23 g, 7,95 mmol) a 4-fluórbenzéntiolu (1,02 g, 7,95 mmol) v THF/2-PrOH (30 ml, 1:1) bol pridaný bórhydrid sodný (0,39 g, 10,34 mmol). Reakčná zmes bola zmiešaná cez noc a potom zriedená pomocou EtCac (100 ml) a premývaná postupne pomocou 20% KOH (3 x 30 ml), vodou (30 ml) a nasýteným NaCl (30 ml). Organická vrstva bola vysušená (Na₂SO₄), filtrovaná a koncentrovaná za zníženého tlaku. Purifikácia bleskovou chromatografiou (oxid kremičitý, 7:1 Hexány/EtOAc) poskytla Boc-chránený amín 12 (1,24 g, 50%), ako pevnú bielu látku: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7,38 (dd, *J* = 7,4 Hz, 2H), 6,98 (t, *J* = 4 Hz, 2H), 4,51 (široký Singlet, 1H), 3,84 (široký singlet, 1H), 3,01 (m, 2H), 1,57 (m, 2H), 1,54 (s, 9H), 1,37 (m, 2H), 0,89 (t, *J* = 4 Hz, 3H).

Krok 2: K miešanému roztoku Boc-amínu 12 (1,24 g, 3,96 mmol) v dioxáne (5 ml) bola pridaná HCl v dioxáne (1,48 ml 4M roztoku, 5,92 mmol). Reakčná zmes bola koncentrovaná za

zníženého tlaku po 1 hodinu za poskytnutia amínu **13** (0,93 g, 94%), ako pevnej bielej látky: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8,65 (široký singlet, 2H), 7,55 (dd, $J = 7,4$ Hz, 2H), 6,99 (t, $J = 4$ Hz, 2H), 3,29–3,13 (m, 3H), 1,84 (m, 2H), 1,38 (m, 2H), 0,88 (t, $J = 4$ Hz, 3H).

Krok 3: K miešanému roztoku amínu **13** (0,93 g, 3,72 mmol) v 2-PrOH (30 ml) bolo pridané 4Å molekulárne sito a ketón **5** (0,88 g, 3,72 mmol). Reakčná zmes bola miešaná po 3 hodiny. Bol pridaný bórhydrid sodný (0,19 g, 5,21 mmol) a zmes bola miešaná cez noc. Reakčná zmes bola filtrovaná a koncentrovaná za zníženého tlaku. Purifikácia bleskovou chromatografiou (oxid kremičitý, 1,5:1 Hexány/EtOAc) poskytla (a) (S)-6-{trans-4-[1(4-fluórfenylsulfanyl)pentán-2-ylamino]cyklohexyl}-3H-benzoxazol-2-ón (282 mg, 17%), ako pevnú bielu látku: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7,40 (m, 2H), 7,01–6,93 (m, 5H), 3,07–2,81 (m, 3H), 2,47 (m, 2H), 1,93–1,71 (m, 4H), 1,57–1,14 (m, 8H), 0,87 (t, $J = 6$ Hz, 3H).

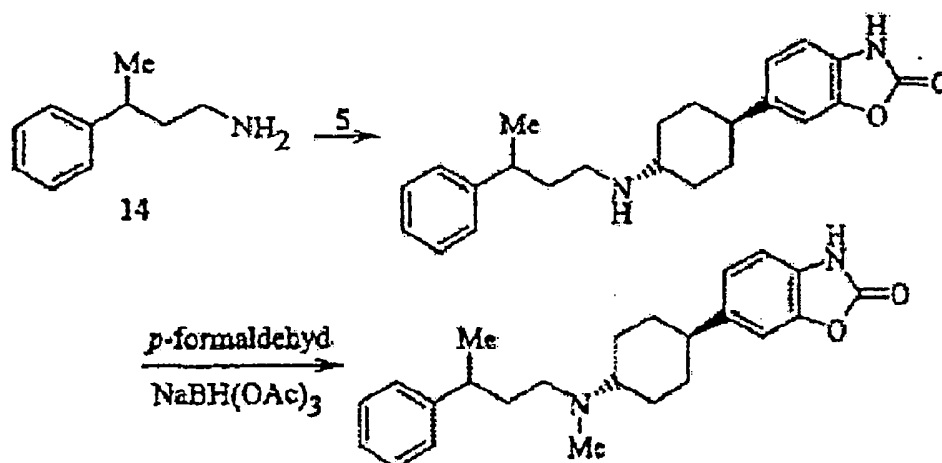
Krok 4: K (a) (S)-6-{trans-4-[1(4-fluórfenylsulfanyl)pentán-2-ylamino]cyklohexyl}-3H-benzoxazol-2-ónu (292 mg, 0,687 mmol) v THF (10 ml) bol pridaný acetaldehyd (30 mg, 0,68 mmol) a 9Å molekulárne sito. Po miešaní po dobu 0,25 hodiny, bol pridaný triacetoxybórhydrid sodný (204 mg, 0,962 mmol). Reakčná zmes bola miešaná po 0,75 hodiny potom koncentrovaná za zníženého tlaku. Hrubý zvyšok bol naviazaný v metanole (10 ml), bol pridávaný pevný NaOH dokiaľ nebolo $\text{pH} > 8$, roztok bol koncentrovaný za zníženého tlaku. Purifikácia bleskovou chromatografiou (oxid kremičitý, 1:1 Hexán:EtOAc) poskytla (b) (S)-6-{trans-4-[etyl(1(4-fluórfenylsulfanyl)-pentán-2-yl)amino]cyklohexyl}-3H-benzoxazol-2-ón (210 mg, 67%), ako číry olej: IR (KBr): 3219, 2926, 1764, 1589 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7,34 (m, 2H), 7,05–6,92 (m, 5H), 3,02 (m, 3H), 2,79 (m, 1H), 2,64 (m, 6H), 2,38 (m, 1H), 1,93–1,78 (m, 4H),

1,47-1,29 (m, 4H), 0,93 (t, $J = 5$ Hz, 3H), 0,89 (t, $J = 6$ Hz, 3H); API-MS (m/z): 457 ($M + H$)⁺; počítané pre $C_{26}H_{33}FN_2O_2S$, 457,2325; nalezene, 457,2324; HPLC: Spôsob C, 6,55 minút (>99%), Spôsob D, 12,37 minút (>99%).

PRÍKLAD 37

(a) 6-[*trans*-4-(3-Fenylbutylamino)cyklohexyl]-3H-benzoxazol-2-ón

(b) 6-[*trans*-4-(Metyl-3-fenylbutylamino)cyklohexyl]-3H-benzoxazol-2-ón



Krok 1: K miešanému roztoku amínu 14 (1,3 g, 6,2 mmol) v THF (75 ml) bol pridaný 5 (1,44 g, 6,22 mmol). Reakčná zmes bola miešaná po 1 hodinu, bol pridaný $NaBH_4$ (329 mg, 8,71 mmol) a následne voda (30 ml). Reakčná zmes bola miešaná po 45 minút potom zriedená pomocou EtOAc. Zmes bola premytá 1N HCl a koncentrovaná za zníženého tlaku. Purifikácia bleskovou chromatografiou (oxid kremičitý, 95:5:1 CH_2Cl_2 :MeOH: NH_4OH) poskytla 6-[*trans*-4-(3-fenylbutylamino)cyklohexyl]-3H-benzoxazol-2-ón (640 mg, 28%), ako pevnú bielu látku: 1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$): δ 7,31-7,11 (m, 7H), 6,94 (s, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,45-2,35 (m, 5H), 1,87 (široký dublet, $J = 10$ Hz, 2H), 1,73 (široký dublet, $J = 10$ Hz, 2H), 1,68 (m, 2H), 1,44 (dddd,

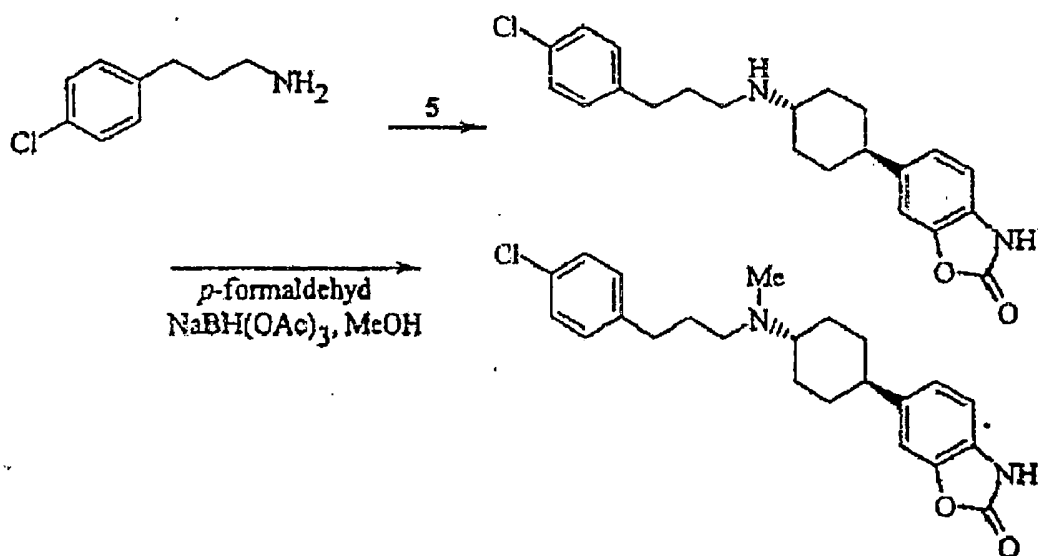
$J = 10,10,10,2 \text{ Hz, } 2\text{H}), 1,19 \text{ (d, } J = 4 \text{ Hz, } 3\text{H}), 1,08 \text{ (dddd, } J = 10,10,10,2 \text{ Hz, } 2\text{H})$.

Krok 2: K miešanému roztoku 6-{trans-4-[3-fenylbutylamino]-cyklohexyl}-3H-benzoxazol-2-ónu (638 mg, 1,75 mmol) v MeOH (10 ml) obsahujúceho vodu (0,5 ml) bol pridaný p-formaldehyd (263 mg, 8,76 mmol). Reakčná zmes bola miešaná po 2 hodiny a bol pridaný NaBH₄ (519 mg, 2,45 mmol). Reakčná zmes bola miešaná po 3 hodiny. Reakčná zmes bola upravená pomocou pevného NaOH do získania číreho roztoku a koncentrovaná za zníženého tlaku. Purifikácia bleskovou chromatografiou (95:5:1 CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH) poskytla 6-{trans-4-(metyl-3-fenylbutylamino)cyklohexyl}-3H-benzoxazol-2-ón (231 mg, 35%), ako pevnú bielu látku: bod topenia 61-70°C; IR (KBr): 2928, 1774 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 7,29-7,12 (m, 7H), 6,97 (s, 1H), 2,76 (m, 1H), 2,49-2,26 (m, 5H), 2,14 (s, 3H), 1,77 (m, 4H), 1,67 (m, 2H), 1,43 (m, 2H), 1,27 (m, 2H), 1,17 (d, $J = 4 \text{ Hz, } 3\text{H}$); API-MS (m/z): 379 [M + H]⁺; HPLC: Spôsob A, 5,99 minút (94,3%); HPLC: Spôsob B, 10,97 minút (>99%); Anal. počítané pre C₂₄H₃₀N₂O₂·0,5 H₂O: C, 74,39; H, 8,06; N, 7,23, Nalezené: C, 74,41; H, 7,90; N, 7, 31.

PRÍKLAD 38

(a) 6-{trans-4-[3-(4-Chlórfenyl)propylamino]cyklohexyl}-3H-benzoxazol-2-ón

(b) 6-{trans-4-[[3-(4-Chlórfenyl)propyl]metylamino]cyklohexyl}-3H-benzoxazol-2-ón

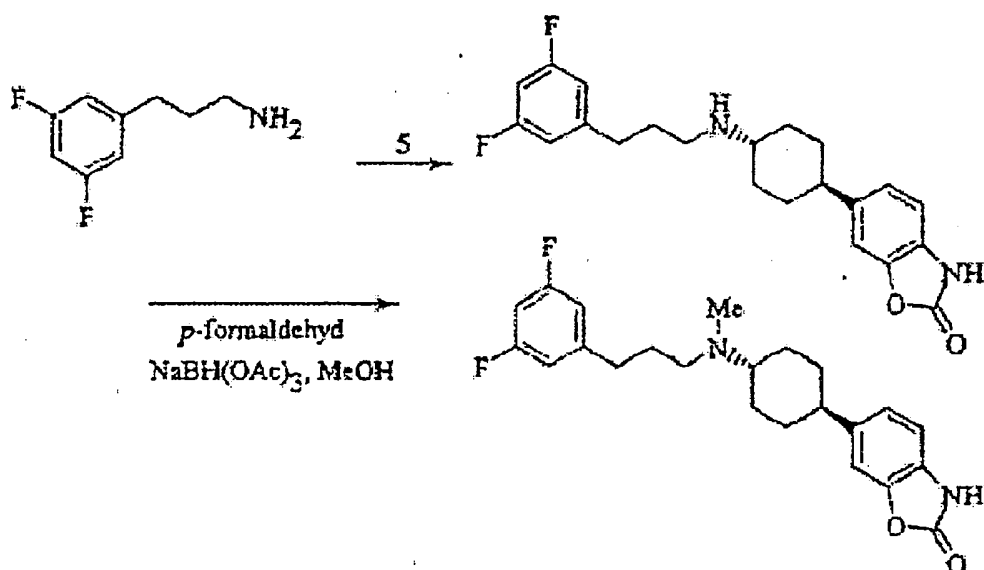


Krok 1: K roztoku hydrochloridu 3-(4-chlórfenyl)-1-propylamínu (1,5 g, 7,3 mmol) v 2-propanole (50 ml) bol pridaný Et₃N (1,1 ml, 8,0 mmol) ketón 5 (1,7 g, 7,3 mmol), THF (25 ml), a 3Å molekulárne sito. Reakčná zmes bola zohriatá, aby sa rozpustil ketón 5 a potom miešaná pri laboratórnej teplote po 2,25 hodiny. Bol pridaný bórhydrid sodný (550 mg, 14,5 mmol) a reakčná zmes bola miešaná po 12 hodín. Reakcia bola zastavená MeOH a zmes bola sfiltrovaná cez vrstvu Celite a koncentrovaná za zníženého tlaku. Purifikácia bleskovou chromatografiou (oxid kremičitý, 90:10 CH₂Cl₂/MeOH) nasledovaná tritiráciou/rekryštalizáciou s MeOH poskytla 6-{trans-4-[3-(4-chlórfenyl)propylamino]cyklohexyl}-3H-benzoxazol-2-ón (683 mg, 24%), ako pevnú bielu látku: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 7,32 (d, *J* = 8 Hz, 2H) , 7,23 (d, *J* = 8 Hz, 2H) , 7,12 (s, 1H) , 6,98-6,93 (m, 2H) , 2,61 (t, *J* = 7 Hz, 2H) , 2,56 (t, *J* = 7 Hz, 2H), 2,48-2,38 (m, 2H), 1,94 (široký dublet, *J* = 10 Hz, 2H), 1,77 (široký dublet, *J* = 10 Hz, 2H), 1,72-1,66 (m, 2H), 1,44 (dddd, *J* = 12,12, 12,3 Hz, 2H), 1,12 (dddd, *J* = 12, 12,12, 3 Hz, 2H) .

Krok 2: K miešanému roztoku 6-(trans-4-[3-(4-chlórfenyl)propylamino]-cyklohexyl)-3H-benzoxazol-2-ónu (655 mg, 1,7 mmol) v MeOH (20 ml) a CH₂Cl₂ (25 ml) bol pridaný p-formaldehyd (0,70 ml 37 váhových % roztoku v H₂O, 8,5 mmol). Reakčná zmes bola zohriatá, aby bol rozpustený amín a potom bola miešaná pri laboratórnej teplote 15 minút. Bol pridaný NaBH(OAc)₃ a miešanie pokračovalo po 12 hodín. Reakčná zmes bola upravená na pH 8 pevným NaOH, koncentrovaná za zníženého tlaku a purifikovaná bleskovou chromatografiou (oxid kremičitý, 95:4,5:0,5 CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH). Tvorba soli HCl nasledovaná rekryštalizáciou (MeOH:Et₂O) poskytla 6-(trans-4-[[3-(4-chlórfenyl)propyl]metylamino]-cyklohexyl)-3H-benzoxazol-2-ón (461 mg, 66%) ako pevnú bielu látku: bod topenia 267-271°C; IR (KBr): 2949,1769, 1494,1952 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 11,50 (s, 1H), 10,39 (s, 1H), 7,37 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,00 (široký singlet, 2H), 3,33-3,26 (m, 1H), 3,18-3,10 (m, 1H), 3,04-2,95 (m, 1H), 2,69 (d, J = 5 Hz, 3H), 2,68-2,62 (m, 2H), 2,58-2,51 (m, 1H), 2,18-1,98 (m, 4H), 1,93-1,87 (m, 2H), 1,69-1,51 (m, 4H); HRMS-APCI (m/z): [M + H]⁺ počítané pre C₂₃H₂₇ClN₂O₂, 399,1839; nalezené, 399,1831; HPLC: Spôsob A, 6,35 minút (98,6%); Spôsob B, 11,82 minút (99,1 %); Anal. Počítané pre C₂₃H₂₇ClN₂O₂.HCl.0,25 H₂O: C, 62,80; H, 6,53; N, 6,37, Nalezené: C, 62,94; H, 6,57; N, 6,21.

PRÍKLAD 39

- (a) 6-(trans-4-[3-(3,5-Difluórfenyl)propylamino]cyklohexyl)-3H-benzoxazol-2-ón
- (b) 6-(trans-4-[[3-(3,5-Difluórfenyl)propyl]metylamino]cyklohexyl)-3H-benzoxazol-2-ón



Krok 1: Kondenzácia 3-(3,5-difluórfenyl)-1-propylamínu (1,5 g, 6,5 mmol) a ketónu 5 (1,5 g, 6,5 mmol), podľa postupu popísaného v PRÍKLADE 1, poskytla 6-(trans-4-[3-(3,5-difluórfenyl)propylamino]cyklohexyl)-3H-benzoxazol-2-ón (640 mg, 26%), ako pevnú bielu látku: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,13 (s, 1H), 7,01-6,92 (m, 5H), 2,66 (t, *J* = 8 Hz, 2H), 2,57 (t, *J* = 8 Hz, 2H), 2,49-2,40 (m, 2H), 1,95 (široký dublet, *J* = 10 Hz, 2H), 1,78 (široký dublet, *J* = 10 Hz, 2H), 1,74-1,68 (m, 2H), 1,45 (dddd, *J* = 13,13,13,3 Hz, 2H), 1,14 (dddd, *J* = 13,13,13,3 Hz, 2H).

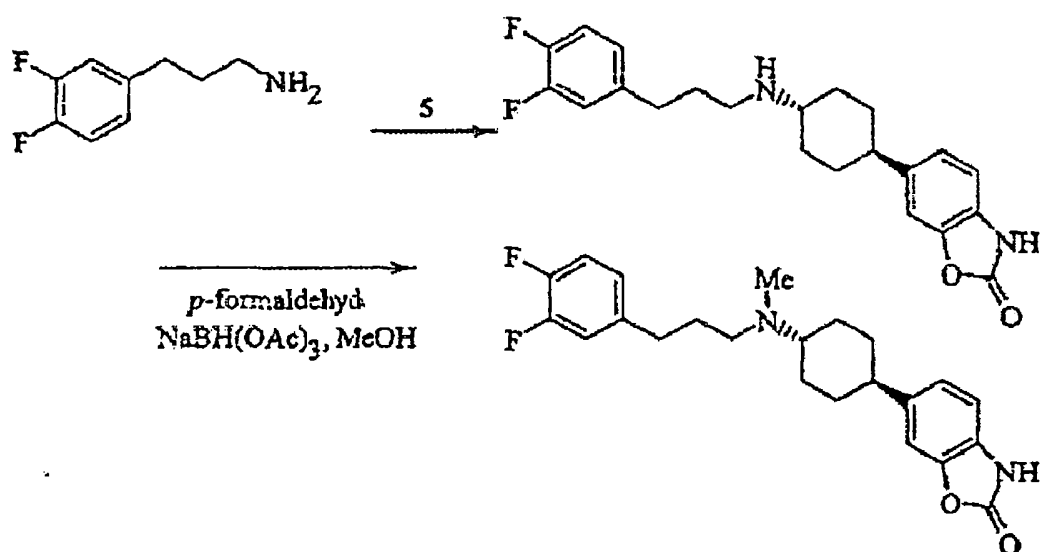
Krok 2: Kondenzácia 6-(trans-4-[3-(3,5-difluórfenyl)propylamino]-cyklohexyl)-3H-benzoxazol-2-ónu (600 mg, 1,5 mmol) a p-formaldehydu (0,63 ml 37 váhových % roztoku v H₂O, 7,8 mmol), podľa postupu popísaného v PRÍKLADE 17 nasledovaného premenou na soľ HCl, poskytla 6-(trans-4-[[3-(3,5-difluórfenyl)propyl]methylamino]cyklohexyl)-3H-benzoxazol-2-ón (465 mg, 71%), ako pevnú bielu látku: bod topenia 270-275°C; IR (KBr): 2950, 1762, 1626, 1596 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) - δ 11,49 (s, 1H), 10,15 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,09-7,01 (m, 4H), 7,00 (s, 1H), 3,36-3,29 (m, 1H), 3,19-3,10 (m, 1H), 3,05-2,97 (m, 1H), 2,79-2,68 (m, 5H), 2,60-2,53 (m, 1H),

2,18-2,00 (m, 4H), 1,91 (široký dublet, $J = 11$ Hz, 2H), 1,69-1,51 (m, 4H); ESI (m/z): 401 $[M + H]^+$; HPLC: Spôsob A, 6,42 minút (98,2%); Anal. počítané pre $C_{23}H_{26}F_2N_2O_2 \cdot HCl$: C, 63,23; H, 6,23; N, 6,41, Nalezené: C, 63,04; H, 6,33; N, 6,54.

PRÍKLAD 40

(a) 6-(trans-4-[3-(3,4 Difluórfenyl)propylamino]cyklohexyl}3H-benzoxazol-2-ón

(b) 6-(trans-4-{[3-(3,4-Difluórfenyl)propyl]metylamino]cyklohexyl}-3H-benzoxazol-2-ón



Krok 1: Spojenie ketónu 5 a 3-(3,4-difluórfenyl)-1-propylaminu, používajúci spôsob daný v PRÍKLADE 1, poskytlo 6-(trans-4-(3-(3,4-difluórfenyl)-propylamino]cyklohexyl}-3H-benzoxazol-2-ón (690 mg, 37%): ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 7,33-7,24 (m, 2H), 7,12 (d, $J = 1$ Hz, 1H), 7,06-7,02 (m, 1H), 6,98-6,93 (n[, 2H), 3,51-3,10 (široký singlet, 2H), 2,62 (dd, $J = 8,8$ Hz, 2H), 2,55 (dd, $J = 7,7$ Hz, 2H), 2,48-2,38 (m, 2H), 1,98-1,91 (m, 2H), 1,80-1,73 (m, 2H), 1,71-1,65 (m, 2H), 1,44

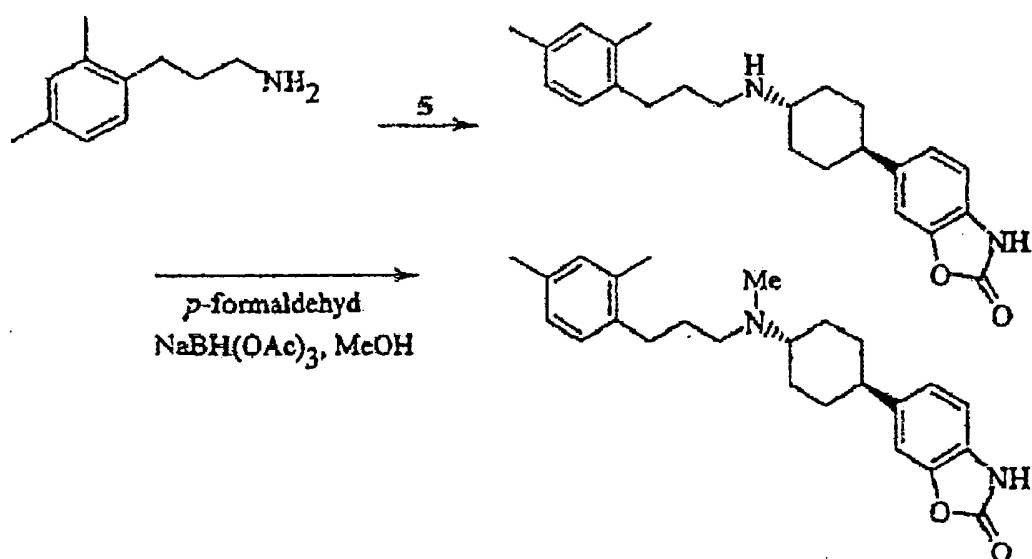
(dddd, $J = 10, 10, 10$, 3Hz, 2H), 1,13 (dddd, $J = 10, 10, 10$, 3Hz, 2H).

Krok 2: Kondenzácia 6-(*trans*-4-[3-(3,4-difluórfenyl)propylamino]-cyklohexyl)-3H-benzoxazol-2-ónu (400 mg, 1,0 mmol) s p-formaldehydom (740 mg, 24,7 mmol) podľa postupu popísaného v PRÍKLADE 17, s tým rozdielom, že bol tiež pridaný CH_2Cl_2 (15 ml), nasledovaná vytvorením soli HCl, poskytla 6-(*trans*-4-[[3-(3,4 difluórfenyl)propyl]metylamino]cyklohexyl)-3H-benzoxazol-2-ón (226 mg, 52%), ako pevnú bielu látku: bod topenia 224-227°C; IR (KBr): 2945, 1764 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 11,50 (s, 1H), 9,94 (s, 1H), 7,40-7,34 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,12-7,09 (m, 1H), 7,00 (s, 2H), 3,33-3,29 (m, 1H), 3,18-3,11 (m, 1H), 3,03-2,97 (m, 1H), 2,71 (d, $J = 5$ Hz, 3H), 2,68-2,63 (m, 2H), 2,59-2,50 (m, 1H), 2,14-1,98 (m, 4H), 1,94-1,88 (m, 2H), 1,66-1,51 (m, 4H); ESI-MS (m/z): 461 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC: Spôsob A, 5,97 minút (97,1%); Anal. počítané pre $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$: C, 63, 23; H, 6, 23; N, 6, 41, Nalezené: C, 62, 94; H, 6, 56; N, 6, 32.

PRÍKLAD 41

a) 6-(*trans*-4-[3-(2,4 dimetylfenyl)propylamino]cyklohexyl)-3H-benzoxazol-2-ón

(b) 6-(*trans*-(4-[Metyl(2,4 dimetylfenylpropyl)amino]cyklohexyl))-3H-benzoxazol-2-ón



Krok 1: Spojenie 5 a 3-(2,4-dimetylfenyl)-1-propylamínu, za použitia spôsobu poskytnutého v PRÍKLADE 1, poskytlo 6-(*trans*-4-[3-(2,4-dimetylfenyl)-propylamino]cyklohexyl)-3H-benzoxazol-2-ón (684 mg, 41%): ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 7,12 (d, $J = 1$ Hz, 1H), 7,01-6,88 (m, 5H), 3,50-3,20 (široký singlet, 2H), 2,59 (dd, $J = 7,7$ Hz, 2H), 2,55 (dd, $J = 7,7$ Hz, 2H), 2,49-2,39 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,98-1,92 (m, 2H), 1,81-1,75 (m, 2H), 1,65-1,59 (m, 2H), 1,44 (dddd, $J = 10,10,10, 3$ Hz, 2H), 1,13 (dddd, $J = 10,10,10, 3$ Hz, 2H).

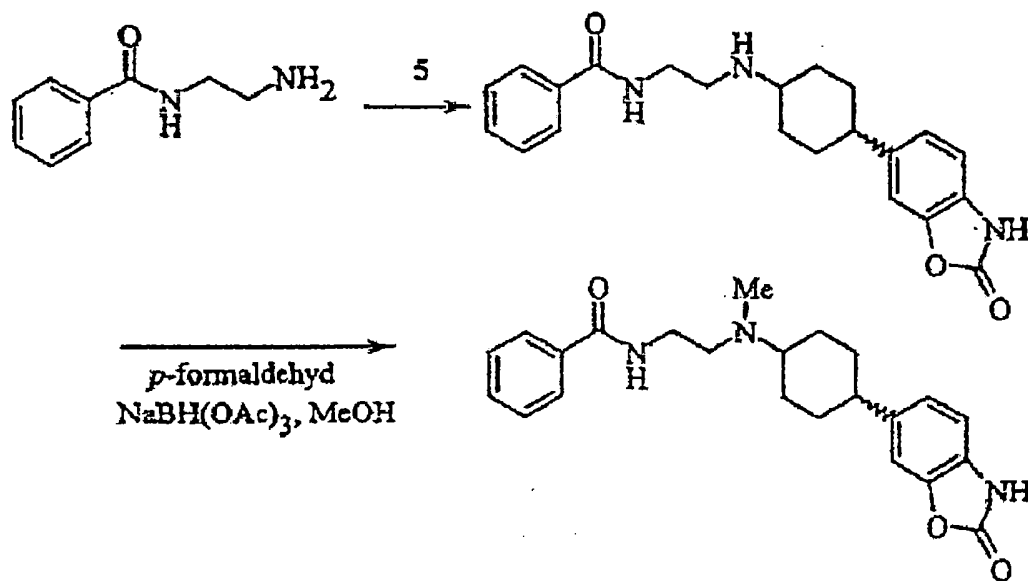
Krok 2: 6-(*trans*-4-[3-(2,4-Dimetylfenyl)propylamino]cyklohexyl)-3H-benzoxazol-2-ón (400 mg, 1,0 mmol) bol spojený s *p*-formaldehydom (740 mg, 24,7 mmol) podľa postupu popísaného v PRÍKLADU 17, okrem toho, že bol tiež pridaný CH_2Cl_2 (15 ml). Tvorba soli HCl poskytla 6-(*trans*-{4-(metyl(2,4-dimetylfenylpropyl)amino]cyklohexyl))-3H-benzoxazol-2-ón (247 mg, 51%), ako pevnú bielu látku: bod topenia 219-223°C; IR (KBr): 2994, 1770 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 11,51 (s, 1H), 10,14 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,06 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,00 (s, 2H), 6,98 (s, 1H), 6,94 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 3,35-3,30 (m, 1H), 3,22-3,15 (m, 1H), 3,09-3,01 (m, 1H), 2,70 (d, $J = 5$ Hz, 3H), 2,61-2,52 (m, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,16-

2,07 (m, 2H), 1,98-1,87 (m, 4H), 1,68-1,51 (m, 4H); ESI-MS (m/z): 393 $[M + H]^+$; HRMS-API (m/z): $[M + H]^+$ vypočítané pre $C_{25}H_{32}N_2O_2$, 393,2542; nalezene, 393,2546; HPLC: Spôsob A, 6,40 minút (99,4%); Spôsob B, 12,03 minút (>99%); Anal. počítané pre $C_{25}H_{32}N_2O_2 \cdot HCl \cdot 0,5 H_2O$: C, 68,55; H, 7,82; N, 6,90, Nalezene: C, 68,32; H, 8,03; N, 6,74.

PRÍKLAD 42

(a) N-(2-[Metyl-(4-(2-oxo-2,3-dihydrobenzoxazol-6-yl)cyklohexyl)amino]-etyl)benzamid

(b) N-{2-(4-(2-Oxo-2,3-dihydrobenzoxazol-6-yl)cyklohexylamino)etyl}-benzamid



Krok 1: Spojenie ketónu 5 a 7-(2-aminoetyl)benzamid, využívajúce spôsob poskytnutý v PRÍKLADE 1, nasledovaný premenou na soľ HCl poskytlo N-(2-{metyl-[4-(2-oxo-2,3-dihydrobenzoxazol-6-yl)cyklohexyl]amino}etyl)-benzamid (1,58 g, 58%) ako pevnú bielu látku (Zmes *cis/trans* izomérov): 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8,84 (široký singlet, 0,6H), 8,77 (široký singlet, 1,4H), 7,92 (d, $J = 7$ Hz, 2H), 7,56 - 7,48 (m, 3H), 7,34 (široký singlet, 0,3H), 7,18 (s, 0,7H), 7,10 (d, $J = 8$

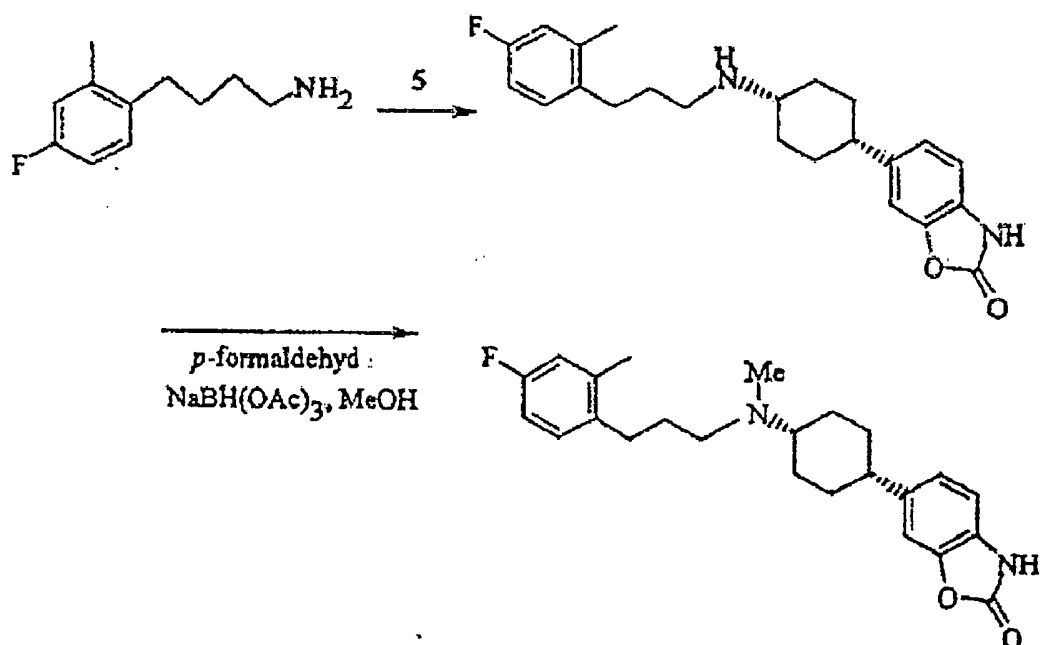
Hz, 0,3H), 7,02-6,98 (m, 2,7H), 3,63-3,58 (m, 2H), 3,13-3,11 (m, 3H), 2,16 (m, 2H), 1,98-1,87 (m, 2H), 1,75-1,72 (m, 0,6H), 1,62-1,60 (m, 0,6H), 1,55-1,46 (m, 4,8H); ESI-MS (m/z): 380 $[M + H]^+$.

Krok 2: Spojenie N-(2-{metyl-[4-(2-oxo-2,3-dihydrobenzoxazol-6-yl)cyklohexyl]amino}etyl)benzamid (755 mg, 1,81 mmol) a p-formaldehydu (0,50 ml 37 váhových % vodného roztoku, 6,1 mmol), podľa postupu popísaného v PRÍKLADE 17 okrem toho, že bolo pridané NaOH (1,8 ml 1,0 N vodného roztoku, 1,8 mmol) a CH_2Cl_2 (5 ml), poskytlo N-{2-[4-(2-oxo-2,3-dihydrobenzoxazol-6-yl)cyklohexylamino]etyl}benzamid (528 mg, 66%), ako pevnú bielu látku (Zmes *cis/trans* izomérov): bod topenia 167-175°C; IR (KBr): 2940, 1770, 1647 cm^{-1} ; 1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$): δ 11,51 (s, 1H), 10,41 (široký singlet, 0,7H), 10,03 (široký singlet, 0,3H) 8,96-8,94 (m, 1H), 8,00-7,92 (m, 2H), 7,60-7,40 (m, 3H), 7,15 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 3,79-3,65 (m, 2H), 3,45-3,19 (m, 2H), 2,82-2,79 (m, 4H), 2,58-2,50 (m, 1H), 2,20-2,10 (m, 2H), 1,92-1,81 (m, 3H), 1,70-1,51 (m, 4H); ESI-MS (m/z): 394 $[M + H]^+$; HPLC: Spôsob A, 4,89 minút (95,0%); Spôsob B, 10,0 minút (>99%); Anal. počítané pre $C_{23}H_{27}FN_3O_3 \cdot HCl \cdot 0,75H_2O$: C, 62,30; H, 6,71; N, 9,48, Nalezené: C, 62,43; H, 6,68; N, 9,62.

PRÍKLAD 43

(a) 6-(trans-4-[3-(4-Fluór-2-metylphenyl)propylamino]cyklohexyl)-3H-benzoxazol-2-ón; a

(b) 6-(trans-{4-[Metyl(4-fluór-2-methylphenylpropyl)amino]cyklohexyl})-3H-benzoxazol-2-ón



Krok 1: Spojenie ketónu **5** a 3-(4-fluór-2-metylfenyl)-1-propylamínu, využívajúce spôsob daný v PRÍKLADE 1, poskytlo 6-(trans-4-[3-(4-fluór-2-metylfenyl)propylamino]cyklohexyl)-3H-benzoxazol-2-ón (630 mg, 56%) ako soľ HCl: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 11,50 (s, 1H), 8,88 (s, 2H), 7,22-7,13 (m, 2H), 7,05-6,91 (m, 4H), 3,09-2,87 (m, 3H), 2,67-2,62 (m, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,17-2,13 (m, 2H), 1,92-1,79 (m, 4H), 1,58-1,41 (m, 4H).

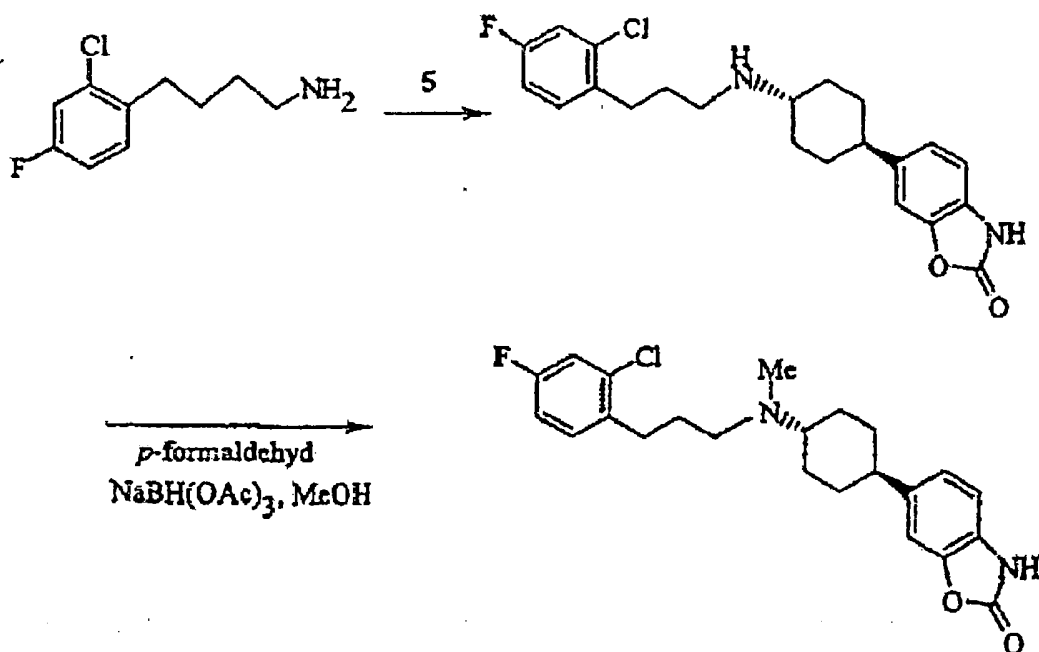
Krok 2: 6-(trans-4-[3-(4-Fluór-2-metylfenyl)propylaminocyklohexyl]-3H-benzoxazol-2-ón (600 mg, 1,4 mmol) bol spojený s p-formaldehydrom (1,1 g, 37 mmol), podľa postupu popísaného v PRÍKLADE 17 a poskytol 6-(trans-4-[metyl(4-fluór-2-metylfenylpropyl)amino]-cyklohexyl))-3H-benzoxazol-2-ón (226 mg, 52%), ako soľ HCl: bod topenia 266-279°C; IR (KBr): 2950, 1768 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 11,50 (s, 1H), 10,20 (s, 1H), 7,24-7,20 (m, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,04-6,94 (m, 4H), 3,32-3,30 (m, 1H), 3,21-3,02 (m, 2H), 3,15-3,02 (m, 1H), 2,70 (široký singlet, 3H), 2,63-2,52 (m, 2H),

2,30 (s, 3H), 2,18-2,07 (m, 2H), 1,99-1,88 (m, 4H), 1,69-1,51 (m, 4H); ESI-MS (m/z): 397 $[M + H]^+$; HRMS-API (m/z): $[M + H]^+$ počítané pre $C_{24}H_{29}FN_2O_2$, 397,2291; nalezené, 397,2296; HPLC: Spôsob A, 5,99 minút (99,0%); Spôsob B, 11,81 minút (>99%); Anal. počítané pre $C_{24}H_{29}FN_2O_2 \cdot HCl \cdot 0,25 H_2O$: C, 65,89; H, 7,03; N, 6,40; Nalezené: C, 65,93; H, 7,10; N, 6,37.

PRÍKLAD 44

(a) 6-{*trans*-4-(3-(2-Chlór-4-fluórfenyl)propylamino)cyklohexyl}-3H-benzoxazol-2-ón; a

(b) 6-(*trans*-4-([3-(2-Chlór-4-fluórfenyl)propyl]metylamo)cyklohexyl)-3H-benzoxazol-2-ón



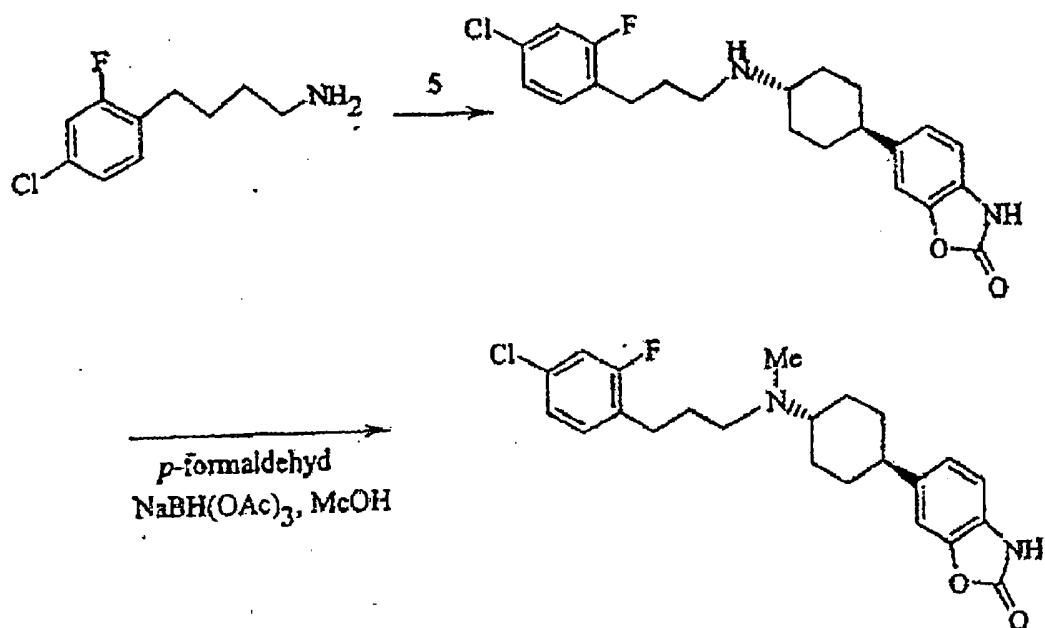
Krok 1: Kondenzácia 3-(2-chlór-4-fluórfenyl)-1-propylamínu (1,5 g, 6,5 mmol) a ketónu 5 (1,5 g, 6,5 mmol), podľa postupu popísaného v PRÍKLADE 1, poskytla 6-{*trans*-4-(3-(2-chlór-4-fluórfenyl)-propylamino)cyklohexyl}-3H-benzoxazol-2-ón (535 mg, 21%), ako pevnú bielu látku: 1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$): δ 7,41-7,35 (m, 2H), 7,17-7,13 (m, 2H), 6,99-6,94 (m, 2H), 3,60-2,90 (široký singlet, 2H), 2,72 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 2,59 (t, J

= 8 Hz, 2H), 2,49-2,40 (m, 2H), 1,95 (široký dublet, $J = 12$ Hz, 2H), 1,77 (široký dublet, $J = 12$ Hz, 2H), 1,69-1,66 (m, 2H), 1,44 (dddd, $J = 13, 13, 13, 3$ Hz, 2H), 1,13 (dddd, $J = 13, 13, 13, 3$ Hz, 2H).

Krok 2: Kondenzácia 6-{trans-4-[3-(2-chlór-4-fluórfenyl)propylamino]cyklohexyl}-3H-benzoxazol-2-ónu (530 mg, 1,3 mmol) a p-formaldehydu (0,43 ml 37 váhových % roztoku v H_2O , 5,3 mmol), podľa postupu popísaného v PRÍKLADE 17, nasledovaná premenou na soľ HCl, poskytla 6-(trans-4-{[3-(2-chlór-4-fluórfenyl)propyl]metylamino}-cyklohexyl)-3H-benzoxazol-2-ón (226 mg, 38%), ako pevnú bielu látku: bod topenia 256-262°C; IR (KBr): 2948, 1770, 1492, 1951 cm^{-1} ; 1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$): δ 11,49 (s, 1H), 10,05 (s, 1H), 7,49-7,42 (m, 2H), 7,29-7,19 (m, 1H), 7,17 (široký singlet, 1H), 7,00 (d, $J = 1$ Hz, 2H), 3,35-3,29 (m, 1H), 3,24-3,18 (m, 1H), 3,11-3,03 (m, 1H), 2,84-2,70 (m, 5H), 2,59-2,51 (m, 1H), 2,18-1,88 (m, 6H), 1,69-1,51 (m, 4H); ESI (m/z): 417 $[M + H]^+$; HRMS-API (m/z): $[M + H]^+$ počítané pre $C_{23}H_{26}ClFN_2O_2$, 417,1745; nalezené, 417,1748; HPLC: Spôsob A, 5,88 minút (>99%); Spôsob B, 12,00 minút (>99%); Anal. počítané pre $C_{23}H_{26}ClFN_2O_2 \cdot HCl \cdot 0,25 H_2O$: C, 60,33; H, 6,05; N, 6,12, Nalezené: C, 60,35; H, 6,08; N, 5,93.

PRÍKLAD 45

- (a) 6-{trans-4-[3-(4-Chlór-2-fluórfenyl)propylamino]cyklohexyl}-3H-benzoxazol-2-ón
- (b) 6-{trans-4-{ [3-(4-chlór-2-fluórfenyl)propyl]metylamino}cyklohexyl}-3H-benzoxazol-2-ón



Krok 1: Kondenzácia 3-(4-chlór-2-fluórfenyl)-1-propylamínu (1,5 g, 6,5 mmol) a ketónu 5 (1,5 g, 6,5 mmol), podľa postupu popísaného v PRÍKLADE 1, poskytla 6-{trans-4-[3-(4-chlór-2-fluórfenyl)-propylamino]cyklohexyl}-3H-benzoxazol-2-ón (479 mg, 18%), ako pevnú bielu látku: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 7,36-7,32 (m, 2H), 7,22-7,20 (m, 1H), 7,13 (d, $J = 1$ Hz, 1H), 6,99-6,94 (m, 2H), 3,70-3,00 (široký singlet, 2H), 2,64 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 2,57 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 2,47-2,38 (m, 2H), 1,94 (široký dublet, $J = 10$ Hz, 2H), 1,77 (široký dublet, $J = 10$ Hz, 2H), 1,70-1,64 (m, 2H), 1,44 (dddd, $J = 13,13,13,3$ Hz, 2H), 1,13 (dddd, $J = 13,13,13,3$ Hz, 2H).

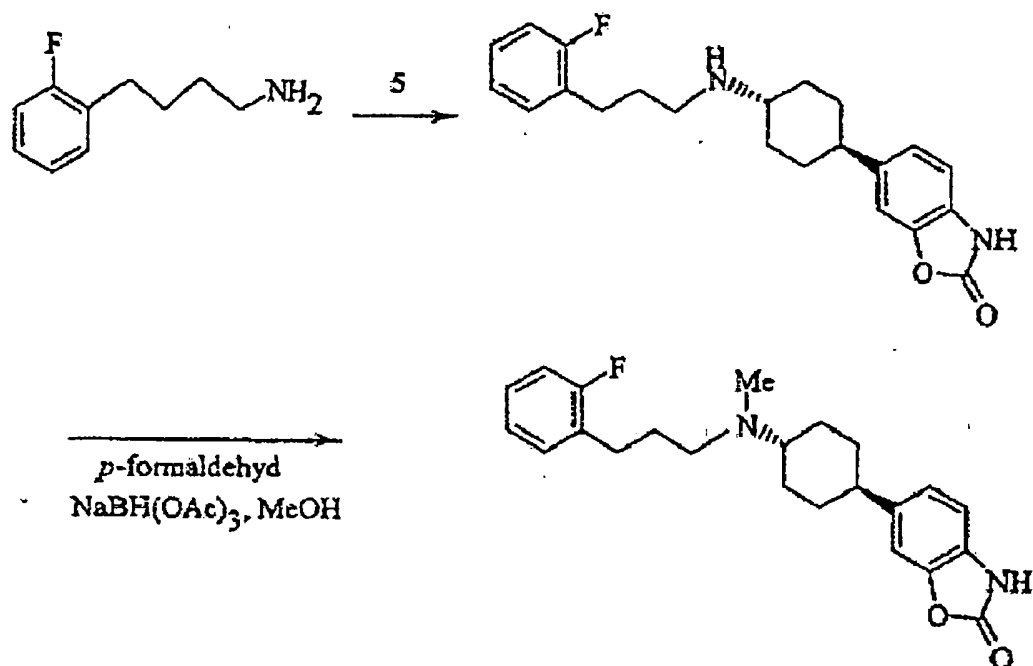
Krok 2: Kondenzácia 6-{trans-4-[3-(4-chlór-2-fluórfenyl)propylamino]cyklohexyl}-3H-benzoxazol-2-ónu (460 mg, 1,1 mmol) a p-formaldehydu (0,40 ml 37 váhových % roztoku v H_2O , 5,3 mmol), podľa postupu popísaného v PRÍKLADE 17, nasledovaná premenou na soľ HCl, poskytla 6-(trans-4-[[3-(4-chlór-2-fluórfenyl)propyl]metylamino]cyklohexyl)-3H-benzoxazol-2-ón (351 mg, 70%), ako pevnú bielu látku: bod topenia 274-275°C; IR (KBr): 2950,1773,1490,1952 cm^{-1} ; ^1H NMR(500 MHz, DMSO- d_6): δ 11,50 (s, 1H), 10,32 (s, 1H), 7,43-

7,38 (m, 2H), 7,28-7,26 (m, 1H), 7,16 (široký singlet, 1H), 7,00 (d, $J = 1$ Hz, 2H), 3,33-3,28 (m, 1H), 3,21-3,14 (m, 1H), 3,07-2,99 (m, 1H), 2,74-2,63 (m, 5H), 2,58-2,52 (m, 1H), 2,18-1,96 (m, 4H), 1,93-1,88 (m, 2H), 1,68-1,51 (m, 4H)) ESI (m/z): 417 $[M + H]^+$; HPLC: Spôsob A, 5,94 minút (>99%); Spôsob B, 12,09 minút (>99%); Anal. počítané pre $C_{23}H_{26}ClFN_2O_2 \cdot HCl$: C, 60,93; H, 6,00; N, 6,18, Nalezené: C, 60,76; H, 6,09; N, 6,00.

PRÍKLAD 46

(a) 6-{*trans*-[3-(2-Fluórfenyl)propylamino]cyklohexyl}-3H-benzoxazol-2-ón

(b) 6-{*trans*-4-{[3-(2-Fluórfenyl)propyl]metylamino}cyklohexyl}-3H-benzoxazol-2-ón



Spojenie ketónu 5 a 3-(2-fluórfenyl)-1-propylamínu, používajúce spôsob uvedený v PRÍKLADE 1, poskytlo 6-{*trans*-4-[3-(2-fluórfenyl)propylamino]-cyklohexyl}-3H-benzoxazol-2-ón

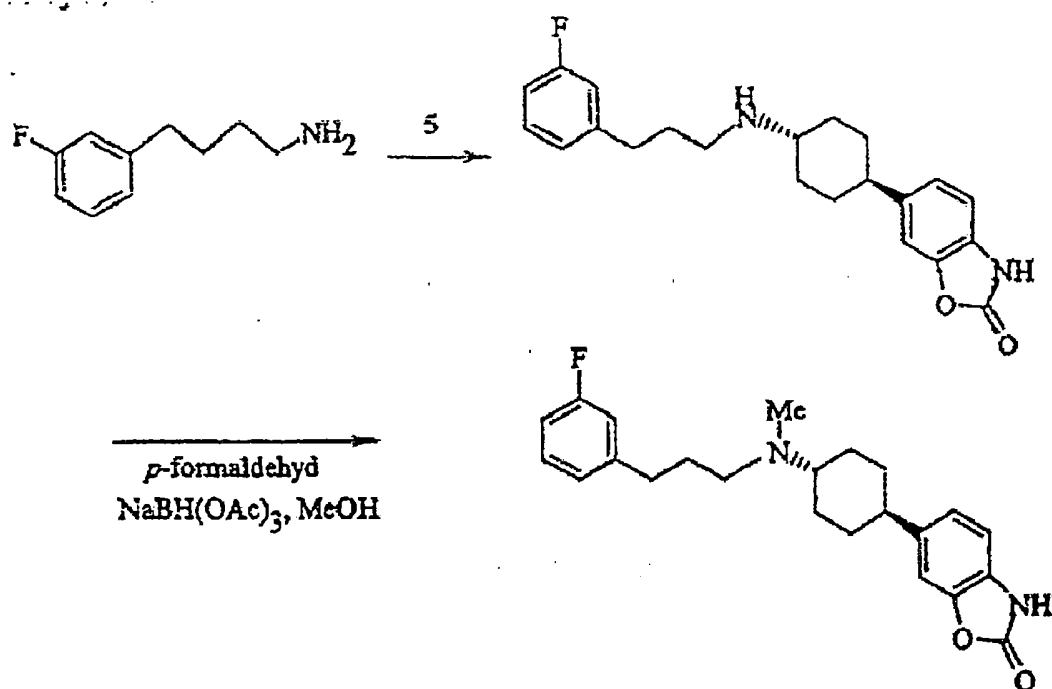
(1,7 g, 45%) ako soľ HCl: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 11,50 (s, 1H), 8,86 (s, 2H), 7,34 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,35–7,26 (m, 1H), 7,19–7,15 (m, 3H), 7,02–6,97 (m, 2H), 3,10–3,03 (m, 1H), 2,98–2,92 (m, 2H), 2,72 (dd, $J = 8,8$ Hz, 2H), 2,57–2,50 (m, 1H), 2,18–2,13 (m, 2H), 1,98–1,92 (m, 2H), 1,89–1,85 (m, 2H), 1,57–1,46 (m, 4H).

6-{trans-4-[3-(2-Fluórfenyl)propylamino]cyklohexyl}-3H-benzoxazol-2-ón (700 mg, 1,7 mmol) bol spojený s p-formaldehydrom (0,37 g, 12,3 mmol), podľa postupu popísaného v PRÍKLADE 17 a poskytol 6-(trans-4-{[3-(2-fluórfenyl)propyl]metylaminocyklohexyl}-3H-benzoxazol-2-ón (407 mg, 57%), ako soľ HCl: bod topenia 242–246°C; IR (KBr): 2944,1765 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 11,52 (s, 1H), 10,42 (s, 1H), 7,39–7,35 (m, 1H), 7,31–7,26 (m, 1H), 7,18–7,15 (m, 3H), 7,00 (s, 2H), 3,34–3,30 (m, 1H), 3,21–3,15 (m, 1H), 3,09–3,01 (m, 1H), 2,69 (d, $J = 4$ Hz, 5H), 2,58–2,51 (m, 1H), 2,18–1,98 (m, 4H), 1,93–1,87 (m, 2H), 1,69–1,51 (m, 4H); ESI-MS (m/z): 383 [$M + H$] $^+$; HPLC: Spôsob A, 5,66 minút (99,4%); Spôsob B, 11,21 minút (>99%); Anal. počítané pre $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{FN}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 0,25 \text{ H}_2\text{O}$: C, 65,24; H, 6,78; N, 6,62, Nalezené: C, 65,34; H, 6,65; N, 6,53.

PRÍKLAD 47

a) 6-{trans-4-[3-(3-Fluórfenyl)propylamino]cyklohexyl}-3H-benzoxazol-2-ón

(b) 6-(trans-4-{[3-(3-Fluórfenyl)propyl]metylaminocyklohexyl}-3H-benzoxazol-2-ón



Spojenie ketónu 5 a 3-(3-fluórfenyl)-1-propylamínu, využívajúce spôsob ukázaný v PRÍKLADE 1, poskytlo 6-{*trans*-4-[3-(3-fluórfenyl)propylamino-cyklohexyl]-3H-benzoxazol-2-ón (1,4 g, 37%) ako soľ HCl: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 11,48 (s, 1H), 8,79 (s, 2H), 7,38-7,33 (m, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,12-7,08 (m, 2H), 7,06-6,97 (m, 3H), 3,10-3,03 (m, 1H), 2,97-2,89 (m, 2H), 2,71 (dd, $J = 8, 8$ Hz, 2H), 2,57-2,50 (m, 1H), 2,18-2,11 (m, 2H), 1,98-1,92 (m, 2H), 1,89-1,85 (m, 2H), 1,57-1,46 (m, 4H).

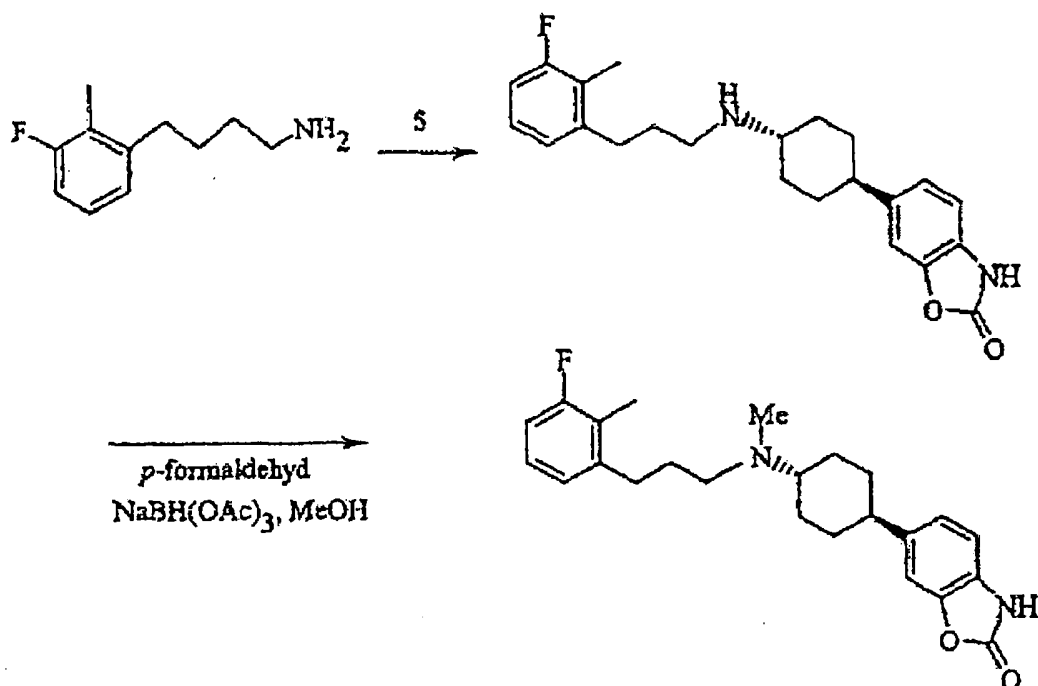
6-{*trans*-4-[3-(3-Fluórfenyl)propylamino]cyklohexyl}-3H-benzoxazol-2-ón (700 mg, 1,7 mmol) bol spojený s *p*-formaldehydom (0,37 g, 12,3 mmol), podľa postupu popísaného v PRÍKLADE 17 a poskytol 6-(*trans*-4-([3-(3-fluórfenyl)propyl]metylamino)cyklohexyl)-3H-benzoxazol-2-ón (381 mg, 54%), ako soľ HCl: bod topenia 210-238°C; IR (KBr): 2944, 1763 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 11,51 (s, 1H), 10,21 (s, 1H), 7,38-7,34 (m, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,14-7,09 (m, 2H), 7,04-7,02 (m, 1H), 7,00 (s, 2H), 3,33-3,30 (m, 1H), 3,19-3,11 (m, 1H), 3,05-2,98 (m, 1H), 2,72-2,63 (m, 5H), 2,58-2,51 (m, 1H), 2,18-1,98

(m, 4H), 1,93-1,87 (m, 2H), 1,69-1,51 (m, 4H); ESI-MS (m/z): 383 $[M + H]^+$; HPLC: Spôsob A, 5,75 minút (99,0%); Anal. počítané pre $C_{23}H_{27}FN_2O_2 \cdot HCl$: C, 65,94; H, 6,74; N, 6,69, Nalezené: C, 65,72; H, 6,77; N, 6,68.

PRÍKLAD 48

(a) 6-{*trans*-4-[3-(3-Fluór-2-metylfenyl)propylamino]cyklohexyl}-3H-benzoxazol-2-ón

(b) 6-(*trans*-4-{[3-(3-Fluór-2-metylfenyl)propyl]metylamino}cyklohexyl)-3H-benzoxazol-2-ón



Spojenie ketónu 5 a 3-(2-metyl-3-fluórfenyl)-1-propylamínu, používajúci spôsob poskytnutý v PRÍKLADE 1, poskytlo

6-{*trans*-4-[3-(3-fluór-2-metylfenyl)propylamino]cyklohexyl}-3H-benzoxazol-2-ón (1,4 g, 56%): 1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$): δ 7,16-7,10 (m, 2H), 7,01-6,93 (m, 4H), 2,65 (dd, $J = 8,8$ Hz, 2H), 2,60 (dd, $J = 7,7$ Hz, 2H), 2,49-2,39 (m, 2H), 2,18 (d, $J = 2$ Hz, 3H), 1,98-1,93 (m, 2H),

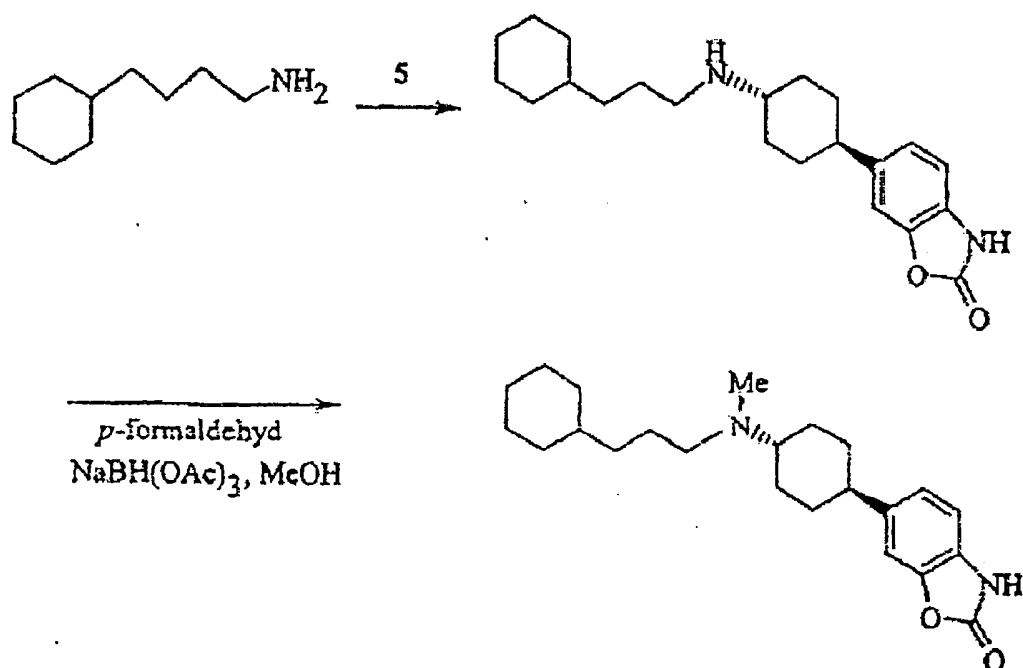
1,81-1,75 (m, 2H), 1,68-1,61 (n, 2H), 1,45 (dddd, $J = 13,13,13,3$ Hz, 2H), 1,13 (dddd, $J = 13,13,13,3$ Hz, 2H).

6-{trans-4-[3-(3-Fluór-2-metylfenyl)propylamino]cyklohexyl}-3H-benzoxazol-2-ón (700 mg, 1,7 mmol) bol spojený s p-formaldehydom (1,48 g, 49,3 mmol), podľa postupu popísaného v PRÍKLADE 17 a poskytol 6-(trans-4-{[3-(3-fluór-2-metylfenyl) propyl]metylamino}cyklohexyl)-3H-benzoxazol-2-ón (432 mg, 55%), ako soľ HCl: bod topenia 264-269°C; IR (KBr): 2947,1769 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 11,50 (s, 1H), 10,02 (s, m), 7,21-7,15 (m, 2H), 7,07-6,99 (m, 4H), 3,35-3,30 (m, 1H), 3,25-3,18 (m, 1H), 3,11-3,05 (m, 1H), 2,71 (d, $J = 5$ Hz, 3H), 2,70-2,62 (m, 2H), 2,58-2,51 (m, 1H), 2,20 (d, $J = 2$ Hz, 3H), 2,17-2,07 (m, 2H), 2,00-1,88 (m, 4H), 1,69-1,51 (m, 4H); ESI-MS (m/z): 397 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC: Spôsob A, 6,09 minút (98,3%); Spôsob B, 11,66 minút (>99%); Anal. počítané pre $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{FN}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 0,25 \text{ H}_2\text{O}$: C, 65,89; H, 7,03; N, 6,40, Nalezené: C, 66,01; H, 6,85; N, 6,35.

PRÍKLAD 49

(a) 6-{trans-4-[(3-Cyklohexylpropyl)amino]cyklohexyl}-3H-benzoxazol-2-ón

(b) 6-{trans-4-[(3-cyklohexylpropyl)metylamino]cyklohexyl}3H-benzoxazol-2-ón



Krok 1: Kondenzácia cyklohexyl-1-propylamínu (0,9 g, 6,4 mmol) a ketónu 5 (1,5 g, 6,4 mmol), podľa postupu popísaného v PRÍKLADU 1, poskytla 6-{trans-4-[(3-cyklohexylpropyl)amino]cyklohexyl}-3H-benzoxazol-2-ón (352 mg, 15%), ako pevnú bielu látku: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 7,12 (široký singlet, 1H), 6,97-6,93 (m, 2H), 3,70-3,10 (široký singlet, 2H), 2,53 (t, J = 7 Hz, 2H), 2,48-2,39 (m, 2H), 1,95 (široký dublet, J = 12 Hz, 2H), 1,77 (široký dublet, J = 12 Hz, 2H), 1,70-1,59 (m, 5H), 1,50-1,38 (m, 4H), 1,23-1,08 (m, 8H), 0,90-0,81 (m, 2H).

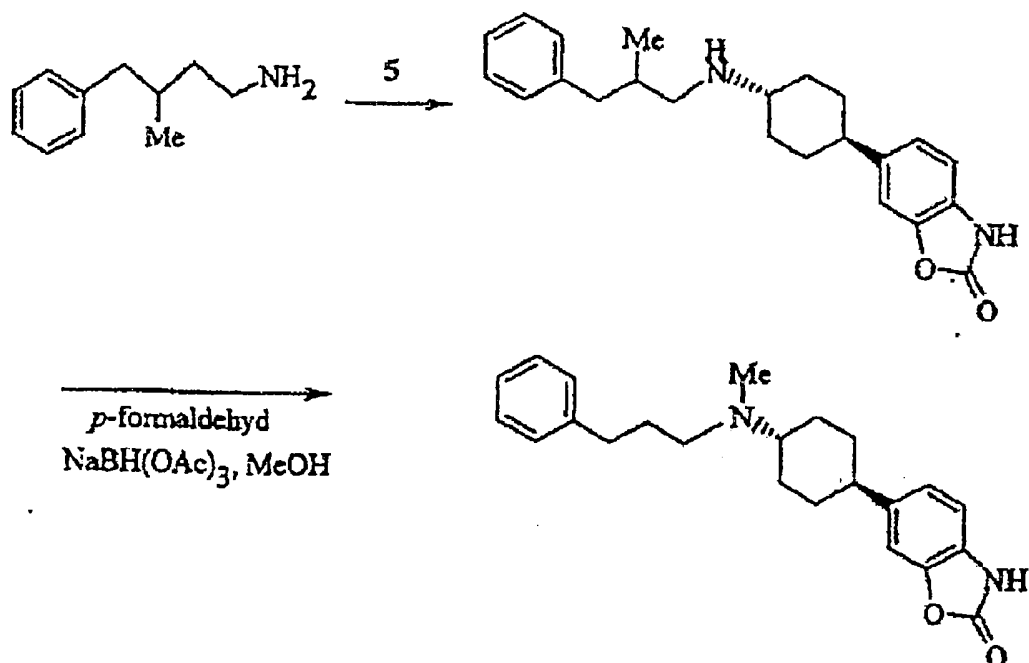
Krok 2: Kondenzácia 6-{trans-4-[(3-cyklohexylpropyl)amino]cyklohexyl}-3H-benzoxazol-2-ónu (350 mg, 0,98 mmol) a p-formaldehydu (0,40 ml 37 váhových % roztoku v H_2O , 4,9 mmol), podľa postupu popísaného v PRÍKLADU 17 nasledovaná premenou na soľ HCl, poskytla 6-{trans-4-[(3-cyklohexylpropyl)metylamino]cyklohexyl}-3H-benzoxazol-2-ón (235 mg, 58%), ako pevnú bielu látku: bod topenia 247-251°C; IR (KBr): 2931,1771,1502, 1451 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 11,50 (s, 1H), 10,12 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,00 (s, 2H), 3,32-3,25 (m, 1H), 3,11-3,04 (m, 1H), 2,99-2,91 (m, 1H), 2,67 (d, J = 5 Hz, 3H), 2,59-2,52

(m, 1H), 2,18-2,08 (m, 2H), 1,94-1,88 (m, 2H), 1,76-1,51 (m, 11 H), 1,29-1,09 (m, 6H), 0,93-0,85 (m, 2H); ESI (m/z): 371 [$M + H$]⁺; HRMS-API (m/z): [$M + H$]⁺ počítané pre $C_{23}H_{34}N_2O_2$, 371,2698; nalezene, 371,2708; HPLC: Spôsob A, 6,32 minút (99,0%); Spôsob B, 12,58 minút (>99%); Anal. počítané pre $C_{23}H_{34}N_2O_2 \cdot HCl \cdot 0,25 H_2O$: C, 67,13; H, 8,70; N, 6,81, Nalezené: C, 67,24; H, 8,65; N, 6,73.

PRÍKLAD 50

(a) 6-{*trans*-[4-(2-Metyl-3-fenylpropylamino)cyklohexyl]} -3H-benzoxazol-2-ón

(b) 6-(*trans*-(4-[Metyl(2-metyl-3-fenylpropyl)amino]cyklohexyl))-3H-benzoxazol-2-ón



Krok 1: Kondenzácia 2-metyl-3-fenylpropylamínu (830 mg, 3,97 mmol) a ketónu 5 (918 mg, 3,97 mmol), podľa postupu popísaného v PRÍKLADE 1, poskytla zlúčeninu 6-{*trans*-[4-(2-

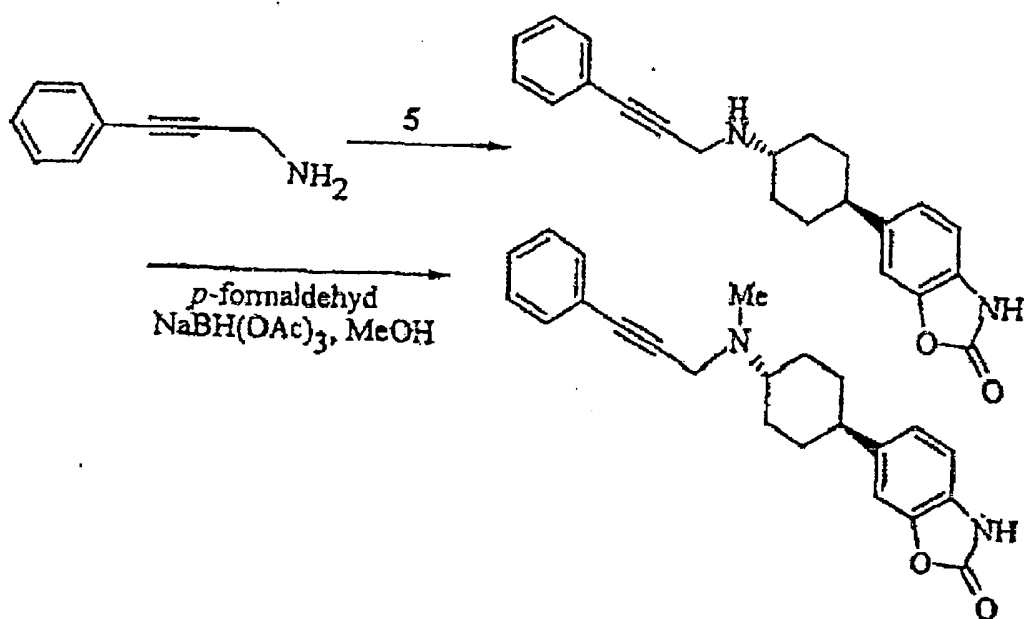
metyl-3-fenylpropylamino)-cyklohexyl}}-3H-benzoxazol-2-ón (400 mg, 48%): ^1H NMR (500 MHz, CDMSO-d_6): δ 7,32-7,21 (m, 2H), 7,19-7,17 (m, 4H), 7,03-6,98 (m, 2H), 2,77 (dd, $J = 13,6$ Hz, 1H), 2,55-2,34 (m, 7H), 1,99-1,97 (m, 2H), 1,84-1,80 (m, 2H), 1,50-1,47 (m, 2H), 1,18-1,05 (m, 2H), 0,88 (d, $J = 6$ Hz, 3H).

Krok 2: Kondenzácia 6-{*trans*-[4-(2-metyl-3-fenylpropylamino)-cyklohexyl]]-3H-benzoxazol-2-ónu (400 mg, 1,10 mmol) a p-formaldehydu (0,50 ml 37 váhových % roztoku v H_2O , 2,4 mmol), podľa postupu popísaného v PRÍKLADE 17, poskytla 6-(*trans*-{4-[metyl(2-metyl-3-fenylpropyl)-amino]cyklohexyl))-3H-benzoxazol-2-ón (200 mg, 52%), ako bielu penu: bod topenia 43-48°C; IR (film): 2927, 1776, 1495, 1950 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 7,28-7,25 (m, 2H), 7,17-7,15 (m, 4H), 7,00-6,95 (m, 2H), 2,78 (dd, $J = 13,5$ Hz, 1H), 2,46-2,41 (m, 1H), 2,29-2,14 (m, 6H), 1,83-1,78 (m, 6H), 1,49-1,34 (m, 4H), 0,76 (d, $J = 6$ Hz, 3H); ESI (m/z): 379 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC: Spôsob A, 5,96 minút (>99%); Spôsob B, 10,99 minút (97,1%); Anal. počítané pre $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 0,125 \text{ H}_2\text{O}$: C, 75,51; H, 8,25; N, 7,34, Nalezené: C, 75,26; H, 7,88; N, 7,20.

PRÍKLAD 51

(a) 6-{*trans*-[4-(3 -Fenylprop-2-ynylamino)cyklohexyl]]-3H-benzoxazol-2-ón

(b) 6-(*trans*-(4-[Metyl(3-fenylprop-2-ynyl)amino]cyklohexyl)) - 3H-benzoxazol-2-ón



Krok 1: Kondenzácia 3-fenylprop-2-ynylamínu (1,0 g, 7,6 mmol) a ketónu 5 (1,7 g, 7,6 mmol), podľa postupu popísaného v PRÍKLADE 1, s tým rozdielom, že THF bol použitý ako rozpúšťadlo, poskytla zlúčeninu 6-{trans-[4-(3-fenylprop-2-ynylamino)cyklohexyl]}-3H-benzoxazol-2-ón (400 mg, 58%) ako pevnú bielu látku: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 7,45-7,35 (m, 5H), 7,19 (s, 1H), 7,50-6,94 (m, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,30 (m, 2H), 2,75-2,61 (m, 1H), 2,06-2,00 (m, 2H), 1,85-1,80 (m, 2H), 1,58-1,41 (m, 2H), 1,25-1,10 (m, 2H).

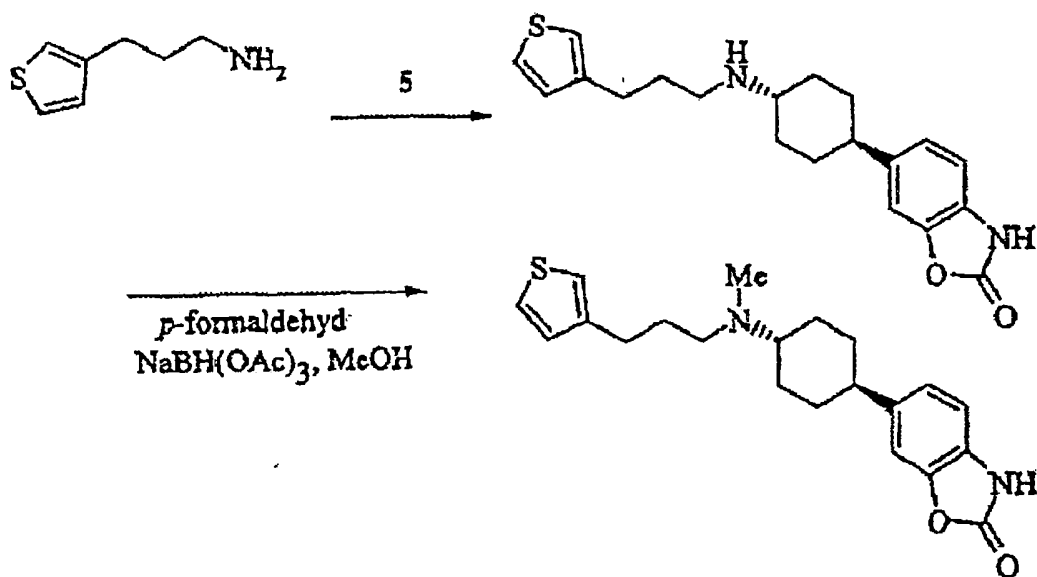
Krok 2: Kondenzácia 6-{trans-[4-(3-fenylprop-2-ynylamino)cyklohexyl]}-3H-benzoxazol-2-ónu (400 mg, 1,20 mmol) a p-formaldehydu (180 mg 37 váhových % roztoku v H_2O , 6,0 mmol), podľa postupu popísaného v PRÍKLADE 17, poskytla 6-(trans-{4[metyl(3-fenylprop-2-ynyl)-aminocyklohexyl]}-3H-benzoxazol-2-ón (100 mg, 65%), ako pevnú bielu látku: bod topenia 249-252°C; IR (KBr): 2938, 2627, 1770 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7,55 (d, $J = 6$ Hz, 2H), 7,47-7,43 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,03-6,98 (m, 2H), 4,38 (s, 2H), 3,42-3,33 (m, 3H), 2,86 (s, 3H), 2,56-2,50 (m, 1H), 2,22 (m, 2H), 1,94 (široký dublet, $J = 11$ Hz, 2H), 1,71-1,67 (m, 2H), 1,57-1,55

(m, 2H); HRMS-APCI (m/z): $[M + H]^+$ počítané pre $C_{23}H_{25}N_2O_2$, 361,1914; nalezene, 361,1914; HPLC: Spôsob A, 5,74 minút (>99%); Spôsob B, 11,03 minút (>99%); Anal. počítané pre $C_{23}H_{24}N_2O_2 \cdot HCl \cdot 0,5 H_2O$: C, 68,06; H, 6,46; N, 6,90, Nalezene: C, 67,81; H, 6,65; N, 6,79.

PRÍKLAD 52

(a) 6-{trans-4-[4-(3-tiofén-3-yl)propylamino]cyklohexyl}-3H-benzoxazol-2-on

(b) 6-{trans-4-[3-(3-tiofén-3-yl)propyl]metylamino]cyklohexyl}-3H-benzoxazol-2-ón



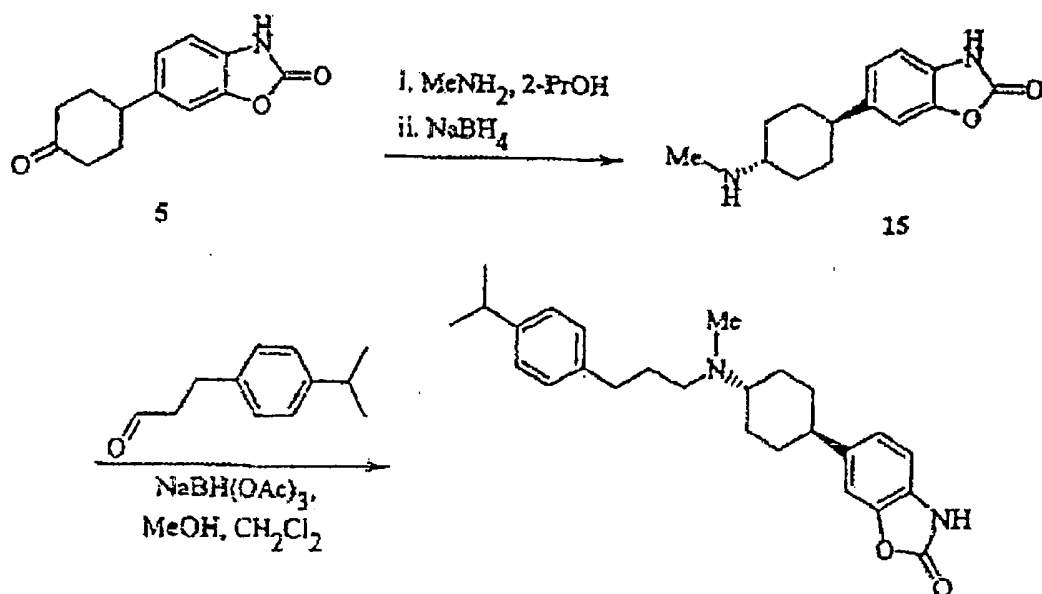
Krok 1: Kondenzácia (3-tienyl)-1-propylamínu (2,8 g, 20,0 mmol) a ketónu 5 (4,6 g, 20,0 mmol), podľa postupu popísaného v PRÍKLADE 1, poskytla zlúčeninu 6-{trans-4-[4-(3-tiofén-3-yl)propylamino]cyklohexyl}-3H-benzoxazol-2-ón (410 mg, 5%), ako pevnú bielu látku: 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7,43–7,41 (m, 1H), 7,14–7,12 (m, 2H), 7,00–6,93 (m, 3H), 3,60–3,10 (široký singlet, 2H), 2,63 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 2,58 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 2,49–2,39 (m, 2H), 1,95 (široký dublet, $J = 11$ Hz,

2H), 1,78 (široký dublet, $J = 11$ Hz, 2H), 1,73-1,68 (m, 2H), 1,45 (dddd, $J = 13, 13, 13, 3$ Hz, 2H), 1,13 (dddd, $J = 13, 13, 13, 3$ Hz, 2H).

Krok 2: Kondenzácia 6-{trans-4-(4-(3-tiofén-3-yl)propylamino)-cyklohexyl}-3H-benzoxazol-2-ónu (400 mg, 1,0 mmol) a p-formaldehydu (0,17 ml 37 váhových % roztok v H₂O, 2,0 mmol), podľa postupu popísaného v PRÍKLADE 17, nasledovaná premenou na soľ HCl, poskytla 6-[trans-4-{ 3-(3-tiofén-3-yl)propyl]metylamino}cyklohexyl)-3H-benzoxazol-2-ón (301 mg, 74%), ako pevnú bielu látku: bod topenia 246-248°C; IR (KBr): 2950,1759,1996, 1951 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 11,47 (s, 1H), 10,09 (s, 1H), 7,50-7,48 (m, 1H), 7,25-7,24 (m, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,05-7,04 (m, 1H), 7,00 (s, 2H), 3,34-3,28 (m, 1H), 3,19-3,10 (m, 1H), 3,05-2,98 (m, 1H), 2,71 (d, $J = 5$ Hz, 3H), 2,69-2,65 (m, 2H), 2,58-2,51 (m, 1H), 2,15-2,00 (m, 4H), 1,94-1,88 (m, 2H), 1,68-1,51 (m, 4H); ESI (m/z): 371 ($M + H$)⁺; HPLC: Spôsob B, 10,79 minút (>99%); Anal. Počítané pre C₂₁H₂₆N₂O₂S. HCl: C, 61, 98; H, 6, 69; N, 6, 88, Nalezené: C, 61, 64; H, 6, 79; N, 6, 70.

PRÍKLAD 53

6-(trans-4-{ [3-(4-Izopropylfenyl)propyl]metylamino}cyklohexyl)-3H-benzoxazol-2-ón



Krok 1: K suspenzii ketónu 5 (10,4 g, 0,045 mol) v 2-PrOH (520 ml) bol pridaný metylamín (33,7 ml 2,0 M roztoku v THF, 0,067 mol). Po cca 15 minútach sa vytvoril číra, jantárový roztok a o niekoľko minút neskôršie sa vytvoril precipitát. Po 1,5 hodine, bola reakčná zmes ochladená na ľadovom vodnom kúpeli, bol pridaný NaBH₄ (2,6 g, 0,067 mol) a miešanie pokračovalo pri 0°C po 35 minút. Reakčná zmes bola miešaná pri laboratórnej teplote po 15 hodín. MeOH (cca 2 ml) bol pridaný, aby bol eliminovaný akýkoľvek prebytok NaBH₄ (nebol pozorovaný vývoj plynu) a rozpúšťadla bola odstránená za zníženého tlaku. Zvyšok bol rozdelený medzi 1N HCl (500 ml) a EtOAc (250 ml). Vodná vrstva bola odstránená, upravená na pH 7-8 pevným NaHCO₃, a premytá pomocou EtOAc (200 ml). Počas premývania sa vytvoril precipitát, ktorý bol zhromaždený vákuovou filtráciou a vysušený, aby poskytol 6-[trans-4(metylamino)cyklohexyl]-3H-benzoxazol-2-ón 15 (5,0 g, 46%). Organická vrstva bola odstránená a TLC analýza (89:10:1 CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH) ukázala, že obsahuje zlúčeninu 15. Pomocou TLC bolo tiež preukázané, že zlúčenina 15 je prítomná v počiatočnom EtOAc extrakte. Organické extrakty boli spojené, koncentrované za zníženého tlaku, rozpustené v minimálnom množstve MeOH a pevná látka

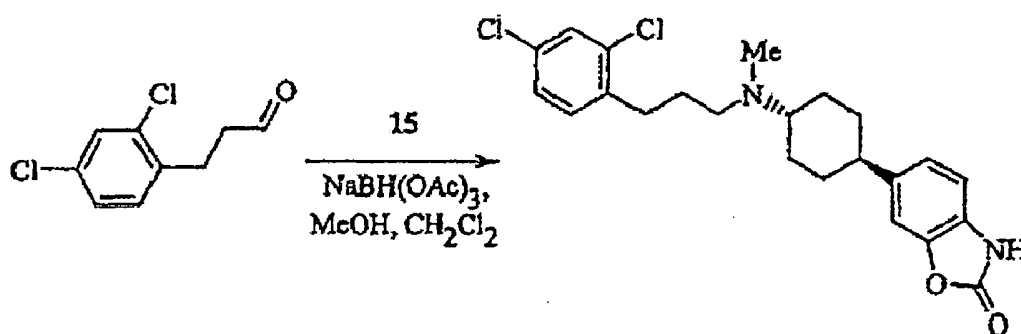
bola vyprecipitovaná pomocou dietyléteru. Pevná látka bola zhromaždená vákuovou filtráciou a vysušená za poskytnutia **15** (1,6 g, 13%) ako soľ HCl. K vodnej vrstve (cca 1 l), v ktorej bola pomocou TLC preukázaná tiež prítomnosť ďalšieho **15**, bol pridaný pevný NaCl (cca 80 g), a roztok bol koncentrovaný za zníženého tlaku približne na polovinu jeho pôvodného objemu. Vytvorená pevná látka bola zhromaždená vákuovou filtráciou a vysušená za poskytnutia **15** (1,3 g, 12%). Pevné látky boli spojené za poskytnutia 6-[trans-4(metylamino)cyklohexyl]-3H-benzoxazol-2-ónu **15** (7,9 g, 73%): ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 7,10 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,03 (dd, $J = 8, 1, 5$ Hz, 1H), 6,98 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 2,67-2,52 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,15-2,12 (m, 2H), 1,97-1,94 (m, 2H), 1,61-1,52 (m, 2H), 1,38-1,30 (m, 2H).

Krok 2: K roztoku amínu **15** (670 mg, 2,40 mmol) v 1:1 CH_2Cl_2 :MeOH (30 ml) bol pridaný pevný NaHCO_3 (200 mg, 2,40 mmol) a po 10 minútach, 3-(4-izopropylfenyl)propionaldehyd (420 mg, 2,40 mmol). Po miešaní po dobu 5 minút, bol pridaný $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (760 mg, 3,60 mmol) a zmes bola miešaná pri laboratórnej teplote po 12 hodín. Reakčná zmes bola upravená na pH 8 pevným NaOH a koncentrovaná za zníženého tlaku. Purifikácia bleskovou chromatografiou (oxid kremičitý, 95:5 CH_2Cl_2 :MeOH nasledovaná 89:10:1 CH_2Cl_2 :MeOH: NH_4OH), nasledovaná vytvorením soli HCl a rekryštalizáciou (MeOH: Et_2O) poskytla 6-(trans-4-([3-(4-izopropylfenyl)-propyl]metylamino)cyklohexyl)-3H-benzoxazol-2-ón (514 mg, 48%), ako pevnú bielu látku: bod topenia 179-181°C; IR (KBr): 2959,1771,1498,1451 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11,48 (s, 1H), 10,10 (s, 1H), 7,17-7,15 (m, 5H), 7,00 (široký singlet, 2H), 3,32-3,29 (m, 1H), 3,19-3,11 (m, 1H), 3,06-2,99 (m, 1H), 2,89-2,83 (m, 1H), 2,70 (d, $J = 4$ Hz, 3H), 2,63-2,52 (m, 3H), 2,15-1,95 (m, 4H), 1,93-1,87 (m, 2H), 1,66-1,50 (m, 4H), 1,19 (d, $J = 7$ Hz, 6H); ESI (m/z): 407 $[\text{M} + \text{H}]^+$; Spôsob B, 12,69 minút (>99%); Anal. počítané pre

$C_{23}H_{34}N_2O_2 \cdot HCl$: C, 70,49; H, 7,96; N, 6,32, Nalezené: C, 70,29; H, 8,05; N, 6,28.

PRÍKLAD 54

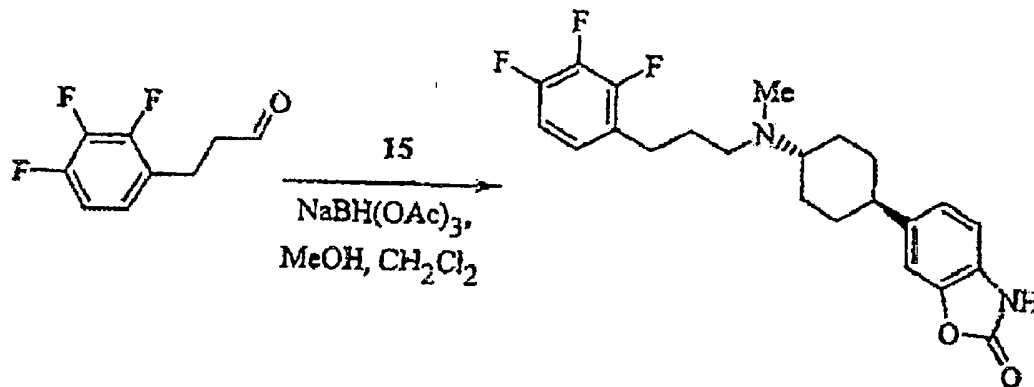
6-(trans-4-([3-(2,4-Dichlórphenyl)propyl]metylamino)cyklohexyl)-3H-benzoxazol-2-ón



Kondenzácia **15** (550 mg, 1,9 mmol) a 3-(2,4-dichlórphenyl)propionaldehydu (390 mg, 1,9 mmol) podľa postupu popísaného v PRÍKLADE 45, Krok 2, nasledovaná premenou na soľ HCl, poskytna 6-(trans-4-([3-(2,4-dichlórphenyl)propyl]metylamino)cyklohexyl)-3H-benzoxazol-2-ón (446 mg, 50%), ako sivkastú pevnú látku: bod topenia 273-279°C; IR (KBr): 2949,1775,1500, 1474 cm^{-1} ; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 11,49 (s, 1H), 10,01 (s, 1H), 7,61 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7,47-7,41 (m, 2H), 7,17 (s, 1H), 7,00 (s, 2H), 3,34-3,29 (m, 1H), 3,22-3,17 (m, 1H), 3,11-3,03 (m, 1H), 2,79-2,73 (m, 2H), 2,11 (d, $J = 8$ Hz, 3H), 2,59-2,48 (m, 1H), 2,14-2,06 (m, 2H), 2,03-1,97 (m, 2H), 1,94-1,88 (m, 2H), 1,69-1,50 (m, 4H); ESI (m/z): 433 $[M + H]^+$; HPLC: Spôsob A, 6,78 minút (>99%); Anal. počítané pre $C_{23}H_{26}Cl_2N_2O_2 \cdot HCl$: C, 58,80; H, 5,79; N, 5,96, Nalezené: C, 58,62; H, 5,76; N, 5,89.

PRÍKLAD 55

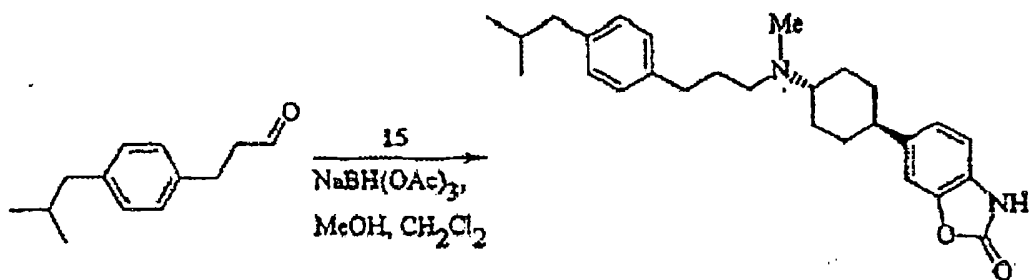
6-(trans-4-{[3-(2,3,4-Trifluórfenyl)propyl]metylamino} cyklohexyl)-3H-benzoxazol-2-ón



Kondenzácia 15 (420 mg, 1,5 mmol) a 3-(2,3,4-trifluórfenyl)propionaldehydu (280 mg, 1,5 mmol), podľa postupu popísaného v PRÍKLADE 45, Krok 2, nasledovaná premenou na soľ HCl, poskytla 6-(trans-4-{[3-(2,3,4-trifluórfenyl)propyl]metylamino} cyklohexyl)-3H-benzoxazol-2-ón (257 mg, 33%), ako sivkastú pevnú látku: bod topenia 269-274°C; IR (KBr): 2950, 1768, 1513, 1485 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 11,50 (s, 1H), 10,17 (s, 1H), 7,23-7,21 (m, 2H), 7,17 (široký singlet, 1H), 7,00 (d, J = 1 Hz, 2H), 3,33-3,26 (m, 1H), 3,21-3,14 (m, 1H), 3,08-3,01 (m, 1H), 2,79-2,71 (m, 2H), 2,69 (d, J = 5 Hz, 3H), 2,59-2,50 (m, 1H), 2,16-1,98 (m, 4H), 1,94-1,87 (m, 2H), 1,68-1,50 (m, 4H); HRMS-APCI (m/z): [M + H]⁺ počítané pre C₂₃H₂₅F₃N₂O₂, 419,1946; nalezene, 419,1948; HPLC: Spôsob A, 8,31 minút (97,7%); Spôsob B, 11,85 minút (97,8%); Anal. počítané C₂₃H₂₅F₃N₂O₂.HCl.0,25 H₂O: C, 60,13; H, 5,81; N, 6,10, Nalezene: C, 60,14; H, 5,70; N, 6,08.

PRÍKLAD 56

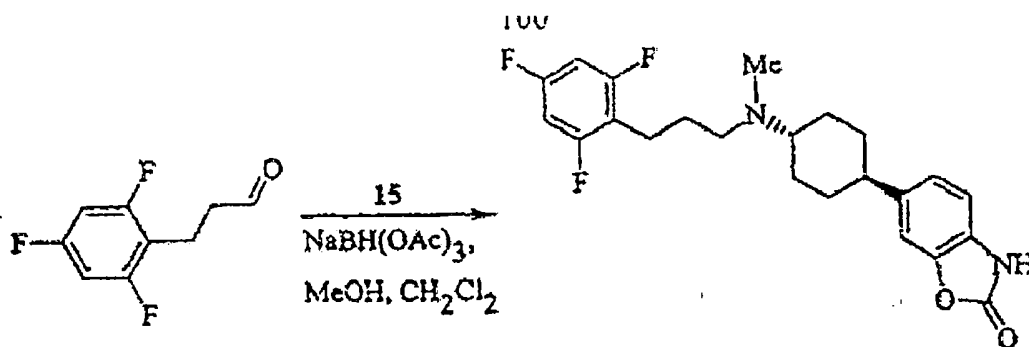
6-(trans-4-{[3-(4-Izobutylfenyl)propyl]metylamino} cyklohexyl)-3H-benzoxazol-2-ón



Kondenzácia 15 (1,0 g, 3,6 mmol) a 3-(4-izobutylfenyl)propionaldehydu (700 mg, 3,6 mmol), podľa postupu popísaného v PRÍKLADE 45, Krok 2, nasledovaná premenou na soľ HCl, poskytla 6-(trans-4-([3-(4-izobutylfenyl)propyl)metylamino)cyklohexyl)-3H-benzoxazol-2-ón (977 mg, 61°s), ako sivkastú pevnú látku: bod topenia 162-165°C; IR (KBr): 2953,1773,1498,1951 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11,55 (s, 1H), 10,00 (s, 1H), 7,17-7,08 (m, 5H), 7,00 (s, 2H), 3,32-3,28 (m, 1H), 3,21-3,08 (m, 1H), 3,08-2,95 (m, 1H), 2,70 (d, J = 5 Hz, 3H), 2,65-2,52 (m, 3H), 2,41 (d, J = 7 Hz, 2H), 2,14-1,73 (m, 7H), 1,68-1,49 (m, 4H), 0,85 (d, J = 7 Hz, 6H); HRMS-API (w/z): [M + H]⁺ počítané pre C₂₇H₃₆N₂O₂, 421,2855; nalezene, 421,2858; HPLC: Spôsob A, 7,49 minút (>99%); Spôsob B, 13,59 minút (>99%); Anal. počítané pre C₂₇H₃₆N₂O₂.HCl.0,5 H₂O: C, 69,58; H, 8,22; N, 6,01, Nalezene: C, 69,23; H, 8,20; N, 5,87.

PRÍKLAD 57

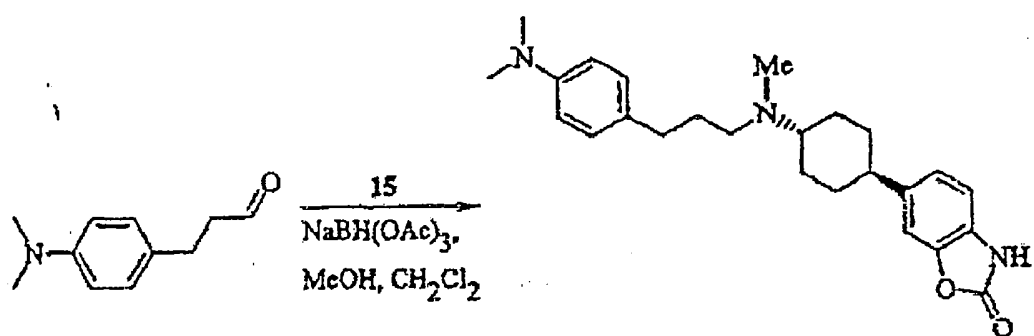
6-(trans-4-([3-(2,4,6-Trifluórfenyl)propyl)metylamino)cyklohexyl)-3H-benzoxazol-2-ón



Kondenzácia **15** (460 mg, 1,9 mmol) a 3-(2,4,6-trifluórfenyl)propionaldehydu (360 mg, 1,9 mmol), podľa postupu popísaného v PRÍKLADE 45, Krok 2, nasledovaná premenou na soľ HCl, poskytla 6-(trans-4-([3-(2,4,6-trifluórfenyl)propyl]methylamino) cyklohexyl)-3H-benzoxazol-2-ón (275 mg, 32%), ako pevnú bielu látku: bod topenie 235-238°C; IR (KBr): 2949,1772,1632, 1603 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11,54 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 7,26-7,18 (m, 3H), 7,00 (s, 2H), 3,32-3,27 (m, 1H), 3,26-3,04 (m, 2H), 2,71 (d, *J* = 5 Hz, 3H), 2,58-2,54 (m, 1H), 2,66-2,62 (m, 2H), 2,12-1,86 (m, 6H), 1,68-1,48 (m, 4H); ESI (*m/z*): 419 [M + H]⁺; HPLC: Spôsob A, 6,30 minút (98,8%); Anal. počítané pre C₂₃H₂₅F₃N₂O₂·HCl: C, 60,73; H, 5,76; N 6,16. Nalezené: C, 60,43; H, 5,71; N, 5,99.

PRÍKLAD 58

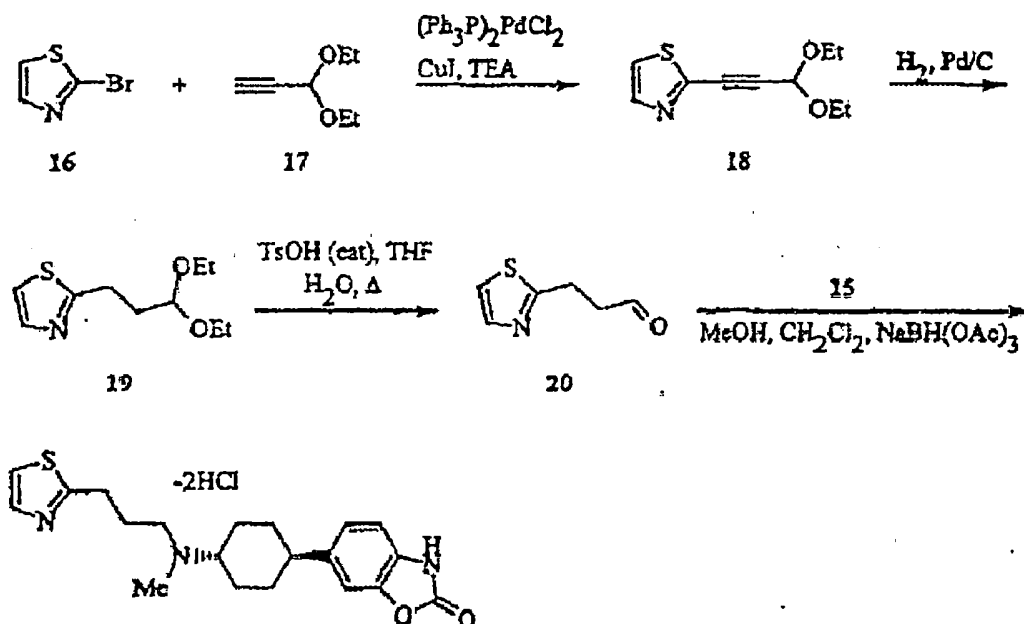
6-(4-([3-(trans-4-Dimethylaminofenyl)propyl]methylamino) cyklohexyl)-3H-benzoxazol-2-ón



Kondenzácia **15** (2,22 g, 8,41 mmol) a 3-(4-dimetylaminofenyl)propionaldehydu (910 mg, 5,14 mmol), podľa postupu popísaného v PRÍKLAD 45, Krok 2, poskytla 6-(4-([3-(trans-4-dimetylaminofenyl)propyl]-metylamino)cyklohexyl)-3H-benzoxazol-2-ón (1,63 g, 78%), ako sivkastú pevnú látku: bod topenia 182-184°C; IR (KBr): 2930,1772,1991,1448 cm⁻¹; ¹HNMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 11,4 (široký singlet, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,02-6,95 (m, 4H), 6,66 (d, J = 9 Hz, 2H), 2,84 (s, 6H), 2,54-2,44 (m, 6H), 2,20 (s, 3H), 1,83-1,81 (m, 4H), 1,68-1,63 (m, 2H), 1,50-1,32 (m, 4H); ESI (m/z): 408 [M + H]⁺; HPLC: Spôsob A, 4,23 minút (>99%); Spôsob B, 8,36 minút (>99%); Anal. vypočítané pre C₂₅H₃₃N₃O₂·0,5 H₂O: C, 72,08; H, 8,23; N, 10,09, Nalezené: C, 72,48; H, 8,09; N, 10,09.

PRÍKLAD 59

6-{trans-4-[Metyl(3-tiazol-2-ylpropyl)amino)cyklohexyl]-3H-benzoxazol-2-ón



Krok 1: K 2-brómtiazolu **16** (5,0 g, 30 mmol) v DMF (40 ml) bol pridaný dietylacetál propiolaldehydu **17** (4,4 g, 34 mmol), CuI (170 mg, 0,90 mmol) a trietylamin (8,4 ml, 60 mmol). Kyslík bol z reakčnej zmesi odstránený argónom po dobu 15 minút, bol pridaný chlorid bis(trifenylfosfín)paládnatý (II) (640 mg, 0,10 mmol) a zo zmesi bol opäť odstránený kyslík argónom po dobu 15 minút. Po miešaní za okolitej teploty po dobu 12 hodín a následnom miešaní pri 100°C po 2,5 hodiny bola reakčná zmes ochladená na okolitou teplotu, zriedená pomocou EtOAc (500 ml), premytá vodou (3 x 150 ml), vysušená (Na₂SO₄), sfiltrovaná a koncentrovaná za zníženého tlaku. Purifikácia bleskovou chromatografiou (oxid kremičitý 75:25 hexány s EtOAc) poskytla alkín **18** (3,4 g, 59%): ¹HNMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,85 (d, *J* = 3 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 3 Hz, 1H), 5,52 (s, 1H), 3,88-3,77 (m, 2H), 3,73-3,63 (m, 2H), 1,28 (t, *J* = 7 Hz, 6H).

Krok 2: Zmes alkínu **18** (1,1 g, 5,0 mmol) a 10% Pd/C (100 mg) v EtOH (20 ml) bola trepaná pod atmosférou H₂ pri 50 psi po dobu 5 hodín. Roztok bol sfiltrovaný cez Celite a koncentrovaný za zníženého tlaku. Zvyšok bol rozpustený v

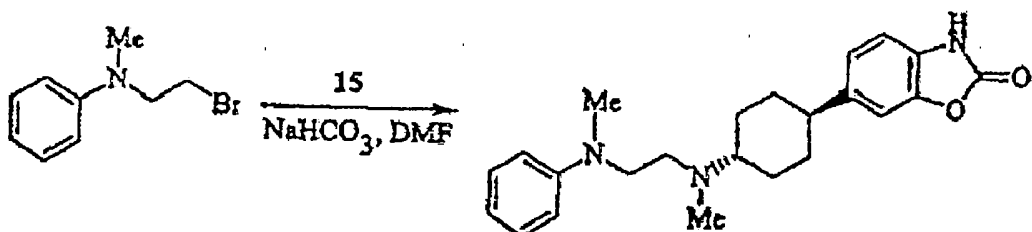
EtOH (20 ml), bol pridaný 10% Pd/C (100 mg) a zmes bola opäť miešaná pod atmosférou H₂ pri 50 psi po dobu 5 hodín. Roztok bol sfiltrovaný cez Celite a koncentrovaný za zníženého tlaku za poskytnutia acetálu **19** (900 mg, 84%): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,68 (d, *J* = 3 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 3 Hz, 1H), 4,57 (t, *J* = 6 Hz, 1H), 3,74-3,63 (m, 2H), 3,57-3,45 (m, 2H), 3,11 (t, *J* = 7 Hz, 2H), 2,14 (dt, *J* = 14, 6 Hz, 2H), 1,21 (t, *J* = 7 Hz, 6H).

Krok 3: K acetálu **19** (450 mg, 2,1 mmol) v THF (10 ml) bola pridaná p-toluénsulfónová kyselina (20 mg, 0,10 mmol) a H₂O (0,20 ml). Reakčná zmes bola zohrievaná pod refluxom po dobu 45 minút, ochladená na teplotu okolia a koncentrovaná za zníženého tlaku. Purifikácia bleskovou chromatografiou (oxid kremičitý, 75:25 hexány:EtOAc) poskytla aldehyd **20** (200 mg, 30%): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 9,88 (s, 1H), 7,67 (d, *J* = 3 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 3 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 3 Hz, 1H), 3,36 (t, *J* = 7 Hz, 2H), 3,04 (t, *J* = 7 Hz, 2H).

Krok 4: Kondenzácia **15** (200 mg, 1,40 mmol) a aldehydu **20** (340 mg, 1,40 mmol), podľa postupu popísaného v PRÍKLADE 45, Krok 2, nasledovaná premenou na soľ HCl, poskytla 6-{trans-4-[metyl(3-tiazol-2-ylpropyl)-amino]cyklohexyl}-3H-benzoxazol-2-ón (311 mg, 50%), ako sivkastú pevnú látku: bod topenia 237-239°C; IR (KBr): 2948,1767,1499,1449 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 8,04 (dd, *J* = 4, 1 Hz, 1H), 7,87 (dd, *J* = 4, 1 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,08-6,99 (m, 2H), 3,53-3,20 (m, 5H), 2,89 (s, 3H), 2,69-2,61 (m, 1H), 2,40-2,26 (m, 2H), 2,24-2,14 (m, 2H), 2,10-2,01 (m, 2H), 1,86-1,61 (m, 4H); APCI (*m/z*): 372 [M + H]⁺; HPLC: Spôsob A, 5,34 minút (>99%); Anal. Počítané pre C₂₀H₂₅N₃O₂S.2 HCl: C, 54,05; H, 6,12; N, 9,46, Nalezené: C, 53,82; H, 6,21; N, 9,22.

PRÍKLAD 60

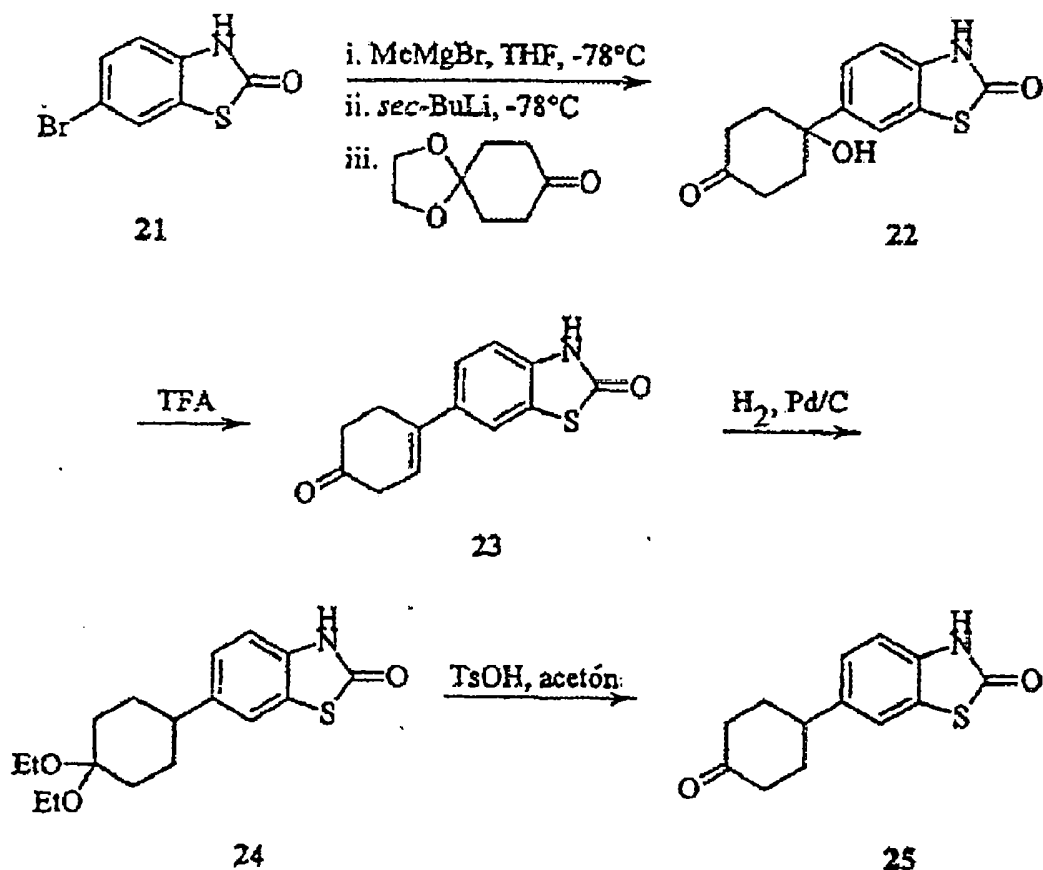
6-(trans-4-{Metyl-[2-(Metylfenylamino)etyl]amino}
cyklohexyl)-3H-benzoxazol-2-ón



Krok 1: K roztoku amínu 2 (780 mg, 3,2 mmol) v DMF (15 ml) bol pridaný NaHCO_3 (560 mg, 6,7 mmol) a (2-brómetyl)metylfenylamínu (690 mg, 3,2 mmol). Reakčná zmes bola postupne zohrievaná na 100°C , držaná pri 100°C po 2,5 hodiny a potom miešaná pri 50°C po 12 hodín. Suspenzia bola ochladená na laboratórnu teplotu, zriedená H_2O (35 ml) a extrahovaná pomocou EtOAc (3 x 50 ml). Spojené organické látky boli premyté nasýteným NaCl (50 ml), vysušené (Na_2SO_4), sfiltrované a koncentrované za zníženého tlaku. Purifikácia bleskovou chromatografiou (oxid kremičitý, 89:10:1 CH_2Cl_2 :MeOH: NH_4OH) nasledovaná vytvorením soli HCl a rekryštalizáciou (MeOH: Et_2O) poskytla 6-(trans-4-{Metyl-[2-(Metylfenylamino)etyl]amino}cyklohexyl)-3H-benzoxazol-2-ón (350 mg, 24%), ako pevnú bielu látku: bod topenia $240\text{--}243^\circ\text{C}$; IR (KBr): 2950, 1765, 1499, 1451 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,72 (široký singlet, 2H), 7,19–7,07 (m, 5H), 6,64 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 6,57 (t, $J = 11$ Hz, 1H), 3,97 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 3,67 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 3,02–2,96 (m, 1H), 2,84 (s, 3H), 2,55 (m, 4H), 2,13 (široký dublet, $J = 10$ Hz, 2H), 1,88 (široký dublet, $J = 10$ Hz, 2H), 1,54–1,42 (m, 4H); HRMS-API (m/z): $[\text{M} - \text{H}]^+$ počítané pre $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2$, 380,2338; nalezené, 380,2339; HPLC: Spôsob A, 6,37 minút (93,4%); Spôsob B, 11,60 minút (93,0%); Anal. počítané pre $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 2 \text{HCl} \cdot 0,25 \text{H}_2\text{O}$: C, 60,46; H, 6,95; N, 9,20, Nalezené: C, 60,65; H, 6,98; N, 9,12.

Schéma 4

Príprava 6-(4-Oxocyklohexyl)-3H-benzthiazol-2-ónu 25 i.



Krok 1: Bromid 21 (2,88 g, 12,52 mmol) bol rozpustený v bezvodnom THF (50 ml) a roztok bol ochladený na -78°C . Roztoky MeMgBr (4,59 ml 3,0 M roztoku v Et₂O, 13,77 mmol), sec-BuLi (10,59 ml 1,3 M roztoku v cyklohexáne, 13,77 mmol) a 1,4-cyklohexadiomonoetylénketálu (1,95 g, 12,52 mmol) v bezvodnom THF (10 ml) boli pridané postupne v 30-minútových intervaloch. Po konečnom prídavku bola reakčná zmes zohriatá na laboratórnu teplotu. Reakcia bola zastavená prídavkom 1N HCl (25 ml). Reakčná zmes bola nariedená EtOAc (300 ml), premytá nasýteným NaCl (250 ml), vysušená (Na₂SO₄), sfiltrovaná a koncentrovaná za zníženého tlaku. Purifikácia gélovou chromatografiou na oxidu kremičitom (eluent 1:1 Hexány:EtOAc) poskytla alkohol 22 (1,81 g, 47%), ako pevnú bielu látku: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ8,48 (široký singlet, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,31 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 7,04 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 2,17-2,04 (m, 4H), 1,81 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 1,77 (d, $J = 8$ Hz, 2H).

Krok 2: Alkohol **22** (1,81 g, 5,90 mmol) bol miešaný v TFA (8 ml) pri laboratórnej teplote po dobu 20 minút. Červený roztok bol naliaty do CHCl_3 (200 ml) a organická vrstva bola premytá H_2O (2 x 100 ml), nasýteným NaHCO_3 a nasýteným NaCl , vysušená (Na_2SO_4), sfiltrovaná a koncentrovaná za zníženého tlaku za poskytnutia ketónu **23** (1,22 g, 85%), ako pevnú bielu látku: ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 7,42 (s, 1H), 7,34 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 6,11 (t, $J = 5$ Hz, 1H), 3,04 (d, $J = 2$ Hz, 2H), 2,87 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 2,57 (m, 2H).

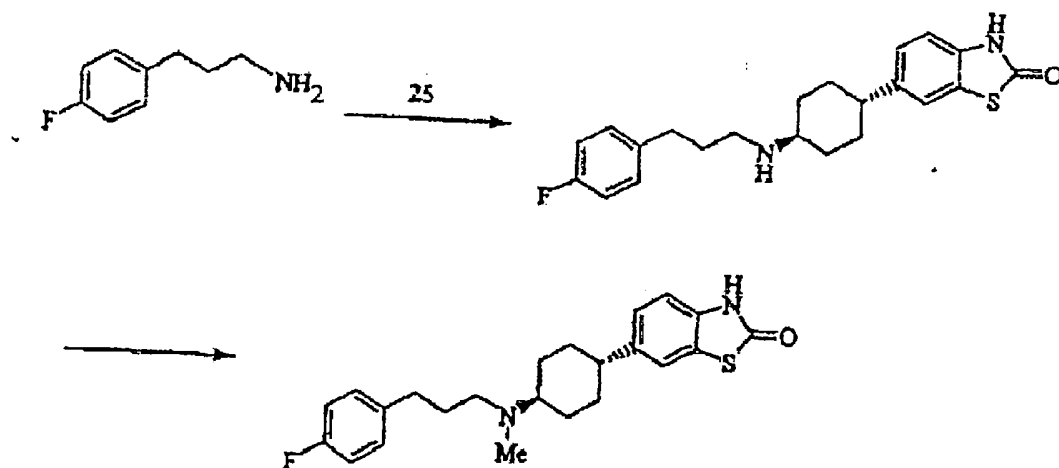
Krok 3: Roztok ketónu **23** (1,22 g, 4,98 mmol) a 10% Pd/C (0,25 g) v 3:2 zmesi EtOAc:EtOH (150 ml) bol trepaný pod H_2 atmosférou pri 50 psi po dobu 4 hodín. Roztok bol sfiltrovaný cez Celite a koncentrovaný za zníženého tlaku. Purifikácia bleskovou chromatografiou (eluent 1,5:1 Hexány:EtOAc) poskytol ketál **24** (1,44 g, 98%) ako pevnú bielu látku: ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 7,31 (s, 1H), 7,13 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 7,04 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 3,53 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 3,48 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 2,57 (m, 1H), 2,10 (d, $J = 10$ Hz, 2H), 1,76-1,51 (m, 4H), 1,47 (m, 2H), 1,21 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1,18 (t, $J = 7$ Hz, 3H).

Krok 4: Ketál **24** (0,6 g, 1,9 mmol) a TsOH (0,36 g, 1,89 mmol) boli miešané v acetóne (20 ml) cez noc. Reakčná zmes bola zriedená pomocou EtOAc (100 ml) a premytá pomocou H_2O (50 ml) a nasýteným NaHCO_3 (50 ml). Organická vrstva bola koncentrovaná za zníženého tlaku za poskytnutia 6-(4-oxocyklohexyl)-3H-benzotiazol-2-ónu **25** (0,48 g, 98%) ako pevnú bielu látku: ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 7,41 (s, 1H), 7,21 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 3,13 (m, 1H), 2,53 (m, 2H), 2,31 (m, 2H), 2,14 (m, 2H), 1,96 (m, 2H).

PRÍKLAD 61

(a) 6-{*trans*-4-[3-(4-Fluórfenyl)propylamino]cyklohexyl}-3H-benzthiazol-2-ón

(b) 6-(*trans*-4- {[3-(4-Fluórfenyl)propyl]metylamino}cyklohexyl)-3H-benzthiazol-2-ón



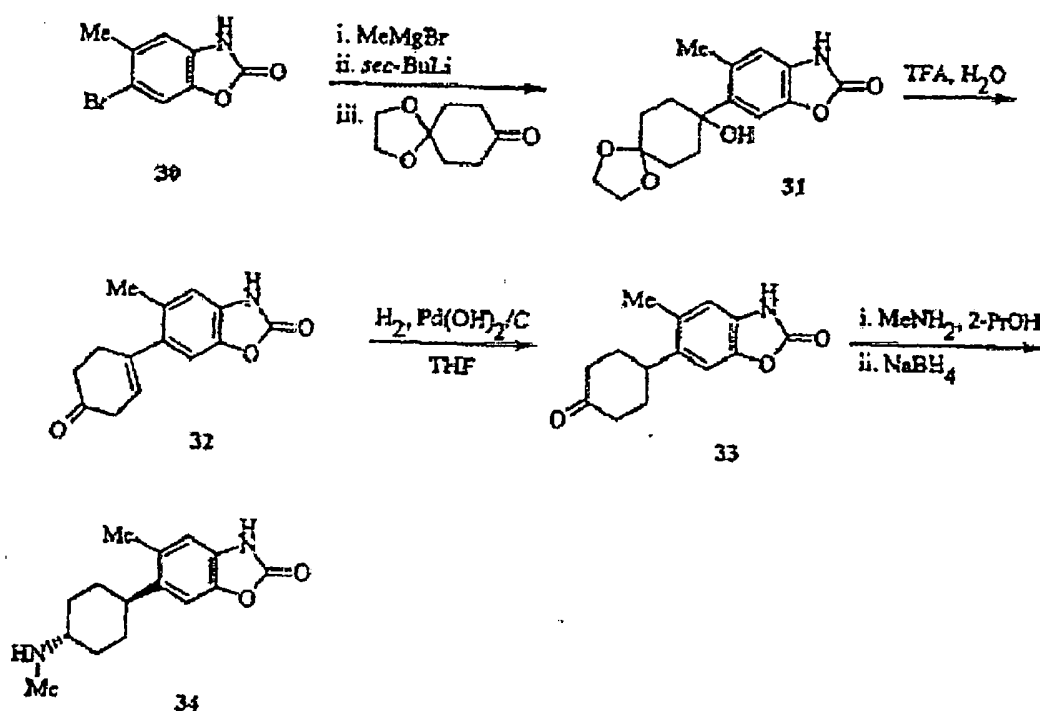
Krok 1: K roztoku ketónu 25 (2,3 g, 9,3 mmol) v 2-propanole (30 ml) bolo pridané 4Å molekulárne sito a 3-(4-fluórfenyl)-1-propylamín (1,76 g, 9,3 mmol). Reakčná zmes bola miešaná po 4 hodiny. Bol pridaný bórhydrid sodný (0,49 g, 13,03 mmol) a reakčná zmes bola miešaná cez noc, reakcia bola zastavená pomocou MeOH a reakčná zmes bola koncentrovaná za zníženého tlaku. Purifikácia bleskovou chromatografiou (oxid kremičitý, 9,5:5:1 CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH) poskytla 6-{*trans*-4-[3-(4-fluórfenyl)propylamino]cyklohexyl}-3H-benzthiazol-2-ón (0,24 g, 7%): ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 7,39 (s, 1H), 7,25-7,06 (m, 6H), 3,01 (m, 1H), 2,86 (t, *J* = 8 Hz, 2H), 2,61 (t, *J* = 8 Hz, 2H), 2,37 (m, 1H), 2,01 (m, 2H), 1,92-1,81 (m, 4H), 1,49-1,36 (m, 4H).

Krok 2: K miešanému roztoku 6-{*trans*-4-[3-(4-fluórfenyl)propylamino]cyklohexyl}-3H-benzthiazol-2-ónu (0,24 g, 0,67 mmol) v MeOH (10 ml) obsahujúcemu H₂O (0,5 ml) bol

pridaný p-formaldehyd (0,1 g, 3,3 mmol). Reakčná zmes bola miešaná po 3 hodiny. Bol pridaný triacetoxybórhydrid sodný (0,2 g, 0,9 mmol) a zmes bola miešaná cez noc. Bol pridávaný pevný NaOH dokiaľ sa roztok nevyčeril. Reakčná zmes bola koncentrovaná za zníženého tlaku za poskytnutia žltého oleja. Purifikácia bleskovou chromatografiou (eluent 9,5:1:1 CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH) poskytla 6(trans-4-([3-(4-fluórfenyl)-propyl]metylamino)cyklohexyl)-3H-benzotiazol-2-ón (55 mg, 15%), ako svetlo žltú látku: bod topenia 256-261°C; IR (KBr): 2942,1683,1509 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 7,41 (s, 1H), 7,31-7,03 (m, 6H), 3,29 (m, 2H), 3,01 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,64 (m, 2H), 2,11 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 1,99 (m, 2H), 1,87 (m, 2H), 1,98-1,61 (m, 4H); API-MS (m/z): 399 [M + H]⁺; počítané pre C₂₃H₂₇FN₂OS, 399,1906; nalezene, 399,1909; HPLC: Spôsob A, 5,85 minút (>99%); Spôsob B, 11,48 minút (>99%); Anal. počítané pre C₂₃H₂₇FN₂OS.HCl.0,75 NaCl: C, 57,69; H, 5,89; N, 5,85, Nalezene: C, 57,72; H, 5,96; N, 5,51.

Schéma 5

Príprava 5-(4-Oxocyklohexyl)-1,3-dihydrobenzimidazol-2-ónu 29



Krok 1: N-Brómsukcinimid (112,0 g, 0,63 mol) bol pridaný za miešania k roztoku 2-hydroxybenzimidazolu 26 (84,4 g, 0,63 mol) v ľadovej kyseline octovej (930 ml) a zmes bola miešaná pri laboratórnej teplote po dobu 12 hodín. Reakčná zmes bola naliata do H₂O (3 l) a bola zhromaždená žltá pevná látka, ktorá sa vytvorila. Triturácia horúci EtOH (1,5 l) poskytla bromid 27 (113,2 g, 85%), ako žltú pevnú látku: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 10,75 (s, 2H), 7,11–7,05 (m, 2H), 6,87 (d, J = 9 Hz, 2H).

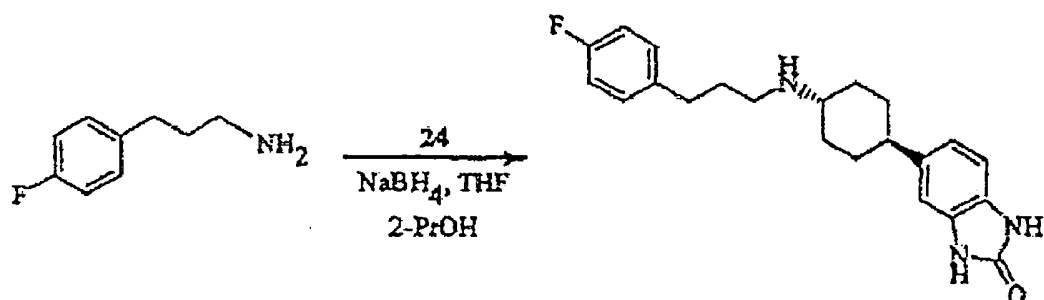
Krok 2: Bromid 27 (25,0 g, 0,12 mol) bol rozpustený v bezvodnom THF (1,5 l) a roztok bol ochladený v kúpeli suchý ľad/2-PrOH -78°C. Roztok MeMgBr (43,0 ml 3,0 M roztoku v Et₂O, 0,13 mol) bol pridávaný po kvapkách počas 10 minút, (vnútorná teplota je udržiavaná pri -60°C). Po miešaní pri -78°C po 1 hodinu, bol pridávaný po kvapkách t-BuLi (289,4 ml 1,7 M roztok v pentáne, 0,49 mol) počas 0,5 hodiny (teplota bola opäť udržiavaná pod -60°C). Po 0,75 hodine bol pridaný 1,4-cyklohexadiónmonoetylénketál (37,5 g, 0,24 mol) v bezvodnom THF (120 ml) počas 10 minút. Po 0,5 hodine bola reakčná zmes

zohriatá na 0°C. Reakcia bola zastavená prídavkom nasýteného vodného NH₄Cl (210 ml), a roztok bol zohriatý na laboratórnu teplotu. Väčšina THF bola odstránená za zníženého tlaku, bola pridaná 1 N HCl (500 ml) a zmes bola extrahovaná pomocou EtOAc (5 x 200 ml). Spojené organické látky boli vysušené pomocou (Na₂SO₄), sfiltrované a koncentrované za zníženého tlaku. Zvyšok bol precipitovaný v EtOAc a výsledná pevná látka bola zhromaždená vákuovou filtráciou a vysušená (21,4 g). Táto pevná látka bola miešaná v TFA (50 ml) pri laboratórnej teplote po dobu 20 minút. Červený roztok bol naliaty do CHCl₃ (400 ml) a H₂O (400 ml). A rôsolovitá pevná látka, ktorá sa vytvorila bola zhromaždená vákuovou filtráciou, premytá pomocou H₂O (150 ml), a vysušená za poskytnutia hrubého **28** (25,5 g, 92%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 10,78 (s, 1H), 10,60 (s, 1H), 7,01- 6,85 (m, 3H), 6,05-6,00 (m, 1H), 3,05-3,00 (m, 2H), 2,88-2,79 (m, 2H), 2,59-2,52 (m, 2H).

Krok 3: Zmes hrubého **28** (0,85 g, 3,7 mmol) a 10% Pd/C (0,15 g) v EtOH (30 ml) bola miešaná pod atmosférou H₂ pri 50 psi po 3 hodiny. Roztok bol sfiltrovaný cez Celite a koncentrovaný za zníženého tlaku za poskytnutia surového 5-(4-oxocyklohexyl)-1,3-dihydrobenzimidazol-2-ónu **29** (850 mg, 99%): ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d_s): δ 6,95-6,80 (m, 3H), 3,07-2,95 (m, 1H), 2,67-2,48 (m, 2H), 2,32-2,22 (m, 2H), 2,09-1,97 (m, 2H), 1,90-1,65 (m, 2H).

PRÍKLAD 62

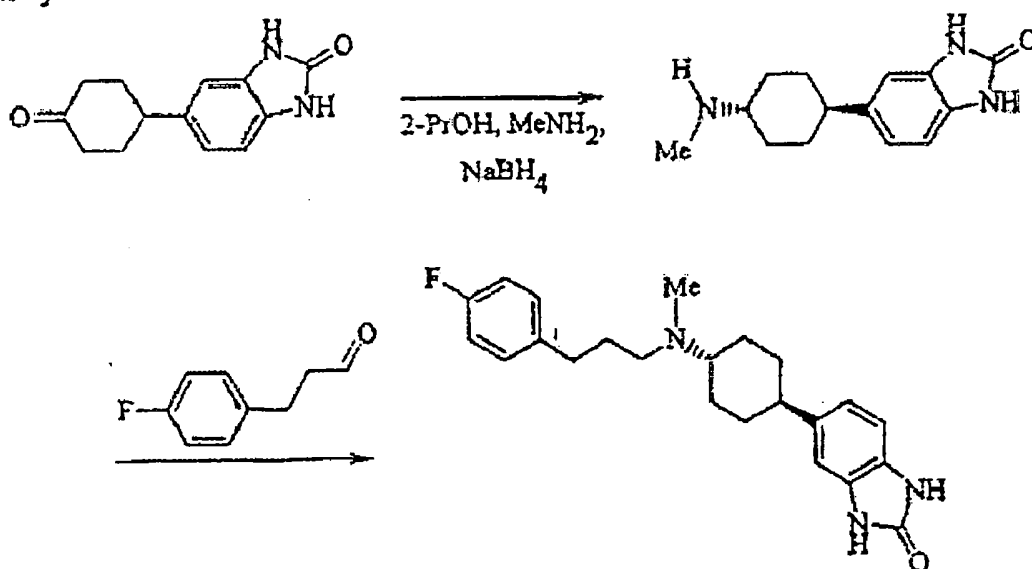
5-{*trans*-4-[3-(4-Fluórfenyl)propylamino]cyklohexyl}-1,3-dihydrobenzimidazol-2-ón



K roztoku (4-fluorfenyl)-1-propylamínu (1,9 g, 10,0 mmol) v 2-propanole (90 ml) a THF (25 ml) bol pridaný Et₃N (1,5 ml, 11,0 mmol), ketón **24** (2,3 g, 10,0 mmol) a 3 Å molekulárne sito. Reakčná zmes bola miešaná pri laboratórnej teplote po 3 hodiny. Bol pridaný bórhydrid sodný (950 mg, 25,1 mmol) a reakčná zmes bola miešaná po 12 hodín. Bol pridaný ďalší bórhydrid sodný (500 mg, 13,2 mmol) a reakčná zmes bola miešaná po 12 hodín. Metanol bol pridaný, aby bol odstránený prebytok NaBH₄ a výsledný roztok bol sfiltrovaný cez vrstvu Celitu a koncentrovaný za zníženého tlaku. Purifikácia bleskovou chromatografiou (oxid kremičitý, 90:10 CH₂Cl₂:MeOH a potom 95:4,5:0,5 CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH), nasledovaná vytvorením soli HCl a rekryštalizáciou (MeOH:Et₂O), poskytla 5-{trans-4-[3-(4-fluórfenyl)-propylamino]cyklohexyl}-1,3-dihydrobenzimidazol-2-ón (162 mg, 9%), ako pevnú bielu látku: bod topenia 336-339°C; IR (KBr): 2943, 1727, 1686, 1510 cm⁻¹; ¹HNMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 10,45 (s, 1H), 10,39 (s, 1H), 8,55 (s, 2H), 7,29-7,27 (m, 2H), 7,15-7,12 (m, 2H), 6,83-6,76 (m, 3H), 3,13-3,06 (m, 1H), 2,97-2,89 (m, 2H), 2,68 (t, J = 8 Hz, 2H), 2,48-2,44 (m, 1H), 2,15-2,08 (m, 2H), 1,97-1,82 (m, 4H), 1,54-1,43 (m, 4H); API (m/z): 368 [M + H]⁺; HPLC: Spôsob A, 5,07 minút (98,8%); Spôsob B, 11,00 minút (98,9%); Anal. počítané pre C₂₂H₂₆FN₃·0,25 H₂O: C, 64,70; H, 6,79; N, 10,29, Nalezené: C, 64,79; H, 6,74; N, 10,12.

PRÍKLAD 63

5-(*trans*-4-([3-(4-Fluórfenyl)propyl]metylamino)cyklohexyl)-1,3-dihydrobenzimidazol-2-ón

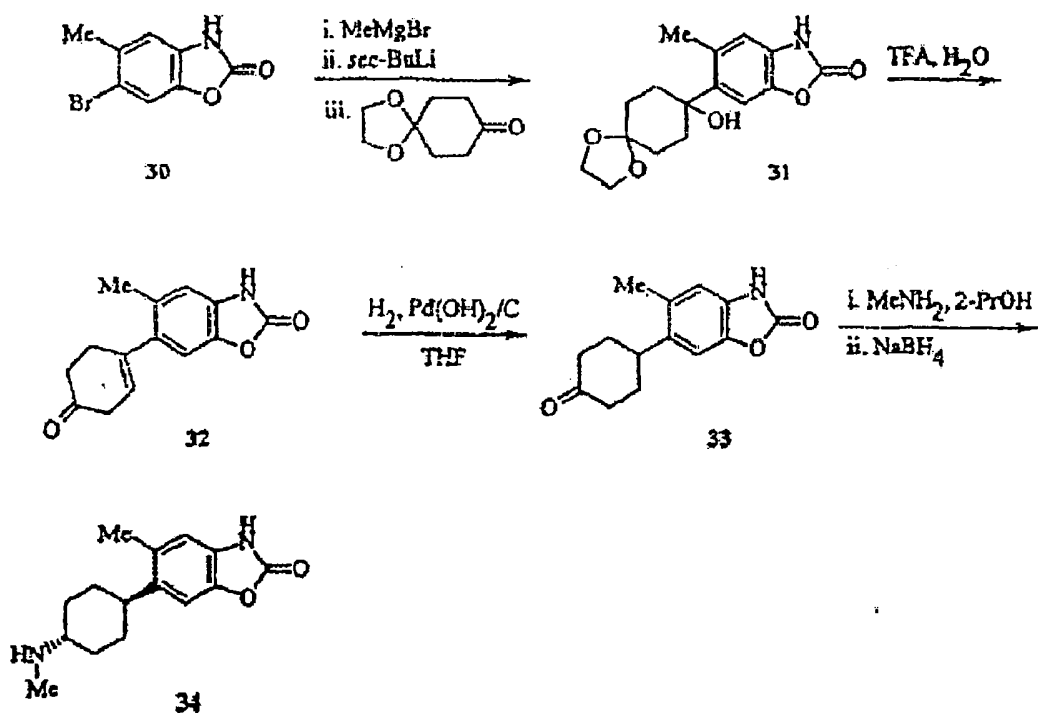


Krok 1: K suspenzii ketónu 29 (2,15 mg, 9,4 mmol) v 2-PrOH (115 ml, HPLC čistoty) bol pridaný metylamín (7,1 ml 2,0 M roztoku v THF, 14,2 mmol). Po 1 hodine bola reakčná zmes ochladená v ľadovom vodnom kúpeli a bol pridaný bórhydrid sodný (530 mg, 14,0 mmol). Zmes bola ponechaná zohriať na laboratórnu teplotu a miešaná po 12 hodín. Pre elimináciu akéhokoľvek prebytku bórhydridu sodného bol pridaný metanol (cca 2 ml) a rozpúšťadlo bolo odstránené za zníženého tlaku. Purifikácia bleskovou chromatografiou (oxid kremičitý, 89:10:1 CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH) nasledovaná vytvorením soli HCl a rekryštalizáciou (MeOH:Et₂O) poskytla 5-(4-metylaminocyklohexyl)-1,3-dihydrobenzimidazol-2-ón (402 mg, 13%): ¹H NMR (500 MHz DMSO-d₆): δ 10,58 (s, 1H), 10,51 (s, 1H), 8,81 (s, 2H), 6,99–6,71 (m, 3H), 3,05–2,90 (m, 1H), 2,20–2,09 (m, 2H), 2,48–2,50 (m, 4H), 1,95–1,85 (m, 2H), 1,57–1,39 (m, 4H).

Krok 2: K suspenzii 5-(4-metylamínocyklohexyl)-1,3-dihydrobenzimidazol-2-ónu (400 mg, 1,4 mmol) v 1:1 CH₂Cl₂:MeOH (32 ml) bol pridaný 3-(4-fluórfenyl)propionaldehyd (220 mg, 1,4 mmol) a po 5 minútach, NaBH(OAc)₃ (420 mg, 2,0 mmol). Po 12 hodinách bol pridaný NaBH(OAc)₃ (300 mg, 1,4 mmol) a miešanie pokračovalo po ďalšie 8,25 hodiny. Reakčná zmes bola upravená na pH 8 pevným NaOH a koncentrovaná za zníženého tlaku. Purifikácia bleskovou chromatografiou (oxid kremičitý, 95:4,5:0,5 CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH) a tvorba soli HCl poskytla 5(*trans*-4-([3-(4-fluórfenyl)propyl)metylamino)cyklohexyl)-1,3-dihydrobenzimidazol-2-ón (330 mg, 56%), ako sivkastú penu: IR (KBr): 2949,1696 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 10,52 (s, 1H), 10,48 (s, 1H), 10,42 (s, 1H), 7,31-7,28 (m, 2H), 7,17-7,11 (m, 2H), 6,87-6,76 (m, 3H), 3,35-3,25 (m, 1H), 3,18-3,09 (m, 1H), 3,02-2,59 (m, 1H), 2,71-2,61 (m, 5H), 2,48-2,45 (m, 1H), 2,19-1,99 (m, 4H), 1,92-1,85 (m, 2H), 1,68-1,49 (m, 4H); ESI (*m/z*): 382 [M + H]⁺; HRMS-API (*m/z*): [M + H]⁺; počítané pre C₂₃H₂₈FN₃O, 382,2294; nalezene, 382,2292; Spôsob A, 5,64 minút (>99%); Spôsob B, 10,82 minút (>99%); Anal. počítané pre C₂₃H₂₈FN₃O.HCl.0,75 H₂O: C, 64,03; H, 7,13; N, 9,74, Nalezene: C, 63,89; H, 7,22; N, 9,50.

Schéma 6

Príprava 5-Metyl-6-(*trans*-4-metylamínocyklohexyl)-3H-benzoxazol-2-ónu **34**



Krok 1: Bromid 30 (5,0 g, 21,9 mmol) bol rozpustený v bezvodnom THF (85 ml) a roztok bol ochladený na -78°C . Boli postupne pridané roztoky MeMgBr (8,03 ml 3,0 M roztoku v Et₂O, 24,1 mmol), sec-BuLi (18,5 ml 1,3 M roztoku v cyklohexáne, 24,1 mmol) a 1,4-cyklohexadiónmonoetylénketálu (3,76 g, 24,1 mmol) v bezvodnom THF (20 ml) v 30-minútových intervaloch. Po poslednom prídavku bola reakčná zmes zohriatá na laboratórnu teplotu. Reakčná zmes bola zriedená EtOAc (500 ml), premytá nasýteným NaCl (200 ml) a vodná vrstva bola extrahovaná EtOAc (200 ml) a CH₂Cl₂ (200 ml). Spojené organické vrstvy boli vysušené (Na₂SO₄), prefiltrované a koncentrované za zníženého tlaku za poskytnutia surovej pevnej látky, ktorá bola purifikovaná bleskovou chromatografiou (oxid kremičitý, 10% MeOH:CH₂Cl₂) za poskytnutia 31 (2,96 g, 44%), ako pevnej bielej látky: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8,85 (široký singlet, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,03–3,90 (m, 4H), 2,61 (s, 3H),

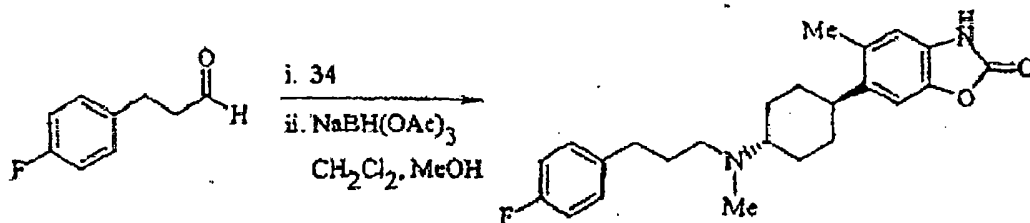
2,23 (dt, $J = 13, 4$ Hz, 2H), 2,12 (dt, $J = 13, 4$ Hz, 2H), 1,96-1,90 (m, 2H), 1,73-1,61 (m, 2H).

Krok 2: Zlúčenina **31** bola miešaná v TFA (12 ml) a H_2O (3 ml) a pomaly zahriata z $0^\circ C$ na laboratórnu teplotu počas 3,5 hodín. Červený roztok bol naliaty do $CHCl_3$ (300 ml), a organická vrstva bola premytá H_2O (2 x 100 ml), nasýteným $NaHCO_3$ a nasýteným $NaCl$, vysušená (Na_2SO_4), sfiltrovaná a koncentrovaná za zníženého tlaku za poskytnutia **32** (2,13 g, 91%), ako bielej pevnej látky: 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 6,98 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,68 (t, $J = 3$ Hz, 1H), 3,06-3,02 (m, 2H), 2,73-2,65 (m, 2H), 2,64-2,61 (m, 2H), 2,34 (s, 3H).

Krok 3: Zme32 (1,64 g, 6,74 mmol) v THF (100 ml) a 20% $Pd(OH)_2/C$ (490 mg) bola pretrepaná pod H_2 atmosférou pri 50 psi po dobu 12 hodín. Roztok bol sfiltrovaný cez Celite a koncentrovaný za zníženého tlaku za poskytnutia **33** (1,70 g, 100g) ako svetle žltej pevnej látky: 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 7,11 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 3,36 (tt, $J = 13,3$ Hz, 1H), 2,65 (dt, $J = 13,6$ Hz, 2H), 2,45-2,39 (m, 5H), 2,15-2,08 (m, 2H), 1,90 (ddd, $J = 17, 13, 4$ Hz, 2H).

Krok 4: Kondenzácia **33** (1,65 g, 6,74 mmol) s metylamínom (5,06 ml, 10,1 mmol) a $NaBH_4$ (382 mg, 10,1 mmol) v 2-propanole (28 ml), podľa postupu popísaného v PRÍKLADE 63, Krok 1, poskytla 5-metyl-6-(trans-4-metylaminocyklohexyl)-3H-benzoxazol-2-ón (**34**) (207 mg, 12%), ako pevnú bielu látku: 1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$): δ 7,08 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 2,63 (tt, $J = 12,3$ Hz, 1H), 2,35 (tt, $J = 11,4$ Hz, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,98 (široký dublet, $J = 12$ Hz, 2H), 1,68 (široký dublet, $J = 12$ Hz, 2H), 1,44 (ddd, $J = 16, 13, 3$ Hz, 2H), 1,13 (ddd, $J = 16, 13, 3$ Hz, 2H).

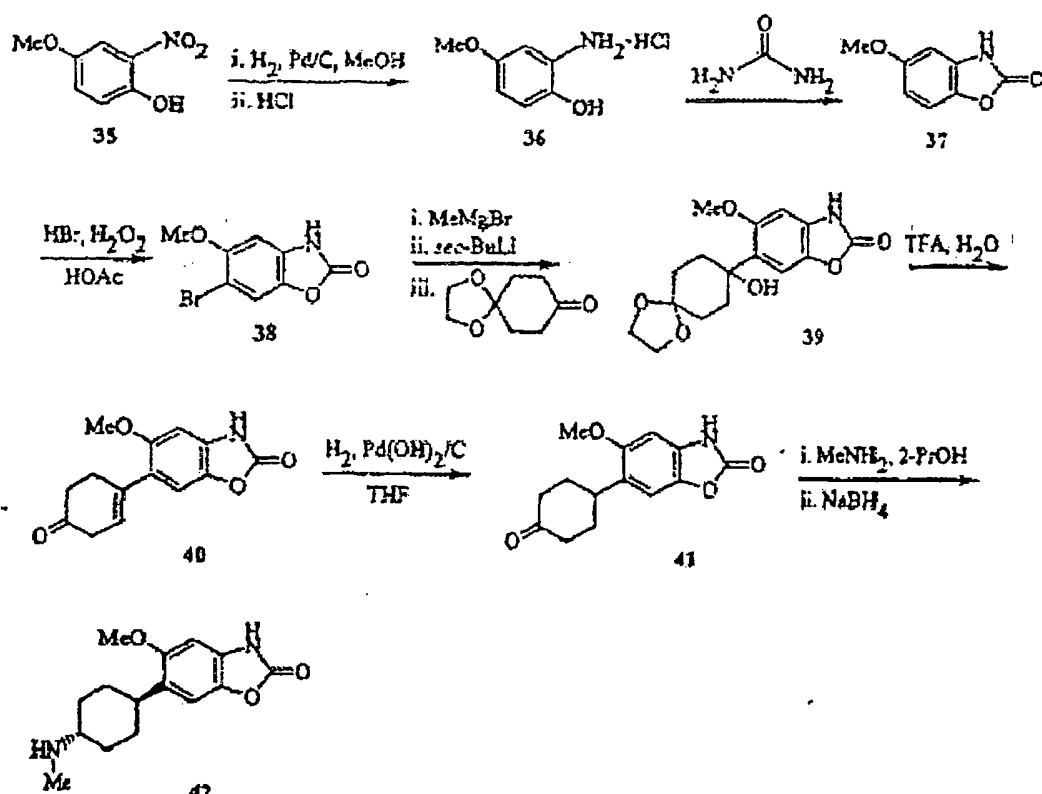
6-(4-{{3-(4-Fluórfenyl)propyl}metylamino}cyklohexyl)-5-metyl-3H-benzoxazol-2-ón 0 H



Kondenzácia 5-metyl-6-(trans-4-metylaminocyklohexyl)-3H-benzoxazol-2-ónu **34** (0,20 g, 0,77 mmol) s 3-(4-fluórfenyl)propionaldehydom **25** (0,13 g, 0,85 mmol) a NaBH(OAc)₃ (229 mg, 1,08 mmol) v CH₂Cl₂ (4 ml) a MeOH (4 ml), podľa postupu popísaného v PRÍKLADE 63, Krok 2, poskytol 6-(4-{{3-(4-fluórfenyl)propyl}metylamino}cyklohexyl)-5-metyl-3H-benzoxazol-2-ón (190 mg, 62%), ako pevnú bielu látku: bod topenia 264-267°C; IR(KBr): 2953, 1765, 1510, 1491 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 11,40 (s, 1H), 10,01 (s, 1H), 7,31 (dd, J = 8, 6 Hz, 2H), 7,14 (t, J = 9 Hz, 2H), 7,11 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 3,35-3,28 (m, 1H), 3,19-3,12 (m, 1H), 3,05-2,98 (m, 1H), 2,72 (d, J = 5 Hz, 3H), 2,69-2,62 (m, 2H), 2,53-2,46 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,14-1,97 (m, 4H), 1,85-1,78 (m, 2H), 1,72-1,50 (m, 4H); ESI (m/z): 397 [M + H]⁺; HPLC: Spôsob A, 6,37 minút (>99%); Anal. počítané pre C₂₄H₂₉FN₂O₂:HCl: C, 66,58; H, 6,98; N, 6,47, Nalezené: C, 66,47; H, 7,02; N, 6,32.

Schéma 7

Príprava 5-Metoxý-6-(4-metylaminocyklohexyl)-3H-benzoxazol-2-ónu **42**



Krok 1: K roztoku 4-metoxi-2-nitrofenolu **35** (10,0 g, 59,1 mmol) v MeOH (500 ml) bol pridany 10% Pd/C (1,0 g) a reakčná zmes bola miešaná pod atmosférou H_2 pri tlaku z balónu po 4 hodiny. Reakčná zmes bola okyslená pomocou HCl (60 ml a 1N roztoku v Et_2O , 60 mmol) a potom sfiltrovaná cez Celite. Koncentrácia za zníženého tlaku poskytla **36** (10,4 g, 100%), ktorá bola použitá bez ďalšej purifikácie: ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 6,96–6,87 (m, 3H), 3,75 (s, 3H).

Krok 2: Zmes soli **36** (10,3 g, 58,7 mmol) a močoviny (5,64 g, 93,9 mmol) bola zohrievaná na 180°C po 2 hodiny. Potom bola reakčná zmes ochladená na laboratórnu teplotu, bola pridaná 1N HCl a vodná vrstva bola extrahovaná pomocou EtOAc. Organická vrstva bola vysušená (Na_2SO_4) a sfiltrovaná. Koncentrácia za zníženého tlaku poskytla **37** (7,46 g, 77%), ktorá bola použitá

bez ďalšej purifikácie: ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7,14–7,06 (m, 1H), 6,68–6,62 (m, 2H), 3,78 (s, 3H).

Krok 3: K roztoku **37** (8,27 g, 50,1 mmol) v HOAc (30 ml) bol pridaný bromovodík (22,9 ml, 115 mmol) a peroxid vodíka (6,55 ml, 64,1 mmol) pri 10°C. Reakcia bola zahriatá na laboratórnu teplotu a potom bola miešaná 1 hodinu. Do reakčnej zmesi bola pridaná voda (50 ml). Tmavo sivá pevná látka, ktorá sa vytvorila bola zhromaždená filtráciou a potom premytá H_2O (50 ml). Surová pevná látka bola rozpustená v horúcom EtOH, a bol pridaný hexán, dokiaľ sa tvoril precipitát. Precipitát bol zhromaždený filtráciou na **38** (9,44 g, 77%): ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : δ 7,42 (s, 1H) , 6,83 (s, 1H) , 3,84 (s, 3H) .

Krok 4: Kondenzácia **38** (3,36 g, 13,8 mmol) s 1,4-cyklohexadiónmonoetylénketálom (2,37 g, 15,2 mmol), podľa postupu popísaného v Kroku 2, Schéme 2, poskytol **39** (3,12 g, 70%), ako hnedú penu: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 9,80 (široký singlet, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,02–3,93 (m, 4H), 3,92 (s, 3H), 3,49 (s, 1H), 2,22–2,13 (m, 2H), 2,09–2,05 (m, 4H), 1,70–1,65 (m, 2H).

Krok 5: Reakcia **39** (3,12 g, 9,71 mmol) v TFA (12 ml) a H_2O (3 ml), podľa postupu popísaného v Kroku 3, Schéme 2, poskytla **40** (2,50 g, 99%) ako svetle žltú pevnú látku: ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 7,04 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,78 (t, J = 3 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,06–3,02 (m, 2H), 2,80–2,75 (m, 2H), 2,58 (t, J = 7 Hz, 2H).

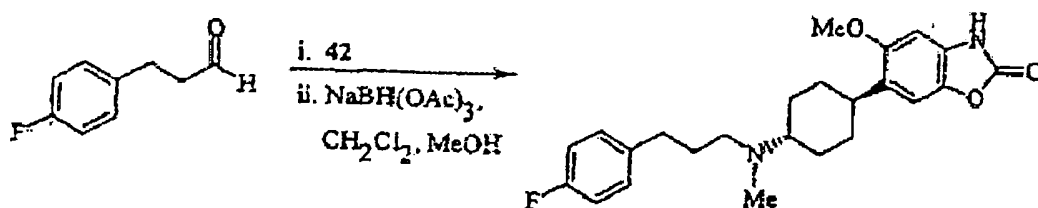
Krok 6: Zmes **40** (2,50 g, 9,64 mmol) v THF (150 ml) a 20% $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (700 mg) bola pretrepaná pod H_2 atmosférou pri 50 psi po 12 hodín. Roztok bol sfiltrovaný cez Celite a koncentrovaný za zníženého tlaku za poskytnutia **41** (1,56 g, 62%), ako pevnej látky horčicovej farby: ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 7,10 (s,

1H), 6,77 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,52 (tt, $J = 9,3$ Hz, 1H), 2,60 (ddd, $J = 14, 14, 6$ Hz, 2H), 2,40 (dt, $J = 15, 2$ Hz, 2H), 2,15-2,08 (m, 2H), 1,91-1,85 (m, 2H).

Krok 7: Kondenzácia **41** (2,49 g, 9,53 mmol) s metylamínom (7,2 ml, 14,3 mmol) a NaBH_4 (541 mg, 14,3 mmol) v 2-propanole (40 ml), podľa postupu popísaného v PRÍKLADE 63, Krok 1, poskytol 5-metoxy-6-(4-metylaminocyklohexyl)-3H-benzoxazol-2-ón **42** (200 mg, 12%), ako pevnú bielu látku: ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 7,05 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,83 (tt, $J = 9,3$ Hz, 1H), 2,36-2,31 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,98 (široký dublet, $J = 12$ Hz, 2H), 1,70 (široký dublet, $J = 12$ Hz, 2H), 1,47-1,35 (m, 2H), 1,15-1,05 (m, 2H).

PRÍKLAD 65

6-(trans-4-[[3-(4-Fluórfenyl)propyl]metylaminocyklohexyl]-5-metoxy-3H-benzoxazol-2-ón

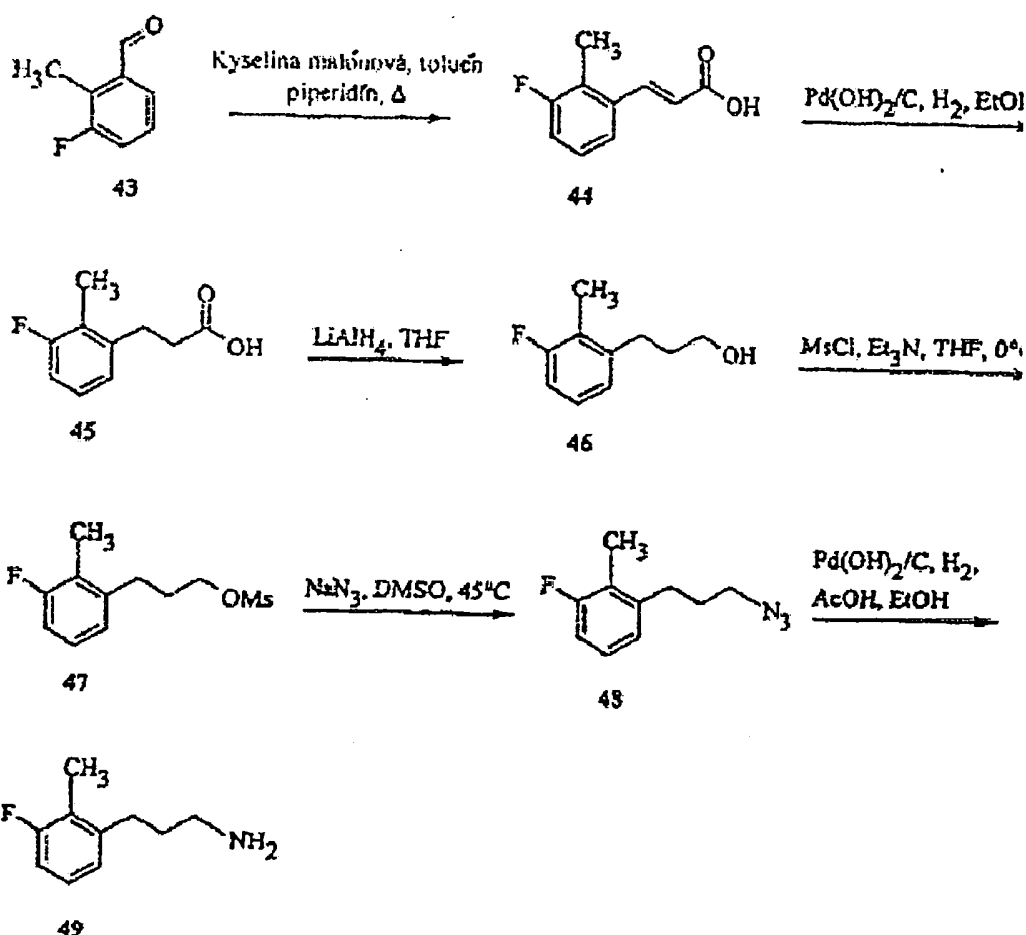


Kondenzácia 5-metoxy-6-(4-metylaminocyklohexyl)-3H-benzoxazol-2-ónu **42** (0,20 g, 0,72 mmol) s 3-(4-fluórfenyl)propionaldehydom **25** (0,12 g, 0,79 mmol) a $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (214 mg, 1,01 mmol) v CH_2Cl_2 (4 ml) a MeOH (4 ml), podľa postupu popísaného v PRÍKLADE 63, Krok 2, poskytla 6-(trans-4-[[3-(4fluórfenyl)propyl]metylaminocyklohexyl]-5-metoxy-3H-benzoxazol-2-ón (236 mg, 79%), ako sivkastú pevnú látku: bod topenia $239-242^\circ\text{C}$; IR (KBr): 3435, 2945, 1767, 1510, 1495 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 11,50 (s, 1H), 10,35 (široký singlet, 1H), 7,29 (dd, $J = 9, 6$ Hz, 2H), 7,13 (t, $J = 9$ Hz,

2H), 7,08 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 3,35-3,30 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,19-3,12 (m, 1H), 3,02-2,95 (m, 1H), 2,90 (tt, $J = 12,9$ Hz, 3H), 2,68 (d, $J = 5$ Hz, 3H), 2,68-2,62 (m, 2H), 2,15-1,95 (m, 4H), 1,85-1,77 (m, 2H), 1,69-1,45 (m, 4H); ESI (m/z): 413 $[M + H]^+$; HPLC: Spôsob A, 6,31 minút (>99%), Spôsob B, 11,6 minút (>99%); Anal. počítané pre $C_{24}H_{29}FN_2O_3 \cdot HCl \cdot H_2O$: C, 61,73; H, 6,91; N, 6,00, Nalezené: C, 61,85; H, 6,96; N, 5,87.

Schéma 8

Obecný postup prípravy arylaminov a aldehydov



Krok 1: Zmes 3-fluór-2-metylbenzaldehydu (10 g, 72 mmol), kyseliny malónovej (8,3 g, 80 mmol), piperidínu (0,35 ml, 3,6 mmol) a toluénu (150 ml) bola zahrievaná pod refluxom (banka opatrená Dean-stark lapačom) po dobu 22 hodín. Po ochladení na

teplotu prostredia bola reakčná zmes extrahovaná nasýteným NaHCO_3 (2 x 30 ml), upravená na pH 3 pomocou 1N HCl a extrahovaná pomocou EtOAc (3 x 50 ml). Spojené organické extrakty boli vysušené (Na_2SO_4), sfiltrované a koncentrované za zníženého tlaku za poskytnutia kyseliny škoricovej **44** (5,2 g, 40%), ktorá bola použitá bez ďalšej purifikácie: ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-\text{DMSO}-d_6$): δ 12,48 (s, 1H), 7,79 (d, J = 16 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 8, 8 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 8, 8 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 16 Hz, 1H), 2,26 (s, 3H).

Krok 2: Zmes kyseliny škoricovej **44** (5,2 g, 29 mmol) a 20% $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (100 mg) v EtOH (150 ml) bola pretrepaná pod H_2 atmosférou (balón) po dobu 22 hodín. Roztok bol sfiltrovaný cez Celite a koncentrovaný za zníženého tlaku za poskytnutia kyseliny **45** (5,2 g, 100%), ktorá bola použitá bez ďalšej purifikácie: ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12,15 (s, 1H), 7,14 (dd, J = 8, 8 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 8, 8 Hz, 1H), 2,84 (dd, J = 8, 7 Hz, 2H), 2,48 (dd, J = 8, 7 Hz, 2H), 2,17 (d, J = 2 Hz, 3H).

Krok 3: K ľadovo chladnému miešanému roztoku kyseliny **45** (5,1 g, 28 mmol) v THF (50 ml) bol po častiach pridaný LiAlH_4 (1,1 g, 28 mmol) počas 10 minút. Po miešaní po dobu 1 hodiny bola reakcia opatrne zastavená metanolom, reakčná zmes bola zriedená pomocou EtOAc , sfiltrovaná cez Celite a filtrát bol koncentrovaný za zníženého tlaku. Zvyšok bol prevedený do EtOAc , premytý 1N HCl , H_2O , nasýteným NaCl , vysušený (Na_2SO_4), sfiltrovaný, a koncentrovaný za zníženého tlaku. Purifikácia bleskovou chromatografiou (oxid kremičitý, 95:5 metylén chlorid/metanol) poskytla alkohol **46** (4,8 g, 100%): ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7,14 (dd, J = 8, 8 Hz, 1H), 7,00-6,92 (m, 2H), 4,44 (dd, J = 7, 7 Hz, 1H), 3,54-3,41 (m, 2H), 2,66 (dd, J = 8, 8 Hz, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,67-1,62 (m, 2H).

Krok 4: K ľadovo chladnému miešanému roztoku alkoholu **46** (4,8 g, 29 mmol) v THF (150 ml) bol pridaný Et₃N (5,8 ml, 42 mmol) a potom metánsulfonylchlorid (2,7 ml, 34 mmol). Reakčná zmes bola miešaná po dobu 10 minút potom zriedená pomocou EtOAc (300 ml). Organická vrstva bola premytá 1N HCl (100 ml), H₂O (100 ml), nasýteným NaHCO₃ (100 ml), nasýteným NaCl (100 ml), vysušená (Na₂SO₃) a sfiltrovaná. Koncentrácia za zníženého tlaku poskytla požadovaný mesylát **47** (7,5 g, 100g), ktorý bol použitý bez ďalšej purifikácie: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 7,14 (dd, *J* = 8, 8 Hz, 1H), 7,02-6,95 (m, 2H), 4,23 (dd, *J* = 7, 6 Hz, 2H), 3,17 (s, 3H), 2,70 (dd, *J* = 8, 7 Hz, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,94-1,88 (m, 2H).

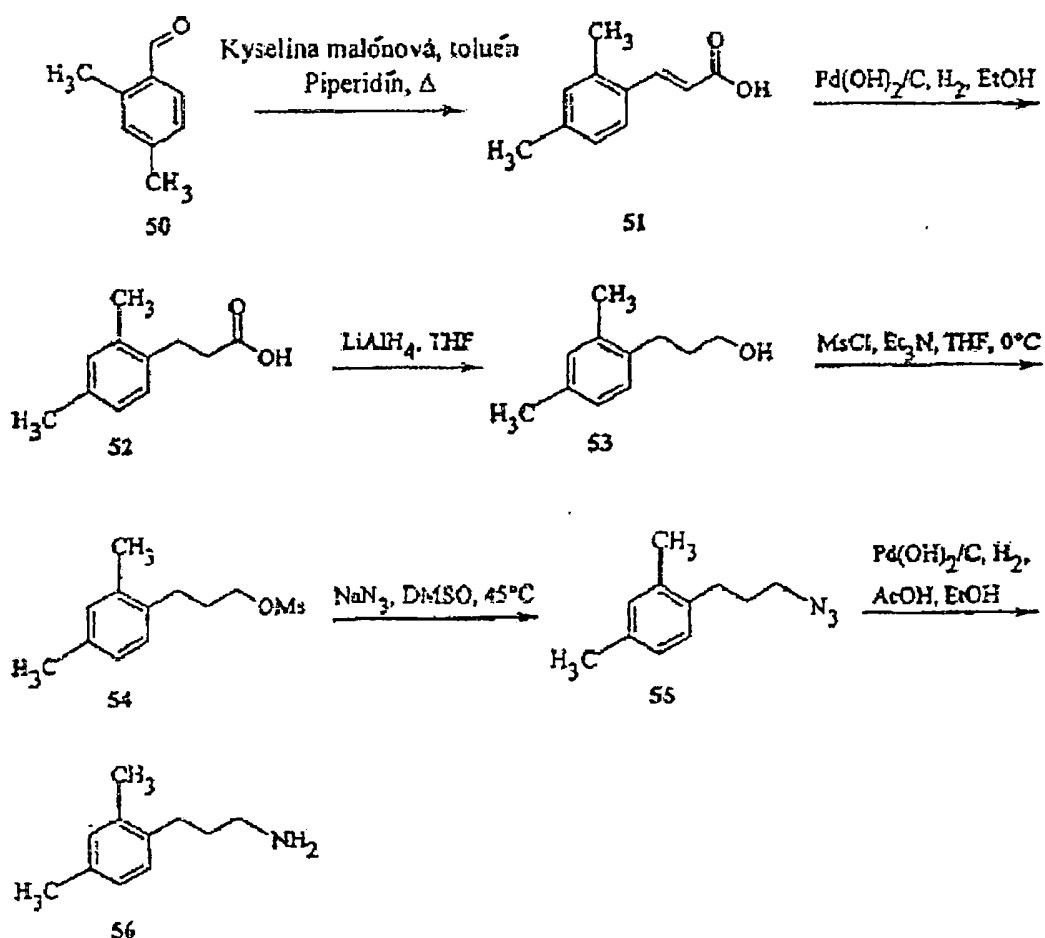
Krok 5: Zmes mesylátu **47** (7,1 g, 29 mmol), NaN₃ (2,8 g, 43 mmol) a hydrogensíranu tetrabutylamónia (0,98 g, 2,9 mmol) v DMSO (50 ml) bola zohrievaná pri 45°C po dobu 16 hodín. Po ochladení bola reakčná zmes zriedená pomocou EtOAc (300 ml) a premytá H₂O (3 x 100 ml), nasýteným NaCl (100 ml), vysušená (Na₂SO₄), sfiltrovaná a zahustená za zníženého tlaku. Purifikácia bleskovou chromatografiou (oxid kremičitý, 90:10 hexány:EtOAc) poskytla azid **48** (3,9 g, 70%): ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,15 (dd, *J* = 8, 8 Hz, 1H), 7,00-6,96 (m, 2H), 3,37 (dd, *J* = 8, 7 Hz, 2H), 2,66 (dd, *J* = 8, 7 Hz, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,79-1,73 (m, 2H).

Krok 6: Zmes azidu **48** (3,9 g, 20 mmol), kyseliny octovej (1,1 ml, 20 mmol) a 20% Pd(OH)₂/C (150 mg) v EtOH (60 ml) bola pretrepaná pod atmosférou H₂ (balón) po dobu 30 hodín. Roztok bol sfiltrovaný cez Celite a zahustený za zníženého tlaku. Zvyšok bol triturovaný pomocou Et₂O a získaná pevná látka bola zhromaždená filtráciou, čo poskytlo 3-(2-metyl-3-fluórfenyl) 1-propylamín **49** (2,3 g, 51%), ako soľ AcOH: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 7,14 (dd, *J* = 8, 8 Hz, 1H), 7,00-6,94 (m, 2H), 6,20

(široký singlet, 3H), 2,67-2,62 (m, 4H), 2,16 (d, $J = 2$ Hz, 3H), 1,78 (s, 3H), 1,69-1,63 (m, 2H).

Schéma 9

Príprava 3-(2,4-Dimetylfenyl)-1-propylamínu 56



Krok 1: Reakcia 2,4-dimetylbenzaldehydu (10 g, 75 mmol), kyseliny malónovej (8,5 g, 82 mmol), piperidínu (0,37 ml, 3,7 mmol) a toluénu (150 ml), podľa postupu popísaného v Obecnom Postupe, Schéma 8, Krok 1, poskytla kyselinu škoricovú 51 (6,5 g, 49%): ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 7,96 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,04-7,01 (m, 2H), 6,33 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,29 (s, 3H).

Krok 2: Hydrogenácia kyseliny škoricovej **51** (6,5 g, 37 mmol), podľa postupu popísaného v Obecnom Postupe, Schéma 8, Krok 2, poskytla kyselinu **52** (6,6 g, 100%); ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 7,03-6,88 (m, 3H), 2,86 (dd, $J = 8, 8$ Hz, 2H), 2,51 (dd, $J = 8, 8$ Hz, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,23 (s, 3H).

Krok 3: Redukcia kyseliny **52** (6,6 g, 38 mmol) pomocou LiAlH_4 (1,4 g, 38 mmol), podľa postupu popísaného v Obecnom Postupe, Schéma 8, Krok 3, poskytla alkohol **53** (6,3 g, 100%): ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 7,00-6,86 (m, 3H), 3,57 (dd, $J = 7, 7$ Hz, 2H), 2,61 (dd, $J = 8, 8$ Hz, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,79-1,69 (m, 2H).

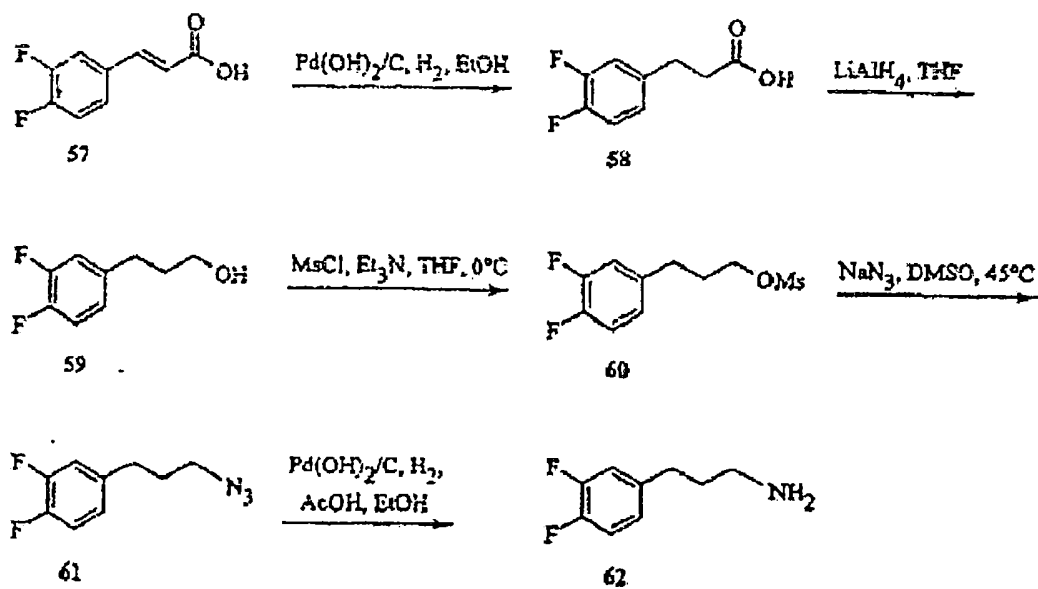
Krok 4: Reakcia alkoholu **53** (6,3 g, 38 mmol) s metánsulfonylchloridom (3,5 ml, 46 mmol), podľa postupu popísaného v Obecnom Postupe, Schéma 8, Krok 9, poskytla mesylát **54** (8,6 g, 93%): ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7,01-6,90 (m, 3H), 4,23 (dd, $J = 8, 8$ Hz, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,69 (dd, $J = 8, 8$ Hz, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,00-1,95 (m, 2H).

Krok 5: Reakcia mesylátu **54** (8,6 g, 35 mmol) s NaN_3 (2,8 g, 43 mmol) v DMSO (40 ml), podľa postupu popísaného v Obecnom Postupe, Schéma 8, Krok 5, poskytla azid **55** (6,3 g, 95%): ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 6,98-6,89 (m, 3H), 3,31-3,28 (m, 2H), 2,64 (dd, $J = 8, 8$ Hz, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,81-1,78 (m, 2H).

Krok 6: Hydrogenácia azidu **55** (3,4 g, 18 mmol), podľa postupu popísaného v Obecnom Postupe, Schéma 8, Krok 6, poskytla 3-(2,4-dimetylfenyl)-1-propylamín **56** (1,9 g, 47%), ako soľ AcOH : ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 7,01 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,82 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 2,95-2,91 (m, 2H), 2,66 (dd, $J = 8, 8$ Hz, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,88 (s, 3H), 1,89-1,87 (m, 2H).

Schéma 10

Príprava 3-(3,4-Difluórfenyl)-1-propylamínu 62



Krok 1: Hydrogenácia kyseliny škoricovej **57** (5,0 g, 27 mmol), podľa postupu popísaného v Obecnom Postupe, Schéma 8, Krok 2, poskytla kyselinu **58** (5,0 g, 100%): ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 7,15–7,09 (m, 2H), 7,01–6,99 (m, 1H), 2,88 (dd, $J = 8, 8$ Hz, 2H), 2,58 (dd, $J = 8, 8$ Hz, 2H).

Krok 2: Redukcia kyseliny **58** (5,0 g, 27 mmol) pomocou LiAlH_4 (1,1 g, 29 mmol), podľa postupu popísaného v Obecnom Postupe, Schéma 8, Krok 3, poskytla alkohol **59** (3,2 g, 70%): ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7,35–7,22 (m, 2H), 7,05–7,01 (m, 1H), 4,50 (široký singlet, 1H), 3,39 (dd, $J = 7, 7$ Hz, 2H), 2,60 (dd, $J = 8, 8$ Hz, 2H), 1,74–1,64 (m, 2H).

Krok 3: Reakcia alkoholu **59** (8,1 g, 47 mmol) s metánsulfonylchloridom (4,4 ml, 56 mmol), podľa postupu

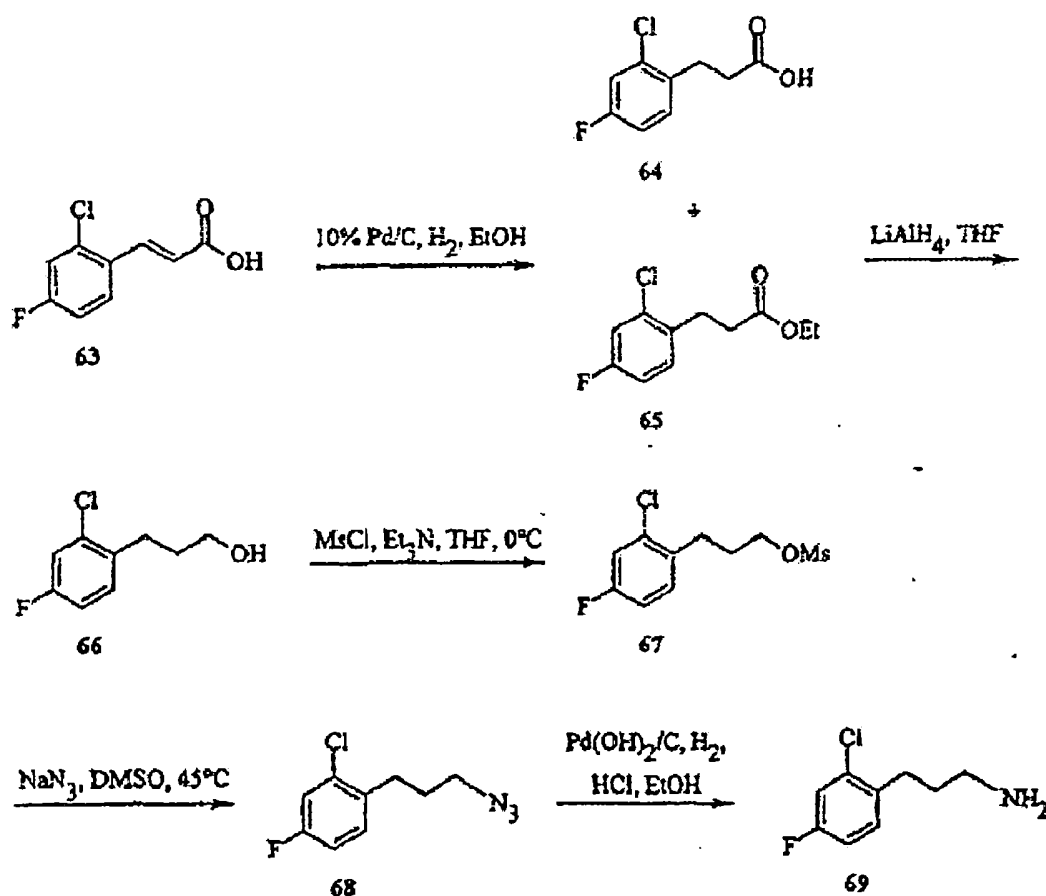
popísaného v Obecnom Postupe, Schéma 8, Krok 4, poskytla mesylát **60** (11,5 g, 98%): ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 7,16-7,10 (m, 2H), 7,02-6,99 (m, 1H), 4,22 (dd, $J = 8, 8$ Hz, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,72 (dd, $J = 8, 8$ Hz, 2H), 2,05-1,99 (m, 2H).

Krok 4: Reakcia mesylátu **60** (12 g, 50 mmol) s NaN_3 (3,6 g, 55 mmol) v DMSO (60 ml), podľa postupu popísaného v Obecnom Postupe, Schéma 8, Krok 5, poskytla azid **61** (8,8 g, 89%): ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 7,16-7,09 (m, 2H), 7,02-6,99 (m, 1H), 3,29 (dd, $J = 8, 8$ Hz, 2H), 2,67 (dd, $J = 8, 8$ Hz, 2H), 1,90-1,81 (m, 2H).

Krok 5: Hydrogenácia azidu **61** (8,8 g, 45 mmol), podľa postupu popísaného v Obecnom Postupe, Schéma 8, Krok 6, poskytla 3-(3,4-difluórfenyl)-1-propylamín **62** (1,9 g, 47%), ktorý bol premenený na soľ HCl: ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,09 (široký singlet, 3H), 7,37-7,29 (m, 2H), 7,09-7,06 (m, 1H), 2,75-2,72 (m, 2H), 2,66 (dd, $J = 8, 8$ Hz, 2H), 1,89-1,83 (m, 2H).

Schéma 11

Príprava 3-(2-chlór-4-fluórfenyl)-1-propylamínu **69**



Krok 1: Hydrogenácia kyseliny škoricovej 63 (10 g, 52 mmol), podľa postupu popísaného v Obecnom Postupe, Schéma 8, Krok 2, s tým rozdielom, že bol ako katalyzátor použitý 10% Pd/C, poskytla zmes kyseliny 64 a etylesteru 65 (11 g). Redukcia zmesi pomocou LiAlH₄ (1,8 g, 48 mmol), podľa postupu popísaného v Obecnom Postupe, Schéma 8, Krok 3, poskytla alkohol 66, (9,7 g, 100%): ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 7,30 (dd, *J* = 9, 7 Hz, 1H), 7,20–7,14 (m, 1H), 7,00–6,96 (m, 1H), 3,58 (dd, *J* = 7, 7 Hz, 2H), 2,78 (dd, *J* = 7, 7 Hz, 2H), 1,84–1,78 (m, 2H).

Krok 2: Reakcia alkoholu 66 (9,1 g, 48 mmol) s metánsulfonyl chloridom (4,5 ml, 58 mmol), podľa postupu popísaného v Obecnom Postupe, Schéma 8, Krok 4, poskytla

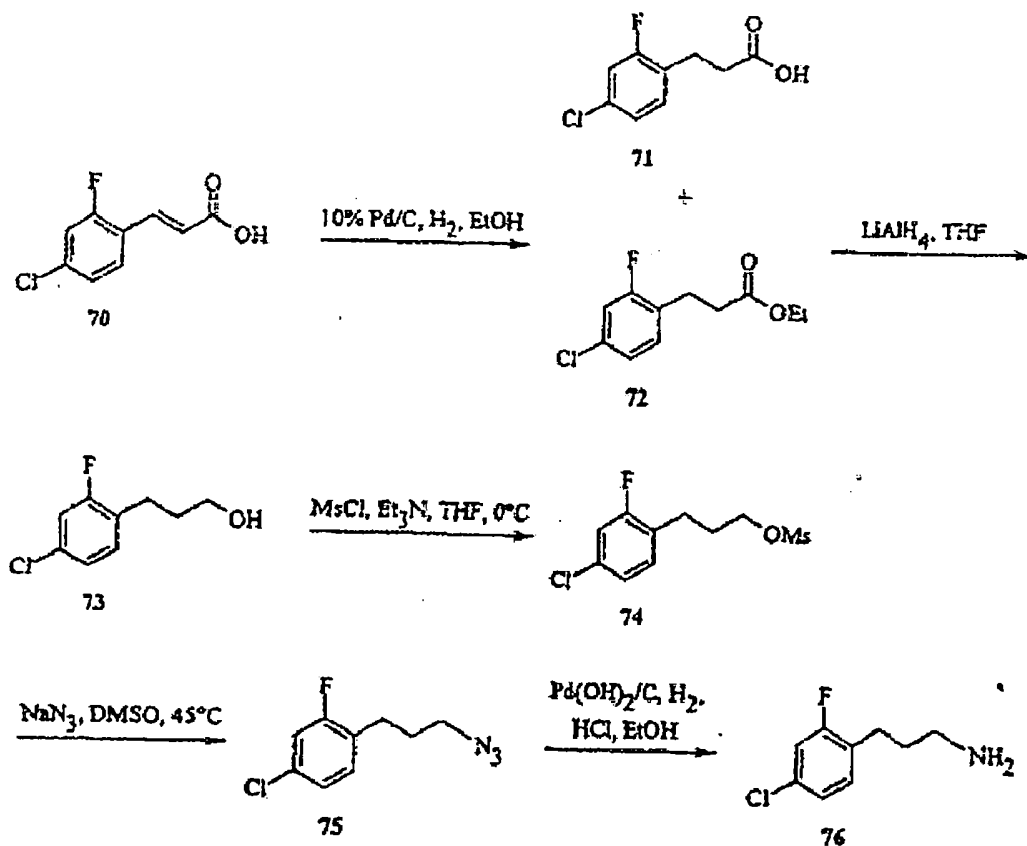
mesylát **67** (13 g, 100%): ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 7,34 (dd, J = 7,7 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 9, 3 Hz, 1H), 7,02 (ddd, J = 9, 7, 3 Hz, 1H), 4,26 (dd, J = 7, 7 Hz, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,86 (dd, J = 8, 8 Hz, 2H), 2,06-2,01 (m, 2H).

Krok 3: Reakcia mesylátu **67** (13 g, 49 mmol) s NaN_3 (3,4 g, 53 mmol) v DMSO (50 ml), podľa postupu popísaného v Obecnom Postupe, Schéma 8, Krok 5, poskytl azid **68** (9,9 g, 96%): ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 7,32-7,28 (m, 1H), 7,21-7,16 (m, 1H), 7,02-6,97 (m, 1H), 3,33 (dd, J = 8, 8 Hz, 2H), 2,82-2,79 (m, 2H), 1,90-1,83 (m, 2H).

Krok 4: Hydrogenácia azidu **68** (10 g, 48 mmol), podľa postupu popísaného v Obecnom Postupe, Schéma B, Krok 6, s tým rozdielom, že namiesto AcOH bola použitá HCl poskytl 3-(2-chlór-4-fluórfenyl)-1-propylamín **69** (7,8 g, 72%), soľ ako HCl: ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,20 (široký singlet, 3H), 7,45 (dd, J = 7, 7 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 9, 3 Hz, 1H), 7,19 (ddd, J = 9, 7, 3 Hz, 1H), 2,84-2,74 (m, 4H), 1,91-1,84 (m, 2H).

Schéma 12

Príprava 3-(4-Chlór-2-fluórfenyl)-1-propylamínu **76**



Krok 1: Hydrogenácia kyseliny škoricovej 70 (12 g, 60 mmol), podľa postupu popísaného v Obecnom Postupe, Schéma 8, Krok 2, s tým rozdielom, že bol použitý Pd/C, poskytla zmes kyseliny 71 a etylesteru 72 (12 g). Redukcia zmesi pomocou LiAlH₄ (1,9 g, 50 mmol) podľa postupu popísaného v Obecnom Postupe, Schéma 8, Krok 3, poskytla alkohol 73 (9,4 g, 100%): ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 7,26–7,22 (m, 1H), 7,12–7,09 (m, 2H), 3,57 (dd, J = 7, 7 Hz, 2H), 2,70 (dd, J = 7, 7 Hz, 2H), 1,84–1,77 (m, 2H).

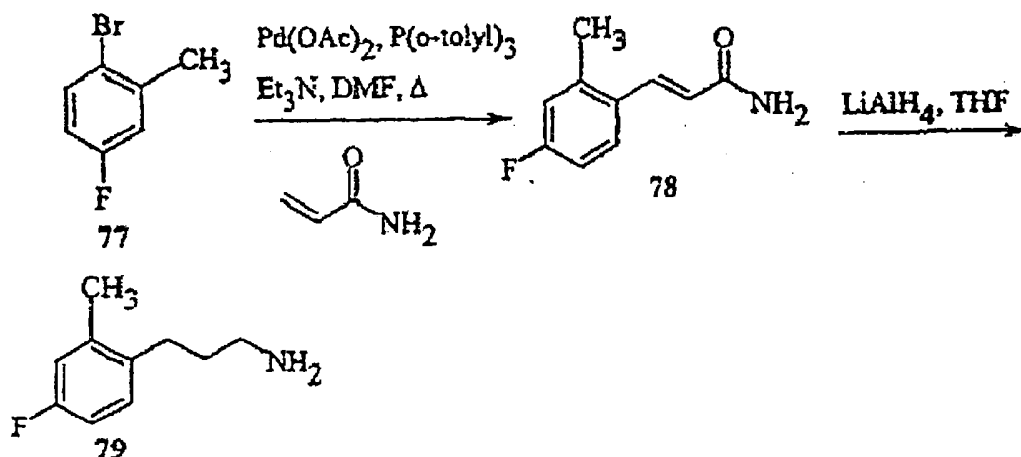
Krok 2: Reakcia alkoholu 73 (9,4 g, 50 mmol) s metánsulfonylchloridom (4,6 ml, 60 mmol) podľa postupu popísaného v Obecnom Postupe, Schéma 8, Krok 4, poskytla mesylát 74 (13 g, 100%): ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 7,28 (dd,

$J = 7, 7 \text{ Hz}$, 1H), 7,15-7,13 (m, 2H), 4,24 (dd, $J = 7, 7 \text{ Hz}$, 2H), 3,06;; (s, 3H), 2,77 (dd, $J = 8, 8 \text{ Hz}$, 2H), 2,06-2,00 (m, 2H).

Krok 3: Reakcia mesylátu **74** (13 g, 50 mmol) s NaN_3 (3,6 g, 55 mmol) v DMSO (50 ml) podľa postupu popísaného v Obecnom Postupe, Schéma 8, Krok S, poskytla azid **75** (11 g, 96%); ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 7,26-7,22 (m, 1H), 7,14-7,09 (m, 2H), 3,31 (dd, $J = 7, 7 \text{ Hz}$, 2H), 2,70 (dd, $J = 7, 7 \text{ Hz}$, 2H), 1,90-1,83 (m, 2H).

Krok 4: Hydrogenácia azidu **75** (11 g, 50 mmol), podľa postupu popísaného v Obecnom Postupe, Schéma B, Krok 6, s tým rozdielom, že bola použitá HCl namiesto AcOH, poskytla 3-(4-chlór-2-fluórfenyl)-1-propylamín **76** (7,4 g, 66%), ako soľ HCl: ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,18 (široký singlet, 3H), 7,41-7,36 (m, 2H), 7,26-7,31 (m, 1H), 2,84-2,77 (m, 2H), 2,69 (dd, $J = 8, 8 \text{ Hz}$, 2H), 1,90-1,83 (m, 2H).

Schéma 13

Príprava 3-(4-Fluór-2-metylfenyl)-1-propylamínu **79**

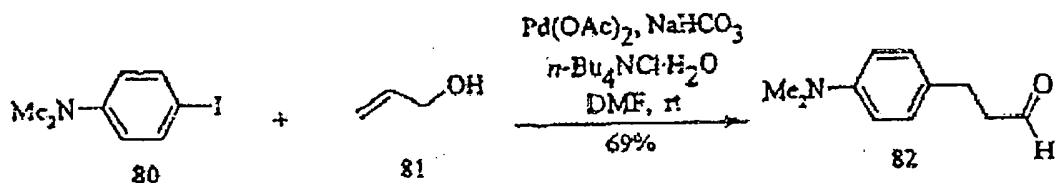
Krok 1: Zmes 2-bróm-5-fluórtoluénu (2,0 g, 11 mmol), akrylamidu (1,5 g, 21 mmol), $\text{P}(\text{o-tolyl})_3$ (320 mg, 1,1 mmol) a

Et₃N (2,9 ml, 21 mmol) v toluéne (25 ml) bola deoxygenovaná preblbotaním prúdom Ar cez roztok po dobu 15 minút. Octan paládnatý (II) (120 mg, 0,53 mmol) bol pridaný do reakčnej zmesi a prúd Ar bol opäť pretlačený cez zmes po dobu 15 minút. Reakcia bola zohrievaná pri 140°C po 2,25 hodiny, potom bola ochladená na teplotu okolia, zriedená EtOAc a sfiltrovaná cez Celite. Filtrát bol premytý H₂O, 1N HCl, H₂O, vysušený (Na₂SO₄), sfiltrovaný a koncentrovaný za zníženého tlaku za poskytnutia amidu **78** (1,7 g, 86%), ktorý bol použitý bez ďalšej purifikácie: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 7,60-7,52 (m, 3H), 7,15-7,04 (m, 3H), 6,46 (d, J = 16 Hz, 1H), 2,37 (s, 3H).

Krok 2: K amidu **78** (2,3 g, 13 mmol) v THF (25 ml) bol pridaný LiAlH₄ (970 mg, 25 mmol) po častiach počas 5 minút. Reakčná zmes bola zohrievaná pod refluxom po 1 hodinu, ochladená na vodnom kúpeli s ľadom, reakcia bola opatrne zastavená metanolom, sfiltrovaná cez Celite a filtrát bol koncentrovaný za zníženého tlaku. Zvyšok bol purifikovaný bleskovou chromatografiou (oxid kremičitý, 90:9,5:0,5 metylén chlorid:metanol:NH₄OH) poskytla 3-(4-fluór-2-metylfenyl)-1-propylamín **79** (580 mg, 22%), ako soľ HCl: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,05 (široký singlet, 3H), 7,20-7,14 (m, 1H), 7,03-6,91 (m, 2H), 2,80 (dd, J = 8, 6 Hz, 2H), 2,63 (dd, J = 8, 8 Hz, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,88-1,76 (m, 2H).

Schéma 14

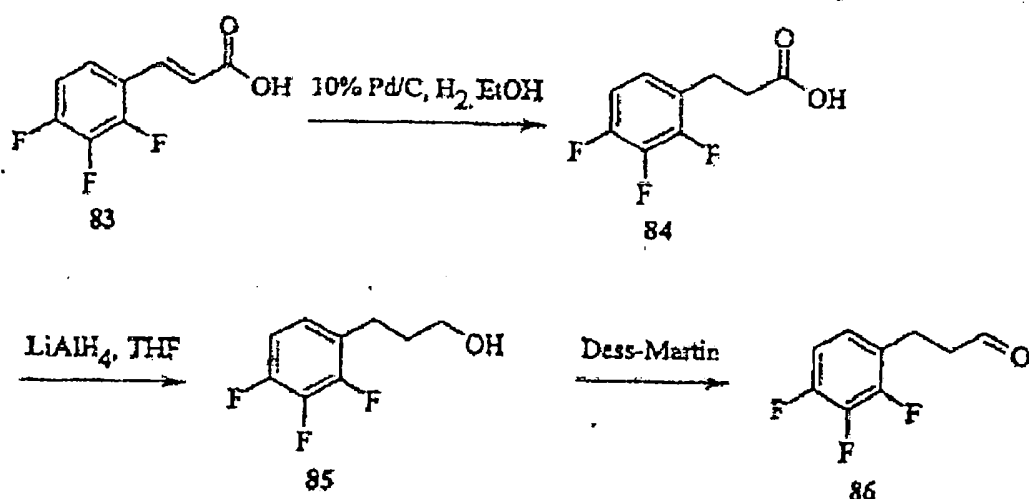
Príprava 3-(4-Dimetylamínofenyl)propionaldehydu **82**



Alkohol **81** (2,80 ml, 56,5 mmol), (4-jódfenyl)dimetylamin **80** (5,04 g, 20,4 mmol), uhličitan sodný (4,30 g, 51,2 mmol), a hydrát chloridu tetrabutylamónia (5,68 g, 20,4 mmol) boli zmiešané v DMF (25 ml). Reakčná zmes bola zbavená kyslíka preklokotáním argónom cez roztok po 15 minút. Bol pridaný octan paládnatý (II) (59 mg, 0,24 mmol) a zmes bola opäť preklokotaná prúdom argónu po dobu 10 minút. Po miešaní pod argónovou atmosférou po 62 hodín, bola reakčná zmes rozdelená medzi EtOAc (300 ml) a vodu (200 ml). Organická vrstva bola oddelená, premytá vodou (3 x 200 ml) a saturovaná NaCl (200 ml), vysušená (Na_2SO_4), sfiltrovaná a koncentrovaná za zníženého tlaku. Purifikácia chromatografiou (oxid kremičitý, 9:1 do 3:2 hexán:EtOAc) poskytla 3-(4-dimetylaminofenyl)propionaldehyd **82** (910 mg, 25%): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 9,82 (s, 1H), 7,08 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 6,70 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 2,91 (s, 6H), 2,90–2,85 (m, 2H), 2,73 (dd, $J = 8, 7$ Hz, 2H).

Schéma 15

Príprava 3-(2,3,4-Trifluórfenyl)propionaldehydu **86**



Krok 1: Hydrogenácia kyseliny škoricovej **83** (5,0 g, 25 mmol), podľa postupu popísaného v Obecnom Postupe, Schéma 8, Krok 2, s tým rozdielom, že bol použitý 10% Pd/C, poskytla kyselinu **84** (5,0 g, 99%): ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7,25-7,14 (m, 2H), 2,85 (dd, *J* = 8, 7 Hz, 2H), 2,54 (dd, *J* = 8, 7 Hz, 2H).

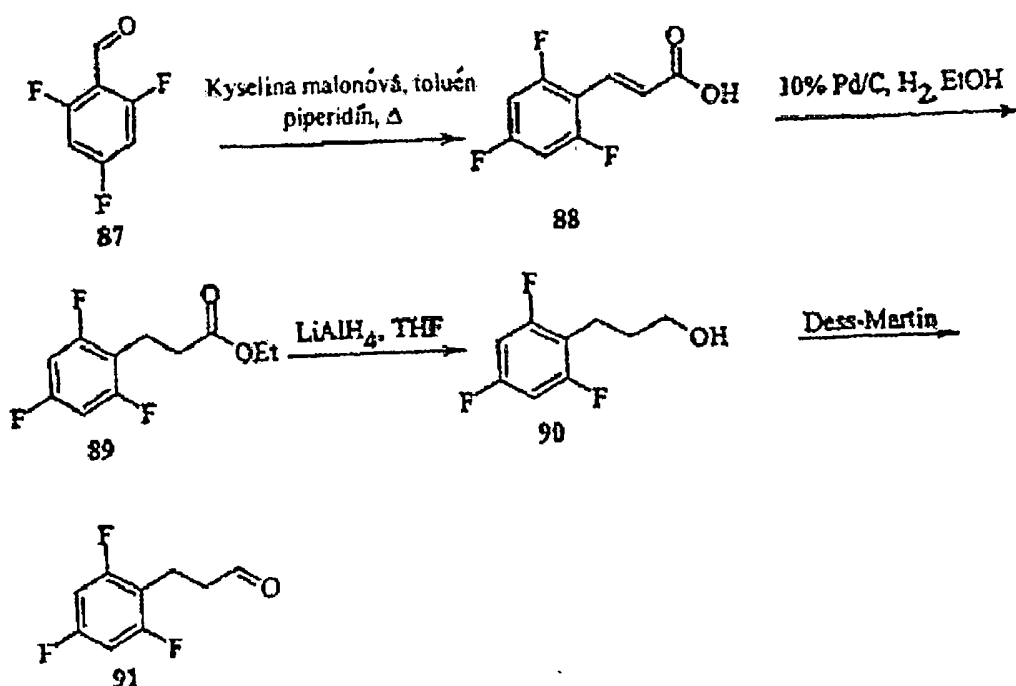
Krok 2: Redukcia kyseliny **84** (5,0 g, 24 mmol) pomocou LiAlH₄ (930 mg, 24 mmol), podľa postupu popísaného v Obecnom Postupe, Schéma 8, Krok 3, poskytla alkohol **85** (4,6 g, 100%): ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7,23-7,11 (m, 2H), 4,45 (t, *J* = 5 Hz, 1H), 3,42 (dd, *J* = 6, 6 Hz, 2H), 2,66 (dd, *J* = 8, 8 Hz, 2H), 1,70-1,63 (m, 2H).

Krok 3: Zmes alkoholu **85** (1,0 g, 5,3 mmol), Dess-Martinova jodistanu (4,5 g, 11,0 mmol) a vody (0,1 ml) v CH₂Cl₂ (50 ml) bol miešaný po 4 hodiny. Reakčná zmes bola zriedená pomocou CH₂Cl₂ (40 ml), sfiltrovaná cez Celite a výsledný filtrát bol koncentrovaný za zníženého tlaku. Purifikácia chromatografiou (oxid kremičitý, 9:1 hexány:EtOAc) poskytla 3-(2,3,4-trifluórfenyl)-propionaldehyd **86** (280 mg, 28%) ako olej: ¹H NMR

(300 MHz, DMSO- d_6): δ 9,71 (s, 1H), 7,34-7,17 (m, 2H), 2,89-2,81 (m, 4H).

Schéma 16

Príprava 3-(2,4,6-trifluórfenyl)propionaldehydu 91



Krok 1: Reakcia 2,4,6-trifluórbenzaldehydu (4,7 g, 29 mmol), kyseliny malónovej (3,4 g, 32 mmol), piperidínu (0,14 ml, 1,4 mmol) a toluénu (75 ml) podľa postupu popísaného v obecnom postupe Schéma 8, Krok 1, poskytla kyselinu škoricovú **88** (2,2 g, 37%): 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,80 (dd, J = 16 Hz, 1H), 6,79-6,65 (m, 3H), 6,97 (dd, J = 8, 8 Hz, 1H).

Krok 2: Hydrogenácia kyseliny škoricovej **88** (2,2 g, 11 mmol) podľa postupu popísaného v Obecnom postupe, Schéma 8, Krok 2 okrem toho, že bol použitý 10% Pd/C poskytla etylester **89** (2,2g, 88%): 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6,72-6,62 (m, 2H),

3,73 (q, $J = 14,7$ Hz, 2H), 3,02-2,94 (m, 2H), 2,64 (dd, $J = 7, 7$ Hz, 2H), 1,25 (t, $J = 7$ Hz, 3H).

Krok 3: Redukcia esteru **89** (2,2 g, 11 mmol) s LiAlH_4 (410 mg, 11 mmol) podľa postupu popísaného v Obecnom postupe, Schéma 8, Krok 3 poskytla alkohol **90** (470 mg, 26%): ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 7,19-7,07 (m, 2H), 4,47 (t, $J = 5$ Hz, 1H), 6,83 (dd, $J = 8, 6$ Hz, 2H), 2,61 (dd, $J = 8, 8$ Hz, 2H), 1,66-1,61 (m, 2H).

Krok 4: Zmes alkoholu **90** (470 mg, 2,50 mmol), Dess-Martinova jodistanu (2,1 g, 4,90 mmol) a vody (0,04 ml) v CH_2Cl_2 (25 ml) bola miešaná po 3 hodiny. Reakčná zmes bola sfiltrovaná cez Celite a výsledný filtrát bol koncentrovaný za zníženého tlaku. Purifikácia chromatografiou (oxid kremičitý, 5:1 hexány:EtOAc) poskytla 3-(2,4,6-trifluórfenyl)-propionaldehyd **91** (360 mg, 76%) ako olej: ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 9,67 (s, 1H), 7,22-7,13 (m, 2H), 2,82-2,80 (m, 2H), 2,75-2,72 (m, 2H).

Elektrofyzologické stanovenia na podjednotkách NMDA Receptora

Príprava RNA.

Boli použité cDNA klony kódujúce NR1A, NR2A, NR2B a NR2C subtypy krysích NMDA receptorov (viď, Moriyoshi, supra., 1991; Kutsumada a kol., supra., 1992; Monyer a kol., supra., 1992; Ikeda a kol., FEBS Lett., 1992;313:34-38; Ishii a kol., J. Biol. Chem., 1993;268:2836-2843 pre podrobnosti o týchto klonoch alebo ich myších homológoch). Klony boli transformované do vhodných hostiteľských baktérií a plazmidové preparácie boli uskutočňované podľa bežných postupov

purifikácie DNA. Vzorka každého klonu, ktorý bol linearizovaný štiepením cRNA reštrikčným enzýmom, bola syntetizovaná pomocou T3 RNA polymerázy. cRNA bola zriedená na 400 ng/μl a skladovaná v 1 μl alikvótach pri -80°C do okamžiku injekcie.

Expresný systém oocytov *Xenopus*.

Dospelé samice *Xenopus laevis* boli znecitlivené (20-40 minút) použitím 0,15% etylesteru kyseliny 3-aminobenzoovej (MS-222) a boli chirurgicky odstránené 2 až 4 vaječníkové laloky. Oocyty vo vývojových štádiách IV-VI (Dumont J.N., J. *Morphol.*, 1972;136:153-180) boli vyrezané z vaječníkov doposiaľ obklopených obalovými vaječníkovým tkanivom. Oocyty uzatvorené vo folikuloch boli mikroinjikované pomocou 1:1 zmesi NR1A:NR2A, 2B alebo 2C; injikovaním 1 až 10 ng RNA kódujúcej každú receptorovú podjednotku. RNA kódujúca NR1A bola injikovaná samotná v množstve ~ 20 ng. Oocyty boli skladované v Barthovom médiu, ktoré obsahuje (v mM): NaCl, 88; KCl, 1; CaCl₂, 0,41; Ca(NO₃)₂, 0,33; MgSO₄, 0,82; NaHCO₃, 2,4; HEPES 5; pH 7,4, s 0,11 mg/ml síranom gentamicínu. Pokiaľ boli oocyty obklopené obalovým vaječníkovým tkanivom, bolo Barthovo médium doplnené 0,1% hovädzím sérom. Z oocytov boli odstránené folikuly 1 až 2 dni po injekcii pôsobením kolagenázy (0,5 mg/ml Sigma Typ I po 0,5-1 h) (Miledi a Woodward, J. *Physiol.*, (Lond.) 1989;416:601-621) a následne skladované v médiu bez séra. Elektrické záznamy boli uskutočnené pomocou bežnej dvojelektrodovej voltovej svorky (Dagan TEV-200) v periódach pohybujúcich sa v rozmedzí 3 až 21 dní po injekcii (Woodward a kol., *Mol. Pharmacol.*, 1992;91:89-103). Oocyty boli umiestnené do 0,1-ml záznamovej komôrky kontinuálne premývanej (5 ml-15 ml min⁻¹) žabím Ringerovým roztokom obsahujúcim (v mM): NaCl, 115; KCl, 2; BaCl₂, 1,8; HEPES, 5; a pH 7,4. Liečivá boli aplikované premývaním kúpeľa. Použitím oocytov exprimujúcich rôzne kombinácie podjednotky NMDA receptora boli aktivované

prúdmi NMDA spoločnou aplikáciou glutamátu (100 μM) a glycínu (1 -100 μM). Inhibičná sila nových antagonistov bola testovaná pomocou odoziev vyvolaných stabilnými koncentráciami glutamátu a glycínu, meraním zníženia prúdu indukovaného postupne sa zvyšujúcimi koncentráciami antagonistu.

Koncentračne-inhibičné krivky boli vyjadrené Rovnicou 1.

$$I/I_{\text{kontrola}} = 1/(1+([antagonista]/10^{-\text{pIC}_{50}})^n)$$

Rovnica 1

V ktorej I kontrola je prúd vyvolaný samotnými agonistami, $\text{pIC}_{50} = -\log \text{IC}_{50}$, IC_{50} je koncentrácia antagonistu, ktorý spôsobil inhibíciu odpovedajúcu polovine maximálnej hodnoty a n je faktor strmosti (De Lean a kol., *Am. J. Physiol.*, 1978;235:E97-102). Pre neúplné krivky bola analýza preložením nespoľahlivá a hodnoty IC_{50} boli vypočítané jednoduchou regresiou lineárnych častí kriviek (Pôvod: Microcal Software).

Výsledky elektrofyziológického stanovenia sú vysvetlené v Tabuľke 1.

6-OHDA rozbor poškodených krýs:

Boli použité krysy poškodené 6-Hydroxydopamínom (viď Ungerstedt U., Arbuthnott G.W., Quantitative recording of rotational behavior in rats after 6-hydroxy-dopamin lesions of nigrostriatal dopamin system. *Brain Res.*, 1971;24(3):485-93). Dospelí krysy samičky Sprague-Dawley boli znecitlivení pomocou chloralhydrátu a boli im spôsobené jednostranné lézie nigrostriatálneho dopamínového systému infúziou 8 μg 6-hydroxydopamínu HBr (6-OHDA) do pravého mediálneho zväzku predného mozgu. Krysy boli intraperitoneálne (IP) predliečené

hydrochloridom dezipramínu 25 mg/kg, 30 minút pred operáciou pre ochránenie noradrenogénových neurónov, a pargylínom 25 mg/kg IP pre zosilnenie následkov 6-OHDA. Minimálne 3 týždne po operácii bolo zisťované rotačné správanie indukované hydrochloridom apomorfínu 50 µg /kg subkutánne (SC). Pre predkladané experimenty boli použité iba krysy, ktoré vykazovali viac ako 100 protismerných otáčok/hodinu po pôsobení apomorfínu. Rotačné správanie bolo merané použitím automatického rotometrového systému (Rotorat Rotational Activity System, MED Associates, Georgia, Vermont). Anti-parkinsonovská aktivita bola stanovovaná ako schopnosť zlúčeniny zosilniť protismernú rotáciu vyvolanú L-DOPA metylesterom, 10 mg/kg SC, počas 6-hodinovej periódy. Experimenty boli uskutočňované za použitia paradigmatu presahov, kde každá krysa obdržala buď nosič a L-DOPA alebo testovanú zlúčeninu plus L-DOPA v náhodnom poradí. Krysy boli testované v 7-denných intervaloch. V experimentoch, pri ktorých bola zlúčenina testovaná orálne, boli krysy vyhladované po dobu 16 hodín. Štatistické analýzy medzi liečebnými skupinami boli uskutočnené pomocou párového testu. Výsledky boli uvedené v Tabuľke 1 ako minimálna účinná dávka (MED) zlúčeniny (mg/kg) vyžadovaná k vyvolaniu štatisticky významného zvýšenia celkových protismerných rotácií v zrovnaní s krysami, ktoré dostávali iba L-DOPA.

Protokol väzobného stanovenia [³H]-ifenprodilu:

MATERIÁLY a METÓDY

Všetky pufre a činidlá použité pri inkubačných stanoveniach alebo pre rozpustenie liekov boli pripravené použitím vody purifikovanej cez Milli-Q systém reverznej osmózy (Millipore Corp, Bedford, Massachusetts) a ošetrené UV žiarením. Pred použitím pri stanoveniach boli pufre ďalej

prefiltrované cez sterilnú Corning filtračnú jednotku (Corning Glass Works, Corning, New York), obsahujúcu 0,2-mikrónový filter. Pufor použitý pre opláchnutie membrán na filtroch pre stanovenie bol pripravený z prečistenej vody, ale nebol refiltrovaný a nebol skladovaný dlhšie ako 5 dní. Zásobné roztoky liekov (zvyčajne 10 mM) boli rozpustené v 20 mM HEPES-KOH pufri pH 7,4 (pufor pre stanovenie) s prídavkom 1 až 5 μ l ľadového AcOH, ak by bolo treba udržiavať je v roztoku. Pre zásobný roztok bol eliprodil pufrovaný pomocou prídavku 10% DMSO. Všetky ďalšie riedenia zásobných roztokov boli uskutočnené v pufri.

Príprava Membrán

Dôkladne premytá žltohnedo potiahnutá membránová frakcia bola pripravená zo zmrazených predných mozgov dospelých krýs (Zivic-Miller Laboratories, Inc., Zelienople, Pennsylvania) ako bolo popísané skoršie (Coughenour L.L., Cordon, J.J., *J. Pharmacol Exp. Ther.*, 1997;280:584-592) a skladovaná pri -80°C. V deň stanovenia boli pelety resuspendované v 35 ml pufra pre stanovenie pri pH 7,4 za použitia nastavenia 6 Polytronu. Po inkubácii pri 37°C po 30 minút v pretrepávanom vodnom kúpeli bol homogenát odstredený pri 40 000 x g po dobu 10 minút pri 4°C. Pelety boli resuspendované v čerstvom pufri a trikrát centrifugované pred použitím finálnej suspenzie pre stanovenie.

Väzobné Štúdie

Väzba [3H]-Ifenprodilu.

Boli uskutočnené trojnásobné inkubácie o objeme 0,5 ml v 1,3 ml polypropylénových skúmavkách (Marsh Biomedical Products Inc., Rochester, New York) po 2 hodiny pri laboratórnej teplote. Inkubácie obsahovali testovacie činidlá, membrány

(100-200 μg proteínu) a 4 nM [^3H]-ifenprodil v 20 mM HEPES-KOH pufra, pH 7,4 (pufor pre stanovenie). Stanovenia boli zahájené prídavkom membrán. Naviazaný rádioligand bol oddelený filtráciou za zníženého tlaku za použitia Tomtec Mach II, 96-jamkový zberač buniek (Tomtec Inc., Orange, Colorado). Filtrácia bola uskutočnená cez Whatman GF/B filtre zo sklenených vlákien (Whatman Ltd, Maidstone, England), ktoré boli ponorené po dobu aspoň 15 minút v 0,3 % polyetylénimínu a ostali uschnúť na vzduchu. Filtre boli opláchnuté pomocou 3 ml ľadovo chladného pufra pre stanovenie počas 6 sekúnd. Cez filtre bol presávaný vzduch ďalších 10 sekúnd pre odstránenie zvyškovej vlhkosti. Filtračná podložka bola podložená chladnou (-20°C) teflónovou podperou a filtre z jednotlivých jamiek boli oddelené a vložené do Mini Poly-Q fľaštičiek (Beckman Instruments Inc., Fullerton, California) a naplnené 4 ml scintilačného kokteilu (Beckman Ready Protein⁺). Rádioaktivita zadržaná na filtri bola stanovená kvapalnou scintilačnou spektrofotometriou. Nešpecifická väzba bola definovaná ako väzba v prítomnosti 1 mM ifenprodilu. Špecifická väzba bola 90%.

Väzba [^3H]-TCP.

Väzobné stanovenia boli uskutočnené v podstate tak, ako je popísané pre väzbu [^3H]-ifenprodilu. Inkubačné zmesi obsahovali testovacie činidlá 100 až 200 μg proteínu, 2 nM [^3H]-TCP a 10 μM glutamát, glycín a spermidín. Inkubačné zmesi ostali 10 minút, aby bolo zaistené uskutočnenie stanovenia za nerovnovážnych podmienok pre detekciu väzby selektívnej pre NMDA receptory subtypu NR2B. Špecifická väzba bola definovaná ako väzba vytesnená 100 μM (+)MK-801 a bola 90% celkovej väzby.

Analýza údajov.

Väzobné krivky boli štatisticky analyzované pre najlepšie konkurenčné preloženia pre jedno alebo dve miesta za použitia GraphPad Prism softwaru (GraphPad Software Inc., San Diego, California). Normalizované údaje boli preložené pomocou neváženej nelineárnej regresie, aby budú

$$y = \text{Dolný} + \frac{(\text{Horný} - \text{Dolný})}{1 + 10^{X - \text{LogEC}_{50}}}$$

alebo

$$y = \text{Dolný} + (\text{Horný} - \text{Dolný}) \frac{\text{Frakcia-1}}{1 + 10^{X - \text{LogEC}_{50_1}}} + \frac{1 - \text{Frakcia-1}}{1 + 10^{X - \text{LogEC}_{50_2}}}$$

Kontrolné dáta boli vložené ako 100 g a neboli pozmenené žiadne parametre. Inhibičné krivky boli porovnané pomocou ANOVA porovnávacieho bodového testu logIC₅₀ za použitia Dunnettových testov mnohonásobných porovnaní alebo Studentových nepárových, dvojstranných t-testov (GraphPad InStat software).

Materiály.

TCP, [piperidyl-3,4-³H(N)]-(špecifická aktivita, 45-50 Ci/mmol) a ifenprodil, [fenyl-³H]-(špecifická aktivita, 66,2 Ci/mmol) boli zakúpené od Dupont NEN Research Products (Boston, Massachusetts). Ifenprodil tartarát, trifluperidol hydrochlorid a GBR-12909 dihydrochlorid boli zakúpené od Research Biochemicals International (Natick, Massachusetts). Spermidin trihydrochlorid bol zakúpený od United States

Biochemical Corp. (Cleveland, Ohio). HEPES, glutamát a glycín boli zakúpené od Sigma Chemical Co, (St. Louis, Missouri). Haloperidol bol získaný od McNeil Laboratories (Raritan, New Jersey) alebo Research Biochemicals International. Eliprodil bol syntetizovaný Thomasom Malonom (Parke-Davis Pharmaceutical Research, Ann Arbor, Michigan) a (+)MK-801 bol syntetizovaný Leonardom Lescoskym (Parke-Davis Pharmaceutical Research, Ann Arbor, Michigan).

TABULKA 1

Príklad	NR1A/NR2B Oocyt IC ₅₀ (μM)	[³ H]Ifenprodil IC ₅₀ (μM)	6-OHDA MED (mg/kg)
1	0,03	0,004	30 (aktívny)
2	0,10	0,040	10,0 (aktívny)
3	0,10	0,034	10,0 (aktívny)
4a	0,02	0,007	10,0 (inaktívny)
5a	0,02	0,004	
5b		0,021	
6		0,009	
7	0,09	0,037	
8	0,02		
9	0,06	0,015	
10	0,11	0,049	
11a	55,00	>1	
11b	10	>1	
12	70	22,5	
13a	0,08	0,038	
13b	0,02	0,005	
14		0,128	

TABULKA 1 (pokračovanie)

Príklad	NR1A/NR2B Oocyt IC ₅₀ (μM)	[³ H] Ifenprodil IC ₅₀ (μM)	6-OHDA MED (mg/kg)
15	0,46	0,095	
16	2,50	1,730	
17		0,010	10 (aktívny)
18	0,065	0,009	10 (aktívny)
19		0,185	
20		0,025	10 (aktívny)
21		0,016	10 (aktívny)
22		0,053	10 (aktívny)
23		0,038	10 (aktívny)
24b		0,014	
25		0,079	10 (aktívny)
26		0,188	
27		0,132	
28		0,184	
29		0,018	
30		0,219	
31		0,465	
32		0,158	
33		>1 μM	
34		0,152	
35		0,170	
36b		>1 μM	

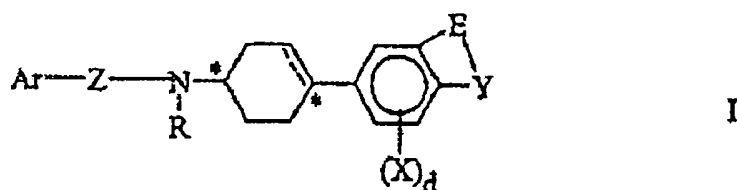
Príklad	NR1A/NR2B Oocyt IC ₅₀ (μM)	[³ H] Ifenprodil IC ₅₀ (μM)	6-OHDA MED (mg/kg)
15	0,46	0,092	
16	2,50	1,730	
17		0,010	10 (aktívny)
18	0,065	0,009	10 (aktívny)
19		0,185	
20		0,025	30 (aktívny)
21		0,016	10 (aktívny)
22		0,053	10 (aktívny)
23		0,038	10 (aktívny)
24b		0,014	
25		0,079	10 (aktívny)
26		0,188	
27		0,132	
28		0,184	
29		0,018	
30		0,219	
31		0,465	
32		0,158	
33		>1 μM	
34		0,152	
35		0,170	
36b		>1 μM	

TABULKA 1 (pokračovanie)

Priklad	NR1A/NR2B Oocyt IC ₅₀ (μM)	[³ H] Ifenprodil IC ₅₀ (μM)	6-OHDA MED (mg/kg)
37b		0,032	
38b		0,007	
39b		0,037	
40b		0,029	
41b		0,068	
42b		0,980	
43b		0,056	
44b		0,007	
45b		0,007	
46b		0,009	
47b		0,015	
48b		0,020	
49b		0,022	
50b		0,351	
51b		0,550	
52b		0,003	
53		0,002	
54		0,034	
55		0,005	
56		0,071	
57		0,006	
58		0,357	

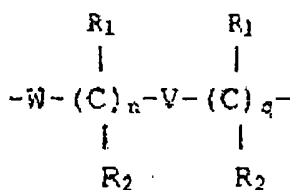
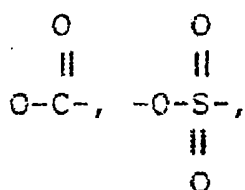
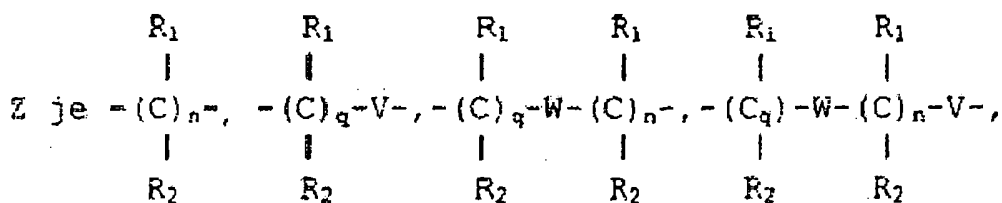
PATENTOVÉ NÁROKY

1. Bicyklické substituované cyklohexylamíny vzorca I a ich farmaceuticky prijateľné soli



kde:

Ar je substituovaný 1 až 3 krát alebo nesubstituovaný aryl alebo substituovaný 1 až 3 krát alebo nesubstituovaný heteroaryl, ktorého heteroaryl zostáva z 5 až 14 atómov majúcich od 1 do 2 heteroatómov vybraných z N, O, a S, kde substituenty sú vybrané zo skupín F, Cl, Br, I, OH, NH₂, SH, CN, NO₂, OCH₃, OC(O)CH₃, CF₃, OCH₂CH₂OH, NHC(O)CH₃, NHCH₃ alebo N(CH₃)₂;



alebo

$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \end{array}$$

kde V je $-(\text{CH}_2)_n-$, $-\text{C}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$,
alebo

$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \end{array}$$

W je $-(\text{CH})_n-$, $-\text{C}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$,
alebo

entgegen alebo zusammen $-\text{CH}(\text{R}_1) = \text{CH}(\text{R}_2) -$,

d je celé číslo od 0 až 2;

n je celé číslo od 1 až 6;

q je celé číslo od 0 až 6;

R_1 a R_2 sú nezávisle vybrané zo skupiny zostávajúcej z vodíka, alkylu, OH, hydroxyalkylu, aminoalkylu, aralkylu alebo $\text{N}(\text{R}_4)(\text{R}_5)$ kde R_4 a R_5 sú nezávisle vybrané z vodíka, alkylu, aralkylu, heteroarylu, heteroaralkylu, aminoalkylu, hydroxyalkylu a tioalkylu;

R je vodík, alkyl, $\text{C}(\text{O})\text{R}_6$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}_6$, $\text{C}(\text{O})\text{NHR}_6$, $-\text{alkyl}-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, aralkyl, $(\text{C}_3-\text{C}_7$ cykloalkyl)-alkyl, hydroxyalkyl, aminoalkyl, amino(hydroxy)alkyl, karboxyalkyl, heteroaralkyl, alkenylalkyl alebo OH kde R_6 je alkyl alebo aralkyl;

X je nezávisle vybraté z vodíka alebo skupiny viažucej elektrón;

E-Y- je

$-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{H})-$,

$-(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{H})-$,

$-\text{CH}=\text{N}-\text{N}(\text{H})$,

$-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-$,

$-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{H})-$,

$-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{N}(\text{H})-$,

$-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{H})-$,

$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{OH})-$,
 $-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}(\text{OH})-$,
 $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-$,
 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$,
 $-\text{N}=\text{CH}-\text{N}(\text{H})-$,
 $-\text{N}(\text{H})-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{H})-$,
 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$,
 $-\text{S}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$,
 $-\text{O}-\text{N}=\text{CH}(\text{OH})-$,
 $-\text{S}-\text{N}=\text{CH}(\text{OH})-$,
 $-\text{N}=\text{N}-\text{N}(\text{H})-$,
 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{C}(\text{OH})-$,
 $-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}(\text{OH})-$,
 $-(\text{CH}_2)_2-\text{S}(\text{O})-\text{N}(\text{H})-$,
 $-(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{H})-$,
 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{H})-$,
 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{N}=\text{C}(\text{OH})-$,
 $-\text{CH}=\text{N}-\text{NH}-\text{C}(\text{O})$,
 $-\text{CH}=\text{N}(\text{O})-\text{N}=\text{C}(\text{OH})-$,
 $-\text{N}(\text{H})-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{H})-\text{C}(\text{O})$,
 $-\text{N}=\text{CH}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$,
 $-\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$,
 $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$, alebo
 $-\text{N}(\text{H})-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{H})-$;

- označuje jednoduchú alebo dvojité väzbu; a

* označuje cis alebo trans alebo ich zmes.

2. Zlúčeninu podľa patentového nároku 1 kde:

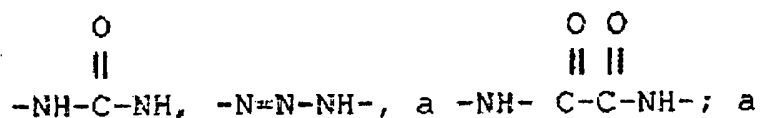
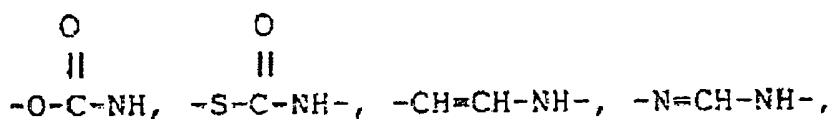
X je nezávisle vybrané z vodíka alebo skupiny viažucej elektrón vybrané zo skupiny zostávajúcej z halogénu, nitro, kyano, aminoalkylu CE_3 , $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ a haloalkylu.

3. Zlúčenina patentového nároku 1 kde:

Ar je nesubstituovaný alebo substituovaný fenyl;

X je nezávisle vybrané z vodíka alebo skupiny viažucej elektrón vybranej zo skupiny zostávajúcej z halogénu, nitro, kyano, aminoalkylu, CF_3 , $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ a haloalkylu;

-E-Y- je vybrané z



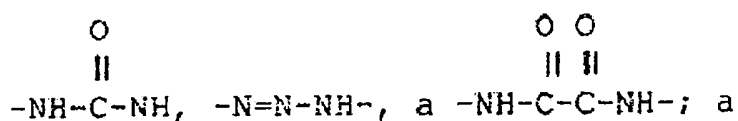
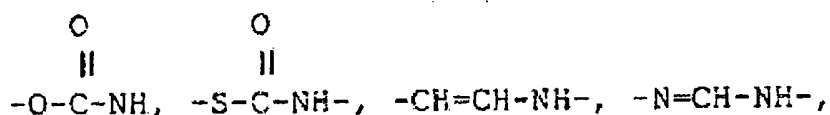
* označuje trans.

4. Zlúčenina podľa patentového nároku 1 kde: Ar je nesubstituovaný alebo substituovaný fenyl;

Z je skupina, ktorej pomocou sú Ar a dusíkový atóm vo Vzorci I oddelené 2 až 4 atómami

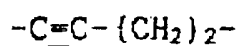
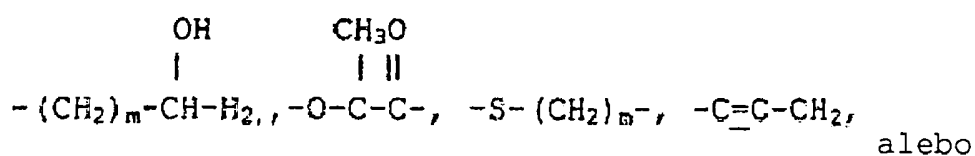
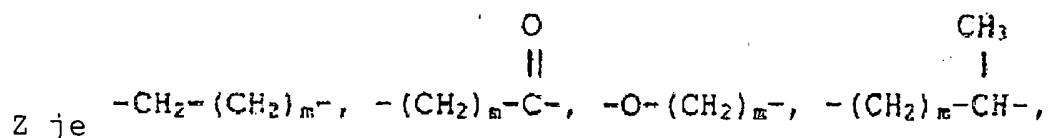
X je nezávisle vybrané z vodíka alebo skupiny viažucej elektrón, vybranej zo skupiny zostávajúcej z halogénu, nitro, kyano, aminoalkylu, CF_3 , $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ a haloalkylu;

-E-Y- je vybrané z



* označuje trans.

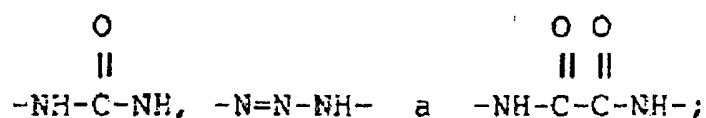
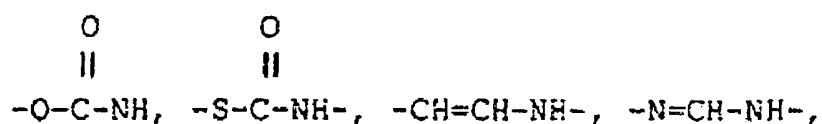
5. Zlúčenina podľa patentového nároku 1 kde: Ar je nesubstituovaný alebo substituovaný fenyl;



kde m je celé číslo 2 alebo 3;

R je vodík, $\text{H}_2\text{NC}(\text{O})$ alkyl, alkenylalkyl, metyl, heteroaralkyl, $(\text{C}_3\text{-C}_7 \text{ cykloalkyl})$ alkyl alebo $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$;

-E-Y- je vybrané z



X je vodík; a

* označuje trans.

6. Zlúčenina podľa patentového nároku 1 vybraná z::

6-[trans-4-(3-Fenylpropylamino)cyklohexyl]-3H-benzoxazol-2-ón;

6-{trans-4-[2-(4-Fluórfenoxy)etylaminocyklohexyl]}-3H -
benzoxazol-2-ón;

6-[trans-4-(2-Fenoxyetylaminocyklohexyl)]-3H-benzoxazol-2-
ón;

6-{trans-4-[3-(4-Fluórfenyl)propylaminocyklohexyl]}-3H-
benzoxazol-2-ón;

6-{cis-4-[3-(4-Fluórfenyl)propylaminocyklohexyl]}-3H-
benzoxazol-2-ón;

6-[trans-4-(2-Fenylsulfanyletylaminocyklohexyl)]-3H-
benzoxazol-2-ón;

6-[cis-4-(2-Fenylsulfanyletylaminocyklohexyl)]-3H-
benzoxazol-2-ón;

6-[4-(3-Fenylpropylaminocyklohex-1-enyl)]-3H-benzoxazol-2-
ón;

6-{trans-4-[2-(4-Fluórfenylsulfanyl)etylaminocyklohexyl]}
3H-benzoxazol-2-ón;

6-{trans-4-[(R)-1-Metyl-3-Fenylpropylaminocyklohexyl]}-3H-
benzoxazol-2-ón;

6-{trans-4-[(S)-1-Metyl-3-Fenylpropylaminocyklohexyl]}-3H-
benzoxazol-2-on;

6-{trans-4-[(1S,2S)-2-Hydroxy-2-(4-metoxifenyl)-1-
metyletylaminocyklohexyl]}-3H-benzoxazol-2-ón;

6-{cis-4-[(1S,2S)-2-Hydroxy-2-(4-metoxifenyl)-1-
metyletylaminocyklohexyl]}-3H-benzoxazol-2-ón;

6-{trans-4-[(1S,2R)-2-Hydroxy-1-metyl-2-
fenyletylaminocyklohexyl]}-3H-benzoxazol-2-ón;

6-[cis-4-(3-p-Tolylpropylaminocyklohexyl)]-3H-benzoxazol-
2-ón;

6-[trans-4-(3-p-Tolylpropylaminocyklohexyl)]-3H-
benzoxazol-2-ón;

6-[trans-4-(2-Benzénsulfinyletylaminocyklohexyl)]-3H-
benzoxazol-2-ón;

6-[trans-4-(2-Benzénsulfonyletylaminocyklohexyl)]-3H-
benzoxazol-2-ón;

6-[trans-4-[Metyl(3-fenylpropyl)amino]cyklohexyl]-3H-benzoxazol-2-ón;

6-{trans-4-[3-(4-Fluórfenyl)propyl]metylamino}cyklohexyl)-3H-benzoxazol-2-ón;

6-(cis-4-[3-(4-Fluórfenyl)propyl]metylamino}cyklohexyl)-3H-benzoxazol-2-ón;

6-{trans-[4-(2-Metyl-3-fenylpropylamino)cyklohexyl]}-3H-benzoxazol-2-ón;

6-{trans-4-[Metyl(2-metyl-3-fenylpropyl)amino]cyklohexyl)-3H-benzoxazol-2-ón;

6-{trans-[4-(3-Fenyl-prop-2-ynylamino)cyklohexyl]}-3H-benzoxazol-2-ón;

6-{trans-4-[Metyl(3-fenylprop-2-ynyl)amino]cyklohexyl)-3H-benzoxazol-2-ón;

6-{trans-4-[2-(4-Fluórfenylsulfanyletyl)metylamino]cyklohexyl)-3H-benzoxazol-2-ón;

6-{trans-4-[3-(4-Trifluórmetylfenyl)propylamino]cyklohexyl}3H-benzoxazol-2-ón;

6-{trans-4-[Metyl-3-(p-tolylpropyl)amino]cyklohexyl)-3H-benzoxazol-2-ón;

6-{trans-4-[Metyl(2-fenoxyethyl)amino]cyklohexyl)-3H-benzoxazol-2-ón;

6-{trans-4-[Metyl-3-(4-trifluórmetylfenyl)propylamino]cyklohexyl)-3H-benzoxazol-2-ón;

6-{trans-4-[3-(2,4-Difluórfenyl)propylamino]cyklohexyl)-3H-benzoxazol-2-ón;

6-(trans-4-[[3-(2,9-Difluórfenyl)propyl]metylamino]cyklohexyl)-3H-benzoxazol-2-ón;

6-(trans-4-([3-(4-Izopropylfenyl)propyl]metylamino)cyklohexyl)-3H-benzoxazol-2-ón;

6-(trans-[[3-(4-Izobutylfenyl)propyl]metylamino]cyklohexyl)-3H-benzoxazol-2-ón;

6-(*trans*-4-{ [Etyl-[3-(4-fluórfenyl propyl)]metylamino]cyklohexyl}-3*H*-benzoxazol-2-ón;

6-{*trans*-4-{Etyl-[3-(4-trifluórmetylfenyl)propyl]amino]cyklohexyl}-3*H*-benzoxazol-2-ón;

6-{*trans*-4-(Etyl-[(*R*)-1-metyl-3-fenylpropyl]amino]cyklohexyl)-3*H*-benzoxazol-2-ón;

6-{*trans*-4-{Etyl-[(*S*)-1-metyl-3-fenylpropyl]amino]cyklohexyl)-3*H*-benzoxazol-2-ón;

6-{*trans*-4-[[3-(4-Fluórfenyl)propyl]-(2-hydroxyetyl)amino]cyklohexyl}-3*H*-benzoxazol-2-ón;

6-{*trans*-4-[Cyklopropylmetyl-(3-(4-fluórfenyl)propyl]amino]cyklohexyl)-3*H*-benzoxazol-2-ón;

6-{*trans*-4-[[3-(4-Fluórfenyl)propyl]furán-3-ylmetylamino]cyklohexyl)-3*H*-benzoxazol-2-ón;

6-(*trans*-4-{Allyl-[3-(4-Fluórfenyl)propyl]amino]cyklohexyl)-3*H*-benzoxazol-2-ón;

6-(*trans*-4-{ [3-(4-Fluórfenyl)propyl]izobutylamino]cyklohexyl)-3*H*-benzoxazol-2-ón;

6-(*trans*-4-{(2-Aminoetyl)-[3-(4-fluórfenyl)propyl]amino]cyklohexyl)-3*H*-benzoxazol-2-ón;

2- { [3-(4-Fluórfenyl)propyl]-[4-(2-oxo-2,3-dihydrobenzoxazol-6-yl)-cyklohexylamino]acetamid;

(*S*)-6- {*trans*-4-[1 -(4-Fluórfenylsulfanyl)pentán-2ylamino]cyklohexyl} -3-*H*-benzoxazol-2-ón;

(*S*)-6-{*trans*-4-[Etyl(1-(4-fluórfenylsulfanyl)pentán-2yl)amino]cyklohexyl}-3*H*-benzoxazol-2-ón;

6-[*trans*-4-(3-Fenylbutylamino)cyklohexyl]-3*H*-benzoxazol-2-ón;

6-[*trans*-4-(Metyl-3-fenylbutylamino)cyklohexyl]-3*H*-benzoxazol-2-ón;

6-*trans*-4-[[3 -(4-Chlórfenyl)propylamino]cyklohexyl]-3*H*-benzoxazol-2-ón;

6-(*trans*-4-{[3-(4-Chlórfenyl)propyl]metylamino]cyklohexyl)-3*H*-benzoxazol-2-ón;

6-(trans-4-([3-(2,4-Dichlórfenyl)propyl]metylamino)
cyklohexyl)-3H-benzoxazol-2-ón;

6-(trans-4-([3-(3,5-Difluórfenyl)propylamino]cyklohexyl)-
3H-benzoxazol-2-ón;

6-(trans-4-([3-(3,5-Difluórfenyl)propyl]metylamino)
cyklohexyl)-3H-benzoxazol-2-ón;

6-(trans-4-[3-(3,4-Difluórfenyl)propylamino]cyklohexyl)-
3H-benzoxazol-2-ón;

6-(trans-4-([3-(3,4-Difluórfenyl)propyl]metylamino)
cyklohexyl)-3 H-benzoxazol-2-ón;

6-(trans-4-([3-(2,3,4-Trifluórfenyl)propyl]metylamino)
cyklohexyl)-3H-benzoxazol-2-ón;

6-(4-([3-(trans-4-
Dimeylaminofenyl)propyl]metylamino)cyklohexyl)-3H-benzoxazol-
2-ón;

6-(trans-4-([3-(2,4,6-Trifluórfenyl)propyl]metylamino)
cyklohexyl)-3H-benzoxazol-2-ón;

6-(trans-4-(3-(2,4-Dimetylfenyl)propylamino]cyklohexyl)-
3H-benzoxazol-2-ón;

6-(trans-(4-[Metyl(2,4-
dimetylfenylpropyl) amino]cyklohexyl)) 3H-benzoxazol-2-on;

6-(trans-4-[3-(2-Chlór-4-
fluórfenyl)propylamino]cyklohexyl) 3H-benzoxazol-2-ón;

6-(trans-4-([3-(2-Chlór-4-
fluórfenyl)propyl]metylamino)cyklohexyl)-3H-benzoxazol-2-ón;

6-(trans-4-(3-(4-Chlór-2-fluórfenyl)propylamino]cyklohexyl) 3H-
benzoxazol-2-ón;

6-(trans-4-([3-(4-Chlór-2-
fluórfenyl)propyl]metylamino)cyklohexyl)-3H-benzoxazol-2-ón;

6-(trans-4-(3-(4-Fluór-2-
metylfenyl)propylamino]cyklohexyl) 3H-benzoxazol-2-ón;

6-(trans-(4-[Metyl(4-fluór-2-metylfenylpropyl) amino]
cyklohexyl))-3H-benzoxazol-2-ón;

6-{trans-4-(3-(3-Fluór-2-metylfenyl)propylamino)ciklohexyl}-3H-benzoxazol-2-ón;

6-(trans-4-([3-(3-Fluór-2-metylfenyl)propyl]metylamino)ciklohexyl)-3H-benzoxazol-2-ón;

6-(trans-4-[3-(2-Fluórfenyl)propylamino)ciklohexyl]-3H-benzoxazol-2-ón;

6-(trans-4-([3-(2-Fluórfenyl)propyl]metylamino)ciklohexyl)-3H-benzoxazol-2-ón;

6-(trans-4-[3-(3-Fluórfenyl)propylamino)ciklohexyl]-3H-benzoxazol-2-ón;

6-(trans-4-([3-(3-Fluórfenyl)propyl]metylamino)ciklohexyl)-3H-benzoxazol-2-ón;

6-{trans-4-[(3-Cyklohexylpropyl)amino]ciklohexyl}-3H-benzoxazol-2-ón;

6-{trans-4-[(3-Cyklohexylpropyl)metylamino]ciklohexyl}-3H-benzoxazol-2-ón;

6-{trans-4-[4-(3-Tiofén-3-yl)propylamino]ciklohexyl}-3H-benzoxazol-2-ón;

6-{trans-4-([3-(3-Tiofén-3-yl)propyl]metylamino)ciklohexyl}-3H-benzoxazol-2-ón;

6-{trans-4-[Metyl(3-tiazol-2-ylpropyl)amino]ciklohexyl}-3H-benzoxazol-2-ón;

6-{trans-4-{Metyl-[2-(metylfenylamino)etyl]amino}ciklohexyl)-3H-benzoxazol-2-ón;

N-(2-{Metyl-[4-(2-oxo-2,3-dihydrobenzoxazol-6-yl)ciklohexyl]amino}-etyl)benzamid;

N-{2-[4-(2-Oxo-2,3-dihydrobenzoxazol-6-yl)ciklohexylamino]etyl}benzamid;

6-(trans-4-[3-(4-Fluórfenyl)propylamino]ciklohexyl)-3H-benzotiazol-2-ón;

3-(4-Fluórfenyl)-N-metyl-N-[trans-4-(2-oxo-2,3-dihydrobenzoxazol-6-yl)ciklohexyl]propionamid;

6-(trans-4-([3-(4-Fluórfenyl)propyl]metylamino)ciklohexyl)-3H-benzotiazol-2-ón;

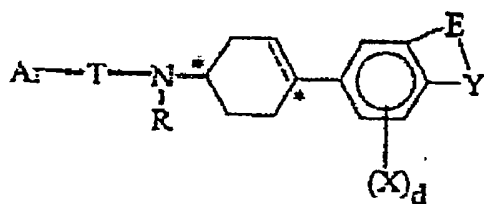
5-{trans-4-[3-(4-Fluórfenyl)propylamino]cyklohexyl}-1,3-dihydrobenzimidazol-2-ón;

5-(trans-4-{[3-(4-Fluórfenyl)propyl]metylamino}cyklohexyl)-1,3-dihydrobenzimidazol-2-ón;

6-(4-{[3-(4-Fluórfenyl)propyl]metylamino}cyklohexyl)-5-metyl-3H-benzoxazol-2-ón; a

6-(trans-4-{[3-(4-Fluórfenyl)propyl]metylamino}cyklohexyl)-5-metoxý-3H-benzoxazol-2-ón.

7. Zlúčenina Vzorca II



II

alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ kde:

Ar je substituovaný 1 až 3 krát alebo nesubstituovaný aryl alebo substituovaný 1 až 3 krát alebo nesubstituovaný heteroaryl, ktorý ako taký heteroaryl je od 5 do 14 atómov majúcich od 1 do 2 heteroatómov, ktoré sú vybraté z N, O, a S, kde substituenty sú vybraté zo skupín F, Cl, Br, I, OH, NH₂, SH, CN, NO₂, OCH₃, OC(O)CH₃, CF₃, OCH₂CH₂OH, NHC(O)CH₃, NHCH₃, alebo N (CH₃)₂;

E-Y- je vybrané zo skupín zostávajúcich z

-CH=CH-N(H)-,

-(CH₂)₂-N(H)-,

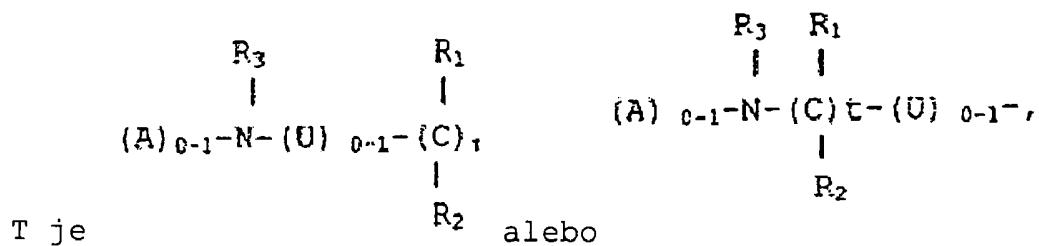
-CH=N-N(H),

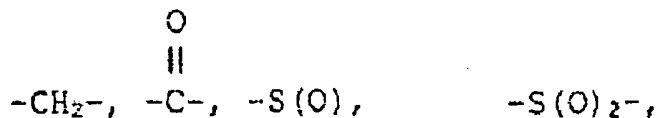
-C(O)-CH₂-N(H)-,

-CH₂-C(O)-N(H)-,

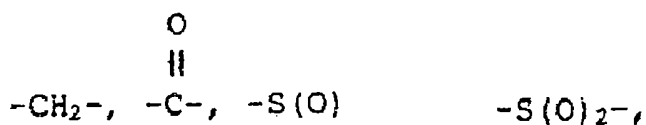
-CH₂-S(O)-N(H)-,

$-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{H})-$,
 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{OH})$,
 $-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}(\text{OH})-$,
 $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-$,
 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$,
 $-\text{N}=\text{CH}-\text{N}(\text{H})-$,
 $-\text{N}(\text{H})-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{H})-$,
 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$,
 $-\text{S}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$,
 $-\text{O}-\text{N}=\text{CH}(\text{OH})-$,
 $-\text{S}-\text{N}=\text{CH}(\text{OH})-$,
 $-\text{N}=\text{N}-\text{N}(\text{H})-$,
 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{C}(\text{OH})-$,
 $-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}(\text{OH})-$,
 $-(\text{CH}_2)_2-\text{S}(\text{O})-\text{N}(\text{H})-$,
 $-(\text{CH}_2)_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{H})-$,
 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{H})-$,
 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{N}=\text{C}(\text{OH})-$,
 $-\text{CH}=\text{N}-\text{NH}-\text{C}(\text{O})$,
 $-\text{CH}=\text{N}(\text{O})-\text{N}=\text{C}(\text{OH})-$,
 $-\text{N}(\text{H})-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{H})-\text{C}(\text{O})$,
 $-\text{N}=\text{CH}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$,
 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$,
 $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$, alebo
 $-\text{N}(\text{H})-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{H})-$;





kde U je alebo



A je alebo

t je celé číslo od 1 do 3,

R_1 a R_2 sú nezávisle vybraté z vodíka, alkylu, OH, hydroxyalkylu, aminoalkylu, tioalkylu, arylu, aralkylu, heteroarylu, heteroaralkylu, guanidinyly, (aminokarbonyl)alkylu-, karboxyalkylu-, (metyltio)-alkylu alebo $N(R_4)(R_5)$, kde R_4 a R_5 sú nezávisle vybraté z vodíka, alkylu, aralkylu, heteroarylu, heteroaralkylu, ureidoalkylu, aminoalkylu, hydroxyalkylu, alebo tioalkylu;

R_3 je vodík, alkyl, OH, alebo aralkyl;

R je vodík, alkyl, $C(O)R_6$, $C(O)OR_6$, $C(O)NHR_6$, alkyl- CO_2NH_2 , aralkyl, hydroxyalkyl, (C_3 - C_7 cykloalkyl) alkyl, aminoalkyl, amino(hydroxy)alkyl, karboxyalkyl, heteroaralkyl, alkenylalkyl, alebo OH kde R_6 je alkyl alebo aralkyl;

X je nezávisle vybraté z vodíka alebo zo skupiny viažucej elektrón; a

- označuje jednoduchú alebo dvojité väzbu; a

* označuje cis alebo trans alebo ich zmes.

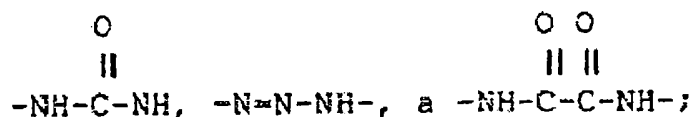
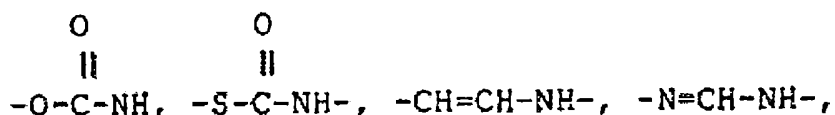
8. Zlúčenina podľa patentového nároku 7 kde:

X je nezávisle vybrané z vodíka alebo skupiny viažucej elektrón vybrané zo skupiny zostávajúcej z halogénu, nitro, kyano, aminoalkylu, CF_3 , $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, a haloalkylu.

9. Zlúčenina podľa patentového nároku 7 kde: Ar je nesubstituovaný alebo substituovaný fenyl;

X je nezávisle vybrané z vodíka alebo skupiny viažucej elektrón, vybranej zo skupiny zostávajúcej z halogénu, nitro, kyano, aminoalkylu, CF_3 , $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ a haloalkylu;

-E-Y- je vybrané z



a * označuje trans.

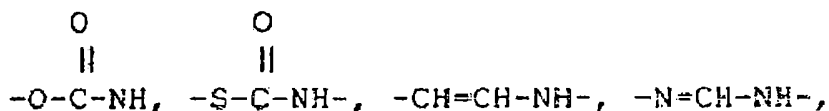
10. Zlúčenina podľa patentového nároku 7 kde:

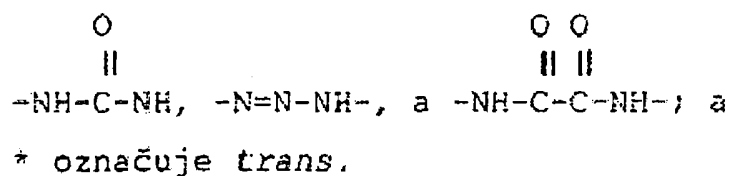
Ar je nesubstituovaný alebo substituovaný fenyl;

Ar a dusíkový atóm nesúci R sú oddelené 3 alebo 4 atómami;

X je nezávisle vybrané z vodíka alebo skupiny viažucej elektrón, vybranej zo skupiny zostávajúcej z halogénu, nitro, kyano, aminoalkylu, CF_3 , $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, a haloalkylu.

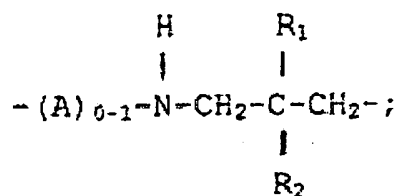
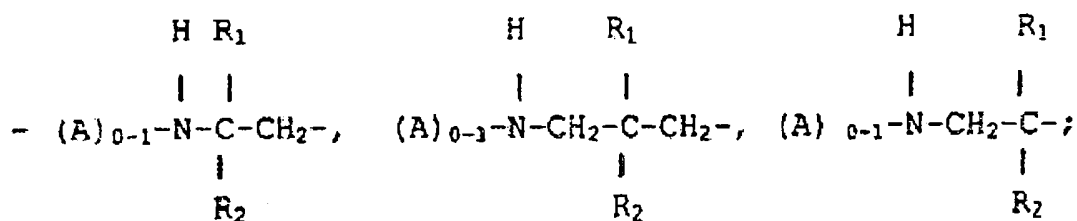
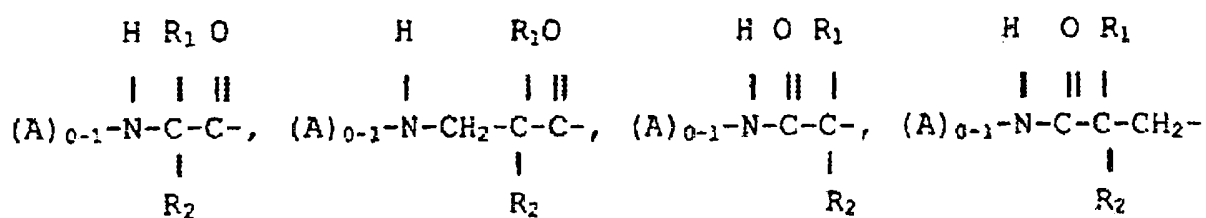
-E-Y- je vybrané z





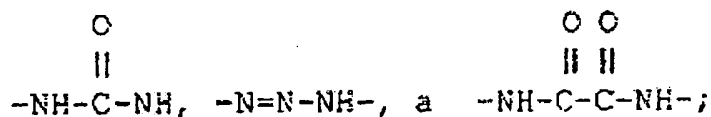
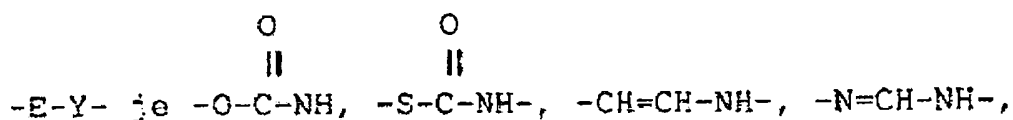
11. Zlúčenina podľa patentového nároku 7, kde
Ar je nesubstiovaný alebo substituovaný fenyl;

T je



alebo

R je vodík, alkenylalkyl, $\text{H}_2\text{NC}(\text{O})$ alkyl, metyl, heteroalkyl,
(C_3 - C_7 cykloalkyl, alebo $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$;



X je vodík; a

* označuje *trans*

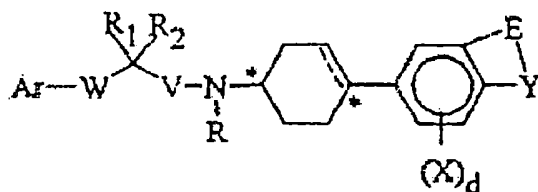
12. Zlúčenina podľa patentového nároku 7 vybraná z:

6-[*trans*-4-(2-Fenylaminoethylamino)cyklohexyl]-3*H*-benzoxazol-2-ón;

a

N-(2-{Metyl[4-(2-oxo-2,3 -dihydrobenzoxazol-6-yl)cyklohexyl]amino}-etyl)benzamidu.

13. Zlúčenina Vzorca III



III

alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ kde:

Ar je substituovaný 1 až 3 krát alebo nesubstituovaný aryl alebo substituovaný 1 až 3 krát alebo nesubstituovaný heteroaryl, ktorý ako taký heteroaryl je od 5 do 14 atómov majúcich od 1 do 2 heteroatómov sú vybraté z N, O, a S, kde substituenty sú vybraté zo skupín F, Cl, Br, I, OH, NH₂, SH, CN, NO₂, OCH₃, OC(O)CH₃, CF₃, OCH₂CH₂OH, NHC(O)CH₃, NHCH₃, alebo N (CH₃)₂;

E-Y- je vybrané zo skupiny zostávajúcej z

-CH=CH-N(H)-,
-(CH₂)₂-N(H)-,
-CH=N-N(H),
-C(O)-CH₂-N(H)-,
-CH₂-C(O)-N(H)-,
-CH₂-S(O)-N(H)-,
-CH₂-S(O)₂-N(H)-,
-CH=CH-CH(OH),
-(CH₂)₂-CH(OH)-,
-C(O)-CH₂-C(O)-,
-C(O)-NH-C(O)-,
-N=CH-N(H)-,
-N(H)-C(O)-N(H)-,
-O-C(O)-NH-,
-S-C(O)-NH-,
-O-N=CH(OH)-,
-S-N=CH(OH)-,
-N=N-N(H)-,
-CH=CH-CH=C(OH)-,
-(CH₂)₃-CH(OH)-,
-(CH₂)₂-S(O)-N(H)-,
-(CH₂)₂-S(O)₂-N(H)-,
-CH=CH-C(O)-N(H)-,
-C(O)-NH-N=C(OH)-,
-CH=N-NH-C(O),
-CH=N(O)-N=C(OH)-,
-N(H)-C(O)-N(H)-C(O),
-N=CH-C(O)-NH-,
-O-CH₂-C(O)-NH-,
-S-CH₂-C(O)-NH-, alebo
-N(H)-C(O)-C(O)-N(H)-

$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -(\text{CH}_2)_n-, -\text{C}-, -\text{S}(\text{O}) \end{array} \quad \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{S}(\text{O})_2, \end{array}$$
 V je alebo

$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -(\text{CH}_2)_n-, -\text{C}-, -\text{S}(\text{O}), -\text{S}(\text{O})_2-, -\text{O}-, -\text{S}-, -\text{C}=\text{C}-, \end{array}$$
 W je

Entgegen alebo zusammen $-\text{CH}(\text{R}_1)=\text{CH}(\text{R}_2)-$

d je celé číslo od 0 do 2;

n je celé číslo od 1 do 6;

q je celé číslo od 0 do 6;

R_1 a R_2 sú nezávisle vybrané zo skupiny zostávajúcej z vodíka, alkylu, OH, hydroxyalkylu, aminoalkylu, aralkylu alebo $\text{N}(\text{R}_4)(\text{R}_5)$ kde R_4 a R_5 sú nezávisle vybrané z vodíka, alkylu, aralkylu, heteroarylu, heteroaralkylu, aminoalkylu, hydroxyalkylu a tioalkylu;

R je vodík, alkyl, $\text{C}(\text{O})\text{R}_6$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}_6$, $\text{C}(\text{O})\text{NHR}_6$, alkyl- $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, aralkyl, $(\text{C}_3-\text{C}_7$ cykloalkyl) alkyl, aminoalkyl, amino(hydroxy)alkyl, karboxyalkyl, heteroaralkyl, alkenylalkyl, alebo OH kde R_6 je alkyl alebo aralkyl;

X je nezávisle vybraté z vodíka alebo zo skupiny viažucej elektrón;

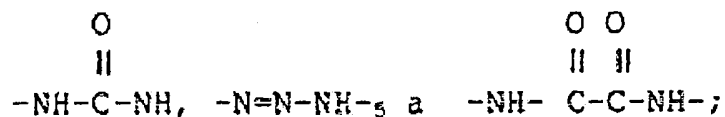
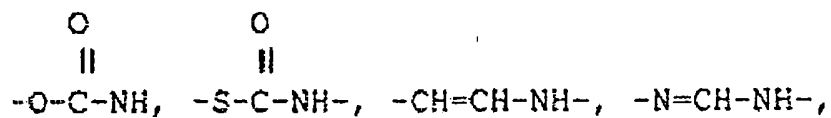
- označuje jednoduchú alebo dvojitú väzbu; a

* označuje cis alebo trans alebo ich zmes.

8. Zlúčenina podľa patentového nároku 7 kde:

X je nezávisle vybrané z vodíka alebo skupiny viažucej elektrón vybranej zo skupiny zostávajúcej z halogénu, nitro, kyano, aminoalkylu, CF_3 , $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, a haloalkylu;

-E-Y- je vybrané z



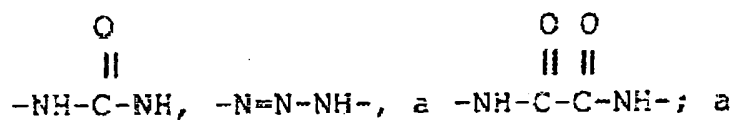
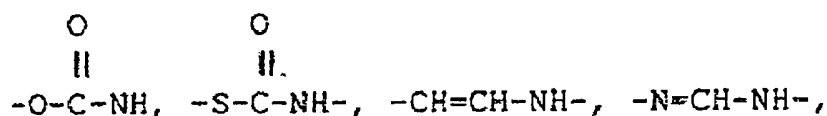
a * označuje cis.

15. Zlúčenina podľa patentového nároku 3 kde:

Ar je nesubstituovaný alebo substituovaný fenyl;

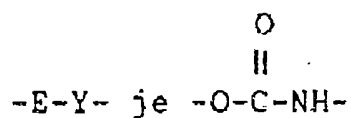
X je nezávisle vybrané z vodíka alebo skupiny viažucej elektrón, vybranej zo skupiny zostávajúcej z halogénu, nitro, kyano, aminoalkylu, CF_3 , $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, a haloalkylu;

-E-Y- je vybrané z

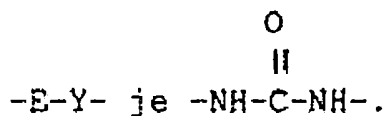


a * označuje trans.

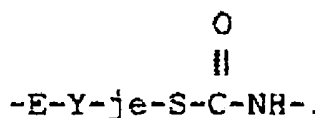
16. Zlúčenina patentového nároku 1, 7 alebo 3 kde:



17. Zlúčenina patentového nároku 1, 7, alebo 3 kde:



18. Zlúčenina patentového nároku 1, 7, alebo 3 kde:



19. Farmaceutická zmes použiteľná pre liečbu porúch vyvolaných selektívnym zablokovaním subtypov receptorov N-metyl-D-aspartátu, podľa voľby poruchy ako mŕtvica, mozgová ischémia, trauma, hypoglykémia, neurodegeneratívne poruchy, úzkosť, depresia, migrénová bolesť hlavy, kŕče, strata sluchu spôsobená aminoglykozidovými antibiotikami, psychóza, glaukóm, CMV retinitída, znížená vnímavosť k opiátom a kontrola abstinenčných príznakov, chronická bolesť alebo neschopnosť udržať moč zmesi, zahrnujúca farmaceuticky prijateľný nosič alebo riedidlo a terapeuticky účinné množstvo aspoň jednej zlúčeniny patentového nároku 1, patentového nároku 7, alebo patentového nároku 3.

20. Farmaceutická zmes podľa patentového nároku 19, kde neurodegeneratívna porucha je Parkinsonova choroba.

21. Farmaceutická zmes podľa patentového nároku 19, ďalej zahrnujúca agonistu alebo prekursor dopamínu v množstve účinnom pre liečbu Parkinsonovej choroby.

22. Spôsob pre liečbu porúch vyvolaných selektívnym zablokovaním subtypov receptora N-metyl-D-aspartátu u cicavcov, ktorí ním trpí, čo zahŕňa podávanie v jednotkovej dávkovacej forme aspoň jednej zlúčeniny predstavovanej vzorcom I patentového nároku 1 alebo vzorcom II patentového nároku 7 alebo vzorcom III patentového nároku 3.

23. Spôsob podľa patentového nároku 22, kde porucha je Parkinsonova choroba.

24. Spôsob podľa patentového nároku 22, ďalej zahrnujúci podávanie akékoľvek zlúčeniny Vzorca I-III v jednotkovej dávkovacej forme cicavcovi trpiacemu Parkinsonovou chorobou.